UNIVERSITÉ DE GENÈVE ET DE LAUSANNE

Section des sciences pharmaceutiques

Pharmacie Hospitalière

FACULTÉ DES SCIENCES

Prof. Pascal Bonnabry,

directeur de thèse

Facteur humain, performance, sécurité et qualité : une association envisageable pour la production de chimiothérapie ?

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de Docteur ès Science, mention Sciences Pharmaceutiques

par

Laurent Carrez

de

Genève (Suisse)

Thèse N°5212

Genève,
Centre d'édition des Hôpitaux Universitaires de Genève
2018

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DES SCIENCES

DOCTORAT ÈS SCIENCES, MENTION SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Thèse de Monsieur Laurent CARREZ

intitulée :

«Facteur humain, performance, sécurité et qualité : une association envisageable pour la production de chimiothérapie ?»

La Faculté des sciences, sur le préavis de Monsieur P. BONNABRY, professeur associé et directeur de thèse (Section des sciences pharmaceutiques), Monsieur F. SADEGHIPOUR, professeur titulaire (Section des sciences pharmaceutiques, Université de Genève et Université de Lausanne, Pharmacie hospitalière, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Suisse), Monsieur P. CHOPARD, professeur associé(e) (Service qualité des soins, Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse), Madame S. CRAUSTE-MANCIET, professeure (Laboratoire ARNA, ChemBioPharm, Pharmacie CHU Bordeaux - Université de Bordeaux, France), Monsieur J.-M. CANONGE, professeur (Institut Universitaire du cancer,Toulouse, France), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 7 mai 2018

Thèse - 5212 -

Le Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives aux thèses de doctorat à l'Université de Genève".

"Les plus grandes améliorations dans la puissance productrice du travail et la plus grande partie de l'habileté, de l'adresse, de l'intelligence avec laquelle il est dirigé ou appliqué, sont dues, à ce qu'il semble, à la division du travail."

Adam SMITH (1723-1790)

"Je vous emploie pour votre force et vos capacités physiques. On ne vous demande pas de penser ; il y a des gens payés pour cela."

Frederick Winslow TAYLOR (1856-1915)

"Notre premier progrès dans l'assemblage consista à apporter le travail à l'ouvrier, au lieu d'amener l'ouvrier au travail… Le résultat net de l'application de ces principes est de réduire pour l'ouvrier la nécessité de penser et de réduire ses mouvements au minimum."

Henry FORD (1863-1947)

"Pourquoi ne pas faciliter le travail et le rendre plus intéressant pour que les gens ne transpirent plus ? Le style Toyota ne cherche pas à créer des résultats en travaillant dur. C'est un système qui ne fixe pas de limites à la créativité des gens. Les gens ne vont pas chez Toyota pour travailler, ils y vont pour penser."

Taiichi OHNO (1912-1990)

Remerciements

La réalisation de ce travail de thèse n'aurait pas été possible sans la collaboration de nombreuses personnes. Je tiens ici à remercier tout particulièrement :

Le Professeur Pascal Bonnabry, pharmacien chef de la Pharmacie des HUG et directeur de la thèse, pour sa disponibilité tout au long de ce travail de recherche et plus particulièrement pour la confiance qu'il m'a témoigné en me permettant de faire mes débuts dans le monde de la pharmacie hospitalière.

La Dre Lucie Bouchoud, pharmacienne adjointe de la Pharmacie des HUG, responsable de la production, pour sa rigueur, sa disponibilité et son soutien sans faille tout au long de ce travail de recherche.

La Dre Ludivine Falaschi, pharmacienne cheffe de projet de l'unité des cytotoxiques de la Pharmacie des HUG, pour sa précieuse collaboration durant ce travail de recherche.

La Dre Sandrine Fleury, pharmacienne adjointe, responsable du Laboratoire de contrôle qualité de la Pharmacie des HUG, et toute son équipe pour ses conseils et sa précieuse collaboration durant ce travail de recherche.

La Professeure Sylvie Crauste-Manciet, responsable du département de technologie pharmaceutique pour la préparation de médicaments stérile et non stérile, du CHU Hôpitaux de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, Groupe hospitalier sud, pour son précieux enseignement au cours du DIU de Pharmacotechnie et d'avoir accepté de faire partie du jury de thèse.

Le Dr Jean-Marie Canonge, responsable de la pharmacie de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, Oncopôle, pour son accueil lors de la visite de son service et d'avoir accepté de faire partie du jury de thèse.

Le Dr Pierre Chopard, médecin adjoint agrégé et responsable du service qualité des soins des Hôpitaux Universitaires de Genève, pour la confiance qu'il m'a témoigné en me permettant de faire partager mes recherches au cours du DAS qualité et sécurité des soins et d'avoir accepté de faire partie du jury de thèse.

Remerciements

Le Professeur Farshid Sadeghipour, pharmacien chef de la Pharmacie du CHUV, pour son enseignement, pour m'avoir initié au monde de la production en pharmacie hospitalière et d'avoir accepté d'être président du jury de thèse.

Mme Viviane Malet, chargée de mission à la Direction des Finances des Hôpitaux Universitaires de Genève, pour son aide et son expertise lors de la réalisation de l'étude sur le Lean.

Le Dr Christophe Combescure, biostatisticien du Service d'épidémiologie, pour ses conseils, sa patience et son aide précieuse dans la réalisation des analyses statistiques.

Mes remerciements s'adressent également à tous mes collègues de la Pharmacie des HUG, plus particulièrement du secteur de production pour leur contribution à ma formation et à mes recherches et pour tous les bons moments et fous rires passés en leur compagnie.

Un merci tout particulier aux anciens présents et futurs DESS et MAS pour leur amitié, leur soutien et leurs encouragements. Un remerciement spécial pour Dre Liliane Gschwind-Tran pour sa bienveillance et son accompagnement dans la dernière ligne droite de l'écriture de ce document.

Je tiens à remercier du fond du cœur ma famille pour leur affection et leur soutien sans faille durant toutes ces années d'étude. Je remercie également ma femme Begoña pour son amour, sa présence et son soutien quotidien.

Table des matières

I. Éléments de théorie 1
A. Le cancer 3
1. Qu'est-ce que le cancer 3
2. Les causes 3
3. Les facteurs de risque 3
4. La fréquence des différents types de cancer[3, 4] 4
5. Le mécanisme du cancer 5
B. Les traitements anti- cancéreux 8
1. La chirurgie 10
2. La radiochimiothérapie 10
3. Les traitements médicamenteux anti-cancéreux 10
C. Le risque 19
1. La définition du risque 19
2. La chimiothérapie, un produit et une production à risque 20
D. La gestion du risque 53
1. Stratégies de maîtrise du risque 53
2. Défenses en profondeur 69
3. Etat des lieux aux HUG 84
4. La recherche de l'efficience et la sécurité 87
E. Objectifs et stratégies 111
F. Bibliographie 114
II. Résumé de thèse 125
A. Introduction 126
B. Etat des lieux aux HUG 127
C. Objectifs et stratégie de recherche 130
1. Impact de la surcharge de travail 130
2. Efficacité des contrôles in process 130
3. Amélioration de la performance 131
D. Impact de la surcharge de travail 132
1. Objectifs 132
2. Matériels et Méthodes 132
3. Résultats 134
4. Conclusion 137

E. Efficacité des contrôles in process 138
1. Objectifs 138
2. Matériels et Méthodes 138
3. Résultats 140
4. Conclusion 144
F. Amélioration de la performance 145
1. Automatisation 145
2. Réorganisation de l'unité de chimiothérapie par une méthode Lean Healthcare 151
G. Conclusion générale et perspectives 164
III. Articles scientifiques 167
A. Impact de la surcharge de travail 169
B. Efficacité des contrôles in process 199
C. Performance et automatisation 211
D. Performance et réorganisation de l'unité de chimiothérapie par une démarche Lean-Healthcare 243
IV. Conclusions et perspectives 267
A. Contexte 268
B. La charge de travail 269
C. Efficacité des contrôle in process 270
D. L'automatisation 272
E. Amélioration de la performance par des modèle de management 274
V. Annexes 279
A. Publications hors thèse 281

Communications scientifiques

A. Articles originaux

Work overload is related to increased risk of error during chemotherapy preparation.
L. Carrez, L. Bouchoud, S. Fleury-Souverain, C. Combescure, L. Falaschi, F. Sadeghipour, P. Bonnabry.

Reliability of chemotherapy preparation processes : Evaluating independent double-checking and computer-assisted gravimetric control.
L. Carrez, L. Bouchoud, S. Fleury-Souverain, C. Combescure, L. Falaschi, F. Sadeghipour, P. Bonnabry.

Qualification and performance evaluation of an automated system for compounding injectable cytotoxic drugs
L. Carrez, V. Martin, A.S. Verrey, P. Furrer, L. Bouchoud, L. Falaschi, P. Bonnabry.

Impact of a lean approach on the organization of a cytotoxic preparation unit.
L. Carrez, V. Martin, M. Jermini, V. Malet, L. Bouchoud, L. Falaschi, P. Bonnabry.

B. Communications orales

Fiabilité de la préparation des chimiothérapies : double contrôle ou système gravimétrique ?
Laurent CARREZ
GERPAC, Hyères, Octobre 2013

L'automatisation comme support technologique au dose banding en oncologie
Laurent CARREZ
Forum romand sur l'automatisation en pharmacie hospitalière, Lausanne, Mars 2015

Préparation des chimiothérapies : réorganisation par une méthode Lean
Laurent CARREZ
Journée Latine de l'excellence en santé, Fribourg, Septembre 2015

Lean analysis of a production unit for chemotherapies
Laurent CARREZ
GERPAC, Hyères, Octobre 2016

Amélioration de l'efficience de préparation des chimiothérapies par une approche Lean
Laurent CARREZ
Journée Qualité, Genève, Décembre 2016

C. Communications affichées

The workwork overload is related to an to an increased risk of error during chemotherapy preparation : a pilot simulation study
L. Carrez, L. Bouchoud,S. Fleury , C. Combescure, L. Falaschi , P. Bonnabry
Congrès GSASA en collaboration SSMI, Saint-Gall, 14-15 septembre 2017

Application d'une méthodologie Lean Healthcare pour la production des chimiothérapies
L. Carrez, M. Jermini, V.Martin, L. Bouchoud, L. Falaschi, P. Bonnabry
Hopipharm, Nancy, 10-12 mai 2017

Application d'une méthodologie Lean Healthcare pour la production des chimiothérapies.
M. Jermini, L. Carrez, V. Martin, L. Bouchoud, L. Falaschi, P. Bonnabry
20èmes Journées Franco-Suisses de Pharmacie Hospitalière - JFSPH, Berne, 1 et 2 décembre 2016

Impact of workload on preparations quality in chemotherapy: a pilot simulation study

L. Carrez, L. Bouchoud, S. Fleury, C. Combescure, L. Falaschi, P. Bonnabry
EAHP, Vienne, 14-18 mars 2016

Impact of workload on preparations quality in chemotherapy: a pilot simulation study
L. Carrez, L. Bouchoud, S. Fleury, C. Combescure, L. Falaschi, P. Bonnabry
Congrès annuel de la GSASA, Zürich, 26-27 novembre 2015

Evaluation des performances de l'automate PharmaHelp® pour la préparation de poches injectables de cytotoxiques

Verrey Anne-Sophie, Carrez Laurent, Falaschi Ludivine, Bouchoud Lucie, Bonnabry Pascal
Congrès francophone de pharmacie hospitalière - HOPIPHARM, Reims, 19-22 mai 2015

Evaluation of the performance of an automated system for the preparation of cytotoxic bags
Verrey Anne-Sophie, Carrez Laurent, Falaschi Ludivine, Bouchoud Lucie, Bonnabry Pascal
EAHP, Hamburg, 25-27 mars 2015

Evaluation de la performance d'un automate pour la production de poches injectables de cytotoxiques
Laurent Carrez, Verrey Anne-Sophie, Falaschi Ludivine, Bouchoud Lucie, Bonnabry Pascal
Congrès GSASA-pharmaSuisse, Interlaken, 02-04 Novembre 2014

Fiabilité de la préparation des chimiothérapies : double contrôle ou système gravimétrique?
Laurent Carrez, Lucie Bouchoud, Sandrine Fleury, Christophe Combescure, Farshid Sadeghipour, Pascal Bonnabry
18ièmes Journées Franco-Suisses de Pharmacie Hospitalière, Montreux, 28 et 29 novembre 2013

D. Communications affichées hors thèse

Robotisation et scanning de la distribution globale des médicaments: impact sur le taux d'erreur et l'efficience
O. François, M. Aussedat, L. Carrez, L. Gschwind, P. Bonnabry
HOPIPHARM, Clermont-Ferrand, 18-20 mai 2016

Evaluation d'un dispositif pour le contrôle qualité des chimiothérapies au sein de l'unité de production
S Senhaji, A Exquis, L Carrez, L Falaschi, S Fleury-Souverain, P Bonnabry
Congrès annuel de la GSASA, Zürich, 26-27 novembre 2015

Automation of drug distribution: impact on error rate and distribution speed
O. François, L. Carrez, L. Gschwind, L. Cingria, N. Vernaz-Hegi, P. Bonnabry
EAHP, Paris, 13 mars 2013

Abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMDEC	Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité
APR	Analyse Préliminaire des Risques
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CIRIS	Chemotherapy Incident Reporting and Improvement System
CFU-G	Granulocyte Colony-Forming Unit
CSC	Cellule Souche Cancéreuse
CIP	Contrôle In Process
	Contrôle en cours de production
DB	Dose Banding
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DMAIC	Define Measure Analyse Improve Control
DPI	Dossier Patient Informatisé
EC	Electrophorèse Capillaire
EPI	Equipement de Protection Individuel
EPO	érythropoïétine
EPR	Evaluation Probabiliste des Risques
FLC	Fatigue Liée au Cancer
HACCP	Hazard Analysis Critical Control Point
HAZID	Hazard Identification
HAZOP	Hazard and Operability
HEGP	Hôpital Européen Georges-Pompidou
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
IC	Intervalle de Confiance
ISMP	Institute for Safe Medication Practices
IV	intra-Veineux

JIT	Just In Time
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
LCQ	Laboratoire Contrôle Qualité
LIF	Laser-induced fluorescence
MS	Mass Spectrometry
PSM	Poste de Sécurité Microbiologique
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
ONS	Oncology Nurse Society
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
RFID	Radio Frequency Identification
SC	Surface Corporelle
SHPA	Society of Hospital Pharmacists of Australia
SMED	Single Minute Exchange of Dies
SUVA	Schweizerische Unfallversicherungsanstalt
	Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents
TMS	Troubles Musculo-Squelettiques
TPS	Toyota Production System
UPLC	Ultra Performance Liquid Chromatography

Résumé court

Le secteur des chimiothérapies est un circuit à haut risque, qui fait l'objet régulièrement de recherches et d'innovation pour améliorer la qualité et la sécurité de ces traitements. Depuis une décennie, il poursuit une croissance forte, dû à une progression du nombre de malades atteints de cancers, d'un meilleur diagnostic de la maladie et à une augmentation de la complexité des plans de traitement et ce dans un contexte de contraintes économiques de plus en plus fort.

L'objectif général de cette thèse a été d'évaluer l'impact de l'augmentation des demandes de chimiothérapies sur une unité de production centralisée, de comparer l'efficacité des contrôles *in process*, qui ont actuellement cours pour sécuriser les processus de préparation des chimiothérapies, et enfin d'expérimenter des solutions permettant d'améliorer l'efficience de ces processus.

La première étude a permis de démontrer que le processus de fabrication des chimiothérapies est sensible aux variations de flux d'activité. L'accélération du nombre de chimiothérapies fabriquées manuellement s'accompagne d'une hausse du nombre d'erreurs réalisées lors de la fabrication.

La seconde étude a porté sur l'efficacité des différents contrôles *in process* que l'on peut rencontrer de nos jours dans les unités centralisées de préparations de chimiothérapies. Elle a permis d'observer que le double contrôle visuel humain était moins efficace que le contrôle gravimétrique assisté par ordinateur pour stopper les erreurs de préparation. Le contrôle gravimétrique s'est cependant révélé insuffisant pour garantir la qualité des préparations avec une précision de dose inférieure à 5% d'erreurs sur plus de 50% des préparations.

La troisième et quatrième étude ont porté sur la recherche de la performance alliée à l'amélioration de la sécurité et de la qualité. L'évaluation de la performance de l'automate de production, PharmaHelp®, dans la préparation des chimiothérapies a montré que ce système automatisé est capable de produire des médicaments cytotoxiques injectables de manière efficace, offrant une qualité appropriée et une sécurité améliorée pour le personnel

(moins d'exposition, réduction des risques de troubles musculo-squelettiques), avec une productivité comparable aux préparations manuelles.

La dernière étude a expérimenté une méthode de réingénierie des processus de préparation des chimiothérapies à travers un modèle de management Lean-6-Sigma. Il a permis d'optimiser le processus de production avec un gain significatif en temps humain, tout en lissant l'activité journalière. L'impact positif sur la durée du processus, la performance de production et la satisfaction de l'équipe de production a démontré que ce modèle de management est un outil à promouvoir dans les établissements de santé.

Pour conclure, la recherche de la performance (automatisation et modèle managérial), si elle est menée dans l'objectif d'améliorer la sécurité, la qualité et le bien être des collaborateurs, peut tout à fait s'inscrire dans un processus d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité et apporter un gain de satisfaction aux collaborateurs.

Avant-propos

Ce travail de doctorat s'inscrit dans le contexte global de la sécurisation du processus de fabrication des chimiothérapies au sein de la pharmacie des Hôpitaux universitaires de Genève (HUG).

Dans les années 80, les chimiothérapies étaient préparées dans les unités de soin, au fur et à mesure de l'arrivée des patients dans les services cliniques. Dans le même temps, une littérature de plus en plus abondante mettait en évidence des incidents graves impliquant des erreurs de préparations et d'administration allant jusqu'à provoquer le décès de patients, et une toxicité des produits de chimiothérapie envers le personnel soignant qui préparaient et administraient les traitements anti-cancéreux, amenant les acteurs du réseau de santé à revoir leurs pratiques [1, 2].

Dès lors, le circuit des chimiothérapies a été réévalué, sécurisé et rationnalisé par une production centralisée des chimiothérapies. Ce changement s'est traduit par une augmentation de la charge de travail des pharmacies d'hôpitaux et a incité les pharmaciens à réfléchir sur les points critiques à sécuriser dans le circuit de fabrication des chimiothérapies. Diverses actions d'assurance-qualité et de contrôle-qualité ont donc été instaurées afin de maîtriser les risques de défaillances d'origine humaines, logistiques et organisationnelles. Le circuit a été validé par l'ensemble des acteurs impliqués dans le traitement anti-cancéreux (médecins, infirmiers, pharmaciens et préparateurs) et a été consolidé par la mise en place d'une formation continue des préparateurs aux techniques de reconstitution, de préparation, de dilution et d'asepsie, de fiches de prescription, de production et d'administration standardisées puis, progressivement, par l'implémentation d'un logiciel spécialisé en réseau intégrant les différentes étapes : prescription médicale, validation pharmaceutique, préparation et administration par les infirmières.

Ainsi, différents choix pratiques dans le contrôle de la production des chimiothérapies ont vu le jour en fonction des besoins de l'établissement, des ressources financières et humaines à disposition et du niveau d'efficience recherché par les hôpitaux.

Six organisations associées à différents niveaux de sécurité peuvent être rencontrées :

- fiches de fabrication standardisées : le préparateur fabrique sans contrôle avec pour unique support le protocole de fabrication,
- fiches de fabrication standardisées avec un double contrôle visuel : le préparateur fabrique avec le support du protocole de fabrication, avec un contrôle visuel des prélèvements effectué par un collègue,
- logiciel de production des cytostatiques avec contrôle gravimétrique: le préparateur est guidé par un logiciel pour la préparation des chimiothérapies et un contrôle des prélèvements est réalisé par pesée durant le processus,
- logiciel de production des cytostatiques avec contrôle gravimétrique et scanning des matières premières ou avec un contrôle visuel automatisé: la reconnaissance et la traçabilité des matières premières se fait par scan ou reconnaissance caméra et la préparation est guidée par logiciel, avec un contrôle gravimétrique ou visuel automatisés durant le processus,
- analyse finale du produit fini par le laboratoire contrôle qualité (LCQ) : identification et contrôle du dosage par mesure de la concentration du produit avant libération de la préparation,
- robotisation, à l'aide d'un automate capable de préparer précisément les doses de chimiothérapies dans un environnement complètement stérile. Actuellement, il en existe plusieurs sur le marché. Six sont cités ici en exemple : API (Aseptic production Isolateur) et OBI (OncoBag Isolateur) fabriqué par la société Sintetica en Suisse, RIVA system (robotic IV automation) de la société Intelligent Hospital System (IH Sytems) au Canada, Cytocare de Health Robotic commercialisé par BBraun, PharmHelp développée par la société néerlandaise Medical Dispensing Systems (MDS) et commercialisée actuellement par Fresenius et Kiro Oncology commercialisé par la société Grifols.

Les Hôpitaux Universitaires de Genève ont progressivement centralisé leur production de cytostatiques à la pharmacie entre les années 1999 et 2002. Au début de ce travail, en 2013, le niveau de sécurisation à la pharmacie des HUG était le suivant.

Pour garantir la sécurité du patient et la qualité de la préparation, le choix de la pharmacie des HUG a été de s'orienter vers un circuit complètement informatisé du traitement par chimiothérapies, de la prescription à l'administration, et de sécuriser la production par des contrôles *in process*, plutôt que vers une analyse finale systématique des produits. Cette stratégie s'explique par plusieurs arguments, technique d'une part (la constante innovation dans les traitements anti-cancéreux rend complexe le développement et la validation d'une méthode d'analyse pour chaque nouveau produit) et humain d'autre part (cette analyse nécessiterait des ressources humaines importantes pour pouvoir valider les plus de 16 000 chimiothérapies réalisées chaque année aux HUG). Il a été choisi un système utilisant un logiciel d'aide à la préparation des chimiothérapies intégré à un réseau de logiciel de prescription CytoDemande couplé au dossier patient informatisé (DPI), de traçabilité (CYTOTRACE) et d'administration (CYTOADMIN).

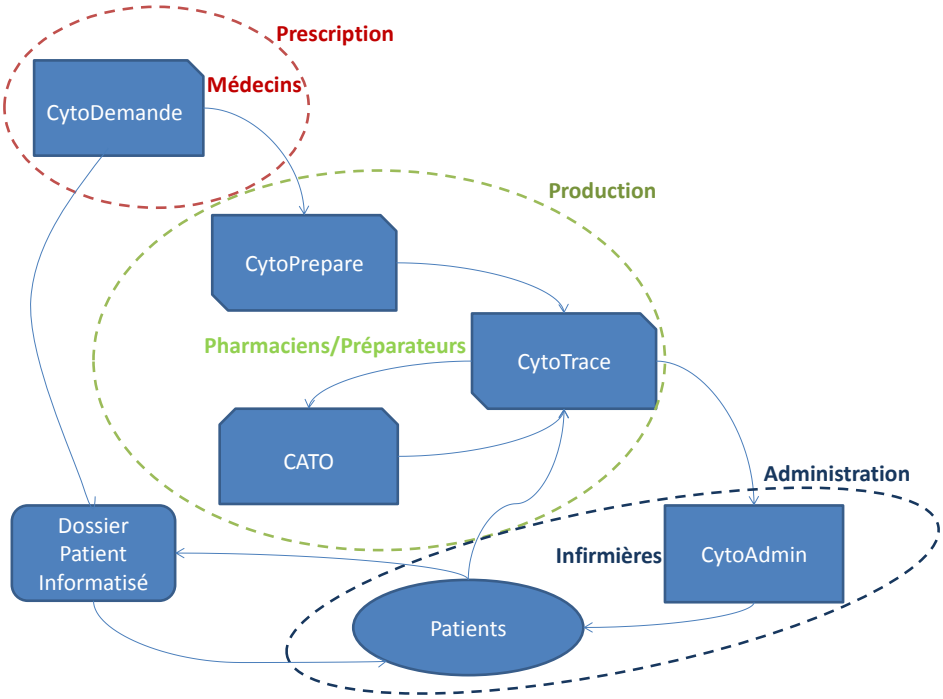


Figure 1 Flux d'informations entre modules informatisés de la prescription à l'administration de chimiothérapie

Le logiciel de production des cytostatiques utilisé au sein de la pharmacie des HUG est le logiciel CATO™.

Ce logiciel permet la préparation des cytostatiques, ou d'autres substances, avec un contrôle par pesée effectué à l'aide d'une balance électronique connectée à un ordinateur. Lors du

processus de préparation, l'ordinateur agit comme un assistant et guide le préparateur d'une manière interactive à travers les étapes de préparation. Ce contrôle gravimétrique est utilisé pour vérifier l'identité des produits ainsi que les volumes prélevés. Les erreurs de lecture et les mauvais dosages résultants sont ainsi évités. Ce logiciel peut également être couplé à un système d'identification par codes à barres des produits. Cette étape complète la pesée du principe actif et permet de discriminer deux produits de poids équivalents, augmentant ainsi la fiabilité des contrôles et donc la sécurité.

Seulement, le contexte autour de la production des chimiothérapies a rapidement évolué. Les dernières décennies ont enregistré une augmentation significative du nombre de patients atteints de pathologies cancéreuses. La complexité des diagnostics et des traitements cancéreux a fortement augmenté. La maîtrise des coûts de santé a conduit à une pression budgétaire sur les services. En outre, la société est devenue moins encline à accepter les risques engendrés par ce type de traitements.

L'unité de préparation des chimiothérapies de la pharmacie des HUG s'est alors retrouvée confrontée à une progression constante du nombre de demandes de chimiothérapies, représentant 27% d'augmentation de sa production sur les 11 dernières années et à de fortes variabilités de sa charge de travail. Elle a dû absorber ce supplément d'activité avec un effectif constant. Ces surcharges ponctuelles ont été à l'origine de stress important pour l'équipe et ont été la source de presqu'erreurs et erreurs en cours de production.

Les questions qui se sont posées alors étaient de savoir :

- quel était l'impact de la surcharge de travail sur la sécurité des préparations,
- quelle était l'efficience des systèmes de contrôle *in process* en place,
- et comment répondre à l'augmentation de la demande de chimiothérapies sans ressources humaines supplémentaires, en maintenant un niveau de service élevé auprès du patient et une qualité optimale des préparations.

L'objectif de ce travail a été de répondre à ces problématiques en réalisant un état des lieux des problèmes de sécurité qui peuvent se poser dans une unité de production des chimiothérapies, les moyens de les détecter et de les prévenir et les solutions que l'on peut y apporter.

Ce manuscrit se structure en 4 chapitres :

- Chapitre I : aborde la pathologie du cancer, l'importance de la chimiothérapie dans le traitement anticancéreux et ses risques pour le patient et le personnel ; décrit et résume les différents moyens et stratégies actuelles pour sécuriser les processus de production des chimiothérapies ;

- Chapitre II : résumé de Thèse ;

- Chapitre III : regroupe les différents articles publiés et soumis ;

- Chapitre IV : discute les conclusions et perspectives de ce travail de doctorat.

I. Éléments de théorie

A. Le cancer

1. Qu’est-ce que le cancer

Cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases.

2. Les causes

Le cancer apparaît à partir de la transformation de cellules normales en cellules tumorales, un processus passant par plusieurs étapes, avec classiquement une évolution vers une lésion précancéreuse puis vers une tumeur maligne. Ces modifications proviennent des interactions entre les facteurs génétiques propres au sujet et des agents extérieurs pouvant être classés en 3 catégories :

- les cancérogènes physiques, comme le rayonnement ultraviolet et les radiations ionisantes;
- les cancérogènes chimiques, comme l’amiante, les composants de la fumée du tabac, l’aflatoxine (contaminant des denrées alimentaires) ou l’arsenic (polluant de l’eau de boisson);
- les cancérogènes biologiques, comme des infections dues à certains virus, bactéries ou parasites.

Le vieillissement est un autre facteur fondamental dans l’apparition du cancer. On observe en effet une augmentation spectaculaire de l’incidence avec l’âge, vraisemblablement due à l’accumulation des risques de cancers spécifiques tout au long de la vie, conjuguée au fait que les mécanismes de réparation tendent généralement à perdre de leur efficacité avec le temps.

3. Les facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque de cancer sont globalement similaires dans le monde entier. Ces facteurs sont le tabagisme, l’activité physique insuffisante, la consommation d'alcool, les mauvaises habitudes alimentaires, le surpoids, l'obésité et les infections.

4. La fréquence des différents types de cancer[3, 4]

Le cancer du sein chez les femmes et le cancer du poumon chez les hommes sont les cancers les plus fréquemment diagnostiqués et les principales causes de mort par cancer pour chaque sexe à la fois dans les pays développés et en développement, à l'exception du cancer du poumon, qui est précédé par le cancer de la prostate chez les hommes dans les pays développés. Viennent ensuite, sans spécificité dans l'ordre de classement, le cancer de l'estomac et du foie chez les hommes, les cancers du col de l'utérus et du poumon chez les femmes dans les pays en développement et les cancers colorectaux et pulmonaires chez les femmes et le cancer colorectal et pulmonaire ou de la prostate chez les hommes dans les pays développés (Cf. Figures 2 et 3).

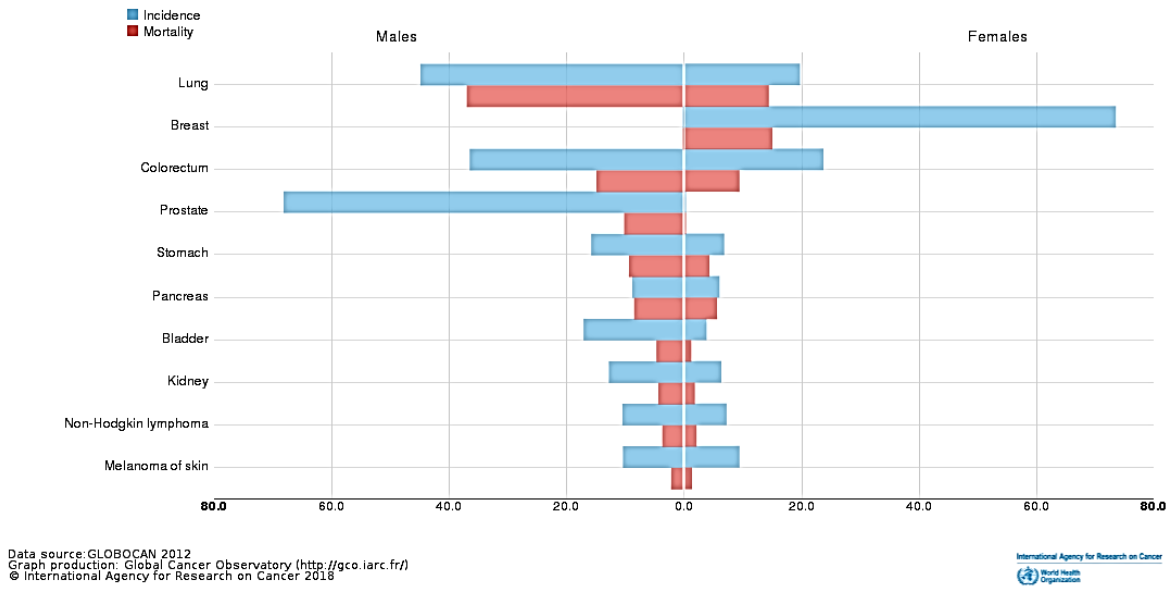


Figure 2 Taux estimé et normalisé sur l'âge du risque de cancer et de mortalité par cancer en fonction du sexe dans les pays développés dans le monde en 2012[3, 4]

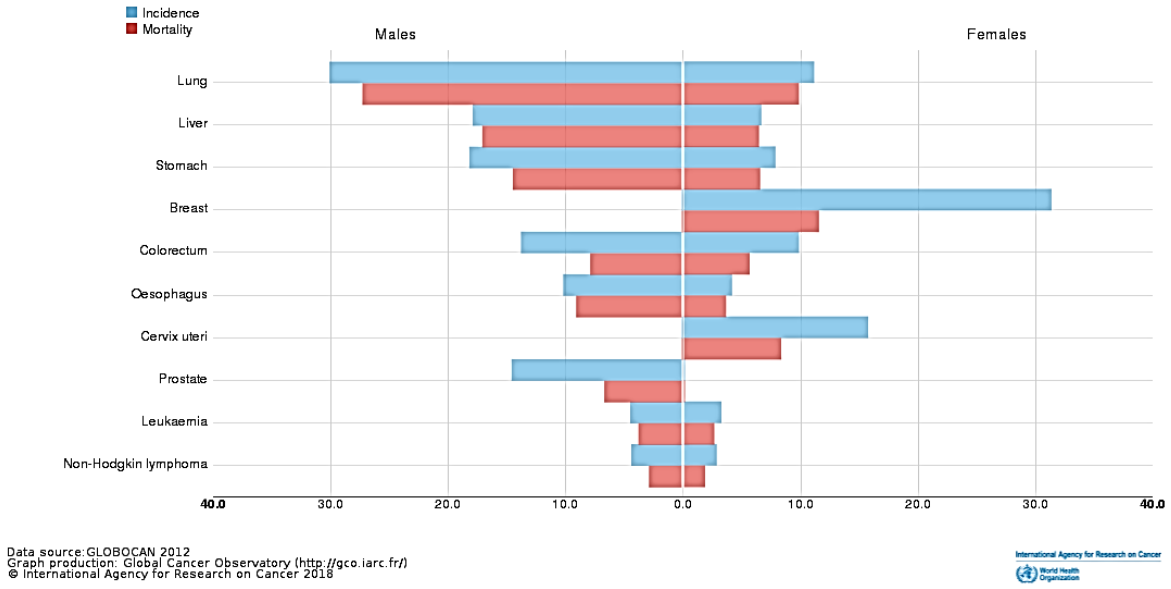


Figure 3 Taux estimé et normalisé sur l'âge du risque de cancer et de mortalité par cancer en fonction du sexe dans les pays en voie développement dans le monde en 2012[3, 4]

5. Le mécanisme du cancer

Les cellules cancéreuses sont des cellules d'un organisme échappant à tout contrôle. Elles adoptent un comportement anormal caractérisé par: une indépendance vis-à-vis des signaux qui stimulent normalement la prolifération cellulaire, une insensibilité aux signaux et mécanismes anti-prolifératifs, une capacité proliférative qui n'est plus limitée (croissance à l'infini), une disparition du phénomène d'apoptose, une capacité anormale à susciter l'angiogénèse et l'acquisition d'un pouvoir invasif et de production de métastases[5].

Les nouvelles cellules résultantes, dites cancéreuses ou tumorales peuvent former une tumeur maligne (un néoplasme) ou se propager à travers le corps.
Contrairement aux idées reçues, les tumeurs, comme les organes, partagent la caractéristique d'essayer de réguler leur propre croissance, à la différence que les tumeurs ne présentent pas de limite programmée à leur développement.

Dans une tumeur, on distingue, tout comme dans les organes, trois types de populations : une première population de cellules qui a débuté son cycle de division cellulaire, une seconde population de cellules en renouvellement actif et qui représentent entre 15 et 25 %

de toutes les cellules tumorales, et enfin une troisième population de cellules à l'état quiescent[6, 7].

Ces dernières forment une population hétérogène particulière de cellules. On y retrouve :

- des cellules ayant subi trop de dommages génétiques pour se répliquer mais dont une défaillance dans le mécanisme d'apoptose leur permet de survivre,
- des cellules en manque de nutriments et d'oxygène,
- des cellules sur le point d'être recrutées dans un nouveau cycle cellulaire pour se diviser au besoin. Ce seront ces cellules, dont font partie les cellules souches cancéreuses (CSC) qui seront impliquées dans les mécanismes de résistance aux traitements anticancéreux et de métastase (Cf. Figure 4[8]).

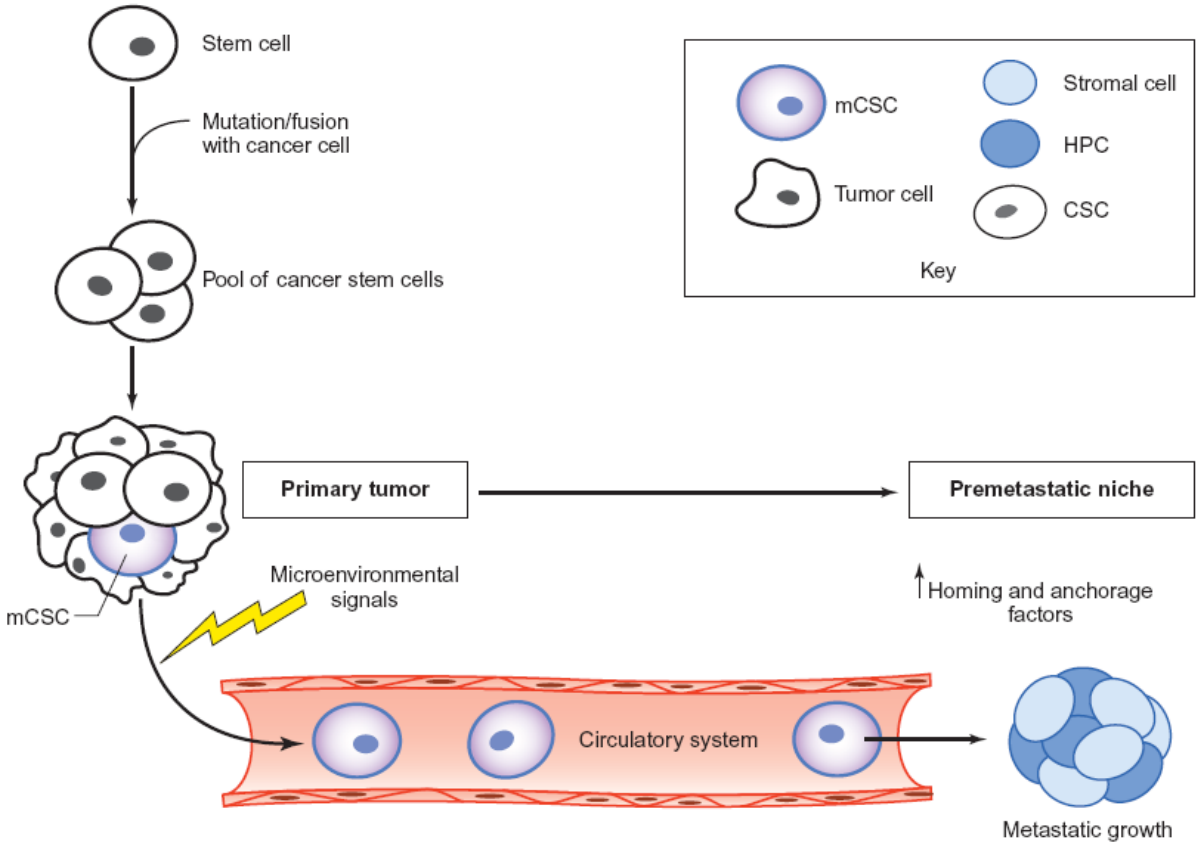


Figure 4 Rôle des cellules souches cancéreuses dans les cancers[8]

La tumeur est donc un amalgame hétérogène de différentes populations cellulaires, qui répond à des signaux de son micro-environnement, ce qui rend la prédiction de croissance et de développement d'une tumeur complexe (Cf. Figure 5).

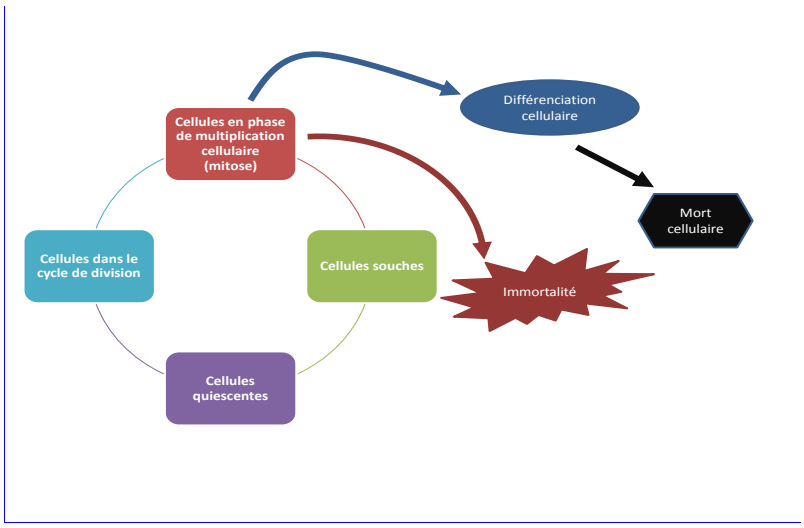


Figure 5 Composition théorique d'une tumeur cancéreuse

Du fait de cette hétérogénéité, la cinétique de croissance est différente d'une zone géographique à l'autre de la tumeur et influe directement sur son développement. Chaque région de la tumeur a ainsi sa propre dynamique de développement (vitesse et temps) dépendant de son environnement ou microenvironnement. Dès lors, on comprend mieux la raison des échecs des monothérapies pour le traitement du cancer et le défi qui est posé au soignant.

Pour lutter contre ce fléau, les pays ont investi fortement dans la recherche, développant de nouvelles approches. Devant de belles perspectives de rentabilité, les industries pharmaceutiques se sont elles aussi lancées dans la lutte et rivalisent dans le développement de nouveaux traitements médicamenteux. Si bien que le nombre de demandes de traitements et leur complexité ne cessent de croître.

Pour mieux comprendre les différents outils à la disposition des thérapeutes et leur complexité d'utilisation, les différentes thérapies avec leur chef de file sont rapidement passées en revue dans le paragraphe suivant.

B. Les traitements anti- cancéreux

L'exactitude du diagnostic est essentielle pour administrer un traitement adapté et efficace car chaque type de cancer nécessite un protocole spécifique comprenant une ou plusieurs modalités comme la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

Actuellement les principales approches pour les traitements des cancers sont la chirurgie pour les tumeurs solides (carcinomes ou sarcomes), la chimioradiothérapie pour les tumeurs solides et les cancers liquides ou sanguins (leucémies, lymphomes et myélomes).

Mais ces différentes possibilités de traitements sont désormais quasi toutes associées à des traitements médicamenteux anticancéreux, ce qui explique, avec l'augmentation du nombre de cas de cancers, la forte augmentation de la demande de production pour ces traitements (Cf. Figure 6).

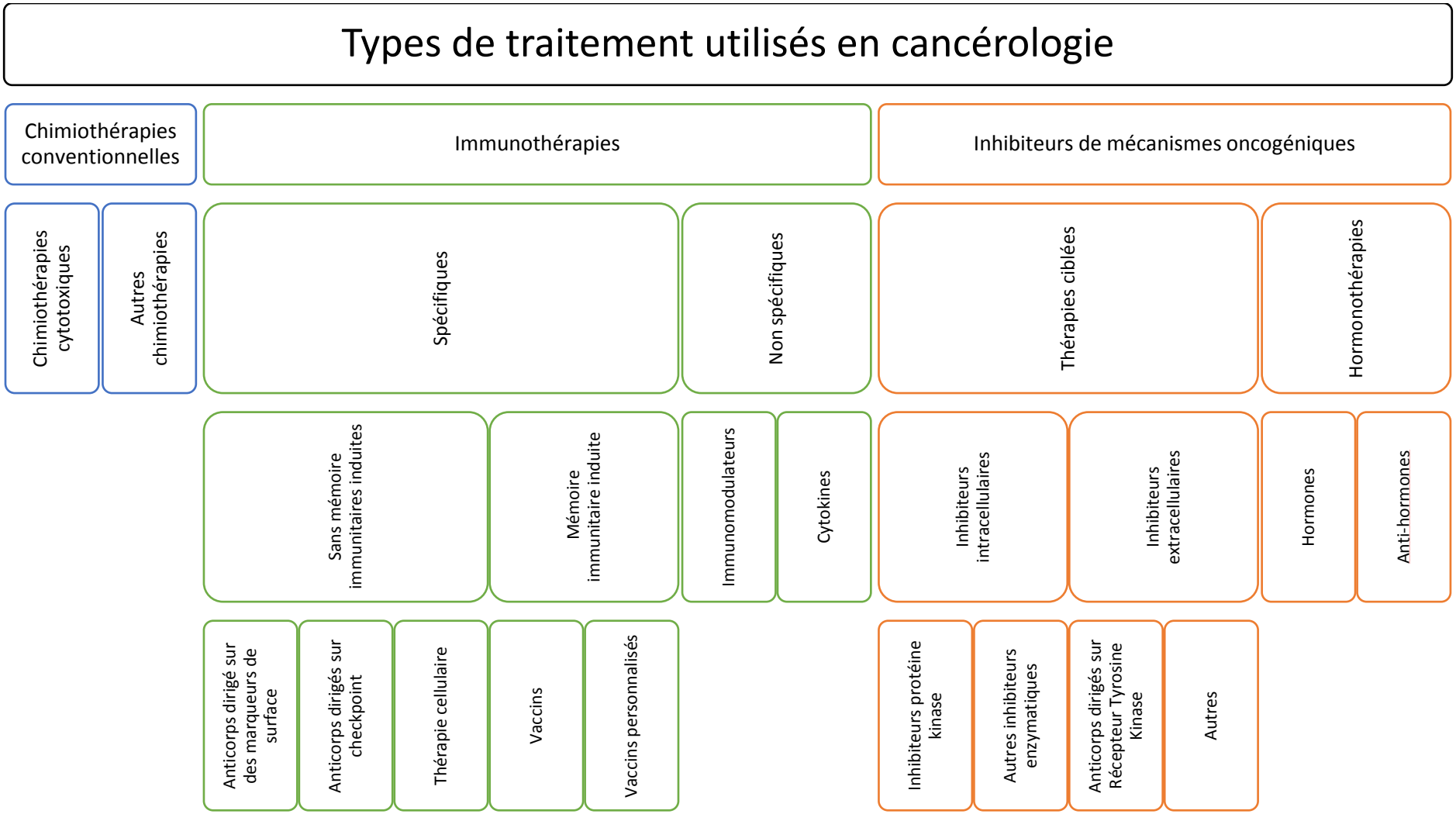


Figure 6 Les différentes stratégies de traitements médicamenteux utilisés en cancérologie[9]

1. La chirurgie

La chirurgie reste au centre de la thérapeutique de la plupart des cancers solides, mais elle ne se fait plus seule désormais. Les traitements cytotoxiques systémiques font partie intégrante du traitement de presque tous les cancers, même localisés, en position adjuvantes, ou en inductions. Ils sont en plus désormais rejoints par les cytostatiques, c'est à dire par les thérapeutiques à cibles biologiques, personnalisées en fonction des facteurs cliniques ou tumoraux prédictifs de la réponse attendue (l'immunothérapie, la thérapie ciblée et l'hormonothérapie).

2. La radiochimiothérapie

La radiochimiothérapie comme son nom l'indique est une association entre rayons et chimiothérapies. Elle peut être utilisée pour les cancers solides comme pour les cancers liquides ou dit sanguins. Elle présente trois arguments cliniques pour son utilisation. Elle permet contrairement à la chirurgie la préservation fonctionnelle et esthétique des tissus atteints par la tumeur. La chimiothérapie peut agir comme radiosensibilisant et ainsi optimiser l'action locale de l'irradiation. Enfin, en diminuant le risque de récidives et en augmentant parfois la survie globale, la chimiothérapie permet de compléter l'action locale de la radiothérapie par un effet systémique d'éradication de potentielles micrométastases.

3. Les traitements médicamenteux anti-cancéreux

On peut les classer en deux sous-catégories, les traitements médicamenteux dit classique comme la chimiothérapie et les nouvelles thérapies, appelées souvent thérapies non conventionnelles (Cf. Figure 6).

a) Les thérapies non conventionnelles

Ceux sont les dernières thérapies apparues pour lutter contre le cancer. Elles sont en plein essor mais ne seront pas traitées en détail dans le cadre de ce travail car le sujet est si vaste qu'il constituerait un thème de recherche à lui seul.

Bien que leur classification fait encore débat, on peut les regrouper en 3 types : les thérapies ciblées, ou inhibiteurs de mécanismes oncogéniques, l'hormonothérapie et l'immunothérapie.

Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies. Leur mode d'action principal passe par une inhibition des mécanismes mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement. Il peut s'agir d'inhibiteurs intracellulaires (ce sont des petites molécules chimiques, notamment des inhibiteurs de protéine kinase) ou d'inhibiteurs extracellulaires (ce sont des médicaments biologiques, notamment des anticorps monoclonaux et les anti-angiogéniques).

Les hormonothérapies bloquent l'action pro-oncogénique des stéroïdes dans le cancer du sein et le cancer de la prostate.

L'immunothérapie est, quant à elle, plus vaste, elle est composée de deux grandes catégories de traitement, basé respectivement sur une immunité non spécifique ou spécifique.

L'immunité non spécifique repose sur la stimulation du système immunitaire du patient pour combattre le cancer par des immunomodulateurs et/ou des cytokines. Il s'agit d'une idée ancienne apparue autour des années 1970. Cependant, ce type de stimulation est resté d'une faible efficacité parce qu'elle fait appel comme son nom l'indique à la stimulation générale du système immunitaire sans être capable de cibler spécifiquement la tumeur.

A partir de 1991, l'immunothérapie spécifique a été appliquée aux patients. Elle induit une réponse immunitaire particulière et propre aux cellules tumorales. Cette immunothérapie spécifique peut être passive ou active.

L'immunothérapie passive consiste à injecter des cellules ou des molécules du système immunitaire qui ont été produites en laboratoire. L'immunothérapie passive est réalisée soit par injection d'anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes exprimés par les cellules tumorales. Ils se fixeront sur les cellules tumorales qui seront éliminées par des cellules effectrices immunologiques (Macrophages, Natural killer), soit par transfert adoptif de

lymphocytes T cytotoxiques, qui reconnaissent un antigène particulier et peuvent être amplifiés in vitro.

L'immunothérapie active consiste à injecter des molécules ou des cellules qui vont stimuler le système immunitaire du patient in vivo. Elle est réalisée par injection d'un antigène capable d'initier ou de stimuler une réponse immunitaire spécifique. Dans ce cas, un échantillon de la tumeur est prélevé et analysé pour identifier les antigènes tumoraux présents à la surface des cellules tumorales et absentes à la surface des cellules normales. Ensuite, le système immunitaire du patient sera éduqué pour reconnaître ces antigènes tumoraux. Il produira des anticorps dirigés spécifiquement contre la tumeur ce qui aboutit à la destruction des cellules tumorales. Les antigènes tumoraux injectés sont de natures diverses : peptides, protéines, acides nucléiques… Ces antigènes peuvent aussi être chargés artificiellement sur des cellules dendritiques prélevées chez le patient puis réinjectées.

b) La chimiothérapie

La chimiothérapie est un ensemble de produits chimiques toxiques.

Le principe d'action des chimiothérapies est essentiellement d'empêcher la phase de croissance logarithmique des cellules cancéreuses. Il s'agit d'atteindre les cellules ayant commencé un cycle cellulaire, période durant laquelle une cellule se prépare à subir une mitose (division cellulaire). Elles tuent les cellules cancéreuses en créant des dommages et/ou en interférant avec la synthèse de l'ADN ou en inhibant la division cellulaire de ces cellules cancéreuses[6, 7].

Les médicaments cytotoxiques n'agissent que sur les cellules en activité métabolique, c'est-à-dire durant la phase de division cellulaire. Ils n'ont pas d'action durant la phase de repos des cellules, dite phase quiescente ou G0.

Les agents chimiothérapeutiques sont classés en fonction de leur effet sur le cycle cellulaire et de leur mécanisme d'action (Cf. Figures 7 et 8).

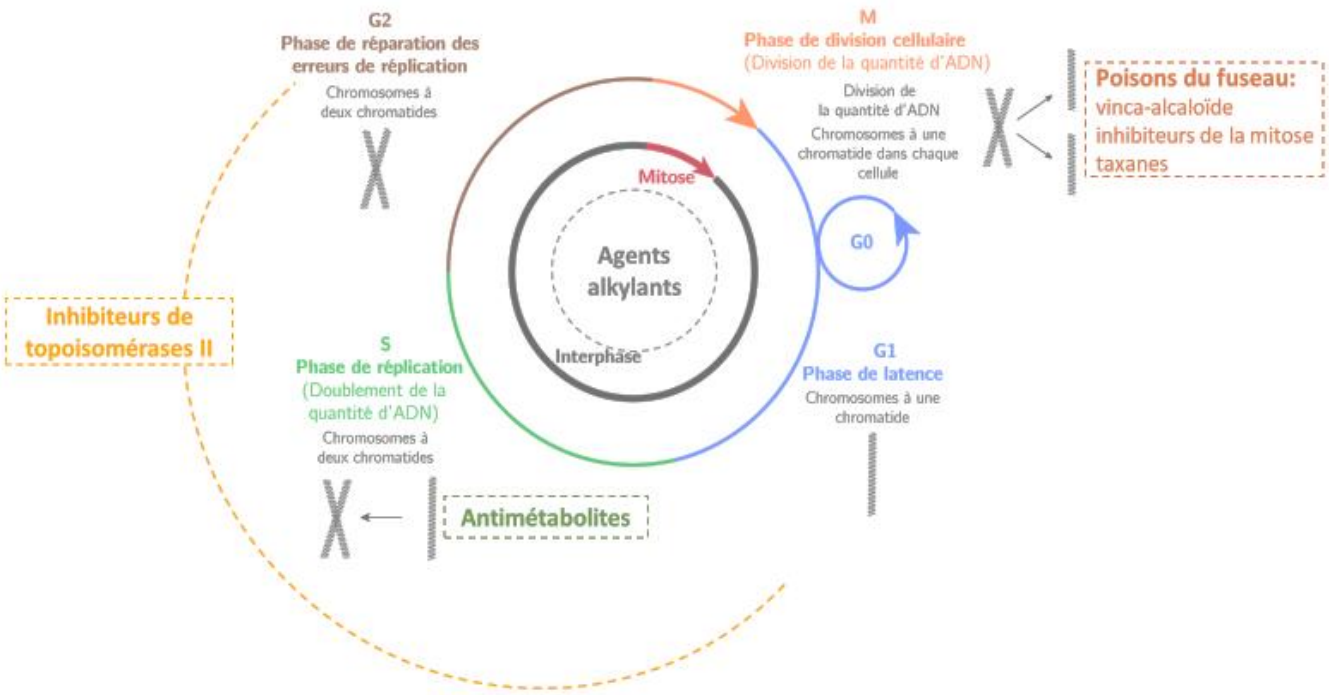


Figure 7 Action des chimiothérapies au cours du cycle cellulaire

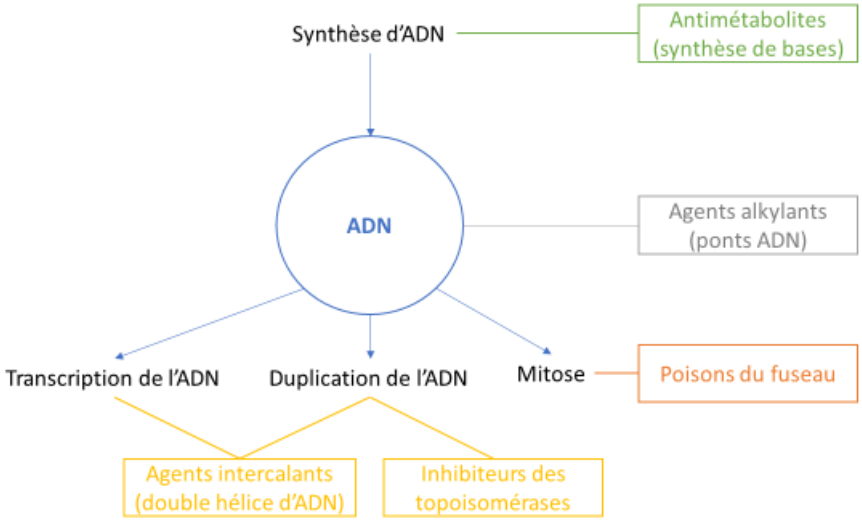


Figure 8 Site d'action cellulaires des chimiothérapies

Ainsi, on distingue trois catégories de chimiothérapies [6, 7] (Cf. Tableau 1):

- les médicaments agissant sur la réplication de l'ADN ;
- les anti-métaboliques, qui interviennent dans la synthèse des acides nucléiques et des protéines ;
- et les anti-mitotiques, qui interfèrent avec le fuseau mitotique.

Les médicaments cytotoxiques ayant une action directe sur l'ADN sont constitués de 5 classes :

- les cytotoxiques alkylants ;
- les moutardes à l'azote ;
- les nitrosourés ;
- les dérivés du platine ;
- et les médicaments cytotoxiques ayant une action intercalante sur l'ADN:
    - les camptothécines, inhibiteurs de topoisomérases I ;
    - les anthracyclines, inhibiteurs de topoisomérases II ou antibiotiques anti-tumoraux.

Les médicaments cytotoxiques ayant une action indirecte sur l'ADN sont constitués de 2 classes :

- les inhibiteurs de la synthèse d'ADN
    - les antimétabolites ;
    - les analogues de l'acide folique ou analogues des bases puriques ;
    - les analogues des bases pyrimidiques ;
- Les poisons du fuseau
    - les vinca-alcaloïdes ;
    - les taxanes ;
    - le paclitaxel ;
    - le docétaxel.

Tableau 1 Classification et mécanismes d'action des principales chimiothérapies parentérales

Classe	*Sous-classe*	Principe actif DCI	Mécanisme d'action
Agents alkylants	*Alkyles sulfonates*	busulfan	Espèces alkylantes bifonctionnelles responsables de la formation de ponts entre différents secteurs de l'ADN
	Ethylène imine/ Méthyl mélamines	bendamustine	
		thiothépa	Similaire aux moutardes azotées, provoque une alkylation et une libération de radicaux éthylène imine
	Moutarde azotée	cyclophosphamide	Responsable de la formation de ponts entre différents secteurs de l'ADN
		ifosfamide	
		melphalan	
	Nitrosourée	carmustine	Alkylant de l'ADN, qui se décompose en plusieurs espèces de carbocation qui causent non seulement une toxicité dirigée directement sur les paires de bases de l'ADN mais aussi une modification covalente des protéines.
	Triazine	dacarbazine	Pré-médicament activé dans le foie et par décomposition à la lumière pour donner le cation méthyl diazonium hautement réactif et alkylants
	ImidazoTétrazines	témozolide	Pré-médicament de la dacarbazine spontanément hydrolysée en forme active

Antimétabolites	*Antagoniste de l'acide folique*	méthotrexate	Inhibe l'enzyme dihydrofolate réductase (DHFR) et diminue la quantité de folates réduits
		pemetrexed	" Multi-cible" par le fait qu'il inhibe l'activité de plusieurs enzymes, dont la thymidylate synthase (TS), la dihydrofolate réductase, et glycinamide ribonucléotide formyltransférase, affectant ainsi la synthèse à la fois des précurseurs de purine et de pyrimidine
		pralatrexate	Inhibe l'activité de plusieurs enzymes, dont la dihydrofolate réductase et folylpolyglutamyl synthétase
	Analogues de la purine	clofarabine	Incorporation dans l'ADN sous forme de métabolite triphosphaté
		fludarabine	Pré-médicament de l'analogue nucléosidique F-adénine-arabinoside (F-ara-A) ; déphosphorylé dans le plasma en 2-F-ara-A inactif, il pénètre par transport actif dans les cellules où il est phosphorylé par des kinases en métabolite triphosphaté, 2-F-ara-ATP, lequel inhibe diverses enzymes, ce qui conduit à l'arrêt de la synthèse de l'ADN et de l'ARN
	Analogues de la pyrimidine	cytarabine	Bloque la progression des cellules de la phase G_1 à S
		fluorouracile	S'incorpore dans l'ARN, où il interfère avec les fonctions de l'ARN et inhibe la TS
		gemcitabine	Inhibe la synthèse d'ADN et d'ARN par inhibition de l'enzyme ribonucléotide réductase

Agents antimitotiques	*Epothylones*	ixabepilone	Agent stabilisateur des microtubules, il se lie directement à la tubuline β
	Taxanes	cabazitaxel	Se fixe à la tubuline et inhibe sa dépolymérisation et la multiplication cellulaire. Il échappe en grande partie à l'action de la glycoprotéine P, PgP, pompe qui chasse les médicaments hors de la cellule et réduit leur efficacité.
		docétaxel	Se fixent sur les tubules et empêchent leur dépolymérisation. De plus, ils favorisent la transformation de la tubuline en microtubules. La persistance des microtubules du fuseau traversant la cellule de part en part l'empêche de se diviser.
		paclitaxel	
	Vinca-alcaloïdes	vinblastine	Se fixent spécifiquement sur la tubuline et inhibent sa polymérisation en microtubules. De plus, in vitro, la vinblastine dissout les microtubules. Ils empêchent ainsi la formation du fuseau permettant la migration des chromosomes et bloquent la division cellulaire à l'état de métaphase. En absence de fuseau, les chromosomes se dispersent au hasard à travers le cytoplasme.
		vincristine	
		vinorelbine	
		vindésine	
		eribuline	Bloque la polymérisation des microtubules
Antibiotiques anti-tumoraux ou Inhibiteurs de l'ADN topoisomérase II	*Anthracyclines*	daunorubicine	S'intercalent entre les brins de l'ADN, stabilisent le complexe enzyme topoisomérase II / ADN et hydrolysent à la manière des nucléases l'ADN ; ils peuvent également former des radicaux libres
		doxorubicine	
		épirubicine	
		idarubicine	
		bléomycine	Chélateur qui se lie à l'ADN et qui, en présence d'un agent réducteur, RSH, d'oxygène et d'un élément fer ou cuivre, provoque la formation de radicaux libres qui altèrent

			l'ADN ; il inhibe l'ADN et l'ARN polymérase.
		dactinomycine ou actinomycine D	Comporte un noyau phénoxazone qui s'intercale dans la chaîne de l'ADN et forme un complexe dactynomycine-ADN qui bloque la transcription de l'ADN en ARN par l'ARN polymérase, plus sensible à son action que l'ADN polymérase. Elle peut s'intercaler entre les deux chaînes d'ADN sous trois conformations différentes.
Agents de déméthylation de l'ADN		azacitidine décitabine nélarabine	Inhibe l'ADN méthyltransférase et rentre en compétition pour l'incorporation dans l'ARN
Inhibiteurs de l'ADN topoisomérase I		étoposide irinotécan topotecan	Inhibent la topoisomérase I, en se fixant au complexe de clivage formé par la topoisomérase I/ADN, ils inhibent la ligature des fragments d'ADN
	Enzyme	asparaginase	Détruit l'asparagine, acide aminé indispensable aux cellules tumorales qui ne la synthétisent pas.
Analogues du platine		carboplatine cisplatine oxaliplatine	Se fixent essentiellement par leurs atomes de chlore au niveau de l'azote 7 des guanines et forment des ponts entre les deux chaînes d'ADN.

C. Le risque

1. La définition du risque

Le risque est défini comme l'exposition, souhaitée ou non, à un danger (une falaise est un danger, la grimper est un risque).

On peut distinguer quatre situations face aux risques :

- le renoncement au risque (ex : ne pas prescrire au patient porteur de trop nombreuses co-morbidités des doses fortes de chimiothérapie pour un traitement palliatif),
- la prise volontaire de risque liée à la recherche d'un bénéfice dans l'activité réalisée (ex : prescription d'une nouvelle molécule de dernière ligne de traitement dans l'espoir d'une rémission),
- la prise volontaire d'un risque comme condition de la performance (ex : traitement d'un cancer par chirurgie et chimiothérapie, mais pour laquelle le traitement additionnel par thérapie ciblée recherche un bénéfice supérieur, avec la prise de risque liée à l'addition d'un traitement supplémentaire),
- la prise involontaire d'un risque subi (ex : période de travail en sous-effectif aigu ou changement de mode opératoire de dernière minute pour raison de modification de plan de traitements).

Le risque d'un événement est défini par deux paramètres indissociables :

- la probabilité de survenance de cet événement, définie en termes de fréquence d'apparition ou de vraisemblance pendant une période de temps ou un nombre d'opérations
- et la gravité des conséquences de cet événement en termes de dommage sur l'élément vulnérable, ici pour les chimiothérapies, la gravité est élevée du fait du produit lui-même.

Mais le risque n'est pas seulement une donnée objective. C'est aussi une construction sociale pouvant expliquer une perception et une acceptabilité non uniforme au sein des professionnels de santé, des patients, du public et des médias.

L'acceptabilité du risque suppose donc la prise en compte de trois niveaux : la société, les professionnels, les patients. La gestion des risques comporte toujours des aspects positifs (performance accrue pour le patient, le médecin et/ou l'institution) et des aspects négatifs (le dysfonctionnement vécu comme un échec avec ses éventuels effets délétères).

La prise de risque est indissociable de l'activité humaine et de celle du traitement par chimiothérapie comme nous allons le voir.

2. La chimiothérapie, un produit et une production à risque

La chimiothérapie est un produit toxique, à marge thérapeutique étroite, administré à des patients en état de faiblesse en raison de leur pathologie.

Or sa préparation reste une activité à forte composante humaine et en forte augmentation. Pour ces raisons, sa fabrication est à risque. Elle doit être de qualité et faire l'objet d'une grande vigilance. Il est dangereux pour les personnes qui le manipulent et l'environnement, il doit être utilisé et éliminé de manière sécuritaire.

Ce sont ses aspects particuliers aux chimiothérapies qui seront abordés dans ce chapitre.

a) Toxicité des chimiothérapies

La toxicité des chimiothérapies est spécifique à chaque produit. Elle se définit par quatre critères : la sévérité, la dose limite de toxicité, la toxicité aigüe et/ou chronique, la toxicité cumulative et la toxicité dépendante du schéma d'administration pour les agents dépendants d'une phase du cycle cellulaire[10].

(1) Risque pour le patient

La toxicité des chimiothérapies est problématique chez le patient. Garante de l'efficacité du traitement, elle peut être aussi la cause de son échec voire du décès du patient. Plusieurs facteurs rentrent en compte dans cette thématique. La première est que le traitement doit être donné à la dose la plus élevée possible pour optimiser les chances de réussite de traitement, la seconde que la chimiothérapie est un produit hautement toxique avec de forts effets secondaires et la troisième qu'elle est administrée à un patient déjà affaibli par sa maladie.

Dose efficiente et toxicité en chimiothérapie

La dose optimale en chimiothérapie est une dose qui maximise les chances d'avoir le plus fort effet thérapeutique et dans le même temps réduit les risques majeurs de toxicité. La dose recommandée de médicaments cytotoxiques est donc déterminée en accord avec ces deux critères[10]. Cela est d'autant plus important qu'une toxicité prolongée provoquant un ajournement temporaire du traitement peut diminuer l'efficacité des traitements anti-cancéreux. En effet, conformément au concept de dose-intensité rapporté pour les cancers sensibles aux médicaments, retarder le traitement peut conduire à une réduction de la probabilité de rémission.

Or le problème est que, comme le démontre la majorité des modélisations pour les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des chimiothérapies, la réponse aux tumeurs est habituellement observée aux plus hauts niveaux de doses, à savoir à des doses proches ou égales aux doses maximales tolérées. Ceci explique le phénomène dose-toxicité si souvent évoqué avec les chimiothérapies. Plus la quantité de produit administrée est importante, plus le risque de toxicité sur les tissus sera élevé. Il existe ainsi une limitation à l'emploi des très fortes doses, pourtant si cruciales pour le succès des chimiothérapies à visée curative, qui est la toxicité des produits employés pendant la chimiothérapie vis-à-vis des cellules non cancéreuses [6, 7, 11] ; ce d'autant qu'elles sont très rarement utilisées seules, mais plutôt utilisées en association avec d'autres molécules chimiothérapeutiques (polychimiothérapie) ou / et avec des thérapies ciblées, ce qui augmente encore le risque d'interaction médicamenteuses pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques et rend leur utilisation peu simple.

Toxicité du traitement

La chimiothérapie n'est pas spécifique d'un type de cellules ou de tissus. Certains tissus sains comme les cellules sanguines, de la muqueuse et de la peau, qui ont aussi un renouvellement rapide, seront atteints par la chimiothérapie de la même façon que les cellules pathologiques et devront donc se régénérer, ce qui signifie que les effets secondaires des chimiothérapies seront importants[6, 7].

La toxicité peut être immédiate, apparaissant au moment même de l'administration, par atteinte des tissus à renouvellement rapide, ou encore retardée en fonction des doses, pour certains médicaments ayant une toxicité d'organe particulière.

On distingue essentiellement trois types de toxicité en chimiothérapie :

Toxicité hématologique ou myélotoxicité

Tous les médicaments anticancéreux, exceptée la bléomycine, sont toxiques pour les cellules sanguines. L'atteinte des cellules sanguines en cours de formation dans la moelle osseuse se traduit dans la circulation sanguine par une diminution des globules blancs et des plaquettes, la première étant responsable d'infections, la seconde d'hémorragies, qui surviennent de 10 à 14 jours après le début du traitement.

Ces inconvénients peuvent aujourd'hui être diminués par l'administration de facteurs de croissance, qui sont utilisés comme médicaments pour stimuler la production des cellules sanguines :

- L'érythropoïétine, appelée aussi époïétine ou époétine, souvent désignée par l'abréviation EPO, augmente le nombre de réticulocytes et la synthèse d'hémoglobine. Plusieurs molécules et dérivés existent dans le commerce, il s'agit de l'érythropoïétine, époétine α, époétine β et la darbépoétine α
- Le G-CSF stimule la différenciation, la prolifération et la maturation de la lignée granulocytaire. Il favorise la transformation des CFU-G (colony forming unit granulocyte) en polynucléaires neutrophiles. Le G-CSF est indiqué dans le traitement des neutropénies spontanées ou induites par des chimiothérapies anticancéreuses. La neutropénie, qui est un des principaux effets indésirables des traitements antinéoplasiques, diminue la capacité de défense de l'organisme contre les infections.
- Le GM-CSF est utilisé pour accélérer la récupération du système myéloïde après transplantation de moelle osseuse et pour traiter les leucopénies induites par la chimiothérapie. Il augmente la production de neutrophiles, d'éosinophiles et de macrophages. L'effet est obtenu assez rapidement, en 3 à 15 jours. Le GM-CSF existe sous la forme de deux produits obtenus par génie génétique : le sargramostime et le molgramostime.

C'est surtout la formation des globules blancs qui est stimulée, celle des plaquettes l'étant peu. Ces médicaments réduisent l'apparition de complications infectieuses et leur gravité. Leur administration se fait par voie injectable, le plus souvent sous-cutanée. La pratique de greffe de moelle (autologues, hétérologues ou de cellules souches circulantes), associée ou non à ces médicaments, permet aujourd'hui la réalisation de chimiothérapies à doses plus importantes.

La réparation médullaire, spontanée ou aidée par les facteurs de croissance, permet la reprise d'un traitement anticancéreux après une interruption de 21 à 28 jours, selon les médicaments et les associations utilisés. Elle limite les inconvénients de la toxicité sanguine.

Toxicité digestive

Les sels de platine sont les médicaments les plus toxiques pour l'appareil digestif. Toutefois, les nausées et les vomissements qu'ils provoquent ne sont plus un obstacle absolu à la chimiothérapie car des antiémétiques (anti-sérotonines, anti-neurokines) sont associés systématiquement aux médicaments à fort pouvoir émétisant, et suppriment en partie ces réactions chez la plupart des patients. Au cours de certaines chimiothérapies, des diarrhées peuvent nécessiter toutefois un traitement préventif.

Autres toxicités

Il s'agit d'effets indésirables immédiats, concernant des tissus à renouvellement rapide (cheveux, muqueuse oro-digestive, vessie) ou d'effets secondaires retardés, propres à certains organes et à certains agents anticancéreux. Ils nécessitent une surveillance régulière et peuvent imposer l'arrêt transitoire ou définitif du traitement selon leur gravité et leur réversibilité :

- Des atteintes neurologiques peuvent se produire. Des cas de neuropathies, touchant plus les membres inférieurs que les membres supérieurs, ainsi que des pertes du goût et de la sensibilité ont été observés lors de traitements prolongés par les sels de platine. De telles atteintes sont réversibles.
- Les effets sur le cœur consistent en troubles du rythme cardiaque dans les heures qui suivent le traitement par les anthracyclines. Dans le cas de patients soignés avec des traitements répétés, une insuffisance cardiaque sévère, rebelle aux traitements habituels, peut s'installer. Pour cette raison, les malades traités par anthracyclines

font l'objet de contrôles fréquents de la fonction cardiaque. Dans une certaine mesure des médicaments chélateur du Fer (dexrazoxane [12]) ou des substances anti-oxydantes comme la vitamine E ou le N acétyl-cystéine, sont utilisés pour diminuer cette toxicité cardiaque. Ils ne protègent pas contre la toxicité extracardiaque induite par les anthracyclines. Ils ne réduisent pas l'activité antitumorale des anthracyclines [13, 14].

- Les effets sur les poumons sont des fibroses pulmonaires irréversibles, provoquées par exemple par la bléomycine, en particulier chez les personnes âgées ou lorsque le médicament est associé à une radiothérapie. Les malades soignés avec le méthotrexate risquent un pneumothorax (pénétration d'air dans la cavité pleurale), qui est curable en dehors du traitement.
- Les effets sur les reins succèdent à la prise de mitomycine : on constate parfois une augmentation du taux de créatinine dans le sang, indiquant le degré d'insuffisance rénale. L'atteinte rénale (œdèmes, crises d'urémie) due aux sels de platine est liée au dosage de ces médicaments. De tels troubles sont réversibles.
- Les effets sur les gonades sont une stérilité qui justifie qu'un patient en âge de procréer envisage la conservation de son sperme avant le traitement.
- La peau et les muqueuses peuvent être atteintes : le fluoro-uracile provoque des réactions érythémateuses (rougeurs) sur la peau saine ; le méthotrexate entraîne un érythème et des ulcérations de la bouche ou de la peau et la bléomycine des lésions des muqueuses ou de la peau. Toutes ces réactions régressent dès l'arrêt du traitement.
- La chute des cheveux est fréquente au cours des chimiothérapies anticancéreuses. Les anthracyclines, les alcaloïdes de la pervenche, les dérivés de la podophyllotoxine en sont principalement responsables. Cette chute des cheveux est réversible après l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables sont nombreux et différents suivant la nature du principe actif. Mais on peut voir qu'ils partagent tous une toxicité importante. Ces effets indésirables, outre le risque vital qu'ils font courir au patient, peuvent provoquer aussi un échec de la thérapie par arrêt ou ajournement du traitement s'ils sont mal supportés par le patient[15]. Or le patient est souvent fragilisé à ce stade.

Un patient fragilisé par son cancer et affaibli par ses traitements

Les mécanismes qui causent ou favorisent la fatigue chez les patients atteints de cancer sont encore mal compris et ont fait l'objet de plusieurs théories[16]. L'un des obstacles majeurs à la recherche fondamentale et préclinique a été le développement problématique de modèles animaux de fatigue liée au cancer (FLC) en raison de la subjectivité inhérente du symptôme et de la difficulté d'établir des corrélats objectifs et comportementaux de la fatigue. L'activité volontaire et motivée a été proposée comme l'une de ces corrélations chez les animaux[17] et ont permis de définir les différents facteurs de fragilisation de patient atteint de cancer.

Les facteurs de risque de fatigue persistante sont l'avancement dans l'âge , le stade d'évolution de la maladie et les thérapies combinées [18]. En effet, en plus des effets directs du cancer, les divers modes de traitement de cette pathologie contribuent à la fatigue chez les patients atteints.

Les facteurs de fragilisation associés aux tumeurs comprennent les anomalies du métabolisme énergétique, la diminution de la disponibilité des substrats métaboliques, la production anormale de substances inhibant le métabolisme ou la fonction musculaire normale, les modifications neurophysiologiques des muscles squelettiques, la réaction chronique au stress et les changements hormonaux[16].

Les mécanismes de la fatigue liée à la chimiothérapie sont associés à l'anémie ou à une accumulation de produits finaux de destruction cellulaire. Il a été suggéré aussi que les médicaments de chimiothérapie, qui induisent des neurotoxicités, sont susceptibles de produire de la fatigue[19]. Ces médicaments comprennent le méthotrexate, l'ifosfamide, le cisplatine, la vincristine, la fludarabine et le paclitaxel. D'autres médicaments cytotoxiques, tels que le docétaxel, l'irinotécan et le raltitrexed, ont également la fatigue comme principal effet secondaire[20].

En conclusion, quel que soit le type de stratégie choisie, la réalité est que les chimiothérapies sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, fortement toxiques et avec des effets indésirables potentiellement graves et l'approche thérapeutique anti-cancéreuse se veut très agressive avec des doses dans les limites de toxicité pour augmenter les chances théoriques de réussite et éviter les phénomènes de résistance.

Une erreur dans la molécule ou la dose peut avoir des conséquences graves. Toutes ces molécules ne laissent que peu de place à une modulation, imprécisions ou erreurs de doses.

Si les molécules sont toxiques pour le patient, elles le sont aussi pour le personnel qui les manipule.

(2) Risque pour les professionnels de la santé et l'environnement

Les médicaments anticancéreux constituent la majorité des médicaments définis comme dangereux par l'Institut national pour la sécurité et la santé au travail (National Institute of Occupational Safety and Health, NIOSH)[21] aux Etats Unis, la SUVA (Die Schweizerische Unfallversicherung) en Suisse et de nombreuses autres organisations. La plupart des médicaments de chimiothérapie sont non sélectifs dans leur mécanisme d'action. Plus de 20 agents chimiothérapeutiques sont associés à des malignités secondaires chez les patients et une douzaine de cancérogènes sont encore en cours d'étude dans les laboratoires [22].

Les professionnels de la santé sont en contact quotidien avec un grand nombre de ces produits chimiques génotoxiques, tératogènes, toxiques pour la reproduction et cancérigènes. Et si les pharmaciens, les préparateurs en pharmacie et les infirmières sont conscients depuis longtemps que la chimiothérapie peut être dangereuse, beaucoup ne connaissent ni l'ampleur de la contamination sur leur lieu de travail, ni l'ampleur de l'absorption chimique (exposition des travailleurs) et encore moins les effets en aval que ces produits chimiques peuvent avoir sur leur santé. Par conséquent, il est difficile pour le personnel de santé de se faire une idée des risques personnels. D'autant qu'en l'absence de bases épidémiologiques, il n'est pas possible de fixer des valeurs biologiques tolérables dans le sang ou dans l'urine pour les cytostatiques. Pour interpréter les résultats, on doit donc faire appel à des valeurs de référence, en général les données précédentes du travailleur. Il est donc très difficile d'évaluer les risques d'exposition du personnel de santé.

En premier, il faut comprendre le type d'exposition et la génèse des cancers pour mieux appréhender les éléments de la contamination au travail. Si les patients reçoivent des doses concentrées d'un nombre limité d'agents pendant une période de temps définie, les travailleurs de la santé sont, quant à eux, exposés à de petites doses d'une vaste gamme de médicaments dangereux de manière quotidienne et sur des années. Or les dernières

données semblent montrer que le processus de cancérogenèse se fait en plusieurs étapes. Le cancer ne se développe pas à partir d'une seule exposition ou d'une altération de l'ADN, mais résulte plutôt d'une série d'événements pouvant conduire à l'immortalité cellulaire. Le cancer a une longue période de latence. Les modifications de l'ADN peuvent être causées par une mutation héréditaire ou l'exposition d'une cellule normale aux radiations, virus ou carcinogènes qui, s'ils ne sont pas réparés, peuvent entraîner des mutations cellulaires irréversibles qui altèrent la réponse cellulaire à l'environnement et peuvent conférer un avantage de survie. Ce processus peut être médié par des cancérogènes, d'autres produits chimiques, ou des facteurs environnementaux qui favorisent la croissance des cellules mutées et peuvent se produire pendant des décennies. Les cellules mutées subissent une expansion clonale sélective. Celle-ci peut conduire à une transformation ou à une conversion, l'accumulation de changements génétiques entraînant une dérégulation cellulaire et une prolifération accrue. En ce sens, une exposition longue à petite dose pourrait être plus délétère qu'une exposition aigüe sur une courte période.

Des effets indésirables similaires à ceux des patients ont été observés chez les travailleurs de la santé qui préparent et administrent ces médicaments. S'ils constituent un bénéfice thérapeutique pour les patients, ils peuvent constituer des risques pour la santé des travailleurs qui doivent les manipuler quotidiennement.

Les préoccupations initiales concernant la sécurité des travailleurs sont apparues à la fin des années 1970, lorsqu'il est devenu clair que les patients développaient des cancers secondaires après traitement avec des agents alkylants, des antimétabolites et d'autres médicaments utilisés à l'époque. Ces résultats ont fait craindre que les travailleurs de la santé soient exposés à des effets indésirables similaires sans avoir l'avantage d'être traités pour une maladie potentiellement mortelle. Plusieurs publications importantes sont apparues dans la littérature à partir du début des années 1980[1, 23-32].

Alors que moins de 5% des médicaments anticancéreux ont été évalués pour la contamination en milieu de travail, les résultats fournissent de solides arguments sur l'existence des dangers que ces médicaments représentent pour les travailleurs de la santé. Les effets constatés par contaminations directes (piqûre, formation d'aérosols, contact) sont l'irritation aiguë de la peau et des muqueuses, des maux de tête et de la chute des cheveux, à des effets à plus long terme tels que des effets indésirables sur la reproduction

(avortement spontané, tératogénicité) et génotoxiques (chromosomes et autres altérations génétiques). L'activité génotoxique chez les travailleurs de la santé a été documentée par diverses techniques, y compris des aberrations chromosomiques, des échanges de chromatides sœurs, la présence de micronoyaux (cassure de l'ADN) des adduits et des ruptures d'ADN (tests d'essais comètes positifs). De nombreuses études ont ainsi examiné l'excrétion de médicaments dangereux dans l'urine des professionnels de la santé et les résultats ont démontré la présence de ces derniers et / ou de leurs métabolites dans l'urine des travailleurs exposés directement ou indirectement[33-35]. A l'heure actuelle, il n'a cependant pas été possible de mettre en évidence un lien clairement démontré entre les signes d'un effet génotoxique décelés par le monitoring biologique et la survenue de néoplasies malignes, aussi bien au niveau individuel que collectif.

(3) Risque pour l'environnement

La contamination de surface par des médicaments cancérogènes a été documentée dans l'ensemble des zones des pharmacies y compris les parties administratives et dans toutes les zones où ces médicaments sont présents[36, 37]. Elle a pu être démontrée par échantillonnage des surfaces lors de la fabrication, de la reconstitution ou de l'administration des cytostatiques. Des seuils moyens de contaminations ont été calculés pour le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le 5-fluorouracil et le méthotrexate. Des contaminations ont déjà été constatées dans les armoires à médicaments laissant supposer que des emballages extérieurs de médicaments sont déjà contaminés. Dans les locaux servant à la préparation des cytostatiques, on a pu mettre en évidence des contaminations des surfaces de travail, des parois externes des isolateurs et autres postes de sécurité biologiques (PSB), des sols et des murs. Dans les locaux où l'on administre les cytostatiques, on a pu mettre en évidence une contamination des parois, des sols, des tables, des supports et appareils de perfusion et des toilettes. Elle pouvait même parfois atteindre les bureaux adjacents[38, 39]. Une étude couvrant 21 établissements dans lesquels les cytostatiques sont préparés sous des PSB de classe II a permis de mettre en évidence dans la plupart des cas des contaminations par le cyclophosphamide atteignant des valeurs moyennes de 0.13 ng/cm2 sur les sols, de 0.79 ng/cm2 à proximité des PSB et de 10 ng/cm2 sur les surfaces extérieures des flacons de perfusion après leur préparation.

La preuve du risque de contamination de surface a été confirmée par une étude Wick et coll. dans le American Journal of Health-System Pharmacy en 2003. Elle a mis en évidence les risques d'une contamination de surface[40]. L'étude était conçue au départ pour détecter la réduction de l'exposition du personnel après la mise en place d'un dispositif de transfert clos. Elle a évalué l'urine des infirmières, des pharmaciens et des techniciens, y compris ceux non-directement exposés. Parmi les échantillons d'urine analysés avant la mise en œuvre du dispositif de transfert clos, 21% étaient positifs pour l'ifosfamide et 38% étaient positifs pour le cyclophosphamide. Or l'ifosfamide n'avait pas été utilisé durant l'expérience. La seule production d'ifosfamide documentée dans l'ordonnancier de l'établissement datait de trois semaines avant le début de la collecte d'urine. L'ifosfamide et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine et leur demi-vie chez l'homme est de 3 à 10 heures. Bien que ce n'était pas le but premier de l'étude, ce résultat montre qu'avant l'étude, au moment de la préparation d'ifosfamide, un événement entraînant une contamination de l'environnement par ce médicament s'est produit. Inconnu du personnel, cette source de contamination a persisté et a conduit à une exposition indirecte du personnel de santé.

Malgré ces données, aucune corrélation directe entre l'augmentation de la contamination de surface et l'augmentation de la génotoxicité n'a pu encore être démontrée, mais les recherches sont toujours en cours.

Suites à ces études, de nombreuses organisations ont élaboré des directives pour une manipulation sûre des « médicaments cytotoxiques ». Il s'agissait de la société américaine de pharmacie hospitalière (American Society of Hospital Pharmacy, ASHP), la société des infirmières en oncologie (Oncology Nursing Society, ONS), l'administration de la sécurité et de la santé au travail (Occupational Safety and Health Administration, OSHA) aux États-Unis et la Société des pharmaciens hospitaliers d'Australie (Society of Hospital Pharmacists of Australia, SHPA), entre autres. Au fil des ans, les lignes directrices existantes ont été mises à jour et révisées à mesure que de nouvelles informations sont devenues disponibles et de nouvelles lignes directrices ont été élaborées par d'autres organisations[33, 41-45].

Étonnamment, l'essentiel des recommandations de manipulation n'a que très peu évolué depuis la publication du manuel technique de l'OSHA en 1995 : installations, contrôles techniques, équipement de protection individuelle (EPI) et technique, éducation,

surveillance environnementale et surveillance médicale restent les actions primordiales pour se protéger de la contamination lors de la manipulation de produits cytotoxique. On remarquera que l'automatisation est absente de ces recommandations alors que dans d'autres domaines à risque comme la sûreté nucléaire, elle a été depuis longtemps mise en place.

Insidieusement, les moyens de protection comme les isolateurs et les postes de sécurité sont aussi à risque pour les manipulateurs. Ils ont prouvé leur efficacité pour protéger l'environnement et le manipulateur, mais ils sont aussi souvent cités comme une cause de l'apparition de troubles musculosquelettiques (TMS) chez les opérateurs en pharmacie. Bien que les bénéfices de protection soient supérieurs à leur effet néfaste, l'étude de ce risque ne doivent pas être négligé, d'autant qu'il existe des moyens de réduire l'impact négatifs de ces moyens de protections.

Ces troubles ne sont pas rares dans le milieu du travail en Suisse. Selon la cinquième enquête européenne sur les conditions de travail, 55% des Suisses interrogés ont indiqué avoir eu, durant les douze derniers mois, des douleurs musculaires dans les épaules, la nuque ou les membres supérieurs[18]. Roquelaure et coll.[46] ont observé, avec l'aide des médecins du travail, 2685 employés en France. Ils ont saisi les symptômes et posé des diagnostics précis, qui ont permis de définir les troubles musculosquelettiques. Ils regroupent le syndrome de la coiffe des rotateurs, l'épicondylite latérale et médiale, le tunnel carpien, la tendinite du poignet et le syndrome De Quervain.

Les TMS représentent un phénomène complexe. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés comme contribuant à leur développement, agissant en interaction les uns avec les autres. Ces facteurs sont les postures contraignantes, l'effort et la force, le travail musculaire statique la répétition et la monotonie. Les facteurs de risque professionnels sont modérés par leur fréquence, la durée et l'intensité[47]. Ils ne se limitent pas aux gestes et postures, mais incluent aussi l'exposition au froid et aux vibrations. Depuis longtemps, on sait que les facteurs psychosociaux peuvent aussi contribuer au développement de TMS. Le stress augmente la tension musculaire en augmentant le danger de surutilisation.

b) La fabrication des chimiothérapies, une production à hauts risques

La nature toxique de la chimiothérapie et la fragilité du patient induit par sa maladie contribuent à faire de la production de chimiothérapie une activité haut risque.

Divers facteurs viennent encore accentuer ce phénomène : les facteurs organisationnels et le fait que les activités liées à la production de chimiothérapies restent essentiellement basées sur l'humain et non sur la technologie.

(1) Facteurs organisationnels

(a) Evolution du nombre de cas de cancer

Le cancer est la principale cause de décès dans les pays développés et la deuxième cause de décès dans les pays en développement[48]. Le nombre de patients atteints ne cessent d'augmenter en raison du vieillissement et de la croissance de la population et à cause de l'adoption de choix de style de vie associés à une augmentation des risques cancérigènes.
12,7 millions de cas de cancers ont été déclarés et 7,6 millions de décès sont survenus dans le monde entier en 2008, 14.1 millions de cas déclarés avec 8.1 millions de décès en 2012 et 23.6 millions de nouveaux cas de cancers sont estimés pour 2030.

En Suisse, selon le rapport 2015 de l'Office Fédérale de la Statistique, le nombre des nouveaux cas de cancer n'a cessé de progresser de 1985 à nos jours, alors que le taux de décès a diminué (Cf. Figure 9).

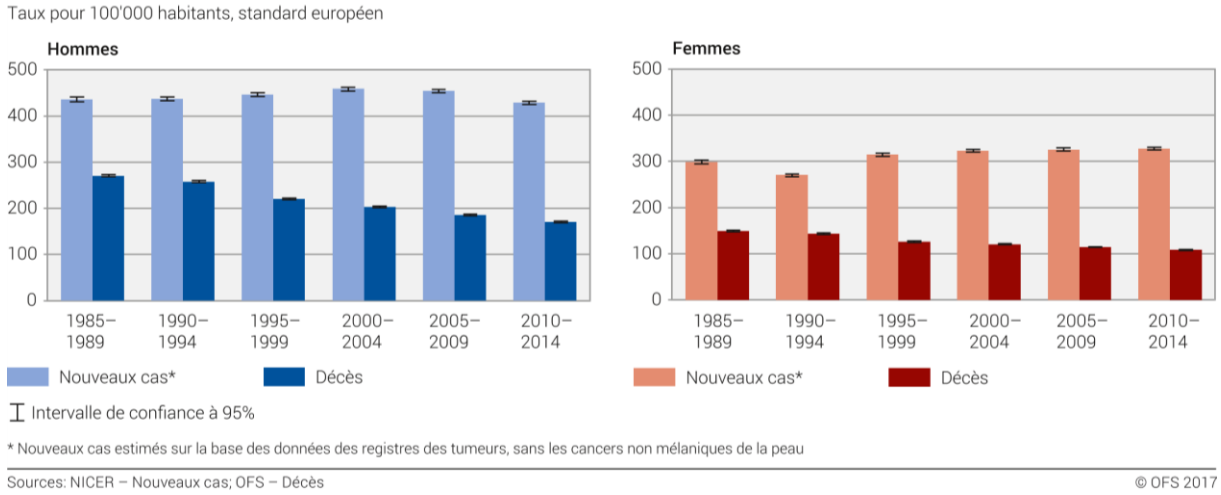


Figure 9 Ensemble des cancers : évolution temporelle en Suisse.

Le nombre de cas a augmenté de 26870 sur la période de 1985 à 1989 à 40011 cas sur la période de 2010 à 2014. Cette augmentation suit l'évolution du vieillissement de la population (Cf. Figure 10)

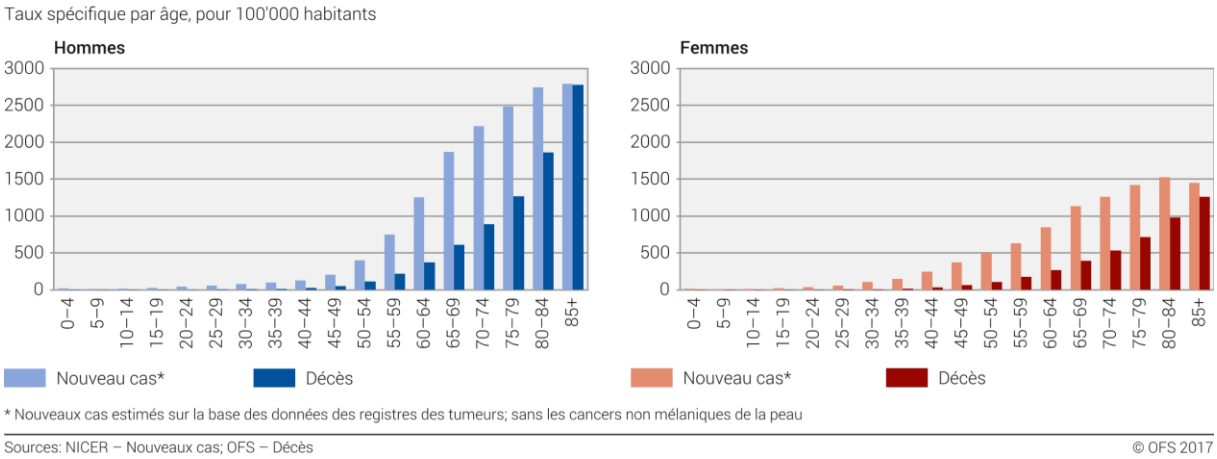


Figure 10 Ensemble des cancers selon l'âge, 2010-2014, en Suisse.

Une personne sur 5 développe un cancer avant 70 ans et une personne hospitalisée sur 13 l'est pour un cancer en Suisse

Ce phénomène s'est traduit logiquement par une demande croissante de traitement et en particulier des chimiothérapies. De 2006 à 2017 le nombre de chimiothérapies fabriquées

par la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève est passé de 12554 à 15707 chimiothérapies fabriquées par an.

(b) Complexité des traitements.

L'amélioration des connaissances scientifiques sur les cancers et le système immunitaire ont permis l'avènement d'une nouvelle ère de traitement de ces pathologies ces dernières années. Mais, si elle a permis de nombreux progrès dans la lutte contre cette maladie marquée par un recul du taux de mortalité, elle a aussi rendu la prise en charge du patient très complexe.

Aux traitements dit classiques de chirurgie et / ou de radiothérapie, sont venues se rajouter les chimiothérapies et les thérapies ciblées. La prise en charge du patient est ainsi devenue personnalisée. Elle se fait désormais principalement à l'issue de réunions pluridisciplinaires, appelées 'Tumor Board '.

Les Tumor Boards décrivent des réunions de consensus portant sur le management du plan de traitement de patients atteints de cancer. Ils sont constitués par des oncologues, des chirurgiens, des radiothérapeutes, des pathologistes, des radiologues et autres spécialistes en lien avec le cancer. Avec une surspécialisation croissante dans le domaine médical, l'oncologie chirurgicale, la pathologie et l'imagerie, la plupart des centres universitaires ont un 'Tumor Board' spécifique à chaque organe, voir éventuellement des Molecular Tumor Board. Organisés dans des centres de cancers sélectionnés, ils essaient de transférer les découvertes de la recherche en biologie moléculaire et en marqueurs tumoraux à la clinique par la classification des cancers en fonction de l'identification de marqueurs tumoraux prédictifs. L'objectif des Tumor Board est d'assurer des soins de qualité et une gestion des patients à la pointe de la technologie.

La contrepartie de cette médecine spécialisée est que les plans de traitement sont devenus de plus en plus compliqués. Les décisions de prescription sont prises à la suite de réunions pluridisciplinaires sur la base des résultats des analyses médicales, moléculaires et de l'avis des différents experts. En conséquence, les ordres de traitements arrivent de plus en plus tard et ne laissent que peu de temps pour leurs préparations et leur administration. Les conséquences sont des difficultés à tenir les délais de production et la planification de

l'administration. Or ces deux étapes de soin sont des processus à haut risque comme nous allons le voir, qui nécessitent du temps et une excellente communication et coordination entre différents acteurs des soins. Les conséquences sont en général l'apparition de périodes de surcharge de travail pour honorer la planification de l'administration et la survenue d'un stress pour les équipes.

(c) La maîtrise des coûts de la santé

Si l'élévation du niveau de vie, la multiplication des maladies chroniques et le risque croissant de multimorbidité dû à l'évolution démographique entraînent une hausse des coûts de la santé, plusieurs autres facteurs sont imputables à cette hausse. L'explosion des dépenses s'explique pour partie par le vieillissement démographique mais aussi par les progrès médico-techniques et les attentes de plus en plus poussées que suscite le système de santé. Le traitement du cancer est bien sûr concerné par cette problématique. Ce secteur connaît de fortes innovations technologiques, qui, si elles suscitent beaucoup d'espoir au sein de la population, font aussi exploser les coûts de la santé. Or, dans un contexte économique difficile, ces coûts doivent être maîtrisés pour maintenir l'accès à des soins de qualité à toute la population.

La Suisse n'est pas épargnée par ces problèmes. Les coûts de la santé sont passés de 37,5 milliards de francs en 1996 à 77,8 milliards en 2015. Les coûts globaux de la santé représentaient, en 1996, 9.2 % du PIB par année, ce pourcentage était supérieur à 12.3 % en 2016[49]. Depuis 2012, la Suisse affiche par rapport à 6 pays (Allemagne, Autriche, France, Italie, Pays Bas, Royaumes Unis) les dépenses de santé les plus élevées rapportées au PIB et la croissance des dépenses de santé globale (consommation de biens et de service de santé) la plus forte (+1.5K US dollars). Les conséquences sont un doublement des primes maladies en 1995 et 2015 avec une part de plus en plus importante, qui est prise en charge par les ménages privés (Cf. Figure 11).

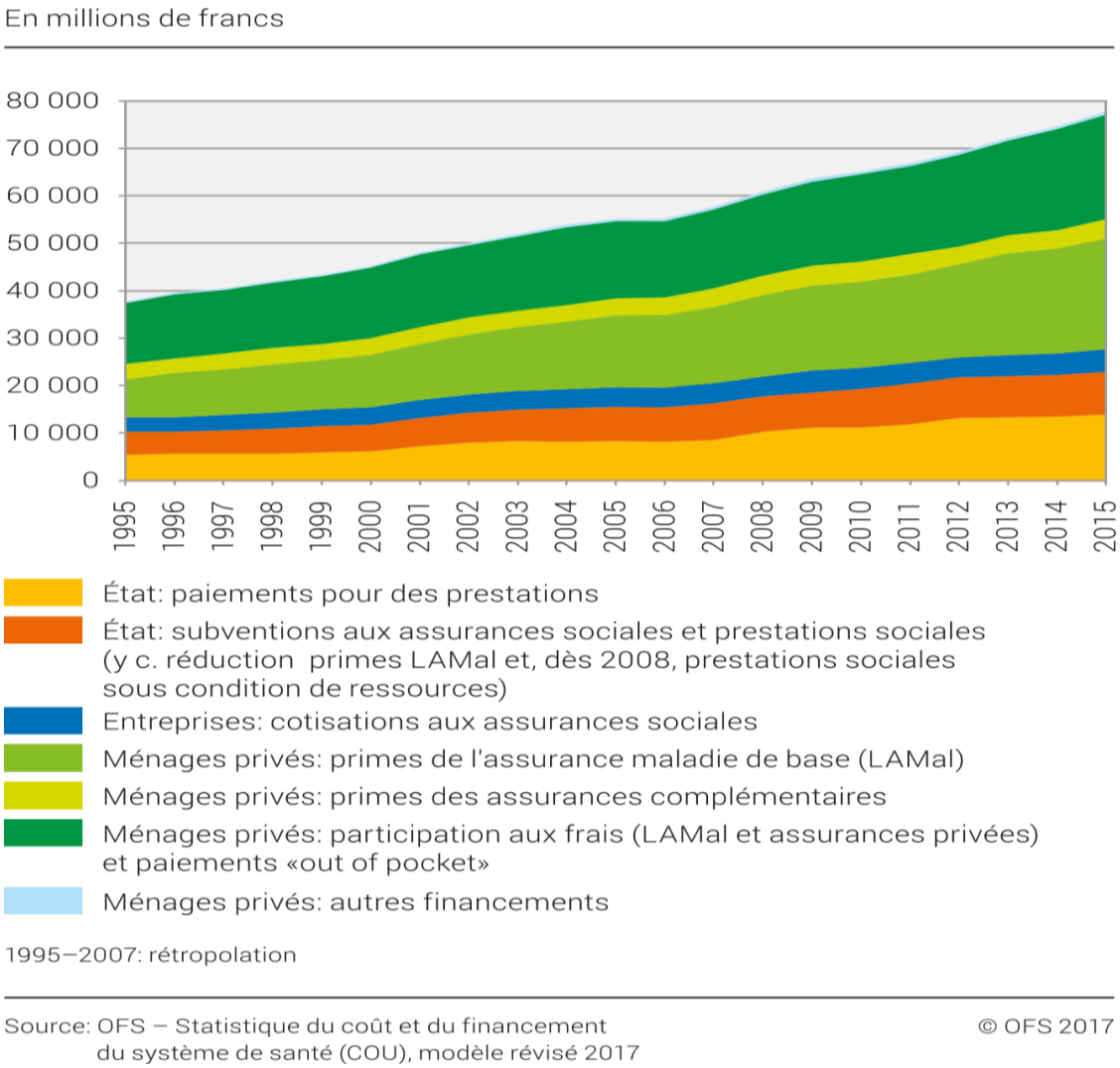


Figure 11 Financement des dépenses de santé selon la source de 1995 à 2015.

La Suisse a donc entrepris depuis quelques années une politique de maitrise des coûts de la santé.

Sous ces fortes pressions économiques, il est plus difficile de faire évoluer les ressources dans le même rapport que l'augmentation de l'activité. Les effectifs sont suffisants pour garantir la production dans les situations ordinaires mais se révèlent insuffisants dans les situations exceptionnelles, qui nécessite une augmentation transitoire de l'activité. Ces situations peuvent être l'absence de plusieurs collègues (maladie ou congé) ou un afflux anormal de patients (comme les périodes précédents les congés, les fermetures de service, ou l'explosion de cas) ce qui engendre l'apparition de période de surcharge pour les équipes médico-soignantes et pharmaceutiques.

(2) Facteur humain

A l'heure actuelle, l'automatisation, à de rares exceptions près, est absente du processus de fabrication des chimiothérapies. La fabrication est effectuée par des infirmiers, pharmaciens ou préparateurs en pharmacie, le plus souvent dans une unité centralisée de chimiothérapies mais reste une activité à forte composante humaine.

Il a été démontré que ces préparations étaient soumises à une forte variabilité de précision et à de nombreuses erreurs humaines.

(a) L'erreur est humaine

La question si l'être humain est fiable et ne fait pas d'erreurs a été résolue au début du 20eme siècle. La conclusion est que l'erreur humaine est inévitable, elle est le revers de toute activité mentale. Les humains sont faillibles et des erreurs sont à prévoir, même dans les meilleures organisations. Elles proviennent principalement de limites physiologiques et psychologiques humaines[50]. Les causes des erreurs incluent à la fois des processus mentaux défaillants tels que l'oubli, l'inattention, le manque de motivation, la négligence et l'insouciance, mais aussi des conditions externes et organisationnelles déficientes comme la fatigue, la surcharge, la peur aussi bien que la surcharge cognitive, les problèmes de communications au sein de l'équipe, un processus d'information imparfait ou encore une prise de décision défaillante[50, 51].

Un certain nombre d'études ont été menées au Royaume-Uni et aux États-Unis, pour tenter de quantifier les taux d'erreur humaine[52-57]. A partir de ces études, une fourchette des taux d'erreur applicables a été déterminée (Cf. Tableau 2). Il faut souligner que ce sont des lignes directrices générales. Elles ne prennent pas en compte les conditions particulières de travail, mais elles donnent une bonne idée de la fiabilité humaine et de ses limites.

Ainsi ces chiffres indiquent que le taux d'erreur augmente

- à mesure de la progression dans la complexité des tâches, de la tâche la plus simple à la plus compliqué : tâche la plus simple possible (1 erreur sur 10 000), tâche simple routinière (1 erreur sur 1000), tâche de routine nécessitant de l'attention (1 erreur sur 100), compliquée non routinière (1 erreur sur 10) ;

- avec le manque de clarté et/ou de lisibilité des procédures (augmentation par 100 fois de l'erreur de lecture) ;
- avec l'absence de liste de contrôle comprenant des critères bien définis (inspection visuelle sans liste de contrôle augmente le taux d'erreur de 3 pour 1000 à 1 pour 10) ;
- et surtout avec le stress (augmentation des erreurs de 10 pour 100 à 25 pour 100, voir 9 pour 10 en cas de situation d'urgence).

Tableau 2 Estimation des taux d'erreurs humains en fonction de la complexité des tâches[58]

	Taux d'erreurs (par tâche)		
	Lecture ou raisonnement	**Opération physique**	**Tâche quotidienne**
Tâche simple			
Ne pas répondre à un signal	0.0001		
Débordement de la baignoire			0.00001
Oubli d'isolement de l'alimentation (travaux électrique)		0.0001	
Lire une seule valeur alphanumérique	0.0002		
Faire une erreur dans la lecture d'un mot de 5 lettres	0.0003		
Sélectionner un mauvais commutateur malgré un schéma synoptique		0.0005	
Ne pas voir un grand carrefour			0.0005
Tâche simple de routine			
Faire une erreur en lisant une liste de contrôle ou un affichage numérique	0.001		

Sélectionner un mauvais commutateur (multiposition)		0.001	
Erreur dans le calibrage d'un potentiomètre		0.002	
Vérifier le mauvais indicateur dans un tableau	0.003		
Effectuer une erreur dans l'inspection visuelle pour un critère (exemple fuite)	0.003		
Erreur dans le remplacement du circuit imprimé		0.004	
Sélectionner un mauvais commutateur parmi des similaires		0.005	
Faire une erreur dans la lecture d'indicateur analogique	0.005		
Faire une erreur dans la lecture d'un nombre à 10 chiffres	0.006		
Partir en laissant la lumière allumée			0.003
Tâche de routine nécessitant une attention particulière			
Accoupler les mauvais connecteurs		0.01	
Échec de la réinitialisation de la vanne après une action connexe		0.01	

Erreur dans l'enregistrement des informations ou la lecture d'un graphique	0.01		
Laisser le lait bouillir			0.01
Faire une erreur en tapant ou montrant un caractère		0.01	
Faire une erreur d'arithmétique simple	0.01-0.03		
Erreur de sélection au distributeur automatique			0.02
Erreur dans le remplacement d'une partie détaillée		0.02	
Erreur simple d'algèbre	0.02		
Erreur dans la lecture d'un mot de 5 lettres mais avec une mauvaise résolution	0.03		
Erreur dans la frappe d'un nombre à 10 chiffres sur une calculatrice	0.05		
Erreur dans la composition de 10 chiffres	0.06		
Tâche compliquée non routinière			
Ne pas noter l'indicateur indiquant une erreur de commutateur ou d'item	0.1		
Ne pas identifier un état incorrect lors d'une ronde d'inspection	0.1		
Ne pas vérifier, sauf si notifié, le matériel lors d'un nouveau quart	0.1		

Erreur général (sous fort stress)	0.25
Ne pas remarquer une erreur lors de la position des vannes	0.5
Erreur dans la correction d'une action après 1 min dans une situation d'urgence	0.9

Trois facteurs sont donc déterminants dans la fiabilité humaine : les facteurs environnementaux (physique, organisationnel, personnel), l'erreur intrinsèque (sélection des individus, entraînement, expérience) et les facteurs de stress (personnel, circonstanciel).

Dans une usine, en termes de taux de défaillance, le taux d'incidents est susceptible d'être de l'ordre de $20x10^{-6}$ par heure (erreur humaine générale) à $1x10^{-6}$ par heure (incident lié à la sécurité)[58].

En aviation civile, où il a été mesuré sur plus de 5000 vols, le taux d'erreurs d'un équipage reste supérieur à 2 par vol et 70% des incidents graves ont impliqué une erreur humaine [59].

Mais qu'en est-il dans le domaine de la santé et de la production de chimiothérapie ?

(b) Risque humain dans le domaine de la santé

Comme nous venons de le voir, le risque fait partie de toute activité humaine et en particulier dans un domaine complexe et en constante évolution comme celui de la santé. Le milieu médical est souvent considéré comme un milieu à risque proche de l'aviation civile. Si une erreur médicale produit moins de mort qu'une erreur dans le milieu de l'aviation civile, il n'en est pas moins vrai qu'elle reste inacceptable dans nos sociétés développées.

L'exactitude des préparations d'agents analgésiques et de chimiothérapie a été largement évaluée dans la littérature[60-63]. Ces études tendent à montrer que, quel que soit le professionnel de la santé en charge de la préparation, une variabilité et des erreurs dans les doses sont présentes sur le produit fini.

Variabilité de la dose

Les résultats de l'écart moyen du contrôle analytique de la dose sur le produit fini suggèrent que la technique volumétrique pour la préparation de produits finis est très précise. Cependant, lorsque l'on regarde les déviations pour chaque dose prise individuellement, des écarts importants sont observés d'une dose à l'autre.

Une étude a contrôlé par pesée des poches de méthotrexate intraveineux avant et après préparation. Le pourcentage d'erreur moyen était de 1,3%, mais 26% des poches présentaient une dose mesurée supérieure de 10% ou plus de la dose administrée

prescrite[62]. Une autre étude a analysé 1156 préparations de chimiothérapies. L'écart moyen de volume des préparations était de -0,53%. Mais si on les prenait individuellement, les écarts avec la dose prescrite variaient de -64,9% à 94,22%. Parmi les doses préparées, 71.7% étaient dans la plage des 5% de déviation par rapport à la dose prescrites, 87.4% dans les 10% de déviation et 12.6% au-delà des 10%. Les causes identifiées comme contributives à une plus grande variabilité étaient les préparations destinées à la population pédiatrique, les petits volumes préparés, les médicaments nécessitant une reconstitution par rapport à ceux déjà en solution et le produit final distribué au patient sous forme de seringue comme contenant final[63].

La technique volumétrique n'est donc pas fiable si l'on considère chaque dose individuellement. Les facteurs potentiels contribuant à la variabilité incluent des différences dans la qualité de fabrication des seringues (volume mort, précision des graduations), même si celle-ci n'excède pas les 5% selon les recherches de Lee[64], les techniques de prélèvements (taille de la seringue, choix de l'aiguille, saturation du contenant…), les cumuls d'imprécision (reconstitution, prélèvement du principe actif, prélèvement du diluant)) et l'incapacité de vérifier en temps réel que le bon volume a été correctement retiré dans la seringue.

Ces études démontrent que le processus de prélèvement seul n'est pas suffisant pour préparer avec précision les médicaments de chimiothérapie. Alors que les valeurs moyennes des mesures volumétriques se situent dans la fourchette acceptable généralement admise pour la distribution des doses finales de chimiothérapie, la précision du produit final est très variable. Ceci est préoccupant car ces médicaments ont été étudiés pour des plages de dosage définies, qui sont essentielles pour atteindre les résultats désirés. Des études futures sont donc nécessaires pour comparer différents processus de flux de travail et leurs implications sur l'exactitude des préparations intraveineuses, dont les chimiothérapies.

Risque d'erreur médicamenteuse

Une méta-analyse de 39 études prospectives conduites dans les hôpitaux nord-américains entre 1966 et 1996 a démontré que l'incidence des évènements indésirables médicamenteux était élevée. Une estimation pour l'Amérique du Nord en 1994 fait état de 2 216 000 patients hospitalisés ayant eu une réaction médicamenteuse sévère qui s'est terminée pour 106 000 d'entre eux par le décès du patient[65, 66]. Cela en fait la 5eme cause de

décès en Amérique du Nord. En 1999, le comité sur la qualité des soins en Amérique (CQHC, Commitee on Quality of Health Care) a mis en lumière le fait que les erreurs médicamenteuses causent plus de 7000 morts par an et étaient responsable de 2% des hospitalisations [65, 67, 68]. Le coût moyen pour chaque hôpital sur une année serait de 4700 dollars par admission soit 2.8 millions de dollars pour un hôpital de 700 lits ce qui représenterait en extrapolant aux territoires un coût annuel de plusieurs milliards de dollars.

Risque d'erreur médicamenteuse en oncologie

Pour le secteur de l'oncologie, la situation est un peu différente. Les oncologues n'ont pas de probabilité de faire plus ou moins d'erreur que la plupart des autres médecins. Mais, comme nous l'avons vu précédemment, les chimiothérapies sont des médicaments à haut risque qui présentent des dangers particuliers. Bien que toutes les classes de médicaments soient sujettes à des erreurs, la majorité des médicaments anticancéreux ont des marges thérapeutiques étroites, ils sont toxiques même à des dosages thérapeutiques, les régimes de chimiothérapie sont complexes et les patients cancéreux sont une population fragile avec une faible tolérance [69]. Ainsi, les erreurs de médications en oncologie, et plus particulièrement les surdosages, entraînent souvent de très sérieuses répercussions pouvant aller jusqu'à la mort du patient. Les sous-dosages sont bien souvent non détectables, mais sont tout aussi néfastes, car ils mettent en danger le succès de la thérapie. Les médicaments anti-cancéreux (15.6%) avec les médicaments anti-infectieux (38.7%) font partie des médicaments où le taux d'erreurs médicamenteuses est le plus important [70].

L'incidence du taux d'erreurs médicamenteuses en Suisse n'est pas connue. Cependant, une étude américaine menée sur 5 hôpitaux et incluant différents types de préparations a mis en évidence un taux d'erreurs global de 9% [71, 72]. Une analyse aux USA révèle que les agents cytostatiques sont les secondes causes d'erreurs médicamenteuses conduisant au décès (cf tableau 3.) [66, 69].

Tableau 3 Classification des classes de médicaments les plus impliqués dans les erreurs médicamenteuses

Classe médicamenteuse	erreurs médicamenteuses léthales (nombre de cas)	erreurs médicamenteuses léthales (%)	Exemples
Agents psychoactifs et analgésiques	126	27	Opiacés, paracétamol
Agents antinéoplasiques	72	15	Cisplatine, vincristine
Médicaments cardiovasculaires	59	13	Esmolol, lidocaïne
Anti-infectieux	35	7	Amphotericine, fluconazole
Balance hydrique, calorique et électrolytique	31	7	Chlorure de potassium
Hormones	31	7	Insuline
Non classifiables	34	7	Exosurf
Sympathomimétiques	26	6	Epinéphrine
Agents hématopoïétiques et de la coagulation	25	5	Warfarine, héparine
Agents gastro-intestinaux	11	2	Cisapride
Agents diagnostiques	8	2	Renografin
Dérivés du sang	7	1	Albumine
Anti-histaminiques	4	1	Terfénadine
Total	469	100	

En Israël, en comparaison avec d'autres départements de médecine, le plus haut taux d'erreur a été trouvé en onco-hématologie, avec 2.48 erreurs pour 100 jours patients, suivi des soins intensifs avec 0.82 erreurs pour 100 jours patients. [73]. Au final, le secteur de l'oncologie adulte ou pédiatrique [74] est un secteur où le niveau de risque d'erreur est élevé avec des répercussions potentiellement importantes sur la santé du patient et la réussite de son traitement.

Risque d'erreurs médicamenteuses pour les médicaments administrés par voie parentérale

Les chimiothérapies fabriquées dans les unités centralisées à la pharmacie sont des traitements administrés par voie parentérale.

Une revue de la littérature a identifié 9 études qui font état d'erreurs dans la préparation et l'administration de médicaments par voie intraveineuse tels que les chimiothérapies, mais

aussi les nutritions parentérales et les antibiotiques [75]. Toutes les études inclues ont été menées dans des hôpitaux européens ; une seule a été réalisée dans un hôpital pour enfants. Ces études ont utilisé la technique d'observation déguisée, dans laquelle le traitement par voie intraveineuse a été observé par un chercheur sans que la personne observée ait connaissance de la véritable intention du projet d'identifier les erreurs. Un modèle statistique bayésien de ces études a permis d'identifier 12 étapes et sous-étapes pour permettre la préparation et l'administration de médicaments intraveineux, durant lesquelles des erreurs sont susceptibles d'être commises. Ce modèle démontre la complexité d'un geste qui apparaît comme simple.

Dans les études restreintes aux médicaments anticancéreux, l'incidence des erreurs de préparations varie de 2 à 4% [60, 71].

Parmi les 12 étapes nécessaires à un traitement par voie intraveineuse, il est intéressant de voir que ce sont les étapes de reconstitution du médicament et de dilution qui ont contribué majoritairement aux erreurs (Cf. Figure 12). Il s'agissait principalement d'erreurs de calcul de dose, de sélection du mauvais médicament ou diluant ou l'omission d'une étape du processus. En outre, le manque de formation, un étiquetage imprécis des ampoules, une zone commune de stockage de plusieurs médicaments, des niveaux de dotation en ressources humaines insuffisants, les distractions et la fatigue ont été identifiés comme des éléments contributifs à la probabilité d'avoir un risque élevé d'erreur. La probabilité globale médiane de ne pas commettre d'erreur à n'importe quel stade au cours des 12 étapes de la thérapie intraveineuse était de 0,27. La probabilité de réaliser au moins une erreur était de 0,73.

Table 2 Percentages of errors at each stage

Error description	Stage	Median (95% credible interval)
Error in obtaining drug	Stage 1	5.34 (2.59 to 10.3)
Error in obtaining diluent	Stage 2	6.78 (3.02 to 14.1)
Error in reconstituting drug and diluent	Stage 3	31.0 (11.8 to 49.6)
Error in checking patient's identity	Stage 4	0.07 (0.01 to 1.00)
Error in checking for patient allergies	Stage 5	15.1 (0.09 to 57.5)
Error in checking route of drug administration	Stage 6	0.50 (0.12 to 1.19)
Error in checking drug dose	Stage 7	4.11 (1.81 to 8.50)
Error in checking patency of cannula	Stage 8	4.51 (0.62 to 40.3)
Error in expelling air from syringe	Stage 9	1.00 (0.13 to 7.58)
Error in administering drug	Stage 10	21.7 (6.51 to 48.8)
Error in flushing cannula	Stage 11	5.50 (0.54 to 20.5)
Error in signing prescription chart	Stage 12	5.34 (0.55 to 20.2)
Omission error		3.45 (0.84 to 10.1)

Table 3 Percentages of errors/no error occurring

	Median (95% credible interval)
Without error-checking at each stage	
At least one error at any stage	73.4 (54.4 to 89.7)
No error made at any stage	26.6 (10.3 to 45.6)
With error-checking at each stage	
At least one error at any stage*	21.7 (14.1 to 31.0)
No error made at any stage*	78.3 (69.0 to 85.9)
Error corrected*	51.1 (37.0 to 65.0)

*Corrected with $\beta(70,30)$ (see online appendix 2).

Figure 12 Pourcentage d'erreurs de chaque étape de préparation et d'administration de médicaments par voie intraveineuse[75]-

Une étude anglaise de Bateman R sur la préparation de produits aseptiques dans des unités centralisés de pharmacies a montré un pourcentage d'erreurs de préparations de 0.49%. 40% des erreurs commises concernaient les médicaments cytotoxiques adultes[76]. Il s'agissait en premier lieu d'erreurs d'étiquetage (40.4%), venaient ensuite des erreurs de transcription (10.3%), de dates d'expiration (9.2%), de diluant (6.2%), de volume final (5.4%) de doses (4.6%), de calcul (3.4%), et finalement de sélection (2.4%) et de contenant (2.4%). Les facteurs soupçonnés d'avoir contribué aux erreurs ont été analysés. Le facteur le plus coté (78,1%) était celui de l'erreur d'un membre du personnel (préparateur ou pharmacien) suivie par la distraction ou l'interruption (4,3%), la formation insuffisante (3,7%), la surcharge de travail (3,2%), un sous-effectif (3,1%), le système informatique (2%), la mauvaise conception

du processus (1,7%), le mauvais stockage ou distribution (0,8%), des erreurs d'installation ou d'équipement (0,8%), une faible séparation des produits (0,6%) et la mauvaise qualité des matières premières utilisées (0,4%).

Ces résultats issus de l'analyse de la littérature montrent que les médicaments injectables, dont font partie les chimiothérapies, sont des préparations particulièrement sujettes aux erreurs médicamenteuses. Ces erreurs sont majoritairement présentes dans l'étape de reconstitution et de dilution des médicaments. Toutefois, un contrôle à chaque étape du processus contribuerait à diminuer ce type d'erreur.

Risque d'erreurs médicamenteuses pour les chimiothérapies administrées par voie parentérale

Dans les unités de soins

Si l'on regarde spécifiquement le secteur des chimiothérapies, l'enquête par questionnaire réalisée par Schulmeister auprès des infirmières en oncologie sur les erreurs commises lors de la préparation et l'administration de chimiothérapies donne une vue d'ensemble des types d'erreurs rencontrés[77]. 140 erreurs ont été décrites au total sur une année. Les erreurs les plus communes étaient des sous-dosages ou surdosages (39%), des erreurs de calendrier et d'horaire d'administration (21%), des erreurs de médicaments (18%), des chimiothérapies délivrées au mauvais patient (14%). Viennent ensuite d'autres incidents comme les erreurs de perfusion, des oublis de médicaments ou de prémédication et une mauvaise préparation des médicaments. 10% de ces erreurs ont requis une intervention médicale et ont conduit à un séjour prolongé à l'hôpital.

Dans les unités centralisées de préparation des chimiothérapies

Pour les services d'oncologie qui bénéficient d'une unité de reconstitution centralisée, si l'on se focalise sur les erreurs commises par la pharmacie, l'erreur de dose reste l'erreur la plus commune.

Deux études rapportent ces faits.

Une étude de S. Limat portant sur 30819 préparations réalisées dans une unité de reconstitution de chimiothérapie de l'hôpital français de Besançon a rapporté 140 préparations défectueuses, soit un taux d'erreur de 0.45% [78]. Ce taux est relativement faible

par rapport à d'autres études américaines et françaises qui situent le taux d'erreurs de préparations des chimiothérapies en pharmacie autour de 3.6%-6.6% [60, 71, 79]. Cela peut s'expliquer par le fait que les erreurs sont détectées pendant la préparation par les techniciens eux-mêmes ou lors du contrôle final par une méthode semi-quantitative de comptage du nombre de flacons utilisés et non par un dosage final de chaque préparation. Les principales erreurs détectées sont les erreurs de doses (27.9%), suivi des erreurs d'étiquetages (7.9%) (Cf. Figure 13).

Table 1 *Descriptive analysis of defective preparations*

Error category	*N° of errors (%)*	
Major errors		
Wrong dose (confirmed or doubt)	39	(27.9%)
Labeling (name, drug or dose error)	11	(7.9%)
Unauthorized drug	4	(2.9%)
Incompatible diluent	3	(2.1%)
Incompatible set or bag	2	(1.4%)
Sub-total	59	(42.1%)
Minor errors		
Wrong set of infusion (without incompatibility)	31	(22.1%)
Final volume	22	(15.7%)
Wrong diluent (without incompatibility)	21	(15%)
Final presentation (e.g. bag instead of syringe)	6	(4.3%)
Solvent of reconstitution (without incompatibility)	1	(0.7%)
Sub-total	81	(57.9%)
Overall	**140**	**(100%)**

Figure 13 Analyse descriptive de préparations défectueuses[78]

Une étude similaire de F. Ranchon portant sur 22138 fabrications de chimiothérapies aux Hospices civiles de Lyon a rapporté 439 erreurs, les erreurs de dose étant la seconde cause d'erreur. 36 erreurs de médication étaient imputables à la pharmacie, soit un taux d'erreur globale de 0.16%[80]. Il constituait 8% de toutes les erreurs détectées. Les 36 erreurs pharmaceutiques étaient réparties de la manière suivante : 26 erreurs (72% des erreurs pharmaceutiques) étaient des erreurs de préparations, 4 étaient des erreurs de

retranscription dans le logiciel de fabrication, 4 des erreurs d'analyses pharmaceutiques, 1 erreur de stockage et 1 erreur de dispensation. Ce faible taux d'erreur en pharmacie par rapport aux données de la littérature a été expliqué dans cette étude par un défaut de déclaration des incidents dû aux difficultés administratives de faire une déclaration et à la peur du blâme. Des études de la littérature ont montré que le taux d'erreurs rapportés par les professionnels de la santé sont bas, autour de 6% selon l'étude de Cullen, D. [81]. Les principales barrières à la déclaration sont la peur des poursuites juridiques et des conséquences pour la suite de la carrière[82-84], la peur du blâme et le sentiment de culpabilité véhiculés par l'institution, les collègues ou soi-même[85-88], qui poussent les professionnels de la santé au silence, le manque de clarté sur le type d'incidents qu'il faut déclarer[89] et la façon de les déclarer (sous déclaration des incidents sans conséquences pour le patient)[90-92] et enfin le complexité de la procédure de déclaration d'incident[93].

Tout comme pour la préparation de médicaments à usage parentéral, l'étape de préparation pour la reconstitution des chimiothérapies est une étape à haut risque.

Si l'on résume les rapports d'incidents et les analyses de risques trouvés dans la littérature, les erreurs les plus sérieuses et fréquentes concernent indifféremment tous les secteurs du circuit des chimiothérapies :

- Prescription des chimiothérapies :
    - Erreurs dans le planning des thérapies et le calcul des doses : les confusions dans les algorithmes de calcul et erreur dans le choix des différents paramètres à prendre en compte pour le calcul des doses de chimiothérapies sont courantes. Ces paramètres et algorithmes pour l'individualisation des chimiothérapies sont la dose absolue, le poids, la surface corporelle, l'aire sous la courbe, la clairance de la créatinine, les paramètres des fonctions hépatiques, le nombre de cellules sanguines et de thrombocytes et les paramètres additionnels spécifiques de certaines substances comme la neurotoxicité.
    - La confusion entre dose totale et dose unique : une autre cause commune de surdosage est la confusion entre la prescription de dose totale et dose unique. L'origine de l'erreur provient du fait que, dans les publications scientifiques,

les doses sont souvent indiquées en dose totale alors que la dose unique est utilisée en pratique clinique dans les services.

- Préparation des chimiothérapies
    - Erreurs de concentration : différentes concentrations du même produit sont obtenables dans le commerce, compliquant le calcul et augmentant le taux d'erreurs des préparations.
    - Erreurs de sélection de produits : ils concernent essentiellement deux types de produits : les platines et les anthracyclines. Ces composés sont sujets à de hauts risques de confusion. Il existe beaucoup de synonymes et sound et look alike de ces différents produits. De plus, de nombreux protocoles existent avec différents dosages et plans thérapeutiques en fonction des produits. Ces produits ont des effets secondaires importants et une marge thérapeutique étroite. Les platines sont néphrotoxiques et neurotoxiques tandis que les anthracyclines sont cardiotoxiques et peuvent avoir des effets doses cumulatifs aboutissant à une toxicité irréversible.
    - Erreurs de sélection du diluant : des erreurs de sélections du diluant sont souvent à l'origine d'incompatibilité ou de perte d'activité des substances actives.
    - Erreurs de dilution : elles sont souvent sérieuses car l'erreur porte souvent sur un facteur de dilution, elles peuvent avoir des conséquences graves pour le patient comme l'inefficacité du traitement dans les cas de sous-dosage et des effets indésirables graves pouvant aller jusqu'au décès du patient pour les cas de surdosage.
- Administration des chimiothérapies
    - Erreur lors de perfusion continue : des pompes à perfusion électronique ou mécanique sont communément utilisées pour permettre un meilleur confort pour le patient. Seulement la vitesse de perfusion est une étape critique dans l'administration des chimiothérapies aux patients. Des erreurs sur ce point peuvent être à l'origine de surdosage considérable comme l'administration d'une dose pour plusieurs jours en quelques heures et de sous dosage par une dysfonction de la pompe détectable par une exceptionnelle bonne tolérance du patient pour son traitement.

- Erreur d'allocation de chimiothérapie : des erreurs d'identité de patients existent encore et l'identitovigilance reste un processus sensible de la sécurisation du processus des chimiothérapies. Des patients peuvent avoir des noms aux consonances similaires ou semblables.

L'intérêt porté aux erreurs de préparation en unité centralisée est relativement récent. Peu d'études ont évalué l'impact de la centralisation et des différents moyens de contrôle des préparations implémentés dans ces unités de reconstitution centralisée.

Cependant, le risque d'erreur en chimiothérapie est un risque connu depuis longtemps et de nombreuses stratégies de gestion de ces risques ont donc été développés et mises en place au cours du temps.

D. La gestion du risque

1. Stratégies de maîtrise du risque

La gestion des risques dans le domaine de la santé s'attache à identifier et à réduire les risques qui pèsent sur le patient ou le personnel de santé, qu'ils soient physiques, chimiques, biologiques ou psychologiques. Elle consiste à la fois à se doter d'une stratégie de gestion des risques, d'une politique de prévention, de méthodes pour identifier les risques, les évaluer et les hiérarchiser, de choix de moyens de maîtrise et de contrôle, d'allocations des ressources budgétaires et humaines correspondantes aux plans d'action à mettre en œuvre, mais aussi de formation, d'information et de sensibilisation aux risques de la structure managériale et de tout le personnel.

Ainsi, une réelle gestion des risques professionnels permet de donner une réponse structurée aux problématiques en matière de sécurité et de satisfaire aux exigences de la réglementation, avec l'adhésion et la coopération active des acteurs de la santé aux respects de procédures et de consignes de sécurité ayant une cohérence d'ensemble, claire, connue et partagée.

Il n'existe pas de réponse unique pour la gestion des risques. Le fonctionnement pratique des établissements de santé peut varier selon leur structure. La gestion des risques est différenciée selon le type d'établissement et d'organisation existante. En effet, plusieurs paramètres entrent en jeu, paramètres qui divergent en fonction des établissements[94] :

- taille et missions spécifiques,
- historique de l'établissement,
- type d'hospitalisation (court, moyen, long séjour),
- difficulté de coordination entre les trois principales catégories d'acteurs impliqués : infirmières, médecins et équipe pharmaceutique, qui ne partagent pas toujours la même perception du risque,
- variation des modalités d'organisation des flux physiques et des flux d'informations,
- configuration monosite ou multisite des hôpitaux,
- moyens humains disponibles,
- présence ou absence d'une plateforme logistique,

- type de matériels utilisés,
- système d'information et niveau d'informatisation, automatisation.

L'ensemble de ces paramètres influe donc sur les pratiques.

Si les établissements de santé gèrent les risques depuis plusieurs années, le plus souvent, ils l'effectuent de façon sectorielle, ce qui ne permet pas de prendre en compte les facteurs techniques, humains et organisationnels essentiels pour la compréhension des évènements indésirables et des accident médicaux, ainsi que pour la mise en place de mesures préventives appropriées. La solution reconnue est le développement d'une approche systémique, impliquant la mise en place d'un programme global et intégré de gestion des risques.

Plusieurs mesures clés ont été mises en place dans les hôpitaux. La première, dont découle toutes les autres, fut de développer une 'culture de l'erreur' et des stratégies de prévention systématique. Les causes-racines des erreurs médicamenteuses sont généralement système-dépendantes (défaillances latentes), même si ce qui apparaît le plus visiblement est l'erreur finale faite par un être humain (défaillance active) [95, 96]. L'expérience acquise dans des secteurs sensibles sur le plan de la sécurité, comme l'aviation et le nucléaire, ont permis de mettre en place des stratégies d'amélioration de la sécurité des préparations visant à optimiser les systèmes pour prévenir les erreurs humaines.

Il s'agit des méthodes d'analyses rétrospectives et prospectives des risques. La mise en place de ces méthodologies est une source de progrès qui s'inscrit parfaitement dans les démarches de sécurisation du processus de chimiothérapie. Le point commun à l'ensemble de ces méthodes et au type de risques analysés, est qu'il s'agit d'un travail qui doit se faire en équipe pluridisciplinaire, sélectionnée sur la base de la responsabilité, la connaissance et l'expérience des processus étudiés.

Nous pouvons citer ici quelques-unes de ces stratégies :

- système de rapport d'erreur non punitif,
- analyses rétrospectives des risques,
- analyses prospectives des risques,
- simplification et standardisation des protocoles,
- automatisation et utilisation des technologies de l'information

- et coopération interdisciplinaire.

a) Système de rapport d'incident non punitif

L'enregistrement des erreurs ou presque erreurs par un système de rapport d'incidents, au niveau des hôpitaux aussi bien qu'au niveau des services, est un pré-requis indispensable pour l'amélioration de la fiabilité des systèmes. Il est la première pierre sur laquelle on peut bâtir une gestion des risques.

Un système de déclaration d'incidents accessible via internet peut s'avérer être un outil précieux. L'enregistrement automatique et stimulé des erreurs et presque erreurs au niveau de l'hôpital comme le programme CIRIS (Chemotherapy Incident Reporting and Improvement System) pour l'oncologie pédiatrique mis en place par le Vanderbilt Children's Hospital a démontré son efficacité. Il a permis d'augmenter le nombre de déclarations et de se focaliser sur l'optimisation des processus cliniques[97]. Il a assuré non seulement une prévention spécifique, mais il a aussi sensibilisé et entraîné les équipes à reconnaître les situations à haut risque d'erreurs.

Un tel programme existe au sein des HUG et permet d'identifier les situations à risque et de rectifier les déviations à l'aide d'autres outils comme les méthodes d'analyse de risque.

b) Gestion des risques rétrospectives

Différents modèles d'accidents ont été élaborés au cours de l'histoire. Ces modèles d'accidents sont issus de théories, plus ou moins complexes, dont certaines ont été réfutées au cours des années.

La gestion des risques à postériori est la première à être apparue et elle est basée sur l'analyse des rapports d'incidents.

Elle a pour origine le principe de causalité puis a évolué vers des théories plus sophistiquées, au fur et à mesure des progrès effectués dans la compréhension de la culture de sécurité et de la qualité pour aboutir aux théories actuelles de l'approche systémique.

(1) Principe de causalité

Evoqué pour la première fois dans la littérature par Heinrich, qui la décrit dans son ouvrage « Industrial Accident Prevention »[98], ce principe énonce que tout effet a une cause. Cette découverte est capitale puisque, de ce principe, découle la possibilité, par la connaissance et l'analyse de l'effet de l'accident, d'identifier la cause et d'éventuellement pouvoir prédire et prévenir la répétition du même accident.

De ce principe sont nés plusieurs théories successives : la théorie de l'a-causalité, qui prône le fait que l'accident est dû à une fatalité, au destin, la théorie de la monocausalité, qui explique que chaque effet a une et une seule cause initiale et enfin la théorie de la multicausalité, qui contrairement à la théorie précédente, remet en question l'unicité de la cause et explique que l'accident peut avoir été initié par plusieurs causes.

(2) Théories de la séquentialité

La théorie de la séquentialité s'inspire de la théorie de la multicausalité en y ajoutant la temporalité des évènements : l'accident serait dû à une succession de causes. L'accident est donc lié à la survenue d'une séquence de facteurs dont le dernier est l'accident lui-même.

La théorie de séquentialité a donné lieu à deux modèles, le modèle diagramme d'Ishikawa et le modèle des dominos.

Modèle diagramme Causes/Effet ou modèle d'Ishikawa

Ce modèle, initié par Ishikawa, est un modèle séquentiel. Il a pour objectif d'identifier l'ensemble des causes potentielles ou réelles qui aboutissent à un effet. Ce diagramme se présente sous la forme d'une arête de poisson, où les causes sont hiérarchisées et classées selon 5 (5M) ou 7 (7M) catégories (Cf. Figure 14) :

- matière,
- matériel,
- méthode,
- milieu,
- main d'œuvre,

auxquelles sont parfois ajoutées les deux suivantes :

- management,
- moyens financiers.

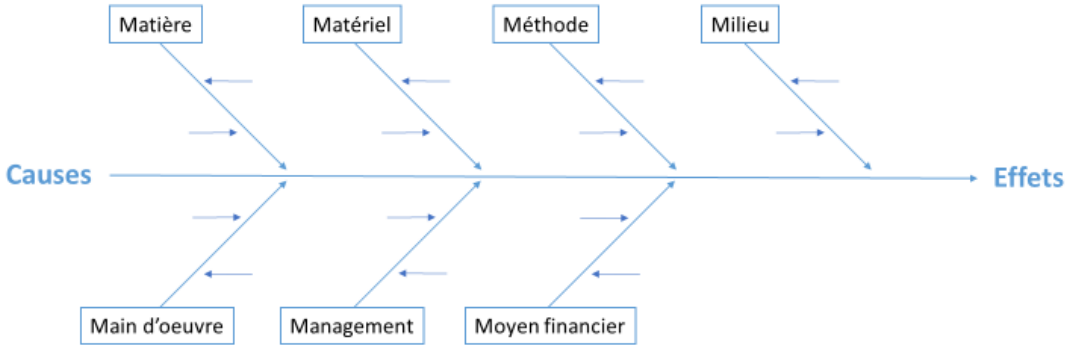


Figure 14 Diagramme d'Ishikawa

Il est très utilisé dans les industries et notamment les industries pharmaceutiques.

Modèle d'accident des dominos

Créée en 1931 par Heinrich, la théorie des dominos est un modèle séquentiel qui voit l'accident comme une suite de dominos[98, 99]. On peut le considérer comme la première modélisation d'accident. L'accident apparaît lorsque les dominos tombent. Un domino qui tombe, entraine le suivant et ainsi de suite jusqu'à l'accident. La chute d'un domino entraine la survenue de l'évènement suivant. Ce dernier est donc évitable, à condition qu'un des dominos ne tombe pas. Cette théorie place pour la première fois l'humain et non la technologie comme source d'erreur la plus probable. Elle décrit 5 facteurs primordiaux à l'origine de l'erreur :

- l'environnement social,
- la faute ou l'erreur d'une personne,
- les conditions non-sûres ou actes imprudents,
- l'accident,

- la blessure.

Le modèle des dominos reste un modèle analytique et linéaire. Il suppose qu'il existe qu'une seule série d'erreurs possibles et donc une cause unique et première de l'accident. Ce modèle présente l'avantage d'être simple d'utilisation. Cependant, sa simplicité ne lui permet pas de rendre compte de la réalité des systèmes complexes[59, 100] comme le système de santé, ou l'on a de multiples processus et intervenants.

Il a fallu attendre ces dernières années, pour voir émerger des modèles capables d'analyser les systèmes complexes grâce à une nouvelle approche, l'approche systémique, qui prend en considération une nouvelle catégorie de causes : les facteurs organisationnels.

(3) Théorie systémique

Cette nouvelle vision, appelée vision systémique, répond aux limites des méthodes analytiques et linéaires. Le principe de base de l'approche systémique est que les humains sont faillibles et des erreurs sont à prévoir, même dans les meilleures organisations. Les erreurs sont considérées comme des conséquences plutôt que des causes, ayant leurs origines pas tant dans la perversité de la nature humaine que dans des facteurs systémiques en amont. Ceux-ci incluent des pièges d'erreurs récurrents sur le lieu de travail et dans les processus organisationnels.

Les modèles d'accidents systémiques s'articulent autour de deux composantes :

- une composante hiérarchique
- et une composante dynamique.

Modèle d'accident de James Reason

Le modèle organisationnel qui fait consensus à l'heure actuelle est celui développé par Reason en 1990, également appelé « fromage suisse »[51]. Il relève de la théorie épidémiologiste ou organisationnelle.

Ce modèle prend en compte la dimension temporelle et spatiale. Il décrit l'accident comme la combinaison de facteurs présents à un moment et dans un espace-temps donné.

Le modèle soutient la théorie qu'un accident n'est pas une simple erreur humaine, mais est le résultat d'un enchainement de causes, d'interactions entre plusieurs facteurs à différents niveaux d'une organisation.

Les défenses, les barrières et les sécurités peuvent être comparées à des « tranches » de gruyère avec des « trous » qui symbolisent les failles dans chaque niveau de défense :

- défenses technologiques,
- sécurités liées aux acteurs eux-mêmes,
- barrières correspondant aux procédures,
- contrôles administratifs...

Pour qu'un accident ait lieu, il faut que des faiblesses (« trous ») dans les défenses et les barrières de sécurité soient alignés à chaque niveau de sécurité. C'est ce qui explique que, le plus souvent, plusieurs incidents en chaîne soient nécessaires pour provoquer un accident.

Pour James Reason, l'idée centrale est donc de focaliser sur les barrières et de surveiller proactivement leur état, afin d'assurer la traque des erreurs latentes dans le système. Cette approche est donc très utile a posteriori pour tenter de dépasser le cadre de l'erreur humaine : si un accident se produit, l'important n'est pas de savoir qui a fait une faute, mais d'identifier pourquoi et comment le système de sécurité a failli.

Il permet de représenter des trajectoires accidentelles qui trouvent leur origine dans des facteurs organisationnels.

Ce modèle est utilisé dans de nombreux domaines, car il est simple de compréhension et d'utilisation, et a été validé notamment dans l'aéronautique et le nucléaire. Les causes sont représentées par des plaques trouées (morceaux de fromages). L'alignement de ces trous conduit à une trajectoire se terminant par l'accident (Cf. Figure 15). Ce modèle évolue et n'est pas figé dans le temps. Pour éviter l'accident, il faut donc modifier / ajouter des barrières :

- erreurs latentes : les acteurs des plaques relatives à l'organisation, à la conception et, au management peuvent commettre des erreurs latentes, elles ne touchent pas directement le patient, mais faciliteront les erreurs de ceux qui sont au contact du patient,

- erreurs patentes : erreurs et violations des acteurs médicaux ; les acteurs de première ligne (médecins et soignants) qui interagissent directement avec le soin peuvent commettre des erreurs patentes avec des conséquences immédiates pour le patient,
- défenses en profondeur : les défenses en profondeur ou barrières de sécurité du système sont pensées pour bloquer et récupérer les erreurs patentes (ex : pharmacien qui contrôle l'ordonnance du médecin et récupère des erreurs de doses, check-list qui correctement utilisée favorise la récupération d'erreurs, identification du patient, du médicament…). Ces défenses peuvent dysfonctionner par routine, banalisation de l'acte, un manque de moyens, la fatigue ou le manque de personnel, la distraction...

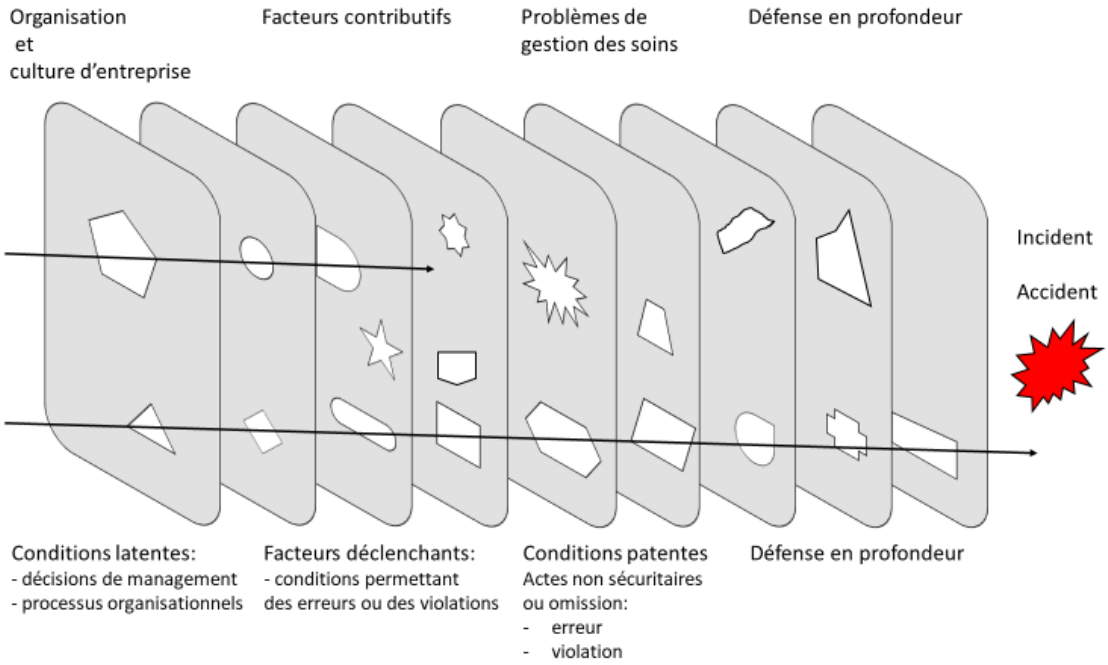


Figure 15 Modèle de Reason[51]

Le modèle de Reason s'est imposé désormais dans le domaine de la santé, où l'on apprécie sa simplicité d'utilisation et son évolutivité.

En synthèse, les modèles d'accident sont devenus incontournables. Au fil du temps, nous sommes passés de modèles dits « séquentiels » aux modèles « organisationnels », en passant par les modèles « analytiques » et « linéaires ». Cependant, l'ensemble des modèles

présentés précédemment ne sont applicables que lorsque l'accident est déjà survenu. Il s'agit d'analyses à posteriori du risque, basées sur le retour d'expérience, visant à éviter la reproduction de l'incident étudié.

Or la sécurité passe aussi et surtout par la prévention.

c) Prévention ou gestion prospective des risques

Nous verrons succinctement deux méthodes de prévention des risques, les méthodes AMDEC et APR. Elles sont issues des modèles rétrospectifs et notamment du modèle de Reason, sauf que les erreurs sont imaginées avant leur survenue, dans des scénarios prédictifs.

(1) La méthode AMDEC

L'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité a été créée par l'armée américaine en 1949 en tant que procédure militaire[101, 102].

Dans les années 60, les Etats-Unis ont utilisé cette méthode d'analyse préventive de la sûreté de fonctionnement du matériel dans le secteur de l'aéronautique. Puis, dans les années 70, les européens ont repris cette méthode dans les industries automobiles, chimiques et nucléaires.

De nos jours, elle est régulièrement utilisée dans la pratique courante en gestion des risques en milieu hospitalier, les industries à haut risque (nucléaire, spatial, pétrolier), le fonctionnement des systèmes, les approches fonctionnelles, les logiciels.

L'AMDEC est une méthode d'analyse et de prévention des dysfonctionnements des systèmes, qui permet de détecter les défaillances et leurs effets que ce soit :

- d'un produit,
- d'un processus,
- d'une machine,
- de la sécurité,
- d'une organisation,
- d'un concept,
- d'un moyen.

Elle définit les actions à entreprendre pour éliminer ces défaillances, réduire leurs effets et empêcher ou en détecter les causes. Cet outil analytique répond ainsi à une démarche d'amélioration de la qualité.

Le principe de cette méthode de prévention est d'analyser et d'évaluer les risques potentiels d'erreurs susceptibles de se produire à tout moment lors de la phase de réalisation[103, 104]. L'AMDEC se base, dans un premier temps, sur la connaissance précise du système et de son environnement.

Sa réalisation par un groupe de travail pluridisciplinaire est indispensable, avec au moins une personne maitrisant cette méthode. Dans un établissement de santé, toute personne est susceptible de participer à une AMDEC dans la mesure où elle intervient dans le processus qui sera étudié.

Le déroulement de la méthode peut se résumer en cinq étapes indispensables :

1. Initialisation, mise en place de la méthode : cette étape consiste à identifier le système en délimitant précisément le champ de travail et les objectifs.

2. Analyse fonctionnelle : elle clarifie les buts et les objectifs, le milieu de l'étude, le cahier des charges et les réponses techniques. L'analyse fonctionnelle permet de mettre en avant les fonctions principales du système, ainsi que ses contraintes. On cartographie le processus. Dans ce cadre, chaque fonction du système doit être recensée, caractérisée, ordonnée, hiérarchisée et valorisée.

3. Analyse des défaillances : cette analyse consiste à repérer les modes de défaillance potentiels, leurs causes, effets et on évalue leur criticité (gravité, fréquence et détectabilité). Les défaillances sont ensuite classées en fonction de leur criticité.

Indice de criticité = O (indice de fréquence) × D (indice de détection) × G (indice de gravité)

4. Cotation des défaillances. La criticité permet d'obtenir une hiérarchisation des risques de défaillances. Grâce à ce classement, le groupe de travail peut déterminer les seuils de criticité. Ces seuils correspondent aux limites au-delà desquelles les actions correctives et préventives doivent être menées (acceptable en l'état, inacceptable, tolérable sous contrôle).

5. Actions correctives menées. Cette étape correspond à la mise en place des actions correctives ou préventives. Après le déploiement des actions correctives, le risque résiduel est déterminé.

(2) La méthode APR

L'Analyse Préliminaire des Risques (APR) est une méthode analytique, inductive et semi-quantitative d'identification et d'évaluation a priori du risque[105-107].

Développée au début des années 1960 aux Etats-Unis, initialement pour des applications aéronautiques et militaires, cette analyse a pour objectif de sécuriser un système, en procédant à une analyse fonctionnelle et en déterminant les situations dangereuses (état d'un système en présence d'un danger) de chaque étape (identification, évaluation, hiérarchisation et maitrise du risque).

L'APR peut être définie comme une technique d'identification et d'analyse de la fréquence du danger qui peut être utilisée lors des phases amont de la conception pour identifier les dangers plausibles et évaluer leur impact.

Les domaines d'application de cette méthode sont variés : activités industrielles, financières, environnementales, sanitaires...

Mettre en œuvre l'APR est relativement complexe. Elle nécessite du temps et une certaine maîtrise de la méthode par l'ensemble des participants, ce qui explique qu'elle soit moins utilisée en santé que l'AMDEC par exemple.

L'objectif de la méthode APR est de cibler les dangers potentiels et d'obtenir une cartographie des risques existants.

Généralement, l'APR se décompose en deux grandes étapes :

- mettre en place une cartographie des situations dangereuses.
- imaginer et analyser différents scénarii à risque.

La méthode APR se base sur 4 échelles d'évaluation :

- l'échelle de gravité,
- l'échelle de vraisemblance,
- l'échelle de criticité et référentiel de décision,
- l'échelle d'effort de réduction du risque.

Ces échelles sont à adapter au système et au domaine d'application.

L'APR est particulièrement utile pour approfondir une analyse ou notamment, lors de la mise en place ou modification importante d'une nouvelle organisation.

En conclusion, il existe plusieurs méthodes validées d'analyse du risque a priori. Les deux plus usitées ont été détaillées ici mais beaucoup d'autres existent :

- l'HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points)
- l'HAZID (Hazard Identification),
- l'HAZOP (Hazard and Operability Study),
- l'EPR (Evaluation Probabilistique des Risques) …

Le choix de la méthode se fait en fonction de l'objectif, de l'environnement considéré, des acteurs présents et de leurs compétences et expériences respectives notamment dans ces différentes méthodes et des contraintes de temps.

A l'aide de la méthode de l'HACCP, l'équipe de l'HEGP (Hôpital Européen Gorges Pompidou) a pu décrire son processus de fabrication des chimiothérapies et en identifier les points de contrôle critiques, dont 11 avec un indice de risque élevé [108]. Ils ont pu ainsi prioriser leurs actions sur ces étapes sensibles et proposer des mesures correctives, qui ont permis d'améliorer leur circuit de production des chimiothérapies.

A la pharmacie des HUG, la méthode principalement utilisée pour l'évaluation prospective des risques est l'AMDEC. Cette méthode a notamment été utilisée lors de la mise en place de la préparation centralisée des chimiothérapies. Elle a permis d'identifier différents risques et les facteurs favorisant pour permettre ensuite la recherche de mesures correctrices [104].

d) Les plans de prévention des erreurs

Ces différentes modélisations des incidents ont permis l'évaluation des risques et l'élaboration des plans de prévention pour la fabrication des chimiothérapies. Un exemple de plan de prévention est présenté ci-dessous (Cf.

Tableau 4 Guidelines ASHP de préparation des médicaments anticancéreux parentéraux).

Ces plans de préventions constituent la colonne vertébrale de la prévention des risques. Leur mise en œuvre dépend de la volonté et de la capacité financière de chaque établissement.

Tableau 4 Guidelines ASHP de préparation des médicaments anticancéreux parentéraux[109]

Guidelines de préparation des médicaments cytotoxiques parentéraux	Secteur	Recommendations
	Assurance qualité	Surveillance et système de déclaration anonymes d'incidents
		Analyse des causes d'erreurs et mise en place de mesure correctrice
	Formation	Mise en place de programmes interdisciplinaires d'éducation locaux et nationaux sur les erreurs potentielles de médication en chimiothérapie, les stratégies de prévention d'erreurs, les évaluations et rapports d'erreurs
		Formation initiale et continue des opérateurs
	Obtention des produits auprès des fournisseurs et stockage	Minimisation et élimination des look-alike et sound-alike
		Limitation du nombre de fournisseur par produit, limitation du nombre de dosage différents pour un même produit, limitation des changements de produits et de fournisseur
		Stockage séparée des produits avec des emballages ou des noms semblables
	Préparation et dispensation standardisées	Faire une préparation par dose
		Fabrication et administration dans les 24h
		Préparer et stocker séparément les produits nécessaires à chaque fabrication
		Entrée et fabrication d'une seule préparation à la fois même si le traitement inclus plusieurs chimiothérapies pour un même patient, fabrication selon une fiche de préparation standard
		Contrôle du processus de reconstitution (nature et volume des diluants et des principes actifs) par une méthode de double contrôle visuel ou de pesée lors de la fabrication
		Vérification de la voie d'administration et séparation des produits administrables par une voie autre qu'intra-veineuse
		Protocole spécifique pour les produits administrés par voie intrathécale
	Étiquetage	Système uniformisé d'étiquetage
		Impression mécanique et non par écriture manuelle
		Étiquetage immédiat après fabrication
	Programme de formation pour pharmacien	Formation à l'utilisation des médicaments anticancéreux, l'évaluation des ordonnances, la fabrication de médicaments cytotoxiques, les procédures de sécurité de manipulation et la gestion des rapports d'incidents et des erreurs

2. Défenses en profondeur

La théorie de Reason plaide pour la mise en place de stratégies de prévention et de défenses en profondeur structurées et cohérentes avec l'analyse des risques pour le circuit des chimiothérapies. Les principaux moyens de défense vont être abordés de manière plus détaillée dans les paragraphes suivants.

a) Les défenses profondes pour la protection du patient

Les défenses profondes pour la protection du patient peuvent se résumer au contrôle du respect de la règle des 10 B[110], qui identifient les points critiques du processus de fabrication des chimiothérapies de la prescription à l'administration, à savoir donner:

- au bon patient,
- le bon médicament,
- à la bonne dose,
- par la bonne voie d'administration,
- au bon moment,
- selon le bon mode
- à la bonne concentration
- en respectant les compatibilités
- et au bon débit

en ayant utilisé

- le bon solvant de reconstitution et de dilution.

(1) La centralisation

La centralisation a largement été décrite dans la littérature et est devenue un élément de maîtrise des risques incontournables[111, 112]. Elle permet à la fois de protéger les manipulateurs en limitant l'exposition aux agents cytotoxiques et d'améliorer la sécurité des patients en détectant les erreurs de prescription grâce à la validation pharmaceutique et en maitrisant les étapes de préparation à travers la standardisation puis l'informatisation des protocoles de chimiothérapies et des fiches de fabrication.

(2) La standardisation des protocoles de chimiothérapies et les technologies de l'information

Les technologies de l'information sont un des points clés de la sécurisation du circuit des chimiothérapies. Elle est facilitée par le choix, qui a été fait, de centraliser la préparation des chimiothérapies dans les pharmacies des hôpitaux.

La dématérialisation du dossier patient est l'un des premiers éléments pour améliorer la sécurité de prescription, la traçabilité jusqu'à l'administration et la communication au sein des équipes pluridisciplinaires impliquées.

(a) La prescription

Le premier élément à dématérialiser est certainement la feuille écrite de prescription. La prescription constitue en effet l'étape où le plus grand nombre d'erreurs surviennent (39%), avec la phase d'administration au patient (38%), loin devant la retranscription (12%) et la dispensation (11%) [67].

L'informatisation de la prescription des chimiothérapies ouvre la possibilité de mettre en place des protocoles standards validés en amont par une équipe pluridisciplinaire composée de médecins, d'infirmiers et de pharmaciens spécialisés en oncologie.

Ces protocoles standards contiennent tout le plan de traitement anti-cancéreux du patient : les produits de chimiothérapie mais aussi les prémédications avec les différentes modalités d'administration et les surveillances à effectuer. Leur dématérialisation permet le calcul automatique des doses à partir des données du dossier patient (poids, taille, fonction rénale, fonction hépatique…) permettant de supprimer de périlleuses étapes de retranscription et de calcul et rendant ainsi possible une réelle traçabilité jusqu'au niveau du dossier patient.

De plus lorsque l'acte de prescription est informatisé, il devient possible d'envisager une contribution des technologies de l'information dans toutes les étapes suivantes du circuit du médicament.

(b) La préparation

Indépendamment de l'informatisation de la prescription, les protocoles de fabrication peuvent aussi faire l'objet d'une dématérialisation. Le système informatique peut calculer

les volumes de reconstitution et de dilution nécessaires. Il peut également indiquer le matériel qui sera nécessaire à la préparation, le type de tubulure compatible ainsi que le degré de stabilité du produit en fonction du diluent et mettre en garde sur les risques d'incompatibilités produit-diluent.

II peut aussi être couplé à des logiciels d'assistance à la fabrication.

(c) L'administration

L'acte final d'administration au patient est également une source importante d'incidents, souvent par défaillance des contrôles ultimes. L'informatisation de la prescription permet d'envisager une sécurisation de cette étape, pour autant que des identifiants existent sur les médicaments administrés et sur les patients.

La sécurité d'administration peut être garantie en contrôlant la concordance entre le patient identifié par bracelet électronique avec identifiant (code-barre, datamatrix, puce RFID…) et la chimiothérapie, dont l'étiquette est également munie d'un identifiant. La date est vérifiée pour correspondre au cycle et au jour d'administration dans la période de validité de la préparation. La voie d'administration et son état (retour veineux ou artériel) peut aussi être contrôlé électroniquement sous la forme de série de questions réponses[113, 114]. S'il existe des preuves que les systèmes de code-barre peuvent réduire les erreurs de distribution en pharmacie [115]. Pour les erreurs d'administration les évidences sont moins claires. La raison en est les nombreuses déviations constatées[116-119]. Ces déviations, appelées violations ou solutions de rechange, sont des actions du personnel qui ne suivent pas explicitement des règles.

Bien que constituant une évolution séduisante et incontournable, le défi de l'informatisation de la prescription n'est pas gagné d'avance et la littérature regorge tout autant d'histoires ayant abouti à des succès[120, 121] qu'à des échecs[122, 123].

La difficulté dans les soins médicaux modernes est l'exécution. Fournir des soins fiables, efficaces et individualisés exige un certain degré de maîtrise des données et de coordination qui n'est possible qu'avec l'utilisation accrue des technologies de l'information. Les technologies de l'information peuvent considérablement améliorer la sécurité des soins

médicaux en structurant les actions, en réduisant la fréquence des défaillances, en interceptant les erreurs et en apportant un soutien décisionnel centré sur le patient et basé sur des preuves pour permettre une personnalisation des soins.

Afin d'augmenter les chances de réussite, il est essentiel de prendre en considération de nombreux facteurs tant techniques, organisationnels qu'humains[124]. Parmi ces derniers, il semble primordial d'intégrer à la démarche l'ensemble des professionnels concernés dans un esprit de travail interdisciplinaire et d'évaluer chaque système dans un but d'amélioration continue de la sécurité. Les modèles prédictifs comme l'AMDEC ont été déjà utilisés dans ce cadre.

(3) Les contrôles in process

Différents types de contrôles en cours de production (CIP) peuvent être implémentés pour améliorer la sécurité du patient. Ce sont des contrôles qui sont effectués avant la fin du processus de fabrication. La fonction des CIP consiste à surveiller et, si nécessaire, à adapter le processus de préparation afin de respecter les spécifications. Cela peut inclure le contrôle de l'équipement et de l'environnement. Nous n'aborderons ici que les problèmes de sécurisation de la préparation.

En pharmacie hospitalière, ces contrôles peuvent être de deux types, visuels (appelés aussi volumétriques) ou gravimétriques.

(a) Contrôle visuel ou volumétrique

(i) Autocontrôle et liste de contrôle

L'autocontrôle se fait sur la base de l'existence d'un protocole standard ou d'une liste de contrôle.

Les listes de contrôle, parfois appelées « listes de contrôle de sécurité » ou « listes de vérification médicales » ou encore « check-liste », sont de plus en plus souvent suggérées et utilisées comme des outils pour améliorer les processus de soins et les résultats en matière de sécurité des patients.

Elles peuvent permettre de réduire les erreurs médicales et améliorer les soins aux patients, en particulier dans des situations stressantes où la mémoire, la vigilance et les fonctions cognitives peuvent être affectées. L'élaboration de listes de vérification efficaces comporte plusieurs étapes importantes[125].

Trois points sont à respecter[126].

En premier, l'intérêt de développer une liste de contrôle de sécurité doit être confirmé. Le contenu doit être développé et approfondi sur la base de revues de la littérature (guidelines…), de jugement d'experts, de données qui font consensus auprès des leaders d'opinion. La liste doit être réalisée par une équipe pluridisciplinaire et prendre en compte la pratique actuelle.

Puis son design doit obéir à plusieurs critères (ordre logique des points à contrôler, lisibilité, langage simple…).

Enfin, la liste contrôle doit être validée par l'ensemble de acteurs après la réalisation d'une étude pilote.

L'obtention d'une approbation par les autorités avant l'implémentation dans un environnement clinique et le développement d'un plan d'éducation pour entraîner les utilisateurs sont fortement recommandés.

La liste de contrôle ne devrait pas être statique, mais un processus continu impliquant des groupes d'experts, basé sur de la documentation à jour et des commentaires des utilisateurs visés ainsi que du public cible. Les éléments contenus dans la liste finale de contrôle représentent un consensus entre tous les membres de l'équipe et doivent améliorer la mise en œuvre et l'adoption d'une liste de contrôle dans la pratique quotidienne[127].

Implications pour la pratique

Plusieurs études ont montré l'importance des listes de vérification comme outils pour assurer une qualité des soins uniforme dans le domaine médical[128-135]. Dans la pratique quotidienne, elles peuvent prendre différentes formes : liste de contrôle pour l'application de procédure standardisée, liste de vérifications journalières ou liste de contrôle de bonnes

pratiques médicales. Une étude portant sur la mise en place de listes de contrôle et de rappels quotidiens pour les patients hospitalisés pour infarctus aigu du myocarde ou accident vasculaire cérébral a permis , par exemple, d'améliorer significativement l'application des bonnes pratiques cliniques telles que l'administration d'aspirine aux urgences (+21,4%; IC 95% , 7.3-32.7%), l'administration de bêta-bloquants dans les 24 heures suivant l'admission (+48.1%, IC 95%, 31.4-64.8%), le dépistage de la dysphagie dans les 24 heures suivant l'admission (+40.7%, IC 95%, 21.0- 60,2%) et l'administration d'aspirine ou de clopidogrel aux patients victimes d'un AVC ischémique (Acccident Vasculaire Cérébral) dans les 24 heures suivant l'admission (+55,4%; IC 95%: 32,9-77,9%), par rapport à la période précédant la mise en place de listes de contrôle[136]. Cependant, il faut rester prudent. Si aucune étude n'a montré d'effet négatif des listes de contrôles sur la qualité des soins, certaines n'ont pas amené d'amélioration dans la qualité des soins[137]. Leur utilisation excessive et stricte pourrait devenir un obstacle en rendant inutilement complexe les processus. Une sélection rigoureuse des sujets éligibles à l'établissement d'une liste de contrôle et la prise en compte du jugement clinique dans le processus de conception du contenu est nécessaire pour éviter ces problèmes potentiels.

(ii) Double contrôle visuel

Lorsque les effectifs le permettent, l'activité de contrôle doit être indépendante de l'activité de préparation. Le double contrôle visuel fait partie des méthodes de contrôle en cours de fabrication recommandées par l'ASHP. Il peut être humain ou automatisé[138].

(a) Humain

Deux types de contrôle visuel humain ont été mis en place dans les hôpitaux pour contrôler les doses de chimiothérapies délivrées : la méthode dite de retrait de la seringue et la méthode de contrôle visuel.

La méthode dite de retrait de la seringue

La préparation volumétrique à l'aide d'une méthode de vérification par procuration appelée « méthode de retrait de la seringue » a été utilisée comme méthode de préparation de doses de chimiothérapie essentiellement dans les hôpitaux Nord-Américains. Elle est

réalisée en demandant au technicien en pharmacie d'injecter le médicament dans le contenant du produit final, puis de ramener le piston à la démarcation de la seringue mesurée ou en marquant le cylindre de la seringue avec un marqueur permanent au niveau où le médicament a été mesuré.

Cette méthode a été jugée dangereuse par l'ISMP (Institute for Safe Medication Practices) en 2010 et n'est plus actuellement recommandée. En effet, bien que le processus de vérification du « retrait de la seringue » soit une méthode standard dans de nombreux hôpitaux, il est loin d'être idéal car la vérification est effectuée après la préparation et est basée sur la mémoire du préparateur de la quantité de produit ajoutée à la poche. Ensuite, le placement correct de la seringue à côté du produit utilisé peut également poser problème, en particulier si la zone de contrôle est petite et / ou encombrée. Des situations se sont produites dans lesquelles des seringues vides ont été placées le long du mauvais flacon de médicament ou le piston a été ramené à un volume incorrect[139].

La méthode de contrôle visuel

Ce contrôle visuel peut être effectué en cours de préparation et/ou en fin de préparation[140].

Une deuxième personne vérifie le travail de l'opérateur en s'assurant de la concordance des étapes de préparation avec la procédure opératoire standard. Elle vérifie la nature et le volume du principe actif, du solvant de reconstitution, du solvant de dilution, le conditionnement et l'étiquetage.

Le contrôle du produit fini est effectué par une troisième personne avant libération. Elle vérifie l'étiquette, la nature et le volume du solvant, les fuites éventuelles, la présence de particule, de bulles dans les seringues, l'intégrité des dispositifs médicaux associés et du contenant. Cette étape est valable quelle que soit la méthode de contrôle choisie.

Afin que les contrôles soient similaires, que l'on évite les omissions et que la traçabilité de ces étapes soit effectuée, le double contrôle est en général renforcé par une liste de contrôle.

Il s'agit d'une méthode simple, facile et rapide à mettre en œuvre. Elle permet une validation en temps réel et la possibilité de rectifier les fautes commises avant libération.

Mais il s'agit d'un contrôle humain, dont l'efficacité dans l'industrie a été évalué à 85%. En effet, le risque d'erreur est maintenu avec une baisse de la vigilance possible de la part de la personne responsable du double contrôle visuel[141-144]. Elle nécessite de plus des ressources humaines supplémentaires, ce qui en fait une méthode de contrôle plus couteux.

(b) Vidéo

Le contrôle par vidéo reprend le principe de contrôle visuel humain mais soutenu par la vidéo.
Des caméras sont installées au niveau de l'isolateur ou du PSM (Poste de Sécurité Microbiologique) et permettent une visualisation du plan de travail et la prise de photographie ou de film. En fonction des caractéristiques techniques des caméras, la validation peut se faire en même temps que la manipulation ou a posteriori.

La méthode de contrôle vidéo par un opérateur humain

Les étapes de vérification de la méthode de contrôle visuel sont reprises. La différence réside dans le fait que le contrôle se fait via vidéo interposée en présentant les produits utilisés et les volumes prélevés à la caméra. Le contrôleur, qui peut être à distance de la zone de préparation, valide que les produits et les volumes correspondent aux indications du protocoles de fabrication.

Les avantages sont que l'on garde une traçabilité de tout contrôle et l'on peut étudier le déroulement d'évènements lors qu'un incident s'est produit. Les désavantages sont les mêmes que pour un contrôle visuel.

La méthode contrôle vidéo avec reconnaissance d'image

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

Le module Drugcam® Assist[145] permet de générer un scénario de préparation. Le manipulateur présente l'étiquette patient à la caméra ce qui déclenche le protocole de

préparation. Les instructions s'affichent sur un écran situé à côté de lui. A chaque étape, le préparateur présente à la caméra les flacons qu'il utilise ainsi que les seringues avec le volume prélevé.

En cas d'erreur de produit ou de volume, celle-ci est signalée sur l'écran, ce qui bloque le processus. A la fin de la préparation, le manipulateur présente à nouveau l'étiquette patient ce qui stoppe l'enregistrement. Le module Drucam® Control permet d'archiver les films qui peuvent être visualisés par le pharmacien a posteriori.

L'avantage est de ne pas mobiliser de personnel supplémentaire et d'éviter les problèmes de reconnaissance et de réétiquetage comme avec les modules scanner de code-barre. Il est possible de l'interfacer avec une prescription électronique, de gérer les reliquats et de tracer les opérations effectuées. Le désavantage est qu'il nécessite un apprentissage ainsi que le paramétrage de chaque produit dans le système et qu'il y a un risque de ralentissement du flux de travail.

(b) Contrôle gravimétrique

(i) Double contrôle gravimétrique

(a) Humain

Le principe consiste à peser le flacon de la spécialité pharmaceutique avant et après prélèvement du volume requis et/ou la poche préparée avant et après injection du cytotoxique. En connaissant la densité du produit et la différence de pesée, on peut ainsi vérifier la dose injectée. Le principe du contrôle gravimétrique dans sa version la plus simple ne nécessite qu'une balance de précision permettant ainsi une comparaison entre la pesée effectuée et la pesée attendue d'après la fiche de fabrication[63].

La balance peut être positionnée à l'intérieur de l'isolateur ou du PSM, le contrôle se fera alors *in process* ou elle peut être positionnée à l'extérieur. Dans ce dernier cas, la vérification sera faite en fin de préparation. Lecordier en 2011 a comparé les deux techniques [146]. La présence de la balance à l'extérieur de l'isolateur présente des avantages ergonomiques évidents et quelques avantages techniques. Cette solution assure une meilleure stabilité de la balance hors du flux de l'isolateur ou du PSM, évite les problèmes de résistance à la stérilisation ou encore de contamination microbiologique mais présente le désavantage de devoir prendre en compte la différence de poids dû à l'ajout des éventuels perfuseurs, prolongateurs et robinets posées. Finalement la stratégie de la balance à l'extérieur présente beaucoup plus d'incertitudes dans la mesure. Les résultats sont donc en faveur de la balance à l'intérieur de l'isolateur ou du PSM qui a l'avantage en outre de détecter et de pouvoir rectifier directement les erreurs survenues en cours de fabrication.

(b) Logiciel

La fabrication peut être assistée par un logiciel de contrôle gravimétrique interfacé avec les logiciels de prescription et de préparation permettant la préparation des cytostatiques, avec un contrôle par pesée effectué à l'aide d'une balance connectée à un ordinateur[138, 140, 147]. Lors du processus de préparation, le logiciel agit comme un assistant et guide le préparateur de manière interactive étape par étape. Ce contrôle gravimétrique est utilisé pour vérifier l'identité des produits ainsi que les volumes prélevés. Les erreurs de lecture et les mauvais

dosages en résultant sont ainsi évités. La plupart de ces logiciels peuvent éventuellement être couplés à un système d'identification des produits par codes à barres. Le système de code barre peut être utilisé pour éviter les erreurs de sélection de produits et de matériels lors des préparatifs des éléments nécessaires à la fabrication mais aussi en cours de fabrication. La vérification du code-barres permet de détecter les erreurs liées à la sélection incorrecte d'un médicament, d'un diluant et d'un récipient final. Cette étape ne remplace pas la pesée du principe actif, mais permet de discriminer deux produits de poids équivalents.

La gestion des reliquats peut également être prise en compte ; ceux-ci seront proposés lors de préparations ultérieures jusqu'à expiration de leur date de conservation. Les principaux logiciels existants sur le marché qui contiennent un module gravimétrique sont Chimio®, CATO® et Asclepios®.

Le désavantage comme pour le contrôle vidéo automatisé est qu'il nécessite un apprentissage ainsi que le paramétrage de chaque produit dans le système et qu'il y a un risque de ralentissement du flux de travail, même si le procédé semble plus intuitif que pour la vidéo.

(4) Contrôles post-process

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

Le contrôle analytique des cytotoxiques doit prendre en compte les caractéristiques propres à ce type de préparation. La problématique vient du fait que, contrairement à l'industrie ou à la biologie, on se retrouve face à de nombreuses molécules (40 à 100 spécialités différentes), avec des concentrations qui peuvent être très variables (principe actif pratiquement pur ou extrêmement dilué) et avec des solvants différents (glucose, chlorure de sodium ou bicarbonate de sodium). Ces molécules à haute réactivité chimique présentent en outre une instabilité et une grande variété de caractéristiques physico-chimiques (caractère acide, basique, polarité, propriété d'absorbance ou non) qui rendent leur analyse difficile.

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

Deux types d'instruments sont à distinguer, les séparateurs et les détecteurs :

- les séparateurs sont des instruments permettant une séparation du principe actif des autres éléments composant les produits anticancéreux (stabilisant…) : il s'agit principalement de la chromatographie liquide (HPLC, chromatographie liquide à haute performance, UPLC chromatographie à ultra performance) et de l'électrophorèse capillaire
- les détecteurs : couplés aux séparateurs, ils permettent la détection des molécules une fois séparées : il s'agit principalement de la spectrométrie UV visible, conductimétrie, fluorescence induite par laser (LIF), spectrométrie de masse (MS) et Raman.

Les progrès ont été très importants dans le domaine du contrôle analytiques des molécules de chimiothérapies avec le développement de nouvelles techniques d'analyse comme l'électrophorèse capillaire, la chromatographie liquide et la spectroscopie de masse et avec l'amélioration de leur accessibilité auprès des hôpitaux par la diminution du coût d'acquisition de ce type d'équipement du fait de leur démocratisation. Désormais la détection d'une large palette de molécules est possible (80% des chimiothérapies)[148], le temps d'analyse est réduit et la sensibilité est amélioré au point de pouvoir détecter des traces (ng-µg) sur différentes matrices[149].

Néanmoins plusieurs problèmes persistent encore pour permettre une analyse finale libératoire du produits finis en chimiothérapie. Un laboratoire de contrôle qualité serait nécessaire mais n'est pas toujours présent dans les pharmacies hospitalières. Ensuite même si une large palette de molécules peut être désormais analysée, elle nécessite plusieurs types d'équipement de séparation et de détection, une formation du personnel à leur utilisation, des compétences analytiques avancées et du temps pour le développement de méthodes[150]. Puis le problème de variabilité dans le volume des poches demeure[150]. Seule la concentration est mesurée, elle ne garantit la dose que dans un certain intervalle de valeur. Enfin, même si le temps d'analyse a été considérablement réduit, se pose le problème de la gestion sécuritaire et logistique d'un grand nombre de prélèvements pour l'analyse en

absence d'une chaîne automatisée[151]. Aucune technique ne répond à l'heure actuelle à toutes ces exigences.

b) Les défenses profondes pour la protection du personnel de santé

De nombreuses mesures de protection sont habituellement mises en place dans la plupart des hôpitaux dans lesquels sont utilisés des produits cytostatiques.

Afin de protéger le personnel soignant, la première étape consiste en une protection de l'environnement (zone à atmosphère contrôlé, isolateur, filière spécifique pour les déchets…) puis en la protection personnelle (équipements de protection individuelle, dispositifs sans aiguille, systèmes clos…).

Mais toutes ces mesures préventives sont connues pour se heurter à des problèmes organisationnels et à la résilience aux changements du personnel.
Les facteurs organisationnels comprennent les perceptions de la direction à l'égard de la valeur, l'observance des employés et la disponibilité de l'EPI (équipement de protection individuel) et la charge de travail. Friese et ses collègues ont récemment rapporté des facteurs contribuant à l'exposition en milieu de travail et conclu que la probabilité d'exposition diminue lorsque les infirmières déclarent que le personnel et les ressources sont adéquats[152, 153]. À mesure que la charge de travail augmente, le respect des procédures de sécurité diminue. De même, bien que beaucoup acceptent la manipulation sécuritaire et l'intègrent dans leur journée de travail, le personnel qu'il soit dans les unités de soins ou un opérateur de production à la pharmacie hésite parfois à manipuler de manière sécuritaire les produits toxiques. La raison en est l'habitude prise par le personnel d'être soumis à l'exposition aux chimiothérapies et / ou un manque d'ergonomie du matériel. Changer les points de vue du personnel résistant est essentiel à la protection de l'environnement et de tout le personnel. La connaissance des risques, le soutien à leur gestion par les employés et l'évaluation de la conformité aux consignes de sécurité sont essentielles, car un seul employé ou un incident entraînant une contamination environnementale peut remettre en cause la sécurité des autres employés.

Par conséquent, si les principaux obstacles sont aujourd'hui l'éducation des professionnels de santé et le manque de conformité en raison de la charge de travail, notre objectif devrait être d'éduquer le personnel, de lutter contre la désensibilisation au risque sur le lieu de travail et de limiter la charge de travail. Une étude nommée DEFENS évalue l'impact de

différentes méthodes d'intervention, à savoir une formation versus une formation personnalisée avec audit :

- le format formation est un cours sur les risques de manipulation de chimiothérapies avec un rappel trimestriel et des contrôles
- le format formation plus audit est un cours personnalisé axé sur les barrières d'utilisation des EPI et les moyens de les surmonter avec un audit trimestriel résumant les incidents et le taux de contamination retrouvé dans les échantillons sanguins[154].

Les premiers résultats sont prévus pour juillet 2018.

Les méthodes de sécurisation sont très diverses et nombreuses. Il est intéressant de voir lesquelles ont été retenues et mises en œuvre à la pharmacie des HUG.

3. Etat des lieux aux HUG

La pharmacie des HUG prône depuis plusieurs années une culture qualité et une prévention des risques. Deux secteurs effectuent les prestations les plus critiques : le secteur de la production et du laboratoire de contrôle qualité (LCQ). Aussi, pour ces 2 secteurs, les processus principaux ont été soumis à une analyse de risque par la méthode AMDEC.

Le circuit des chimiothérapies a connu le même traitement et, à la suite de cette analyse, des mesures de sécurisation ont été implémentées à toutes les étapes du processus, de la prescription à l'administration [114]:

- Prescription des chimiothérapies :
    - Le circuit de prescription des chimiothérapies a été entièrement informatisé et les transcriptions supprimées.
    - Le calcul de la surface corporelle et le calcul de dose par rapport à la surface corporelle selon la formule de Dubois et Dubois a été entièrement automatisée à partir du poids et de la taille, elle a été limitée à 2 m^2. Elle évite les erreurs de dosage des médicaments cytostatiques.
- Préparation des chimiothérapies
    - Le processus de préparation a été entièrement informatisé et divisé en plusieurs étapes indépendantes, réalisées par différents préparateurs, pour renforcer les points de contrôle et éviter l'apparition d'une erreur non détectée et non corrigée. Il comprend 4 étapes majeures : préparation du matériel et des produits, vérification et traçabilité du matériel et des produits, fabrication de la chimiothérapie, vérification de la concordance entre la prescription et le produit fini fabriqués (réconciliation et libération) (cf. Figure 16).
    - Fiches standards : standardisation de tous les protocoles de chimiothérapie et notamment de la fiche de préparation des chimiothérapies, qui est générée automatiquement depuis la prescription informatisée sauf pour les protocoles de pédiatrie qui sont retranscrits par la pharmacie, standardisation des check listes de contrôle et notamment de la fiche de réconciliation.

- Formation initiale et continue des opérateurs avec validation des techniques de remplissage aseptique par des études '*media-fill'* en condition '*worst case'* et des compétences dans les calculs de dilution.
- Informatisation du processus de production et préparation assistée par logiciel d'aide à la préparation avec gravimétrie.
- Scanning des produits durant la préparation : le scanning des matières premières, des flacons de reconstitution et des produits finis est en cours de déploiement.
- Intrathécale : Les préparation par voie intrathécale ont un circuit séparé des autres productions et elles se distinguent par la mise en place de mesures spécifiques en raison des risques documentés d'évènements indésirables graves : entreposage des produits et du matériel pour l'administration intrathécale séparé des autres produits; fiche de fabrication préétablie avec photographie des médicaments commerciaux utilisables et des volumes administrables selon l'âge des patients et limitées à 10 mL pour éviter les risques de confusion avec d'autres préparations administrées par voie iv ; signalétique (affiche sur fond rouge); validation du protocole par le pharmacien lorsqu'il 'agit d'une nouvelle molécule à administrer en intrathécale, validation de l'ordonnance et contrôle supplémentaire du pharmacien avant la fabrication à l'aide d'une liste de vérification (triple contrôle) et transport séparé à l'unité de soins.
- Administration des chimiothérapies par scanning au lit du patient : la mise en route de la pompe nécessite la concordance entre le nom du patient identifié par bracelet avec Datamatrix, le numéro de série de la poche identifié par un Datamatrix et le nom de l'infirmière identifié par ses empreintes digitales (scanning au lit du patient).

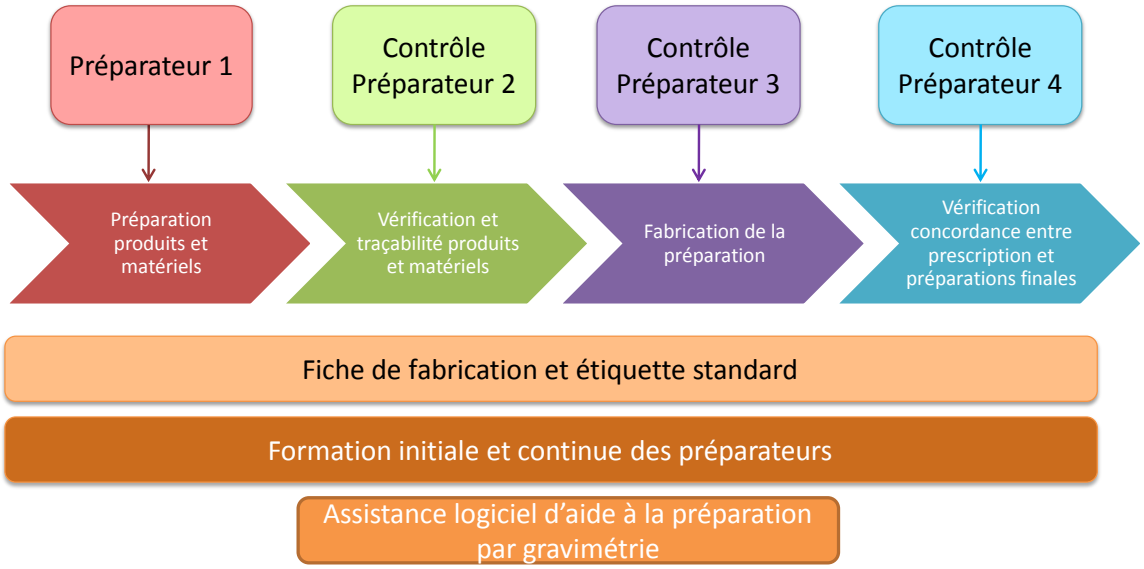


Figure 16 Sécurité actuelle du processus de préparation des chimiothérapies aux HUG

On voit que l'ensemble des propositions des plans de prévention de l'erreur de fabrication des chimiothérapies a été implémenté aux HUG. Il manque encore l'adaptation des doses en fonction du choix de la thérapie, mais la mise en place d'un algorithme complexe est souvent difficile à mettre en place et nécessite une grande attention pour éviter de majorer encore le risque d'erreurs.

L'unité de préparation des chimiothérapies de la pharmacie des HUG a mis en place un grand nombre de mesures et de moyens pour limiter les risques d'erreurs. Mais face à l'augmentation du nombre de demande de chimiothérapies, ces mesures ont commencé à montrer leurs limites. La complexité et le temps du processus de fabrication des chimiothérapies a augmenté parallèlement au nombre des mesures de sécurité mises en place. Ils commencent à se révéler incompatibles désormais avec l'augmentation de la charge de travail.

D'autres solutions doivent être recherchées.

4. La recherche de l'efficience et la sécurité

a) Automatisation et standardisation

En théorie, un des moyens d'augmenter la productivité tout en garantissant la sécurité et la qualité de la préparation est l'automatisation de la préparation et la standardisation d'une partie des doses de chimiothérapie pour anticiper et améliorer la production, et pour répondre à l'augmentation de la demande.

(1) Automatisation

L'automatisation de la fabrication des chimiothérapies est l'une des solutions innovantes retenues pour faire face à l'augmentation toujours plus importante des demandes de chimiothérapies en améliorant la productivité, la qualité des préparations mais aussi la qualité et la sécurité de travail des opérateurs de production. La production par un automate permettrait d'optimiser la production, de réduire le risque d'erreur de préparation et l'exposition aux produits cytotoxiques, tout en diminuant les troubles musculo-squelettiques (TMS) des préparateurs en pharmacie[155-158].
Les robots sont des systèmes automatisés assurant, pour la plupart, l'ensemble des opérations de production jusqu'au contrôle des préparations.

Ces dernières années ont vu l'arrivée sur le marché de plusieurs modèles de robots ou automates avec des niveaux d'automatisation plus ou moins poussés :

- semi-automates: PharmaHelp (Fresenius Kabi), Kiro Oncology (Grifols)
- automates: i.v. STATION ONCO™ (Health Robotics, Aesynt), RIVA (Intelligent Hospital Systems™), Intellifill I.V (Baxter), Apotheca (Loccioni), , Pharmoduct (Comecer), Equashield® Pro (Equashield)...

Le principe de fonctionnement est souvent similaire entre les différents automates.

Les principaux systèmes seront décrits dans les paragraphes suivants et à travers des exemples, qui aborderont les différences et les spécificités de certains systèmes.

(a) PharmaHelp® de Fresenius Kabi

L'automate PharmaHelp® (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Allemagne) est un dispositif conçu pour produire des poches intraveineuses de chimiothérapies[159].

Son modèle se décline à la fois en version hotte à flux d'air laminaire (PSM type 2) et en version isolateur.

Il se compose de quatre éléments :

- le serveur;
- la station de pré-traitement avec une balance couplée à un scanner RFID (Radio Frequency Identification) et une caméra;
- la station de production elle-même (carrousel pour les seringues, tête de robot muni d'une pince et couplée à un scanner RFID);
- la station de post-traitement, avec une balance couplée à un scanner RFID (Cf. Figure 17).

Les rôles de chaque élément sont les suivants :

- le serveur contient toutes les données et héberge le logiciel PharmaHelp® qui va contrôler les étapes de production et assurer la traçabilité de chaque opération;
- la station de prétraitement affecte chaque médicament et chaque poche à un support par l'intermédiaire d'une puce RFID; le logiciel enregistre le poids de chaque élément avant production;
- la station de production reconnaît les différentes positions des éléments nécessaires à la production (flacon de principe actif et poche de diluant) grâce aux support contentant les puces RFID et produit les poches de médicaments cytotoxiques.
- la station de post-traitement identifie les différentes poches IV grâce à leurs supports couplés à une puce RFID, vérifie le poids final des produits et imprime les étiquettes.

Le principe est le suivant : la tête va prendre une seringue sur le barillet, prélève dans le (ou les) flacon(s) de principe actif et va l'injecter dans la (ou les) poche(s) avant de revenir à sa position initiale. L'entrée des numéros de lots, la mise en place du support couplée à la puce

RFID sur les flacons et les poches, la pesée initiale et finale, le chargement et le déchargement se font manuellement par l'opérateur.

La partie de prétraitement peut se faire en même temps que la partie production d'un cycle précédent, ce qui permet d'envisager un gain d'efficience.

Le système PharmaHelp® est capable de produire un maximum de dix à seize poches de chimiothérapies en une session, selon le modèle, avec un maximum de six médicaments différents et il gère également les reliquats.

Des développements en cours devraient permettre à l'automate de produire aussi des

seringues et des pompes élastomériques.

Figure 17 Automate de préparation PharmaHelp®

(b) Kiro Oncology® de Kiro Grifols

L'automate de préparation Kiro Oncology® est un dispositif conçu pour produire des poches, seringues, cassettes et pompes élastomériques[160, 161]. Il existe en version hotte à flux d'air laminaire (PSM type 2).

Il est composé de quatre éléments :

- un serveur qui contient toutes les données et le logiciel
- une station de prétraitement composé d'une caméra, d'une balance et d'un scanner à code-barre
- la station de production comprenant deux bras robotisés, un carrousel pouvant accueillir jusqu'à 12 flacons de cytotoxiques, huit emplacements poches de perfusion, cassettes ou pompes élastomériques, un porte-seringue avec une capacité de 8 seringues, une station permettant la fermeture de 4 seringues, une zone de stockage pour 10 flacons reliquats, un dispositif gravimétrique pour le pesage en cours de processus, deux pompes péristaltiques pour le remplissage et la reconstitution du diluant, deux caméras pour l'identification des seringues et des flacons, respectivement, un lecteur de code-barres pour l'identification du produit et un touchpad pour charger les paramètres de validation.
- la station de post-traitement composée d'une balance et d'un scanner à code-barre (Cf. Figure18).

Le rôle de chaque élément est le suivant :

- le serveur contient toutes les données et héberge le logiciel qui va contrôler les étapes de production et assurer la traçabilité de chaque opération,
- la station de prétraitement identifie les seringues par vidéo, les flacons de principes actifs, diluants et les contenants finaux par scan de l'étiquette, gravimétrie et reconnaissance vidéo,
- la station de production reconstitue au besoin les flacons par son premier bras pour la reconstitution des cytotoxiques en poudre, et un bras pour prélever le volume de cytotoxique et l'injecter dans un dispositif,
- la station de post-traitement identifie les différentes préparations par scan de l'étiquette, vérifie le poids final des produits et imprime l'étiquette.

Le principe est le suivant : le premier bras va prendre une seringue, prélève dans le (ou les) flacon(s) de principe actif et le second bras va venir prendre alors la seringue et l'injecter dans la (ou les) poche(s) avant de revenir à sa position initiale. Seul le chargement et le déchargement se font manuellement par l'opérateur. Les numéros de lots et dates de péremption des flacons de cytotoxiques sont entrés automatiquement par scan du code-barres et tracés dans le logiciel. Un numéro de préparation est attribué par l'automate et correspond aussi à l'emplacement du flacon, de la seringue et dispositif final sous la hotte.

La partie de la station de prétraitement ne peut pas se faire en même temps que la partie production.

Kiro Oncology® intègre des programmes automatiques de surveillance microbiologique à l'aide de Media fill tests et possède un système d'auto nettoyage innovant facilitant la décontamination chimique.

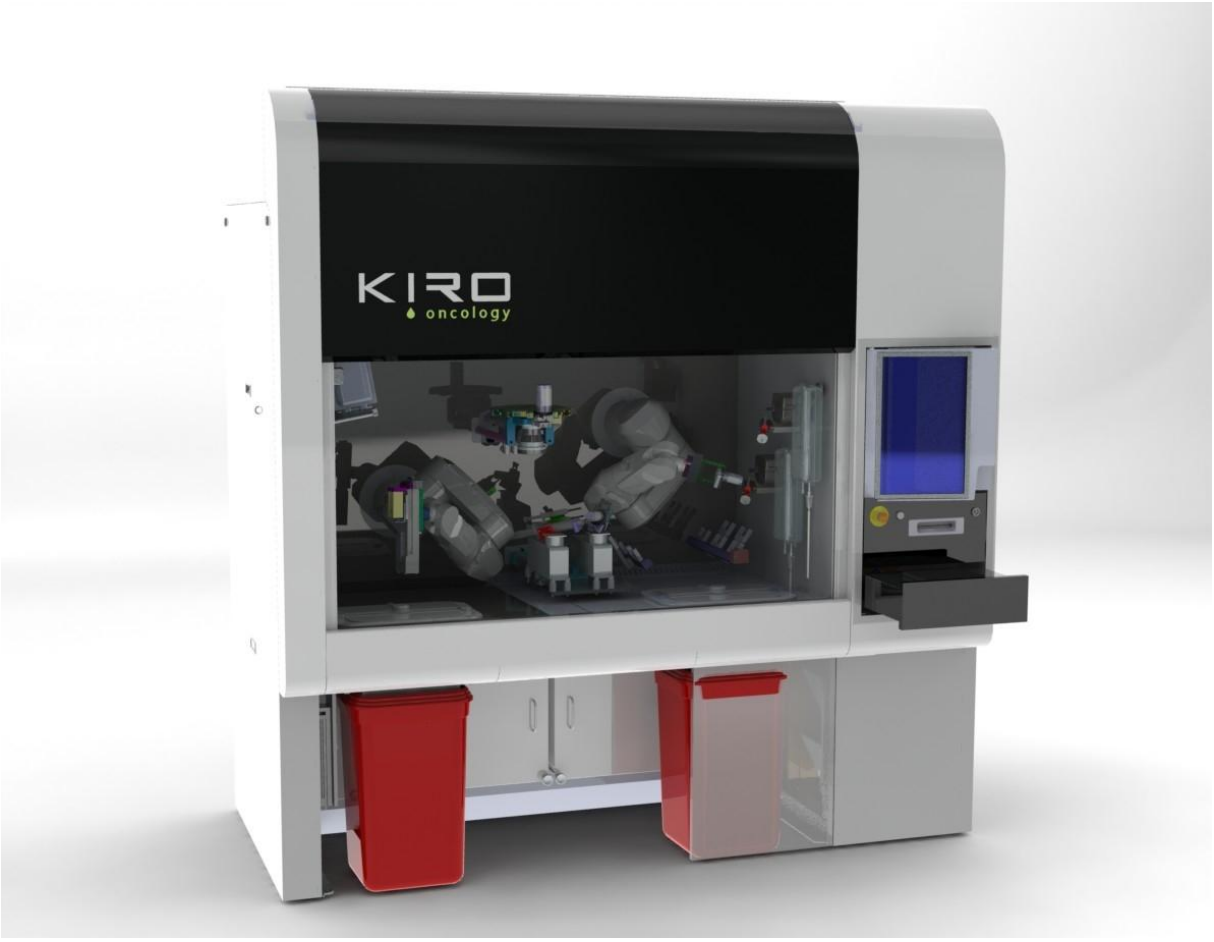


Figure 18 Automate de préparation Kiro Oncology®

(c) APOTECAchemo® de Loccioni

L'automate de préparation APOTECAchemo® est un dispositif conçu pour produire des poches, seringues, diffuseur[162-165].

Il est intégré dans une hotte à flux d'air laminaire (PSM type 3).

Il est composé de quatre éléments :

- un serveur qui contient toutes les données et le logiciel,
- une station de prétraitement composé d'une caméra, d'une balance et d'un scanner à code-barre,
- la station de production comprenant un bras robotisé, un magasin rotatif contenant neuf positions : trois pour des flacons de cytotoxiques, trois pour des seringues et un emplacement pour le contenant final (un pour les seringues, un pour les poches et un pour les diffuseurs), une station pour le stockage des reliquats, un dispositif gravimétrique pour le pesage en cours de processus, une caméra pour l'identification des poches, seringues, diffuseurs et des flacons, respectivement, un lecteur de code-barres pour l'identification du produit,
- une station de post-traitement composé d'une balance et d'un scanner à code-barre (Cf. Figure 19).

Le rôle de chaque élément est le suivant :

- le serveur contient toutes les données et héberge le logiciel qui va contrôler les étapes de production et assurer la traçabilité de chaque opération,
- la station de prétraitement identifie les seringues par vidéo, les flacons de principes actifs, diluants et les contenants finaux par scan de l'étiquette, gravimétrie et reconnaissance vidéo,
- la station de production reconstitue au besoin les flacons pour la reconstitution des cytotoxiques en poudre, prélève le volume de cytotoxique et l'injecte dans le contenant final,
- la station de post-traitement identifie les différentes préparations par scan de l'étiquette, vérifie le poids final des produits et imprime l'étiquette.

Le principe de fonctionnement est le suivant : le robot anthropomorphe charge seul le matériel nécessaire à la préparation. Il identifie le matériel par scan du code-barre ou datamatrix et reconnaissance vidéo. Il pèse les flacons de principes actifs, les poches de diluants et le contenant final. Si nécessaire il reconstitue d'abord les flacons puis avec le même bras injecte le volume spécifié dans le contenant final.

Toutes les étapes de pré et post-traitement peuvent se faire parallèlement avec la phase de production car les secteurs sont indépendants.

Un code-barre est attribué par l'automate pour chaque préparation et assure la traçabilité.

Il réalise la gestion des reliquats : les numéros de lots et dates de péremption des flacons de cytotoxiques sont tracés par le logiciel.

Une procédure manuelle assistée permet de nettoyer l'automate.

Figure 19 Automate de préparation APOTECAchemo®

L'automatisation est en pleine essor dans le domaine de la préparation de chimiothérapie comme le démontre l'apparition sur le marché de nombreux modèles. Cependant, son développement est récent, il doit faire la preuve de son efficience et de son intérêt en termes de gain de sécurité en milieu opérationnel pour démontrer sa supériorité sur la préparation manuelle. Le taux d'adoption de ces technologies pour les chimiothérapies est actuellement très bas en milieu hospitalier.

(2) Dose banding

Actuellement, en cancérologie, les posologies des cytotoxiques injectables peuvent s'exprimer selon trois méthodes : une posologie adaptée à la surface corporelle, au poids ou au débit de filtration glomérulaire (DFG). Néanmoins, l'expression posologique la plus utilisée reste le calcul de la dose en fonction de la surface corporelle[166].

Cette méthode s'appuie sur l'idée que la surface corporelle est un meilleur indicateur de l'activité métabolique que le poids, car elle serait moins affectée par la présence d'une masse adipeuse anormale (état d'obésité ou de cachexie). L'utilisation de la surface corporelle permettrait ainsi de limiter la variabilité clinique et cinétique dangereuse pour les médicaments anticancéreux.

Cependant, depuis quelques années, les calculs de dose en fonction de la surface corporelle pour les anticancéreux sont largement remis en question.

Les raisons en sont les suivantes :

- Variation des résultats de surface corporelle selon la formule utilisée (il en existe au moins cinq : Dubois et Dubois, Mosteller, Haycock, Gehan et George, Boyd) ;
- la formule la plus utilisée (celle de Dubois et Dubois) est basée sur une étude conduite sur seulement 9 sujets ;
- Erreur sur la taille et le poids du patient (rarement réévalués à chaque cycle) ;
- Réduction arbitraire de la dose chez les patients âgés ;
- Arrondi automatique de la dose au volume entier le plus proche (ajusté aux seringues).

En l'absence d'alternative validée[167], cette méthode de calcul posologique reste malgré tout la plus utilisée en pratique clinique, faute d'un meilleur choix.

L'utilisation du dose-banding (DB) est donc une alternative intéressante, tout en respectant les principes de base de calcul des doses, comme en témoigne son implantation en Grande Bretagne ainsi que la publication récente d'études cliniques et pharmacocinétiques[168].

Publiée pour la première fois en 1998 par Baker et Jones[169] la définition du terme ' Dose-banding ' n'est apparue qu'en 2001 par l'intermédiaire de Plumridge et Sewell[170]. Le dose-

banding est un système dans lequel, après accord entre les prescripteurs et les pharmaciens, les doses de cytotoxiques calculées en fonction de la surface corporelle et regroupées en gammes (ou bands) définies, sont arrondies vers une dose standard prédéterminée. Une gamme de seringues ou de poches de perfusion préremplies, fabriquées par le personnel de la pharmacie ou achetées auprès de sources commerciales, peuvent ensuite être utilisées pour administrer la dose standard.

Les gammes peuvent être construites de deux façons :

- - La première méthode consiste à créer des fourchettes de surface corporelle pour lesquelles on calcule la dose standard correspondante. Ainsi, Baker et Jones 169ont décidé de fractionner les surfaces corporelles en intervalle de 0,05 m² (1.40 m², 1.45 m², 1.50 m²….) et de calculer une dose pour chacun de ces intervalles en prenant en compte l'arrondi (Cf. Figure 20) c'est le concept de la standardisation de la surface corporelle ou dose fixe (DoseFixe).
- - La seconde méthode décrite par Plumridge170 consiste à créer des fourchettes de dose. A chaque ' band ' est associée une dose standard unique, correspondant au point médian de cet intervalle : c'est le concept de standardisation des doses. Avec ce système, la variation entre la dose standard et les doses constituant chaque ' band ' est alors fixée à un maximum de 5% (exemple : si on prépare une dose x, on couvrira une dose [x-5%x ; x+5%x]) (Cf. Figure 20). Dans ce système, le choix des bandes doit être déterminé en concertation avec les prescripteurs. Cette variation de la dose standard par rapport à la dose prescrite peut être différente selon les principes actifs.

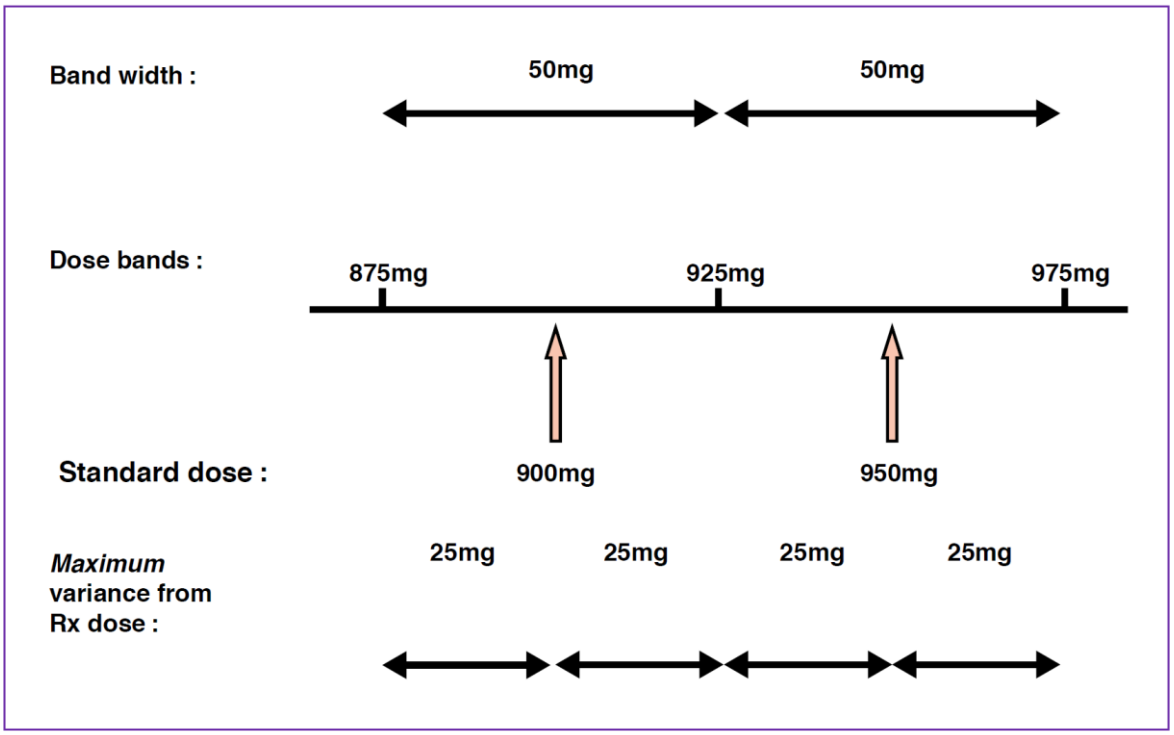


Figure 20 Exemple de schématisation du dose-banding avec un intervalle de 50mg[170]

Le principal frein à la mise en place du dose banding est l'adhésion des médecins prescripteurs au projet. En effet, ces derniers, face au manque d'études démontrant l'équivalence pour le patient entre dose individualisée et dose standardisée, peuvent avoir quelques réticences [171, 172] : l'arrondi de la dose amplifierait l'erreur systématique qui existe entre la dose calculée et la dose réellement administrée due aux erreurs aléatoires sur la prescription (formule de surface corporelle utilisée), sur la préparation (précision des seringues utilisées, écart de la teneur en principe actif des spécialités utilisées) et sur l'administration (volumes morts dans les poches de perfusion). Comme nous l'avons évoqué précédemment, une dose trop faible peut remettre en cause l'efficacité du traitement[173]. Inversement une dose supérieure à la dose calculée peut provoquer de graves effets secondaires sur le patient. Cependant, les quelques études réalisées pour évaluer les impacts cliniques du dose banding sont plutôt rassurantes et encourageantes. Chatelut et al (2012)[168] ont étudié six agents anticancéreux (cisplatine, docetaxel, doxorubicine, irinotecan, topotecan, paclitaxel) et comparé sur le plan pharmacocinétique trois façons de déterminer les doses : les doses définies selon la surface corporelle (DoseSC) correspondant à la posologie recommandée (mg/m²) multipliée par la surface corporelle individuelle (calculée

par la formule de Du Bois et Du Bois), la dose fixe (DoseFIXE) correspondant à la posologie recommandée (mg/m²) multipliée par la surface corporelle moyenne de la population étudiée, et le dose banding (DoseBAND) correspondant à la posologie recommandée (mg/m²) multipliée par la surface corporelle moyenne de l'intervalle correspondant. La précision par rapport à une aire sous la courbe cible est meilleure dans le cas des DoseSC comparées à la DoseFIXE. En revanche, la précision entre DoseSC et DoseBAND n'est pas significativement différente sauf dans le cas du paclitaxel, et dans tous les cas, il n'y a pas différence clinique entre les DoseSC et les DoseBAND. Ce résultat a été confirmé par l'étude de Jenkins et al (2010)[174], qui ont comparé les effets indésirables du protocole FEC (5FU, épirubicine, cyclophosphamide) chez des patientes traitées pour un cancer du sein. Les patientes du premier groupe recevaient une dose déterminée individuellement selon leur surface corporelle alors que les patientes du second groupe recevaient une dose arrondie déterminée selon un algorithme (écart inférieur à 5 % entre la dose arrondie et la dose calculée). Ils démontrent que chez les personnes recevant une dose supérieure à celle calculée à partir de leur SC le risque d'effets indésirables aigus (hématologiques et non hématologiques) n'est pas majoré. Un suivi au long terme des patientes recevant une dose inférieure à la dose calculée a été mis en place pour évaluer le risque de rechute ; les résultats ne sont pas publiés à ce jour. En pratique, l'arrondissement des doses d'anticancéreux est déjà pratiqué dans certaines situations. En effet, en fonction de la dose calculée et de la concentration de la spécialité utilisée, les volumes à prélever sont parfois arrondis afin de faciliter la prise en considération de la précision du matériel utilisé. De plus, les prescriptions à doses arrondies s'observent déjà dans le cas des anticancéreux per os (lomustine, vinorelbine, capécitabine, régorafénib…). Ces derniers sont disponibles uniquement à des dosages fixes. La dose reste calculée en fonction de la surface corporelle mais est arrondie au dosage disponible le plus proche. De même, pour certains anticancéreux, des formes sous-cutanées sont mises sur le marché et disponibles à un dosage unique : c'est le cas par exemple du rituximab, disponible au dosage de 1 400 mg ou du trastuzumab à 600 mg.

La mise en place du dose banding présente de nombreux avantages mais aussi des inconvénients. La prise en charge du patient est améliorée : les doses sont prêtes à l'emploi donc la dispensation est plus rapide et le temps d'attente du patient peut être réduit. De

plus, la production étant anticipée, il est possible de mieux la sécuriser : réduction du risque de contaminations croisées, mise en place d'une production automatisée réduisant les risques d'erreur, lissage de l'activité évitant les surcharges sources d'erreurs et de stress pour le personnel[175], mise en place de contrôle qualité finaux. La fabrication à l'avance permet d'envisager un contrôle qualitatif et quantitatif des préparations sans perdre de temps pour la mise à disposition du traitement. Pour finir, d'un point de vue financier, le dose banding permet de faire des économies: produire pendant les périodes d'activité creuses afin de libérer du temps pour absorber le surplus d'activité et améliorer la productivité, redistribuer les doses non dispensées, mieux gérer les reliquats de flacons[166]. Malgré ces avantages, le dose banding ne peut pas être étendu à toutes les molécules et patients. En effet, il ne peut pas s'appliquer aux enfants (variation de la surface et de la masse corporelle trop importante pour la standardisation), aux patients inclus dans un essai clinique et aux patients présentant des surfaces corporelles extrêmes (cachexie, obésité). De plus, tous les principes actifs ne peuvent pas prétendre au dose banding du fait de leur stabilité ou de leur volume de production trop faible. D'un point de vue organisationnel, il faut mettre en place un double circuit du médicament : les doses standardisées préparées à l'avance et les doses qui ne sont pas couvertes (doses extrêmes) préparées au fil des prescriptions. Il est parfois nécessaire d'acquérir de nouveaux équipements : pompes automatiques, appareils de contrôle (spectrophotomètre, chromatographe…), réfrigérateur ou congélateurs pour le stockage et cela engendre des coûts supplémentaires à prendre en compte pour la mise en œuvre de cette activité [166].

b) Performance ou excellence opérationnelle

Des causes organisationnelles peuvent être à l'origine de nombreuses erreurs ou incidents. Aussi pour garder la maîtrise d'un système devenu très complexe avec de multiples variables et intervenants comme le circuit des chimiothérapies, il faut s'orienter vers des systèmes de management qui assurent des processus les plus simples possibles : le Lean et l'Agile s'inscrivent dans ce contexte.

Enfin si le circuit des chimiothérapies a atteint une efficacité certaine, la limitation des ressources humaines comme financières l'obligent désormais à considérer l'énergie

déployée pour atteindre ses objectifs et par conséquent à améliorer son efficience. Le Lean et l'Agile répondent aussi à ce nouveau défi d'excellence opérationnelle.

(1) Lean

Le Lean est une philosophie de management de production développée dans l'industrie automobile et pour la première fois chez Toyota dans les années 50. Elle est basée sur l'élimination des gaspillages, Muda (attentes, transports, étapes inutiles, stocks, mouvements inutiles, corrections/retouches), des excès, Muri (surcharges de travail, sur-stockage, surproduction) et de la variabilité, Mura (fluctuation d'activité, de qualité et variabilité des processus). Comme toute méthode qualité, elle vise, par l'amélioration continue, à l'augmentation de la qualité et de la sécurité des produits, à l'efficience de production et à la satisfaction du client. L'originalité de la méthode vient de la forte implication du personnel à tous les niveaux et du fait que les propositions d'amélioration proviennent des collaborateurs, qui se trouvent au plus près de l'opérationnel[176-178].

La philosophie peut se résumer à 3 grands principes : le Jidoka, le Just In Time (JIT) et le Kaizen[176, 177, 179-181].

- Jidoka intègre des contrôles de qualité dans toutes les étapes du processus de production. En s'assurant que tous les processus sont visibles, il permet de garantir que toutes les anomalies peuvent être traitées immédiatement. La qualité est surveillée tout au long du processus, chaque membre de l'équipe étant responsable des contrôles de qualité avant de livrer les produits en cours au point suivant de la chaîne de production. Si un défaut ou une erreur est identifié, il est immédiatement traité, même si cela signifie que la production doit être arrêtée temporairement.

  Il est soutenu par quatre éléments importants qui aident à assurer une qualité constante à chaque étape : genchi genbutsu, l'andon, la normalisation et les détrompeurs (poka-yoke).

  - Genchi genbustu : des améliorations sont souvent apportées à la suite de la découverte et de la résolution de problèmes. Acquérir une compréhension complète signifie « aller à la source » (genchi genbutsu) du problème et l'évaluer en allant soi- même sur le terrain.

- L'andon est l'information sur l'état de chaque ligne de production. Il informe immédiatement la direction si un travailleur a identifié un défaut, ainsi que son emplacement précis dans le processus. Les travailleurs assument la responsabilité individuelle de la qualité de la production et ont le pouvoir d'arrêter la chaîne de production en cas de besoin. La ligne de production ne sera pas redémarrée tant que la raison de l'erreur n'aura pas été résolue.
- La normalisation ou standardisation est également essentielle à l'assurance qualité. Développer et s'appuyer sur des tâches de travail standardisées garantit non seulement des niveaux de qualité élevés et constants, mais maintient également le rythme de production et constitue un point de référence pour la mise en œuvre d'une stratégie d'amélioration continue.
- Les poka-yoke ou détrompeurs rendent difficile ou impossible pour un travailleur de commettre des erreurs courantes. Il s'agit d'un moyen simple, mais créatif et fiable pour réduire les erreurs et maintenir la qualité.

- Le juste à temps ou just in time (JIT) a pour but de répondre à la demande des clients de manière efficace et rapide en reliant toutes les activités de production à la demande réelle. La production juste à temps repose sur la coordination et l'ajustement des séquences de processus, elle optimise les quantités de matériels pour n'utiliser que ce qui est nécessaire en utilisant le flux tendu.

  Le flux tendu offre un flux de travail fluide, continu et optimisé, avec des temps de travail soigneusement planifiés et mesurés et des mouvements de matériels à la demande, réduisant ainsi le temps perdu, les ressources matériels et humaines au strict nécessaire. Les membres de l'équipe peuvent se concentrer sur leurs tâches sans interruption, ce qui se traduit par une meilleure qualité, une livraison rapide et une assurance pour les services de recevoir le produit dans les temps. Le juste-à-temps est basé sur quatre principes clés : Heijunka, élimination des déchets, Takt time et Kanban.

  - Heijunka est l'élimination de la variabilité dans la charge de travail (mura). Ceci est fait en lissant les volumes pour produire un écoulement régulier, continu et efficace. Les processus sont conçus pour permettre un changement de production et de produire seulement ce qui est nécessaire quand il est nécessaire. Heijunka élimine également les Muri, surcharge de travail et

travaux pénibles qui peuvent entraîner des problèmes de sécurité et de qualité.

- L'élimination des activités sans valeur ajoutée (muda) sont définis comme tout ce qui n'ajoute pas de valeur. Cela inclut la surproduction, la tenue d'un inventaire trop fréquent et tout mouvement, traitement et attente inutiles.
- Takt Time - le rythme de production. La gestion du temps est au cœur du Lean. Takt est le taux de la demande des clients. Takt time est le terme donné à un cycle de travail qui répond à la demande de chaque client. L'essentiel est que le cycle de travail soit synchronisé avec la demande pour éviter la sous-production ou la surproduction. Le Takt time détermine le débit et permet de calculer la quantité de travail pouvant être effectuée. L'optimisation du temps de travail réduit le gaspillage et l'inefficacité en éliminant le risque de retards ou de production excessive.

Takt time et Heijunka donnent la possibilité d'être flexible en fonction de la demande et de s'assurer que la production est fluide, continue et proportionnée à la demande.

- Kanban est la planification et l'organisation des stocks afin d'avoir cette flexibilité, il permet d'avoir les bonnes choses au bon endroit et au bon moment.

- Kaizen signifie "amélioration continue". Aucun processus ne peut jamais être déclaré parfait mais il peut toujours être amélioré. Dans la pratique, Kaizen signifie que tous les membres de l'équipe dans toutes les parties de l'organisation cherchent continuellement des moyens d'améliorer les opérations, et le personnel à tous les niveaux de l'entreprise soutient ce processus d'amélioration. Il nécessite pour cela la définition d'objectifs et de cibles clairs en mettant l'accent sur ce qui devrait être fait plutôt que sur ce qui peut être fait.

  L'amélioration repose sur trois principes clés : TPS - Thinking People System, '5 pourquoi?', '5S'

  - TPS invite les membres de l'équipe à réfléchir sur le processus et à prendre des décisions en temps opportun afin de le faire fonctionner sans heurt, plutôt que de simplement obéir à des consignes. Cette participation crée la responsabilité du succès du processus, augmentant à la fois le moral et la

qualité. Ceci est également essentiel pour le succès du Kaizen. Chaque matin, une réunion debout (Asaichi) est organisée pour discuter des écarts de qualité et éliminer leurs causes. Kaizen ne se base pas sur des améliorations développées et mises en œuvre uniquement par des experts ou des gestionnaires. Il implique tout le monde, en s'appuyant sur les connaissances approfondies, les compétences et l'expérience des personnes travaillant directement dans le processus.

- '5 pourquoi?' le Kaizen nécessite que la logique et le bénéfice de toutes les améliorations soient soigneusement évalués avant leur mise en œuvre. Ceci est réalisé en employant la méthode des «5 pourquoi ?» : chaque amélioration planifiée doit être testée en appliquant la question «pourquoi?», cinq niveaux sont en général nécessaires pour s'assurer que la logique et la valeur du changement sont claires et justifiées.
- Une culture d'amélioration continue : le Kaizen va au-delà des domaines purement liés aux processus de production. Il doit s'étendre également à l'ensemble de l'organisation - administration, développement de produits et gestion. Chaque employé, quel que soit son poste, est traité de manière égale et développe l'efficacité sur son poste de travail en respectant les préceptes de la méthodologie 5S (Seiri : trier l'utile de l'inutile et débarrasser le poste de travail, Seiton : ranger chaque chose à sa place, Seiso : nettoyer chaque jour, Seiketsu : standardiser les règles de rangement et de nettoyage, Shitsuke : maintenir la discipline d'ordre et de propreté).

Ces principes peuvent être mis en œuvre soit progressivement soit à travers une méthode intégrée appelé DMAIC (Définir, Mesurer, Analyser, Implémenter, Contrôler).
La mise en œuvre de la méthode repose sur un processus en 5 étapes :

- La première étape consiste en la rédaction d'une charte impliquant l'ensemble du personnel et définissant les objectifs à atteindre, la cartographie du système de production et la définition des différentes familles produits (principaux type de processus) et l'équipe de projet.
- La deuxième étape est la mesure du temps de chaque étape des processus.

- La troisième étape est l'identification des étapes à grandes et faibles valeurs ajoutées, leur classification en gaspillage (Muda), en excès (Muri) ou en évènements non voulus (Mura) et l'analyse des temps de chaque étape.
- La quatrième étape est l'identification des causes racines de la présence d'étapes à faible valeur ajoutée, la recherche de l'amélioration de l'efficience des processus avec l'élimination ou la réduction des étapes à faibles valeurs ajoutées et l'utilisation d'outils organisationnels :
    - 5S
    - Management visuel par une signalisation claire et efficace
    - Standardisation du travail
        - Réduction des temps de préparations avant une opération (SMED single minute exchange of die)
    - Lissage de la charge de travail (heijunka)
        - Production en flux tiré (JIT just in time)
        - Définition d'une limite de production (Kanban)
        - Définition d'un rythme de production (Takt time)
    - Utilisation de détrompeur (Poka-Yoke)
    - Organisation des déplacements (diagramme spaghetti et cellule en U)
    - Management organisationnel (Obeya)
- La cinquième étape est une étape de contrôle pour mesurer l'efficience et la performance du nouveau processus.

Après avoir été oublié, le Lean connaît un nouvel essor depuis 2010 notamment dans le domaine de la santé[182-185]. Il a ses adeptes et ses opposants. On lui reproche souvent de pousser au taylorisme et d'être utilisé que dans un objectif de gain de productivité au dépend de l'être humain. Mais ces effets néfastes sont souvent le résultat d'un détournement de l'utilisation de la méthode en opposition avec la philosophie prônée par le Lean.

Bien qu'elle ne soit pas l'unique méthode utilisable, elle a le mérite de nous obliger à poser les bonnes questions sur l'organisation des processus et des contrôles, qui sont devenus dans le temps d'une grande complexité. Cette philosophie nous amène sur la route de l'efficience et de l'excellence opérationnelle.

(2) Agile

L'agilité, conçue dans les années 90 dans le monde de l'informatique par des développeurs pour des développeurs, consiste à mettre en place une autre forme de gestion de projet, plus efficace et plus satisfaisante pour le client. Restée relativement confidentielle pendant une dizaine d'années, elle sort de plus en plus du cadre informatique pour s'adresser de façon générale à tous les niveaux de l'entreprise[186-188].

L'agile s'adresse surtout aux entreprises et organisme qui doivent fournir des produits de haute qualité et hautement personnalisés et ou des produits et services à haute teneur en information et à valeur ajoutée. Elle est basée sur la capacité à mobiliser des compétences de base, à avoir une réactivité face aux problèmes sociaux et environnementaux, être capable de suivre les diverses innovations technologiques et de répondre au changement et à l'incertitude[189]. En cela, elle correspond tout à fait à la production en pharmacie hospitalière et notamment à une unité de fabrication des chimiothérapies.

L'agilité est une approche, une méthode de travail basée sur quatre valeurs et des principes fondamentaux. Elle est appuyée par des techniques qui permettent de réaliser des projets et des activités à forte valeur ajoutée pour le client tout en étant adaptable au contexte changeant de l'environnement[186-188, 190].

Les quatre valeurs sont :

- Les individus et les interactions plutôt que les processus et les outils,
- Des fonctionnalités opérationnelles plutôt qu'une documentation exhaustive,
- Une collaboration avec le client plutôt que la contractualisation des relations,
- Une acceptation du changement plutôt que la conformité aux plans.

Les 7 principes sont :

- La capacité d'anticipation des ruptures de son environnement mais aussi des conséquences de ses propres décisions et actions,
- La coopération, tant en interne de façon à rechercher un optimum collectif plutôt qu'un maximum par fonction, qu'en externe vis-à-vis de tous les acteurs de son environnement grâce à de multiples conventions renégociables à loisir,

- L'innovation permanente dans son offre client grâce à un compromis entre coûts maîtrisés – valeur créée,
- Une offre globale s'appuyant bien sûr sur des produits toujours plus performants mais aussi sur des offres de services et une relation personnalisée avec chaque client,
- Une culture client généralisée dans une organisation par processus où chacun est client de l'autre et réciproquement,
- Une complexité à échelle humaine visant à favoriser la reconfiguration des équipes ou des services,
- Une culture du changement faisant de celui-ci un allié souhaité plutôt qu'un ennemi craint.

Ces valeurs sont énoncées dans le manifeste original de l'agilité signé en 2001 par des praticiens dans le domaine du développement de logiciel.
(http://agilemanifesto.org/iso/fr/manifesto.html).

L'Agilité a donc été pensée à l'époque pour structurer une approche alternative de livraison de projets.

Depuis ce temps, l'approche a été généralisée à un niveau plus élevé, au niveau d'un service et même d'une organisation.

De multiples méthode de gestion de projet type Agile existe. Pour n'en citer que quelques-unes, il y a l'Adaptative Software Development, la famille de méthodologie CRYSTAL, Dynamic Software Development Method, Scrum, l'eXtreme Progamming[190]…

Le choix de la méthode dépend de chaque projet, des ressources à disposition et il n'y aurait pas beaucoup de sens de toutes les développer. L'important est surtout de comprendre ce qui rapproche ces méthodes et ce qui en fait des techniques différentes de celles classiquement utilisées.

Les méthodes agiles utilisent un principe de développement itératif qui consiste à découper le projet en plusieurs étapes qu'on appelle « itérations »[190].

Ces itérations sont en fait des mini-projets définis avec le client en détaillant les différentes fonctionnalités qui seront développées en fonction de leur priorité. Le chef de projet établi

alors un macroplanning correspondant aux tâches nécessaires pour le développement de ces fonctionnalités.

Le but est d'assumer le fait que l'on ne peut pas tout connaître et anticiper quel que soit notre expérience. On découpe alors le projet en itérations plutôt que de tout prévoir et planifier en sachant que des imprévus arriveront en cours de route.

Les avantages du développement itératif sont :

- Une meilleure qualité de la communication : l'utilisateur à la possibilité de clarifier ses exigences au fur et à mesure,
- Une meilleure visibilité : le client a une meilleure visibilité sur l'avancement des travaux,
- Un meilleur contrôle de la qualité : les tests sont effectués en continu,
- Une meilleure détection des risques, qui sont détectés plus tôt,
- Une motivation et confiance de l'équipe : une satisfaction d'atteindre un objectif fixé,
- Un contrôle des coûts : le projet peut être arrêté s'il n'y a plus de budget.

Pour résumer, les différences entre une approche agile et classique sont les suivants[186-188, 191] :

- Cycle de vie : itératif et incrémental, il permet de revenir en arrière et un développement continu,
- Planification adaptative avec plusieurs niveaux de planification (macro et microplanning) avec un ajustement possible en fonction des impératifs et des changements survenus,
- Documentation réduite au strict nécessaire aux profits d'incréments fonctionnels et opérationnels pour obtenir un retour client,
- Équipe responsabilisée où l'initiative et la communication sont privilégiées, soutenue par le chef de projet,
- Un contrôle qualité précoce et permanent effectué au niveau du produit et du processus, où le client visualise précocement et régulièrement les résultats intermédiaires,
- Changement : l'accueil favorable au changement inéluctable qui est intégré, qui est immédiatement intégré dans le processus,

- Suivi de l'avancement : un seul indicateur d'avancement du travail effectué et celui qu'il reste à faire pour atteindre l'objectif fixé,
- Gestion des risques intégrée dans le processus global, avec responsabilisation de chacun dans l'identification et la résolution des risques et pilotage par le risque,
- Mesure du succès par la satisfaction client à travers la livraison de valeur ajoutée.

Tout comme le Lean, l'Agile est aussi désormais reconnue comme un modèle d'organisation basé sur huit principes[188] :

- Appréhender les difficultés dans une approche humaniste plutôt que matérialiste,
- Viser l'honnêteté plutôt que l'influence en allant vers des solutions systémiques plutôt que partisane,
- Viser la simplicité opérationnelle plutôt que la complexité intellectuelle,
- Passer à une culture du changement plutôt que de gérer le changement,
- Tendre vers des liens de réciprocité plutôt que vers un lien de dépendance en sortant des logiques donnant-donnant voire gagnant-gagnant, qui sous-tendent des conflits,
- Échanger des offres globales (produits, services, informations, relations) plus que des produits,
- Viser la satisfaction multicritère plutôt que l'accomplissement d'une tâche,
- Partager l'information plutôt que la rendre disponible.

En terme managériale, cela signifie être pro-opérationnel (travailler pour la satisfaction des autres et la survie du système ou du projet commun), anticiper des ruptures et innover que si cela est utile et créer de la valeur.

L'Agile partage donc avec le Lean de nombreux points communs comme par exemple l'humain au cœur du processus, la notion de satisfaction client et de valeur ajoutée. Certains voient le Lean comme une technique agile, tandis que d'autres estiment que l'agile est le niveau supérieur d'organisation à atteindre après avoir mis en place le Lean[188].

Quoiqu'il en soit, ces deux méthodes rappellent les principes basiques qui doivent nous guider pour améliorer l'efficience des processus régissant le circuit des chimiothérapies. Ils intègrent parfaitement tous les éléments qui composent la problématique : équipe pluridisciplinaire, produit à haute valeur ajoutée, gestion par les risques, activité à forte dominante humaine et innovation constante.

Les chimiothérapies sont des médicaments et préparations à risques pour les patients, pour le personnel médical et pour l'environnement. Les professionnels de la santé ont mis en place des organisations, des contrôles et une surveillance pour permettre de garantir la qualité et la sécurité des préparations. Ces contrôles ont pris différentes formes et ont rendu complexe le circuit des chimiothérapies et notamment leur préparation. Les multiples surveillances ont permis d'avoir des indices sérieux sur les facteurs de risques organisationnels et humains. Il faut désormais amener des preuves scientifiques à ces intuitions pour éviter de tomber dans un excès de surveillance, de contrôles qui alourdissent les processus et risquent de les rendre défaillants et peu performants.

E. Objectifs et stratégies

Le propos de ce travail est de savoir si, au sein d'une unité de production centralisée de préparation des chimiothérapies, la surcharge de travail a un impact sur la qualité (variabilité de la précision des doses : déviation <30% par rapport à la dose prescrite) et la sécurité (erreurs de doses : déviation >30% par rapport à la dose prescrite, erreur dans la sélection du diluent et / ou du principe actif, erreur d'étiquetage) des préparations manuelles de chimiothérapies et si les moyens de contrôles *in process* actuels (protocole standard de fabrication et double contrôle visuel ou protocole standard de fabrication et contrôle gravimétrique) sont capables ou non de préserver voire d'améliorer la qualité de la préparation et la sécurité du circuit des chimiothérapies.

Enfin le second objet de ce travail a été la recherche et la mise en place de deux solutions pour améliorer la performance et limiter la survenue de phénomènes de surcharge de travail.

Pour atteindre ces objectifs, la stratégie choisie a été :

- la simulation de différente conditions opérationnelles de travail, afin de mesurer l'impact des surcharges ponctuelles d'activité sur la sécurité et qualité de la préparation manuelle des chimiothérapies et de déterminer l'efficacité des différents moyens de contrôles *in process* existants,
- puis l'expérimentation de l'automatisation d'une partie de la production et de l'application d'une méthodologie Lean-six Sigma afin de rehausser le niveau d'efficience du circuit de préparations des chimiothérapies.

F. Bibliographie

1. Falck K, Grohn P, Sorsa M, et al. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979; 1: 1250-1251.
2. Favier B, Gilles L, Desage M, et al. [Analysis of cyclophosphamide in the urine of antineoplastic drugs handlers]. *Bulletin du cancer* 2003; 90: 905-909.
3. Bray F, Ren JS, Masuyer E, et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013; 132: 1133-1145. 2012/07/04. DOI: 10.1002/ijc.27711.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-386. 2014/09/16. DOI: 10.1002/ijc.29210.
5. Hanahan D and Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70. 2000/01/27.
6. *Handbook of applied therapeutics*. 7th ed. ed. Philadelphia :: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
7. Kasper DL and Harrison TR. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2005.
8. Al-Hajj M and Clarke MF. Self-renewal and solid tumor stem cells. *Oncogene* 2004; 23: 7274-7282.
9. Finzi JM, D. ; Belorgey, C. *Les thérapies ciblés dans le traitement du cancer en 2015/Etats des lieux et enjeux, .* juillet 2016. INCa.
10. Chatelut E, Delord JP and Canal P. Toxicity patterns of cytotoxic drugs. *Invest New Drugs* 2003; 21: 141-148. 2003/08/02.
11. Lau PM, Stewart K and Dooley M. The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you? *Support Care Cancer* 2004; 12: 626-633.
12. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *The New England journal of medicine* 2004; 351: 145-153.
13. Birtle AJ. Anthracyclines and cardiotoxicity. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 2000; 12: 146-152.
14. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749-2754.
15. Llopis-Salvia P, Sarrio-Montes G, Garcia-Llopis P, et al. Chemotherapy dose intensity reductions due to adverse drug reactions in an oncology outpatient setting. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2010; 16: 256-261. DOI: 10.1177/1078155209355848.
16. Gutstein HB. The biologic basis of fatigue. *Cancer* 2001; 92: 1678-1683. 2001/10/13.
17. Ottenweller JE, Natelson BH, Gause WC, et al. Mouse running activity is lowered by Brucella abortus treatment: a potential model to study chronic fatigue. *Physiol Behav* 1998; 63: 795-801. 1998/06/09.
18. Fobair P, Hoppe RT, Bloom J, et al. Psychosocial problems among survivors of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; 4: 805-814. 1986/05/01. DOI: 10.1200/JCO.1986.4.5.805.
19. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, et al. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 1993; 68: 220-224. 1993/08/01.
20. Stone P, Richards M and Hardy J. Fatigue in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1670-1676. 1999/01/20.
21. Connor TH MB, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. *NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2016.* 2016. Cincinnati, OH: US: National Institute for Occupational Safety and Health.
22. Cancer. IAfRo. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php (2017).

23. Dubeau H, Zazi W, Baron C, et al. Effects of lymphocyte subpopulations on the clonal assay of HPRT mutants: occupational exposure to cytostatic drugs. *Mutat Res* 1994; 321: 147-157. 1994/05/01.
24. Friederich U, Molko F, Hofmann V, et al. Limitations of the salmonella/mammalian microsome assay (Ames test) to determine occupational exposure to cytostatic drugs. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 567-575. 1986/05/01.
25. Gajski G, Ladeira C, Geric M, et al. Genotoxicity assessment of a selected cytostatic drug mixture in human lymphocytes: A study based on concentrations relevant for occupational exposure. *Environ Res* 2018; 161: 26-34. 2017/11/04. DOI: 10.1016/j.envres.2017.10.044.
26. Lambert B, Bredberg A, McKenzie W, et al. Sister chromatid exchange in human populations: the effect of smoking, drug treatment, and occupational exposure. *Cytogenet Cell Genet* 1982; 33: 62-67. 1982/01/01. DOI: 10.1159/000131727.
27. Oesch F, Hengstler JG, Arand M, et al. Detection of primary DNA damage: applicability to biomonitoring of genotoxic occupational exposure and in clinical therapy. *Pharmacogenetics* 1995; 5 Spec No: S118-122. 1995/01/01.
28. Sitarek K and Berlinska B. [Occupational exposure of medical personnel to chemical factors affecting fertility]. *Med Pr* 1997; 48: 215-221. 1997/01/01.
29. Stucker I, Mandereau L and Hemon D. Relationship between birthweight and occupational exposure to cytostatic drugs during or before pregnancy. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19: 148-153. 1993/06/01.
30. Villarini M, Gianfredi V, Levorato S, et al. Occupational exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Mutat Res* 2016; 770: 35-45. 2016/11/30. DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.05.001.
31. Walusiak J, Wagrowska-Koski E and Palczynski C. [Health effects of occupational exposure to cytostatics in medicinal personnel in the light of compulsory prophylactics: a cross-sectional study]. *Med Pr* 2003; 54: 229-236. 2003/12/13.
32. Yager JW, Sorsa M and Selvin S. Micronuclei in cytokinesis-blocked lymphocytes as an index of occupational exposure to alkylating cytostatic drugs. *IARC Sci Publ* 1988: 213-216. 1988/01/01.
33. Health NIfOSa. *Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings*. 2004. National Institute for Occupational Safety and Health.
34. Turci R, Sottani C, Spagnoli G, et al. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003; 789: 169-209. 2003/05/14.
35. Suspiro A and Prista J. Biomarkers of occupational exposure do anticancer agents: a minireview. *Toxicol Lett* 2011; 207: 42-52. 2011/09/14. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.08.022.
36. Connor TH, DeBord DG, Pretty JR, et al. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *J Occup Environ Med* 2010; 52: 1019-1027. 2010/10/01. DOI: 10.1097/JOM.0b013e3181f72b63.
37. Hon CY, Teschke K, Chua P, et al. Occupational Exposure to Antineoplastic Drugs: Identification of Job Categories Potentially Exposed throughout the Hospital Medication System. *Saf Health Work* 2011; 2: 273-281. 2012/09/07. DOI: 10.5491/SHAW.2011.2.3.273.
38. Schmaus G, Schierl R and Funck S. Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 956-961. 2002/06/04.
39. Sessink PJ and Bos RP. Drugs hazardous to healthcare workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Saf* 1999; 20: 347-359. 1999/05/07.
40. Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, et al. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 2314-2320. 2003/12/05.

41. Administration OSaH. Controlling occupational exposure to hazardous drugs, https://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/controlling_occex_hazardousdrugs.html (2016, accessed November 09, 2017 2017).
42. Pharmacists ASoH-S. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 22.
43. (USP) UPC. Revised Chapter (797) Pharmaceutical Compounding—Sterile Preparations, http://www.usp.org/compounding/general-chapter-797 (accessed November 9 2017).
44. Polovich M BD, Eisenberg S, et al. *Safe Handling of Hazardous Drugs*. 2nd ed. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society, 2011.
45. Pharmacists ASoH. SHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 13.
46. Roquelaure Y, Ha C, Leclerc A, et al. Epidemiologic surveillance of upper-extremity musculoskeletal disorders in the working population. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 765-778. 2006/10/03. DOI: 10.1002/art.22222.
47. Simoneau S. *Les TMS des membres supérieurs - Mieux les comprendre pour mieux les prévenir*. Report no. RG-779, 23.05.21013 2013. Longueil, Québec, Canada: Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail.
48. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108. 2015/02/06. DOI: 10.3322/caac.21262.
49. Dépense de santé (indicateur), (2018, accessed 05.01.2018 2018).
50. Amalberti R. *La Conduite de Systèmes à Risques: Le Travail à L'hôpital.* Paris: Presses Universitaires de France, 1996.
51. Reason J. Understanding adverse events: human factors. *Qual Health Care* 1995; 4: 80-89. 1995/05/08.
52. Bello GC, Colombari V. The Human Factors in Risk Analyses of Process Plants: The Control Room Operator Model (TESEO). *Reliability Engineering* 1980; 1: 12.
53. Boring R, Boring L, and Gertman DI. Atomistic and holistic approaches to human reliability analysis in the US nuclear power industry. *Safety and Reliability* 2005; 25: 17.
54. Cacciabue PC, Decortis, F., Drozdowicz, B., Masson, M. and Nordvik, J.P COSIMO:A cognitive simulation model of human decision making and behavior in accident management of complex plants. *Systems, Man and Cybernetics, IEEE Transactions* 1992; 22: 17.
55. Kirwan B. A comparative evaluation of five human reliability assessment techniques. . In: Sayers BA (ed) *In Human Factors and Decision Making*. London: Elsevier, 1988, pp.87-109.
56. Humphreys P. *Human reliability assessors guide*. Report no. TRS 88/95Q, 1988.
57. Commission HaS. *Second report: Human Reliability Assessment – a critical overview*. 1991. London: HMSO.
58. Smith DJ. *Reliability, Maintainability and Risk: Practical methods for engineers*. Sixth ed. Oxford, MA: Butterworth-Heinemann, 2001, p.348.
59. Helmreich RL. On error management: lessons from aviation. *BMJ* 2000; 320: 781-785. 2000/03/17.
60. Flynn EA, Pearson RE and Barker KN. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 904-912. 1997/04/15.
61. Parshuram CS, Ng GY, Ho TK, et al. Discrepancies between ordered and delivered concentrations of opiate infusions in critical care. *Crit Care Med* 2003; 31: 2483-2487. 2003/10/08. DOI: 10.1097/01.CCM.0000089638.83803.B2.
62. Parshuram CS, Dupuis LL, To T, et al. Occurrence and impact of unanticipated variation in intravenous methotrexate dosing. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 805-811. 2006/04/28. DOI: 10.1345/aph.1G334.
63. Poppe LB, Savage SW and Eckel SF. Assessment of final product dosing accuracy when using volumetric technique in the preparation of chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 2016; 22: 3-9. 2014/09/04. DOI: 10.1177/1078155214549489.

64. Lee SN, Wong AH, Mayer A, et al. Accuracy and reproducibility of syringe measurements. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 1166-1169. 1996/05/15.
65. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. The National Academies Press, 2000.
66. Phillips J, Beam S, Brinker A, et al. Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1835-1841. 2001/10/13.
67. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995; 274: 29-34. 1995/07/05.
68. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *Jama* 1997; 277: 301-306.
69. Muller T. Typical medication errors in oncology: analysis and prevention strategies. *Onkologie* 2003; 26: 539-544.
70. Ford CD, Killebrew J, Fugitt P, et al. Study of medication errors on a community hospital oncology ward. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology* 2006; 2: 149-154.
71. Escoms MC, Cabanas MJ, Oliveras M, et al. Errors evolution and analysis in antineoplastic drug preparation during one year. *Pharm World Sci* 1996; 18: 178-181.
72. Krahenbuhl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, et al. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf* 2007; 30: 379-407.
73. Lustig A. Medication error prevention by pharmacists--an Israeli solution. *Pharm World Sci* 2000; 22: 21-25.
74. Pichon R, Zelger GL, Wacker P, et al. Analysis and quantification of prescribing and transcription errors in a paediatric oncology service. *Pharm World Sci* 2002; 24: 12-15.
75. McDowell SE, Mt-Isa S, Ashby D, et al. Where errors occur in the preparation and administration of intravenous medicines: a systematic review and Bayesian analysis. *Quality & safety in health care*; 19: 341-345.
76. Bateman R and Donyai P. Errors associated with the preparation of aseptic products in UK hospital pharmacies: lessons from the national aseptic error reporting scheme. *Quality & safety in health care*; 19: e29.
77. Schulmeister L. Chemotherapy medication errors: descriptions, severity, and contributing factors. *Oncology nursing forum* 1999; 26: 1033-1042.
78. Limat S, Drouhin JP, Demesmay K, et al. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. *Pharm World Sci* 2001; 23: 102-106.
79. GRUWEZ BP, J.-F. LECANTE, V. LOPEZ, I. DAUPHIN, A. Analysis of a manufacturing process example for cytotoxics in a hospital pharmacy. *J Pharm Clin* 2001; 20: 4.
80. Ranchon F, Salles G, Spath HM, et al. Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: attributable damage and extra costs. *BMC Cancer* 2011; 11: 478. 2011/11/10. DOI: 10.1186/1471-2407-11-478.
81. Cullen DJ, Bates DW, Small SD, et al. The incident reporting system does not detect adverse drug events: a problem for quality improvement. *The Joint Commission journal on quality improvement* 1995; 21: 541-548. 1995/10/01.
82. Wu AW, Cavanaugh TA, McPhee SJ, et al. To Tell the Truth: Ethical and Practical Issues in Disclosing Medical Mistakes to Patients. *Journal of General Internal Medicine* 1997; 12: 770-775. DOI: 10.1046/j.1525-1497.1997.07163.x.
83. Robinson AR, Hohmann KB, Rifkin JI, et al. Physician and public opinions on quality of health care and the problem of medical errors. *Archives of internal medicine* 2002; 162: 2186-2190. 2002/10/24.
84. Hughes RG and Ortiz E. Medication errors: why they happen, and how they can be prevented. *The American journal of nursing* 2005; 105: 14-24; quiz 48-51. 2005/04/02.
85. Anderson DJ and Webster CS. A systems approach to the reduction of medication error on the hospital ward. *Journal of advanced nursing* 2001; 35: 34-41. 2001/07/10.
86. Eisenberg JM. *Statement on Medical Errors*. December 13 1999. Washington, D.C., USA: Appropriations Subcommittee on Labor, Health and Human Services, and. Education,.

87. Force MV, Deering L, Hubbe J, et al. Effective strategies to increase reporting of medication errors in hospitals. *J Nurs Adm* 2006; 36: 34-41. 2006/01/13.
88. Stump LS. Re-engineering the medication error-reporting process: removing the blame and improving the system. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57 Suppl 4: S10-17. 2001/01/10.
89. Dovey SM and Phillips RL. What should we report to medical error reporting systems? *Qual Saf Health Care* 2004; 13: 322-323. 2004/10/07. DOI: 10.1136/qhc.13.5.322.
90. Wakefield DS, Wakefield BJ, Uden-Holman T, et al. Perceived barriers in reporting medication administration errors. *Best practices and benchmarking in healthcare : a practical journal for clinical and management application* 1996; 1: 191-197. 1996/07/01.
91. Osborne J, Blais K and Hayes JS. Nurses' perceptions: when is it a medication error? *J Nurs Adm* 1999; 29: 33-38. 1999/04/14.
92. Burdeu G, Crawford R, van de Vreede M, et al. Taking aim at infusion confusion. *Journal of nursing care quality* 2006; 21: 151-159. 2006/03/17.
93. Handler SM, Perera S, Olshansky EF, et al. Identifying modifiable barriers to medication error reporting in the nursing home setting. *Journal of the American Medical Directors Association* 2007; 8: 568-574. 2007/11/14. DOI: 10.1016/j.jamda.2007.06.009.
94. Hearld LR, Alexander JA, Fraser I, et al. Review: how do hospital organizational structure and processes affect quality of care?: a critical review of research methods. *Med Care Res Rev* 2008; 65: 259-299. 2007/12/20. DOI: 10.1177/1077558707309613.
95. Lesar TS, Lomaestro BM and Pohl H. Medication-prescribing errors in a teaching hospital. A 9-year experience. *Archives of internal medicine* 1997; 157: 1569-1576.
96. Reason J. Human error: models and management. *BMJ (Clinical research ed* 2000; 320: 768-770. 2000/03/17.
97. France DJ, Cartwright J, Jones V, et al. Improving pediatric chemotherapy safety through voluntary incident reporting: lessons from the field. *J Pediatr Oncol Nurs* 2004; 21: 200-206.
98. Heinrich HW. *Industrial Accident Prevention: a Scientific Approach*. McGraw-Hill, 1950.
99. Heinrich HWP, D. ; Roos, N. *Industrial Accident Prevention*. Fifth ed. New York: McGraw-Hill, 1980, p.48.
100. Sexton JB, Thomas EJ and Helmreich RL. Error, stress, and teamwork in medicine and aviation: cross sectional surveys. *BMJ* 2000; 320: 745-749. 2000/03/17.
101. Lawson DJ. Failure Mode, Effect and Criticality Analysis. In: Berlin, Heidelberg, 1983, pp.55-74. Springer Berlin Heidelberg.
102. Carlson CS. Failure Mode Effects and Criticality Analysis (FMECA). *Effective FMEAs: Achieving Safe, Reliable, and Economical Products and Processes Using Failure Mode and Effects Analysis*. Hoboken, NJ, USA.: John Wiley & Sons, Inc., 2012.
103. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, et al. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Qual Saf Health Care* 2005; 14: 93-98. 2005/04/05. DOI: 10.1136/qshc.2003.007914.
104. Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, et al. Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. *Int J Qual Health Care* 2006; 18: 9-16. 2005/11/09. DOI: 10.1093/intqhc/mzi082.
105. Yves M. Analyse préliminaire de risques. *Techniques de l'ingénieur Méthodes d'analyse des risques* 2002; base documentaire : TIB155DUO. Article de base documentaire.
106. Flaus J-M and Flaus J-M. Preliminary Hazard Analysis. *Risk Analysis*. John Wiley & Sons, Inc., 2013, pp.151-178.
107. Desroches A, Baudrin D and Dadoun M. *L'analyse préliminaire des risques: Principes et pratiques*. Hermes science publications, 2009.
108. Bonan B, Martelli N, Berhoune M, et al. The application of hazard analysis and critical control points and risk management in the preparation of anti-cancer drugs. *Int J Qual Health Care* 2009; 21: 44-50.
109. ASHP guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 1648-1668.

110. Edwards S and Axe S. The 10 'R's of safe multidisciplinary drug administration. *Nurse Prescribing* 2015; 13: 398-406. DOI: 10.12968/npre.2015.13.8.398.
111. LEGAT CL, S.; COUTET, J.; D'ATTOMA, F.; JACQUET, M.; WORONOFF-LEMSI, M.-C. Impact économique de la préparation centralisée des médicaments anticancéreux. *Journal de Pharmacie Clinique* 2003; 22: 5.
112. Pelus ED, M.; Charlety, D., Magnin,N.; Petit, N.; Meylan, I. Unité de préparation centralisée des cytotoxiques : de la mise en place à l'assurance-qualité. *Journal de Pharmacie Clinique* 1998; 17: 6.
113. Spahni S, Lovis C, Ackermann M, et al. Guarantying the quality of chemotherapy: from the order to the administration. *Stud Health Technol Inform* 2006; 124: 241-246. 2006/11/17.
114. Spahni S, Lovis C, Ackermann M, et al. Securing chemotherapies: fabrication, prescription, administration and complete traceability. *Stud Health Technol Inform* 2007; 129: 953-957. 2007/10/04.
115. Poon EG, Cina JL, Churchill W, et al. MEdication dispensing errors and potential adverse drug events before and after implementing bar code technology in the pharmacy. *Annals of Internal Medicine* 2006; 145: 426-434. DOI: 10.7326/0003-4819-145-6-200609190-00006.
116. Carayon P WT, Hundt AS, et al. Evaluation of nurse interaction with bar code medication administration technology in the work environment. *J Patient Saf* 2007; 3: 9.
117. Patterson ES, Cook RI and Render ML. Improving patient safety by identifying side effects from introducing bar coding in medication administration. *J Am Med Inform Assoc* 2002; 9: 540-553. 2002/09/12.
118. Patterson ES, Rogers ML, Chapman RJ, et al. Compliance with intended use of Bar Code Medication Administration in acute and long-term care: an observational study. *Hum Factors* 2006; 48: 15-22. 2006/05/16. DOI: 10.1518/001872006776412234.
119. Wideman MV, Whittler ME and Anderson TM. Barcode Medication Administration: Lessons Learned from an Intensive Care Unit Implementation. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, et al. (eds) *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 3: Implementation Issues)*. Rockville (MD), 2005.
120. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA* 1998; 280: 1311-1316. 1998/10/30.
121. Bates DW, Teich JM, Lee J, et al. The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J Am Med Inform Assoc* 1999; 6: 313-321. 1999/07/31.
122. Koppel R, Metlay JP, Cohen A, et al. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. *JAMA* 2005; 293: 1197-1203. 2005/03/10. DOI: 10.1001/jama.293.10.1197.
123. Han YY, Carcillo JA, Venkataraman ST, et al. Unexpected increased mortality after implementation of a commercially sold computerized physician order entry system. *Pediatrics* 2005; 116: 1506-1512. 2005/12/03. DOI: 10.1542/peds.2005-1287.
124. Ash JS, Stavri PZ and Kuperman GJ. A consensus statement on considerations for a successful CPOE implementation. *J Am Med Inform Assoc* 2003; 10: 229-234. 2003/03/11. DOI: 10.1197/jamia.M1204.
125. Hales B, Terblanche M, Fowler R, et al. Development of medical checklists for improved quality of patient care. *International Journal for Quality in Health Care* 2008; 20: 22-30. DOI: 10.1093/intqhc/mzm062.
126. BA. B. Checklist for Formatting Checklists [monograph on the Internet], www.wmich.edu/evalctr/ (2003, accessed 31.01.2018).
127. Simpson SQ, Peterson DA and O'Brien-Ladner AR. Development and implementation of an ICU quality improvement checklist. *AACN Adv Crit Care* 2007; 18: 183-189. 2007/05/03. DOI: 10.1097/01.AACN.0000269262.37288.bf.
128. 'Preflight checklist' builds safety culture, reduces nurse turnover. *OR Manager* 2003; 19: 1, 8-10. 2004/01/09.

129. Berenholtz SM, Milanovich S, Faircloth A, et al. Improving care for the ventilated patient. *Jt Comm J Qual Saf* 2004; 30: 195-204. 2004/04/17.
130. Hall RI, Rocker GM and Murray D. Simple changes can improve conduct of end-of-life care in the intensive care unit. *Can J Anaesth* 2004; 51: 631-636. 2004/06/16. DOI: 10.1007/BF03018408.
131. Runciman WB, Webb RK, Klepper ID, et al. The Australian Incident Monitoring Study. Crisis management--validation of an algorithm by analysis of 2000 incident reports. *Anaesth Intensive Care* 1993; 21: 579-592. 1993/10/01.
132. Schectman JM, Schorling JB, Nadkarni MM, et al. The effect of physician feedback and an action checklist on diabetes care measures. *Am J Med Qual* 2004; 19: 207-213. 2004/11/10. DOI: 10.1177/106286060401900505.
133. Shojania KGD, B.W. ; McDonald, K.M. ; Wachter, R.M. (eds). *Making Health Care Safer: A Critical Analysis of Patient Safety Practices.* July 2001. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
134. Vincent JL. Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Crit Care Med* 2005; 33: 1225-1229. 2005/06/09.
135. Walsh TS, Dodds S and McArdle F. Evaluation of simple criteria to predict successful weaning from mechanical ventilation in intensive care patients. *Br J Anaesth* 2004; 92: 793-799. 2004/05/04. DOI: 10.1093/bja/aeh139.
136. Wolff AM, Taylor SA and McCabe JF. Using checklists and reminders in clinical pathways to improve hospital inpatient care. *Med J Aust* 2004; 181: 428-431. 2004/10/19.
137. Manley R and Cuddeford JD. An assessment of the effectiveness of the revised FDA checklist. *AANA J* 1996; 64: 277-282. 1996/06/01.
138. Terkola R, Czejka M and Berube 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. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42: 446-453. 2017/04/22. DOI: 10.1111/jcpt.12529.
139. Post-production IV admixture checks less than ideal. *ISMP Med Saf Alert Acute Care* 2010; 15: 1.
140. Heck G, Berger G, Kiemen U, et al. Aspects of quality management: Accuracy in dosing antineoplastic drugs. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 1996; 2: 29-34. DOI: 10.1177/107815529600200104.
141. Dawson D and Reid K. Fatigue, alcohol and performance impairment. *Nature* 1997; 388: 235. 1997/07/17. DOI: 10.1038/40775.
142. Facchinetti NJ, Campbell GM and Jones DP. Evaluating dispensing error detection rates in a hospital pharmacy. *Med Care* 1999; 37: 39-43. 1999/07/21.
143. Gaba DM and Howard SK. Patient safety: fatigue among clinicians and the safety of patients. *N Engl J Med* 2002; 347: 1249-1255. 2002/10/24. DOI: 10.1056/NEJMsa020846.
144. Stefl ME. To Err is Human: Building a Safer Health System in 1999. *Front Health Serv Manage* 2001; 18: 1-2. 2001/10/09.
145. Benizri F, Dalifard B, Zemmour C, et al. DrugCam(R)-An intelligent video camera system to make safe cytotoxic drug preparations. *Int J Pharm* 2016; 502: 198-207. 2016/03/01. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.02.028.
146. Lecordier J, Heluin Y, Plivard C, et al. Safety in the preparation of cytotoxic drugs: How to integrate gravimetric control in the quality assurance policy? *Biomed Pharmacother* 2011; 65: 17-21. 2011/02/01. DOI: 10.1016/j.biopha.2010.12.014.
147. Reece KM, Lozano MA, Roux R, et al. Implementation and evaluation of a gravimetric i.v. workflow software system in an oncology ambulatory care pharmacy. *Am J Health Syst Pharm* 2016; 73: 165-173. 2016/01/23. DOI: 10.2146/ajhp150169.
148. Delmas A, Gordien JB, Bernadou JM, et al. Quantitative and qualitative control of cytotoxic preparations by HPLC-UV in a centralized parenteral preparations unit. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 49: 1213-1220. 2009/04/14. DOI: 10.1016/j.jpba.2009.03.007.

149. Guichard N, Guillarme D, Bonnabry P, et al. Antineoplastic drugs and their analysis: a state of the art review. *Analyst* 2017; 142: 2273-2321. 2017/06/01. DOI: 10.1039/c7an00367f.
150. Watt SA, D.; Jacques, V. ; Grassin, J. . Validation et mise en place d'un nouveau programme de contrôle-qualité des cytotoxiques reconstitués en unité centralisée. *Journal de Pharmacie Clinique* 2002;21(3):179-82.; 21: 4.
151. Bourget P, Amin A, Vidal F, et al. The contribution of Raman spectroscopy to the analytical quality control of cytotoxic drugs in a hospital environment: eliminating the exposure risks for staff members and their work environment. *Int J Pharm* 2014; 470: 70-76. 2014/05/06. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.04.064.
152. Friese CR, Himes-Ferris L, Frasier MN, et al. Structures and processes of care in ambulatory oncology settings and nurse-reported exposure to chemotherapy. *BMJ Qual Saf* 2012; 21: 753-759. 2011/08/19. DOI: 10.1136/bmjqs-2011-000178.
153. Friese CR, McArdle C, Zhao T, et al. Antineoplastic drug exposure in an ambulatory setting: a pilot study. *Cancer Nurs* 2015; 38: 111-117. 2014/05/17. DOI: 10.1097/NCC.0000000000000143.
154. Friese CR, Mendelsohn-Victor K, Wen B, et al. DEFENS - Drug Exposure Feedback and Education for Nurses' Safety: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 171. 2015/05/01. DOI: 10.1186/s13063-015-0674-5.
155. McLeod M, Zochowska A, Leonard D, et al. Comparing the upper limb disorder risks associated with manual and automated cytotoxic compounding: a pilot study. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice* 2012; 19: 293-298.
156. Sessink PJ, Leclercq GM, Wouters DM, et al. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. *J Oncol Pharm Pract* 2015; 21: 118-127. DOI: 10.1177/1078155214522840.
157. Seger AC, Churchill WW, Keohane CA, et al. Impact of robotic antineoplastic preparation on safety, workflow, and costs. *J Oncol Pract* 2012; 8: 344-349, 341 p following 349. DOI: 10.1200/JOP.2012.000600.
158. Schierl R, Masini C, Groeneveld S, et al. Environmental contamination by cyclophosphamide preparation: Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECAchemo. *J Oncol Pharm Pract* 2016; 22: 37-45. DOI: 10.1177/1078155214551316.
159. Schoening T, Artes A, Ehmann M, et al. Semiautomated aseptic preparation of patient-individual antineoplastic intravenous solutions: first experiences in a German hospital pharmacy. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2015.
160. Vengadessane S, Carre N, Jobard M, et al. PP-021 Evaluation of the surface contamination in a chemotherapy preparation unit before a process change. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2017; 24: A211-A211.
161. Olavesen K, Hatlelid L, Husteli R, et al. PP-023 Environmental monitoring of a robotic solution for chemotherapy compounding, placed in a eu-gmp class d classified production room. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2017; 24: A211-A213.
162. Yaniv AW, Orsborn A, Bonkowski JJ, et al. Robotic i.v. medication compounding: Recommendations from the international community of APOTECAchemo users. *Am J Health Syst Pharm* 2017; 74: e40-e46. DOI: 10.2146/ajhp151027.
163. Palma E and Bufarini C. Robotized compounding of oncology drugs in a hospital pharmacy. *Int J Pharm Compd* 2014; 18: 358-364.
164. Masini C, Nanni O, Antaridi S, et al. Automated preparation of chemotherapy: quality improvement and economic sustainability. *Am J Health Syst Pharm* 2014; 71: 579-585. DOI: 10.2146/ajhp130489.
165. Iwamoto T, Morikawa T, Hioki M, et al. Performance evaluation of the compounding robot, APOTECAchemo, for injectable anticancer drugs in a Japanese hospital. *J Pharm Health Care Sci* 2017; 3: 12. DOI: 10.1186/s40780-017-0081-z.

166. Hennebicq S, Secretan PH, Carrez L, et al. [Standard doses applied to preparations of injectable drugs and their reconstitution in the hospital: methodology and implementation]. *J Pharm Belg* 2014: 42-54. 2014/05/09.
167. Pouliquen AL, Escalup L, Jourdan N, et al. Dose standardisation of anticancer drugs. *Int J Clin Pharm* 2011; 33: 221-228. 2011/03/04. DOI: 10.1007/s11096-010-9478-6.
168. Chatelut E, White-Koning ML, Mathijssen RH, et al. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *Br J Cancer* 2012; 107: 1100-1106. 2012/08/30. DOI: 10.1038/bjc.2012.357.
169. Baker JP and Jones SE. Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 1998; 4: 10-14. DOI: 10.1177/107815529800400101.
170. Plumridge RJ and Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1760-1764. 2001/09/27.
171. Kaestner SA and Sewell GJ. A national survey investigating UK prescribers' opinions on chemotherapy dosing and 'dose-banding'. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009; 21: 320-328. 2009/02/10. DOI: 10.1016/j.clon.2008.12.004.
172. Hempel G and Boos J. Flat-fixed dosing versus body surface area based dosing of anticancer drugs: there is a difference. *Oncologist* 2007; 12: 924-926. 2007/09/04. DOI: 10.1634/theoncologist.12-8-924.
173. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332: 901-906. 1995/04/06. DOI: 10.1056/NEJM199504063321401.
174. Jenkins P and Wallis R. Dose-rounding of adjuvant chemotherapy for breast cancer: an audit of toxicity. *J Oncol Pharm Pract* 2010; 16: 251-255. 2009/12/08. DOI: 10.1177/1078155209351304.
175. Martin FL, C.; Coutet, J.; Bracco-Nolin, C-H.; Jacquet, M.; Woronoff-Lemsi, M-C.; Limat, S. Maîtrise des erreurs de préparation des médicaments anticancéreux en unité centralisée : de l'épidémiologie à l'assurance qualité. *Bulletin du cancer* 2004; 91: 5.
176. Bialek RG, Duffy GL and Moran JW. *The Public Health Quality Improvement Handbook*. ASQ Quality Press, 2009.
177. Chiarini A. Integrating lean thinking into ISO 9001: a first guideline. *International Journal of Lean Six Sigma* 2011; 2: 96-117. DOI: doi:10.1108/20401461111135000.
178. Marchwinski CaS, J. Lean Lexicon 5th Edition. *A Graphical Glossary for Lean Thinkers*. Cambridge, Massachusetts, USA: Lean Enterprise Institute, Inc., 2014, p. 131.
179. Liker JK. *The Toyota way : 14 management principles from the world's greatest manufacturer*. New York : McGraw-Hill, [2004] ©2004, 2004.
180. Nelson-Peterson DL and Leppa CJ. Creating an environment for caring using lean principles of the Virginia Mason Production System. *J Nurs Adm* 2007; 37: 287-294. 2007/06/15. DOI: 10.1097/01.NNA.0000277717.34134.a9.
181. Resta B, Powell D, Gaiardelli P, et al. Towards a framework for lean operations in product-oriented product service systems. *CIRP Journal of Manufacturing Science and Technology* 2015; 9: 12-22. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.cirpj.2015.01.008.
182. Ben-Tovim DI, Bassham JE, Bolch D, et al. Lean thinking across a hospital: redesigning care at the Flinders Medical Centre. *Aust Health Rev* 2007; 31: 10-15. 2007/02/03.
183. Burgess N and Radnor Z. Evaluating Lean in healthcare. *Int J Health Care Qual Assur* 2013; 26: 220-235. 2013/06/05. DOI: 10.1108/09526861311311418.
184. Radnor ZJ, Holweg M and Waring J. Lean in healthcare: the unfilled promise? *Soc Sci Med* 2012; 74: 364-371. 2011/03/19. DOI: 10.1016/j.socscimed.2011.02.011.
185. Sullivan P, Soefje S, Reinhart D, et al. Using lean methodology to improve productivity in a hospital oncology pharmacy. *Am J Health Syst Pharm* 2014; 71: 1491-1498. 2014/08/26. DOI: 10.2146/ajhp130436.
186. Davis J, Edgar T, Graybill R, et al. Smart Manufacturing. *Annu Rev Chem Biomol Eng* 2015; 6: 141-160. 2015/04/22. DOI: 10.1146/annurev-chembioeng-061114-123255.

187. Doz YL and Kosonen M. The new deal at the top. *Harv Bus Rev* 2007; 85: 98-104, 142. 2007/06/22.
188. Tolf S, Nystrom ME, Tishelman C, et al. Agile, a guiding principle for health care improvement? *Int J Health Care Qual Assur* 2015; 28: 468-493. 2015/05/29. DOI: 10.1108/IJHCQA-04-2014-0044.
189. Yusuf YY, Sarhadi M and Gunasekaran A. Agile manufacturing:: The drivers, concepts and attributes. *International Journal of Production Economics* 1999; 62: 33-43. DOI: https://doi.org/10.1016/S0925-5273(98)00219-9.
190. Rota VM. *Gestion de projet agile: avec Scrum, Lean, eXtreme Programming*. Eyrolles, 2013.
191. Yauch CA. Team-based work and work system balance in the context of agile manufacturing. *Appl Ergon* 2007; 38: 19-27. 2006/04/25. DOI: 10.1016/j.apergo.2006.02.002.

II. Résumé de thèse

A. Introduction

Le traitement du cancer requiert l'administration de molécules de chimiothérapies par voie intraveineuse en plusieurs séquences successives.

Ces molécules sont des médicaments potentiellement toxiques, pour l'environnement, le personnel qui les manipule, et pour le patient, compte-tenu de leur index thérapeutique faible.

Chaque préparation est adaptée en fonction des paramètres physiologiques, cliniques et biologiques du patient. Les préparations sont donc nominatives et personnalisées pour chaque patient.

Ces préparations sont prescrites, validées, préparées, acheminées et administrées dans un environnement organisationnel complexe : implication de différents acteurs (médecins, infirmiers, pharmaciens, préparateurs, transporteurs), supports logistiques et technologiques variables, missions et structures organisationnelles multiples.

Ses nombreuses spécificités font du circuit des anticancéreux un processus transversal complexe et à haut risque.

Or, ce secteur est soumis depuis quelques années à une augmentation significative du volume de demandes de chimiothérapie, du fait de la prévalence du cancer dans la population, des progrès dans la détection et le traitement des cancers, qui contribuent à un plus grand usage des molécules de chimiothérapie. Selon les prévisions de l'agence spécialisée de l'organisation mondiale de la santé sur le cancer, ce mouvement va encore s'accélérer dans les années à venir, dans un contexte d'explosion des dépenses de la santé. Ces constats conduisent les hôpitaux et notamment les pharmacies hospitalières à revoir leur stratégie pour garantir la sécurité et la qualité des traitements anticancéreux en contrôlant les coûts.

La recherche de la performance, qui était jusqu'alors réservée au secteur privé et aux entreprises et qui associe à la fois les notions d'efficacité (atteintes des objectifs) et d'efficience (minimisation des moyens mis en œuvre) est devenu un défi et un enjeu majeur pour les hôpitaux.

La question est alors de savoir si la recherche de la performance est compatible avec l'amélioration de la qualité et de la sécurité des préparations en pharmacie hospitalière et si elle peut éventuellement y contribuer.

B. Etat des lieux aux HUG

Pour garantir la sécurité du patient et la qualité de la préparation, le choix de la pharmacie des HUG a été de s'orienter vers un circuit complètement informatisé du traitement par chimiothérapies, de la prescription à l'administration, et de sécuriser la production par des contrôles *in process*, plutôt que par une analyse finale systématique des produits :

- Prescription des chimiothérapies :
    - Le circuit de prescription des chimiothérapies a été entièrement informatisé et les transcriptions supprimées.
    - Le calcul de la surface corporelle et le calcul de dose par rapport à la surface corporelle selon la formule de Dubois et Dubois a été entièrement automatisé à partir du poids et de la taille, elle a été limitée à 2 m^2. Elle évite ainsi les erreurs de dosage des médicaments cytostatiques.
- Préparation des chimiothérapies
    - Le processus de préparation a été entièrement informatisé et divisé en plusieurs étapes indépendantes, réalisées par différents préparateurs, pour renforcer les points de contrôle et éviter l'apparition d'une erreur non détectée et non corrigée. Il comprend quatre étapes majeures : préparation du matériel et des produits, vérification et traçabilité du matériel et des produits, fabrication de la préparation des chimiothérapies, vérification de la concordance entre la prescription et le produit fini fabriqués (réconciliation et libération) (Cf. Figure 21).
    - Fiches standards : standardisation de tous les protocoles de chimiothérapie et notamment de la fiche de préparation des chimiothérapies, qui est générée automatiquement depuis la prescription informatisée sauf pour les protocoles de pédiatrie qui sont retranscrits par la pharmacie, standardisation des check listes de contrôle et notamment de la fiche de réconciliation.

- Formation initiale et continue des opérateurs avec validation des techniques de production en milieu aseptique par des études '*media-fill'* en condition '*worst case'* et des calculs de dilution.
- Informatisation du processus de production et préparation assistée par un logiciel d'aide à la préparation incluant des contrôles gravimétriques.
- Scanning des produits durant la préparation : le scanning des matières premières, des flacons de reconstitution et des produits finis est en cours de déploiement.
- Intrathécale : Les préparation par voie intrathécale ont un circuit séparé des autres productions et elles se distinguent par la mise en place de mesures spécifiques en raison des risques documentés d'évènements indésirables graves : entreposage des produits et du matériel pour l'administration intrathécale séparé des autres produits; fiche de fabrication préétablie avec photographie des médicaments commerciaux utilisables et des volumes administrables selon l'âge des patients et limitées à 10 mL pour éviter les risques de confusion avec d'autres préparations administrées par voie iv ; signalétique (affiche sur fond rouge); validation du protocole par le pharmacien lorsqu'il 'agit d'une nouvelle molécule à administrer en intrathécale, validation de l'ordonnance et contrôle supplémentaire du pharmacien avant la fabrication à l'aide d'une liste de vérification (triple contrôle) et transport séparé à l'unité de soins.
- Administration des chimiothérapies par scanning au lit du patient : la mise en route de la pompe nécessite la concordance entre le nom du patient identifié par bracelet avec Datamatrix, le numéro de série de la poche identifié par un Datamatrix et le nom de l'infirmière identifié par ses empreintes digitales (scanning au lit du patient).
- Allocation de chimiothérapie : la mise en route de la pompe nécessite la concordance entre le nom du patient identifié par bracelet électronique avec Datamatrix, le numéro de lot de la poche identifié par un Datamatrix et le nom de l'infirmière identifié par ses initiales (scanning au lit du patient).

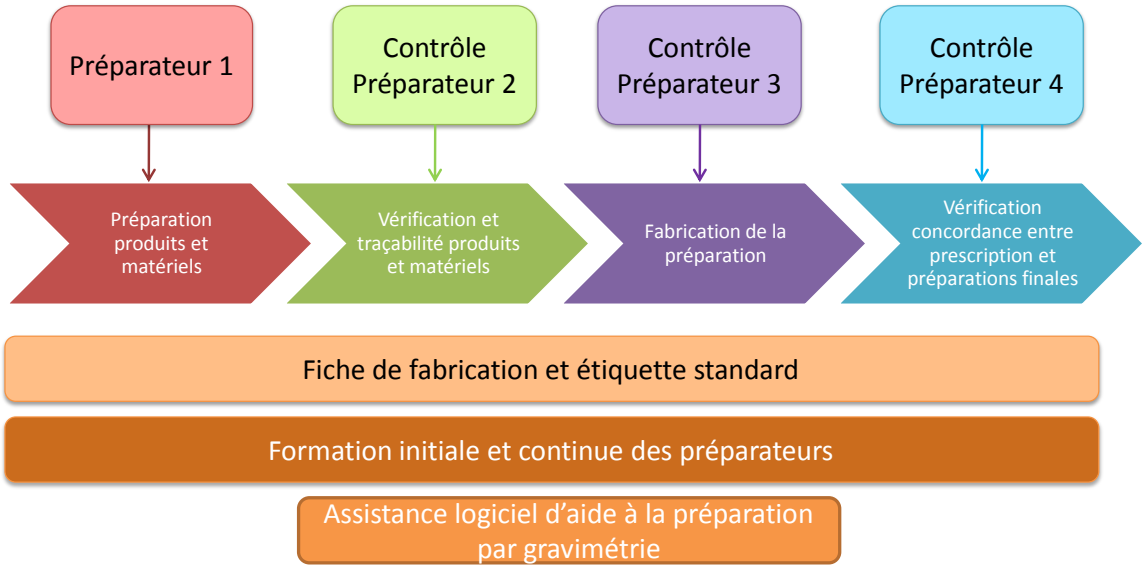


Figure 21 Sécurité actuelle du processus de préparation des chimiothérapies aux HUG

Depuis 2010, l'unité de production des chimiothérapies a vu son activité de production augmentée de manière régulière avec un effectif humain constant en raison des contraintes budgétaires, mais tout en devant conserver les mêmes exigences de qualité et de sécurité pour les produits finis.

Cela s'est traduit par l'apparition de périodes de surcharge de travail et l'expression d'un stress de l'équipe durant ces périodes.

Evaluer l'impact de cette augmentation ponctuelle de la charge de travail, éprouver l'efficience des systèmes de contrôles de sécurité actuels, trouver des solutions pour rationaliser le flux de production et satisfaire au mieux les demandes des services de soins et les exigences des patients dans ce nouveau contexte semblaient indispensables.

Pour répondre à ce défi, une recherche de l'amélioration des performances à travers des méthodes d'innovations managériales associées à une standardisation des doses et une automatisation de la production a semblé une perspective intéressante à expérimenter.

C. Objectifs et stratégie de recherche

L'objectif de ce travail de thèse est double :

- identifier et évaluer les risques engendrés par les facteurs humains ainsi que les moyens mis en place pour les contrôler dans le processus actuel de fabrication des chimiothérapies ;
- et expérimenter si l'on peut améliorer la performance de l'unité de préparation des chimiothérapies par des méthodes d'automatisation de la production et par la réingénierie des processus à travers de nouveaux modèles de management, tout en préservant ou en augmentant le niveau de qualité et de sécurité des médicaments cytotoxiques injectables.

1. Impact de la surcharge de travail

Bien que la surcharge de travail et le stress soient souvent cités dans les revues de la littérature comme la cause de survenue d'erreurs dans la préparation et l'administration de médicaments parentéraux, aucune étude n'a démontré l'effet de la surcharge de travail sur le risque d'erreurs de préparations des chimiothérapies. L'objectif de ce premier travail était donc de mettre en place une étude de simulation dans des conditions opérationnelles les plus proches possibles de la réalité pour évaluer l'impact des périodes de surcharge de travail liées à l'augmentation de l'activité sur la sécurité et la qualité des préparations.

2. Efficacité des contrôles in process

La pharmacie des HUG a opté pour une sécurisation par des contrôles in process de sa production. La seconde partie de ce travail visait à évaluer l'efficacité des différents contrôles *in process* disponibles et utilisables au sein de l'unité de production des chimiothérapies. Une étude de simulation dans un environnement opérationnel a permis de comparer l'efficacité de l'autocontrôle avec le double contrôle visuel humain et le contrôle gravimétrique assisté par ordinateur.

3. Amélioration de la performance

La dernière partie de ce travail a consisté à expérimenter des solutions pour améliorer la performance des processus de fabrication des chimiothérapies et limiter l'impact de l'augmentation de la demande sur la qualité et la sécurité des préparations.

a) Automatisation

Un automate de fabrication des chimiothérapies, Pharmahelp de la société Fresenius Kabi, a été implémenté. Il a été qualifié et sa performance a été évaluée au sein de notre unité de préparation des chimiothérapies.

b) Réorganisation de l'unité de chimiothérapie par une démarche Lean-Healthcare

Enfin, une revue de nos processus de préparation des chimiothérapies par la méthode managériale LEAN a été réalisée, afin d'optimiser les flux de production, d'information et de lisser l'activité pour limiter l'impact de l'augmentation de la demande et les surcharges ponctuelles de travail.

D. Impact de la surcharge de travail

1. Objectifs

Les unités de préparation de chimiothérapie sont confrontées à des pics d'activité entraînant des charges de travail élevées et un stress accru. La présente étude a évalué l'impact des surcharges de travail sur la sécurité et l'exactitude des préparations manuelles.

2. Matériels et Méthodes

L'étude est effectuée dans un environnement de travail le plus proche possible de la réalité. Les opérateurs de production ont réalisé dans un isolateur, dans des conditions aseptiques et à l'aide d'un protocole de fabrication standardisé des préparations simulées de seringues à différents volumes et à différentes doses. Ces seringues sont préparées à partir de solutions mères à différentes concentrations de l'un des principes actifs traceurs (phényléphrine ou lidocaïne) (Cf. Tableau 5)

Tableau 5 Préparation de 5 solutions stocks

	Lidocaine 510 mg/mL	**Lidocaine 170 mg/mL**	**Lidocaine 60 mg/mL**	**Phenylephrine 20 mg/mL**	**Phenylephrine 4 mg/mL**
Lidocaine 600 mg/mL	8.5 mL	8.5 mL	2.0 mL		
Phenylephrine 40 mg/mL				5.0 mL	3.0 mL
Volume à reconstituer avec H_2O ppi	1.5 mL	21.5 mL	18.0 mL	5.0 mL	27.0 mL
Volume total	10.0 mL	30.0 mL	20.0 mL	10.0 mL	30.0 mL

Les opérateurs de production volontaires ont participé à trois séances de préparation et ont dû produire un nombre croissant de seringues (8, 16 et 24) au cours d'une même période d'une heure pour simuler la surcharge (Cf. Figure 22).

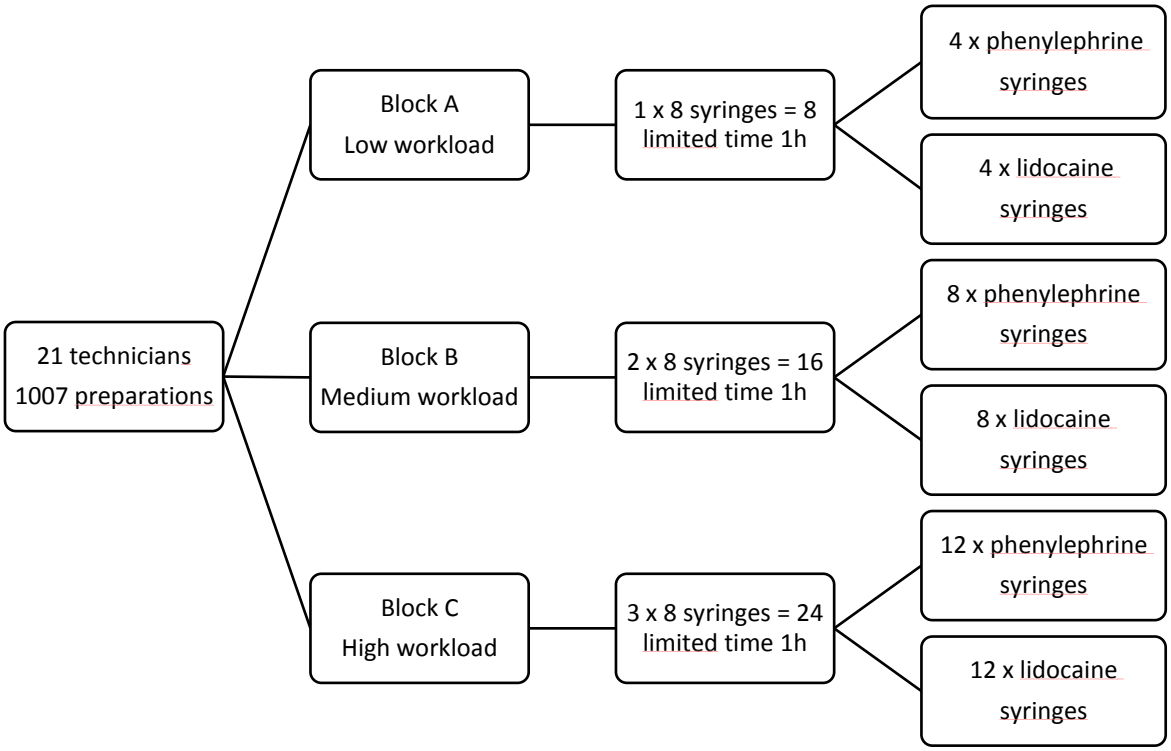


Figure 22 Design de l'étude. 3 blocs randomisés de 1, 2 ou 3 séries de 8 préparations randomisées à différents dosages et volumes, réalisées à partir de deux concentrations de solutions stock.

Les seringues ont été dosées par une méthode validée d'électrophorèse capillaire (EC) (Cf. Tableau 6).

Tableau 6 fidélité des mesures pour l'analyse de la concentration de la lidocaine et de la phényléphrine

	Fidélité (%)	
Mesure (%)	**Lidocaine**	**Phényléphrine**
80	1.2	1.9
100	1.3	2.0
120	0.7	2.5

Les résultats ont été analysés selon des critères qualitatifs (erreurs) (choix de la solution mère, diluants et étiquetage et déviation>30% de la dose prescrite) et quantitatifs (dose : écart par rapport à la concentration cible) (précis <5%, faiblement précis 5% -10%, inexact 10 % -30%, faux > 30% de déviation).

3. Résultats

Vingt et un opérateurs ont effectué 63 séances (n = 1007 seringues). Une diminution statistiquement significative du temps de préparation par seringue est observée lorsque la charge de travail augmente (p <0,0001). Le temps moyen par préparation est de 279s (IC95% 246-312s), 193s (IC95% 173-214s) et 158s (IC95% 138-178s) pour la séance avec 8, 16 et 24 seringues respectivement (Cf. Figure 23).

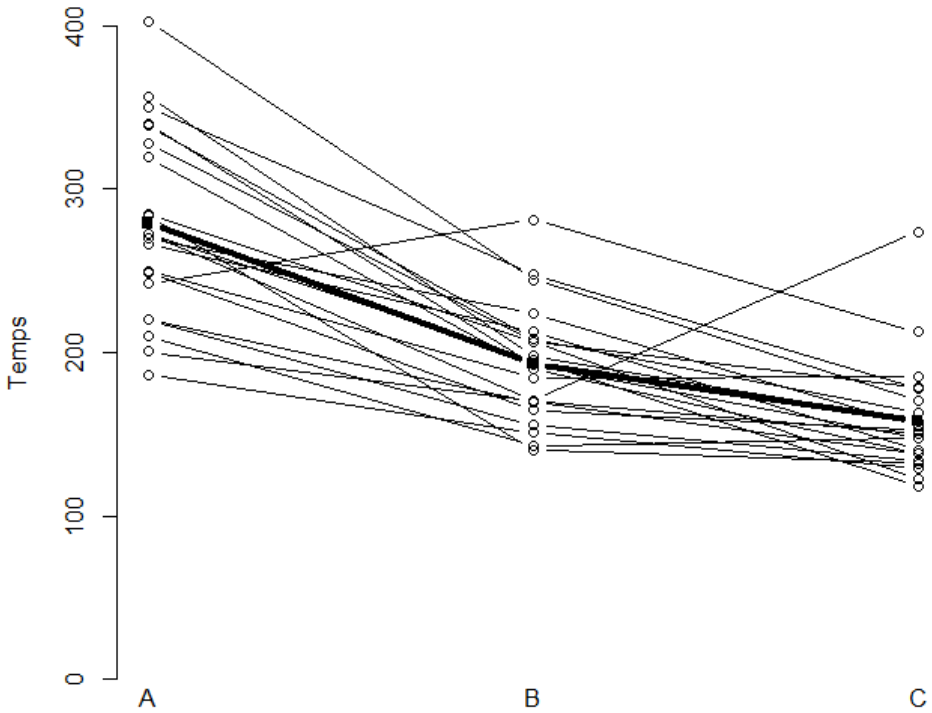


Figure 23 Temps moyen mesuré pour les préparations de seringues. Durée individuelle, en secondes, pour les préparations (cercles blancs) dans chaque condition (bloc A, charge de travail faible, bloc B, charge de travail moyenne, bloc C, charge de travail élevée)

L'exactitude des doses pour les préparations finales n'est pas statistiquement différente entre les trois charges de travail. La précision moyenne est de 98,1% (IC95% 89,6-108,6 %) de la dose cible (Figure 24). La distribution des doses est la suivante : 45-51% précise, 23-26% imprécise, 22-29% faiblement précise, et 2-4% fausse.

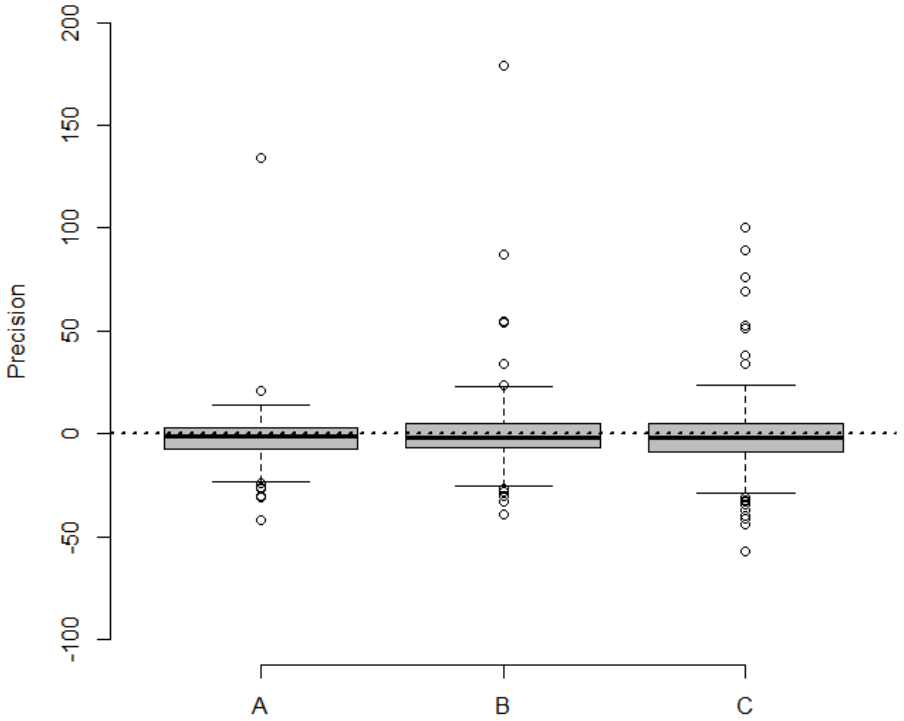


Figure 24 Résultat de la précision des doses (%) dans chaque condition de travail (bloc A, charge de travail faible, bloc B, charge de travail moyenne, bloc C, charge de travail élevée)

Trente-neuf erreurs de préparations sont observées. vingt-neuf doses sont erronées (dose > 30% par rapport à la dose prescrite), sept erreurs sont des erreurs d'étiquetage, deux sont des erreurs de diluants et une est une erreur de principe actif (Tableau 7).

Tableau 7 erreurs rapportées (n = 1007 préparations) par type et niveau de surcharge (bloc A, charge faible ; bloc B, charge moyenne ; bloc C, charge élevée)

	Type de surcharge		
	Bloc A (charge faible)	**Bloc B (charge moyenne)**	**Bloc C (charge élevée)**
Nombre de seringues	167	336	504
Type d'erreurs			
étiquetage		1	6
diluent		2	
principe actif			1
dose avec une déviation > ±30%	3	6	20

Le taux d'erreur global augmente avec le nombre de préparations effectuées en une heure : 1.8% (3/167) pour 8 préparations, 2.7% (9/336) pour 16 préparations et 5.4% (27/504) pour 24 préparations (p < 0,05) (Cf. Tableau 8).

Tableau 8 Distribution des déviations par rapport à la concentration cible (n = 1007 préparations) pour chaque niveau de charge de travail (bloc A, charge faible; bloc B, charge moyenne; bloc C, charge élevée)

	Type de charge de travail			
	Bloc A (Charge faible)	**Bloc B (Charge moyenne)**	**Bloc C (charge élevée)**	**Valeurs de p**
Nombre de seringues	167	336	504	
Déviation par rapport à la concentration cible				
médiane [EIQ*]	-1% [-7.5%; 3.0%]	-1.5% [-7.0%; 5.0%]	-2% [-9.0%; 5.0%]	
[min; max]	[-42%; 134%]	[-39%; 179%]	[-57%; 100%]	
Nombre de seringues avec une déviation comprise dans la plage de valeur :				
-5% à +5%	82/167 (49.1%)	181/336 (53.9%)	276/504 (54.7%)	
-10% à -5% ou 5% à 10%	40/167 (24.0%)	103/336 (30.6%)	146/504 (29.0%)	0.435
-30% à -10% ou 10% à 30%	42/167 (25.1%)	45/336 (13.4%)	62/504 (12.3%)	0.260
< -30% ou > 30%	3/167 (1.8%)	7/336 (2.1%)	20/504 (4.0%)	0.183
EI**	3/167 (1.8%)	9/336 (2.7%)	27/504 (5.4%)	0.049

* Ecart Inter-Quartile

** Evènement Indésirables incluant les erreurs de dose > ±30%

L'étude a également montré une forte variabilité de précision de la dose entre les opérateurs (p <0,0001) et entre les préparations pour un même opérateur (p <0,0001) (Figure 25).

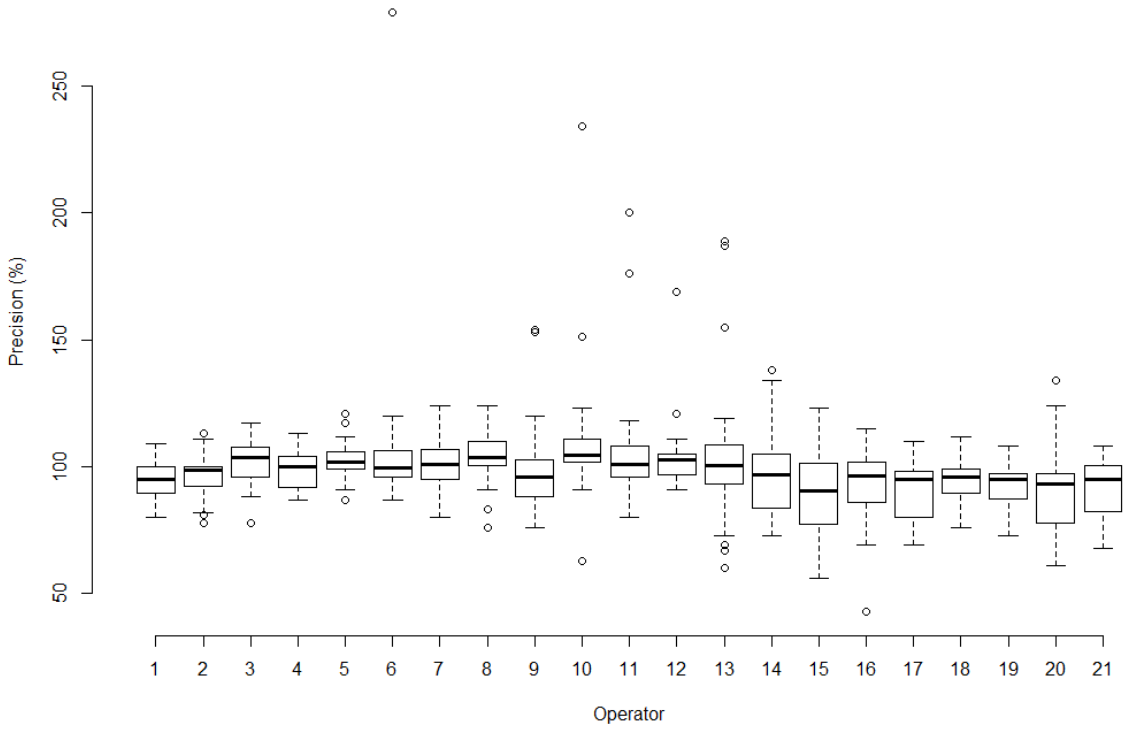


Figure 25 Résultats individuels de chaque opérateur pour l'exactitude des doses (%) pour l'ensemble des niveaux de charge de travail

4. Conclusion

Cette étude a démontré que les opérateurs augmentaient leur vitesse de production sans affecter la moyenne de précision de la dose. Cependant, l'accélération du rythme de production manuelle est associée à une plus grande probabilité de commettre une erreur. Ces résultats doivent fortement encourager les responsables d'unités de production cytotoxiques à prendre des mesures pour lisser la charge de travail au cours de la journée afin d'éviter les pics d'activité.

E. Efficacité des contrôles in process

1. Objectifs

La centralisation de la préparation des chimiothérapies a été mise en place depuis de nombreuses années dans la majorité des établissements de santé. Afin de garantir la qualité et la sécurité des préparations, différents moyens ont été régulièrement déployés et des stratégies mises en place pour détecter et limiter les risques d'erreurs médicamenteuses, notamment au niveau du processus de préparation, qui reste l'une des étapes les plus à risque du circuit des chimiothérapies. Certaines équipes ont proposé différentes approches systématiques comme le double contrôle visuel, le contrôle gravimétrique, ou l'identification et le dosage quantitatif des préparations. A large échelle, l'efficacité de ces types de contrôle reste à démontrer.

Le but de cette étude est d'apporter des éléments de réponse, en comparant les trois niveaux différents de sécurité les plus rencontrés dans les unités de reconstitution des chimiothérapies (fiche de fabrication standard avec auto-contrôle, double contrôle visuel et contrôle gravimétrique assisté par logiciel) à travers une étude de simulation qui se voulait la plus proche possible de la réalité opérationnelle.

2. Matériels et Méthodes

L'étude est faite de trois bras (A, B, C), chacun correspondant à un niveau de sécurité (Cf. Figure 26) :

- Bras A : fiche de fabrication standard avec auto-contrôle ;
- Bras B : fiche de fabrication standard et double contrôle visuel ;
- Bras C : fiche de fabrication standard et contrôle gravimétrique.

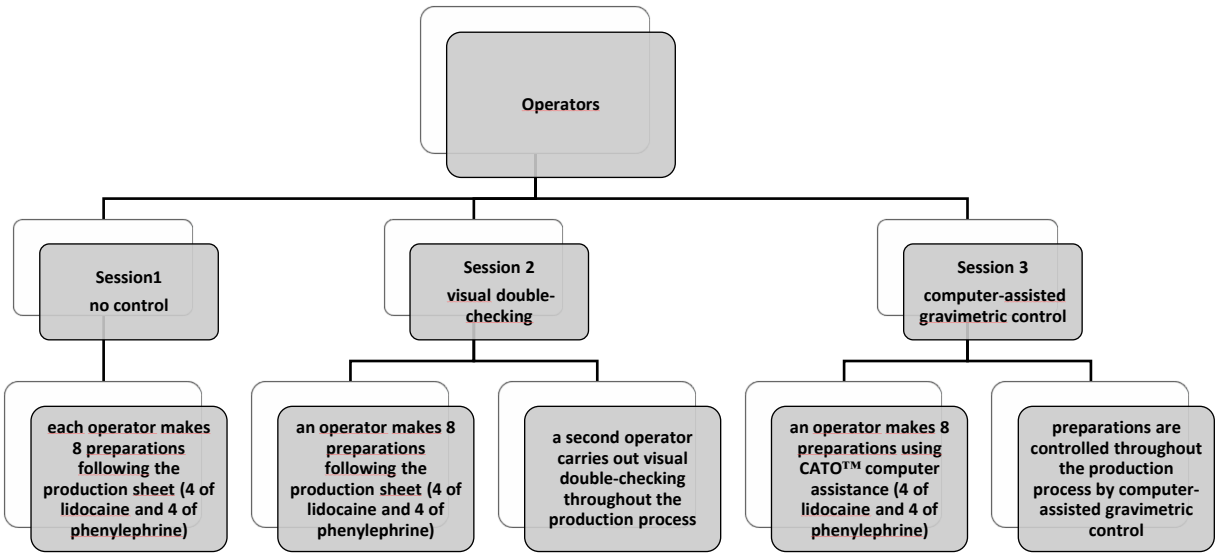


Figure 26 Design de l'étude de simulation

.

Pour chaque bras, l'opérateur doit réaliser, en même temps qu'il est filmé, quatre préparations de phényléphrine et quatre préparations de lidocaïne, à des dosages et des volumes différents. Ces seringues sont préparées dans un isolateur dans des conditions aseptiques. Les seringues sont dosées par une méthode validée d'électrophorèse capillaire (EC).

Les résultats sont analysés selon des critères qualitatifs (erreurs) (choix de la solution mère, diluants et étiquetage et déviation>30% de la dose prescrite) et quantitatifs (dose : écart par rapport à la concentration cible) (précis <5%, faiblement précis 5% -10%, inexact 10 % -30%, fausse > 30% de déviation).

3. Résultats

Onze opérateurs ont réalisé 19 sessions. Aucune préparation finale (n = 438) n'a contenu le mauvais médicament. 15 erreurs (taux moyen d'erreurs 3.4%) ont été réalisés sur l'ensemble des sessions, 11 (73.5% de taux de détections) ont été détectées par les opérateurs ou systèmes de contrôles. Le protocole sans contrôle n'a pas réussi à détecter une erreur de dose sur les trois effectuées et le double contrôle n'a pas réussi à détecter trois erreurs de doses sur les sept commises. La méthode de contrôle gravimétrique a détecté toutes les cinq erreurs de dose sur les cinq qui sont survenues (Tableau 9).

Tableau 9 Erreurs commises et classification de leur détection (n = 438 préparations)

Control levels	**Erreurs détectées (Presque erreur)**				**Erreurs non détectées (Déviations > ±30% par rapport à la concentration cible)**				**Erreurs détectées /Erreurs totales**
	Erreur dans la préparation des solutions stock		Erreur dans la production de seringues		Erreur dans la préparation des solutions stock		Erreur dans la production de seringues		
	Identité	Volume	Identité	Volume	Identité	Volume	Identité	Volume	
Sans contrôle	-	**2**	-	-	-	**1**	-	-	**2 / 3**
Avec double contrôle visuel	-	-	**2**	**2**	-	**3**	-	-	**4 / 7**
Avec contrôle gravimétrique	**1**	**1**	**2**	**1**	-	-	-	-	**5 / 5**

La mise en place de systèmes de contrôle électronique en cascade a donc permis d'apporter un bénéfice par rapport au protocole A (fiche standard) choisi comme référence, et au protocole B (double contrôle visuel). Seul le protocole avec une aide à la préparation assistée par gravimétrie (protocole C) a permis de détecter toutes les erreurs, suggérant la supériorité d'une assistance par des technologies de l'information pour prévenir les erreurs majeures.

Néanmoins le double contrôle visuel et l'assistance par logiciel gravimétrique ont échoué à démontrer un apport sur la précision de dose par rapport à la fiche standard de préparation (p = 0,63 Kruskal-Wallis) (Figure 27).

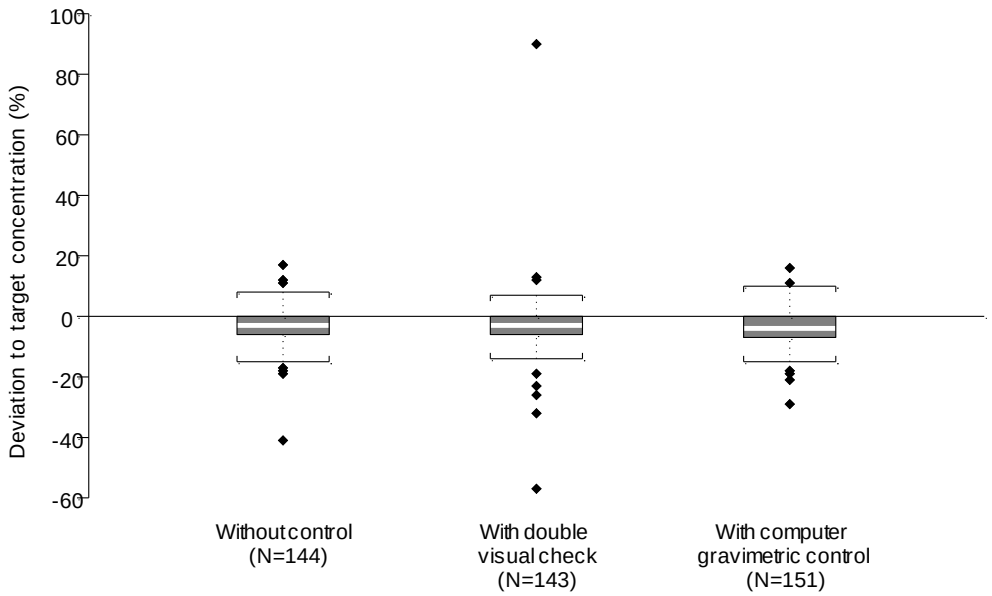


Figure 27 Distribution (diagramme à boîtes à moustaches) des déviations par rapport aux concentrations cibles pour les trois types de contrôle. La ligne horizontale blanche représente l'écart médian par rapport à la concentration cible et le rectangle gris représente l'intervalle interquartile. Le crochet supérieur représente le troisième quartile (+ 1,5 fois l'intervalle interquartile) et le crochet inférieur le premier quartile (- 1,5 fois l'intervalle interquartile). Les valeurs à l'extérieur des crochets sont identifiées par des diamants.

Dans nos conditions expérimentales « worst-case », les opérateurs peinent à amener une précision de dose inférieure à 5% d'erreur. 58% à 60% des préparations seulement sont jugées précises et répondent à cette spécification. 82% à 85% se trouvent dans les limites de tolérances de ±10% admises par les bonnes pratiques de fabrication de l'industrie (Good Manufacturing Practice, GMP), 15% à 19% sont en dehors des limites fixées par les GMP dont 0,9% sont des erreurs supérieures à ±30% de déviation par rapport à la dose prescrite (Tableau 10).

Tableau 10 Distribution des déviations par rapport à la concentration cible (n = 438 préparations)

	Type de contrôle			
	Sans contrôle	Avec double contrôle visuel	Avec contrôle gravimétrique	Valeurs de p
Nombre de seringues	144	143	151	
Déviation par rapport à la concentration cible				
moyenne (DS*)	-3.4% (6.6)	-3.4% (10.9)	-3.9% (5.8)	0.81
médiane [EIQ**]	-3% [-6%;0%]	-3% [-6%;0%]	-4% [-7%;0%]	0.63
[min;max]	[-41%;17%]	[-57%;90%]	[-29%; 16%]	
Nombre de seringues avec une déviation comprise dans la plage de valeur :				
-5% à +5%	86 (59.7%)	83 (58.0%)	87 (57.6%)	0.70
-10% à -5% ou 5% à 10%	36 (25.0%)	38 (26.6%)	38 (25.2%)	
-30% à -10% ou 10% à 30%	21 (14.6%)	19 (13.3%)	26 (17.2%)	
< -30% ou > 30%	1 (0.7%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)	

* Déviation Standard

** Evènement Indésirables incluant les erreurs de dose > ±30%

L'opérateur et le type de préparation, notamment le rapport volume de principe actif sur le volume de diluant, sont les facteurs clés identifiés comme impactant la précision des mesures (Figure 28).

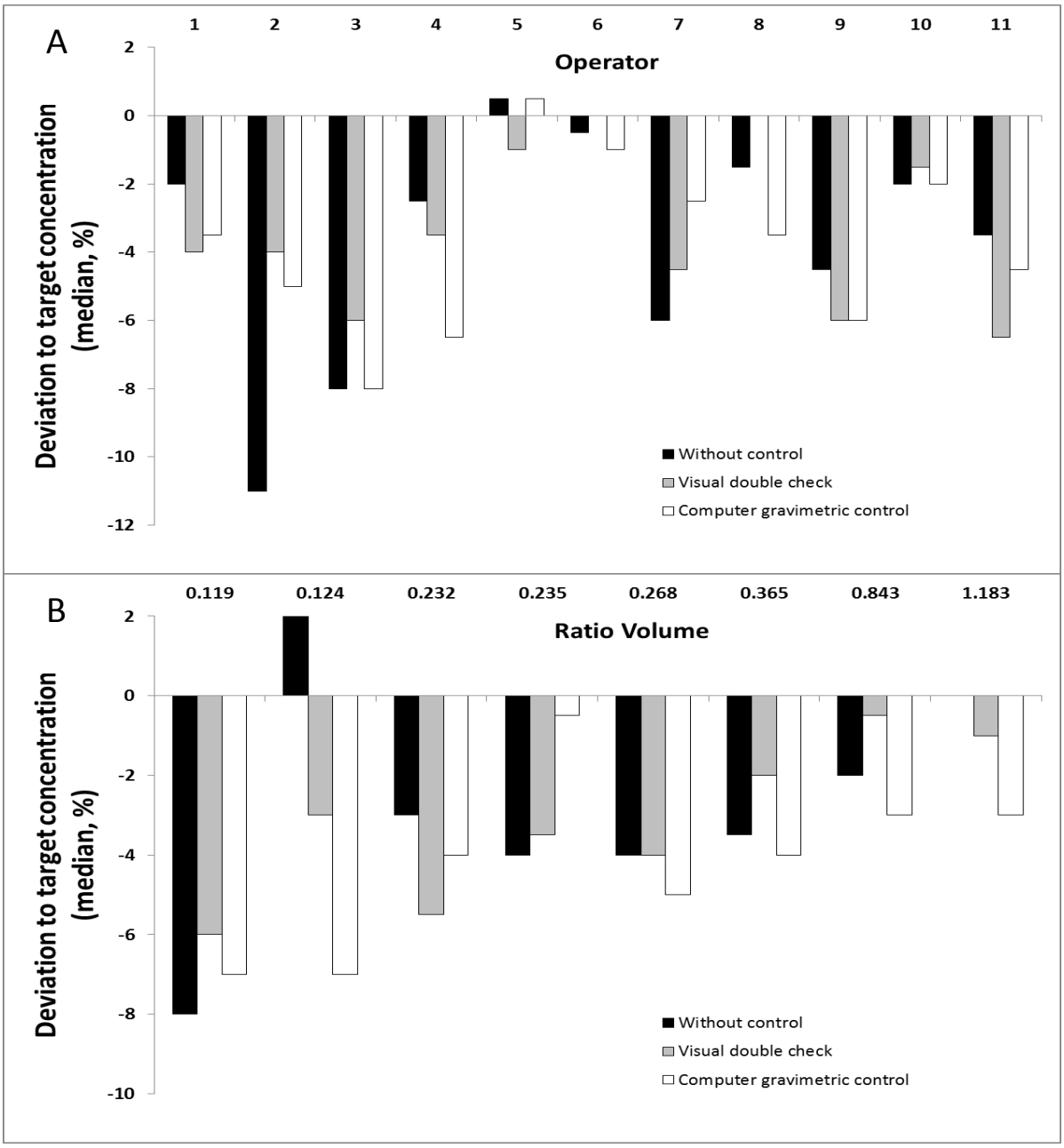


Figure 28 Valeurs médianes des déviations par rapport à la concentration cible, par opérateur, (figure 3A) et par rapport au volume de principe actif (figure 3B) pour les trois types de contrôle.

4. Conclusion

Cette étude nous a donc permis de voir que le double contrôle visuel n'est pas une méthode très performante. Il permet de limiter le nombre d'erreur majeur sans les éliminer totalement. De plus il nécessite la disponibilité d'une personne supplémentaire, ce qui est contraignant. Dans notre expérience, le contrôle gravimétrique a assuré une sécurité maximale en permettant de récupérer toutes les erreurs majeures. Cependant, de manière surprenante, il n'améliore pas la précision moyenne et il ne parvient pas à assurer une précision de dose inférieure à 5% d'erreurs sur plus de 50% des préparations. A la lumière de ces résultats, les éléments clés sur lesquels il faut intervenir pour gagner en précision sont :

- la formation des préparateurs, qui a probablement un impact significatif sur la précision de dose,
- l'amélioration de la précision du contrôle gravimétrique pour les préparations ayant un petit volume de principe actif dans un grand volume de diluant,
- l'automatisation de la préparation, avec des systèmes de haute précision.

Les résultats de cette étude nous amènent aussi à nous interroger sur l'utilité d'avoir des préparations avec une grande précision de dose. Le choix d'une autre stratégie comme la mise en place des préparations à dose standard fixe semble être une alternative intéressante pour obtenir une meilleure qualité et sécurité des préparations de chimiothérapie

F. Amélioration de la performance

1. Automatisation

a) Objectifs

L'utilisation de systèmes automatisés pour la production de médicaments cytotoxiques est un des moyens possibles de répondre aux besoins des hôpitaux de rationaliser leur production.

Cette étude vise à évaluer la performance d'un système automatisé PharmaHelp® pour la préparation de médicaments cytotoxiques injectables.

b) Matériels et Méthodes

Le fonctionnement correct des consommables et des dispositifs utilisés par l'automate sont testés. La contamination chimique de surface est simulée et évaluée par un test avec une solution de quinine UV-fluorescente. La contamination microbiologique et particulaire est contrôlée par plaques de sédimentation, plaques de contact et comptage particulaire. Les processus aseptiques sont évalués et validés en utilisant des tests de remplissage en milieu aseptique (TRA). La précision de la dose est évaluée en utilisant une méthode gravimétrique de contrôle par des remplissages avec des produits de simulation (eau-ppi, NaCl ou solution visqueuse de Cremophor®), puis avec des produits réels et enfin dans la pratique quotidienne. Deux modes de production ont été testés : la production en série, qui simule le dose-banding, et la production individuelle. La productivité a été calculée par production de lots de dix poches intraveineuses, qui est la capacité maximale de l'automate Pharmahelp® aux HUG.

c) Résultats

Aucune contamination particulaire ou microbiologique n'est détectée.

Le remplissage est précis pour tous les volumes de solution visqueuse et non visqueuse étudiés (97% -103%). Les volumes minimaux pouvant être préparés avec précision sont respectivement de 2 mL et 5 mL pour les solutions non visqueuses et visqueuses, respectivement. Toutefois, pour des volumes de 2 à 5 mL, le robot est moins précis que la moyenne et 0% à 2% des poches ont été rejetées (écart> 10%). Les écarts de remplissage moyens sont de 0% à 3% pour des volumes de 2 à 5 ml et <1% pour des volumes supérieurs à 5 ml (Figures 29, 30, 31, 32).

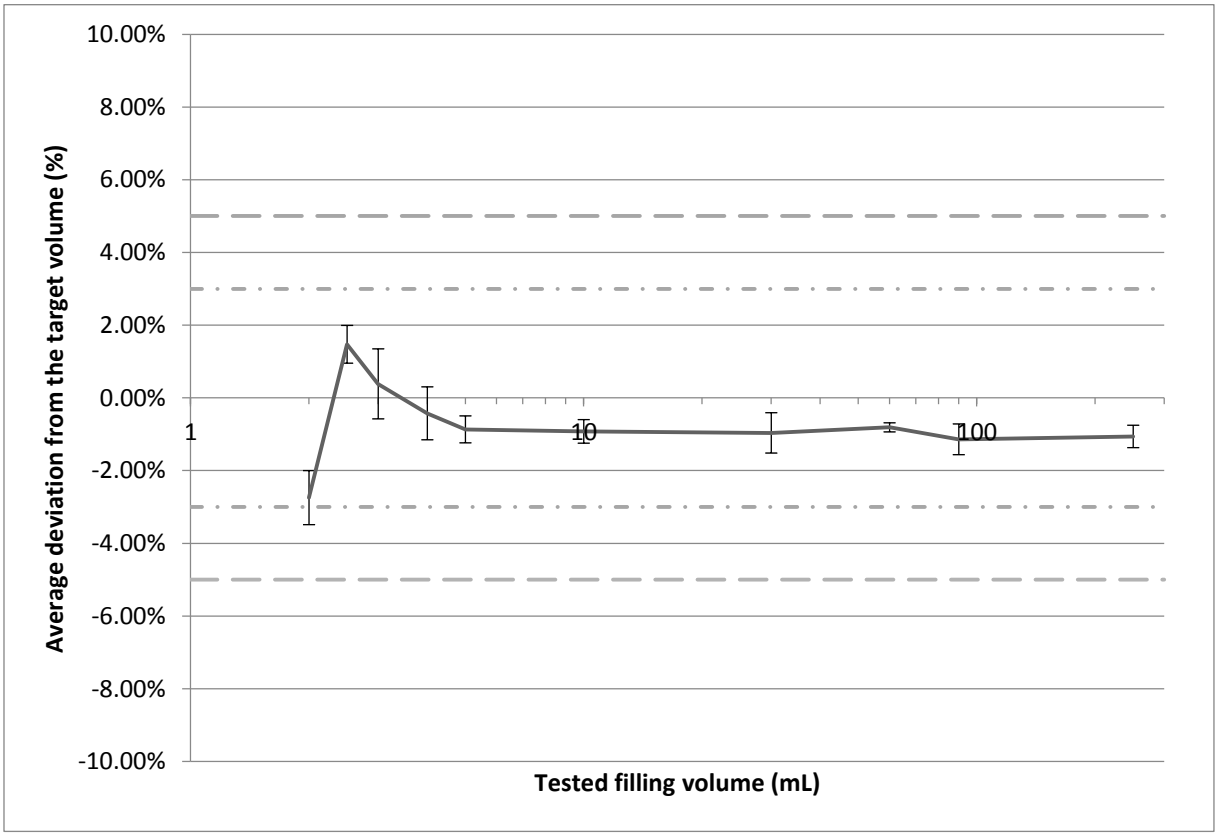


Figure 29 Précision de remplissage (erreur relative ± 95% IC) de l'automate PharmaHelp®, pour les doses individuelles effectuées durant la qualification de performance (9 lots de 10 poches IV, N = 90 poches IV)

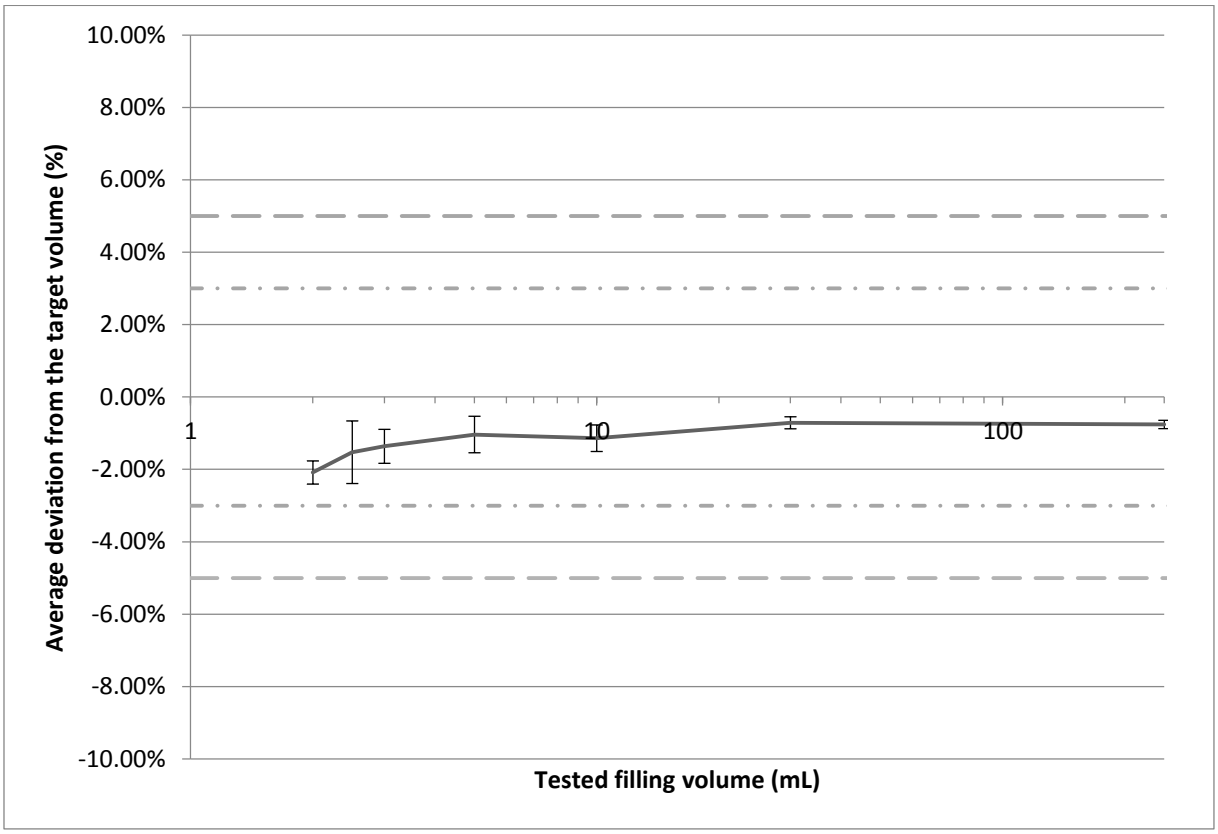


Figure 30 Précision de remplissage (erreur relative ± 95% IC) de l'automate PharmaHelp®, pour les séries (doses standards ou dose banding) effectuées en qualification de performance (9 lots de 10 poches IV par volume testé, N = 90 poches IV)

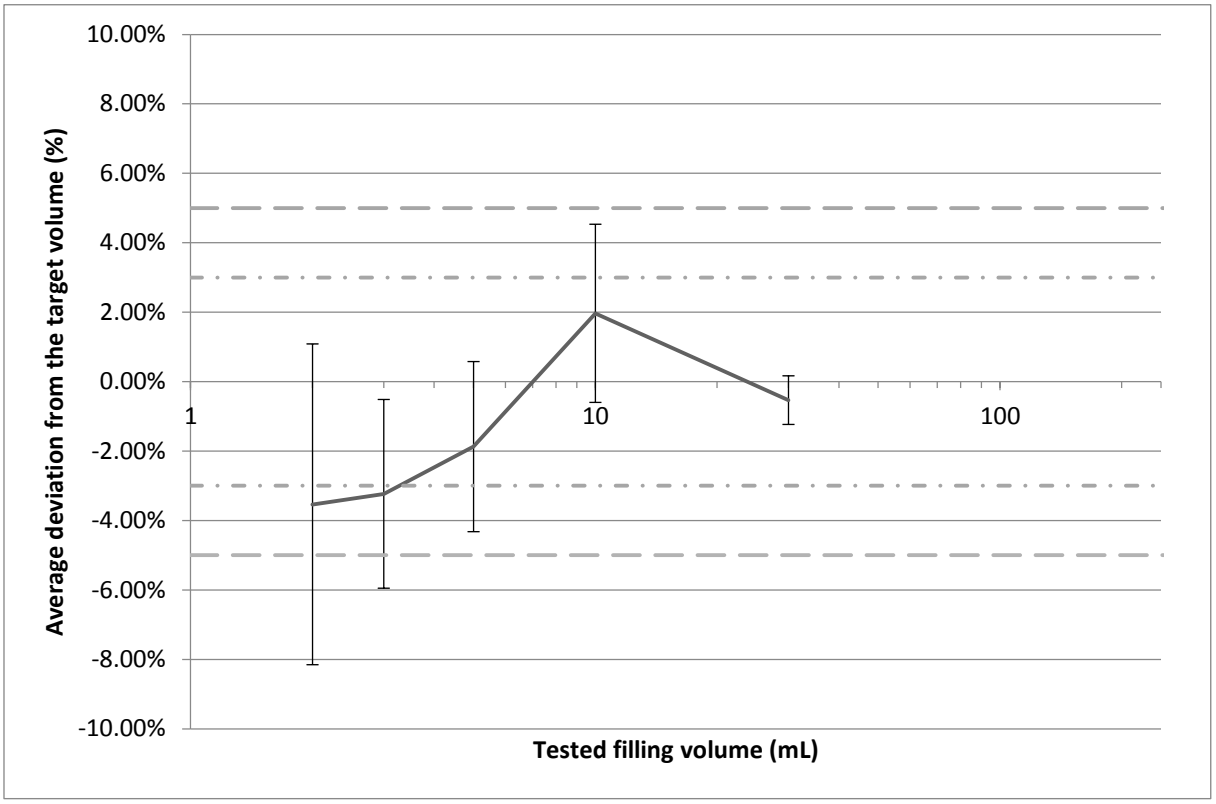


Figure 31 Précision de remplissage (erreur relative ± 95% IC) de l'automate PharmaHelp®, pour les doses individuelles de produits visqueux effectuées durant la qualification de performance (9 lots de 4 poches IV, N = 36 poches IV)

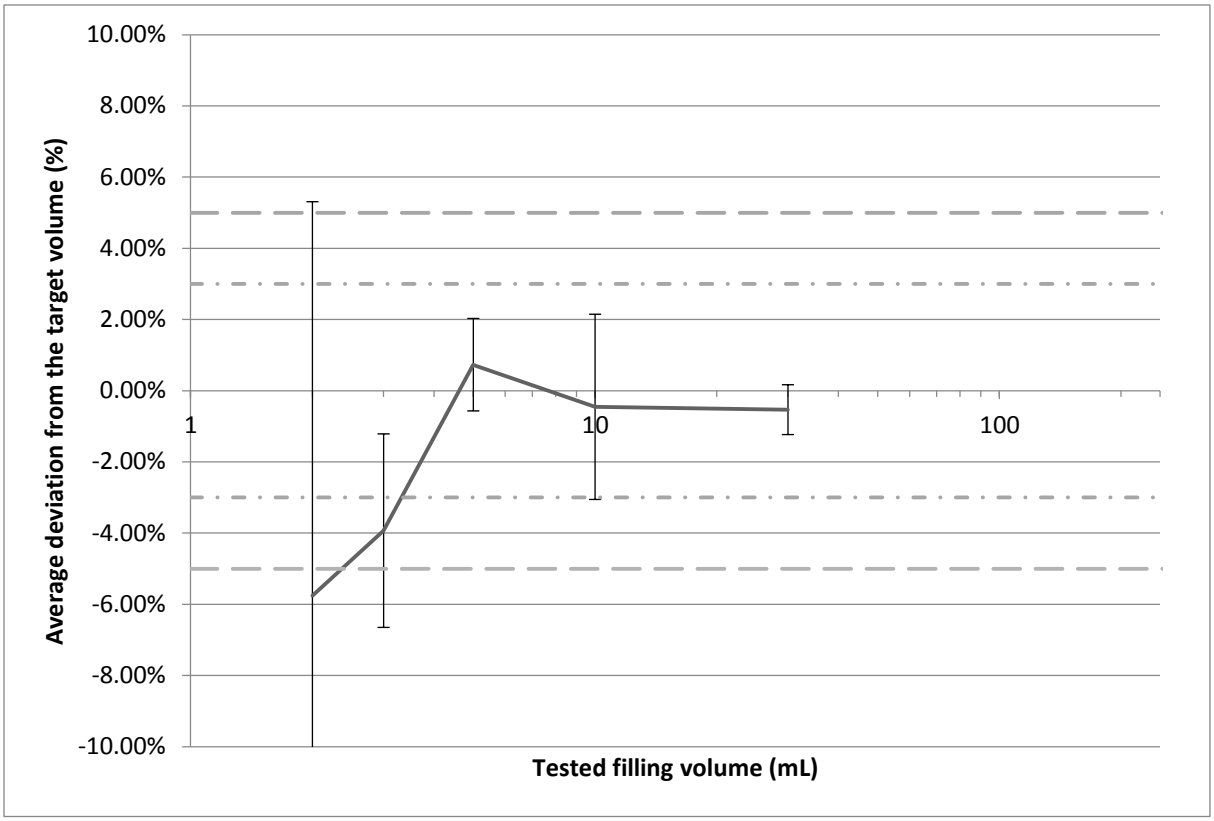


Figure 32 Précision de remplissage (erreur relative ± 95% IC) de l'automate PharmaHelp®, pour les séries (doses standards ou dose banding) de produits visqueux effectuées en qualification de performance (9 lots de 5 poches IV par volume testé, N = 45 poches IV)

Le temps de production moyen pour dix médicaments injectables est de 61 ± 11 min, incluant 16 ± 5 min (27%) pour l'étape automatisée (Cf. Tableau 11).

Tableau 11 Temps moyens de production pour un lot de 10 poches IV (N = 9 runs)

	Moyenne (± 95% IC)	**DS**
Type de processus		
Pre-process	18 min 30 s (± 1 min)	1 min 17 s
Process	16 min 40 s (± 5 min)	6 min 23 s
Post-process	20 min 35 s (± 5 min)	6 min 21 s
Temps de production	55 min 44 s (± 11 min)	14 min 00 s
Temps de production incluant l'initialisation de la tête	60 min 44 s (± 11 min)	14 min 00 s

d) Conclusion

Le système automatisé est capable de produire des médicaments cytotoxiques injectables de manière efficace, offrant une qualité appropriée et une sécurité améliorée pour le personnel (moins d'exposition, réduction des risques de troubles musculo-squelettiques), avec une productivité comparable aux préparations manuelles. Ces résultats ont confirmé que de tels systèmes automatisés ont le potentiel de garantir une sécurité optimale pour les patients et les opérateurs. Couplé à des préparations à dose standardisée ('Dose-banding'), il pourrait se révéler une solution permettant d'anticiper les demandes de chimiothérapie et de lisser l'activité pour limiter les surcharges de travail au sein de l'unité de production des chimiothérapies.

2. Réorganisation de l'unité de chimiothérapie par une méthode Lean Healthcare

a) Objectifs

Les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) ont centralisé leur production de chimiothérapies à la pharmacie en 2002. Depuis, les demandes de chimiothérapies n'ont cessé de progresser pour atteindre 27% d'augmentation sur ces 11 dernières années (12554 chimiothérapies en 2006, 15707 en 2015). Cette évolution impacte les opérateurs, qui ressentent un stress croissant au travail, notamment sur la première période du matin. De plus, le risque d'erreur consécutif à une augmentation du rythme de production peut être majoré, comme l'a montré la première étude de cette thèse.

Pour faire face à cette augmentation constante de la demande dans un contexte de maîtrise des coûts de la santé ne permettant pas le financement de ressources humaines supplémentaires, la pharmacie a dû repenser sa stratégie organisationnelle. Elle a entamé l'automatisation d'une partie de la fabrication, le développement de productions de série de chimiothérapies à dose standardisée (« dose-banding ») et procédé à un « re-engineering » de son processus de production à travers une méthode Lean.

Les objectifs de ce travail consistent à mettre en place un nouveau processus de production plus efficient, permettant d'absorber le surplus d'activité, d'améliorer les conditions de travail des collaborateurs, et d'évaluer l'intérêt et l'efficacité de l'application d'une méthodologie Lean dans les établissements de santé, et plus particulièrement au sein d'une pharmacie hospitalière.

b) Matériels et Méthodes

Le Lean

Le Lean est une philosophie de management de production développé dans l'industrie automobile et pour la première fois chez Toyota dans les années 50.

Elle est basée sur l'élimination des gaspillages, Muda (attentes, transports, étapes inutiles, stocks, mouvements inutiles, corrections/retouches), des excès, Muri (surcharges de travail, sur-stockage, surproduction), et de la variabilité, Mura (fluctuation d'activité, de qualité et variabilité des processus).

Comme toute méthode d'amélioration continue de la qualité, elle vise à l'augmentation de la qualité et de la sécurité des produits, à l'efficience de production et à la satisfaction du client. L'originalité de la méthode vient de l'implication du personnel à tous les niveaux, les propositions d'amélioration provenant des collaborateurs le plus proches de l'opérationnel.

Déroulement de la méthodologie Lean

Le projet a été mené par l'équipe de production, sous la supervision d'un pharmacien accompagné d'un expert Lean, de janvier 2015 à juillet 2016.

La mise en œuvre de la méthode repose sur un processus en 5 étapes :

- La première étape, 'Définir', consiste en la rédaction d'une charte impliquant l'ensemble du personnel et définissant les objectifs à atteindre, la cartographie du système de production et la définition des différentes familles de produits (principaux processus).
- La deuxième étape, 'Mesurer', est la mesure du temps de chaque étape des processus, l'évaluation des déplacements par un diagramme spaghetti et le recueil de données d'indicateurs de qualité.
- La troisième étape, 'Analyser' est l'identification des étapes à grandes et faibles valeurs ajoutées, leur classification en Mura, Muri et Muda, l'analyse des temps de chaque étape et enfin l'identification des causes racines par la méthode des '5 pourquoi'.

- La quatrième étape, 'Implémenter, est la mise en œuvre de solutions pour améliorer l'efficience du processus par le remaniement des étapes à faibles valeurs ajoutées et l'utilisation d'outils organisationnels :
    - Jidoka : intégration d'un contrôle qualité à toutes les étapes du processus

        Genchi genbutsu : aller sur le terrain et constater par soi même

        Andon : vision globale de l'avancement de chaque chimiothérapie dans son processus de production ;

        Normalisation : standardisation du travail

        Réduction des temps de préparations avant une opération

        Poka Yoke : utilisation de détrompeur
    - Just in time (JIT) : production en flux tiré

        Heijunka : lissage de la charge de travail

        Takt Time : définition d'un rythme de production

        SMED (SMED single minute exchange of die): possibilité de changement rapide processus de production

        Kanban : Planification et organisation des stocks afin d'avoir cette flexibilité, il permet d'avoir les bonnes choses au bon endroit et au bon moment.

            Définition d'une limite de production et mise en place d'un système plein vide

            5S (Seiri : trier l'utile de l'inutile et débarrasser le poste de travail ; Seiton : ranger chaque chose à sa place ; Seiso : nettoyer chaque jour ; Seiketsu : standardiser les règles de rangement et de nettoyage ; Shitsuke : maintenir la discipline d'ordre et de propreté)

            Organisation des déplacements (cellule en U)

    - Kaizen :

Amélioration continue par un management organisationnel (courte réunion de type Obeya ou Asaichi)

- La cinquième étape est une étape de contrôle par remesure.

Management et conduite du changement

La méthodologie Lean est basée sur la participation des personnes au plus près de l'opérationnel. Aussi il est important de motiver et mobiliser l'équipe dès le début de projet.

Trois éléments clés de suivi ont ainsi été déterminés :

- Cadrage : pour obtenir une forte adhésion, l'équipe a participé à la rédaction de la charte de projet et s'est accordée sur les objectifs à atteindre, le périmètre, les ressources et la planification de l'avancée du projet. De même, un soutien de la hiérarchie et d'un consultant en méthodologie Lean a été programmé à différents moments clés du projet.
- Conduite : une équipe de projet a été désignée et mise en place pour encadrer les équipes, informer sur les avancées, aider sur la méthodologie et modérer les réunions.

  Une écoute active sur les résistances au projet et au changement a été pratiquée et tous les désaccords ont fait l'objet de discussions ouvertes et d'échanges d'idées pour aboutir à des propositions communes.
- Communication : avant d'aborder toute nouvelle étape sur la méthodologie, des courriels expliquant les outils et buts des étapes à venir ont été envoyés, afin que chaque acteur puisse se former, s'informer et participer à chacune des phases du projet. Des messages d'informations et des campagnes d'affichages sur les avancées du projet ont été régulièrement publiées pour que tous les acteurs, même ceux qui étaient absents ou indisponibles à une étape, restent impliqués dans le projet et puissent à tout moment y contribuer à nouveau. Des colloques réguliers d'information ont également été organisés.

c) Résultats

Définir

La charte de projet a permis d'établir avec l'équipe de production les objectifs à atteindre, de désigner par volontariat l'équipe projet, de définir le rôle de chacun, de planifier les ressources humaines et matérielles nécessaires et les délais des différentes étapes du projet.

La cartographie du processus avec les sous-processus principaux (familles de produits) de production a été établie.

Mesurer et Analyser

73 éléments ont été identifiés par l'équipe de production comme impactant sur l'efficience, que l'on peut regrouper en 5 domaines.

Fluctuation d'activité

Un asynchronisme entre la prescription, la production et l'administration des chimiothérapies a été mis en évidence : 36% des prescriptions d'ordonnances pour l'administration des chimiothérapies du lendemain se faisait en dehors des heures ouvrées de l'unité de chimiothérapies, les heures d'administration indiquées sur ces ordonnances se sont situées majoritairement le lendemain dans un intervalle entre 7h et 11h, obligeant à une production de la majorité des chimiothérapies de la journée (62.5%) sur la tranche horaire entre 7h et 10h. Or l'administration réelle est effectuée entre 9h et 15h (Cf. Figure 13).

Ainsi le pic de production matinal conduit à une surcharge de travail, qui engendre du stress pour l'équipe.

Temps de traversée et temps d'attente

L'analyse du temps moyen de traversée du processus de production donne un temps moyen de production de 9h45 min, alors que le temps théorique moyen de production en absence de toute interruption est de 25 min.

La raison est que la prescription arrive sous forme de plan hebdomadaire de traitement pour chaque patient. L'équipe a donc l'habitude de s'avancer dans le processus de fabrication des chimiothérapies de la semaine.

Cela s'est traduit par des temps d'attentes à trois étapes-clé du processus : l'impression du protocole de fabrication, l'étape de cueillette du matériel nécessaire à la fabrication des chimiothérapies et la fabrication de la chimiothérapie (Cf. Tableau 1A).

Surproduction

Le fait de préparer à l'avance le traitement pour la semaine des patients a amené à faire de la surproduction. En effet, 12% en moyenne des chimiothérapies en cours de production sont ensuite annulées.

Déplacements inutiles

L'étude des déplacements des préparateurs dans le local logistique a révélé des mouvements inutiles, dus principalement à deux raisons :

- la zone de stockage du matériel pour la cueillette n'est pas dans la même pièce principale où s'effectue la majorité de la logistique,
- la présence de 3 chariots d'attente où sont disposées les différentes préparations en cours occupe de l'espace (Cf. Figure 16).

Organisation des stocks, commandes et facturation

Le dimensionnement des stocks de principes actifs et diluants n'est pas adaptée à notre utilisation et ils sont mal répartis.

Les commandes sont trop fréquentes (journalières) et la vérification de la facturation peu efficace et chronophage (facturation hebdomadaire, détection seulement de 2 à 3 erreurs par semaine avec peu de récupération de gain, elle nécessitait 12h/semaine).

Implémenter

18 propositions d'amélioration ont été faite par l'équipe de production, que l'on peut répartir en 4 thèmes.

Réorganisation du travail

Les préparations ne sont plus faites à l'avance, seules les chimiothérapies du jour et du lendemain sont produites selon le principe de flux tiré ou Just In Time. Une limite du nombre de préparations prises en charge de manière concomitante a été décidée : 8 préparations au maximum. Les préparations sont poussées dans le processus sans interruption de la prescription à la livraison dans l'unité, pour diminuer les temps d'attentes. Un rythme de travail, Takt Time, a été défini. Les préparations sont fabriquées de façon à compléter au plus vite le traitement du jour d'un patient. Les contrôles ont été répartis à des étapes différentes pour ne pas bloquer l'avancée d'une préparation (Cf. Figure 33).

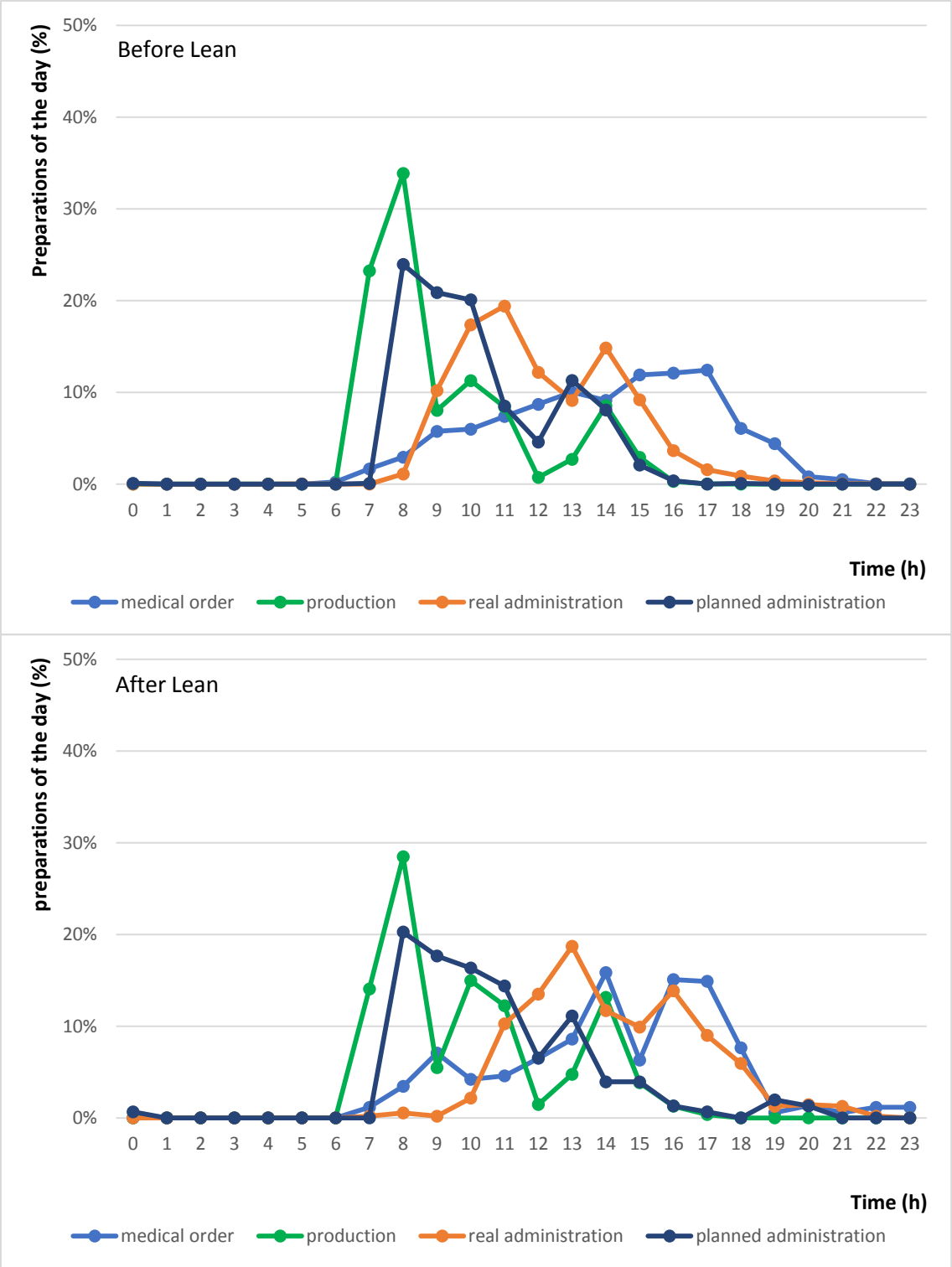


Figure 33 Répartition journalière de la production de chimiothérapie pour une administration le jour même, avant et après réorganisation par une méthode Lean

Medical order: medical prescription sent to the pharmacy

Planned administration: date and hour of iv-chemotherapy administration written on the medical order

Real administration: actual date and hour of iv-chemotherapy administration to the patient

Redistribution des rôles

Quatre courtes réunions (Obeya, env. 5 minutes) réparties dans la journée ont été mises en place. Elles permettent d'évaluer la charge de travail à l'aide d'indicateurs à différents moments de la journée et de réallouer les effectifs en fonction des besoins. Elles assurent aussi une identification, un suivi et une résolution des difficultés ou problèmes rencontrés dans la journée.

La désignation d'une personne en charge de l'organisation de la production des chimiothérapies du jour a été mise en place. Ce poste tournant permet d'avoir une vision globale de la production, de l'état des stocks et des commandes. Elle peut ainsi organiser les tâches de la journée et prioriser les chimiothérapies à produire.

Afin de l'aider dans cette fonction, le logiciel de production de la pharmacie a été repensé. Désormais, l'ensemble des prescriptions sont visualisées dans un nouveau tableau de bord informatique, qui indique l'état d'avancement de chaque préparation et facilite ainsi la prise de décision sur l'organisation du travail (Cf. Figure 34).

Unité	Jour	Désignation	Date d'administration	Stabilité	Etats (Légende)	Actions	
USIPED-US	J5	CYTARABINE 45.0 mg	07.10.2015 17:30	10 jours		Voir	Viser
7ALUITB-US	J3	AZACITIDINE SC 41.5 mg	07.10.2015 16:00	8.0 heures		Voir	Viser
7ALUITB-US	J3	AZACITIDINE SC 41.5 mg	07.10.2015 16:00	8.0 heures		Voir	Viser
7ALUITB-US	J3	AZACITIDINE SC 41.5 mg	07.10.2015 16:00	8.0 heures		Voir	Viser
7ALUITB-US	J3	AZACITIDINE SC 41.5 mg	07.10.2015 16:00	8.0 heures		Voir	Viser
ONCOMTT-CS	J1	TOPOTECAN 6,8 mg	07.10.2015 15:30	7 jours		Voir	Viser
7DL-US	J12	ASPARAGINASE E.COLI 11280 UI	07.10.2015 13:00	1 jour1 jours		Voir	Viser
ONCOMTT-CS	J1	PACLITAXEL 128 mg	07.10.2015 12:30	7 jours		Voir	Viser

Figure 34 Tableau de bord du logiciel Cyto® de gestion des chimiothérapies

Réaménagement des locaux

Les locaux ont été réaménagés pour générer un déplacement en forme de U (Figure 35).

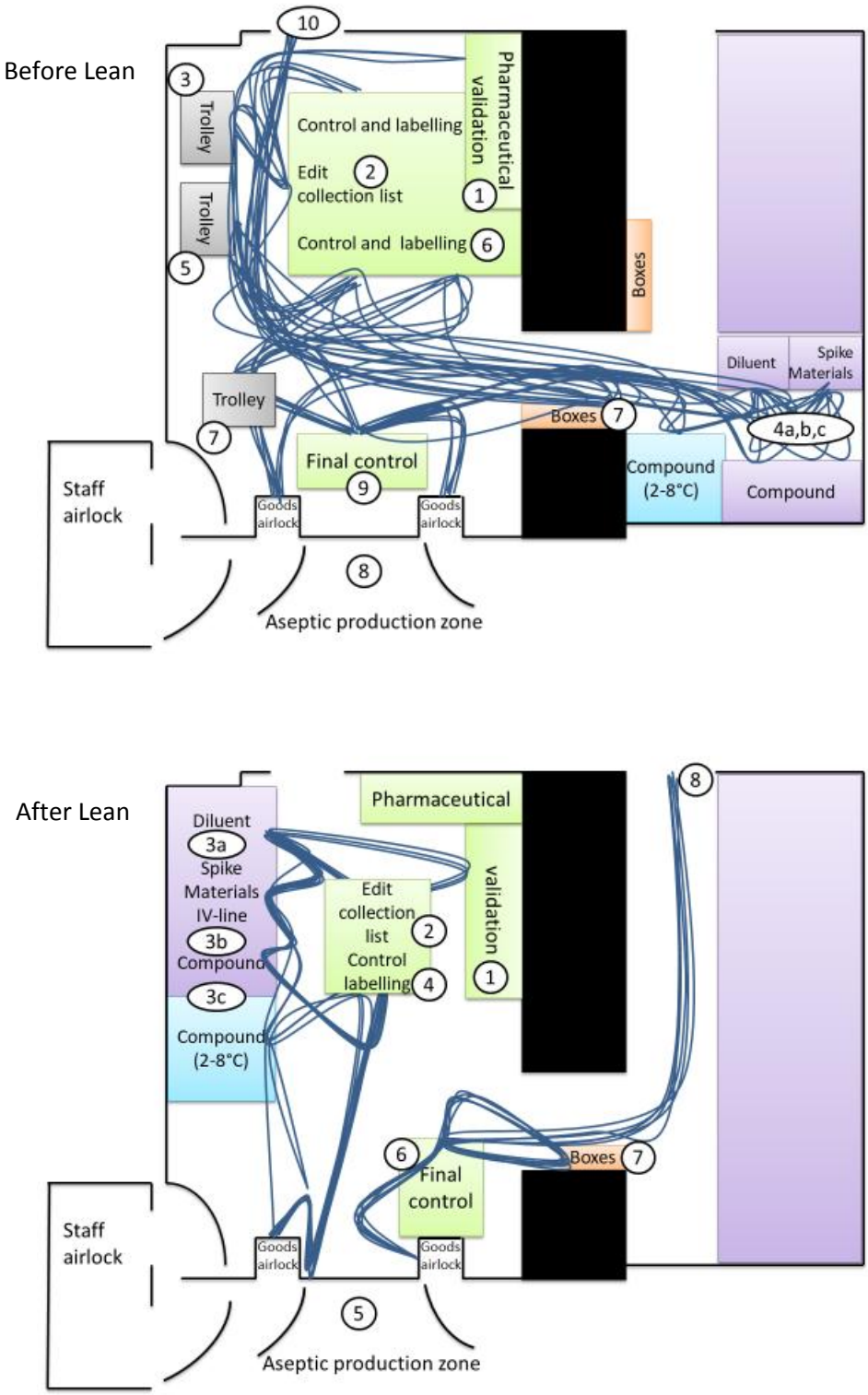


Figure 35 Diagramme Spaghetti, avant et après la réorganisation par la méthodologie Lean

Les chariots d'attente sont supprimés, la zone de cueillette est déplacée dans la pièce logistique principale, le chemin de cueillette est organisé selon le système 5S et correctement signalé, la cueillette est standardisée (ordre de sélection du matériel imposé) et un système plein vide (Kanban) ainsi qu'un bac de cueillette avec détrompeur (Poka Yoke) est mis en place (Cf. Figure 36).

Before Lean

After Lean

Figure 36 Zone logistique de l'unité des chimiothérapies , avant et après réorganisation par une méthode Lean

Réorganisation des stocks, des commandes et du contrôle de la facturation

Les stocks ont été limités à 3 jours et le nombre d'items réduits, ce qui a permis de diminuer la valeur du stock physique. Les commandes sont limitées à 2 par semaine. Le contrôle de la facturation ne se fait plus que mensuellement et est ciblé sur les produits les plus chers.

Contrôler

Le temps de traversée de notre processus a été réduit de 9h45min à 1h45min par l'élimination des phases d'attente sur les chariots durant la phase de logistique. Le temps de production et sa variabilité ont été diminués dans une moindre mesure, de 62 min [5-117] à 41 min [7-75] (Tableau 12).

Tableau 12 Temps de cycle du processus

1A avant Lean	Temps de cycle logistique pre-production (min)	Temps de cycle production (min)	Temps de cycle logistique post-production (min)	Temps de cycle processus (min)
moyenne	502	62	20	585
min	4	5	1	10
premier décile	16	12	5	33
premier quartile	37	23	14	74
médiane	141	43	28	211
troisième quartile	544	65	42	650
neuvième décile	1036	117	44	1197
max	9928	624	387	10939

1B après Lean	Temps de cycle logistique pre-production (min)	Temps de cycle production (min)	Temps de cycle logistique post-production (min)	Temps de cycle processus (min)
moyenne	34	41	29	103
min	1	7	14	22
premier décile	6	13	19	38
premier quartile	12	19	21	51
médiane	22	35	25	81
troisième quartile	43	62	38	142
neuvième décile	67	75	43	185
max	164	113	59	336

La production en continu selon la demande du jour a permis de lisser l'activité sur la journée et de diminuer le pic de production matinal (-17.7% entre 7 et 10h). Un meilleur taux d'occupation des isolateurs (+24.8% entre 10 et 12h et +19.6% entre 13 et 16h) a ainsi pu être mis en évidence.

Le processus a gagné en efficience avec le gain de 0.4 équivalent temps plein sur la journée (de 4.7 à 4.3 ETP). L'équipe a trouvé que le projet a été un succès (77%), a retrouvé un intérêt métier (57%) par la création du poste de coordinateur du jour et a vu son stress diminué (59%).

d) Conclusion

Après avoir été oublié, le Lean connaît un nouvel essor depuis 2010 notamment dans le domaine de la santé. Cette méthode a ses adeptes et ses opposants. On lui reproche souvent de pousser au taylorisme et d'être utilisée que dans un objectif de gain de productivité au dépend de l'être humain. Mais il s'agit souvent d'un détournement de l'utilisation de la méthode en opposition avec la philosophie prônée par le Lean qui génère ces réactions négatives. Le Lean a été appliqué avec succès dans notre unité de chimiothérapie. Par un travail de toute l'équipe, il a permis de modifier de manière drastique l'organisation du travail et d'optimiser le processus de production des chimiothérapies, avec un gain significatif en temps humain. Les principales actions ont été d'éliminer les pics de production et de lisser l'activité journalière, de répartir les contrôles différemment pour ne plus bloquer les préparations, de réorganiser les rôles, les locaux et le stock. L'impact positif sur la durée du processus, la performance de production et la satisfaction de l'équipe de production démontrent que le Lean est un outil à promouvoir dans les établissements de santé.

G. Conclusion générale et perspectives

Cette thèse de doctorat portant sur la thématique de la sécurité, qualité et performance de la préparation a conduit à plusieurs résultats.

La première étude a permis de démontrer que le processus de fabrication des chimiothérapies est sensible aux variations de flux d'activité. L'accélération du nombre de chimiothérapies fabriquées manuellement s'accompagne d'une hausse du nombre d'erreurs réalisées lors de la fabrication.

La seconde étude s'est intéressée à l'efficacité des différents contrôle *in process* que l'on peut rencontrer de nos jours dans les unités centralisées de préparations de chimiothérapies. Elle a permis d'observer que le double contrôle visuel humain était moins efficace que le contrôle gravimétrique assisté par ordinateur pour stopper les erreurs de préparation. Le contrôle gravimétrique s'est cependant révélé insuffisant pour garantir la qualité des préparations avec une précision de dose inférieure à 5% d'erreurs sur plus de 50% des préparations.

La troisième et quatrième étude ont porté sur la recherche de la performance allié à l'amélioration de la sécurité et de la qualité. L'étude portant sur la performance d'un automate de production, PharmaHelp®, dans la préparation des chimiothérapies a montré que le système automatisé est capable de produire des médicaments cytotoxiques injectables de manière efficace, offrant une qualité appropriée et une sécurité améliorée pour le personnel (moins d'exposition, réduction des risques de troubles musculo-squelettiques), avec une productivité comparable aux préparations manuelles. La dernière étude a expérimenté une méthode de réingénierie des processus de préparation des chimiothérapies à travers un modèle de mangement Lean-6-Sigma.Il a permis d'optimiser le processus de production avec un gain significatif en temps humain, tout en lissant l'activité journalière. L'impact positif sur la durée du processus, la performance de production et la satisfaction de l'équipe de production a démontré que le Lean est un outil à promouvoir dans les établissements de santé.

Pour conclure, la recherche de la performance (automatisation et modèle managérial), si elle est menée avec pour objectif d'améliorer la sécurité, la qualité et le bien être des collaborateurs, peut tout à fait s'inscrire dans nos processus d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité et apporter un gain de satisfaction aux collaborateurs.

III.Articles scientifiques

A. Impact de la surcharge de travail

Work overload is related to increased risk of error during chemotherapy preparation.

L. Carrez[1,2], L. Bouchoud[1], S. Fleury-Souverain[1], C. Combescure[3], L. Falaschi[1], F. Sadeghipour[2,4], P. Bonnabry[1,2].

[1] Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

[2] School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva–University of Lausanne, Geneva, Switzerland

[3] Faculty of Medicine, Division of Clinical Epidemiology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

[4] Pharmacy, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

Corresponding author:

Laurent Carrez, Pharmacy, Geneva University Hospitals, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1211 Geneva 14, Switzerland

Email: Laurent.Carrez@hcuge.ch

Abstract

Purpose

Chemotherapy preparation units face peaks in activity leading to high workloads and increased stress. The present study evaluated the impact of work overloads on the safety and accuracy of manual preparations.

Method

Simulating overwork, operators were asked to produce increasing numbers of syringes (8, 16, and 24), with markers (phenylephrine or lidocaine), within one hour, in an isolator, under aseptic conditions. Results were analyzed using qualitative and quantitative criteria. Dose deviations of <5%, 5%–10%, 10%–30%, and >30% from the expected concentration were considered as accurate, weakly accurate, inaccurate, and wrong doses, respectively.

Results

Twenty-one pharmacy technicians carried out 63 preparation sessions (n=1007 syringes).

A statistically significant decrease in the manufacturing time for one syringe was observed when workload increased ($p<0.0001$). Thirty-nine preparation errors were recorded: 30 wrong doses (deviation >30%), 6 mislabeling, 2 wrong diluents, and 1 wrong drug. There was no statistically significant difference in the mean dose accuracy of final preparations across the three workloads. Dose preparation distributions were: 45%–51% accurate, 23%–26% inaccurate, 22%–29% weakly accurate, 2%–4% wrong.

The overall error rate increased with the number of preparations made in one hour: 1.8% for 8 preparations, 2.7% for 16 preparations, and 5.4% for 24 preparations ($p<0.05$).

Conclusion

Although pharmacy technicians were able to increase production speeds with no effect on mean dose accuracy under stressful conditions, there was a greater probability errors being made. These results should encourage actions to spread workloads out over the day to avoid peaks in activity.

Keywords

Chemotherapy, cytotoxic drugs, preparation errors, preparation accuracy, overwork, simulation study

Keypoints

Work overload increases the overall error rate, but has no impact on the mean accuracy of chemotherapy preparations.

Human factors have a significant impact on the number of errors and the variability of dose accuracy.

The study should encourage cytotoxic production unit managers to spread workloads out over the day to avoid peaks in activity, automate processes, and switch part of their production to pre-prepared standard doses (*dose-banding*).

Introduction

The reasons why the Institute for Safe Medication Practices put chemotherapeutic agents on its list of high-alert medications are well known (Institute for Safe Medication Practices, 2012)[192]. The number and complexity of chemotherapy regimens are steadily increasing, and most cytotoxic drugs have a narrow therapeutic range due to their inherent toxicity, low therapeutic margins, and the vulnerability of oncology patients.

The major advances in cancer research have led to an increase in the complexity of the treatments prescribed. Prescription of the appropriate cytotoxic drugs[193] often requires the specialized expertise of multiple healthcare disciplines and great amounts of medical data (i.e., biological results, clinical examinations). One consequence of this time-consuming process is that many prescription orders arrive at the pharmacy late in the evening, for theoretical administration early the next morning.
Chemotherapy production is directly dependent on physicians' requests, but it must also strive to make drugs ready for administration by nurses on the prescribed date and hour. This regularly resulted in our institution's the chemotherapy production unit experiencing a peak of activity in the morning.

Preparing the final product for patient administration is also an intricate process. To ensure aseptic procedures and to reduce exposure to staff and the environment, this is usually performed manually by an operator, under a vertical laminar airflow hood or in an isolator under negative pressure, and in a clean room[194-196]. The fabrication step must include *in-process* monitoring and a final check to guarantee patient safety, and this means that production times are incompressible and unsuited to fluctuations in activity.

The complexity of treatments and production processes lead to periods of heavy workloads, especially in the morning. A relationship between peak workloads and rates of adverse events (AEs) in care was already highlighted in 2007 by J.S. Weissman and colleagues[197]. Over a year, their study screened adult patients discharged from the medical/surgical departments of four US hospitals for AEs. Each hospital's daily workload was characterized by volume, patient throughput (admissions and discharges), intensity (aggregate Diagnosis-Related Group weight), and staffing levels (patient-to-nurse ratios). One of the four hospitals

evaluated had an occupancy rate of more than 100% for most of the year; its heavy workload was significantly related to the likelihood of an AE ($P < 0.05$).

In a context such as this, chemotherapy preparation remains an error-prone, high-risk process. Identifying the main factors and underlying reasons contributing to medication errors is vital to creating a safe environment for patients. Increased workload can be considered as a factor contributing to medication error[198-200]. To the best of our knowledge, there is no data scientifically demonstrating a correlation between heavy workloads and error rates in the preparation of chemotherapies.

The present paper, therefore, describes a simulation study designed to evaluate the accuracy and error rates of manual preparations carried out under three different workload levels.

Materials and methods

Materials

Materials used were: Miniplasco 0.9% NaCl 20 mL and Miniplasco water for injection (WFI) H_2O 20 mL (BBraun, Melsungen, Germany); WFI H_2O 100 mL flask (Bichsel, Interlaken, Switzerland); Luer Lock 1, 3, 5, 10, 20, and 50 mL syringes (BD, Franklin Lakes, USA); 18G (1.2 x 40 mm) and 22G (0.7 x 30 mm) needles (Terumo, Leuven Belgium); 20 mL and 50 mL penicillin glass vials (Medlab, Switzerland); a Chemo Dispensing Pin and a Combi-Stopper (BBraun, Melsungen, Germany); phenylephrine hydrochloride (Ph. Eur., batch 49039, Fagron, St-Denis, France); and lidocaine hydrochloride (Ph. Eur., batch 59458, Fagron, St-Denis, France).

Preparation of stock solutions

Two stock solutions were prepared: one of lidocaine at 600 mg/mL and one of phenylephrine at 40 mg/mL. The final concentrations were checked by the pharmacy's quality control laboratory, which reported 99.9% and 100.1% for phenylephrine and lidocaine stock solutions, respectively. For both products, all the vials required for the entire experiment were manufactured in one batch to avoid concentration fluctuations. Vials were filled from these stock solutions using a Baxa repeater pump (Baxter Healthcare Corporation, Round Lake, Illinois USA) to create three different final vial volumes of lidocaine and two of phenylephrine (see Table 1).

Table 1: Preparation of five stock solutions

	Lidocaine 510 mg/mL	**Lidocaine 170 mg/mL**	**Lidocaine 60 mg/mL**	**Phenylephrine 20 mg/mL**	**Phenylephrine 4 mg/mL**
Lidocaine 600 mg/mL	8.5 mL	8.5 mL	2.0 mL		
Phenylephrine 40 mg/mL				5.0 mL	3.0 mL
Reconstituted volume with H_2O ppi	1.5 mL	21.5 mL	18.0 mL	5.0 mL	27.0 mL
Total volume	10.0 mL	30.0 mL	20.0 mL	10.0 mL	30.0 mL

Study design

This was an open, prospective, randomized simulation study. Highly-trained operators (pharmacy technician or pharmacist) had to produce series of simulated preparations in an isolator at three different levels of workload.

The 21 production pharmacists or pharmacy technicians, all highly trained in chemotherapy manufacturing, came from different university or district hospital pharmacies in Switzerland. The three different levels of workload chosen were:

- Block A, low-level workload: 8 syringes to prepare in one hour;
- Block B, medium-level workload: 16 syringes to prepare in one hour;
- Block C, high-level workload: 24 syringes to prepare in one hour.

The sequences in which technicians carried out the three different blocks of eight, sixteen or twenty-four preparations were randomly determined using permuted-block randomization (www.randomization.com[201]). Study design is shown in Figure 1.

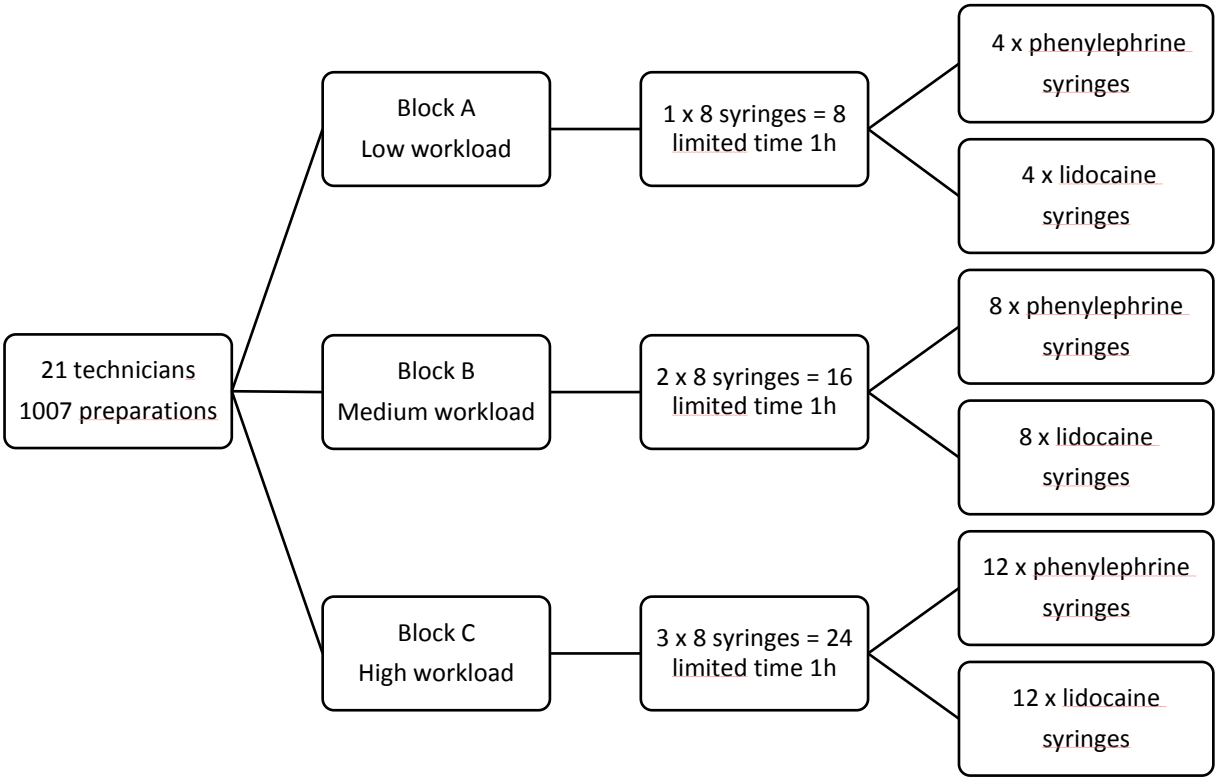


Figure 1: Study design. Three randomized blocks of 1, 2, or 3 series of 8 randomized preparations at different dosages and volumes, starting from two concentrations of stock solutions.

Experimental course

The experimental course involved two steps in each block.

- In the *reconstitution* step, five reconstituted solutions (three of lidocaine, two of phenylephrine) were obtained by diluting stock solutions with sterile water to different concentrations in order to mimic the reconstitution of lyophilized substances for injection (see Table 1).

- In the *dilution* step, each of the five reconstituted solutions was used to produce syringes of different concentrations and volumes, ready for injection, by dilution in 0.9% sterile sodium chloride. Each pharmacist or pharmacy technician produced the relevant number of syringes expected for the different blocks (A, B, C). These syringes were prepared according to 8 different protocols. The instructions for the eight protocols were:
- For phenylephrine 3.80 mg, take 0.95 mL of phenylephrine at 4.00 mg/mL, complete to 5.00 mL with 0.9% NaCl in a 5 mL syringe;
- For phenylephrine 54.20 mg, take 2.71 mL of phenylephrine at 20.00 mg/mL, complete to 5.00 mL with 0.9% NaCl in a 5 mL syringe;
- For phenylephrine 1.90 mg, take 0.48 mL of phenylephrine at 4.00 mg/mL, complete to 16.00 ml with 0.9% NaCl in a 20 mL syringe;
- For phenylephrine 146.40 mg, take 7.32 mL of phenylephrine at 20.00 mg/mL, complete to 16.00 ml with 0.9% NaCl in a 20 mL syringe;
- For lidocaine 56.40 mg, take 0.94 mL of lidocaine at 60.00 mg/mL, complete to 5.00 ml with 0.9% NaCl in a 5 mL syringe;
- For lidocaine 270.30 mg, take 0.53 mL lidocaine at 510.00 mg/mL, complete to 5.00 mL with 0.9% NaCl in a 5 mL syringe;
- For lidocaine 158.40 mg, take 2.64 ml lidocaine at 60.00 mg/mL, complete to 12.50 mL with 0.9% NaCl in a 20 mL syringe;
- And for lidocaine 567.80 mg, take 3.34 mL lidocaine at 170.00 mg/mL, complete to 12.50 mL with 0.9% NaCl in a 20 mL syringe.

The operator chose the appropriate withdrawal equipment (syringe size) and injected the *requested* volume of stock solutions. The technician had full control of the preparation process and prepared the required block of syringes following the standard operating procedures for the organization of chemotherapy production. However, the experimental course took place after their normal full working day in order to mimic the conditions of fatigue normally associated with an increase in medication errors[202]. To increase the potential risk of errors, the doses selected for reconstitution involved both small and large volumes of solutions (1.5–27 mL), and the final preparations in syringes included both low

and high dilution concentrations (0.095–54.06 mg/mL) for each compound. All the necessary material for the experiment was placed in the isolator at the beginning of each block.

The time allowed for each block was limited to one hour, regardless of the number of syringes to be prepared (8, 16 or 24). The investigator indicated the elapsed time approximately every four preparations and constantly observed the experiments in order to note any errors in the preparation process. If the technician failed to prepare all the syringes requested in a block in one hour, the investigator gave her/him the authorization to continue, stressing, however, that s/he should finish as rapidly as possible. All these factors in the simulation study created unfavorable conditions for drug preparation and could be considered as worse case conditions. The operator was immersed in these difficult working conditions to facilitate the emergence of error and to limit the number of experiments needed for the study.

Capillary electrophoresis analysis

Each finished preparation was assayed for its phenylephrine or lidocaine concentration using a single, validated, capillary electrophoresis (CE) method.

CE experiments were carried out using a G7100A system (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany) equipped with an auto-sampler and a power supply able to deliver up to 30 kV. Detection was performed with an integrated UV/DAD detector. OPENLAB (Agilent) was used for CE monitoring and data handling. Analyses were made in uncoated, fused silica capillaries from BGB Analytik AG (Böckten, Switzerland) with an internal diameter of 50 µm and a total length of 64.5 cm (effective length 56 cm). All experiments were performed in the cathodic mode. The capillary thermostat was set at 25°C in a high-velocity air stream, and a voltage of 30 kV was applied. The background electrolyte was a phosphate buffer 50 mM Tris, pH 2.5. Samples were kept in the auto-sampler at ambient temperature and injected in hydrodynamic mode, thus filling approximately 1% of the effective capillary length (15 mbar for 10 s).

The method was validated following the guidelines of the French Society for Pharmaceutical Sciences and Technology (Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques)[203]. Method validation was carried out in three series, each involving the analysis of two calibration standards and four validation standards at three concentrations—80%, 100% and 120% of the target value. Between series, water and methanol were used to rinse the

capillary and then the instrument was shut-off. Procaine was used as the internal standard (IS). Calculations were performed using normalized area (area/migration time) ratios for lidocaine or phenylephrine against the internal standard. The validation results gave a fidelity of 1.9% and 1.2% for the sample to 80% of the target value of phenylephrine and lidocaine, respectively; 2.0% and 1.3% for the samples to 100%; and 2.5% and 0.7% for the samples to 120% (see Table 2).

Table 2: Fidelity values for the analysis of lidocaine and phenylephrine

	Fidelity (%)	
Measure (%)	**Lidocaine**	**Phenylephrine**
80	1.2	1.9
100	1.3	2.0
120	0.7	2.5

The limits of quantification (LOQ) were estimated at 3.1 µg/mL and 60 µg/mL for lidocaine and phenylephrine, respectively (from the guidelines of the ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology). The determination of LOQs was based on a signal to noise (S/N) ratio of 10.

Data and statistical analyses

Each result was classified and analyzed according to five different characteristics:

1. Time needed per preparation

The association between the time needed per preparation and different blocks was assessed using linear regression. A mixed-effects model test was used to compare the mean time for preparation of each block. In a *post-hoc* analysis, pairwise comparisons between blocks were conducted using the Student test for paired data. The cumulative time for preparation and the time per preparation were analyzed separately.

2. Safety errors

This category included preventable errors made by the technician that would almost certainly cause serious consequences for the patient: selection error (wrong drug or diluents), labeling error, dose error (wrong dose with a difference of > ±30%).

3. Accuracy

Measured concentrations of phenylephrine and lidocaine were determined and compared to their expected concentrations. The quantitative results for each syringe analyzed were

considered accurate (< ±5% deviation from the target concentration), weakly accurate (±6%–10% deviation), inaccurate (±11%–30% deviation) and wrong (> ±30% deviation).

These limit values were inspired by the following sources:

- ±5% is, in practice, the limit of variation in dose usually recommended for high-risk drugs[204]
- ±10% is the maximum variation in accepted dose in production according to the Pharmacopoeia[205]
- ±30% is an arbitrarily chosen variation in dose, one at which the patient could be seriously affected (Category E to I, NCC MERP Index[206]) and which cannot be related to lack of accuracy, but rather to an identifiable error of preparation.

Accuracy was defined as the absolute value of the relative error. The relative error was calculated as the deviation between the measured dose and the prescribed dose, divided by the prescribed dose. An accuracy of 0% indicated that the target dose had been reached. Results for accuracy were compared between blocks using a logistic regression model with mixed effects to account for a repetition of measures per patient. Univariate analysis and an analysis adjusted for the type of preparation were also conducted. Odds ratios (OR) were reported with 95% confidence intervals (CI).

4. Impact of the operator

To test the variability between operators, the average target concentration accuracy between operators was compared using Cochran's Q test for each workload level. An index of heterogeneity, I^2, was used to quantify the degree of variability in the results for accuracy[28, 29] and to conclude whether the variability was due to chance or human actions. The variability of intra-operator accuracy was evaluated using a robust test for the equality of variances[207].

5. Cross-contamination

The final preparation was considered as cross-contaminated if the sample in the syringe contained an unexpected molecule of lidocaine or phenylephrine, at any concentration superior to the LOQ. Each cross-contamination superior to the LOQ was reported. These values were compared between blocks using Cochran's Q test. A univariate analysis, using a logistic regression model, was conducted. ORs were reported with 95% CI.

Statistical analyses were conducted using Stata 13.0 statistical software (StataCorp LP, College Station, Texas, USA), S-plus 8.0 for Windows (Insightful Corp, Seattle, USA), and StatXact (Cytel, Cambridge, MA, USA)

A p-value ≤ 0.05 was considered statistically significant, and all statistical tests were two-sided.

Results

Twenty-one pharmacists and pharmacy technicians prepared 63 blocks and a total of 1007 syringes (Block A, 167 syringes, 1 missing data; Block B, 336; and Block C, 504).

Time needed per preparation

The time needed per preparation decreased inversely to the workload. Results reporting errors by type and workload blocks are shown in Figure 2. The average times per preparation were 279 s (95% CI: 246–312 s), 193 s (95% CI: 173–214 s), and 158 s (95% CI: 138–178 s) per syringe for the low, medium, and high workload blocks, respectively. A pairwise comparison of the average time required per preparation between the different types of workloads (linear mixed-effects model) showed a statistically significant difference ($p \leq 0.0011$). Operators significantly increased the standard volume of work carried out per unit of time as their workload increased (Block A to Blocks B and C), so they were indeed subject to a work overload.

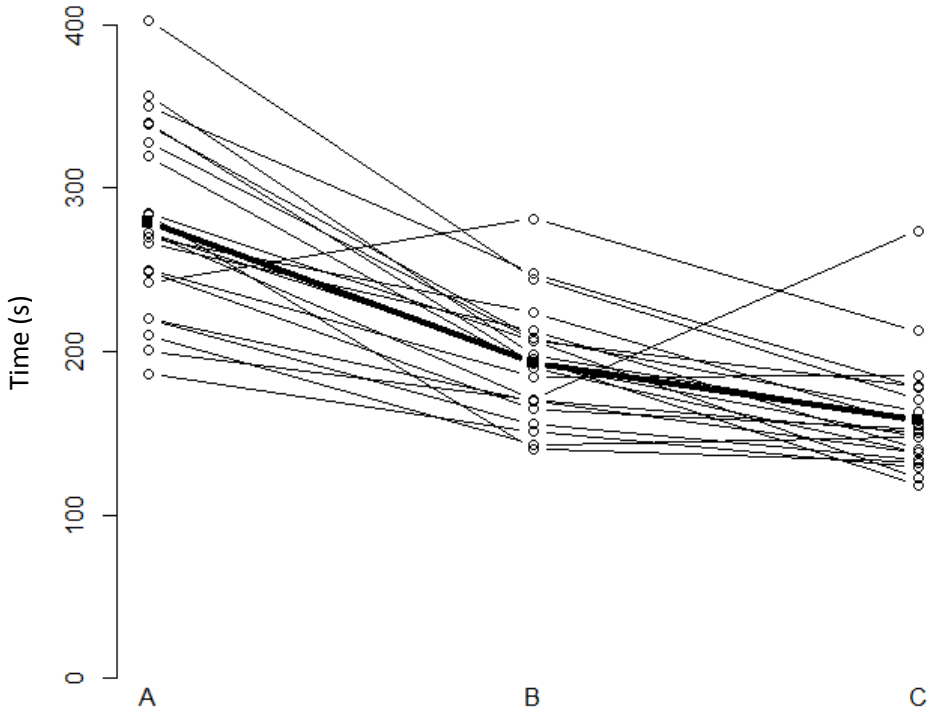


Figure 2: Mean time measured for syringe preparations. Individual duration, in seconds, for preparations (white circles) under each condition (block A, low workload; block B, medium workload; block C, high workload) and means for the 21 participants (black squares).

Safety errors

The operators committed thirty-nine safety errors (3.9%) (see Table 3): three errors during low workloads (1.8%), nine during medium workloads (2.7%), and twenty-seven during high workloads (5.4%). Twenty-nine errors were wrong doses (> ±30% deviation), seven were labeling errors, and three were identity errors (two for the diluent and one for the active ingredient). The mean of all errors was statistically different between the different workload levels ($p < 0.05$).

Table 3: Reported errors (n = 1007 preparations) by type and workload block (block A, low workload; block B, medium workload; block C, high workload)

	Type of workload		
	Block A (Low level)	**Block B (Medium level)**	**Block C (High level)**
Number of syringes	167	336	504
Type of errors			
labeling		1	6
diluent		2	
active ingredient			1
dose > ±30% accuracy	3	6	20

Accuracy results

The mean accuracy for all prepared syringes was 98.1% of the expected dose (data not shown). Deviations from expected doses for the three workload levels are depicted in Figures 3 and 4.

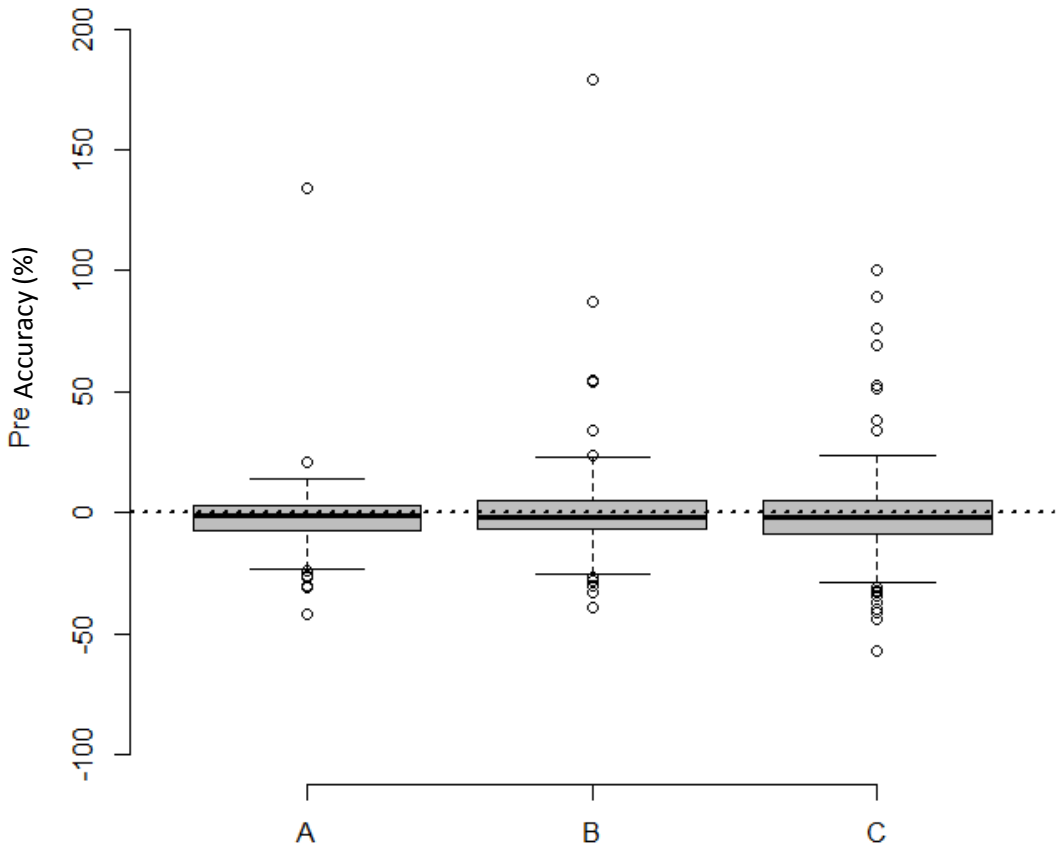


Figure 3: Result of accuracy (%) under each working condition (block A, low workload; block B, medium workload; block C, high workload).

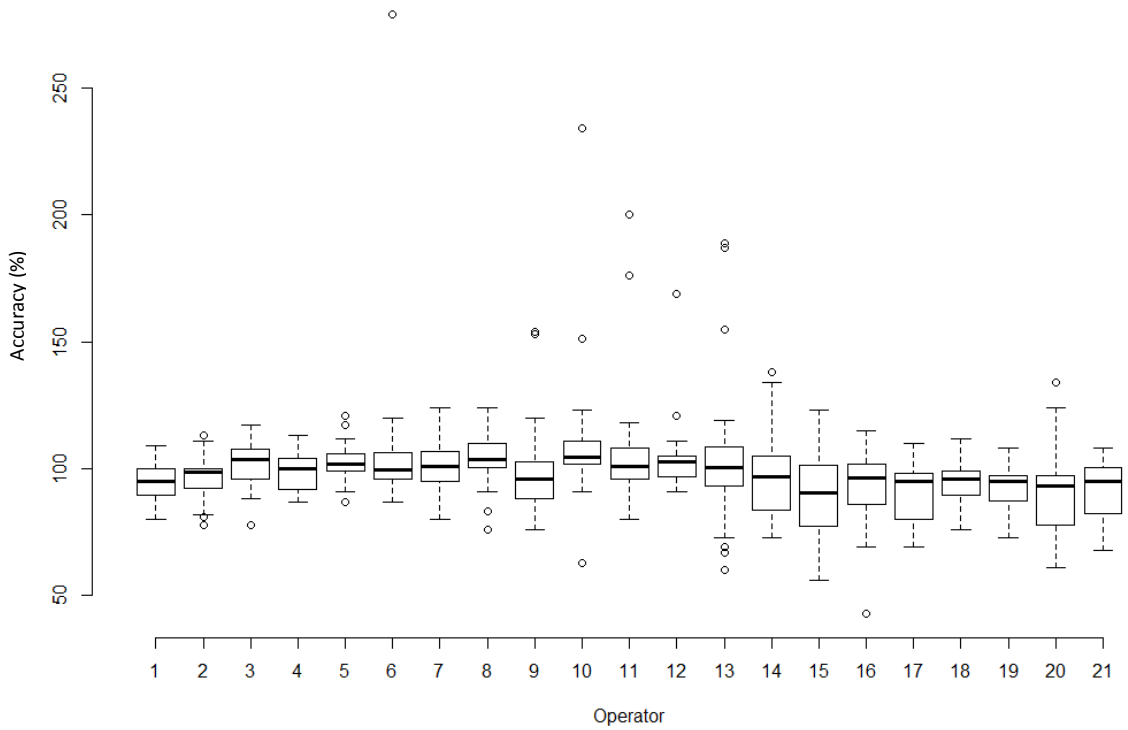


Figure 4: Each operator's individual results for accuracy (%) under all workload levels.

The mean deviations from expected doses were between -1% and -2% (Table 4).

Table 4: Distribution of deviations from target concentration (n = 1007 preparations) for each workload block (block A, low workload; block B, medium workload; block C, high workload)

	Type of workload			
	Block A (Low level)	**Block B (Medium level)**	**Block C (High level)**	**p-values**
Number of syringes	167	336	504	
Deviation from target concentration				
median [IQR*]	-1% [-7.5%; 3.0%]	-1.5% [-7.0%; 5.0%]	-2% [-9.0%; 5.0%]	
[min; max]	[-42%; 134%]	[-39%; 179%]	[-57%; 100%]	
Number of syringes with a deviation within:				
-5% to +5%	82/167 (49.1%)	181/336 (53.9%)	276/504 (54.7%)	
-10% to -5% or 5% to 10%	40/167 (24.0%)	103/336 (30.6%)	146/504 (29.0%)	0.435
-30% to -10% or 10% to 30%	42/167 (25.1%)	45/336 (13.4%)	62/504 (12.3%)	0.260
< -30% or > 30%	3/167 (1.8%)	7/336 (2.1%)	20/504 (4.0%)	0.183
AE**	3/167 (1.8%)	9/336 (2.7%)	27/504 (5.4%)	0.049

* Inter-Quartile Range

** Adverse Event included error dose > ±30%

Moreover, the overall distribution of deviations was similar at each workload level, with the first and third quartiles at -9% and 5%, respectively. No statistically significant difference between workload levels was found (p = 0.34; see Figure 3).

The overall results, discussed in relation to the 5%, 10%, and 30% limits, showed that 49.1%–54.7% of preparations deviated less than 5% from the expected dose, 73.1%-84.5% of preparations deviated within the ±10% limit, as recommended by the Pharmacopoeia for pharmaceutical preparations, and 15.5%–26.9% of preparations were outside the limit of 10% (see Table 4). 1.8%–4,0% of preparations were safety errors (deviation > ±30% of the expected dose) and would have an impact on patients in real clinical situations (Tables 3 and 4).

Operator's impact

There were significant differences in time per preparation and the dose accuracy both between each operator and between the preparations produced by each operator (Figures 2 and 3). Mean accuracy varied significantly between technicians, from 89.6% to 108.6%.

Cochran's Q test rejected the hypothesis of equality in the variability of doses between technicians ($p < 0.0001$). The high I^2 value of 90 between operators confirmed the strong heterogeneity results for accuracy[208, 20917, 18].

A robust test for equality of variances rejected the hypothesis of equality of variance in intra-operator accuracy for all operators ($p < 0.0001$).

Cross-contamination

The number of cross-contaminations (data not shown) in preparations was slightly higher in block B (4.76%) and significantly higher in block C (7.54%) than in block A (4.19%). However, the Cochran's Q test did not reject the hypothesis of the risk equality of cross-contamination in groups A, B, and C ($p = 0.12$). Differences in the numbers of cross-contaminations between the three workload levels were not statistically significant. Odds ratio were 1.16 (95% CI: 0.46–2.94, $p = 0.76$) between concentration levels in block A and block B, and 1.95 (95% CI: 0.84–4.56, $p = 0.12$) between concentration levels in block A and block C (linear mixed-effects model).

Discussion

Carried out under worst-case conditions in a real production setting, this original simulation protocol helped to provide a better understanding of the impact of heavy workloads on the risk of error and accuracy during cytotoxic compounding by trained pharmacists and pharmacy technicians.

Workload is defined and measured differently across published studies: often in terms of volume, i.e., the number of prescriptions dispensed[210-213] but also often in terms of intensity, i.e., volume per unit of time and/or per number of staff [214-216]. The present study defined workload in terms of intensity: number of preparations per unit of time for one operator.

Time needed for preparation

The study aimed to mimic the conditions of a heavy workload, such as in the event of staff shortages (illness, holidays, day off, lack of qualified staff) or increased demand (increase in hospitalizations for cancers, eve of public holidays).

Experimental protocol conditions were respected, and the study created an artificial overload of work. The intensity of work required increased gradually but significantly between the three working blocks for each operator. In Block A, technicians completed their preparations on time (5 technicians) or in advance (16 technicians finished the test in 45 min). In block B, technicians finished their preparations in time, without stress (5 technicians finished the test within 45 min, 13 in 45–60 min, and 3 in more than 60 min but did'nt exceed 115 min). In block C, technicians had to up their routine production speed in order to finish within the time allowed. For 10 operators, this meant going so far as to reduce by half the time taken for the preparation of one formulation. Nine operators finished late, exceeding the one-hour deadline by only a few minutes; 2 operators finished far behind the rest of the group, more than 15 minutes after the deadline. Operators were indeed able to increase their production speeds, but this was only at the expense of fewer or no monitoring steps.

Safety results

Work overload is frequently cited as a factor involved in errors during medication preparation, although it has yet to be properly demonstrated. Indeed, the impact of work overload has been studied during the prescription, dispensing, and administration steps[197,

[202, 217-219], but, to the best of our knowledge, there have been no evaluations of the preparation phase. This simulation study demonstrated that work overload was significantly related to higher error rates during drug preparation in a chemotherapy production unit. A similar result was found in a simulation study published in a totally different field[220]: typing. Hughes and colleagues showed a speed–accuracy trade-off under time pressure—the increase in gross typing speeds accompanied an increase in error rate.

The present data provide new information, relevant to the management of chemotherapy preparation—an obvious correlation between a higher workload and the error rate. These results supplement those of Frease and colleagues, which demonstrated a correlation between work overload and nurses' exposure to chemotherapies[152]. Together, these studies should be a strong incentive for cytotoxic production unit managers to take action to spread out workloads over the day to avoid peaks in activity. Nevertheless, operators managed to make three dose errors in the *stress-free*, low workload block (block A) and 26.9% of the syringes prepared had out-of-specification levels of simulated active drug, exceeding the values recommended by the Pharmacopoeia with a deviation > ±10%. The stress caused by a heavy workload only increased the number of dose errors, although this was by up to 179% in Block C. Major drug handling errors were highlighted under the effects of stress. However, stress had no effect on the number of out-of-specification doses (deviations ±11%–30% from the prescribed dose). The hypothesis was that the operator's level of concentration would be lower and that less time and attentiveness could favor wrong doses (accuracy > ±30%).

Results for accuracy

Neither the different levels of workload, nor the intensity of work, had any influence on the average accuracy of operators' preparations. The present study found no differences in dose variability between the three levels of workload. However, great variability in preparation accuracy was observed, independently of the stress level.

The present simulation study's rate of inaccurate preparations (> ±10%) was 15.5%–26.9%, far above the usual estimated *real-life* rate of inaccuracy (0.45%–6.6%[71, 78]) and slightly higher than a previous study (by the same authors) on the reliability of chemotherapy preparation processes (15% inaccurate preparations, i.e., deviation > ±10%)[221]. This high rate could be partly due to the experimental design that purposely imposed difficult working conditions. Indeed, the materials required for all the preparations for one simulation work

block were placed in the isolator simultaneously, whereas in real chemotherapy preparation, material is placed in the isolator for one preparation at a time. Operators may already have been tired, as they began their simulation working block after a full day's *real-life* work. Simulation materials might also have promoted errors.

Impact of and on pharmacists and pharmacy technicians

Large inter- and intra-operator variability and heterogeneity was observed:

- Differences in preparation time were observed between operators; some were slow, others fast, and those differences were independent of the workload. Some were able to accelerate more than others.
- Significant differences in dose precision were observed between operators and between preparations by the same operator.

Error remains a human problem. Even though a higher error rate was correlated with a higher workload, errors were still present during the *stress-free*, low workload block (block A). An overload of work increased the occurrence of errors and caused other types of errors. Streufert and colleagues[222] mentioned that the more time pressure the operator experienced, the higher level of concentration and the lower the rate of errors ultimately exhibited. The present study failed to confirm their observation. If attentiveness was increased under stressful conditions, operators did not appear to be able to compensate for the errors associated with a volume adjustment over the relatively long-time period of one hour. The human factor is an important parameter in the lack of accuracy and the increase in errors as the workload increases. Several studies have already highlighted this phenomenon[223, 224].

No links were established between the speed of preparation, dose inaccuracies, or the error rate. Further studies on this point should be conducted to confirm this result.

Three measures might be able to reverse the present study's findings. Automation is a promising solution. Robots can reduce production errors and high variability in dose accuracy[157, 164, 165]. Additional arguments in favor of automation are increased pharmacy operator safety and fewer ergonomic problems. A work overload can increase the risk of needle injuries, musculoskeletal disorders, and contamination by toxic products, for

example. Hughes and colleagues[220] linked the increased mental workload of extra time pressures on typists with an increase in the physical risk factors for work-related musculoskeletal disorders. This type of pathology is often encountered among production operators in chemotherapy departments. Thus, in addition to poor ergonomic working conditions, one might reflect on whether workloads play a role in the development of musculoskeletal disorders in pharmacy technicians and pharmacists. Their safety would certainly be improved by automation: less handling of toxic products, less risk of needle-stick injuries, fewer musculoskeletal disorders[155]. These points deserve further study.

In-process monitoring and final checks are essential to limit errors and variability, although they may only have a limited effect on variability.

Finally, training can certainly reduce human errors if it simplifies and standardizes techniques for liquid removal and filling, for instance. However, ever greater professional experience does not seem to have a continuous positive impact. Westbrook showed that the risk of serious intravenous medication errors by a population of nurses declined by 18.5% per annum during the first six years of experience, but experience had no additional benefit thereafter[225]. Nevertheless, new game-based teaching techniques and new learning methods are emerging and could improve the effectiveness of continuous training[226].

Cross-contamination

The other factor related to the work overload was the rate of cross-contamination in final preparations. As with accuracy errors, cross-contamination errors were even observed in block A. The cause of cross-contamination, according to our observations during the simulation experiment, whether due to a deliberate choice (a strategic choice to save time) or not (forgetting), was not changing needle between withdrawing the diluent and withdrawing the active ingredient. This resulted in cross-contamination via the diluent iv-bag. It was demonstrated that the risk of contamination tended to increase with the workload level (by a factor of 1.95 between blocks A and C), which constitutes a tangible problem for patient safety. This is why current best practices insist on not reusing the same material for two preparations.

General aspects

The present study's results confirmed the theoretical perceptions of healthcare professionals and reinforce the need to be extremely careful about the safety and organization of chemotherapy preparation units, especially in the contemporary context of growing numbers of cancer patients requiring treatment and limitations to human resources budgets. These findings contributed to a review of our institution's chemotherapy manufacturing processes. Previous process re-engineering, in 2007, introduced IT applications covering the whole chain of processes involved in chemotherapy treatment (prescription, preparation, administration, and monitoring)[114]. IT applications, *in-process* monitoring or final checks on preparations have proved their effectiveness and allow the chemotherapy production unit to avoid most errors[221 227].

To manage heavy workloads, controlling workflows is essential. As already mentioned, chemotherapy production depends directly on the prescription demands from physicians and the planned administration by nurses.

Firstly, production should be spread out over the day through better planning of chemotherapy treatments and improvements in preparation processes. The management of heavy workloads is beyond the scope of the pharmacy alone and concerns all the actors involved. The implication of heavy workloads in the occurrence of production errors appears to be a strong argument in favor of interdisciplinary, cross-sectoral approaches to chemotherapy care planning, i.e., not only of the manufacturing stage in the pharmacy but also of the prescription and administration stages in care units. This approach can be made, for example, by using a *Lean* healthcare methodology to drive process re-engineering of the entire cancer treatment and significantly reduce heavy workloads[185, 228, 229]. *Lean* healthcare management should be considered in future chemotherapy processes (from prescription to administration), as it holds significant potential to increase the safety and efficiency of preparation processes, and even care processes.

The second part of the solution to spread out heavy workloads would be to anticipate demand by production in advance. Some individual preparations could then be switched to preparations in standardized doses (dose-banding)[167, 230-233] pre-prepared in campaigns or batches. Benefits would include not having to wait for a medical prescription before starting production, as well as less wasted time and lower financial losses when preparations prescribed in advance are cancelled[166]. Dose-banding, associated with analytical monitoring

of the finished product, aids the contribution of automated production, improving production efficiency and operator's safety by limiting human errors and variability.

The theoretical advantages related to these process re-engineering solutions should nevertheless be confirmed in well-designed studies or/and in routine practice.

Conclusion

The present simulation study demonstrated a correlation between heavy workloads and error rates in the final preparation. Human functioning is at the heart of the problem. Although errors in dose accuracy were observed in non-stressful, low-workload production situations, an increasing intensity of work increased the frequency of errors. It also seemed to have an effect on cross-contamination during preparation. Nevertheless, this last point requires further investigation to be proven.

With the increasing numbers of chemotherapy treatments and the absence of sufficient staff resources observed in recent years, pharmacists should pay particular attention to the risks of errors and cross-contamination. Better planning of chemotherapy flows, robotization of the preparation step, and/or dose standardization constitute the main approaches to overcoming periods of heavy workloads in hospital pharmacies and, consequently, to reducing adverse events.

References

1. ISMP's list of high-alert medications., (2012, accessed 1 October 2016 2016).

2. Keating NL, Landrum MB, Lamont EB, et al. Tumor boards and the quality of cancer care. *Journal of the National Cancer Institute* 2013; 105: 113-121. DOI: 10.1093/jnci/djs502.

3. Howard J. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings, (2004, accessed 03.03.2017 2017).

4. Polovich M. Safe handling of hazardous drugs. *Online journal of issues in nursing* 2004; 9: 6.

5. Chaffee BW, Armitstead JA, Benjamin BE, et al. Guidelines for the safe handling of hazardous drugs: consensus recommendations. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2010; 67: 1545-1546. DOI: 10.2146/ajhp100138.

6. Weissman JS, Rothschild JM, Bendavid E, et al. Hospital workload and adverse events. *Medical care* 2007; 45: 448-455. DOI: 10.1097/01.mlr.0000257231.86368.09.

7. Pham JC, Story JL, Hicks RW, et al. National study on the frequency, types, causes, and consequences of voluntarily reported emergency department medication errors. *The Journal of emergency medicine* 2011; 40: 485-492. DOI: 10.1016/j.jemermed.2008.02.059.

8. Dean B, Schachter M, Vincent C, et al. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1373-1378. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08350-2.

9. Grasha AF and Schell K. Psychosocial factors, workload, and human error in a simulated pharmacy dispensing task. *Perceptual and motor skills* 2001; 92: 53-71. DOI: 10.2466/pms.2001.92.1.53.

10. Dallal GE. Randomization.com, http://www.randomization.com (2008, accessed 29.10.2013 2013).

11. West CP, Tan AD, Habermann TM, et al. Association of resident fatigue and distress with perceived medical errors. *Jama* 2009; 302: 1294-1300. DOI: 10.1001/jama.2009.1389.

12. Hubert Paa. Validation des procédures analytiques quantitatives, Harmonisation des démarches. *STP Pharma Pratiques* 2003; 13: 101-138. May 2003.

13. Bardin C, Astier A, Vulto A, et al. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference. *Ann Pharm Fr* 2011; 69: 221-231. DOI: 10.1016/j.pharma.2011.07.002.

14. Council of E, European Pharmacopoeia C, European Directorate for the Quality of M, et al. *European pharmacopoeia*. Strasbourg: Council Of Europe : European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, 2017.

15. Hartwig SC, Denger SD and Schneider PJ. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. *American journal of hospital pharmacy* 1991; 48: 2611-2616.

16. Brown MB and Forsythe AB. Robust Tests for the Equality of Variances. *Journal of the American Statistical Association* 1974; 69: 364-367. DOI: 10.1080/01621459.1974.10482955.

17. Higgins JP and Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine* 2002; 21: 1539-1558. DOI: 10.1002/sim.1186.

18. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj* 2003; 327: 557-560. DOI: 10.1136/bmj.327.7414.557.

19. Guernsey BG, Ingrim NB, Hokanson JA, et al. Pharmacists' dispensing accuracy in a high-volume outpatient pharmacy service: focus on risk management. *Drug intelligence & clinical pharmacy* 1983; 17: 742-746.

20. Gupta SR, Wojtynek JE, Walton SM, et al. Monitoring of pharmacy staffing, workload, and productivity in community hospitals. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2006; 63: 1728-1734. DOI: 10.2146/ajhp060012.

21. Gupta SR, Wojtynek JE, Walton SM, et al. Association between hospital size and pharmacy department productivity. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2007; 64: 937-944. DOI: 10.2146/ajhp060228.

22. Malone DC, Abarca J, Skrepnek GH, et al. Pharmacist workload and pharmacy characteristics associated with the dispensing of potentially clinically important drug-drug interactions. *Medical care* 2007; 45: 456-462. DOI: 10.1097/01.mlr.0000257839.83765.07.

23. Willison DJ and Muzzin LJ. Workload, data gathering, and quality of community pharmacists' advice. *Medical care* 1995; 33: 29-40.

24. Skrepnek GH, Armstrong EP, Malone DC, et al. Workload and availability of technology in metropolitan community pharmacies. *Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA* 2006; 46: 154-160.

25. Kreling DH, Doucette WR, Mott DA, et al. Community pharmacists' work environments: evidence from the 2004 National Pharmacist Workforce Study. *Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA* 2006; 46: 331-339.

26. Ulas A, Silay K, Akinci S, et al. Medication errors in chemotherapy preparation and administration: a survey conducted among oncology nurses in Turkey. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2015; 16: 1699-1705.

27. Tissot E, Cornette C, Limat S, et al. Observational study of potential risk factors of medication administration errors. *Pharmacy world & science : PWS* 2003; 25: 264-268.

28. Keers RN, Williams SD, Cooke J, et al. Understanding the causes of intravenous medication administration errors in hospitals: a qualitative critical incident study. *BMJ open* 2015; 5: e005948. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005948.

29. Hughes LE, Babski-Reeves K and Smith-Jackson T. Effects of psychosocial and individual factors on physiological risk factors for upper extremity musculoskeletal disorders while typing. *Ergonomics* 2007; 50: 261-274. DOI: 10.1080/00140130601049378.

30. Friese CR, Himes-Ferris L, Frasier MN, et al. Structures and processes of care in ambulatory oncology settings and nurse-reported exposure to chemotherapy. *BMJ quality & safety* 2012; 21: 753-759. 2011/08/19. DOI: 10.1136/bmjqs-2011-000178.

31. Escoms MC, Cabanas MJ, Oliveras M, et al. Errors evolution and analysis in antineoplastic drug preparation during one year. *Pharm World Sci* 1996; 18: 178-181.

32. Limat S, Drouhin JP, Demesmay K, et al. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. *Pharm World Sci* 2001; 23: 102-106.

33. Carrez L, Bouchoud L, Fleury-Souverain S, et al. Reliability of chemotherapy preparation processes: Evaluating independent double-checking and computer-assisted gravimetric control. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* 2017; 23: 83-92. DOI: 10.1177/1078155215620001.

34. Streufert S and Streufert SC. *Stress and information search in complex decision making: Effects of load and time urgency*. 1981. The Milton S. Hershey Medical Center, PA, Dept of Behavioral Science.

35. Sadeghipour F, Lorenzini KI, Ziewitz C, et al. Chemical contamination during the preparation of cytotoxics: validation protocol for operators in hospital pharmacies. *J Oncol Pharm Pract*; 19: 57-64.

36. Stucki C, Sautter AM, Wolff A, et al. Accuracy of preparation of i.v. medication syringes for anesthesiology. *Am J Health Syst Pharm*; 70: 137-142.

37. Iwamoto T, Morikawa T, Hioki M, et al. Performance evaluation of the compounding robot, APOTECAchemo, for injectable anticancer drugs in a Japanese hospital. *J Pharm Health Care Sci* 2017; 3: 12. DOI: 10.1186/s40780-017-0081-z.

38. Masini C, Nanni O, Antaridi S, et al. Automated preparation of chemotherapy: quality improvement and economic sustainability. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2014; 71: 579-585. DOI: 10.2146/ajhp130489.

39. Seger AC, Churchill WW, Keohane CA, et al. Impact of robotic antineoplastic preparation on safety, workflow, and costs. *Journal of oncology practice* 2012; 8: 344-349, 341 p following 349. DOI: 10.1200/JOP.2012.000600.

40. McLeod M, Zochowska A, Leonard D, et al. Comparing the upper limb disorder risks associated with manual and automated cytotoxic compounding: a pilot study. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice* 2012; 19: 293-298.

41. Westbrook JI, Rob MI, Woods A, et al. Errors in the administration of intravenous medications in hospital and the role of correct procedures and nurse experience. *BMJ quality & safety*; 20: 1027-1034.

42. Ruben BD. Simulations, Games, and Experience-Based Learning: The Quest for a New Paradigm for Teaching and Learning. *Simulation & Gaming* 1999; 30: 498-505. DOI: 10.1177/104687819903000409.

43. Spahni S, Lovis C, Ackermann M, et al. Securing chemotherapies: fabrication, prescription, administration and complete traceability. *Studies in health technology and informatics* 2007; 129: 953-957.

44. Carrez L FF, Cingria L, Sadeghipour F, Bouchoud L, Bonnabry P. Organisation et sécurisation du circuit des chimiothérapies: exemple à la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève. *PHARMACTUEL* 2014; 47 6.

45. Chiarini A. *Risk management and cost reduction of cancer drugs using Lean Six Sigma tools*. 2012, p.318-330.

46. Delmotte J-B, Diallo A, Vaconsin P, et al. *Réingénierie du processus de production des chimiothérapies à l'hôpital Antoine Béclère par une approche lean*. 2016, p.201-211.

47. Sullivan P, Soefje S, Reinhart D, et al. Using lean methodology to improve productivity in a hospital oncology pharmacy. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2014; 71: 1491-1498. 2014/08/26. DOI: 10.2146/ajhp130436.

48. Gillian A, MacLean M, Ward C, et al. Toolkit: How to Implement Dose banding of Chemotherapy. *Dose Banding Toolkit* Cancer Network Pharmacists Forum, 2010, p. 28.

49. MacLean F, Macintyre J, McDade J, et al. Dose banding of chemotherapy in the Edinburgh Cancer Centre. *Pharmaceutical Journal (England)* 2003; 270: 691-693 %.

50. Plumridge RJ and GJ S. Dose banding of cytotoxic drugs: new concept in cancer chemotherapy. *American Journal of Health-System Pharmacy (USA)* 2001; 58: 1760-1764.

51. Pouliquen AL, Escalup L, Jourdan N, et al. Dose standardisation of anticancer drugs. *International journal of clinical pharmacy* 2011; 33: 221-228.

52. Williamson S and Polwart C. Guidelines for the dose banding of cancer chemotherapy. *NECN dose banding guidelines*. North oh England Cancer Network NHS, 2011, p. 15.

53. Hennebicq S, Secretan PH, Carrez L, et al. [Standard doses applied to preparations of injectable drugs and their reconstitution in the hospital: methodology and implementation]. *Journal de pharmacie de Belgique* 2014: 42-54.

B. Efficacité des contrôles in process

JOURNAL OF
ONCOLOGY
PHARMACY
PRACTICE

Original Article

J Oncol Pharm Practice
0(0) 1–10
© The Author(s) 2015
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1078155215620001
opp.sagepub.com
SAGE

Reliability of chemotherapy preparation processes: Evaluating independent double-checking and computer-assisted gravimetric control

Laurent Carrez[1,2], Lucie Bouchoud[1], Sandrine Fleury-Souverain[1], Christophe Combescure[3], Ludivine Falaschi[1], Farshid Sadeghipour[2,4] and Pascal Bonnabry[1,2]

Abstract

Background and objectives: Centralized chemotherapy preparation units have established systematic strategies to avoid errors. Our work aimed to evaluate the accuracy of manual preparations associated with different control methods.

Method: A simulation study in an operational setting used phenylephrine and lidocaine as markers. Each operator prepared syringes that were controlled using a different method during each of three sessions (no control, visual double-checking, and gravimetric control). Eight reconstitutions and dilutions were prepared in each session, with variable doses and volumes, using different concentrations of stock solutions. Results were analyzed according to qualitative (choice of stock solution) and quantitative criteria (accurate, <5% deviation from the target concentration; weakly accurate, 5%–10%; inaccurate, 10%–30%; wrong, >30% deviation).

Results: Eleven operators carried out 19 sessions. No final preparation (n = 438) contained a wrong drug. The protocol involving no control failed to detect 1 of 3 dose errors made and double-checking failed to detect 3 of 7 dose errors. The gravimetric control method detected all 5 out of 5 dose errors. The accuracy of the doses measured was equivalent across the control methods ($p = 0.63$ Kruskal–Wallis). The final preparations ranged from 58% to 60% accurate, 25% to 27% weakly accurate, 14% to 17% inaccurate and 0.9% wrong. A high variability was observed between operators.

Discussion: Gravimetric control was the only method able to detect all dose errors, but it did not improve dose accuracy. A dose accuracy with <5% deviation cannot always be guaranteed using manual production. Automation should be considered in the future.

Keywords

Cytotoxic drugs, preparation errors, visual double-checking, computer-assisted gravimetric control, simulation study

Introduction

Cytotoxic drugs have a narrow therapeutic index and are known for their high cellular toxicity. They target tumor cells, but the healthy cells of patients and health-care professionals can also be affected if they come into contact with them. Dedicated, centralized chemotherapy units must prepare doses of anticancer therapies adapted to individuals while following rigorous safety precautions.[1–3]

[1]Pharmacy Service, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland
[2]School of Pharmaceutical Science, University of Geneva and University of Lausanne, Geneva, Switzerland
[3]Faculty of Medicine, Division of Clinical Epidemiology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland
[4]Pharmacy Service, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

Corresponding author:
Laurent Carrez, Pharmacy Service, Geneva University Hospitals, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1211 Geneva 14, Switzerland.
Email: Laurent.Carrez@hcuge.ch

Since the early 1980s, hospital pharmacies have regularly prepared injectable antineoplastic drugs and other cytotoxic products for adult and pediatric oncology wards. The aim was to improve the quality of the preparation for patients and protect nursing and medical staff from contamination by these hazardous drugs.

To ensure preparation safety, hospital pharmacy production units have implemented strict quality assurance rules via good manufacturing practices.[1,4–14] Hospital pharmacists have established standardized guidelines for reconstituting, diluting, admixing, packaging, and labeling chemotherapies. These compounded medications should be prepared by applying strictly standardized techniques, or standard operating procedures, whenever possible.[4,5,15–20]

Nevertheless, the risk of preparation error due to human factors exists; the content of individual preparations is not usually analyzed before administration to patients. Initiatives aimed at improving preparation quality should take this into account. Some publications have mentioned rates of preparation error between 0.45% and 6.6%.[21,22] However, chemotherapies are drugs with a narrow therapeutic range, and the patients receiving them face high risks from weakness, tiredness, malnutrition, or immunodeficiency. Consequently, there is no room for error as they could have significant consequences for the patient: an under-dosed preparation may lead to treatment failure, and an over-dosed preparation could cause the patient serious harm, or even be fatal. If errors can be detected and avoided before a preparation is administered, then a risk management approach cannot simply accept that no additional checks are implemented in a chemotherapy production process. Systematic error prevention or accuracy improvement strategies have indeed been proposed. They can be implemented post-process, by control the quality of all preparations, or in-process, to keep organization smooth and efficient. Among these latter strategies, the most commonly used control methods are a visual verification by a second operator (double-checking) or an electronic check using a gravimetric control.[2,15,16,18–20,23–26]

The visual verification method is typically organized as follows. When measuring the diluent solutions used to reconstitute the medications and drugs to be added to a secondary container, a second person, standing alongside the principal operator, must first confirm the identity of the products and the measurements made. This must be done for every step in the process and should ideally be documented.

The gravimetric control method is based on checking the weight of the each intermediate and final container containing solutions and drugs, and it can best be implemented when the prescription and preparation processes are driven by electronic systems, CATO® software (http://www.bd.com/cato/). The system is based on the specific gravity. The gravity links the weight, the volume, and the concentration of a substance in aqueous solution for the same temperature and pressure. Each substance has a different gravity and consequently a different weight, in function of the concentration, the volume, and the identity of the substance. Consequently, equal volumes of different drug products have different weights, even though they may contain the same amount of active ingredient. Therefore, if those weights are known, it is possible to control strictly the amount and type of anticancer drug injected into the bag, syringe, or pump in preparation. To improve the reliability of drug identity control, vials with a barcode/Datamatrix to identify the product can be scanned. The system will detect any error in volume if the weight measured by the scales deviates by more than a certain percentage of the theoretical weight. Systems are usually programmed to flag any deviations over an acceptable limit of ±5%, for each step of the reconstitution and dilution process.

Besides these relatively simple control systems, new strategies are also emerging to automate and robotize the preparation of IV cytotoxic drugs. Different, fully automated, robotic technologies, and semi-automated systems are already available. Only a few studies to date have evaluated the impact of robotics on chemotherapy preparation.[27–29] Seger et al.[27] of Brigham and Women's Hospital in Boston, concluded that robots did not reduce serious medication errors but improved staff safety and the accuracy of drug preparations. Masini et al.[29] observed that the automated and manual procedures for preparing chemotherapy were similarly accurate, but that the robot maintained better quality and reduced risks (medication errors, staff safety events, and contamination of environment).[29]

To estimate potential requirements for new and emerging technologies for the prevention of medication errors, the accuracy of manually compounded products and the effectiveness of less sophisticated control systems must be assessed. A simulation study was therefore designed to evaluate the accuracy of manual preparations in association with different control methods.

Materials and methods

Materials

Materials used were: Miniplasco 0.9% NaCl 20 mL and Miniplasco ppi H_2O 20 mL (BBraun, Melsungen, Germany); ppi H_2O 100 mL flask (Bichsel, Interlaken, Switzerland); Luer Lock 1, 3, 5, 10, 20 and 50 mL syringes (BD, Franklin Lakes, USA); 18 G (1.2 × 40 mm) and 22G (0.7 × 30 mm) needles (Terumo, Leuven Belgium); 20 mL and 50 mL penicillin glass vials

(Medlab, Switzerland); a Chemo Dispensing Pin and a Combi-Stopper (BBraun, Melsungen, Germany); phenylephrine hydrochloride (Ph. Eur., batch 49039, Fagron, St-Denis, France); and lidocaine hydrochloride (Ph. Eur., batch 59458, Fagron, St-Denis, France).

Preparation of stock solution. Two separate solutions were produced: one of lidocaine at 600 mg/mL and one of phenylephrine at 40 mg/mL. The final concentrations were checked by the pharmacy's quality control laboratory, and its analytical results were 99.9% for phenylephrine and 100.1% for lidocaine stock solutions. For both products, all the vials needed for the entire experiment were manufactured in one batch to avoid fluctuations in concentration. From these stock solutions, vials were filled using a Baxa repeater pump to create three different final vial volumes of lidocaine (two vials of 5100 mg, and one vial of 1200 mg) and two of phenylephrine (200 mg and 120 mg).

Study design. The present study was an open, prospective, randomized simulation study. Highly trained and qualified operators, according to Good Manufacturing Practice, were asked to prepare a series of simulation preparations in their usual cytotoxic preparation unit environment. Each participant repeated the same production sequence of eight simulation preparations at three different work sessions; each session was monitored using a different system (Figure 1). The orders of the three different work sessions and the eight preparations made in each session were randomly determined using permuted-block randomization (www.randomization.com).

Experimental course. The experimental course involved two steps in each session:

In the reconstitution step, the three lidocaine and two phenylephrine solutions were reconstituted in sterile water to different concentrations in order to mimic the reconstitution of lyophilized substances for injection (see Table 1).

In the dilution step, each of the five reconstituted solutions was used to produce eight syringes of different concentrations and volumes, ready for injection, by dilution in 0.9% sterile sodium chloride (see Table 2). Each operator followed the same eight protocols in each of their three sessions, mimicking the preparation of intravenous drugs for administration.

The procedures for the eight syringes were as follows:

- for phenylephrine 3.8 mg, take 0.95 mL of phenylephrine at 4 mg/mL, complete to 5 mL with 0.9% NaCl in a 5 mL syringe;
- for phenylephrine 54.20 mg, take 2.71 mL of phenylephrine at 20 mg/mL, complete to 5 mL with 0.9% NaCl in a 5 mL syringe;
- for phenylephrine 1.90 mg, take 0.48 mL of phenylephrine at 4 mg/mL, complete to 16 mL with 0.9% NaCl in a 20 mL syringe;
- for phenylephrine 146.40 mg, take 7.32 mL of phenylephrine at 20 mg/mL, complete to 16 mL with 0.9% NaCl in a 20 mL syringe;

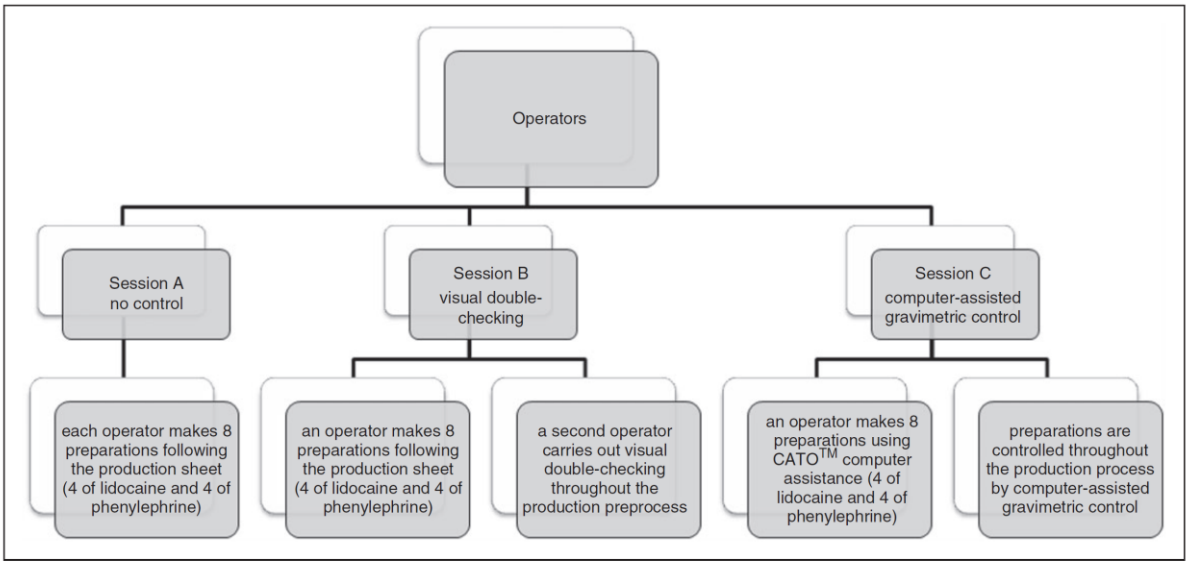


Figure 1. Simulation study design.

Table 1. Reconstitution step for the five solutions.

	Lidocaine 510 mg/mL	Lidocaine 170 mg/mL	Lidocaine 60 mg/mL	Phenylephrine 20 mg/mL	Phenylephrine 4 mg/mL
Lidocaine 600 mg/mL	8.5 mL	8.5 mL	2.0 mL		
Phenylephrine 40 mg/mL				5.0 mL	3.0 mL
Reconstituted volume with H_2O ppi	1.5 mL	21.5 mL	18.0 mL	5.0 mL	27.0 mL
Total volume	10 mL	30 mL	20 mL	10 mL	30 mL

Table 2. Errors committed and classification of their detection (n = 438 preparations).

	Detected errors (Near-miss errors)				Undetected errors (Deviations > ±30% from the target concentration)				
	Error in stock solution		Error in syringe production		Error in stock solution		Error in syringe production		
Control levels	Identity	Volume	Identity	Volume	Identity	Volume	Identity	Volume	Detected errors /total errors
No control	–	**2**	–	–	–	**1**	–	–	**2/3**
With visual double-checking	–	–	**2**	**2**	–	**3**	–	–	**4/7**
With gravimetric controls	**1**	**1**	**2**	**1**	–	–	–	–	**5/5**

- for lidocaine 56.40 mg, take 0.94 mL of lidocaine at 60 mg/mL, complete to 5 mL with 0.9% NaCl in a 5 mL syringe;
- for lidocaine 270.30 mg, take 0.53 mL lidocaine at 510 mg/mL, complete to 5 mL with 0.9% NaCl in a 5 mL syringe;
- for lidocaine 158.40 mg, take 2.64 mL lidocaine at 60 mg/mL, complete to 12.50 mL with 0.9% NaCl in a 20 mL syringe;
- and for lidocaine 567.80 mg, take 3.34 mL lidocaine at 170 mg/mL, complete to 12.50 mL with 0.9% NaCl in a 20 mL syringe.

Operators carried out the sessions after their normal working day in order to mimic conditions of overwork, stress, and fatigue. In order to increase the potential risk of errors, the doses chosen for the reconstitution of solutions involved both small and large volumes, and the final preparations in syringes had both low and high dilution concentrations. This would test the effectiveness of the different control methods.

Each operator had to compound the eight syringes by following the preparation protocol. For session A, there was no control as such; the only check on the preparation process was the operator himself. For session B, a second operator was designated to do an independent visual double-check and play the role of a controller as per the American Society of Health-System Pharmacists' recommendations: each preparation step was checked by visual verification of the name of the drug or diluent, the dose and the concentration of the drug, and the withdrawn volume of the drug or diluent. Before starting the control, all checking points were explained and reminded to the operators. For session C, a computer-assisted gravimetric control was made using CATO® software. CATO® verified each preparation step via electronic weighing scales connected to a computer. The computer acts as an interactive assistant, guiding the user through the production process, constantly control the dose and the withdrawn volume of drugs or diluents using weight identification. The dose-tolerances compared to the final requested preparation were set at ±5% deviation in concentration. Barcode scanners to avoid picking error were not used in this simulation study. The operators were familiar with CATO software, as they were working with the software since 2008.

Operators gave their consent to participate in the study. A researcher constantly observed the experiments and video-taped them in order to identify any errors in the preparation process.

Capillary electrophoresis analysis

Each final preparation was assayed for phenylephrine and lidocaine concentrations using a single, validated, capillary electrophoresis (CE) method.

CE experiments were carried out using a G1601A system (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany) equipped with an auto-sampler and a power supply able to deliver up to 30 kV. The G1601A was coupled to an integrated UV/DAD detector. The UV/DAD sensor consists of a deuterium lamp diode and an array with an amplifier separated by a detection gap of 1 mm; this is positioned along the capillary by sliding it into the desired position (14.5 cm from the cathode). A CE ChemStation (Agilent) was used for CE monitoring and data handling, and an UV/DAD sensor was used for UV detector control and data acquisition. Analyses were performed in uncoated fused silica capillaries from BGB Analytik AG (Böckten, Switzerland) with an internal diameter of 50 μm, an outside diameter of 363 μm and a total length of 64.5 cm (effective length 50 cm). All experiments were performed in the cathodic mode. The capillary thermostat was set at 25°C in a high velocity air stream, and a voltage of 30 kV was applied. The current generated was between 5 μA and 50 μA, depending on the buffer solution (a phosphate buffer 50 mM Tris, pH 2.5.for this study). Samples were kept in the auto-sampler at an ambient temperature and injected in short side in hydrodynamic mode, thus filling approximately 1% of the effective capillary length (15 mbar for 10 s).

The method was validated following the guidelines of the *French Society for Pharmaceutical Sciences and Technology* (Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques). Testing was carried out in three series, each involving the injection of four validation standards (or quality control samples) at 80%, four at 100%, and four at 120% of the target value; between series, water and methanol were used to rinse the capillary and the instrument was shut-off. Procaine was used as the internal standard (IS). Calculations were performed using normalized area (area/migration time) ratios of lidocaine or phenylephrine against the IS. The validation results gave a fidelity of 1.9% and 1.2% for the sample to 80% of the target value of phenylephrine and lidocaine, respectively; 2.0% and 1.3% for a sample to 100%; and 2.5% and 0.7% for a sample to 120%.

Data analysis

Each result was classified and analyzed according to two categories:

Safety errors. This category includes preventable errors made by the operator that would almost certainly cause serious consequences for the patient (wrong drug, or wrong dose by at least ±30%).

Accuracy. This category includes concentrations measured inaccurately in comparison to the expected target concentration. The quantitative results for each vial analyzed were transformed into a qualitative scale: accurate (< ±5% deviation from the target concentration); weakly accurate (±5%–10% deviation); inaccurate (±11%–30% deviation); and wrong (> ±30% deviation).

These limit values were obtained by the following sources:

- ±5% is, in practice, the limit of variation in dose usually recommended for high-risk drugs.[30]
- ±10% is the maximum variation in dose permitted in production, according to the Pharmacopoeia.
- ±30% is an arbitrarily chosen variation in dose, one at which the patient could be seriously affected (Category E to I, NCC MERP Index) and which cannot be related to lack of accuracy, but rather to an identifiable error of preparation.

Statistical analysis

Descriptive statistical analyses (mean, standard deviation, median and interval or counts and percentages) were represented using box-and-whisker plots and bar plots. A Kruskal–Wallis test was used to compare the deviation between control and target concentrations of final preparations. The Kruskal–Wallis test was applied to the absolute values of the deviations from target concentrations to detect either positive or negative deviations. The risk of a deviation > ±5% was assessed for each control concentration level and risk differences between concentration levels were reported with 95% confidence intervals obtained using the method proposed by Agresti and Min.[31]

To test variability between operators, the deviations from target concentrations between operators were compared using a Kruskall–Walis test for each control concentration level and the median deviation was assessed by technician.

On small-sample confidence intervals for parameters in discrete distributions,[31] associations between ratio volumes and the risk of a deviation from target concentration > ±5% were assessed using a mixed-effects logistic regression model; this accounts for the variability between technicians and the repeated measurements.

All of the statistical analyses were conducted using Stata 13.0 statistical software (StataCorp LP, College Station, Texas, USA), S-plus 8.0 for Windows (Insightful Corp, Seattle, USA) and StatXact (Cytel, Cambridge, MA, USA)

A p value ≤ 0.05 was considered statistically significant, and all statistical tests were two-sided.

Results

Eleven operators carried out 19 preparation sessions following standard operating procedures for the organization of chemotherapy production. In total, 456 syringes were prepared and 18 were removed because of a problem during the progress of the experience (1 CATO™ software malfunction and one error in standard operating protocol during the session C and eight preparations were not produced, during each session A and B, due to an employee leaving the institution). Finally, only 438 syringes were accepted and analyzed for the study.

Safety errors

Throughout the course of the experiment, operators committed 11 initial safety errors (2.5%) (see Table 2). However, these were detected and corrected either by the operator himself or by the systematic prevention strategies (visual double-checking or gravimetric control) before the preparation's finalization (they thus became near-miss errors). Five were identity errors (error in the choice of the reconstituted solution vial for the active ingredient name and dose) and six were volume errors.

Deviation from target concentration

Deviations from the expected doses, expressed as a percentage of the target concentrations, are depicted in Figure 2 for the three control types. The average deviations from target concentrations were around −3.5%, and these were significantly different from 0% for all control types ($p < 0.001$) (Table 3). The median deviations from target concentrations were not statistically different between the different types of control ($p = 0.63$). Moreover, the overall distributions of the deviations were similar for each type of control, with the first and third quartiles around −6% and 0%, respectively. By taking the absolute values of deviations, no statistically significant difference between types of control was found ($p = 0.75$).

Deviations from target concentrations of less than ±5% were the norm, ranging from 58% to 60% of preparations (Table 3), a proportion similar across all control methods ($p = 0.93$). Deviations from target concentrations within the ±10% limit recommended by the Pharmacopoeia for pharmaceutical preparations ranged from 83% to 85% of preparations depending on the control method. Approximately 15%–17% of preparations were outside this range. Four (0.9%) safety errors (dose > ±30% of the target concentration) escaped notice and would have reached the patients in a real clinical situation (Tables 2 and 3). One preparation error (−41% of the target dose) occurred in the session without control and three errors (−57%, −32% and +90% of the target dose) were not detected during visual double-checking sessions. No final syringe products contained errors after a session controlled using

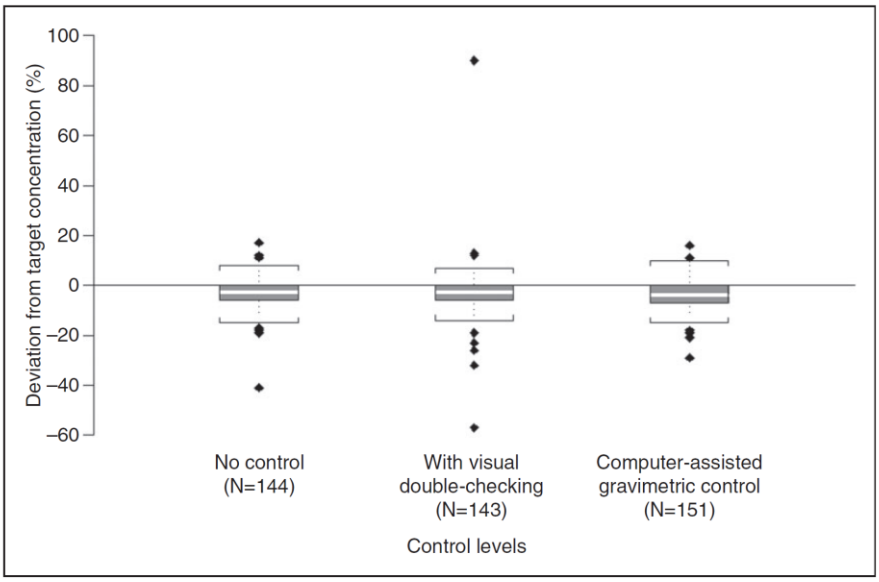


Figure 2. Distribution (box-and-whisker plot) of the deviations from target concentrations for the three control types. The white horizontal line represents the median deviation from the target concentration and the gray box represents the interquartile interval. The upper fence is defined by the third quartile plus 1.5 times the interquartile range and the lower fence by the first quartile minus 1.5 times the interquartile range. Observations outside the fences are identified by diamonds.

gravimetric control. The differences in the risk of a safety error were 0.7% (95% CI − 1.8 to 3.8, $p = 0.49$) between concentration levels in session wihtout control and one using gravimetric control, 2.1% (95% CI − 0.5 to 6.0, $p = 0.11$) between concentration levels using visual double-checking and gravimetric control, and −1.4% (95% CI − 5.4 to 2.0, $p = 0.37$) between concentration levels using visual double-checking and sessions with no control.

Impact of the operator and the type of preparation

The median deviation from target concentrations varied significantly between operators ($p < 0.001$ for all control methods): from −11% to +0.5% for sessions with no control; from −6.5% to 0% for sessions using visual double-checking; and from −6.5% to 0% for sessions using computer-assisted gravimetric control (Figure 3(a)).

Table 3. Distribution of the deviations from the target concentration (n = 438 preparations).

	Type of control			
	No control	With visual double-checking	With gravimetric controls	*p*
Number of syringes	144	143	151	
Deviation from target concentration				
mean (sd)	−3.4% (6.6)	−3.4% (10.9)	−3.9% (5.8)	0.81
median [IQR]	−3% [−6%; 0%]	−3% [−6%; 0%]	−4% [−7%; 0%]	0.63
[min; max]	[−41%; 17%]	[−57%; 90%]	[−29%; 16%]	
Number of syringes with a deviation within:				
−5% to +5%	86 (59.7%)	83 (58.0%)	87 (57.6%)	0.70
−10% to −5% or 5% to 10%	36 (25.0%)	38 (26.6%)	38 (25.2%)	
−30% to −10% or 10% to 30%	21 (14.6%)	19 (13.3%)	26 (17.2%)	
<−30% or >30%	1 (0.7%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)	

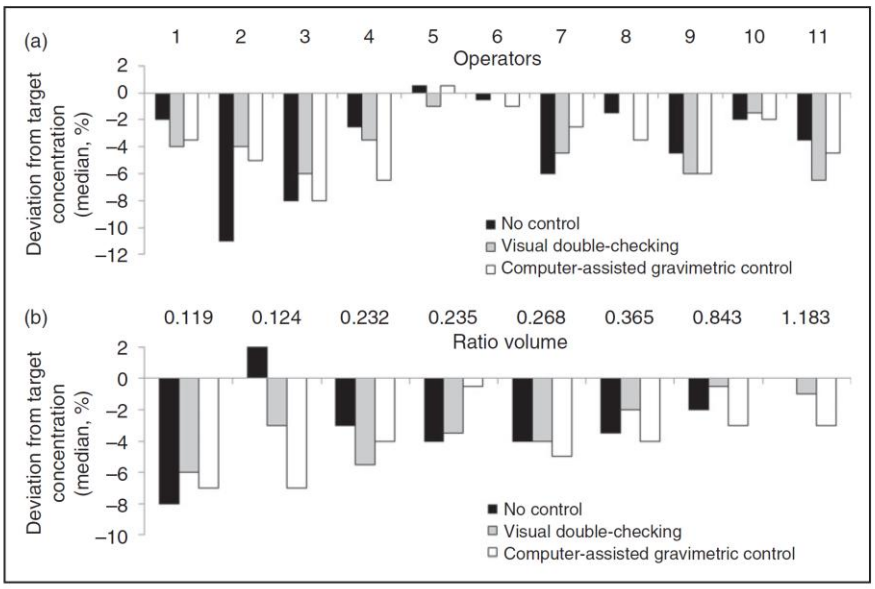


Figure 3. Median values of the deviations from target concentration, by operator (a) and by ratio of active ingredient volume (b) for the three types of control.

The risk that a deviation from target concentration was > 5% (below or above target) varied dependent on the operator, ranging from 12.5% to 87.5% with no control, from 12.5% to 75.0% for sessions using visual double-checking, and from 18.8% to 68.8% for sessions using computer-assisted gravimetric control.

The quantity of active ingredient that had to be withdrawn had no effect on the accuracy of the final preparation. Similarly, the volumes of the final preparations, the active ingredients or the diluent had no effect on the accuracy of the final preparation. The median deviation from target concentration became close to zero when the volume ratio of active ingredient to diluent increased (Figure 3(b)). The risk of a deviation > 5% was lower in preparations with a high volume ratio than in those with low volume ratio: the odds ratios between the highest and lowest volume ratios were 0.20 (95% CI 0.04 to 1.03, $p = 0.054$) for sessions with no control; 0.16 (95% CI 0.03 to 0.71, $p = 0.017$) for sessions using visual double-checking; and 0.11 (95% CI 0.02 to 0.49, $p = 0.004$) for sessions monitored using computer-assisted gravimetric control.

Discussion

Carried out under difficult conditions, in an actual production environment, this original simulation protocol helps provide a better understanding of the reliability of cytotoxic preparations individually compounded by trained operators. It registered a higher frequency of inaccurate preparations than expected, and it highlighted that computer-assisted gravimetric control failed to have a positive impact on the accuracy of the final preparations.

Safety results

No final preparation contained the wrong drug, however, errors during the preparation process occurred in all sessions. Computer-assisted gravimetric control was the only control protocol able to detect all the errors committed. Double-checking by a second operator only caught four out of seven errors—not a surprising result as industrial tests have previously demonstrated that visual inspection by humans was at best 80–90% effective.[32–34] However, in the pharmaceutical field, many professionals still believe in the high reliability of human control and are not sufficiently aware of their limited performance. The present study's results should contribute to the move towards implementing more robust control methods, i.e. not based on human reliability but on automated control.

Computer-assisted gravimetric control seemed to be the most effective means of detecting errors, but the present study did not have the statistical power to definitively demonstrate its superiority—a larger scale study would be needed to confirm this.

Accuracy results

The accuracies of the final preparations were not as good as expected, and none of the three control methods showed its superiority. Whatever the control method, the rate of inaccurate preparations (> ±10%) was around 15%, far above the usual estimated rate of inaccuracies (around 6%[21,22]). This result could partly be a consequence of the experimental design that enforced very difficult working conditions. Operators may already have been tired before they began their working session, simulation materials might have promoted errors and volumes requested were mainly much smaller than doses used in real life.

The main factors influencing accuracy, however, were the operator's skills and the type of preparation. Taken independently, the volumes and the quantities of medication had no particular effects on accuracy, but the ratio between the volume of the drug and the volume of diluents appeared to have a significant impact on accuracy.

Visual double-checking did not improve the accuracy of final preparations. This result was not totally surprising—it is difficult for an operator or a controller to accurately distinguish withdrawn volumes—and many reasons might explain this observation:

- The limited accuracy of syringe volumes and graduations.
- The difficulty in seeing graduations through safety cabinet Plexiglas.
- Time limitation forcing the controller not to slow production and to validate very quickly.
- The task's repetitiveness, which might tend to reduce the monitor's vigilance.

Unexpectedly, computer-assisted gravimetric control was not more efficient. The difficult working conditions may partially explain this, especially the large proportion of preparations with small volume-to-weight ratios. Half of the experimental withdrawals were close to 1.2 g, which is the limit of CATO® software's capacity, whereas only 2.3% of preparations are in this range in the daily practice [internal data]. Moreover, gravimetric control is design to halt the preparation process when a weight is 5% over the expected value, but it seems that an accumulation of small errors at each step of the process can finally lead to inaccurate preparations.

Operators

The human factor is an important one in explaining the lack of accuracy. As expected, a large variability existed

between different operators. Several studies have already highlighted this phenomenon.[35,36] Human errors would certainly diminish if training could simplify and standardize techniques for liquid removal and filling. However, accumulating professional experience does not seem to have a continuous positive impact. Westbrook showed that the risk of serious intravenous medication errors by a population of nurses declined by 18.5% per annum during the first six years of experience, with no additional benefit thereafter.[37]

Preparations

The other factor significantly related to the lack of accuracy was the ratio between the volume of active ingredient and the diluent. The study's hypothesis did not expect this but it can be explained intuitively: the smaller the volume of active ingredient compared to the volume of diluent, the more significant any imprecision in the withdrawn volume of active ingredient will be on the final concentration. In practice, a significant proportion of cytotoxic preparations would be affected by this (vincristine, cytarabine, topotecan, docetaxel, fludarabine, etc.).

Study limits

This study suffers from the usual bias related to simulation settings, but it is very interesting to simulate situations that have no risk of affecting patients. The results should thus be interpreted with caution, as some aspects may have been under- or over-estimated in comparison to real life. They are, nevertheless, undoubtedly useful as they go some way towards a better understanding of human factors and organizational processes.

The study did not have the statistical power to be able to demonstrate a significant impact on the safety of drug preparation. The frequency of error was low (2.5%) and a substantial increase in the number of preparations would be required to detect a significant difference in error rates between different sessions.

We chose to put operators in difficult working conditions in order to facilitate the emergence of error and limit the number of experiments needed for the study. The rate of inaccuracies was certainly higher than that which would be expected in reality, but it did allow us to define a trend, as it did for the risks of errors.

The study was not designed to demonstrate any effect of the type of preparation on accuracy.

All of our measurement and analysis was based on the concentration and not on the total dose. But the volume of syringes was visually checked by our quality control laboratory to decrease the risk of erroneous result.

Conclusion

This study evaluates the real contributions and failures of control systems, even if a new study, with a larger sample size, would be needed to give a definitive answer on the safest control procedures. Each control system was shown to be able to detect some errors, and despite its limited statistical power, our study suggests the superiority of computer-assisted gravimetric control.

None of the control methods tested was able to guarantee an accuracy of $< 5\%$ for the final concentrations of manual preparations and a large inter-operator variability was observed. Surprisingly, gravimetric control did not increase accuracy.

The imprecision possible in individual preparations appears to be a strong argument in favor of moving to standardized doses (dose banding)[38–42] prepared in campaigns or batches. Indeed, this change of paradigm can include robust systems to improve the detection of errors/imprecisions (quality control for batch production) or reduce their occurrence significantly (automation). Emerging automation and robotics technologies should be evaluated in the future under similar conditions, as they hold a significant potential to increase the safety and efficiency of the preparation process. The theoretical advantages related to the elimination of the human factor during critical parts of the process should nevertheless be confirmed in well-designed studies.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Ford CD, Killebrew J, Fugitt P, et al. Study of medication errors on a community hospital oncology ward. *J Oncol Pract* 2006; 2: 149–154.
2. Schulmeister L. Chemotherapy medication errors: descriptions, severity, and contributing factors. *Oncol Nurs Forum* 1999; 26: 1033–1042.
3. Schwappach DL and Wernli M. Medication errors in chemotherapy: incidence, types and involvement of patients in prevention. A review of the literature. *Eur J Cancer Care* 2010; 19: 285–292.
4. Helv PH (ed). *Règles de bonnes pratiques de fabrication des médicaments cytostatiques en petites quantités*. 11th ed., Berne: Swissmedic, 2012, p.1.
5. Helv PH (ed). Règles de bonnes pratiques de fabrication des médicaments en petites quantités. 11 ed. Berne Swissmedic, 2012, p.1.
6. Castiglia L, Miraglia N, Pieri M, et al. Evaluation of occupational exposure to antiblastic drugs in an Italian

C. Performance et automatisation

Qualification and performance evaluation of an automated system for compounding injectable cytotoxic drugs

L. Carrez[1,2], V. Martin[1], A.S. Verrey[1], P. Furrer[2], L. Bouchoud[1], L. Falaschi[1], P. Bonnabry[1,2].

[1] Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

[2] School of Pharmaceutical Science, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland

Corresponding author:

Laurent Carrez, Pharmacy, Geneva University Hospitals, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1211 Geneva 14, Switzerland

Email: Laurent.Carrez@hcuge.ch

Abstract

Purpose: Use of automated systems for the production of cytotoxic drugs will increase in answer to hospitals' needs to rationalise production.

Objectives: This study aimed to evaluate the performance of a PharmaHelp® automated system for compounding injectable cytotoxic drugs.

Methods: The proper functioning of disposables and devices was evaluated. Surface chemical contamination was simulated with a quinine solution. Microbiological contamination and aseptic processes were studied using media-fill tests. Dose accuracy was evaluated using a gravimetric method, in simulation studies and with real products in daily practice. Productivity was calculated by batch of ten IV bags.

Results: No particles or microbiological contamination were detected. Filling was accurate for all the volumes of non-viscous solution studied (97%–103%). Minimum volumes which could be prepared accurately were 2 mL and 5 mL for the non-viscous and viscous solutions, respectively. For 2–5 mL volumes, however, the robot was less accurate than average, and 0%–2% of bags were rejected (deviation > 10%). Average fill deviations were from 0%–3% for 2–5 mL volumes and < 1% for volumes above 5 mL. Average production time for ten bags was 61 ± 11 min, including, 16 ± 5 min (27%) for the automated step.

Conclusion: The automated system was able to produce injectable cytotoxic drugs effectively, delivering appropriate quality and improved safety for staff (less exposure, reduced risk ofmusculoskeletal disorders), with productivity comparable to manual preparations. These results confirmed that such automated systems have the potential to guarantee optimal safety for patients and technicians.

Keywords

cytotoxic drugs, compounding, robot, performance, qualification

Purpose

In 2002, our hospital centralised injectable cytotoxic drug compounding at its pharmacy; this unit now manufactures all cancer therapies known to be carcinogenic, mutagenic and toxic to reproduction. Since 2006, demand for chemotherapies has increased gradually but continuously. The pharmacy prepared 12,554 chemotherapy doses in 2006, and 15,707 in 2017—a 27% increase. With budget constraints preventing the hiring of additional pharmacy technicians, this increase forced processes to be rethought and innovative streamlining solutions to be found. One strategic choice was opting for automated systems and switching some production to standard doses (dose-banding). The reasons were manifold: increase efficiency (anticipate and smooth-out activity across the day)[163], ensure preparation quality (accuracy, robustness, reproducibility by reducing human errors)[156, 164], decrease staff exposure to toxic chemotherapies[156, 158], improve working conditions (reduce fatigue and musculoskeletal disorders) and limit human resources expenditure.

The advent of robotics in chemotherapy is not recent (first published in 1989)[234] but only a few hospitals have actually implemented this technology. Good manufacturing practices require a complete qualification validation of all production equipment, but no specific guidelines exist for automated compounders and literature on qualification and validation methodologies is scarce[159, 163]. This article's purpose is to present the advantages and disadvantages of using automated compounders for the production of injectable cytotoxic drugs through an evaluation of a robot's performance.

Materials and Methods

Description of equipment

The PharmaHelp® oncology compounder (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany) is a recently-developed device designed to produce bags of antineoplastic drugs. It consists of four elements: the server; the pre-processing station with a balance coupled to an RFID scanner and a camera; the production station itself (syringe carousel, pinches and the robot head, coupled to an RFID scanner); and the post-processing station, with a balance coupled to an RFID scanner (see Figure 1).

Figure 1. PharmaHelp® automated compounder: pre-process and production zone

As per current recognised recommendations (US Pharmacopoeia P 797, Swiss Pharmacopeia and SPICS guidelines), the automated system was installed in a Grade C negative air-pressure

cleanroom (ISO 7). The pre-processing and production stations were installed in two Grade A Class III biological safety cabinets (BSC) (ISO 5).

The roles of each element were as follows:

- the server contained all data and the PharmaHelp® software for controlling production steps and recording the audit trail;
- the pre-processing station assigned each drug and each bag to an support with an RFID chip; the software recorded the weight of each item;
- the production station recognised the positions of the different production materials thanks to the RFID tags and produced the cytotoxic drugs bags;
- the post-processing station identified different IV bags thanks to their RFID tags and verified the final weight of the products.

The PharmaHelp® system was able to produce a maximum of ten IV bags in a single run, with a maximum of six different drugs. This was interfaced with our electronic chemotherapy management system, including electronic prescribing, and safety was ensured in four ways: a visual recognition system (camera) and an RFID tag scanner to ensure that the correct drug was in the correct container, a gravimetric check for drug dose accuracy and an electronic record of all production steps.

The process

The PharmaHelp® compounder's manufacturing process consisted of six steps: prescription, material collection, pre-processing, production, post-processing and release of the final product.

a) Prescription step: after determining the patient's treatment protocol, the order was electronically prescribed by medical staff, using software developed in-house (CytoDemande), and then sent to the pharmacy's in-house software (CytoPrepare). Chemotherapies suitable for preparation by PharmaHelp® were selected by pharmacy technicians and sent to the PharmaHelp® server via an interface developed jointly by the manufacturer and our IT department.

b) Material collection step: the PharmaHelp® server printed a list of all the materials to collect for manufacturing the run of chemotherapies. The technician prepared all the

materials and documented each item's batch number using the PharmaHelp® software. Validation of all the information on the collection list was sent to the pre-processing station along with the order.

c) Pre-processing step: the technician prepared the medical devices (supports for vials and bags) and disposables (PharmaVent®, PharmaNeedle®, syringes, caps) needed for preparation by the robot in the pre-processing element's BSC. If necessary, the technician reconstituted the drug vials and inserted the IV lines onto the diluent IV bags. Supports were fixed on each diluent bag, trash bag and vial. Each component was then identified by the camera and weighed by the balance at the same time. The correct identification was then assigned to each component's RFID tag.

d) Production step: the technician inserted a venting needle (PharmaVent®) into the vials and added an admixing needle to the syringe. The syringes were placed on the carousel, and the vials and bags were put in the robot according to their support. The technician verified that the installation was correct and launched the automated production process in the production element's BSC. After automatic recognition of vials and IV bags according to their RFID tags, the robot withdrew the necessary volumes of drugs from the appropriate vials and injected those volumes into the corresponding final IV bags.

e) Post-processing step: each IV bag produced was identified by the RFID tag on its support. Its contents were verified using a gravimetric method, and any deviation between the measured and theoretical weights was calculated.

f) Release step: depending on the parameters selected (up to a 10% discrepancy according to our hospital's good manufacturing practices), the PharmaHelp® proposed either release or rejection of chemotherapy IV bags. Any rejections had to be manually confirmed and documented. The server recorded all the information about every step in the chemotherapy compounding process and transferred it to our in-house CytoTrace software for traceability purposes.

Specific PharmaHelp® materials

Sterile disposables associated with the oncological compounder:

- Luer-Lock 50 mL syringes (Codan, Rodby, Denmark);
- PharmaNeedle® (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, BadHomburg, Germany) large gauge needles (17G) with a sidelight; these reduced chemical contamination (by a factor of ten, manufacturer's data), facilitated the withdraw of liquid at the bottom of vials and were adapted to multiple samples;
- PharmaVent® (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, BadHomburg, Germany) air intakes, equipped with a 1.2 µm removable polypropylene filter and bent at 90° to keep the vial septum available for a filling needle;
- PharmaHelpBag® (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, BadHomburg, Germany) rubbish bags which allowed the elimination of part of the diluent when a bag had to be produced with a fixed volume.

Medical device associated with the oncological compounder:

- Supports equipped with an RFID tag (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, BadHomburg, Germany) for the above vials and bags.

Materials for qualification

Chemical contamination

Vials of quinine dihydrochloride (batch 039556071B, Courtin-Warner Ltd, Lewes, UK) 40 mg/mL.

Accuracy materials

Materials used were: Luer-Lock 1, 3, 5, 10, 20 and 50 mL syringes (BD, Franklin Lakes, USA); 18G (1.2_40 mm) and 22G (0.7_30 mm) needles (Terumo, Leuven Belgium); 100 mL vials of NaCl or water for injection (Fresenius-Kabi, Bad-Homburg, Germany); 50, 100, 250, 500 mL NaCl and glucose bags (Sintetica SA, Mendrisio, Switzerland); two precision Sartorius Cubis MSE model MSE2203S-1CE-DR balances (d = 0.001 g, e = 0.01 g), max 2200 g, min 0.1 g (serial numbers 34005447 and 34005446), and one precision Mettler Toledo ME2002 balance (d = 0.01 g, e = 0.1 g), max 2200g, min 14.0 g (serial number B514793273).

Methods

The method was designed so as to provide a standard qualification master plan, transferable to any oncological compounder.

The key to qualification and validation exercises is to provide a high level of documentary evidence that both equipment and processes conform to quality and safety standards.

Qualification of pharmaceutical[235-237] equipment involves the following:

- Installation qualification (IQ) verifies that equipment has been properly installed, in accordance with manufacturers' recommendations and in an environment suitable for its intended purpose.
- Operational qualification (OQ) is done to provide a high degree of assurance that the equipment functions as intended and to determine whether the entire system operates as an integrated whole.
- Process performance qualification (PQ) verifies that the system is repeatable and consistently produces a quality product.
- Process validation uses an experimental approach to verify that the equipment's performance, in its normal operating environment, is consistently exactly as specified in the user requirements specification.

The present article focuses on elements of particular interest to hospital pharmacists: chemical accuracy, surface contamination, microbiological validation of the process and productivity.

<u>Process qualification and validation</u>

Process validation tests were performed in real operational conditions, following the manufacturing process, from electronic prescribing to release of the preparation.

Chemical accuracy

Any deviations from target measured at greater than ± 3%, ± 5% and ± 10% were reported and discussed.

These limit values were inspired by the following sources:

- ± 3% is the accuracy recommended by the International Electrotechnical Commission for highly accurate infusion pumps—although our robot is not considered an infusion pump, it nonetheless has very similar characteristics[238];
- ± 5% is, in clinical practice, the usual limit of dose variation recommended for high-risk drugs[204];
- ± 10% is the maximum variation in dose permitted in production by the European Pharmacopoeia[239] and Swiss Good Manufacturing Practices.

From these regulatory data, the following precision acceptance criteria (user specifications) were defined:

- for non-viscous finished products with a volume less than or equal to 5 mL, a dose deviation of ± 5% (95% CI) from the prescribed dose is tolerated,
- for non-viscous finished products with a volume greater than 5 mL, a dose deviation of ± 3% (95% CI) from the prescribed dose is tolerated,
- for viscous finished products, a dose deviation of ± 5% (95% CI) from the prescribed dose is tolerated.

Accuracy was defined as the value of the relative error, that is ((measured dose minus prescribed dose) / prescribed dose). The measured dose was calculated by the weight difference between the IV bag before and after chemotherapy or NaCl 0.9% injection; it was based on specific gravity. If those weights are known, therefore, it is possible to accurately ensure the amount and type of anticancer drug injected into the bag in preparation.

Accuracy in operational qualification (OQ)

These steps involved only the robot processes without connection to the prescription software, CytoDemande. Six batches of ten test-preparations with different admixing volumes (2–250 mL water for injection in NaCl 0.9% bags) were programmed directly into the robot. These batches were prepared for three of our manufacturing conditions: withdrawal of diluents (cytotoxic preparation with a fixed final volume), and injection volume in production in series (fixed dose, simulation of dose-banding) and production by

range (escalating dose, simulation of individual dose). Balances had been calibrated and each weight was controlled using an independent Mettler Toledo balance.

Accuracy in the performance qualification (PQ)

These steps involved all the processes of chemotherapy production, integrated from prescription to delivery of the final product. Two types of solutions were tested: non-viscous and viscous solutions. For the non-viscous solution, three batches of ten test-preparations were prepared over three different days, under routine working conditions, with different admixing volumes (2–250 mL water for injection in NaCl 0.9% bags) for two of our manufacturing conditions: injection volume in production in series (fixed dose, simulation of dose-banding) and production by range (escalating dose, simulation of individual dose). Balances had been calibrated and each weight was controlled using an independent Mettler Toledo balance. For the viscous solution, twenty vials of paclitaxel-like solution were prepared. Each vial contained 50 mL of a solution composed of 57% w/w macrogol ricinoleate (Cremophor® EL kindly donated by Impag AG Switzerland) 43% w/w ethanol[240, 241]. Viscosity was measured using a digital viscometer (Rheostress 1 Haake, Germany, titanium cone plane geometry, D = 60 mm, 1°) and was close to 27 MPa, as described by the manufacturer of paclitaxel (Taxol®). Three of the robot's parameters were tested for the withdrawal: the normal, oily and syrupy settings.

Preparation for patient care

During a six-month reporting period, the number of production runs processed and bags produced, as well as results for accuracy, were assessed by analysing the data collected by the device's software.

Chemical contamination

Surface contamination

- Quinine test

The quinine test aimed to get a risk assessment of working environment contamination after production. This was carried out in two steps: a technician reconstituted 200 mg quinine

vials with 5 mL water for injection and used them as raw material for production by the automated PharmaHelp® system. At the end of production, quinine spots were revealed by exposure to UV light and counted. Their sizes were measured on the floor of the processing BSC, IV bags, syringes and supports, as described by Sadeghipour et al.[242]. This experiment was repeated with three different batches, on three different days, with three different technicians.

Microbiological validation

- Media fills

Three media fills were carried out on each of three consecutive working days using the PharmaHelp®. Worst-case conditions were applied in two runs out of three:

- during filling in the second run (worst-case A), the technician stopped the robot by triggering the hand alarm detector;
- during filling in the third run (worst-case B), the technician stopped the robot and ventilation for 1 min.

The media-fill test was done in two parts. First, a trained technician transferred tryptone soya medium from flasks to sterile vials in an aseptic environment, following good manufacturing practices. This was done manually in the pre-processing BSC. Next, the PharmaHelp® robot, in the processing BSC, injected 41.5 mL of Casein Soya digest medium (Ph Eur) into ten IV bags of 50 mL 0.9%. Then, an air volume of 10 mL was withdrawn from the grade A environment of the isolator and manually added into each IV bag.

According to European Pharmacopoeia specifications (section 2.6.1), bags filled with media and vials were then incubated for 7 days at room temperature and then 7 days at 32.5°C. Possible results were *contaminated* or *uncontaminated*.

Productivity

The total time needed for the pre-processing, processing and post-processing steps was assessed. Three production runs were processed on three different days by different staff members. Experimental conditions were defined from the most frequently found real production situations. The tests focused on:

- volume injected: 3–50 mL of injected volume of chemotherapy.
- different molecules used: 1 to 5 different molecules per run;
- number of vials: 3 to 7 vials per run;
- final number of preparations: ten IV bags.

Three steps were monitored:

- pre-processing: disinfection and transfer of materials into the input aseptic production transfer airlock, gloving, transfer of materials to the workbench, handling of materials on the workbench, bag filling and connecting the IV tubing;
- processing: automated withdrawal and injection of medical products into the IV bag;
- post-processing: gravimetric-based checking, labelling and final delivery.

Productivity measurements did not include any withdrawals of diluent solution. Results were compared to the average times for manual preparations, carried out using a gravimetric system (CATO®, BD) in a class III BSC. Manufacturing time comparisons measured one automated ten-preparation run with the robot versus ten manual preparations carried out in July 2016.

Statistical analysis

Descriptive statistics (mean, median, standard deviation (SD) and 95% confidence intervals (95% CI)) and simple analyses ($\chi 2$ tests) were conducted. A p-value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results

Qualification and validation of the automated PharmaHelp® system took place from May 2015 to July 2016.

Qualification/validation of the process

Chemical accuracy

Accuracy (OQ)

For both the series (dose banding, N = 90) and individual doses (N = 60), the injected volumes of 5–250 ml were highly accurate (trueness and precision), with deviations and SDs ≤ 1%. Volumes from 2–5 mL were less accurate, with deviations between 1% and 3.4%, and SDs between 1.3% and 3.5%. An underfill trend was observed for the injected volume.

For withdrawn volumes (N = 60), volumes from 5–250 mL were also highly accurate (trueness and precision); deviations and SDs were ≤ 1%. Volumes from 2–5 mL had a lower trueness with deviations between 1% and 3.9%, and an overfill trend was observed.

The 2 mL withdrawal volume for individual doses was the only one outside of specification (relative error ± 95% CI > 5%). The automated system thus met our specifications for other volumes from 2–250 mL, even though some rejections (0%–3%) were detected for the first bag in series involving small volumes (2–5 mL) (See Figures 2, 3, 4 and 5).

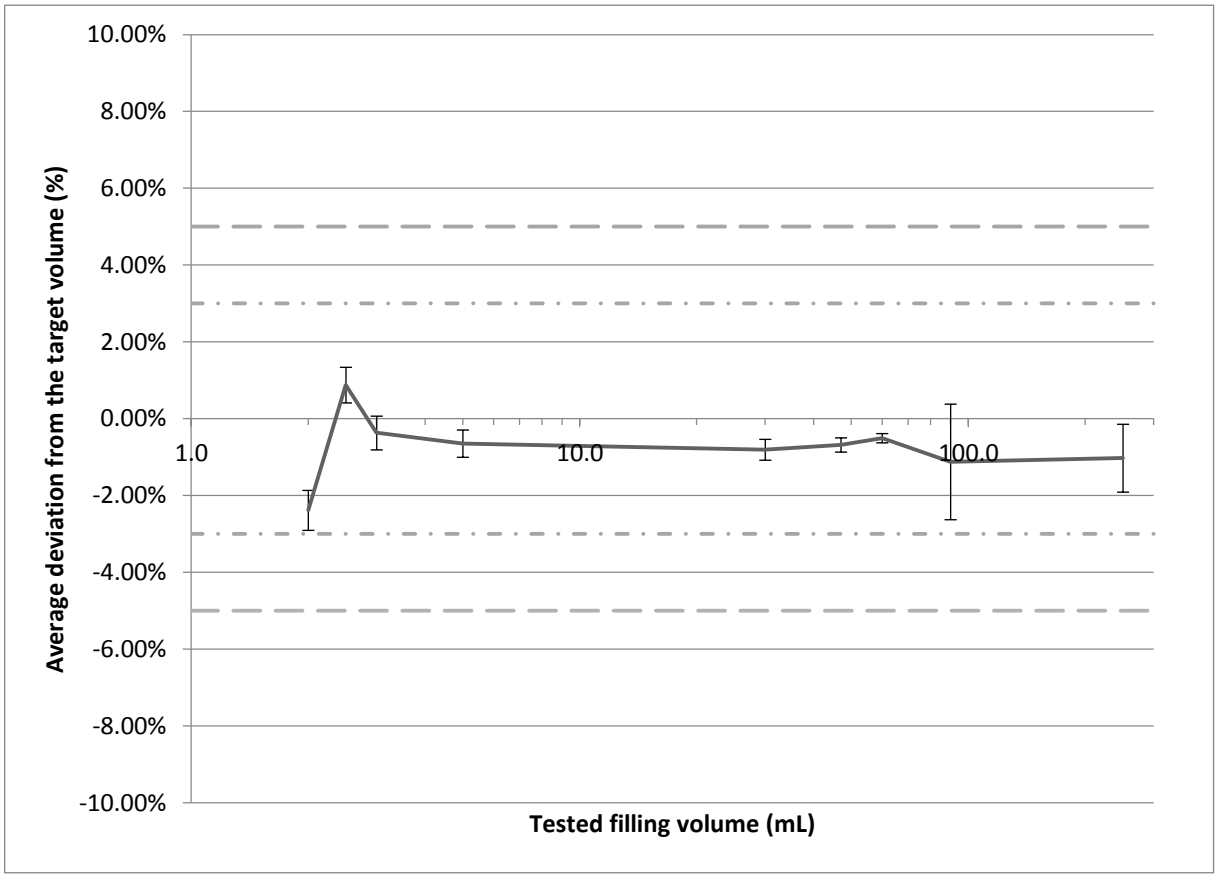


Figure 2. Filling accuracy (relative error± 95% CI) of the PharmaHelp® automated compounder, for individual doses carried out for operational qualification (6 batches of 10 bags, N = 60 IV bags)

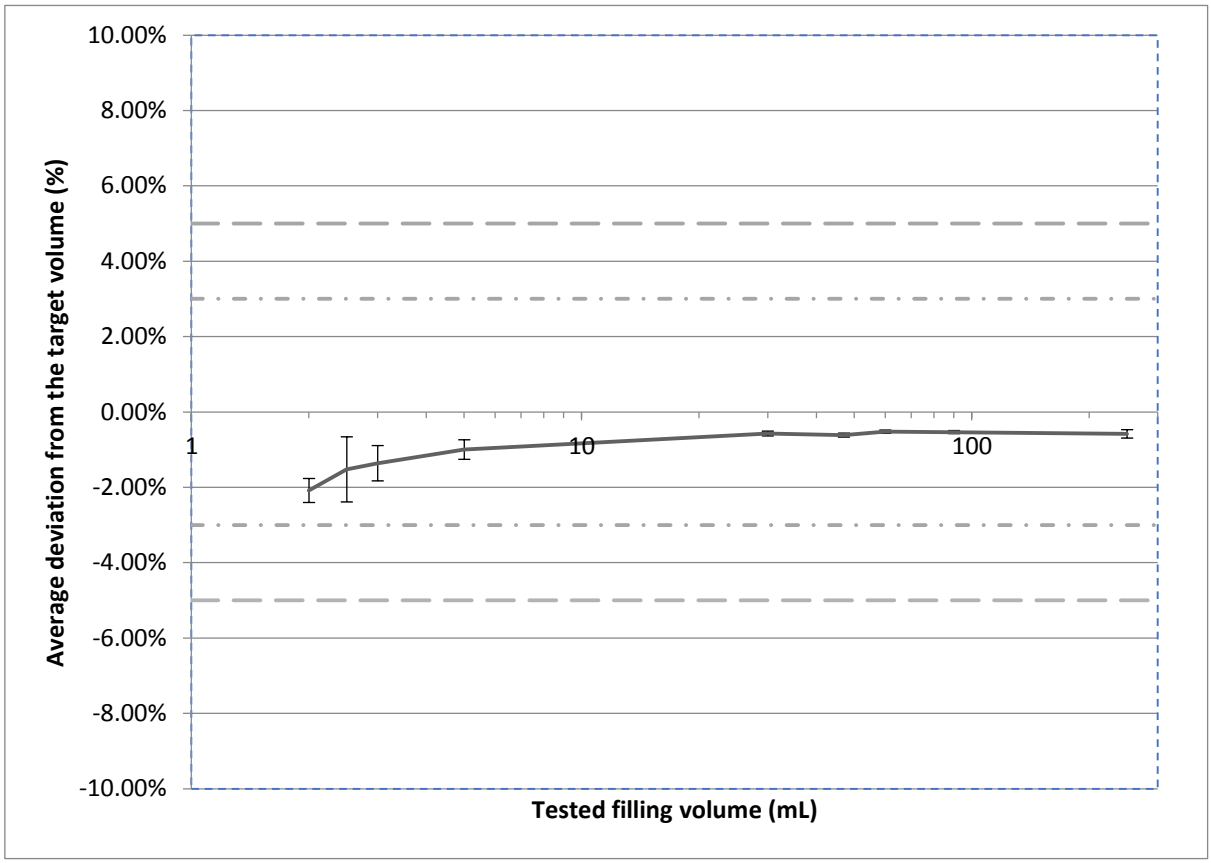


Figure 3. Filling accuracy (relative error± 95% CI) of the PharmaHelp® automated compounder, for a series (standard doses or dose banding) carried out for operational qualification (9 batches of 10 bags by tested volume, N = 90 IV bags)

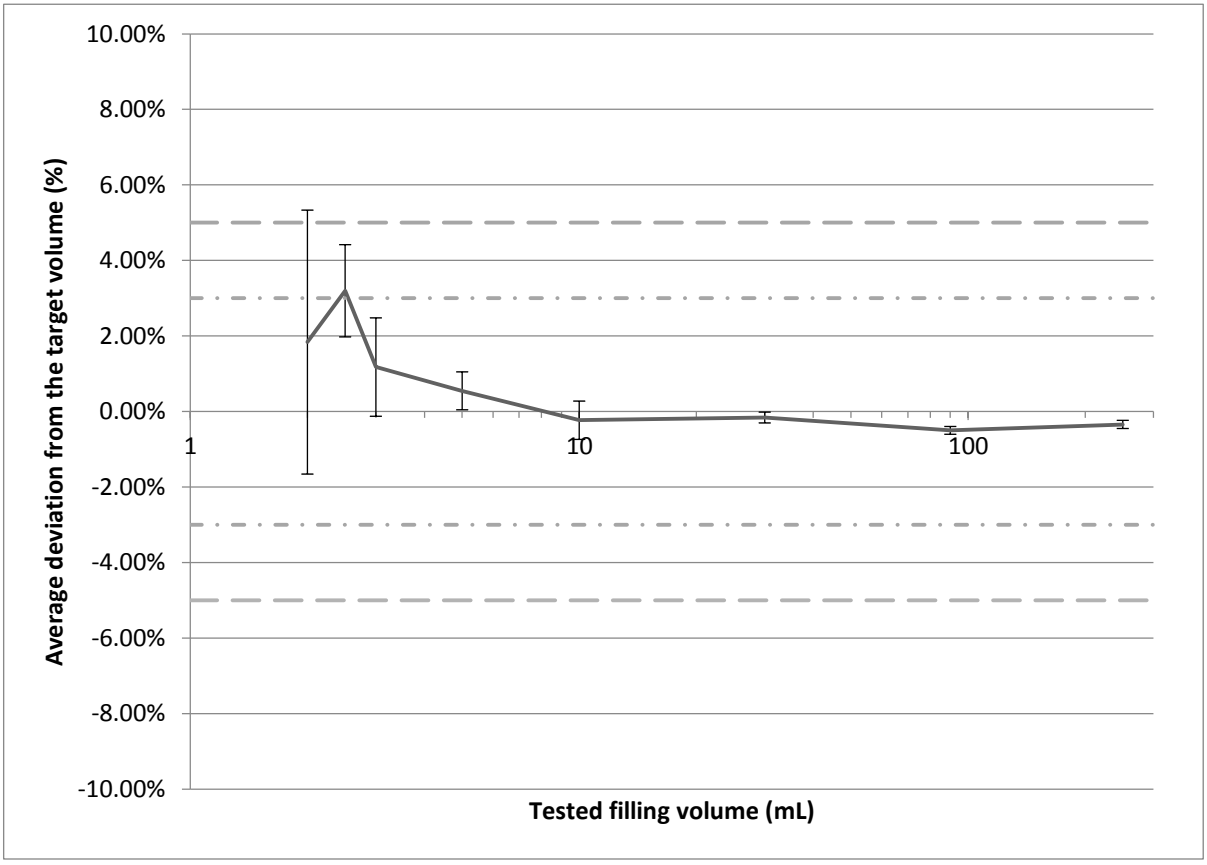


Figure 4. Filling accuracy (relative error± 95% CI) of the PharmaHelp® automated compounder, for withdrawn volume of individual doses carried out for operational qualification (6 batches of 10 bags, N = 60 IV bags)

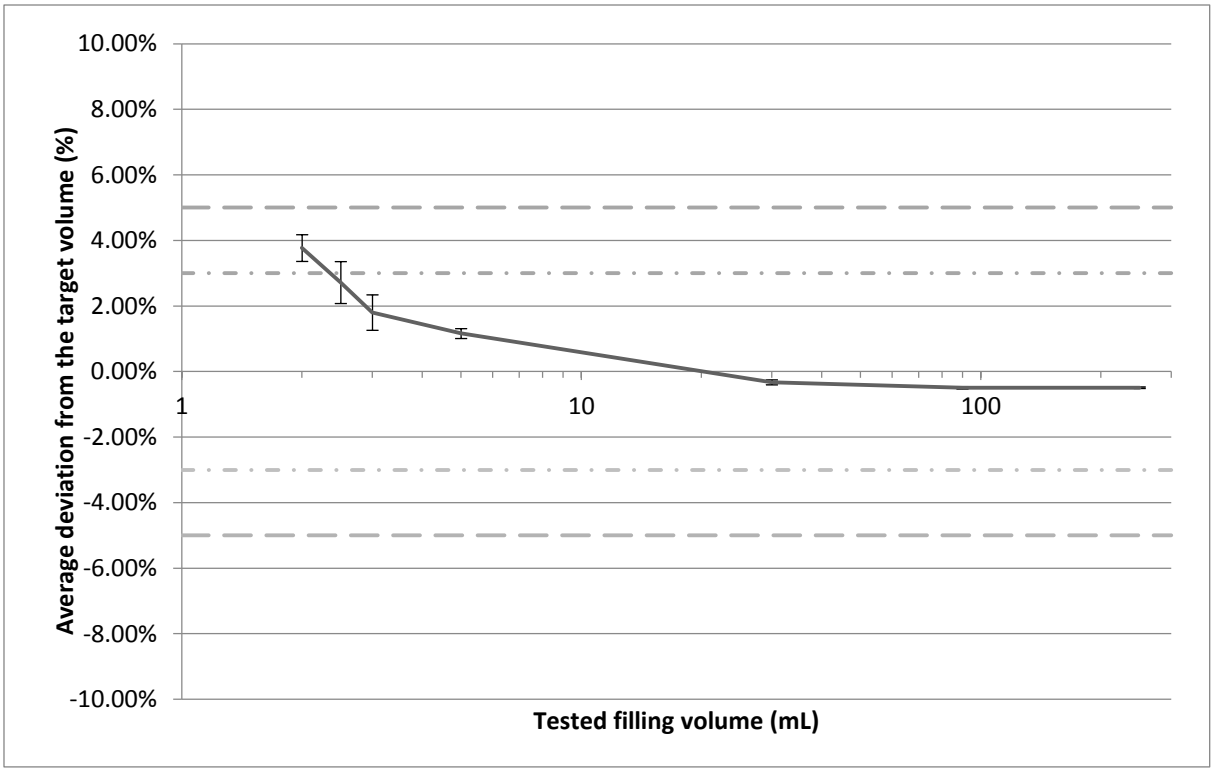


Figure 5. Filling accuracy (relative error± 95% CI) of the PharmaHelp® automated compounder, for a series of withdrawn volumes (standard doses or dose banding), carried out for operational qualification (6 batches of 10 bags, N = 60 IV bags)

Accuracy (QP)

Non-viscous solution

For the series (dose banding, N = 90) and individual doses (N = 60), the results were similar to those for the operational qualification. Filling was true for all the studied volumes (97%–103%).

The automated system met our specifications for volumes from 2–250 mL. The 2 mL volume for individual doses was the only one to be above the ± 3% of deviation (but under ± 5%). For other volumes from 2–250 mL, the relative errors ± 95% CI were under ± 3% (see Figures 6 and 7).

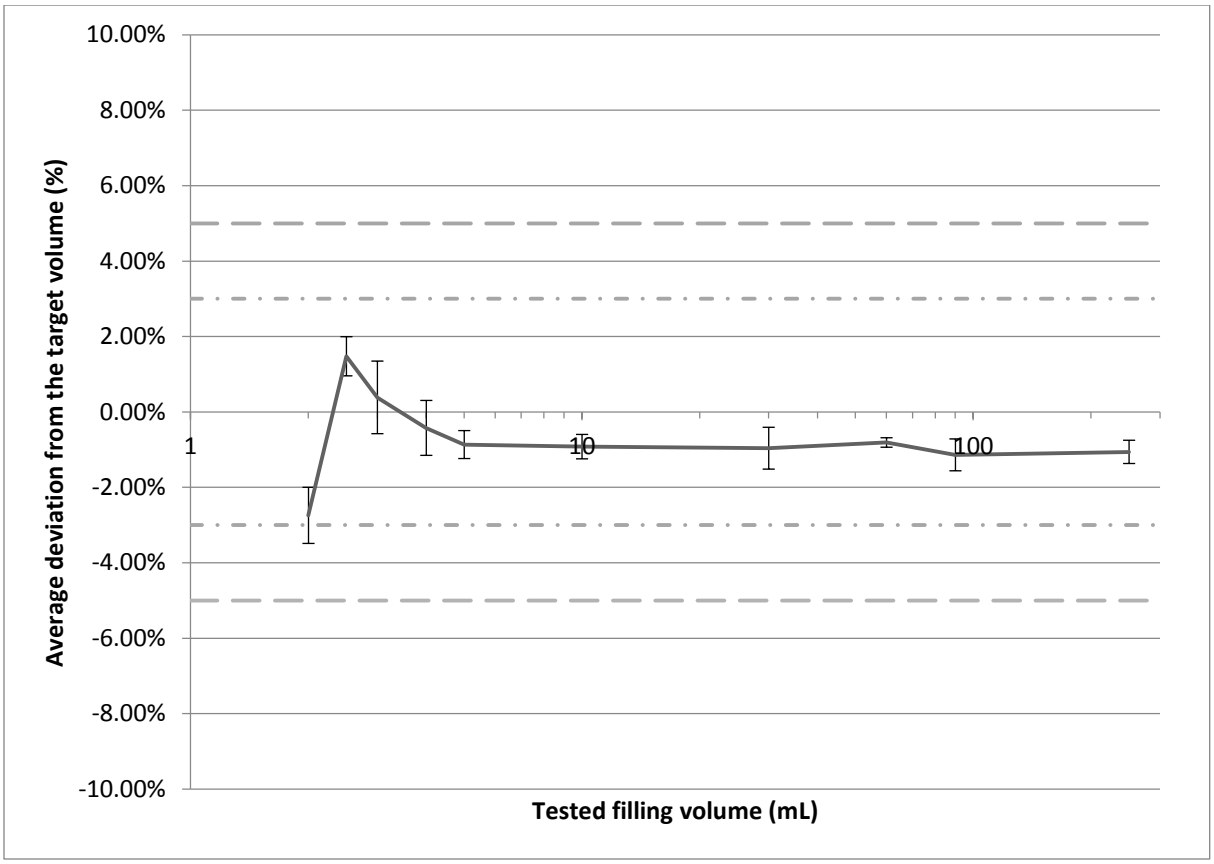


Figure 6. Filling accuracy (relative error± 95% CI) of the PharmaHelp® automated compounder, for individual doses carried out for performance qualification (9 batches of 10 IV bags, N = 90 IV bags)

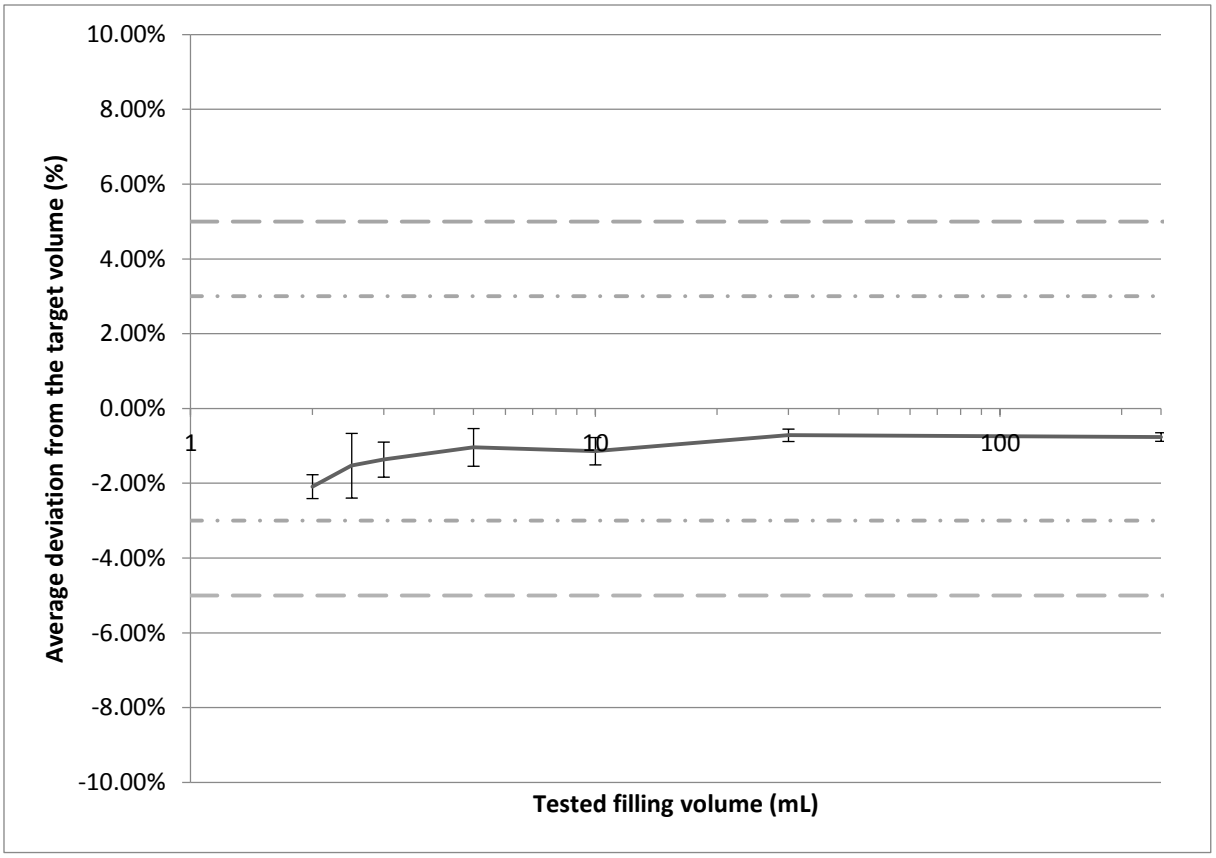


Figure 7. Filling accuracy (relative error± 95% CI) of the PharmaHelp® automated compounder, for a series (standard doses or dose banding) carried out for performance qualification (9 batches of 10 IV bags by tested volume, N = 90 IV bags)

Viscous solution

For the series (dose banding, N = 45) and individual doses of viscous solution (N = 36), injected volumes from 2–250 mL were less true (96%–102%) and accurate than for the non-viscous solution.

For series, both deviations and SDs were ≤ 1% for volumes from 5–250 ml. Volumes from 2–5 mL were less accurate, with deviations between 3.9% and 5.8% and SDs between 2.1 and 10.

The relative error ± 95% CI was above ± 5% for volumes less than 5 mL. The relative error decreased to below the limit of ± 5% for volumes from 5–250 mL. The automated system thus met our specifications for volumes from 5–250 mL in the series (See Figures 8 and 9).

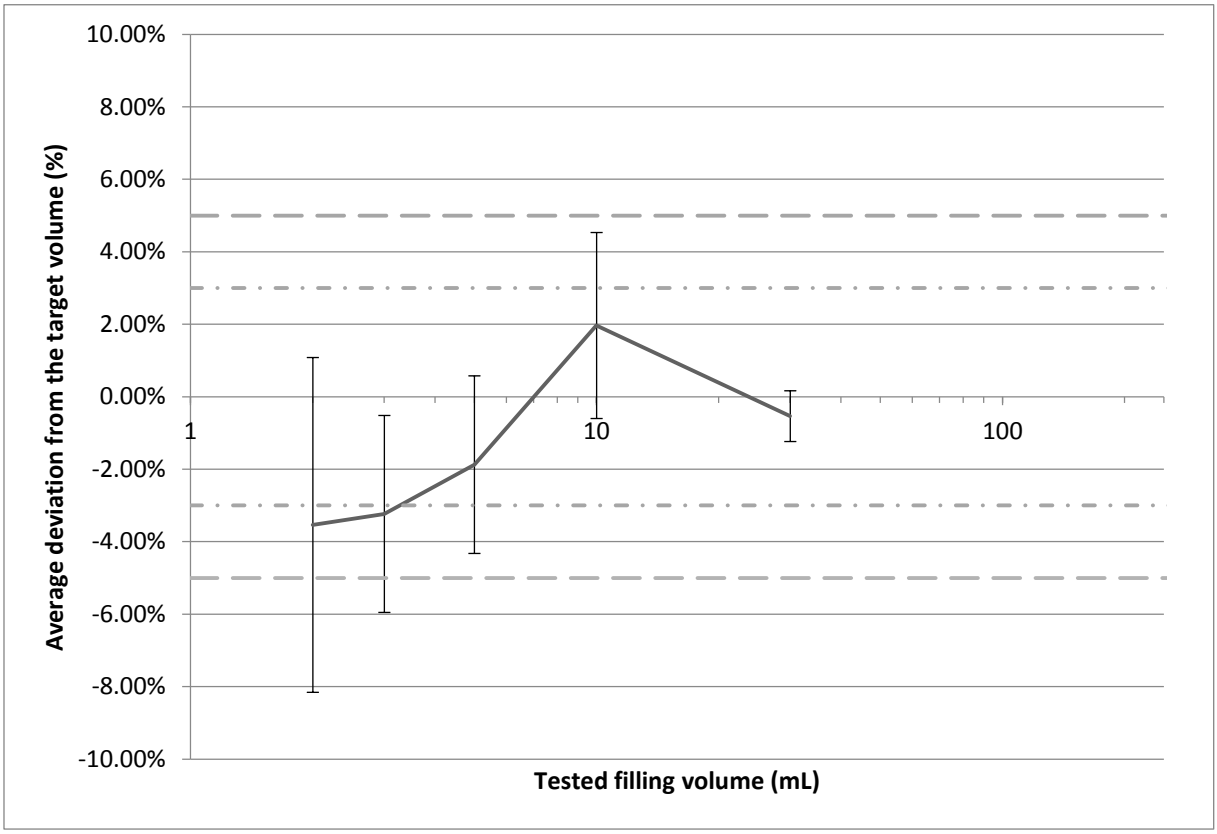


Figure 8. Filling accuracy (relative error± 95% CI) of the PharmaHelp® automated compounder, individual doses of a viscous product carried out for performance qualification (9 batches of 4 IV bags, N = 36 IV bags)

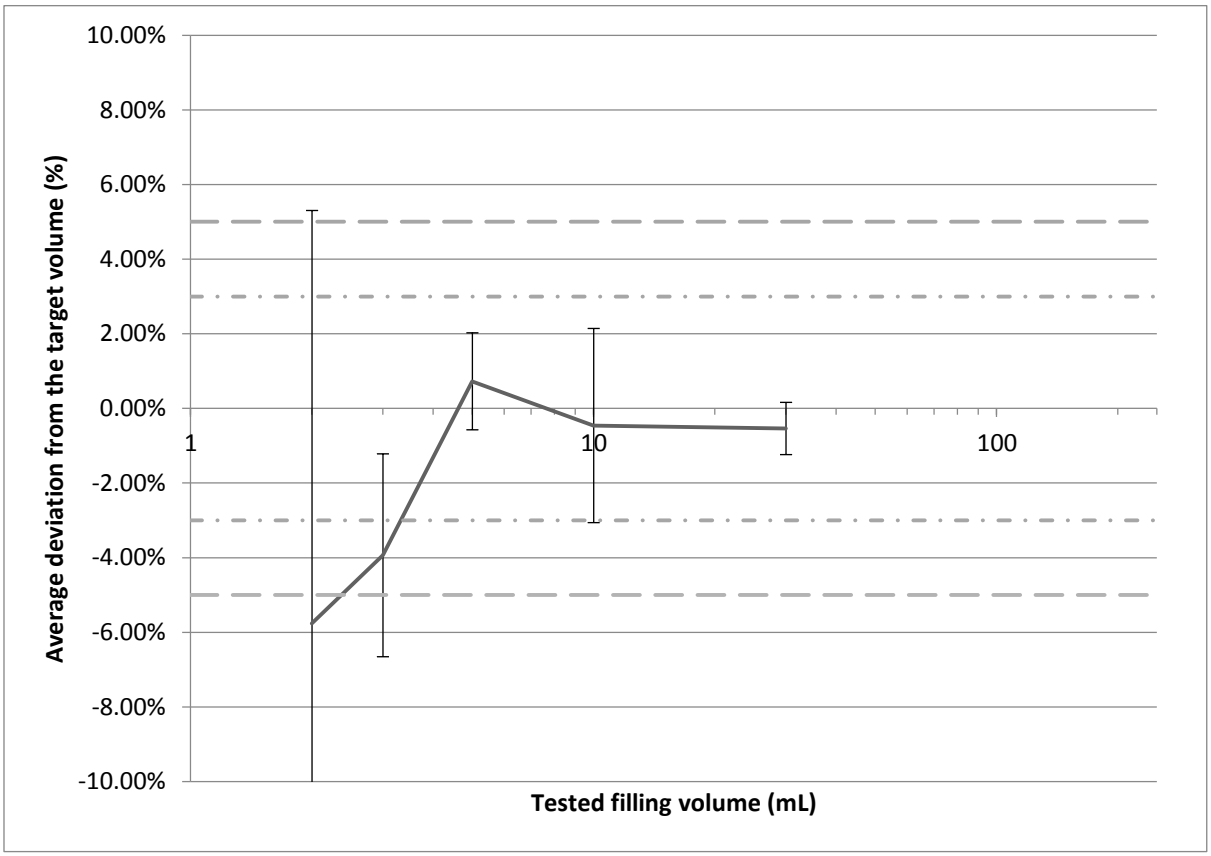


Figure 9. Filling accuracy (relative error± 95% CI) of the PharmaHelp® automated compounder, for a series (standard doses or dose banding) of a viscous product carried out for performance qualification (9 batches of 5 IV bags by tested volume, N = 45 IV bags)

Preparation for patient care

Between June 2016 and June 2017, 1342 preparations were produced (135 runs). On average, ten preparations per run were processed. Ten runs were excluded from the evaluation because they were not completed, either due to technical problems or errors by technicians. Depending on the daily number of prescriptions, staff and the molecules available on the automated system, between one and four runs were performed per 8 h working day.

Of all preparations, 47.8% showed a weight deviation of < 1% from the target dose, 37.3% displayed a deviation from 1%–3%, 9.5% deviated from 3%–5%, 3.66% deviated from 5%–10% and 1.72% of preparations were outside of our defined acceptable range, at > 10% deviation.

Chemical contamination

Surface contamination

Neither volatilisation nor contamination of isolator surfaces was observed from the 90 bags produced. Only one contamination related to the operation of the automated system was detected. This was a very low contamination (spots < 3 mm) but a relatively frequent one (11%). The contamination corresponded to the formation of a drop on the body of the needle when the robot withdrew the syringe and a low level of contamination of the septum at the injection port to the final bag was observed in some situations.

Following this experience, the pharmacy chose to place caps at the bag's injection septum and to install absorbent protection mats to prevent contamination in case of technician error.

Microbiological validation

No microbiological contamination (N = 90) was visible in any of the bags or vials, even after incubating for 7 days at room temperature and a further 7 days at 32.5°C.

Productivity

Total average processing time was assessed as taking 61 min (95% CI ± 11 min), including 16 min (95% CI ± 5 min) for the automated production process (see Table 1).

Table 1. Average time for production of a batch of ten IV bags (N = 90 runs)

	Mean (± 95% CI)	**SD**
Type of process		
Pre-process	18 min 30 s (± 1 min)	1 min 17 s
Process	16 min 40 s (± 5 min)	6 min 23 s
Post-process	20 min 35 s (± 5 min)	6 min 21 s
Time for production	55 min 44 s (± 11 min)	14 min 00 s
Time for production including	60 min 44 s (± 11 min)	14 min 00 s

robot-head initialisation

Because the manual pre-processing and post-processing steps can be performed while the automated production run of another batch is taking place, production time could be shorter still if more than one run were to be made, and this would create an efficiency gain. In comparison, the assessment of the manual gravimetric-based preparation of one bag (mean preparation time assisted by computerised gravimetric verification, in July 2016) and extrapolation to ten bags, as described above, led to a result of 63 min. The production steps alone (drug withdrawal from the vial and admixture into the bag) took 30 min.

Productivity differed according to admixing volume. The injection time measurement test revealed a linear relationship between the admixing volume and time ($y = 72879 x -233.27$, $R^2 = 0.9952$). The admixing times for volumes from 2–1000 mL took from 5–23 min for ten IV bags.

Discussion

Few data are available on the qualification of automated systems for injectable cytotoxic compounding. The performance requirements of these emerging technologies are not defined by regulations. However, as pharmacists in industry would do, hospital pharmacists have to define the specifications of the end-product manufactured by the automated system in order to deliver a drug that complies with strict medical regulations and clinical needs. Using these data, pharmacists have to determine acceptability criteria and identify which essential checks are required to qualify the equipment to design a manufacturing process suitable for routine manufacturing. The automated system must consistently deliver a product that meets its pre-defined level of quality and clinical needs. The PharmaHelp® device is comparable to precision pump systems. We were therefore able to rely on standards for medical devices [238], particularly precision pumps, to qualify this chemotherapy drug production machine. The number of production repetitions necessary to obtain statistically significant results is still debated. However, the consensus in the field of equipment qualification is that a minimum of three repetitions should be performed and that they must all be within the set specifications to validate the test.

Electronic prescriptions were transferred to the pharmacy production software via an interface, and this method proved effective. An interface with an Enterprise Application Integration (EAI) linked to our prescription software offered a one-click transfer of selected production items and the possibility of switch between manual production, assisted by computerised gravimetric control (CATO®), and the automated system. In case of a problem, this allowed us to transfer the same prescription to another production process while maintaining full traceability.

Contamination due to the robot's activity was considered very low. It was limited to the injection syringe's needle and the IV bag's drug injection port. Contamination events such as spillage did occur during the quinine test of the PharmaHelp® device, but their main cause was a lack of attention and mistakes by technicians during loading—the robotised process itself was not involved. These vents were therefore not notified in the results.

The dose accuracy of the chemotherapies manufactured by the automated system was excellent, with an SD < 1% for volumes from 5–250 mL and met with our specifications. These results would be better than those for manual preparation, where significant intra-

and inter-technician variability in dose accuracy can be observed; the median deviation from target concentrations in manual preparation varied significantly ($p < 0.001$) from -6.5% to 0% [221]. These results confirmed those of the first studies on compounding robots[159, 164, 165].

For volumes from 2–5 mL, the automated system's accuracy was satisfactory but could be improved. The dose accuracy met with our specifications, except for viscous molecules. The automated system was less accurate for 2–250 mL volumes, and from 0% to 2% bag rejection was observed, depending on the run. Greater deviations were mostly associated with the filling of the first IV bag in a drug run and/or with particular drugs like paclitaxel, irinotecan, cyclophosphamide, etoposide phosphate. This could be explained by the aspiration of an excessive dead-air volume into the filling syringe—despite a special suction needle (PharmaNeedle®) which prevents air being drawn up—and adjusting some software parameters, like the theoretical dead-air volume and the speed of syringe filling, may remedy this problem. There were multiple other possible causes: highly viscose drugs (e.g. irinotecan), very oily drugs (e.g. paclitaxel), and powdered or lyophilised drugs (e.g. etoposide), which first need to be reconstituted. Although potential solutions have been proposed for solving problems of inaccuracy with highly viscose and oily drugs (vials with two air intakes, slower syringe filling), how to deal with reconstituted drugs is still being studied (the possibility of using a dispensing pin with the automated system in the future). Nevertheless, since the first generations of chemotherapy compounding robots[243] the technology has made much progress in terms of accuracy and robustness, and it can now be used in daily practice.

Using the robot was simple and easy to learn, but required training and significant support for the pharmacy team at the beginning of its implementation[162]. The development of foolproof devices and alarms would improve the identification of any mistakes—alarms to inform the technician of a wrong or wrongly positioned receptacle, for example. Indeed, IV bags were not automatically checked during pre-processing, but scanning coupled to the balance is currently in development. Other problems were the choice and checking of IV tubing; no tubing check occurred with the robot despite some chemotherapy drugs requiring specific IV tubing: DEHP-free (paclitaxel), PC-free (busulfan), opaque (dacarbazine), with (pemetrexed) or without a 0.22 µm filter (albumin- paclitaxel). The automated compounding device has similar safety and traceability capabilities to computerised gravimetric checking

(CATO®), but it seems to improve quality by decreasing dose variability, preventing musculoskeletal disorders[155] and reducing staff exposure[156, 158].

Although Seger and al.[157] showed that mean drug preparation time increased by 47% on moving to a fully automated robotic approach from manual compounding, the automated PharmaHelp® system did not seem to waste or save time[159]. Time savings could be expected if several consecutive runs and standard doses were made involving only one drug. In this case, the device only requires one syringe and can prepare several admixtures with one withdrawal of the drug, limited only by the volume of the syringe (60 mL), and thus reducing the time necessary to compound ten bags. For this reason, the PharmaHelp system is a very promising one for optimising the preparation of bags when dose-banding.

Setting up the vials, validating new molecules and training technicians took time and did not allow the robot to be used to its full potential immediately. In addition, production directly into syringes and infusers still requires development and is not currently possible. Nevertheless, the number of chemotherapies prepared in our pharmacy increases every month.

Conclusion and perspectives

Qualifying an automated system for the preparation of injectable cytotoxic drugs required the verification of several important points: the microbiological safety and accuracy of the doses delivered are particular weak points in the process, which could lead to misuse or a safety failing. The qualification process was complex and time- and resource-consuming; however, it was, of course, mandatory to ensure the safe use of this device.

The automated PharmaHelp® system, in its biosafety cabinet version, was capable of producing antineoplastic drugs of an appropriate product quality and safety, as well as ensuring optimal protection for staff (less exposure and fewer musculoskeletal disorders) and the environment (low contamination).

However, significant technician training is necessary for the proper functioning of this type of equipment. Productivity gains were only proven in the case where several consecutive runs were produced. The present study concludes that the automated PharmaHelp® system is most efficient and suitable for the preparation of dose-banded drug doses for volumes from 2–250 mL with non-viscous solutions and for volumes from 5–250 mL with viscous solutions. This emerging technology is undeniably promising, even though it still requires developments that can offer broader production possibilities (syringes and infuser pumps).

References

1. Palma E, Bufarini C. Robotized compounding of oncology drugs in a hospital pharmacy. Int J Pharm Compd 2014;18:358-64.

2. Masini C, Nanni O, Antaridi S, et al. Automated preparation of chemotherapy: quality improvement and economic sustainability. Am J Health Syst Pharm 2014;71:579-85.

3. Sessink PJ, Leclercq GM, Wouters DM, Halbardier L, Hammad C, Kassoul N. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. J Oncol Pharm Pract 2015;21:118-27.

4. Schierl R, Masini C, Groeneveld S, et al. Environmental contamination by cyclophosphamide preparation: Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECAchemo. J Oncol Pharm Pract 2016;22:37-45.

5. Cote DD, Torchia MG. Robotic system for i.v. antineoplastic drug preparation: description and preliminary evaluation under simulated conditions. Am J Hosp Pharm 1989;46:2286-93.

6. Schoening T, Artes A, Ehmann M, Mertens M, Ober M, Hoppe-Tichy T. Semiautomated aseptic preparation of patient-individual antineoplastic intravenous solutions: first experiences in a German hospital pharmacy. European Journal of Hospital Pharmacy 2015.

7. Berry IR, Nash RA. Pharmaceutical process validation. International 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 2003.

8. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7A. In: ICH, ed. current Step 4 version2000:43.

9. Annex 4 Supplementary guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP): validation. In: WHO, ed. Technical Report Series, N°937. Geneva, Switzerland2006:72.

10. Commission IE. Medical electrical equipment - Part 2-24: Particular requirements for the basic safety and essential performance of infusion pumps and controllers. In: Commission IE, ed. IEC 60601-2-24:2012. Geneva, Switzerland2015:40.

11. Bardin C, Astier A, Vulto A, et al. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference. Ann Pharm Fr 2011;69:221-31.

12. santé Dedlqdmedse. European pharmacopoeia. In: Conseil de lE, ed. Strasbourg: DEQM; 2007.

13. Tian J, Stella VJ. Degradation of paclitaxel and related compounds in aqueous solutions III: Degradation under acidic pH conditions and overall kinetics. J Pharm Sci 2010;99:1288-98.

14. Tsukiyama I, Takeuchi M, Abe F, et al. De-alcoholization of paclitaxel injection for clinical application. Anticancer Res 2011;31:4339-46.

15. Sadeghipour F, Lorenzini KI, Ziewitz C, Dobrinas M, Fleury M, Bonnabry P. Chemical contamination during the preparation of cytotoxics: validation protocol for operators in hospital pharmacies. J Oncol Pharm Pract 2013;19:57-64.

16. Carrez L, Bouchoud L, Fleury-Souverain S, et al. Reliability of chemotherapy preparation processes: Evaluating independent double-checking and computer-assisted gravimetric control. J Oncol Pharm Pract 2017;23:83-92.

17. Iwamoto T, Morikawa T, Hioki M, Sudo H, Paolucci D, Okuda M. Performance evaluation of the compounding robot, APOTECAchemo, for injectable anticancer drugs in a Japanese hospital. J Pharm Health Care Sci 2017;3:12.

18. Nurgat Z, Faris D, Mominah M, et al. A three-year study of a first-generation chemotherapy-compounding robot. Am J Health Syst Pharm 2015;72:1036-45.

19. Yaniv AW, Orsborn A, Bonkowski JJ, et al. Robotic i.v. medication compounding: Recommendations from the international community of APOTECAchemo users. Am J Health Syst Pharm 2017;74:e40-e6.

20. McLeod M, Zochowska A, Leonard D, Crow M, Jacklin A, Franklin BD. Comparing the upper limb disorder risks associated with manual and automated cytotoxic compounding: a pilot study. European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice 2012;19:293-8.

21. Seger AC, Churchill WW, Keohane CA, et al. Impact of robotic antineoplastic preparation on safety, workflow, and costs. J Oncol Pract 2012;8:344-9, 1 p following 9.

D. Performance et réorganisation de l'unité de chimiothérapie par une démarche Lean-Healthcare

Impact of a lean approach on the organization of a cytotoxic preparation unit.

Running title

Lean in cytotoxic preparation

Authors: L. Carrez[1,2], V. Martin[1], M. Jermini[1,2], V.Malet[3], L. Bouchoud[1], L. Falaschi[1], P. Bonnabry [1,2].

[1] Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

[2] School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland

[3] Direction of finances, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

Corresponding author:

Laurent Carrez, Pharmacy, Geneva University Hospitals, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1211 Geneva 14, Switzerland

Email: Laurent.Carrez@hcuge.ch

Abstract

Quality problem or issue

Improving the chemotherapy preparation unit's efficiency in the face of increasing demand, resource constraints and the need to ensure high quality.

Initial assessment

The chemotherapy preparation unit was intensely active in the morning, which generated stress.

Choice of the solution

A team of 12 technicians and five pharmacists, supported by a Lean methodology expert, applied a five-step Lean-6 Sigma approach from January 2015 to July 2016.

Implementation

Four improvement strategies were developed:

- Flow: smoothing the activity, just-in-time production, revising the steps involving double-checking and using fail-safe devices.
- Management: creation of the position of Daily Production Coordinator, and daily meetings to reassign tasks.
- Space: reorganisation with a reduction of unnecessary staff movements.
- Inventory: rationalisation of inventory and order management.

Evaluation

The team identified 73 elements with impacts on process efficiency and defined 18 opportunities for improvement. The mean manufacturing cycle-time was improved from 9h45 to 1h45 by reducing waiting times. The necessary human resources required decreased from 4.7 to 4.3 people (a net gain of a 40% full-time equivalent positions). The satisfaction survey showed positive feelings about the project and its execution.

The positive impact on the chemotherapy preparation unit's efficiency proved that a Lean-6 Sigma approach could be a relevant tool in a hospital pharmacy.

Lesson learned

Understanding the issues and the institutional context is crucial to project success. This requires constant communication, attentive team leadership, management support and change management experience.

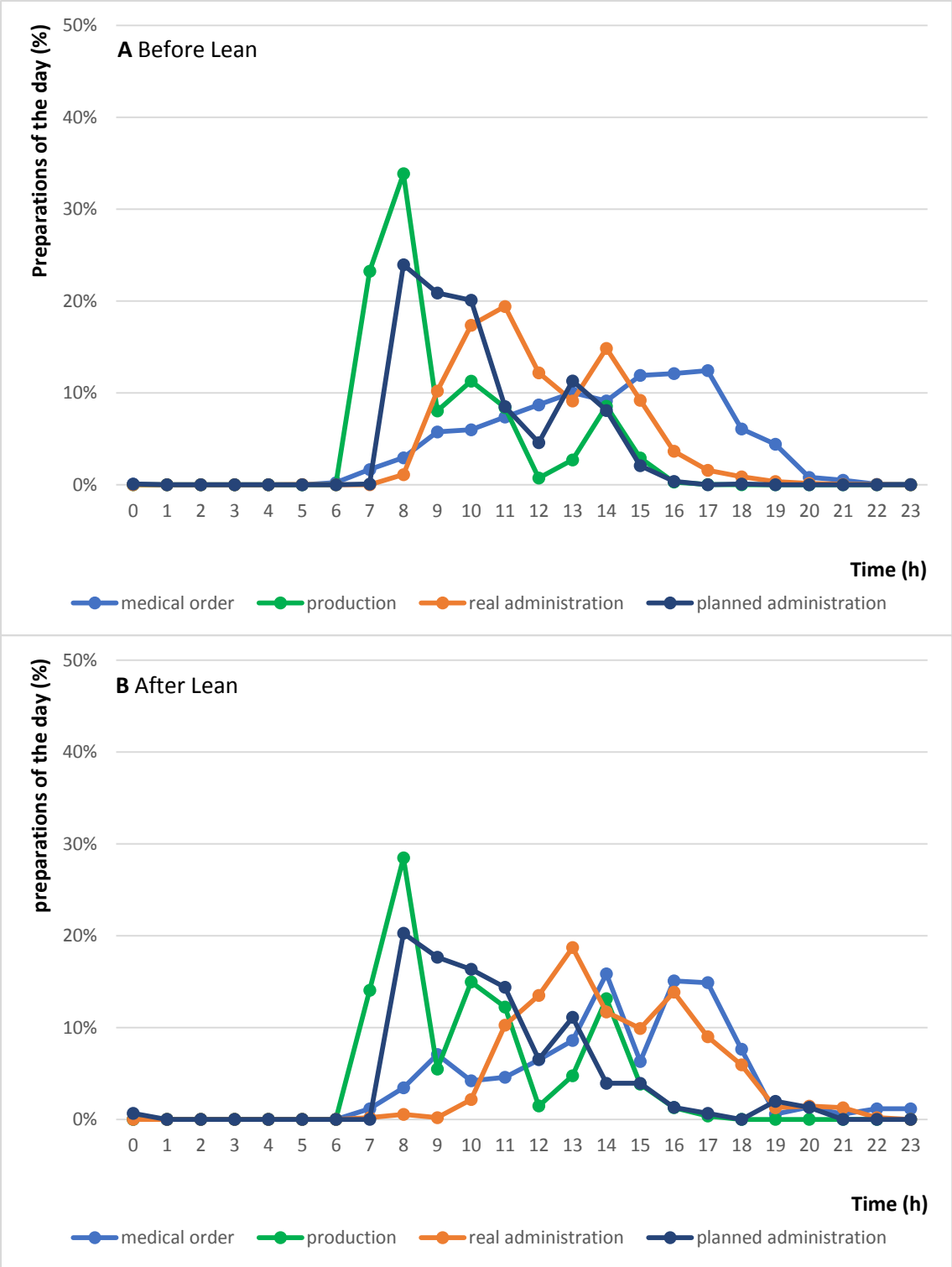
Keywords (3) : Lean, chemotherapy, production

Evolution of the activity

Our institution centralised chemotherapy production in its pharmacy in 2002. The cytotoxic preparation unit now produces all cancer treatments recognised as carcinogenic, mutagenic and toxic to reproduction and all the monoclonal antibodies conjugated to a cytotoxic compound. The number of preparations required has risen continuously, from 12,554 chemotherapies in 2006 to 16,402 in 2014, a 31% increase in demand over eight years. Due to institutional budgetary constraints, no extra human resources were assigned to cope with this additional activity. Production staff often complained of being stressed and overloaded with work, particularly on the morning shift (7 am–10 am).

Initial assessment

Observations of daily production and five years of statistical data (2010–2015) showed an asynchrony between the prescription, production and administration of chemotherapies. The chemotherapy production unit received 36% of its prescription orders after closing for the evening and 65% of each day's production was carried out in the morning between 7 am and 10 am (Figure 1A).



Medical order: medical prescription sent to the pharmacy

Planned administration: date and hour of iv-chemotherapy administration written on the medical order

Real administration: actual date and hour of iv-chemotherapy administration to the patient

Figure 1. Daily repartition of chemotherapy production for use on the same day, before and after implementation of Lean.

To reduce the peak workloads and stress created by this situation and to decrease the overall turnaround time for patients' prescriptions, the pharmacy decided to rethink its organisational strategy with the goal of a more efficient workflow.

The present article describes how our hospital pharmacy applied a Lean-6 Sigma methodology to reach its goal.

Choice of the solution

Lean-6 Sigma is a production management philosophy initially developed by Toyota in Japan for the automotive industry in the 1950s [181]. Often described using Japanese words, the method is based on the idea of creating more value for customers and eliminating waste, or *muda* (overproduction, expectations, transport, unnecessary steps, stocks, unnecessary motion and corrections/alterations), excesses, or *muri* (work overload and over-stocking), and variability or, *mura* (fluctuation of activity, quality and process variability). In our pharmacy, we aimed to enhance the medication production process while increasing product quality and safety and customer satisfaction by using continuous improvement methods [244].

Healthcare services have frequently used variations of lean manufacturing process techniques [179], and they were first applied with success in American and British hospitals [180, 245-247]. Over the past 20 years, numbers of lean public health projects have rapidly increased; a recent study [183] showed that hospital managers were using Lean Systems Thinking (LST) in ever more sophisticated ways and in organisation-wide programmes supporting organisational strategy. The use of LST is spreading throughout Europe [229, 248, 249].

In hospital pharmacies, Lean-6 Sigma methodology has mainly been used to improve drug dispensing on wards [250] and the production of chemotherapies, but it was often focused on process workflows [185, 228, 229, 251].

Implementation

Lean-6 Sigma is implemented using a five-step process known as DMAIC—Define, Measure, Analyse, Implement and Control [176]. The present study was carried out by a team of 12 technicians and five pharmacists, supported by a Lean-6 Sigma expert, from January 2015 to July 2016.

Define

Step one was to draft a project agreement involving all staff and defining the study's objectives and rules. A Lean-6 Sigma team was defined, with a sponsor, steering committee, external Lean consultant, project leader, operational manager and project team.

A value stream and a process map for chemotherapy treatment were drawn up. Different major processes were determined by identifying product families (groups of products that follow a similar series of process steps) [176, 252]. The theoretical production process was used as the starting point for defining a detailed map of production workflows. This was modified and completed via observations and one-to-one interactions between all the production pharmacists and technicians and the Lean consultant to draw out the real processes used [252].

Measure

Step two involved evaluating process efficiency by measuring production-cycle times, mapping human movements in the logistics room using a spaghetti diagram and monitoring key performance indicators (KPIs) [250].

Manual measurements of time and computerised data collected from the chemotherapy production management software [114] were used to determine the average turnaround times for each workflow and process step.

A spaghetti diagram—the representation of an item or activity moving through a process made by drawing a continuous line over a floor map—was prepared by direct observation in the preparation unit [253]. These continuous lines enabled process teams to identify redundancies in their workflows and opportunities to expedite process flows. The intent was to identify ways to reduce the time spent walking from one activity to another for frequently performed tasks. A side benefit was the identification of bottlenecks within the room.

The KPIs chosen were biosafety-cabinet occupancy, production rates throughout the day, overproduction rates (number of discarded finished products) and the *Takt* time (*Takt* time determines the flow-rate and enables a calculation of the optimal amount of work which can be done in a period of time [178])

Analyse

Step three was the analysis of the spaghetti diagram and the identification of the steps with high and low added value to the value-stream map. Opportunities for improvement were identified through a series of focus groups including pharmacists and technicians. These groups used an A3 model to facilitate collaborative engagement, combined with a *Five Whys* methodology to identify the root causes of slow turnaround times [176, 253]. The project leader and operational managers acted as facilitators and kept the team focused on the project objectives.

Implement

Step four was the implementation of solutions to improve process efficiency, with the elimination or reduction, using Lean-6 Sigma organisational tools, of steps adding little value. An appropriate selection of Lean tools was chosen, and the results of their application are presented in the Evaluation section. Three key objectives were to improve management, workflow and space by using the three Lean-6 Sigma principles of increased efficiency (JIT or just in time), increased quality through automation (*jidoka*) and continuous improvement (*kaizen*) [176].

JIT

Chemotherapy prescription orders are unpredictable. Workflow had to be adapted to demand. JIT production offered a smooth, continuous, optimal workflow, with carefully planned and measured work-cycle times, on-demand movement of drugs and delivery equipment, and lower costs through less wasted time, material and capacity. JIT leads to better quality and timely delivery [176]. The three key principles involved were *heijunka*, *Takt* time and *kanban*.

Heijunka is spreading out production, eliminating uneven workloads by balancing volumes for a smooth, continuous, efficient flow of production. *Heijunka* helped to eliminate *muri*—overburden or strenuous work. *Takt* time determines the flow-rate. Optimising *Takt* time reduced waste and inefficiency by eliminating the risks of time delays or excess production. *Takt* time and *heijunka* enabled flexibility to prescription demands and ensured smooth, continuous, proportionate production. Flexibility also requires the development of *kanban*. Developing *kanban* consisted of focusing on the flow of tasks by visualising the work to be done and organising the process as a function of demand, *Takt* time and delivery time.

Jidoka

Jidoka incorporates quality checks into every step of production processes [176, 178]. By ensuring that all processes were visible, *jidoka* helped us to ensure that any process abnormalities could be addressed immediately. *Jidoka* was supported by three important elements that helped to ensure quality maintenance at every stage: the *andon* board, standardisation and fail-safing (*poka-yoke*) [176].

Andon is a visual control indicating the status of a machine, manufacturing line or process. Standardising working methods involved documenting and applying current best practice. *Poka-yoke* is a simple technique whose main purpose is to eliminate product defects by preventing, correcting, or drawing attention to human errors [176, 178].

Kaizen

The principle of *kaizen* is striving for continuous improvement, whether of the organisation as a whole or the use of space [176, 178].

A mix of *obeya* board (project room [253]) and *asaichi* meeting (regular morning meeting [177]) was held to discuss the organisation of the day, deviations from quality and how to eliminate their causes. It contained strategic human resources planning, KPIs, objectives for improvement, coming changes and reports on how current efforts at problem solving were progressing. This involved the whole project team, relying on the extensive knowledge, skills and experience of the people working directly in the process.

We used three tools to improve the use of space: the U-shaped cell, visual workplace management and the 5S process (*seiri*: sort, clear, classify; *seiton*: straighten, simplify, order, configure; *seiso*: sweep, shine, scrub, clean and check; *seiketsu*: standardise, stabilise, conform; *shitsuke*: sustain, self-discipline, customise and practice) [176, 253]. These very simple, methodical, team-based approaches to organising the workspace helped us to ensure that it

was tidy, arranged ergonomically, efficient and capable of repeatable, high-quality output, without wasting time.

Control

Step five was control, measuring improvement. After implementing Lean, we evaluated the KPIs, as well as process efficiency by measuring cycle time, and motion in the logistics room by drawing a new spaghetti diagram.

Evaluation

During the *Define* phase, we designed a value stream map from the theoretical processes described in the quality system. This map was separated into four major sub-processes: pre-production logistics, production, post-production logistics and related processes (storage, invoicing). Six product families were also identified from the value map: electronic orders for adults, transcribed fax orders for adults, paediatrics transcribed fax orders, intrathecal, reconstitution and clinical trials.

Evaluating the value of each step identified 73 opportunities for improvement, mainly in the logistics phase. The use of diagnostic tools helped to define the actions that would result in improvements and the priority to be given to each action.

Timing each step indicated that the entire process's mean cycle-time was 585 min (9h45). The mean pre-production logistics, production and post-production cycle-times were 502 min (8h22), 41 min and 20 min, respectively. There was significant variability (*mura*), especially in the logistics phases: cycle times varied between 16 min (first decile) and 1036 min (17h16) (ninth decile) in the pre-production phase, between 12 min and 117 min

(1h57) in production, and between 5 min and 44 min in the post-production phase (See Table 1).

Table 1. Process-cycle time

1A before Lean	pre-production logistic-cycle time (min)	production-cycle time (min)	post-production logistic-cycle time (min)	process-cycle time (min)
mean	502	62	20	585
min	4	5	1	10
first decile	16	12	5	33
first quartile	37	23	14	74
median	141	43	28	211
third quartile	544	65	42	650
ninth decile	1036	117	44	1197
max	9928	624	387	10939

1B after Lean	pre-production logistic-cycle time (min)	production-cycle time (min)	post-production logistic-cycle time (min)	process-cycle time (min)
mean	34	41	29	103
min	1	7	14	22
first decile	6	13	19	38
first quartile	12	19	21	51
median	22	35	25	81
third quartile	43	62	38	142
ninth decile	67	75	43	185
max	164	113	59	336

Waiting times represented 96% of the process cycle-time, with 84% for the pre-production logistics phase alone. This was coherent with the organisation of production then in place, with products pre-prepared as soon as the prescription arrived at the pharmacy and, sometimes, a long lag-time until actual production.

Analysis of the logistics areas' spaghetti diagram revealed three key weaknesses. The distance between the stock cupboard for raw materials and the production area was too great. The redundancies around the storage area were that the step involving collecting materials took too long and was disorganised. Many stops were temporary, mid-process storage of iv-bags on trolleys (See Figures 2 and 3).

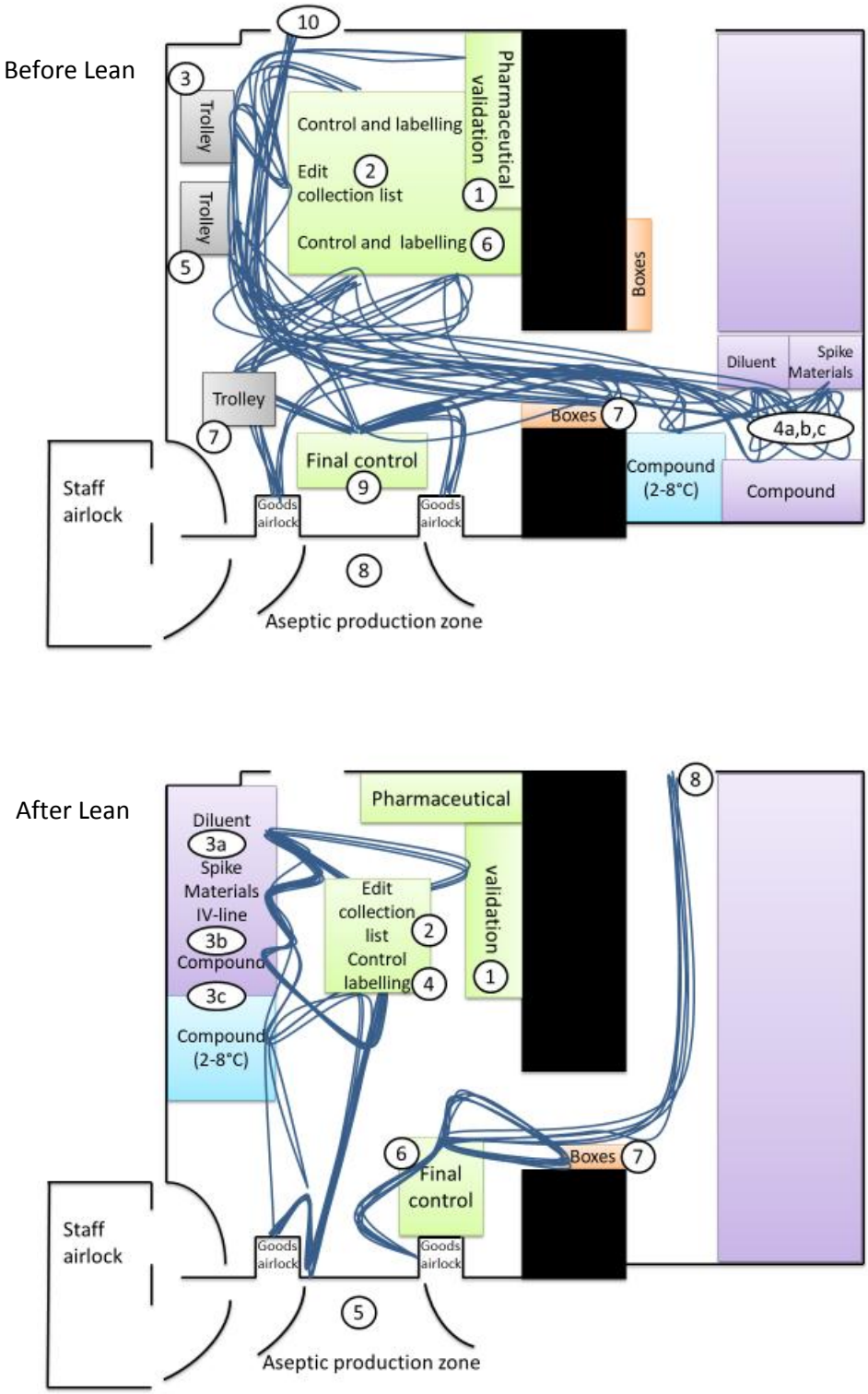


Figure 2. Spaghetti diagram, before and after implementation of Lean.

one, before and after implementation of Lean.

Before Lean

After Lean

Figure 3. Chemotherapy unit logistics zone, before and after implementation of Lean.

The chemotherapy production unit was open every day from 7 am to 4 pm. The equipment use rate was measured over three months for the time-slots of 7 am–10 am, 10 am–1 pm and 1 pm–4 pm. Equipment was in use for 95.4%, 54.8% and 75.6% of the time in the three-time slots, respectively. The overload in the 7 am–10 am slot was mainly explained by the chemotherapies prepared in advance, which was followed by a decrease in activity during the second part of the morning. This was confirmed by the average daily chemotherapy production rate proportions: 65.2% of chemotherapies were produced from 7 am–10 am, 20.4% from 10 am–1p m and 14.1% from 1 pm–4 pm, with just 0.3% during the on-call service. Chemotherapies were mostly prepared in advance, however, on average, 12% were cancelled and destroyed (data from 2010–2014).

Data analysis exposed four major problems requiring eighteen priority improvements.

Before Lean-6 Sigma, the organisation of work was inefficient. No one individual oversaw the organisation of the daily production. The sum of information needed for pharmacy technicians to make efficient decisions was inadequate. Activities were not spread out over the day, causing a peak overload of work in the first production time-slot, which stressed the production team and rendered controls ineffective because there was no time to apply them correctly.

Controls were carried out at each critical stage in the process (material collection, labelling, movement of materials into the production area, production, exit from the production area). Indeed, each check was carried out and signed off by a different member of staff at each critical step. However, this requirement meant that technicians were not always immediately available and the number of checks hindered fluidity.

The prescription of weekly patient treatment plans led to the simultaneous production of all the preparations assigned to a patient at the beginning of the week. However, manufacturing chemotherapies in advance proved to be counterproductive, resulting in overproduction and the cancellation of some before administration, with no possibility of reallocation. Moreover, to ensure production in advance and for use on the day, iv-bags waited on separate trolleys after different stages of the process: after prescription, collection, material and label checking, and final production. Mid-process pouch storage on trolleys slowed down the overall process (with time lost due to the regular checking of preparation trays) and increased risks due to errors in preparation selection, conservation, labelling or other confusions.

The logistics area was inefficient. The storage area for raw materials and equipment was too far away, not organised logically and poorly adapted to the needs of production. Office equipment hampered movement between workstations. The absence of a standard picking-path for collecting materials as staff moved through the storage area was highlighted.

To meet these challenges, the team created a new work organisation, adapted the chemotherapy production workflow and reorganised the space.

The new role of Daily Production Coordinator was created. Computer-assisted production-management software was improved, with a new screen displaying every product and where it was in the production process. This enabled quick changeover times between manual processes, gravimetric production and automated production. It also provided an overview of the available human resources, the total workload, the inventory status and orders. This information enabled the Daily Production Coordinator to make decisions and prioritise actions, which were then communicated during regular meetings.

The production process was simplified: chemotherapies were only prepared for same-day or next-day use (JIT). The rate of production was defined (*Takt* time and *kanban*), with a maximum of four preparations per safety cabinet, two at the preparation stage in the controlled atmosphere zone and two at the collection stage in the logistics area. Each chemotherapy was managed from prescription to delivery to the ward, without interruption, and checks were simplified. Technicians no longer needed to tick boxes on a paper checklist; their e-signature was enough. Consecutive stages no longer needed to be checked by two different staff members. All these actions reduced waiting times.

The logistics room was given a new layout following the principles of visual management and 5S. Iv-bags no longer had to wait on trolleys. Material stocks were limited to three days'

supply plus an exceptional reserve, and everything was moved closer to the technicians. A two-bin inventory control system was set up to facilitate management. A U-shaped picking path was designed. A standard, sequenced materials collection procedure was established for the collection step (compound then spike, materials, iv-line and diluent). A fail-safe (*poka-yoke*) collection container was created to limit collection errors.

Improvements from applying Lean management decreased the average production cycle-time by 8h00 (-82%). The average length of the process shortened from 9h45 to 1h43. The mean pre-production, production and post-production cycle-times were 34 min, 41 min and 29 min, respectively. Production time variability also decreased significantly in the logistics phase: the cycle-time duration varied between 6 min (first decile) and 67 min (ninth decile) for the pre-production phase, between 13 min and 75 min (1h15min) for production and between 19 min and 43 min for the post-production phase (See Table 1B). Waiting times decreased by 82% in the new process cycle-time, 79% for pre-production, 3% for production; and increased by 2% for the phase of post-process. Production was more effectively spread out over the day, with 47.4% of the day's chemotherapies produced from 7 am–10 am (17.7% less than before Lean was implemented), 25.2% (+4.8%) from 10 am–1 pm and 26.7% (+12.5%) from 1 pm–4 pm.

Production process efficiency was improved as the necessary human resources required decreased from 4.7 to 4.3 people, net saving of 0.4 full-time equivalent staff positions.

The spaghetti diagram showed the shortest continuous workflow line. Redundancies in the workflow and trolleys bearing iv-bags in the logistics room disappeared. The amount and value of material on the logistics room inventory decreased, as did the frequency of orders for new products.

A satisfaction survey showed that staff feelings about the project and its execution were very positive: 94% appreciated the Lean method, 77% thought the project was a success, 57% showed increased interest in their work and 59% felt less stress.

Lean optimised the chemotherapy production process and saved staff time. Its main advantages were the elimination of peaks in production by spreading out the daily workload and the reorganisation of staff roles, a more efficient production premises and the need for less stock in the logistics area. The positive impact on production performance and team satisfaction demonstrated that the use of Lean methodologies should be promoted in hospital pharmacies.

Lesson learned

Human approach

Before implementation, a team must be convinced that problems truly exist and improvements are needed and possible. In the present study, this was facilitated by the fact that it was the team which identified and expressed the difficulties extent in carrying out their work. Lean-6 Sigma methodology nevertheless requires hard work, commitment and time. Recognising the value of each member of staff and involving them all in Lean initiatives is essential. The project should aim to meet everyone’s expectations and needs.

Communication

Project communication should be permanent and transparent. Everyone should be able to give their opinion, without taboos; this was one of the cornerstones of the present project’s success.

Leadership

Projects need visible leaders with emotional intelligence. With the help of an external expert, such leaders sustained, guided and supervised staff in the present project. They should provide encouragement, listen actively and thoughtfully, and attempt to understand and overcome resistance to the project.

Support from senior management and resources

Managers must show their support for and involvement in the project. This builds motivation and legitimises Lean as a significant and beneficial activity for the team. Managers must allocate the human, material and financial resources necessary to successfully complete the project.

Local context

Lean methodology must be adapted to the resources available, the specific working conditions and the project's objectives. Many tools are available, but they cannot all be used and should be appropriate to the environment.

Change management

Sudden changes in production processes and changes in workspace layouts challenge teams. These changes should be anticipated by carrying out training. In the present case, two weeks were necessary for implementation and a further month of support by the Lean leaders helped staff adapt to new the processes.

References

1. Resta B, Powell D, Gaiardelli P, Dotti S. Towards a framework for lean operations in product-oriented product service systems. CIRP Journal of Manufacturing Science and Technology. 2015;9:12-22.
2. Womack JP, Jones DT. Lean consumption. Harv Bus Rev. 2005;83(3):58-68, 148.
3. Liker JK. The Toyota way : 14 management principles from the world's greatest manufacturer: New York : McGraw-Hill, [2004] ©2004; 2004.
4. Page L. Getting the skinny on lean management. Mater Manag Health Care. 2005;14(9):26-9.
5. Nelson-Peterson DL, Leppa CJ. Creating an environment for caring using lean principles of the Virginia Mason Production System. J Nurs Adm. 2007;37(6):287-94.
6. Fillingham D. Can lean save lives? Leadersh Health Serv (Bradf Engl). 2007;20(4):231-41.
7. Dickson EW, Anguelov Z, Vetterick D, Eller A, Singh S. Use of lean in the emergency department: a case series of 4 hospitals. Ann Emerg Med. 2009;54(4):504-10.
8. Burgess N, Radnor Z. Evaluating Lean in healthcare. Int J Health Care Qual Assur. 2013;26(3):220-35.
9. Crema M, Verbano C. Investigating the connections between health lean management and clinical risk management. Int J Health Care Qual Assur. 2015;28(8):791-811.
10. Holden RJ, Eriksson A, Andreasson J, Williamsson A, Dellve L. Healthcare workers' perceptions of lean: a context-sensitive, mixed methods study in three Swedish hospitals. Appl Ergon. 2015;47:181-92.
11. Delmotte J-B, Diallo A, Vaconsin P, Barthier S, Morellec S, Rieutord A, et al. Réingénierie du processus de production des chimiothérapies à l'hôpital Antoine Béclère par une approche lean2016. 201-11 p.
12. Al-Araidah O, Momani A, Khasawneh M, Momani M. Lead-time reduction utilizing lean tools applied to healthcare: the inpatient pharmacy at a local hospital. J Healthc Qual. 2010;32(1):59-66.
13. Chiarini A. Risk management and cost reduction of cancer drugs using Lean Six Sigma tools2012. 318-30 p.
14. Sullivan P, Soefje S, Reinhart D, McGeary C, Cabie ED. Using lean methodology to improve productivity in a hospital oncology pharmacy. Am J Health Syst Pharm. 2014;71(17):1491-8.
15. Lamm MH, Eckel S, Daniels R, Amerine LB. Using lean principles to improve outpatient adult infusion clinic chemotherapy preparation turnaround times. Am J Health Syst Pharm. 2015;72(13):1138-46.
16. Bialek RG, Duffy GL, Moran JW. The Public Health Quality Improvement Handbook: ASQ Quality Press; 2009.
17. Lee E, Grooms R, Mamidala S, Nagy P. Six easy steps on how to create a lean sigma value stream map for a multidisciplinary clinical operation. J Am Coll Radiol. 2014;11(12 Pt A):1144-9.
18. Spahni S, Lovis C, Ackermann M, Mach N, Bonnabry P, Geissbuhler A. Securing chemotherapies: fabrication, prescription, administration and complete traceability. Studies in health technology and informatics. 2007;129(Pt 2):953-7.
19. Tyagi S, Cai X, Yang K, Chambers T. Lean tools and methods to support efficient knowledge creation. Int J Inf Manag. 2015;35(2):204-14.
20. Marchwinski CaS, J. Lean Lexicon 5th Edition. Cambridge, Massachusetts, USA: Lean Enterprise Institute, Inc.; 2014.
21. Chiarini A. Integrating lean thinking into ISO 9001: a first guideline. International Journal of Lean Six Sigma. 2011;2(2):96-117.

IV. Conclusions et perspectives

A. Contexte

Le circuit des médicaments cytotoxiques injectables est un processus complexe et à haut risque, qui présente plusieurs problématiques.

Ce sont des traitements à risque pour le patient, du fait de leur marge thérapeutique étroite. Une défaillance dans le circuit conduisant à une erreur dans la règle des 10 B (Bon patient, Bon médicament à la Bonne dose, au Bon moment par la Bonne voie d'administration, Bonne modalité d'administration, Bon solvant de reconstitution et de dilution Bonne concentration, Bonne compatibilité et Bon débit) peut avoir un impact important sur le patient en termes d'effets indésirables ou d'inefficacité thérapeutique.

Il s'agit de traitements personnalisés, ajustés aux paramètres physiques et biologiques du patient. Ils sont nominatifs et ne peuvent être que difficilement réattribués à un autre patient.

Les chimiothérapies sont des produits toxiques. Leur manipulation est à risque pour le personnel qui les utilise et l'environnement. Elle doit se faire dans une zone à atmosphère contrôlée, qui garantisse l'asepsie, en dépression et sous isolateur ou poste de sécurité microbiologique pour assurer le confinement de contamination et la protection des opérateurs.

Il s'agit d'un circuit complexe, qui fait intervenir de multiples intervenants (médecins, infirmiers, pharmaciens, préparateurs, transporteurs) qui n'ont pas forcément les mêmes visions et problématiques.

Enfin il s'agit d'un produit onéreux, dont la préparation et la sécurisation nécessite des investissements importants (salle à atmosphère contrôlée, poste de sécurité microbiologique, système informatique, personnel, analyses microbiologiques, contrôle analytique…) dans un contexte de nécessité de maîtriser les coûts de la santé.

B. La charge de travail

Cette thèse de doctorat nous a permis dans un premier temps d'évaluer l'impact de la charge de travail sur la sécurité et la qualité des préparations. En effet, l'unités de fabrication des chimiothérapies des HUG s'est retrouvée confrontée à des périodes de surcharge de travail qui se concentraient généralement sur la période du matin en raison de l'organisation des soins.

L'étude sur la surcharge de travail a démontré que le processus de fabrication des chimiothérapies était fragile et sensible aux variations de flux d'activité. Si les opérateurs sont tout à fait capables d'élever leur rythme de travail sans affecter la précision moyenne des doses, il n'en est pas de même pour le taux d'erreur. L'accélération du nombre de chimiothérapies fabriquées manuellement s'accompagne d'une hausse du nombre d'erreurs réalisées lors de la fabrication.

Ces résultats conduisent à un double constat.

- Il est nécessaire de mettre en place des mesures pour limiter les erreurs en cours de production et identifier les erreurs sur les produits finis par un contrôle final.
- Il faut encourager les responsables d'unités de production cytotoxiques à prendre des mesures pour diminuer la charge de travail et la lisser sur la journée afin d'éviter les pics d'activité.

C. Efficacité des contrôle in process

Fort de l'enseignement de ce premier travail, qui conclut que le taux d'erreur augmente avec la charge de travail, il devenait essentiel de savoir quelle était l'efficacité des différents moyens disponibles de contrôle de la préparation des chimiothérapies.

Sachant que le contrôle final quantitatif de chaque préparation de chimiothérapie n'était pas encore possible pour des arguments techniques et financiers aux HUG, les recherches se sont focalisées sur l'évaluation de l'efficacité des contrôles *in process*. La pharmacie des HUG disposait des possibilités suivantes pour garantir la sécurité et la qualité des préparations : l'autocontrôle à partir de fiche standard de préparations, le double de contrôle visuel et un contrôle gravimétrique assisté par ordinateur (logiciel CATO®). Aucune étude à ce jour n'a comparé ces différentes techniques de sécurisation.

Une étude de simulation chargée d'évaluer les différents techniques de contrôle en cours de processus a été mise en place. Cette étude a permis de voir que le double contrôle visuel n'était pas totalement efficace, même s'il a permis de stopper une partie des erreurs. De plus, il nécessite la disponibilité d'une personne supplémentaire, ce qui est contraignant en termes de temps et de ressources, d'autant plus dans un contexte de recherche de performance. Dans notre expérience, le contrôle gravimétrique a assuré une sécurité maximale en supprimant toutes les erreurs majeures. Cependant, il n'est pas parvenu à améliorer la qualité, en échouant à garantir une précision de dose inférieure à 5% d'erreurs sur plus de 50% des préparations.

Plusieurs perspectives peuvent découler de cette étude. La première serait de confirmer ces résultats sur un échantillon plus large de population pour avoir une puissance suffisante pour conclure définitivement sur la supériorité d'une méthode par rapport à une autre. Ensuite il serait intéressant d'évaluer ces différentes techniques de contrôle dans les situations de surcharge de travail, pour évaluer leur efficacité, identifier les scénarios et les moyens de contournement de ses contrôles, afin de sensibiliser le personnel lors de formation. La seconde serait d'identifier les situations à risque et de mettre en place des formations avec des mises en situation au plus proche du réel dans des conditions de surcharge et ou de stress. Un entrainement dans ces situations difficiles permettrait de

sensibiliser l'équipe aux risques engendrés durant ces périodes et de la former à réagir. L'étude de l'impact des interruptions et distraction (téléphone, urgence, augmentation du bruit ambiant) durant la préparation serait un exemple d'expérience à mener. Ces techniques de mises en situation en aéronautique ou dans le nucléaire ont donné lieu à la rédaction de protocoles sécuritaires hautement standardisés, qui ont permis de rendre ces deux domaines plus sûrs.

Les résultats de cette étude nous amènent aussi à nous interroger sur l'utilité d'avoir des préparations personnalisées avec une grande précision de dose, d'autant que le calcul de doses des chimiothérapies est largement remis en question, même s'il demeure la méthode la plus utilisée, faute de meilleure solution identifiée à ce jour. Le choix d'une autre stratégie comme la mise en place des préparations à dose standard fixe semble une alternative intéressante pour obtenir une meilleure qualité et sécurité des préparations de chimiothérapie. Une étude portant sur l'évaluation et la mise en place de doses standards seraient une suite logique à donner. Elle permettrait d'anticiper la production et de mettre en place des contrôles finaux, même si elle n'est transposable qu'à un nombre limité de molécules.

D. L'automatisation

L'automatisation se présente comme un autre élément de réponse. Elle a fait l'objet du troisième axe de recherche de cette thèse de doctorat. Elle permet de limiter l'intervention humaine lors de l'étape de préparation, une des étapes les plus à risque du processus de production, de diminuer la variabilité des doses, de limiter les erreurs et de gagner en efficience. Une étude portant sur la performance d'un automate de production a été menée au sein de la pharmacie des HUG. Le choix s'est porté sur le semi-automate PharmaHelp®.

L'étude a montré que le système automatisé est capable de produire des médicaments cytotoxiques injectables de manière efficace, offrant une qualité appropriée (dose inférieure à 5% d'erreurs) et une sécurité améliorée pour le personnel (moins d'exposition, réduction des risques de troubles musculo-squelettiques), avec une productivité comparable aux préparations manuelles. Ces résultats ont confirmé que de tels systèmes automatisés ont le potentiel de garantir une sécurité optimale pour les patients et les opérateurs. Couplé à des préparations à dose standardisée ('Dose-banding'), ils pourraient se révéler un moyen efficace de lisser l'activité pour limiter les surcharges de travail au sein de l'unité de production des chimiothérapies en anticipant les demandes de chimiothérapie et en permettant une réattribution en cas d'annulation.

Néanmoins, des progrès sont encore nécessaires en termes de robustesse, de rapidité et de coût pour qu'ils occupent pleinement leur place dans le processus de production des chimiothérapies. Ils nécessitent aussi un important changement dans la mentalité des opérateurs et des pharmaciens. L'idée que l'humain est inférieur à la machine dans les gestes répétitifs comme l'étape de préparation est difficile à faire accepter et nécessite un accompagnement et un management fort du changement.

Une comparaison entre système manuel et automatisé de préparation des chimiothérapies au niveau de la précisions des doses, de la contamination chimique de surface et de la productivité serait intéressante à mener pour confirmer l'avantage de l'automatisation.

Mais l'automatisation ne fait pas tout. Certaines préparations continueront à se faire manuellement.

En outre, une complète automatisation n'aurait pas de sens en chimiothérapie, car le processus a besoin de souplesse pour répondre aux urgences et aux imprévus. Finalement, l'automatisation doit s'intéresser aux facteurs humains pour faciliter l'intégration de ces systèmes dans la production et comprendre et limiter les risques de mésusages et de contournement des sécurités.

E. Amélioration de la performance par des modèle de management

La solution complémentaire à l'automatisation est l'amélioration de la performance par des modèles de management. Il s'agit du quatrième et dernier volet de ce travail de doctorat. Après avoir été oublié, le Lean connaît un nouvel essor. Le Lean a été appliqué avec succès dans notre unité de chimiothérapie. Par un travail de toute l'équipe, il a permis de modifier de manière drastique l'organisation du travail et d'optimiser le processus de production des chimiothérapies, avec un gain significatif en temps humain. Les principales actions ont été d'éliminer les pics de production et de lisser l'activité journalière, de répartir les contrôles différemment pour ne plus bloquer les préparations, de réorganiser les rôles, les locaux et le stock. L'impact positif sur la durée du processus, la performance de production et la satisfaction de l'équipe de production démontrent que le Lean est un outil à promouvoir dans les établissements de santé.

Suite à ce succès, l'expérience du Lean pourrait être étendue aux trois autres secteurs de la production : le préparatoire, la fabrication aseptique et les essais cliniques. Un management par Obeya des quatre secteurs de production avec une vision globale de la production, des ressources, des difficultés et des projets en cours dans chacun des secteurs serait par exemple une solution innovante de management à tester. De même, l'action de réorganisation s'est arrêtée aux portes de la pharmacie, il aurait été intéressant de la poursuivre sur tout le circuit des chimiothérapies de la prescription jusqu'à l'administration en imaginant un véritable parcours patient.

L'agile, bien qu'étant encore une méthode peu utilisée dans le domaine hospitalier, aurait aussi toute sa place dans le monde de la pharmacie hospitalière. Développé à l'origine pour l'informatique, elle commence à se développer dans les domaines innovants. Elle correspond tout à fait aux caractéristiques de la production de chimiothérapie : produits de haute qualité et hautement personnalisés, services à haute information et valeur ajoutée, synthèse de diverses technologies, réponse au changement et à l'incertitude, intégration de multiples intervenants. Elle pourrait être testée comme une méthode alternative de gestion de projet et pourquoi pas de management en production.

L'application du Lean à l'unité de préparation des chimiothérapies a donné l'intuition que ces méthodes de management par des modèle d'amélioration de la performance comme le Lean et l'Agile pourraient avoir un impact sur la limitation des erreurs, en diminuant la surcharge et le stress, deux facteurs souvent cités comme favorisant la survenue d'erreurs. Il serait intéressant de confirmer cette hypothèse en évaluant ces deux méthodologies dans la diminution du risque d'erreurs à travers une étude qui analyserait le taux d'erreurs et presque erreurs avant et après l'application de l'une ou l'autre de ces nouveaux modèles de management.

Pour conclure, la recherche de la performance (dose standard, automatisation et modèle managérial) n'est plus un tabou dans le domaine de la santé. Si elle est menée dans l'objectif d'améliorer la sécurité, la qualité et le bien être des collaborateurs, elle peut tout à fait s'inscrire dans l'amélioration de la production des chimiothérapies ou d'autres secteurs. Or il s'agit exactement de la philosophie de management que prône les modèles Lean et l'Agile.

Le métier de pharmacien et de préparateur en pharmacie est en pleine évolution. Le personnel devra s'impliquer de plus en plus dans la recherche de solutions innovantes pour gagner en performance et en qualité, plutôt que dans un savoir-faire technique manuel. La production en pharmacie hospitalière est entrée dans une phase de perpétuelles évolutions technologiques et scientifiques, elle doit sans cesse innover, changer et s'adapter. L'arrivée des médicaments de thérapies innovantes en est une des meilleures preuves. Les nouveaux modèles managériaux peuvent l'aider à relever ce défi.

V. Annexes

A. Publications hors thèse

Original Article

Journal of Oncology Pharmacy Practice

J Oncol Pharm Practice
18(2) 191–200
© The Author(s) 2011
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1078155211416531
opp.sagepub.com
SAGE

Multiple-test assessment of devices to protect healthcare workers when administering cytotoxic drugs to patients

Thomas Queruau Lamerie
Biopharmacy, Galenic and Hospital Pharmacy Department, UFR Pharmacie, Université Lille Nord de France, Lille, France

Laurent Carrez
Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

Bertrand Décaudin
Biopharmacy, Galenic and Hospital Pharmacy Department, UFR Pharmacie, Université Lille Nord de France, Lille, France; Pharmacy, Lille University Hospital, Lille, France

Lucie Bouchoud
Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

Jean-François Goossens
Analytical Chemistry Department, UFR Pharmacie, Université Lille Nord de France, Lille, France

Christine Barthélémy
Biopharmacy, Galenic and Hospital Pharmacy Department, UFR Pharmacie, Université Lille Nord de France, Lille, France

Pascal Bonnabry
Pharmacy, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland; School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Switzerland

Pascal Odou
Biopharmacy, Galenic and Hospital Pharmacy Department, UFR Pharmacie, Université Lille Nord de France, Lille, France; Pharmacy, Lille University Hospital, Lille, France

Abstract
Purpose: Evaluation of containment safety devices designed and introduced to protect preparers and administrators of hazardous drugs, through a multiple-test assessment.
Methods: Six devices were compared: (1) Kis1 gravity-fed infusion set (Doran International, France), (2) Tevadaptor Spike Port Adapter (Teva Pharma AG, France), (3) Phaseal Infusion Adapter C100 (Carmel Pharma AB, France), (4) Codan Connect Z (Codan, France), (5) Pchimx with or without a cap (Doran International, France), and (6) Clave extension set 011-H1225 with or without Spiros (Hospira, France). Assessment of exposure to hazardous drugs was performed using quinine as fluorescent marker. Mechanical tests included tightness, tension tests, and estimation of the force required to connect the infusion device to the bag. Ergonomic tests were performed by six pharmaceutical technicians. Microbiological contamination was tested with media-fill, on connected bag.
Results: No cytotoxic contamination was detected when using Phaseal, Tevadaptor or the Clave extension set with Spiros, Pchimx with a cap or Connect Z devices. For mechanical tests, all devices complied with the norm.

Microbiological growth was observed neither in bags nor in tubings. The ergonomic study revealed differences between the devices for potential cytotoxic contamination risk only, but not for handling.
Conclusions. The use of containment safety devices offers improved handling conditions of hazardous compounds. As this study takes various selection criteria into account, its results offer assistance in choosing the most suitable device.

Keywords
Medical devices, containment safety devices, cytotoxic contamination, mechanical tests, microbiological risk

Introduction

There is great need to protect health care workers from occupational exposure to hazardous drugs. Despite the publication of guidelines for the safe handling of hazardous drugs several years ago, some cases of drug contamination have recently been highlighted in hospital pharmacies, in biological safety cabinets or barrier isolators, and in oncology wards where nurses have been exposed to hazardous drugs through the handling of chemotherapy infusion bags or patients' excreta.[1–7] The persistence of cytotoxic contamination, a potential risk for professionals at each step of the health care process, means that new technologies have to be developed to reduce occupational exposure.

Over the past decade, several containment safety devices (CSDs) have been commercialized to limit contamination during the preparation and administration of hazardous drugs and some of these have been recommended in the latest guidelines.[8,9] The American Society of Health-system Pharmacists (ASHP) recommends using closed-system devices.[8] According to the standards of practice of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP), a closed-system drug transfer device is one which mechanically prohibits the transfer of environmental contaminants into a system and the escape of hazardous drug or vapor concentrations out of the system.[9] The ISOPP has proposed a classification of CSDs: (i) devices to protect the handler of the vial/ampoule, (ii) devices to protect the operator during preparation, and (iii) devices to protect the administrator during administration of the hazardous drug to the patient.[9] Studies on Phaseal and Tevadaptor, which are considered as devices to protect the operator during preparation, report that workplace contaminations are reduced.[10–15] ASHP considers Phaseal as a closed-system drug transfer device.[8] Other CSDs are designed to limit the occupational exposition of nurses when administration is completed and the infusion line disconnected from the patient's vascular access device by adding a rinsing step after the infusion of chemotherapy. Indeed, these devices include a flush line to perform rinsing which infuses the entire volume of drugs and frees tubing from cytotoxicity. These CSD devices are also designed to protect handlers during the preparation step, thanks to a limited use of needles.

However, few data are available on the impact of CSDs to protect the health care workers while administering hazardous drugs to the patient. Contamination studies generally use hazardous drug monitoring.[16] A radioactive agent such as ^{99}m-Technetium improves both the sensitivity and threshold of detection, but requires adequate equipment.[17] Fluorescent markers such as Tinopal CBS, quinine, and fluorescein have already been described to highlight the contamination process.[18–20] Fluorescence techniques were reported to assess dermal exposure and they can also be used to assess the degree of contact exposure to secondary sources, to define contamination on the skin and clothes of workers or, as an education tool, to raise workers' awareness.[18,21–23] A spectrofluorimetric method combines high sensitivity, a low level of quantification, and ease of handling. As a fluorescent tracer, quinine is a good candidate for the study. Its unsaturated structure confers fluorescent properties previously described and it can be handled with no particular caution. A protocol for its use has already been established.[19]

The study's objectives were first to evaluate handlers' exposure to hazardous drugs using a fluorescent marker. Further studies were then undertaken to assess other characteristics of these CSDs, the first part targeting their intrinsic mechanical qualities such as tightness, tension tests, and the force required to connect the CSDs to the bag and the second, an evaluation of their ergonomic properties. Over and above, a microbiological contamination assessment was performed for all studied CSDs.

Methods

Six CSDs (Table 1, Figures 1–6) were compared:

– Kis1 (Doran International, France) which is a commonly-used gravity-fed infusion set;

Table 1. Containment safety devices studied

Devices	Access port	Devices to access the primary vial (spike)	Devices to transfer drug to infusion bag
Kis1	Access port of infusion bag	–	Syringe connected to a needle
Tevadaptor spike port adaptor	Specific access port with polyisoprene septum	Tevadaptor vial adaptor with double-filter seal (one high efficiency particulate air filter and one charcoal filter)	Syringe with Tevadaptor syringe adaptor
Phaseal infusion adaptor C100	Specific access port with Thermo Plastic Elastomer septum	Phaseal protector with flexible expansion bulb	Syringe with Phaseal luer lock injector
Codan connect Z	Luer Lock connection with a special open/close mechanism and green stopper cap	Chemoprotect spike	Single syringe
Pchimx	Halkey-Roberts connector, mechanical valve activated by any standard Luer taper, with or without cap	Chemoprotect spike	Single syringe
Clave extension set 011-H1225	Clave connector, capless, mechanical valve activated by any standard Luer taper	Clave vial access spike	Syringe with or without Spiros closed male connector

Figure 1. Kis1 (Doran International, France).

Figure 2. Tevadaptor Spike Port Adaptor (Teva Pharma AG, France).

– Tevadaptor Spike Port Adaptor (Teva Pharma AG, France);
– Phaseal Infusion Adapter C100 (Carmel Pharma AB, France);
– Codan Connect Z (Codan, France);
– Pchimx (Doran International, France);
– Clave extension set 011-H1225 and Spiros (ICU, Hospira, France).

These six CSDs were chosen because they are commonly used in Swiss and French pharmacy units.

First experiment: Cytotoxic contamination

The objective of this first point was to evaluate any potential residual cytotoxic contamination after preparing a hazardous agent for a medical service. Handling procedures recommended by manufacturers were applied to all of them. All six CSDs were tested. For two of them (Pchimx and Clave extension set), two handling protocols were tested: with or without cap for Pchimx and with or without Spiros device for Clave extension set. For this experiment, CSDs were

Figure 3. Phaseal Infusion Adapter C100 (Carmel Pharma AB, France).

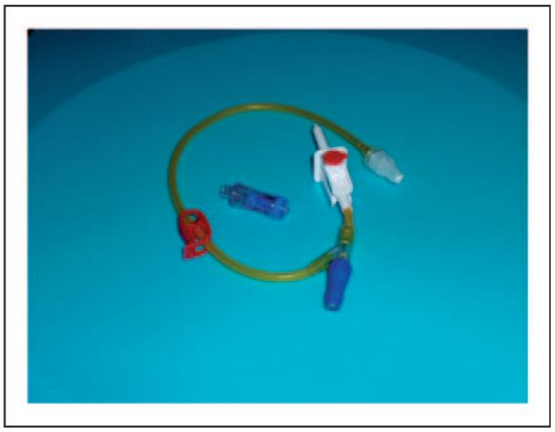


Figure 6. Clave extension set 011-H1225 and Spiros (Hospira, France).

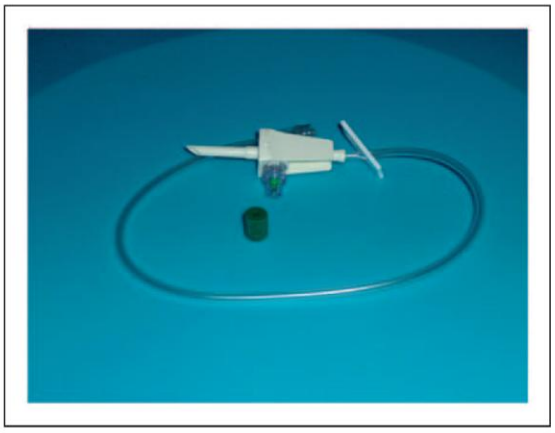


Figure 4. Codan Connect Z (Codan, France).

Figure 5. Pchimx (Doran International, France).

classified into four groups depending on their intrinsic qualities. Group 1, used as reference, consisted of a simple infusion set (Kis1). Group 2 contained systems considered as closed systems by their manufacturer (Phaseal, Tevadaptor and Clave extension set using Spiros). The third group contained two CSDs optimizing nurses' security by adding a rinsing step (Pchimx and Clave extension set without Spiros). This last group was set up with CSDs optimizing injection site security by adding a cap (Pchimx with cap and Codan Connect Z). To assess cytotoxic contamination, quinine dihydrochlorhydrate (Sigma Aldrich, Saint Quentin, France) was chosen as tracer. The strongest fluorescence intensity was observed at pH 3: variation of its spectrum profiles may be caused by protonation of the molecule. The mean outcome measure was the contamination quinine solution volume (µL). A linear relationship between the intensity of fluorescence (in counts per second – cps) and quinine concentration in the tested solutions was established and validated by analysis of variance (Table 2). For example, a 10^{-9} M quinine concentration in the mixture corresponds to a contamination volume of 0.200 µL from the quinine stock solution as determined from the calibration curve.

Antibiotic glass vials were filled daily with 15 mL quinine stock solution prepared extemporaneously (10^{-2} M). For each trial, 10 mL was removed with a syringe using a specific spike or vial adapter (except for Kis1 where a needle was used) (Table 1). This volume was injected into the infusion bag (0.9% NaCl, 50 mL, Macoflex, MacoPharma, France) through the short tubing (directly into the bag for Kis1). Immediately, bag and device were immersed in a crystallizer containing 2 L of hydrochloric acid solution pH 3 heated at 50°C. After 2 min homogenization, aliquots were taken out and analyzed. They were

Table 2. Parameters to validate quinine spectrofluorimetric dosage

Parameters	Values
Linear range	10^{-9} to 20×10^{-9} M
Intercept on the ordinate	729.4 cps
Standard deviation of the intercept	118.8 cps
Slope	4784.5 cps/10^{-8} M
Standard deviation of the slope	84.7 cps/10^{-8} M
Number of points	7
Correlation coefficient (r^2)	0.997
LOD	0.18×10^{-9} M
LOQ	0.62×10^{-9} M

Parameters based on:
-3 sets of seven independent concentrations
-Anova statistical analysis
LOD: limit of detection; LOQ: limit of quantification.

analyzed every 3 min, over 15 min. Six trials were performed for each device.

Using a calibration curve, the quinine concentration in the 2 L of hydrochloric acid solution pH 3 was calculated from fluorescence intensity.

The spectrofluorimetric measurement was performed on a Fluorolog (Horiba-Jobin Yvon, Longjumeau, France) spectrofluorimeter equipped with a xenon lamp. Excitation and emission slits were both set at 10 mm. Data were acquired at a 600 nm.min^{-1} scan rate. Ten-millimetre quartz cells were used. Quinine excitation and emission wavelengths were 389 and 445 nm, respectively.

Validation of the method was confirmed through three repeated experiments on different quinine solutions. Validation criteria were repeatability, linearity, limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ). LOD and LOQ were calculated using standard deviation, a method defined by the International Union of Pure and Applied Chemistry.[24]

Moreover, quinine as an ionized molecule can be highly adsorbed on materials such as glass, quartz, and plastics. A strict protocol was applied for cleaning the dishes: HCl 1N was used directly on the glass and quartz dishes once. Dishes were half filled and vigorously agitated. Next, two more washes were completed with distilled water. Dishes were certified before each assay: their fluorescence emissions had to be equivalent to those measured on the blank test. To confirm the absence of quinine adsorption on the device, a test was performed. A bag with the device was immersed under the same operating conditions and 200 µL of the stock solution was added to the crystallizer. To demonstrate quinine non-adsorption, fluorescence emissions must be identical to those recorded during the validation of the solution without CSDs.

Second experiment: Mechanical testing

The mechanical tests included tightness, penetration, and tension tests. Each test was defined by ISO standards and could be used to verify adequacy to regulations for different bags, infusion sets, or short tubing.

Evaluation of the inlet connection. The force required to connect the infusion device to the bag was assessed according to ISO 15747:2003: 'Plastic containers for intravenous injection'. Measurements were made using an automated, computerized dynamometer (Multitest 1-i, Mecmesin, France) controlled by Emperor Software (Mecmesin, France). The infusion device connector during insertion and proper placement had to displace the interconnection sheath along a vertical axis over a distance of 28 mm ± 1 mm into the bag infusion site. Its displacement speed was controlled at 500 mm per min. Bags (50 ml, 0.9% NaCl) were Macoflex (MacoPharma, France) and Freeflex (Fresenius-Kabi, France). Both bags were evaluated with each CSD, a new bag and a new device were used for each trial. Twenty trials were performed for each device. Comparisons were made for each type of bag.

Tightness test. Tightness and tension tests were performed by adapting ISO 8536-4: 2004: 'Infusion equipment for medical use – Part 4: Infusion sets for single use, gravity feed and ISO 8536-8: 2004: 'Infusion equipment for medical use – Part 8: Infusion equipment for use with pressure infusion apparatus test'. CSDs were fixed to a bag and connected to an infusion set (BD R 87 P, BD Infusion Therapy GmbH). For the tightness test, the luer-lock connector of the perfusion set was fixed to a compressed air source. The perfusion-set device-bag assembly was immersed in water. Air pressure of 0.5 bar (50 KPa) was applied for 15 s, three consecutive times. The formation of bubbles was observed. The test was performed with all six different CSDs for each model.

Tension test. For the tension test, a dynamometer (25 + /− 0.25 N, Pesola, Switzerland) was fixed to the luer-lock connector of the perfusion set and a separation force of 15 N was applied for 15 s, three consecutive times. The test was performed with all six different CSDs for each model.

Third experiment: Ergonomic investigation protocol

Six pharmacy technicians tested six different short tubing systems for infusion bags (Table 1). All technicians were employed in the centralized cytotoxic unit of a university hospital pharmacy department and had extensive experience in cytotoxic techniques. Before participating in the study, pharmacy technicians were trained to use the different tubing sets according to manufacturers' recommendations. Each technician had to prepare one infusion bag, using each infusion set once. After preparing all the infusion bags, technicians answered a three-part questionnaire evaluating the usability of each tubing set (ease of handling, infusion bag connection ease, injection ease, general assessment) and the potentially associated risks (toxic fluid outflow during transport, cytotoxic contamination, microbial contamination, needlestick injuries) with the opportunity to enter individual free-text comments. The first two parts of the questionnaire (usability and potentially associated risks) were rated using a Likert 5-point scale. Their response options were respectively 'very bad, bad, sufficient, good, very good' and 'non-existent, low, sufficient, high, and very high'. A final grade was given by calculating the average of the points awarded and finally, each pharmacy technician had to determine which infusion sets were their first and second choices.

Fourth experiment: Microbiological contamination

Media-fill testing was used to confirm that preparations inside bags are protected from microbiological contamination when the infusion set is fixed to the bag. NaCl 0.9% bags of 50 mL (Sintetica-Bioren SA, Couvet, Suisse) were emptied of their content, then CSDs were fixed and bags were filled with trypcase soy broth (TSB) (Biomerieux SA, France). The TSB was obtained with the manufacturer's analysis certificate, and the product's growth promotion. Preparations were made in biosafety cabinet class III with negative pressure. Each bag was filled with 50 mL TSB for the different CSDs according to manufacturers' procedures. A needle was used for Kis1. The test was performed on six different CSDs for each model. All bags with their CSDs were left for 10 days in a non-air-controlled room before incubation. Incubation took 7 days at room temperature followed by 7 days at 32.5°C.

Statistical analysis

ANOVA performed on ranks following the method of Conover and Iman was used to compare contamination volume, force to connect the infusion device to the bag and ergonomic test results.[25] When this analysis revealed a significant P value ($P < 0.05$), contrasts were established with the Tukey-Kramer test to detect significant differences between couples of CSDs.[24]

Results

First experiment: Cytotoxic contamination

Daily validation showed no contamination or perturbation caused by dishes or quinine adsorption. Significant differences were observed among the four groups of CSDs ($P < 0.001$; ANOVA on ranks) (Table 3). The simple infusion set (Kis 1, Doran) exhibited high quinine residual volume. Pchimx without cap and Clave extension set without Spiros presented values very close to those of a simple infusion set. The lowest values were observed with CSDs in groups 2 and 4. Significant differences were observed for group 2 (closed systems) compared to groups 1 and 3 and for group 4 (cap closing the injection site) Versus groups 1 and 3.

Second experiment: Mechanical testing

As for the force required to connect the infusion device to the bag, significant differences were observed among the six CSDs ($P < 0.001$; ANOVA on ranks) (Figure 7). Overall, Connect Z showed the lowest connecting force values. Despite all median values below the recommended standard, four CSDs exhibited maximum

Table 3. Median quinine residual volume according to containment safety devices

Devices	Contamination volume (μL)
Group 1	**0.498 [0.330 – 0.720]**
Kis1	0.498 [0.330 – 0.720]
Group 2	**< 0.200***
Clave extension set with Spiros	< 0.200
Phaseal	< 0.200
Tevadaptor	< 0.200
Group 3	**0.240 [< 0.200 – 1.870]**
Pchimx without cap	0.545 [< 0.200 – 1.150]
Clave extension set without Spiros	0.240 [< 0.200 – 1.870]
Group 4	**< 0.200***
Connect Z	< 0.200
Pchimx with cap	< 0.200

Results are medians [extreme values], n = 6 (*n = number of trials per device*).
*Significant differences versus Group 1 ($P < 0.001$) and Group 3 ($P < 0.001$).

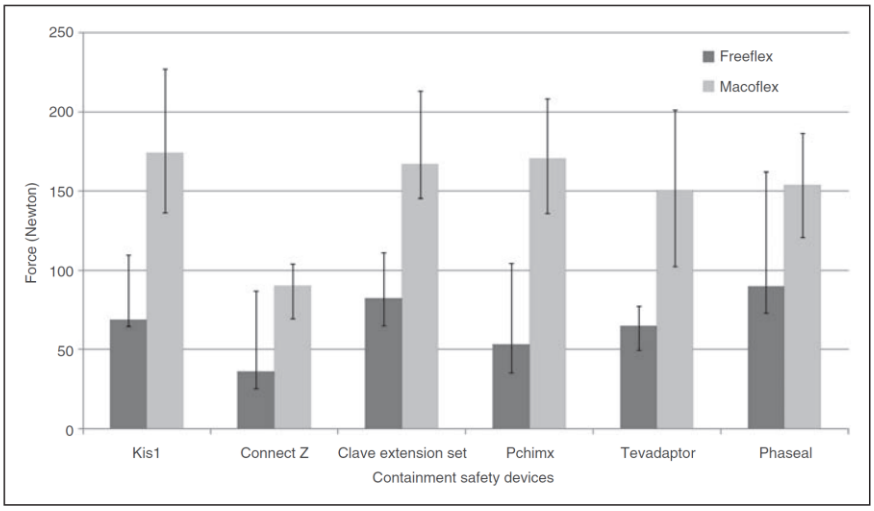


Figure 7. Force to connect the infusion device to the bag (Newton). Results are medians [extreme values], n = 20 (n = number of trials for each device).

Table 4. Results of device handling assessment performed by pharmacy technicians

	Easy handling	Infusion bag connection ease	Injection ease	Overall
Kis1	**4** [4 - 3]	**4** [5 - 3]	**4** [4 - 3]	**4** [5 - 3]
Tevadaptor	**4** [5 - 4]	**4** [5 - 3]	**4.5** [5 - 3]	**4.5** [5 – 3]
Phaseal	**4** [4 - 2]	**4** [4 - 4]	**3** [4 - 2]	**4** [5 - 2]
Connect Z	**3.5** [4 - 2]	**3.5** [4 - 1]	**4** [4 - 2]	**2.5** [4 – 1]
Pchmix	**4** [4 - 2]	**4** [4 - 2]	**3.5** [4 - 2]	**3.5** [4 – 3]
Clave extension set	**4** [4 - 3]	**4** [4 - 4]	**2.5** [3 - 2]*	**3** [3 - 1]**

Results are medians [extreme values]. Values from Likert scale from 1 (very bad) to 5 (very good).
n = 6 (number of pharmacy technicians).
*Significant differences versus Tevadaptor ($P < 0.01$) and Kis1 ($P < 0.05$).
**Significant difference versus Tevadaptor ($P < 0.05$).

values exceeding the 200 Newton (N) limit (Kis1, Tevadaptor, Pchmix and Clave extension set), using a Macoflex bag.

For the tightness test, all CSDs complied with the norms. No bubbles were observed during any of the tests. For the tension test, all CSDs, except one Kis1 sample, complied with the norm. No liquid leakage was observed, although one of the 6 Kis1 broke during the test. The tube detached from the drop chamber after 10 s.

Third experiment: Ergonomic investigation protocol

All six pharmacy technicians prepared six infusion bags and filled out the questionnaire. As for device handling (Table 4), no significant difference was observed for the parameters 'ease of handling' and 'connection of/with the infusion bag'. For the parameter 'easy injection', a significant difference was observed between the Tevadaptor and Clave extension sets and between the Kis1 and Clave extension sets ($P < 0.01$ and $P < 0.05$, respectively). Overall results on device handling showed only one significant difference between the Tevadaptor and Clave extension sets ($P < 0.05$) and one nearly significant difference between Tevadaptor and Connect Z ($P = 0.058$).

As regards specific risks (Table 5), pharmacy technicians rated the CSDs differently. High risk levels of cytotoxic contamination were found for Kis1. The Kis1 infusion set was evaluated by pharmacy technicians as risky because of needle injuries and significant differences compared to the other CSDs. Phaseal was associated with the lowest cytotoxic contamination risk, the difference being significant with all other CSDs except Tevadaptor. The lowest risk of microbial

Table 5. Results of specific risk assessment

	Risk of toxic fluid outflow during transport	Chemical contamination hazards	Microbial contamination hazards	Needlestick injury risk
Kis1	**2** [3 – 2]	**3.5** [4 – 2]	**2.5** [4 – 2]	**4** [5 – 3]****
Tevadaptor	**1.5** [2 – 1]	**2** [3 – 1]**	**2** [4 – 1]	**1** [2 – 1]
Phaseal	**2** [4 – 1]	**1** [2 – 1]*	**1** [2 – 1]***	**1** [2 – 1]
Connect Z	**2** [5 – 2]	**3** [4 – 2]	**3** [4 – 2]	**1** [2 – 1]
Pchmix	**2** [2 – 1]	**2.5** [4 – 1]	**2** [3 – 1]	**1** [2 – 1]
Clave extension set	**2** [2 – 1]	**3** [4 – 2]	**2** [2 – 1]	**1** [2 – 1]

Results are medians [extreme values], n = 6. Values from Likert scale from 1 (non-existent) to 5 (very high).
*Significant differences versus Kis1 ($P = 0.001$), Connect Z ($P < 0.01$), Clave extension set ($P < 0.01$) and Pchimx ($P < 0.05$).
**Significant difference versus Kis1 ($P < 0.05$).
***Significant differences versus Kis1 ($P < 0.05$) and Connect Z ($P < 0.01$).
****Significant differences versus each of the other devices ($P < 0.001$).

contamination was with Phaseal. The risk of outflow during transport was comparable for all infusion sets.

Some technicians noted that the plastic was bent when they removed the tubing of Kis1, Connect Z, Pchimx, and Clave extension sets. The pinch clamps of Pchimx, Connect Z, and Clave extension sets were preferred to the roller clamp of Kis1 and the slide clamp of Tevadaptor and Phaseal. Small drops were frequently observed at the injection ports of the Connect Z, Pchimx and Clave extension sets.

Fourth experiment: Microbiological contamination

No microbiological growth was observed either in bags or in tubings.

Discussion

Assessment of cytotoxic contamination can be carried out in two ways: either by determining hazardous agents, or by using markers such as fluorescent markers. Safe, inexpensive and easily obtained, quinine is a good candidate for the study although it requires careful cleaning to avoid incorrect positive and negative results. A combination of large-volume immersion devices and the use of concentrated quinine give highly sensitive results which are both repeatable and reproducible. This technique made it possible to evaluate short tubes designed to reduce cytotoxic contamination.[19] The standard infusion set is the most commonly used in clinical practice but, according to our results, it is associated with the highest contamination risk for nurses.

Doran PCHIMX and Clave extension set without Spiros have the largest range of results They are characterized by a bidirectional valve which is closed automatically when the syringe is disconnected. Sometimes, valve repositioning is not fast enough or a droplet is still present on the syringe luer. These two reasons could account for the variability in residual chemical contamination.

Considered as closed systems by their manufacturer, Clave extension sets with Spiros, Phaseal, and Tevadaptor offer the best results with no trace of contamination. Although the technology used is different, the protection level against cytotoxic contamination is the same. Other CSDs such as Pchimx or the Clave extension set without Spiros offer no improvement in terms of reducing contamination despite their mechanical two-way valve. However, they are designed to be less risky to handle, thanks to a needle-free and luer-lock connection. For both Codan Connect Z and Pchimx, the presence of a cap reduces contamination level. It is not eliminated but only contained by the cap and its omission could result in strong contamination. Its presence has an immediate positive impact but adds an extra operation which should be assessed daily by technicians.

Contamination is an important criterion but not the only one to be considered in our work.

For mechanical assessment, tightness, and tension tests, all CSDs complied with norms except one Kis1 sample that broke during the test. If such an accident happened in a ward during administration, contamination could be considerable. Assessment of the force required to connect the infusion device to the bag was significantly different between couples 'bags and their short tubing' with a ratio of 1:5.

In the ergonomic study, Kis1 being the infusion set currently used for daily routine was rated as the easiest to use, by pharmacy technicians. Nevertheless, the tubing was estimated to be too long to work in an isolator and the roll clamp as inefficient, leaving the system with a comparably high-risk rating. Moreover,

Kis1 is not among the tubing sets rated as first or second choices, by pharmacy technicians.

Tevadaptor and Phaseal require more manipulation steps, but overall, they are rated by pharmacy technicians as the most suitable CSDs, in terms of ergonomics. This means that for the well-trained user, ease of connection procedure is less important than the number of items involved in the device. Tevadaptor and Phaseal have more items and application steps but these additional features are associated with low microbiological or cytotoxic contamination risks.

In fact, the ergonomic study shows differences only in terms of risk. The final result is therefore a preference for Tevadaptor Spike Port Adaptor and Phaseal Infusion Adaptor C100 which are perceived as the safest, by pharmacy technicians. A possible source of contamination or cross contamination is the principal worry of technicians, although they work in biological safety cabinets. The major limitations to the ergonomic part of our study were the small sample size of assessed users and the wide range of values which limit potential conclusions.

Microbiological security was confirmed for all CSDs for 10 days at least. Even if bags with CSDs (unpacked) were left in a non-air-controlled room for 10 days, no microbiological contamination was noted. This led us to confirm that if physico-chemical stability of preparation is long enough, it can be safely stored for 10 days (preparation done according to good manufacturing practices).

Conclusion

Thanks to the different selection criteria used in this study, the results should be of assistance when faced with the choice of CSD. Economic aspects, however, have not been taken into consideration in this study and might, in some situations, be a barrier to the implementation of these safe CSDs.

Conflict of Interest Statement

The authors declare no conflict of interest relating to this work.

References

1. Occupational Safety and Health Administration. OSHA work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. *Am J Hosp Pharm* 1986; 43: 1193–1204.
2. Occupational Safety and Health Administration. Controlling occupational exposure to hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1669–1685.
3. Acampora A, Castiglia L, Miraglia N, et al. A case study: surface contamination of cyclophosphamide due to working practices and cleaning procedures in two Italian hospitals. *Ann Occup Hyg* 2005; 49: 611–618.
4. Crauste-Manciet S, Sessink PJ, Ferrari S, et al. Environmental contamination with cytotoxic drugs in health care using positive air pressure isolators. *Ann Occup Hyg* 2005; 49: 619–628.
5. Mason HJ, Blair S, Sams C, et al. Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. *Ann Occup Hyg* 2005; 49: 603–610.
6. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJM, et al. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centres in Canada and the United States. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56: 1427–1432.
7. Hedmer M, Tinnerberg H, Axmon A, et al. Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital. *Int Arch Occup Environ Health* 2008; 81: 899–911.
8. American Society of Health-system Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63: 1172–1193.
9. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract* 2007; 13(suppl): 1–81.
10. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, et al. Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area. *Am J Health-Syst Pharm* 2002; 59: 68–72.
11. Nygren O, Olofsson E and Johansson L. Spill and leakage using a drug preparation system based on double-filter technology. *Ann Occup Hyg* 2008; 52: 95–98.
12. Spivey S and Connor TH. Determining sources of workplace contamination with antineoplastic drugs and comparing conventional IV drug preparation with a closed system. *Hosp Pharm* 2003; 38: 135–139.
13. Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, et al. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60: 2314–2320.
14. Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, et al. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. *Ann Occup Hyg* 2009; 53: 153–160.
15. Harrison B, Peters B and Bing M. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63: 1736–1744.
16. Turci R, Sottani C, Spagnoli G, et al. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003; 789: 169–209.
17. Nygren O, Gustavsson B, Ström L, et al. Exposure to anti-cancer drugs during preparation and administration. Investigations of an open and a closed system. *J Environ Monit* 2002; 4: 739–742.
18. Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R, et al. Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs

among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. *Ann Occup Hyg* 2000; 44: 551–560.
19. Zaugg C, Ackermann M, Ziewitz C, et al. Évaluation de tubulures courtes à connecter aux poches de chimiothérapies. *Pharm Hosp* 2009; 44: 64–69.
20. Jorgenson JA, Spivey SM, Au C, et al. Contamination comparison of transfer devices intended for handling hazardous drugs. *Hosp Pharm* 2008; 43: 723–727.
21. Cherrie JW, Brouwer DH, Roff M, et al. Use of qualitative and quantitative fluorescence techniques to assess dermal exposure. *Ann Occup Hyg* 2000; 44: 519–522.
22. Fenske RA. Correlation of fluorescent tracer measurements of dermal exposure and urinary metabolite excretion during occupational exposure to malathion. *Am Ind Hyg Assoc J* 1988; 49: 438–444.
23. Fenske RA, Blacker AM, Hamburger SJ, et al. Worker exposure and protective clothing performance during manual seed treatment with lindane. *Arch Environ Contam Toxicol* 1990; 19: 190–196.
24. International Union of Pure and Applied Chemistry. Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis (IUPAC Technical Report). *Pure Appl Chem* 2002; 74: 835–855.
25. Conover WJ and Iman RL. Rank transformations as a bridge between parametric and nonparametric statistics. *Am Stat* 1981; 35: 124–129.

Présentation d'une démarche d'aide et de réflexion pour la mise en place de doses standards appliquée aux préparations et reconstitution d'injectables en milieu hospitalier

S. Hennebicq[1], P-H. Secretan[2], L. Carrez[3], J-D. Hecq[4]

Termes MeSH
Administration and dosage ; Administration, Intravenous ; Antineoplastic agents ; Body surface area ; Drug compounding ; Hospitals ; Humans ; Reference standards.

Administration et posologie ; Administration par voie intraveineuse ; Antinéoplasiques ; Hôpitaux ; Humains ; Normes de référence ; Préparation de médicament ; Surface corporelle.

Mots-clés
Doses standards, chimiothérapies, CIVAS, préparations standards, dose-banding, contrôle qualité, analyse de risques, mise en place.

Résumé

Introduction
L'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins sont deux enjeux majeurs pour les hôpitaux. La préparation des médicaments injectables, notamment les principes actifs dits à hauts risques, est l'un des axes d'amélioration envisageable. Dans ce contexte et face à l'augmentation de la demande, la production de préparations injectables standardisées par lots est une solution concrète, déjà mise en place dans certains établissements de santé. Des outils existent pour leur mise en place mais, à notre connaissance, aucune démarche n'a jamais été décrite à ce jour.

Objectifs
Proposer une démarche rationnelle pour analyser la faisabilité et réaliser la mise en place de doses standards ainsi que le choix des principes actifs à standardiser en priorité.

Méthode
La méthode repose sur une analyse de la littérature portant sur différents thèmes : sécurité, guidelines et réglementations internationales sur les fabrications en série, conduite d'études de stabilité.

Résultats
Une réflexion sur les stratégies à développer pour le pharmacien désirant débuter une production de doses standards par lots est détaillée. Toutes les étapes clés, de l'évaluation des besoins des services à la mise en place concrète de la fabrication et des points de contrôles en passant par l'étude de stabilité du principe actif et l'analyse de risque, y sont abordés. Une démarche chronologique d'aide et un score permettant d'établir l'intérêt d'une standardisation des doses y sont proposés.

Conclusion
Face à une augmentation constante de l'activité de préparation pharmaceutique et des exigences de qualité, la mise en place des doses standards semble être une évolution rationnelle et nécessaire de la pharmacie hospitalière. Pour réaliser ce projet, il convient d'avoir une démarche globale et exhaustive afin de ne pas omettre d'étudier des paramètres pouvant être source d'obstacles ultérieurement.Une démarche d'aide et de réflexion facilitant la mise en place des doses standards est proposée.

Summary

Introduction
Improvement of healthcare quality and safety are two main goals for hospitals. High risk preparations of injectable drugs is one of the possible areas for improvement. In this context the production of batches of standard doses is a practical solution in response to the increased demand. Some toolkits exists to facilitate the implementation of dose banding, but, to our knowledge, no complete strategy was available until today.

Aim and purpose
To propose a rational approach to analyse the possibility of implementing standard doses and choose the most relevant drugs for dose standardization.

Method
The method is based on the analysis of literature focusing on different themes: safety, international guidelines, batch production regulation and stability studies.

Results
An approach on the strategies to develop is detailed for pharmacists willing to implement standard doses. All key stages are discussed: the needs of care units, the analysis and risk assessment, the stability studies and the practical implementation of the standard doses preparation and quality control.

Conclusion
The implementation of standard doses seems a rational and necessary evolution of hospital pharmacy in response to the increase of compounding activity and the requirements of quality preparation. A global and all-inclusive approach is needed for this purpose. All parameters have to be considered to avoid errors. A process and a decision aid are suggested to facilitate the development of standard doses.

1. Centre Hospitalier de Bayeux, Bayeux, France
2. GH Saint Germain en Laye Poissy, Saint Germain en Laye, France
3. Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse
4. CHU UCL Mont-Godinne Dinant, Yvoir, Belgique

Les trois premiers auteurs ont participé à parts égales à la réalisation de ce travail et de cette publication.

1. Objectifs et limites

L'objectif de ce travail est de présenter une démarche d'aide et de réflexion pour la mise en place de doses standards de chimiothérapies ou de CIVAS (Centralised IntraVenous Additive Service) et de mettre en lumière les différentes étapes nécessaires pour élaborer ce type de projet. Les pistes de réflexions mises en avant ne sont pas exhaustives mais restent essentielles pour la bonne mise en œuvre de préparations standards.

2. Définitions

2.1 Dose-banding et standardisation

2.1.1 Concept de Dose-banding

Publié pour la première fois en 1998 par Baker et Jones[1], la définition du terme « Dose-banding » n'est apparue qu'en 2001 par l'intermédiaire de Plumridge et Sewell[2]. Le dose-banding est un système dans lequel, après accord entre les prescripteurs et les pharmaciens, les doses de cytotoxiques calculées en fonction de la surface corporelle et regroupées en gammes (ou bands) définies, sont arrondies vers une dose standard prédéterminée. La variation maximale de l'ajustement entre la dose standard et les doses constituant chaque bande est de 5% ou moins. Une gamme de seringues pré-remplies ou de poches de perfusion, fabriquée par le personnel de la pharmacie ou achetée auprès de sources commerciales, peut ensuite être utilisée pour administrer la dose standard.

A chaque « band » est associée une dose standard unique, correspondant au point médian de cet intervalle : c'est le concept de standardisation des doses. Avec ce système, la variation entre la dose standard et les doses constituant chaque « band » est alors fixée à un maximum de 5%[3] (exemple : si on prépare une dose x, on couvrira une dose [x-5%x ; x+5%x]).

Dans ce système, le choix des bands doit être déterminé en concertation avec les prescripteurs. Cette variation de la dose standard par rapport à la dose prescrite peut être différente selon les principes actifs.

Figure 1 : Exemple de schématisation du dose-banding avec un intervalle de 50 mg[2]

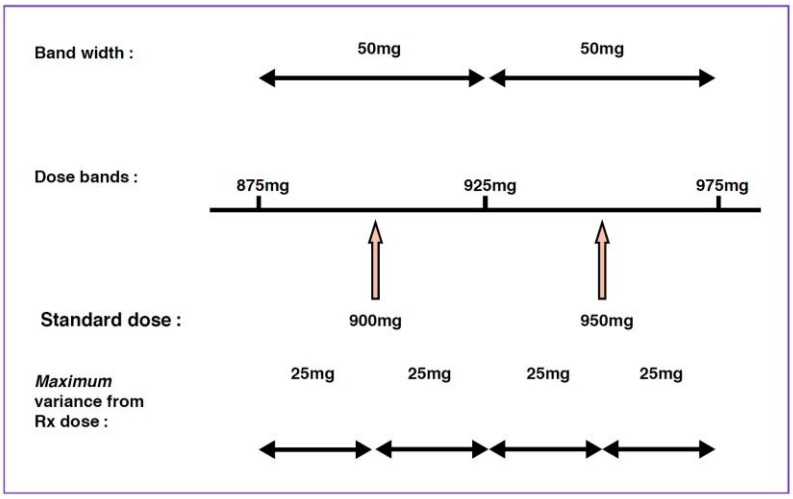


Tableau 1 : Formules de calcul de la Surface Corporelle[11]

AUTEUR	FORMULE DE CALCUL (m^2)
Dubois et Dubois [5]	$SC = 0.007184 \times taille\ (cm)^{0.725} \times poids\ (kg)^{0.425}$
Mosteller [6]	$SC = ([taille\ (cm) \times poids\ (kg)]/3600)^{1/2}$
Haycock [7]	$SC = taille\ (cm)^{0.3964} \times poids\ (kg)^{0.5378} \times 0.024265$
Gehan et George [8]	$SC = taille\ (cm)^{0.42246} \times poids\ (kg)^{0.51456} \times 0.0235$
Boyd [9,10]	$SC = 0.0003207 \times taille(cm)^{0.3} \times poids(g)^{(0.7285 - (0.0188 \times \log(g))}$

2.1.2 Calcul de dose selon la Surface Corporelle (SC)

Attribué à Donald Pinkel[4] (en 1958), ce lien entre la SC du patient et la dose de cytotoxique sert encore aujourd'hui aux schémas thérapeutiques en oncologie (détermination des doses toxiques et thérapeutiques lors d'essais cliniques de phases I et II). La SC est un concept simple à appréhender mais difficile à mesurer. Elle représente la surface externe cutanée d'un individu. On la détermine actuellement par l'intermédiaire d'une formule mathématique nécessitant deux mesures cliniques : la taille et le poids du patient.

L'une des formules la plus connue et la plus utilisée est celle de Dubois et Dubois[5] datant de 1916. Il existe cependant plusieurs autres formules (voir Tableau 1).

Actuellement, en cancérologie, les posologies des cytotoxiques injectables sont exprimées selon plusieurs méthodes. Ainsi sur 69 molécules d'anticancéreux commercialisées en France en 2007[12], 80%[55] ont une posologie adaptée à la SC, 9%[6] adaptée au poids, 10%[7] ont une dose fixe et 1% (carboplatine) voit sa dose adaptée au débit de filtration glomérulaire (DFG).

Néanmoins, l'expression posologique la plus utilisée, pour les anticancéreux, reste le calcul de la dose en fonction de la SC. Cette méthode s'appuie sur l'idée que la surface corporelle est un meilleur indicateur de l'activité métabolique que le poids, car elle serait moins affectée par la présence d'une masse adipeuse anormale (état d'obésité ou de cachexie). L'utilisation de la SC permettrait ainsi de limiter la variabilité clinique et cinétique dangereuse pour les médicaments anticancéreux (thérapeutiques à marge étroite). Cependant, depuis quelques années, de

nombreuses publications[13-15] soulignent les limites et l'imprécision de la SC pour le calcul des doses d'anticancéreux pour les raisons suivantes :

- Variation des résultats de SC selon la formule utilisée ;
- Formule de Dubois et Dubois seulement basée sur 9 sujets ;
- Erreur sur la taille et le poids du patient (rarement réévalués à chaque cycle) ;
- Limitation de la SC comprise entre 1,5 et 2 m^2 ;
- Réduction arbitraire de la dose chez les patients âgés ;
- Arrondi automatique de la dose au volume entier le plus proche (ajusté aux seringues).

En l'absence d'alternative validée[16], cette méthode d'expression posologique reste encore la plus utilisée en pratique clinique. L'utilisation du dose-banding (DB) est donc une alternative intéressante pour le calcul des doses de chimiothérapies, en témoigne son implantation en Grande Bretagne[17] ainsi que la publication récente d'études cliniques et pharmacocinétiques[18].

2.2 Qu'est ce qu'un CIVAS ?

Le CIVAS (Centralised Intravenous Additive Service) correspond à un service de la Pharmacie visant à produire et mettre à disposition des préparations injectables prêtes à l'emploi pour les unités de soins. Le terme CIVAS est néanmoins de plus en plus utilisé pour nommer ces préparations et non plus le service qui les procure.

Au sens large, les CIVAS englobent 3 catégories de préparations : les nutritions parentérales, les anticancéreux et les médicaments injectables à risque élevé (marge thérapeutique faible, préparation complexe). Cependant, pour bien différencier ces 3 catégories, on restreint aujourd'hui les CIVAS à cette 3ème catégorie de médicament.

Apparu pour la première fois aux États-Unis dans les années 60, c'est au Royaume-Uni que ce service s'est particulièrement développé suite aux conclusions apportées par le groupe de travail dirigé par le Pr Breckenridge[19].

La mise en place de tels services est largement préconisée pour prévenir les erreurs médicamenteuses de calcul (dissolution, dilution, détermination de la vitesse de perfusion), de galénique (erreur de solvant ou de volume de reconstitution), d'asepsie (nombreuses manipulations, conditions de reconstitution dans le service) et de ré-étiquetage (erreurs, oublis et confusions). Cette production permet non seulement de mettre à disposition des solutions prêtes à l'emploi, mais aussi de standardiser les concentrations et les modes d'administration dans le but de répondre aux grands principes de l'amélioration de la sécurité : simplifier, réduire le recours à la mémoire, standardiser, diminuer la ressemblance, éliminer les étapes manuelles et utiliser des contrôles réalisables[20].

2.3 Avantages et inconvénients

La production de doses standards apporte de nombreux avantages dont l'un des plus importants est l'amélioration de la qualité des préparations par la mise en place d'une structure d'assurance-qualité liée à la production.

Au niveau de l'unité de préparation, ce projet présente plusieurs avantages en termes d'organisation. La préparation en série entraîne une diminution du temps de préparation et facilite la mise en place d'une automatisation. La présence d'un stock permanent de doses standards permet également une dispensation plus facile et plus rapide des préparations avec en parallèle une diminution du temps d'attente de l'ensemble des patients. Cette capacité de production à l'avance amène une rationalisation du temps de travail, limitant les pics d'activité.

De plus, certaines économies sont réalisables grâce à la diminution des pertes de reliquats liée au travail en flux tendu, mais aussi à la possibilité d'effectuer de la sous-traitance et à la réattribution plus facile des doses standards. La possibilité d'augmenter, dans une certaine limite, la capacité de production avec un effectif constant est aussi un axe de diminution des coûts. L'apparition des formes prêtes à l'emploi apporte également des bénéfices au niveau des équipes de soins. Outre l'économie de temps réalisée par l'absence de préparation, favorisant une administration rapide en cas d'urgence, ce type de production permet également de limiter l'exposition du personnel soignant aux toxicités aiguës ou chroniques liées à la préparation des médicaments. Finalement, l'ensemble de ces avantages est retrouvé au niveau du patient, par l'amélioration de la qualité et de la sécurité de sa prise en charge, mais aussi par la diminution de son temps d'attente.

En revanche, le dose-banding n'est pas applicable à certaines populations : les patients des services de pédiatrie (variation de la SC et/ou du poids trop importante pour la standardisation), les patients inclus dans un essai clinique et certains patients adultes (doses extrêmes : cachexie/obésité). De plus, tous les principes actifs ne peuvent être standardisés. L'inclusion de ce nouveau type de préparation impacte également le circuit du médicament par la mise en place d'un double circuit entre les doses standards et non standards. Enfin, une des problématiques soulevée par les médecins est l'impact du dose-banding sur la clinique et sur leur liberté de prescription Toutefois, si le choix des doses est fait en collaboration avec les médecins et que le système employé donne la possibilité de prescrire toutes les doses, la liberté de prescription ne semble pas atteinte.

3. Public-cible

La standardisation des doses de médicaments injectables s'adresse à tous les établissements, sa mise en place est avant tout une question de moyen financier et de politique de l'établissement de soins. Cette démarche s'adresse plus volontiers aux établissements :

- possédant ou développant un service de pharmacie centralisée ;
- ayant un service d'urgence, de soin intensif, d'anesthésie ou d'oncologie de

grande capacité ;
- composés de médecins et d'un personnel soignant convaincus ou pouvant être aisément persuadés de l'intérêt de développer un système de doses standards injectables prêtes à l'emploi.

Si l'établissement répond à ces critères, il est alors un bon candidat pour le développement de doses standards.

4. Prérequis

Pour faciliter le développement d'un tel service, certains prérequis sont essentiels. Ces prérequis sont de 4 types : l'existence d'un système d'assurance-qualité, les prérequis d'installation et de contrôle-qualité ainsi que le prérequis financier.

4.1 Assurance-qualité

Le premier élément est l'existence d'une charte, d'une politique-qualité et d'un système d'assurance-qualité permettant de garantir la conformité du produit. La finalité de ces démarches est de réaliser une analyse de risque, de prévenir et de surveiller les risques d'erreurs par la mise à disposition d'un système anonyme de déclaration d'incident et de presque-incident et d'être capable de réagir en cas de déviation.

4.2 Installation

Le développement des doses standards sera d'autant plus aisé si la pharmacie possède une unité spécialisée dans la production comprenant un environnement à atmosphère contrôlée[21], un isolateur et/ou une hotte à flux laminaire ainsi que des zones de stockage et de quarantaine contrôlées (local à température ambiante, réfrigérateur et congélateur avec instruments de mesure et de contrôle des paramètres d'humidité et de température).

4.3 Laboratoire de contrôle-qualité

Un laboratoire de contrôle-qualité capable de mener des études de stabilité est nécessaire, essentiellement pour des raisons économiques. Toutefois, certaines études spécialisées pourront être externalisées, sous réserve d'un contrat de sous-traitance.

4.4 Ressources financières

Des moyens financiers suffisants et nécessaires à la mise en place de doses standards sont à prévoir, tels que le financement d'équipements et d'outils de production, le financement nécessaire au développement des méthodes d'identification et de dosage, d'éventuelles ressources humaines supplémentaires ou la sous-traitance du contrôle analytique.

5. Critères de choix des molécules d'intérêt

5.1 Introduction-Démarche globale

La standardisation ne peut être réalisée pour tous les principes actifs injectables.Une stratégie d'évaluation et de priorité dans le choix des principes actifs doit être mise en place. Un outil d'aide à la décision pour la centralisation d'injectables a ainsi été proposé aux Hôpitaux Universitaires de Genève sur la base de deux publications[22,23]. D'autre part, des critères d'exclusion et des critères favorables de standardisation des principes actifs sont exposés à la fin de ce chapitre. Ces critères ont été définis de façon arbitraire mais cohérente par rapport aux moyens de la plupart des pharmacies hospitalières et aux demandes des services de soins.

5.2 Critères de choix des principes actifs : études préliminaires

Dans la décision de standardiser une préparation, la stabilité du principe actif et la consommation des services sont deux critères liés. Une consommation régulière de la même dose et une bonne stabilité du principe actif permettent de réaliser d'avantage de préparations à l'avance.

5.2.1 Etude de consommation des services

Pour un principe actif donné, trois grands critères sont à évaluer : la répartition des doses, la consommation de chacune de ces doses et l'anticipation possible des besoins. On peut, par exemple, étudier sur un an la consommation mensuelle et hebdomadaire moyenne en appliquant les doses arrondies ou encore évaluer la consommation des chimiothérapies programmées à l'avance dans les services.

Tableau 2 : Liste non exhaustive de principes actifs standardisés

DOSE-BANDING		CIVAS	
Carboplatine[3,32-34]	Irinotécan[18]	Atropine[20]	Suxaméthonium[20]
Cisplatine[19]	Méthotrexate[1-3,34,35]	Cefuroxime[20]	Vancomycine[20]
Cyclophosphamide[2,3,34,35]	Oxaliplatine[3]	Citrate de caféine[20]	
Docétaxel[16,18]	Paclitaxel[18]	Ganciclovir[37]	
Doxorubicine[2,3,18,34]	Topotécan[18]	Insuline[20]	
Epirubicine[2,3,34]	Vincristine[34]	Isoprénaline[20]	
Fluorouracile[1-3,28,35]	Vinorelbine[16]	Kétamine[20]	
Gemcitabine[3,16,36]		Phényléphrine[20]	

5.2.2 Etude de stabilité préliminaire
L'objectif de cette étape est d'identifier si les principes actifs sont suffisamment stables pour être préparés à l'avance et éliminer ceux qui ont une stabilité trop réduite. L'analyse bibliographique peut permettre de s'affranchir d'une étude de stabilité si l'on retrouve des publications fiables. Plusieurs ouvrages répertorient des études de stabilité[24-29]. Une conférence de consensus[30], ainsi qu'un guide méthodologique d'étude de stabilités[31], ont proposé des recommandations pour les essais de stabilité. En fonction des résultats obtenus, le principe actif est considéré comme étant candidat ou non pour la standardisation.

5.3 Critères de priorité des principes actifs

Les critères de priorité de la standardisation peuvent être regroupés suivants les trois grands axes suivants :

- la sécurité du patient et du circuit du médicament ; les besoins d'accessibilité au traitement et la diminution de l'exposition du personnel de soins aux principes actifs ;
- la modification de l'activité de la pharmacie et ses conséquences économiques.

En ce qui concerne la sécurité du patient, la priorité doit être donnée aux médications à marge thérapeutique étroite et qui exposent le patient à une erreur de préparation aux conséquences potentiellement graves. Une liste des médicaments à haut risque a été publiée par l'Institution for Safe Medication Practices (ISMP)[38], elle décrit les médicaments pour lesquels il existe un risque plus élevé d'effets indésirables graves.

La mise à disposition d'injectables préparés à l'avance à la pharmacie permet de décharger le service de soins d'une activité dangereuse pour le personnel et d'éviter leur reconstitution dans le service en urgence, cette activité étant à l'origine d'une perte de sécurité pour le personnel. La priorité sera donc donnée aux préparations réalisées dans des conditions non appropriées et qui exposent le personnel à des agents cancérogènes, mutagènes, allergènes et/ou reprotoxiques.

La standardisation de principes actifs induit une modification de l'activité au niveau de deux structures : le préparatoire et le laboratoire de contrôle. Au niveau du préparatoire, la préparation de standards en lots impose une planification préalable des programmes journaliers de production pour pouvoir répondre aux demandes des services tout en limitant les pertes. Cette planification concernera le personnel, l'équipement et les matières premières.

Le laboratoire de contrôle-qualité doit aussi modifier son activité : la standardisation d'une molécule peut nécessiter des études de stabilité physico-chimique et microbiologique. Des contrôles libératoires devront être réalisés afin de garantir la sécurité du produit fini et constitueront une augmentation de la charge de travail qu'il faudra absorber. La priorité sera par conséquent donnée aux préparations de lots standards qui conduiront à des gains de productivité ou à des économies de matières premières (conservation de reliquats de spécialités pharmaceutiques pour les principes actifs suffisamment stables).

5.4 Conclusion sur la démarche et exemple de critères de décisions

Une fois que le relevé de l'ensemble des données pré-requises a été réalisé, un ordre de priorité des principes actifs peut être effectué. Une des démarches consiste à exclure d'emblée tous les principes actifs présentant un ou plusieurs des critères cités dans « critères d'exclusion », puis de classer les principes actifs restant par ordre de priorité en se basant sur les critères regroupés dans « critères favorables » (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Critères favorables et d'exclusion de préparations en lots standards

Critères favorables	Critères d'exclusion
Nécessité d'une mise à disposition rapide de la préparation	
Stabilité élevée	Stabilité faible (< 2 semaines)
Consommation élevée et fréquente	Consommation faible et/ou imprévisible (< 5/semaine)
Nombre de doses nécessaires faible (< 4) pour couvrir un nombre important de prescriptions	Nombre de doses nécessaires élevé (> 6) pour couvrir la plupart des prescriptions
Préparations contraignantes à produire en magistrale pour le personnel (diffuseurs)	Structure (préparatoire, contrôle) inadaptée et moyens insuffisants pour apporter les modifications nécessaires
Gains économiques potentiels	Perte de qualité
Gain de temps pour l'unité de production	Augmentation du risque
Préparation déjà standardisée dans d'autres structures similaires (taille et natures des services)	Non adhésion des prescripteurs à la prescription en dose standard

6. Analyse de risque

Avant d'opter pour une standardisation des doses de chimiothérapies et/ou de médicaments injectables, une étude prospective des risques doit être réalisée pour garantir la qualité et la sécurité du produit.

6.1 Méthodes

Deux types d'approche existent[39-43] :

- les méthodes déductives : elles sont initiées à partir des conséquences d'une situation à risque pour en déterminer leurs causes. Ces méthodes sont dites « descendantes ». Elles nécessitent l'existence d'un système de rapport d'incident performant et efficace (International Standard 2006) ;
- les méthodes inductives : elles sont initiées à partir des causes d'une situation à risque pour en déterminer leurs conséquences. Ces méthodes sont dites « montantes ».

Parmi ces principales méthodes, on trouve :

- l'APR (Analyse Préliminaire des Risques) ou Preliminary Hazard Analysis (PHA) ;
- l'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) ou FMECA (Failure Mode Effects and Critically Analysis)
- l'HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points) ;
- et d'autres comme l'HAZID (Hazard Identification), l'HAZOP (Hazard and Operability Study), l'EPR (Evaluation Probabiliste des Risques), ...

Les deux méthodes les plus couramment utilisées actuellement en pharmacie hospitalière sont détaillées ci-après[44,45].

6.1.1 Analyse préliminaire des risques ou APR

Développée au début des années 1960, la méthode d'Analyse Préliminaire des Risques (APR) est utilisée depuis longtemps dans les activités industrielles pour l'identification des risques dès le stade préliminaire de la conception d'un système[39,40,42].
La démarche générale de l'APR est construite de la manière suivante :

- l'identification d'éléments dangereux (risques liés aux matières premières et aux produits finis, aux équipements et aux opérations à risque du processus de fabrication) ;
- l'élaboration d'une cartographie des situations dangereuses (système APR) : identification des facteurs de dangers propres à la nature de l'activité (produits toxiques pour les chimiothérapies ou remplissage aseptique pour les CIVAS) et description de l'ensemble des événements amenant à des situations dangereuses. Les causes et les conséquences de chacune des situations à risque ainsi que les potentielles mesures de sécurité existantes seront recherchées ;
- la cotation des événements internes ou externes au système.

Pour l'élaboration de la cartographie des situations dangereuses, les items à renseigner pour chacune des situations dangereuses sont :

- des informations sur l'analyse, l'évaluation et la criticité du risque initial ;
- des informations sur la maîtrise du risque initial ;
- l'évaluation, la criticité et la gestion du risque résiduel ;
- la traçabilité des informations.

On peut s'aider, par exemple :

- d' un tableau de synthèse pour décrire les dangers (voir Tableau 4) ;
- de tableaux de cotations pour définir la gravité de chaque situation ou événement à risque.

6.1.2 AMDEC ou Failure Modes and Criticality Effect Analysis (FMECA)

Développée également au début des années 1960, la méthode AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) ou FMECA (Failure Modes and Criticality Effect Analysis) était initialement utilisée dans le secteur aéronautique pour accroître la fiabilité des appareils[39-42,45,46].
La méthode AMDEC est une technique d'analyse prévisionnelle permettant d'estimer les risques d'apparition de défaillances et leurs conséquences. Un ordre de priorité des situations jugées les plus dangereuses est donc coté et est ensuite défini par un indice de criticité pour engager les éventuelles actions préventives ou correctives
Cette criticité est le produit :

- de la gravité (G) : elle dépend du retentissement de la défaillance; si le défaut atteint à la sécurité des personnes, la gravité sera considérée comme majeure ;

Tableau 4 : Tableau de synthèse des dangers pour la méthode APR

Fonctions ou systèmes						Dates :	
1	2	3	4	5	6	7	8
N°	Produits ou équipements	Situation de danger	Causes	Conséquences	Sécurités existantes	Propositions d'amélioration	Observations

- de l'occurrence (O) : la fréquence peut être facile à calculer lorsqu'il s'agit d'une défaillance technique; en revanche, pour une défaillance humaine, seule l'expérience peut la déterminer ;
- de la probabilité de non-détection (D) : probabilité de non-détection de la non-conformité pendant le déroulement du processus.

Le format de l'AMDEC peut être réalisé comme suit :
- Définir les objectifs et les limites de l'étude ;
- Réunir les acteurs concernés par l'étude ;
- Etablir la séquence des étapes du processus sous la forme d'un enchaînement d'actions ;
- Repérer l'effet de chaque défaillance potentielle sur le processus en identifiant les effets ou les conséquences des modes de défaillance sur le système ;
- Identifier et lister les causes des défaillances potentielles par séquence ;
- Identifier et lister les moyens de détection ;
- Identifier et lister les fonctions et barrières de sécurité préliminaires ;
- Attribuer à chaque défaillance une note selon la gravité (G), la probabilité d'occurrence (O), la probabilité de non-détection (D) ;
- Calculer la valeur de la criticité (produit des trois notes précédentes) ;
- Choisir la valeur de criticité pour laquelle le risque est acceptable ;
- Engager des plans d'action pour les valeurs de criticité les plus importantes.

L'Institute for Healthcare Improvement a développé et adapté des outils comme l'AMDEC afin d'aider les hôpitaux à améliorer la sécurité des patients en l'adaptant à leur propre organisation.

Ces méthodes ont été utilisées lors de la mise en place de fabrications centralisées de préparations injectables aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG). Elles ont permis d'identifier différents risques et les facteurs favorisants pour permettre ensuite la recherche de mesures correctrices[45].

6.2 Outils

Trois types d'outils peuvent être utilisés :
- le brainstorming pour définir les processus et éléments à risque ;
- le diagramme d'Ishikawa pour classifier ces risques ;
- la méthode QQOQCP pour remonter aux causes-racines.

Le **brainstorming** (ou remue-méninge) est une technique de résolution créative de problèmes sous la direction d'un animateur[39,43]. L'intérêt de la méthode est la récolte d'idées nombreuses et originales. Deux principes de base définissent le brainstorming : la suspension du jugement et la recherche la plus étendue possible. Ces deux principes de base se traduisent par quatre règles : ne pas critiquer, se laisser aller (« *freewheeling* »), rebondir (« *hitchhike* ») sur les idées exprimées et chercher à obtenir le plus grand nombre d'idées possibles sans imposer les siennes. Le brainstorming peut être divisé en 3 périodes : 1) préparation, documentation et maturation, 2) réunion de créativité et 3) exploitation des idées recueillies.

Le **diagramme d'Ishikawa** permet de déterminer l'ensemble des causes qui produisent l'effet étudié [39, 43, 45]. Il est souvent utilisé dans le cadre d'une résolution de problèmes pour définir de façon pertinente l'élément sur lequel l'action doit être portée pour améliorer la situation. Ce diagramme, sous l'aspect d'une arête de poisson, est composé d'un tronc principal, au bout duquel est indiqué l'effet étudié, et de 5 branches correspondant aux 5 familles de causes telles que Main d'œuvre, Milieu, Matière, Méthode et Moyens, auxquelles on peut éventuellement ajouter 3 familles supplémentaires : Management, Moyen financier et Maintenance. Les noms des différentes familles peuvent être adaptés aux différentes situations de résolution de problèmes.

L'objectif de la **méthode QQOQCP**[39,42] est de se poser toutes les questions relatives à un problème afin d'en fixer le périmètre en vue d'une future démarche de résolution des problèmes :
- QUI : personnes concernées par le problème ;
- QUOI : nature et conséquence du problème ;
- OU : localisation et périmètre du problème ;
- QUAND : caractéristique temporelle du problème ;
- COMMENT : mode d'occurrence du problème ;
- POURQUOI : raisons et causes du problème ;
- COMBIEN: quantification du problème ;
- POURQUOI : objectif poursuivi par la résolution du problème ;
- EFFET : conséquence ou résultat de la situation.

La réponse à ces questions permet de fournir un consensus quant à la nature et à l'effet du problème.

7. Mise en place

7.1 Présentation à l'équipe médicale

La communication avec les services de soins doit être mise en place dès l'initiation du projet. Son rôle est de convaincre du bien-fondé et de l'utilité de mettre en place des doses standards (Chimiothérapie ou CIVAS). La sécurité doit être l'élément-clé de réponse.

Lors de cette phase, deux thèmes sont souvent évoqués par les unités. Il s'agit de questions à propos :
- de la responsabilité de l'administration d'un produit fabriqué par un tiers. La pharmacie hospitalière porte la responsabilité de la qualité du produit, au même titre que n'importe quelle autre industrie pharmaceutique pour les produits qu'elle fournit. Elle est donc soumise au même niveau d'exigence en termes de qualité et de sécurité. Elle doit fournir la preuve de sa compétence et rassurer sur sa capacité à atteindre un tel niveau de qualité.
- des doutes quant à l'amélioration réelle de la sécurité. L'argumentation

doit être axée sur la manière dont le pharmacien va aborder le problème de sécurité. L'apport des pharmaciens va s'affirmer dans la manière de concevoir la sécurité et dans son expérience quotidienne dans ce domaine. Il s'agit d'un changement conceptuel, incluant la mise en place d'analyses de risques identifiant les points les plus critiques de la fabrication, la mise en place de barrières comme le contrôle in process des points critiques de production ou le contrôle des produits finis. La structure de production doit être présentée en insistant sur ces principes d'assurance-qualité qui accompagnent toute fabrication et qui n'existent pas, ou dans une moindre mesure, dans les unités de soins.

7.2 Etude des besoins

Le développement d'un service de préparation d'injectables prêts à l'emploi passe par une première étape d'étude des besoins. Afin d'investir judicieusement les ressources, une sélection attentive des principes actifs les plus pertinents à standardiser doit se faire dans le cadre d'une étroite collaboration entre la pharmacie et les services cliniques.

7.3 Etude de stabilité avec les doses déterminées (guidelines des études de stabilité)

L'étude de stabilité doit permettre d'assurer, qu'à la date de péremption, les caractéristiques de la préparation sont identiques ou suffisamment proches pour être confondues avec les caractéristiques retrouvées immédiatement après la fabrication. Les études à réaliser peuvent être réparties en trois grands groupes :

- études de stabilité physico-chimique correspondant à l'étude du principe actif, de ses produits de dégradation et des interactions contenant-contenu ;
- études de stabilité microbiologique ;
- études d'activité biologique pour les principes actifs de nature protéique.

7.3.1 Références utiles

On peut les classer en deux types :

- les références législatives et/ou réglementaires, ainsi que les normes internationales, qui donnent la méthodologie pour réaliser les études de stabilité [31,39,42,43,49] ;

les références pratiques, qui regroupent les données de stabilité trouvées dans la littérature[24-29].

7.3.2 Personnel, équipements et locaux nécessaires

Les réglementations et les bonnes pratiques de préparation imposent certaines exigences[47,49] : un personnel qualifié et expérimenté dans la mise en place d'études de stabilité, des méthodes d'analyses validées, des équipements et des locaux qualifiés. Pour plus de simplicité, les locaux, les équipements et le personnel peuvent être ceux du laboratoire de contrôle de qualité.

7.3.3 Plan de l'étude de stabilité

Lorsque la composition de la formulation est définie, une étude de stabilité doit être mise en place, à moins que des données appropriées existent dans la littérature. Le laboratoire de contrôle-qualité définit alors les différents tests à mettre en place afin de contrôler la qualité du médicament tout au long de l'étude de stabilité en se basant sur les normes internationales ICH et des guidelines communément admises [50].

Le choix de la technique à utiliser se portera de préférence sur les techniques séparatives, capables de séparer et quantifier sans ambiguïté les molécules d'intérêt ainsi que leurs produits de dégradation[30,31,48-51]. La méthode développée doit permettre de discriminer la molécule active des produits de dégradation. Elle est ensuite validée selon le guide de la commission de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques avant d'être appliquée dans le cadre de l'étude de stabilité[47].

Après cette phase de développement et de validation, l'étude de stabilité peut alors débuter. Après concertation entre le laboratoire et la production, cette dernière fabrique un lot de seringues dans les conditions de production standards prédéfinies y compris l'emballage. Les normes de l'ICH recommandent l'étude de trois lots. Ces lots sont mis à la disposition du laboratoire qui gère entièrement l'étude de stabilité[47-49]. Les conditions de stabilité seront celles dont les analyses seront conformes jusqu'à la date de péremption.

Des modes de conservation sont à privilégier pour faciliter la gestion des médicaments au sein de la pharmacie (production et stockage), mais aussi dans les unités de soins, le plus pratique étant la température ambiante.

7.4 Mise en place pratique

Une fois la forme pharmaceutique, le contenant, le dosage, la stabilité, les conditions de conservation et d'utilisation définis, l'organisation de la fabrication des seringues ou poches standards peut débuter et devenir une production de routine.

7.4.1 Prescription (proposition automatique de la standardisation et documentation des refus de standardisation)

Le personnel médical doit connaitre l'existence d'un service de préparations de seringues prêtes à l'emploi ou de chimiothérapies à des doses standards et avoir les moyens de prescrire facilement ces préparations. En effet, dans les hôpitaux les effectifs sont constamment renouvelés et la disponibilité du produit dans les services peut être oubliée.

Pour que le personnel médical puisse prescrire, deux cas de figure peuvent se présenter : l'hôpital dispose d'une prescription informatisée ou n'en dispose pas. Dans le premier cas, il est important d'ajouter l'ordre de prescription des seringues prêtes à l'emploi ou doses-banding («preset») dans le système de prescription informatisée («orderset»). Une solution optimale serait que la proposition d'utiliser une dose standard apparaisse

systématiquement lorsque le médecin prescrit un traitement dans un intervalle de dose correspondant à ce qui aura été convenu sans empêcher ou compliquer la prescription. Dans le second cas, la prescription d'un CIVAS ou dose-banding se révèle plus compliquée. Il faut trouver un moyen pour que le médecin ou l'équipe soignante pense à regarder si son ordre peut correspondre à une préparation de seringue prête à l'emploi. Cette démarche peut s'effectuer à différents stades : au moment de la commande des produits, de la prescription ou au moment de la sélection du médicament avant administration. Dans tous les cas, des campagnes d'annonce de l'existence d'un nouveau CIVAS/dose-banding seront à réaliser. Elles pourront s'accompagner d'une distribution à l'équipe de soins d'une liste affichable des différentes doses standards à disposition avec les codes des articles et d'une fiche d'information sur le produit.

7.4.2 Planification de la production pour les CIVAS et dose-banding

Le développement et la mise à disposition doivent se faire progressivement, les infrastructures doivent être mises en adéquation en fonction de l'augmentation de la charge de travail [20,21,55-57]. La planification doit suivre le schéma suivant :

- Choix de la méthode de fabrication en fonction de la quantité de production envisagée
- Qualification de la méthode de production
- Production
- Evaluation d'une sous-traitance

La première étape consistera à choisir le moyen de production le plus adapté en fonction du volume de commandes envisagé.

Pour les CIVAS :

- Les seringues prêtes à l'emploi ne pouvant subir une stérilisation thermique finale, elles sont fabriquées dans un environnement pour production aseptique (Classe BPF Bonnes Pratiques de Fabrication suisse ou BPP Bonnes Pratiques de Préparation française A, ISO 4.8) avec une filtration stérilisante avant le remplissage.
- Il existe de multiples possibilités d'adaptation de l'environnement de production pour réaliser le remplissage aseptique des seringues. Parmi les plus représentatives, citons :
  - un remplissage manuel sous hotte à flux laminaire ;
  - un remplissage semi-automatisé sous hotte à flux vertical ;
  - un remplissage semi-automatisé sous isolateur dans une classe C ou D.

Pour le dose-banding :

- Pour les chimiothérapies, la problématique est légèrement différente, même si la préparation ne peut pas subir une stérilisation thermique finale et malgré le fait que le produit doit être fabriqué dans un environnement pour production aseptique (Classe A, ISO 4.8), il n'y a pas de nécessité d'avoir une filtration stérilisante lors du remplissage. La matière première est garantie stérile par le fabricant et le remplissage se fait en système clos.
- Il existe cependant différentes techniques de fabrication des chimiothérapies, dont :
  - un remplissage manuel sous poste de sécurité biologique (PSB) ou isolateur souple dans une classe C ou D ;
  - un remplissage manuel via des poches-mères sous poste de sécurité biologique (PSB) ou isolateur souple dans une classe C ou D ;
  - un remplissage semi-automatisé par robot sous isolateur rigide dans une classe C ou D.

La seconde étape consiste à qualifier le procédé de production. Cette qualification prend en compte différents aspects : la validation microbiologique du procédé, la qualification des opérateurs et la logistique de production proprement dite.

La troisième étape consiste en la production de routine, durant laquelle il ne faut pas négliger l'amélioration des outils et la stratégie de production. Il faut aussi évaluer, anticiper, préparer et éventuellement réaliser la montée en puissance de la fabrication. Si l'on utilise une technologie informatisée, il faut faire en sorte que le logiciel soit paramétré pour éditer des fiches de fabrication de lots standards pour chacun des principes actifs aux dosages concernés. Il doit permettre une traçabilité des lots de principes actifs, des solvants et assurer la décrémentation du stock.

La quatrième étape est l'évaluation de la nécessité d'une sous-traitance. Si le volume de production d'un CIVAS ou d'un dose-banding prend des proportions trop importantes et/ou que d'autres hôpitaux sont également intéressés, une sous-traitance auprès d'hôpitaux plus grands et mieux équipés ou de petites industries pharmaceutiques peut être envisagée. La question du contrat de sous-traitance se pose alors.

7.4.3 Adaptation des équipements et matériels

Suivant la taille des lots à fabriquer, les équipements devront être adaptés pour permettre une automatisation de la production et/ou une rationalisation. Ce choix peut conduire à d'importantes modifications des équipements. Il faut donc bien choisir son matériel et l'adapter selon la stratégie de production retenue. En outre, si les ressources le permettent il faut prévoir un équipement de remplacement et/ou une solution dégradée en cas de panne de l'un d'entre eux.

7.4.4 Traçabilité optimale des lots

La traçabilité sera identique à n'importe quelle autre production. Tous les lots de matières premières doivent être répertoriés. Dans la mesure du possible, il est recommandé de n'utiliser qu'un seul lot de matière première par production pour en faciliter

l'identification et la traçabilité.

Tout comme n'importe quel médicament, une procédure de rappel de lots doit exister avec la difficulté supplémentaire de bien identifier les unités pour lesquelles des CIVAS et des dose-banding ont été mis à disposition. Ce problème est d'autant plus complexe que l'on peut être confronté à un double étiquetage ou à une redistribution des lots.

7.4.5 Etiquetage
Il reste identique à tout médicament produit par la pharmacie. Les étiquettes doivent être imprimées selon un modèle standard et doivent comporter toutes les mentions obligatoires[58] [59]. L'étiquette se fera sur un fond coloré et/ou avec des caractères d'accroches (Tall Man Letter) pour éviter les confusions de nom (sound-alike et look-alike). Pour les médicaments d'urgence, la coloration des étiquettes devra respecter le code couleur.

7.4.6 Stockage
Pour le stockage, deux problématiques sont à étudier : les lieux de stockage et les conditions de stockage. Les conditions de stockage sont fortement liées aux conditions de conservation déterminées lors de l'étude de stabilité (température ambiante, réfrigérateur ou congélateur). Un mode de conservation au réfrigérateur ou au congélateur nécessitera des équipements de stockage suffisants et surtout un moyen de contrôler ces conditions de conservation qui peuvent se révéler coûteux.

7.4.7 Logistique
La logistique doit être assurée si possible par un secteur qui a l'habitude de gérer les problèmes liés aux stocks et à l'approvisionnement. Néanmoins, il est important de pouvoir lui donner une estimation du délai de réapprovisionnement. Dans le cas de seringues prêtes à l'emploi, ce délai devra prendre en compte le temps nécessaire à l'obtention et la libération de la matière première, à la production, à l'analyse et à la quarantaine de façon à éviter des phénomènes de rupture. Ce délai devra aussi tenir compte des risques inhérents à une erreur de production et à un défaut de fabrication qui conduirait à un rejet de lot. Des mesures dégradées doivent avoir été réfléchies préalablement et être rapidement mises en place, notamment pour les médicaments d'urgence. Mis à part ces quelques particularités, le CIVAS et le dose-banding restent des médicaments classiques dans leur gestion.

8. Contrôle-qualité

La mise en place du dose-banding ou des CIVAS entraîne un changement réglementaire du statut de ces préparations. En effet, elles sont alors assimilées à des préparations hospitalières telles que définies dans les BPP[60]. Ce changement de statut amène de nouvelles obligations. Outre l'application des bonnes pratiques de préparations, la réalisation de préparations hospitalières fait l'objet, conformément aux textes en vigueur, d'autorisations spécifiques et préalables délivrées en France par l'Agence Régionale de Santé ou équivalents étrangers. De plus, toujours selon ces BPP, la création d'un dossier de lot est nécessaire pour chaque lot de préparation fabriqué par la pharmacie hospitalière.

En pratique, un certain nombre de tests doivent être effectués aussi bien sur le produit fini, son environnement de préparation que sur le processus de fabrication employé. L'ensemble de ces tests constitue des critères dits libératoires pour le lot concerné. Lorsqu'un ou plusieurs de ces tests se révèlent non conformes, le lot est voué à la destruction. Une concertation tripartite entre les responsables de l'assurance-qualité, de la production et du laboratoire de contrôle-qualité est engagée afin de déterminer l'origine de la non-conformité et de confirmer la destruction du lot. Pendant toute la période où s'effectuent les tests, le lot produit est gardé sous quarantaine et ne pourra être dispensé dans les unités de soins.

8.1 Contrôles réalisés d'après les BPP
Dans la mesure du possible, les contrôles sont effectués par une personne différente de celle ayant préparé le produit. Ces contrôles, dont les résultats font l'objet de comptes-rendus datés et signés, sont de différents types : contrôles physico-chimiques, contrôles microbiologiques, contrôles galéniques et tout autre contrôle possible rendu nécessaire par le caractère de la préparation terminée, notamment la teneur en principe actif, le contrôle du conditionnement et de l'étiquetage, de la préparation terminée et les contrôles de l'environnement (air, surfaces).

8.2 Contrôle des solutions injectables d'après la Pharmacopée Européenne
Les essais suivants sont à réaliser sur le produit fini : les contrôles visuels (aspect, limpidité), le contrôle du pH à l'aide de réactifs colorés ou plus fréquemment au pH-mètre, le contrôle de l'osmolalité par mesure de l'abaissement du point de congélation, l'uniformité de teneur par identification (méthodes spectrophotométriques) et par dosage (méthodes spectrophotométriques ou chromatographiques) du principe actif, la contamination particulaire, les endotoxines bactériennes pyrogènes et la stérilité.

9. Evaluations et développements

Une fois le projet lancé, un dialogue constant doit être instauré avec les services de soins pour déterminer les priorités de développement et discuter des incidents. Ils devront être analysés dans une perspective d'amélioration continue de la qualité.

10. Conclusion

L'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins sont les deux enjeux majeurs pour les établissements de santé. L'ensemble des professionnels de la santé doit donc rechercher des solutions pour assurer et améliorer la sécurité du patient mais aussi de son personnel et garantir la meilleure qualité de soins pour les patients.

Pour le secteur de la pharmacie, ces mesures vont concerner principalement le circuit des médicaments (de la prescription à l'administration) et en particulier les médicaments dits à haut risque pouvant causer un dommage significatif aux patients et aux soignants en cas d'erreur d'utilisation. Ces médicaments exigent des garanties particulières pour réduire le risque d'erreurs, pouvant inclure des stratégies telles que :

- la mise en place de prescriptions et d'administrations standardisées ;
- la centralisation de leur préparation et du stockage ;
- la limitation de l'accès à ces médicaments à haut risque.

Dans cette optique et face à une augmentation constante de l'activité, la mise en place des doses standards (appelées également doses arrondies) semble être une évolution rationnelle et nécessaire de la pharmacie hospitalière. Ce type de projet requiert un investissement important et amène une nouvelle dynamique au secteur de la pharmacie. Il revalorise le travail de préparation en apportant les qualités d'expertise en assurance-qualité du pharmacien, ce qui conduit à une amélioration de la sécurité du patient et du soignant et permet de sensibles économies.

Pour réaliser ce projet, il convient d'avoir une démarche globale qui nécessite l'appui de la direction et l'adhésion du corps médical. Cette démarche comprend : la sélection des molécules candidates prioritairement parmi celles qui sont à hauts risques pour les patients et le personnel soignant, leur éligibilité en fonction des données de stabilité obtenues par la littérature ou une étude expérimentale interne, le choix de la méthode et de l'outil de production et d'analyse en fonction des ressources disponibles en interne, l'analyse de risque du processus et l'implémentation de mesures préventives de sécurité, les recommandations de fabrication et de contrôle-qualité de leur production en routine et le soutien à leur mise en place comme produits thérapeutiques dans les unités de soins.

Correspondance

Professeur Jean-Daniel HECQ
Département de Pharmacie
CHU Dinant-Godinne
Avenue Therasse, 1
B-5530 Yvoir, Belgique
Jean-daniel.hecq@uclouvain.be

Références

[1] Baker JP and Jones SE, Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. 4, 10-14 (1998).

[2] Plumridge RJ and S. GJ, Dose banding of cytotoxic drugs: new concept in cancer chemotherapy. American Journal of Health-System Pharmacy (USA). 58, 1760-1764 (2001).

[3] Williamson, S. and C. Polwart, eds. Guidelines for the dose banding of cancer chemotherapy. NECN dose banding guidelines. 2011, North England Cancer Network NHS. 15.

[4] Pinkel, D., The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. Cancer Res. 18, 853-856 (1958).

[5] Du Bois, D. and E.F. Du Bois, A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 5, 303-311; discussion 312-303 (1989).

[6] Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. New Eng J Med 1987;317:1987 (letter).

[7] Haycock, G.B., G.J. Schwartz, and D.H. Wisotsky, Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. J Pediatr. 93, 62-66 (1978).

[8] Gehan, E.A. and S.L. George, Estimation of human body surface area from height and weight. Cancer Chemother Rep. 54, 225-235 (1970).

[9] Boyd E, The growth of the surface area of the human body. 1935, University of Minnesota Press: Minneapolis.

[10] Boyd E, Scammon RE, and L. D, The determination of surface area in livingchildren. Proc Soc Exp Biol Med. 27, 5 (1930).

[11] T Vu, T., Standardization of body surface area calculations. J Oncol Pharm Pract. 8, 49-54 (2002).

[12] Leveque, D., [Use of body weight and body surface area in dosing of anticancer agents in adult patients]. Bull Cancer. 94, 647-651 (2007).

[13] Felici, A., J. Verweij, and A. Sparreboom, Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. Eur J Cancer. 38, 1677-1684 (2002).

[14] Favre, R., F. Duffaud, and G. Erard, [Dose expression of antineoplastic drugs]. Rev Med Interne. 17, 586-596 (1996).

[15] Kaestner SA and Sewell GJ, Chemotherapy dosing part I: scientific basis for current practice and use of body surface area. Clin Oncol (R Coll Radiol). 19, 23-37 (2007).

[16] Pouliquen, A.L. et al., Dose standardisation of anticancer drugs. Int J Clin Pharm. 33, 221-228 (2011).

[17] Gillian, A., M. MacLean, C. Ward, and M. Rees-Milton, eds. Toolkit: How to Implement Dose banding of Chemotherapy. Dose Banding Toolkit 2010, Cancer Network Pharmacists Forum. 28.

[18] Chatelut E et al., Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. Br J Cancer. 107, 1100-1106 (2012).

[19] Breckenridge A, Addition of drugs to intravenous infusion fluids [Breckenridge report], in Health Services Development. 1976, Department of Health and Social Security: London.

[20] Bonnabry P, Stücki C, Sadeghipour F, and Fleury-Souverain S, La préparation centralisée de médicaments injectables. Le Moniteur Hospitalier. 237, 1-14 (2011).

[21] Pharmaceutical inspection co-operation scheme PIC/S, Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments PE 010-3. October 2008.

[22] Beaney AM, Black A, Dobson CR, Williamson S, and R. M., Development and application of a risk assessment tool to improve the safety of patients receiving injectable medicines. Hosp Pharm 12, 150-154 (2005).

[23] NPSA, Promoting safer use of injectable medicines: A template standard operating procedure for: prescribing, preparing and administering injectable medicines in clinical areas, in Patient safety alerts, NPSA, Editor. 2007, NHS.

[24] Bing C.M, Extended stability for parenteral drugs, ASHP, 4th ed. 2009.

[25] Catania P.N, King Guide to parenteral admixtures, King Guide Publications 2013.

[26] Hecq JD. Stabilité des médicaments injectables en perfusion (CD-Rom édition). Bruxelles : Association Belge des Pharmaciens Hospitaliers - Belgische Vereniging van Ziekenhuis Apothekers (ABPH-BVZA), 2013.

[27] Morris N, Australian Handbook injectable drugs – 4th Edition. Society of Hospital Pharmacist of Australia 2008.

[28] Trissel L.A, Handbook on injectable drugs, 17th Edition, ASHP 2013.

[29] Vigneron J, Stabilis Website : www.stabilis.org.

[30] Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, and Pinguet F, Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference. Annales Pharmaceutiques Francaises. 69, 11 (2011).

[31] Sautou, V. et al., eds. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations Partie 1: préparations liquides. 1 ed. 2013, Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) et Groupe d'évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée (GERPAC): Paris.74.

[32] Kaestner S, Sewell GJ. Dose-banding of carboplatin : rationale and proposed banding scheme. J Oncol Pharm Practice2007;13:109-117.

[33] KAESTNER SA, SEWELL GJ. A sequential temperature cycling study for the investigation of carboplatin infusion stability to facilitate "dose banding" J Oncol Pharm Pract 2007 ; 13: 119-126.

[34] KAESTNER SA, SEWELL GJ. Chemotherapy dosing. Part II: alternative approaches and future prospects Clin Oncol 2007; 19 : 99-107.

[35] MacLean F, LacIntyre J, MacDade J, Moyes D. Dose banding of chemotherapy in the Edinburgh Cancer Centre. Pharm J 2003;270:691-693.

[36] Leth-Miller D. Dose banding of gemcitabine EJHP 2007 ;2 :52.

[37] Phaypradith S, Vigneron J, Perrin A, Durney-Archeray MJ, Hoffman M.A, Hoffman M. Stabilité des solutions diluées de Ganciclovir sodique (Cymevan) en seringues polypropylene et en poches PVC pour perfusions J. PHARM. BELG 1992 47 494-498.

[38] ISMP's List of High-Alert medications. 2012; Available from: http://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf.

[39] ANAES, ed. Méthodes et outils des démarches Qualité pour les établissements de santé. Évaluation en établissements de santé. 2000, HAS: Paris. 136.

[40] ANAES, ed. Manuel d'accréditation des établissements de santé. Évaluation en établissements de santé, ed. ANAES. 2004, HAS: Paris. 131.

[41] DesRoches, P., Cytotoxic drug handlers--monitoring in the occupational health setting. AAOHN J. 51, 106-108 (2003).

[42] Fourcade A, R.L., Garnerin Ph, Hergon E, Boelle PY, ed. La démarche Qualité dans un établissement de santé. DOIN ed. Les guides de l'AP-HP. 1997, AP-HP: Paris. 168.

[43] Société Française de Pharmacie Clinique SFPC, ed. Comment optimiser l'implication de l'équipe pharmaceutique dans la gestion des risques associés à la prise en charge médicamenteuse du patient ? Amélioration des pratiques et sécurité des soins. 2013, SFPC: Paris. 106.

[44] Bonan B et al., The application of hazard analysis and critical control points and risk management in the preparation of anti-cancer drugs. Int J Qual Health Care. 21, 44-50 (2009).

[45] Bonnabry P et al., Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. Int J Qual Health Care. 18, 9-16 (2006).

[46] Chauvel, A., Méthodes et outils pour résoudre un problème. 30 outils pour améliorer la qualité de votre organisation. 1996, Paris: Dunod.

[47] Société Francaise de Sciences et Techniques Pharmaceutiques SFSTP, Validation des procédures analytiques quantitatives - harmonisation des démarches, ed. E.d. Santé. 2003, Paris: SFSTP. 38-101.

[48] International Conference of Harmonization (ICH). ICH Q2 (R1). Validation of analytical procedures : text and methodology. 1996; Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf.

[49] International Conference of Harmonization (ICH). Q1A (R2) stability testing of new drug substances and products. 2003; Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2__Guideline.pdf.

[50] European Medecines Agency (EMA), Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug subtances and products, EMA.

[51] Fleury-Souverain, S. et al., The stability of soluble insulin in plastic serynges. EJHP Science. 17, 1-4 (2011).

[52] Pharmacopée Européenne, Contamination particulaire: particules non visibles, Direction Européenne de la Qualité du médicament et des soins de santé and Conseil de l'Europe, Editors. 2013, EDQM http://www.edqm.eu/.

[53] Pharmacopée Helvétique, Partie Générale, Swissmedic Institut Suisse des produits thérapeutiques, Editor. 2012: Berne.

[54] Pharmacopée Helvétique, règles de Bonnes Pratiques de Fabrication pour les médicaments en petites quantités. 2012, Swissmedic, Institut Suisse des produits thérapeutiques: Berne.

[55] Allwood MC, Practical guides. I: Central intravenous additive services. J Clin Pharm Ther. 19, 137-145 (1994).

[56] Hecq, J.D., Centralized intravenous additive services (CIVAS): the state of the art in 2010. Ann Pharm Fr. 69, 30-37 (2011).

[57] Stucki C, Fleury-Souverain, A. Sautter, F. Sadeghipour, and P. Bonnabry, Development of ready-to- use of ketamine hydrochloride syringes for safe use in post-operative pain. EJHP Science. 14, 14-18 (2008).

[58] Castot A, ed. Harmonisation de l'étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solutions injectables de médicaments. 2nd ed. Harmonisation des étiquetages. 2007, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM): Paris. 9.

[59] Hellebek A, Schytte-Hansen S, Fischer H, and e. al., Patient safety in drug label design: analysis of reported adverse events before and after introducing a new label design. Eur J Hosp Pharm. 20, 6 (2013).

[60] 60. ANSM: Bonnes pratiques de préparation (2007). http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf.

RISQUES, QUALITÉ, SÉCURITÉ

Organisation et sécurisation du circuit des chimiothérapies : Exemple de la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève

Laurent Carrez[1], Pharm.D., Ludivine Falaschi[2], D.Pharm., Laurence Cingria[2], Pharm.D..
Farshid Sadeghipour[3,4], Ph.D., Lucie Bouchoud[5], Ph.D., Pascal Bonnabry[6,7], Ph.D.
[1] Interne en pharmacie, Candidat au Doctorat en sciences pharmaceutiques, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse;
[2] Pharmacienne, Cheffe de projet, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse;
[3] Pharmacien, Chef du service de pharmacie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Suisse;
[4] Professeur titulaire, Section des sciences pharmaceutiques, Université de Genève, Université de Lausanne, Genève, Suisse;
[5] Pharmacienne-adjointe, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse;
[6] Pharmacien, Chef du service de pharmacie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse;
[7] Professeur associé, Section des sciences pharmaceutiques, Université de Genève, Université de Lausanne, Genève, Suisse

Reçu 4 décembre 2013 ; Accepté après révision 13 avril 2014

Résumé

Objectif : L'objectif vise à décrire une démarche de sécurisation du circuit de production des chimiothérapies mise en place dans un hôpital universitaire à sites multiples.

Description de la problématique : La mise en place d'une unité centralisée de fabrication de chimiothérapie est une démarche complexe, qui nécessite une approche par processus, de la prescription à l'administration. Un groupe de travail multidisciplinaire a été créé au sein des Hôpitaux Universitaires de Genève afin de décider de l'organisation du circuit, qui doit répondre à trois critères : qualité, sécurité et efficience.

Discussion : La démarche a consisté à cartographier et à séquencer les processus en vue de réaliser une analyse de risque. Cette analyse a permis de déterminer, de prioriser et de sécuriser les points critiques. Les choix de sécurité se sont portés sur un mélange de contrôles humains (liste de vérification, double contrôle visuel) et d'assistance par des technologies de l'information, le tout appuyé par une formation initiale et continue du personnel.

Conclusion : La centralisation de la production des chimiothérapies à la pharmacie, associée à l'utilisation de technologies de l'information, a permis d'augmenter le niveau d'assurance-qualité du processus. L'utilisation notamment d'un contrôle gravimétrique assisté par ordinateur lors de la production s'est montrée bénéfique en termes de sécurité.

Mots clés : Chimiothérapie, circuit du médicament cytotoxique, qualité, sécurité, technologies de l'information

Introduction et mise en contexte

Les chimiothérapies sont des médicaments à haut risque, qui présentent des dangers particuliers. Ces médicaments ont une marge thérapeutique étroite avec une toxicité élevée. Les protocoles de chimiothérapie sont souvent complexes, et leur administration nécessite parfois le recours à des voies d'injection à risque (intrathécale, intra-artérielle). Enfin les patients souffrant de cancer sont une population fragile avec une faible tolérance[1]. Ainsi, les erreurs de médicaments en oncologie ont souvent des répercussions sérieuses[2-5]. Les traitements anticancéreux utilisés peuvent être nocifs pour le personnel soignant qui les manipule[6,7]. En conséquence, des protections supplémentaires doivent être mises en place pour le protéger. La centralisation à la pharmacie, dans des zones de travail confinées et stériles, s'est imposée comme la pratique de référence pour limiter les risques, augmenter la qualité et mutualiser les ressources nécessaires à la production des chimiothérapies en milieu hospitalier[1-4,8-10].

Description de la problématique

Dans les années 1990, les chimiothérapies prescrites au sein des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) se préparaient dans les unités de soins, à l'arrivée des patients. Devant les nombreux risques engendrés par cette pratique, les acteurs du réseau de santé des HUG ont décidé d'opter pour la centralisation de la production des chimiothérapies. L'originalité de la démarche a été le choix de réévaluer, de sécuriser et de rationnaliser l'ensemble du circuit des chimiothérapies au moyen de l'intégration de technologies de l'information afin de retirer le plus grand bienfait de cette transformation. Une équipe pluridisciplinaire composée de médecins, d'infirmiers, de pharmaciens, de préparateurs et d'informaticiens a été réunie. La première action du groupe a consisté à réaliser une approche par processus du circuit des chimiothérapies pour en optimiser la structure[11].

Pour toute correspondance : Laurent Carrez. Hôpitaux Universitaires de Genève, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Genève, SUISSE; Téléphone: 004122 372 39 68; Télécopieur: 004122 372 39 60 ; Courriel: laurent.carrez@hcuge.ch

© APES tous droits réservés

Cartographie et analyse du circuit des chimiothérapies

Le circuit a été classiquement découpé en trois grands processus (prescription, fabrication et administration), impliquant trois catégories de professionnels de la santé (médecins, pharmaciens et préparateurs, infirmiers). Une fois le circuit défini, une analyse prospective des risques de type Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et leur Criticité (AMDEC) a été appliquée à l'ensemble des processus[12]. L'objectif visait à déterminer les points critiques et à les sécuriser. L'analyse a été menée en deux temps pour permettre l'estimation des effets de la centralisation et des technologies de l'information sur la sécurisation du processus des chimiothérapies.

L'AMDEC est une méthode d'analyse prévisionnelle permettant aux acteurs du processus de mesurer la perception des risques de défaillance et leurs conséquences. Elle offre une vision globale et remet en question le fonctionnement des processus sans attendre d'incident. Chaque défaillance relevée donne lieu au calcul d'un indice de criticité. Cet indice dépend de la fréquence, de la sévérité et de la détectabilité de la défaillance. Il sera d'autant plus élevé, que la fréquence sera grande, la sévérité élevée (risque mortel pour le patient) et la détectabilité faible (impossibilité de détecter l'erreur avant que l'incident n'atteigne le patient).

La centralisation de la production à la pharmacie a permis globalement de diminuer de 25 % la criticité de l'ensemble du processus, les améliorations les plus importantes acquises par la centralisation concernaient la diminution du risque d'erreurs de calculs de dose, de fabrication (choix des produits, dose) et de contamination microbiologique (voir annexe 1)[11,12]. L'utilisation de technologies de l'information (prescription électronique, contrôle gravimétrique de la production et lecture d'un code à barres au lit du patient) ont encore amélioré la sécurité, aboutissant finalement à une réduction de moitié de la criticité estimée par rapport au processus de départ[12].

Sécurité du circuit des chimiothérapies

Des mesures de sécurisation ont été implémentées à toutes les étapes du processus, de la prescription à l'administration de la chimiothérapie. Le processus est désormais entièrement informatisé[12-14].

Le système d'information est formé d'un système intégré de quatre modules (nommés selon la spécificité de chacun après l'appellation cyto*), développés par le service informatique de l'hôpital, auquel s'ajoute un logiciel externe. Il comprend les modules suivants : un module de prescription CytoDemande, deux modules de fabrication des chimiothérapies CytoPrépare et CytoTrace interfacés avec un logiciel externe d'aide à la préparation gravimétrique des chimiothérapies CATO^{MD} et un module d'administration CytoAdmin. Ces logiciels permettent la sécurisation du circuit des chimiothérapies. Ils comprennent tous des systèmes d'alerte et la possibilité de faire des commentaires en texte libre. Lors de chaque utilisation des logiciels cyto*, le personnel doit se connecter au moyen d'une identification biométrique de manière à assurer une traçabilité de chaque acte.

Prescription

La prescription des chimiothérapies pour les adultes se fait selon des protocoles standards présents sur CytoDemande et validés par des médecins, des infirmiers et des pharmaciens spécialisés en oncologie. Les protocoles contiennent le traitement chimiothérapeutique, les prémédications, les différentes modalités d'administration et les surveillances à effectuer. Le médecin doit sélectionner le protocole désiré et entrer le poids, la taille et la clairance de la créatinine. Les doses sont automatiquement calculées à partir de ces données. Si une réduction de dose peut être demandée par le prescripteur (ajustement à la fonction hépatique, rénale ou aux effets indésirables) et sera acceptée par le logiciel, en revanche l'augmentation de dose n'est pas admise.

Préparation

Le processus de production a été divisé en quatre étapes indépendantes, réalisées par différents opérateurs, pour renforcer les points de contrôle et la détection des erreurs potentielles (Figure 1).

1re étape : Réception de l'ordonnance

Les opérateurs se connectent à CytoPrepare et voient les ordonnances en attente ou validées pour la fabrication. Seules les ordonnances validées sont prises en charge. L'opérateur qui souhaite traiter une ordonnance imprime les fiches de fabrication de chaque produit. Le système calcule les volumes de reconstitution et de dilution nécessaires. Il indique également le matériel qui sera utile à la préparation ainsi que le degré de stabilité du produit. L'opérateur prépare alors le bac de chaque fabrication.

2e étape : Vérification et traçabilité

Un second opérateur vérifie et gère la traçabilité du matériel et des produits préparés. Une liste de double contrôle à signer lui indique les points à vérifier. Les numéros de lots sont rentrés dans le logiciel CytoTrace. Le double contrôle effectué, l'opérateur imprime l'étiquette du produit qu'il met dans le bac et valide l'envoi d'un fichier électronique à CATO^{MD}.

3e étape : Fabrication

La fabrication est assistée par un logiciel de contrôle gravimétrique CATO^{MD} interfacé avec les logiciels cyto*. CATO^{MD} permet la préparation des cytostatiques, avec un contrôle par pesée effectué à l'aide d'une balance connectée à un ordinateur. Lors du processus de préparation, le logiciel agit comme un assistant et guide le préparateur de manière interactive étape par étape. Ce contrôle gravimétrique est utilisé pour vérifier l'identité des produits ainsi que les volumes prélevés. Les erreurs de lecture et les mauvais dosages en résultant sont ainsi évités. Ce logiciel peut également être couplé à un système d'identification des produits par codes à barres. Cette étape ne remplace pas la pesée du principe actif, mais permet de discriminer deux produits de poids équivalents. La gestion des reliquats est également prise en compte ; ceux-ci seront proposés lors de préparations ultérieures jusqu'à expiration de leur date de conservation. Les préparations sont étiquetées à la fin de la fabrication.

© APES tous droits réservés

Étape 4 : Réconciliation

Une vérification ultime de la concordance entre la prescription et le produit fini est réalisée à l'aide d'une liste de vérification à signer, avant la livraison dans les services (voir annexe 2).

Les environnements de production sont des postes à sécurité biologique de type III à pression négative dans une zone à atmosphère contrôlée de classe BPF C (limites réglementaires de contaminations microbiologiques et de concentrations particulaires de la zone à atmosphère contrôlée). L'asepsie du matériel n'est pas garantie par une stérilisation mais par une décontamination par vaporisation d'une solution alcoolisée (isopropanol à 70 % et peroxyde d'hydrogène à 0,125 %) lors de l'entrée des produits en zone à atmosphère contrôlée. Le temps nécessaire à cette décontamination (deux minutes au minimum) est garanti par un sas avec système d'asservissement des portes. Le même procédé est également utilisé à l'entrée du sas des postes à sécurité biologique. Ce fonctionnement permet un gain de temps par rapport à des cycles de stérilisation tout en assurant l'asepsie de la préparation. En effet, pour diminuer le risque d'erreur de sélection des produits lors de la production, une seule préparation (bac préparé avec le matériel et les produits) est fabriquée à la fois dans un poste à sécurité biologique. Le temps d'attente entre deux préparations doit donc être le plus court possible.

La traçabilité des préparations est garantie par le logiciel CytoTrace. Pour chaque préparation, il est possible d'identifier celui qui a réalisé chacune des étapes (prescription, sortie du matériel, double contrôle, fabrication et administration) ainsi que les numéros de lots du matériel et des produits (lot, péremption) (Figure 2).

Formation

Conformément à la législation helvétique, une formation initiale et continue des opérateurs a été mise en place[15]. Elle consiste en une présentation des dispositifs médicaux et en leur utilisation, puis en une présentation des outils informatiques et enfin en une revue de la technique d'habillage, de désinfection et de comportement en salle blanche accompagnée d'un rappel des bonnes pratiques de manipulation en milieu aseptique. Cette formation s'achève sur une validation de l'opérateur, constituée d'un test de remplissage en milieu aseptique avec des bouillons de culture, d'un test de contamination chimique réalisé avec un marqueur (la quinine) et pour finir d'un test de calcul de dilution[16].

Administration

L'administration des chimiothérapies par les infirmiers a été sécurisée par une liste de vérification dispensée par la pharmacie (voir annexe 3). Elle comprend une liste de vérification basée sur la règle des 5B (bon patient, bon médicament, bonne dose, bon moment, bonne voie d'administration)[5,10,13,14].

Actuellement en cours d'implémentation dans les unités de soin, l'allocation informatisée des chimiothérapies par lecture d'un code à barres au lit du patient est assurée par le logiciel CytoAdmin. Ce dernier garantit la sécurité d'administration en contrôlant la concordance entre le patient identifié par bracelet électronique avec Datamatrix et la chimiothérapie, dont l'étiquette est également munie d'un Datamatrix. La date est vérifiée pour correspondre au cycle et au jour d'administration dans la période de validité de la

Figure 1. *Barrières de sécurité actuelles du processus de préparation des chimiothérapies aux Hôpitaux Universitaires de Genève*

© APES tous droits réservés

Discussion et conclusion

L'analyse de risque a permis de revoir l'ensemble du circuit et d'avoir une cohérence dans sa création, son suivi et son amélioration. L'informatisation a sécurisé les processus de prescription, de préparation et d'administration du circuit des chimiothérapies à l'aide d'une description détaillée et exacte, une élimination des retranscriptions et des calculs, tout en garantissant une traçabilité optimale jusqu'au patient.

Pour sécuriser la fabrication, les HUG ont choisi le contrôle gravimétrique. Nous pensons qu'il est indispensable de mettre en place des moyens de contrôle supplémentaires lors de cette étape à haut risque, si elle est réalisée par un être humain[17-19]. Le double contrôle par un tiers est coûteux en ressources et ne représente pas à nos yeux une méthode robuste. Le contrôle analytique final est une stratégie intéressante, mais il doit faire face à des contraintes techniques et financières. L'innovation thérapeutique permanente en cancérologie complique le développement et la validation de méthodes de dosage analytiques, sans parler de l'investissement matériel et humain important nécessaire à la libération en temps réel de plus de 15 000 chimiothérapies réalisées chaque année aux HUG[20]. Aussi le contrôle gravimétrique *in-process* nous a-t-il semblé être le meilleur compromis à l'heure actuelle.

Avec la centralisation à la pharmacie, le délai moyen entre la prescription et l'administration a été augmenté par rapport au temps de préparation dans une unité de soins. Il est désormais d'environ deux heures. Cet allongement s'explique par une modification de l'organisation du travail avec centralisation de la fabrication et mise en place des contrôles de qualité supplémentaires. Pour raccourcir ce délai, les médecins sont invités à prescrire de manière anticipée afin de planifier à l'avance le plus grand nombre de préparations. Une analyse coût-effet a confirmé la pertinence de tous les développements, comme le coût par point de criticité acquis, qui sont tous restés stables au cours des différentes phases[11,12].

Malgré tout, l'informatisation du processus a ses limites. La prescription informatisée ne s'étend pas encore aux protocoles de pédiatrie, qui restent un défi majeur à aborder aux HUG. De plus, des contrôles humains sont toujours nécessaires et persistent à plusieurs étapes du processus. Afin d'améliorer les capacités humaines à détecter les non-concordances, il est possible de s'inspirer d'autres industries à haut risque, comme l'aviation. L'utilisation de listes de vérification permet de formaliser de manière univoque les contrôles qui doivent être réalisés, afin de les rendre homogènes entre opérateurs et d'éviter que certaines étapes soient oubliées en raison d'une défaillance cognitive.

De plus, les logiciels développés en interne nécessitent des ressources humaines importantes au sein du département informatique, dont la disponibilité est indispensable à la maintenance évolutive des systèmes et à la pérennité du bon fonctionnement du circuit dans le temps. D'autre part, il faut être conscient que l'interfaçage entre les logiciels crée des points faibles dans le système, qui nécessitent une vigilance accrue. En outre, une solution dégradée, dont l'efficacité aura été testée en condition réelle, doit être prévue en cas de panne informatique. C'est pourquoi, même avec l'utilisation de CATO[MD], les fiches de fabrication sont toujours imprimées. Ensuite, si les logiciels assurent une amélioration de la sécurité, ils ne permettent pas une plus grande précision des doses. La qualité des préparations dépend toujours de l'opérateur. Un des moyens de l'améliorer est une sensibilisation du personnel à cette difficulté et une formation initiale et continue de qualité[21].

Actuellement, d'autres développements sont déjà à l'étude aux HUG, comme la proposition de doses standards de chimiothérapies et l'automatisation par des robots de production pour répondre aux problèmes de précision des doses et pour faire face à un accroissement de la demande en l'absence de ressources humaines supplémentaires.

Annexes

Cet article comporte des annexes. Elles sont disponibles sur le site Pharmactuel (www.pharmactuel.com). L'autorisation de publier les documents a été obtenue auprès du département de pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

© APES tous droits réservés

Références

1. Muller T. Typical medication errors in oncology: Analysis and prevention strategies. Onkologie 2003;26:539-44.
2. Cousins DH, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration:a multicentre audit in the UK, Germany and France. Qual Saf Health Care 2005;14:190-5.
3. Escoms MC, Cabanas MJ, Oliveras M, Hidalgo E, Barroso C. Errors evolution and analysis in antineoplastic drug preparation during one year. Pharm World Sci 1996;18:178-81.
4. Flynn EA, Pearson RE, Barker KN. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. Am J Health Syst Pharm 1997;54:904-12.
5. Ford CD, Killebrew J, Fugitt P, Jacobsen J, Prystas EM. Study of medication errors on a community hospital oncology ward. J Oncol Pract 2006;2:149-54.
6. Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Lancet 1979;1:1250-1.
7. Favier B, Gilles L, Desage M, Latour JF. Analysis of cyclophosphamide in the urine of antineoplastic drugs handlers. Bull Cancer 2003;90:905-9.
8. Bateman R, Donyai P. Errors associated with the preparation of aseptic products in UK hospital pharmacies: lessons from the national aseptic error reporting scheme. Qual Saf Health Care 2010;19:e29.
9. Dehmel C, Braune SA, Kreymann G, Baehr M, Langebrake C, Hilgarth H et coll. Do centrally pre-prepared solutions achieve more reliable drug concentrations than solutions prepared on the ward? Intensive Care Med 2011;37:1311-6.
10. Gandhi TK, Bartel SB, Shulman LN, Verrier D, Burdick E, Cleary A et coll. Medication safety in the ambulatory chemotherapy setting. Cancer 2005;104:2477-83.
11. Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, Sadeghipour F, Bigler L, Mach N. Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. Int J Qual Health Care 2006;18:9-16.
12. Bonnabry P, Despont-Gros C, Grauser D,Casez P, Despond M, Pugin D et coll. A risk analysis method to evaluate the impact of a computerized provider order entry system on patient safety. J Am Med Inform Assoc 2008;15:453-60.
13. Spahni S, Lovis C, Ackermann M, Mach N, Bonnabry P, Geissbuhler A. Guarantying the quality of chemotherapy: from the order to the administration. Stud Health Technol Inform 2006;124:241-6.
14. Spahni S, Lovis C, Ackermann M, Mach N, Bonnabry P, Geissbuhler A. Securing chemotherapies: fabrication, prescription, administration and complete traceability. Stud Health Technol Inform 2007;129:953-7.
15. Godschan T, Breitenmoser M, Deuster F, Kropf A, Meister T, Montandon JB et coll. Règles de bonnes pratiques de fabrication des médicaments cytostatiques en petites quantités. Dans : Pharmacopoea Helvetica. 11e éd. Berne: Swissmedic; 2012. p. 1.
16. Sadeghipour F, Lorenzini KI, Ziewitz C, Dobrinas M, Fleury M, Bonnabry P. Chemical contamination during the preparation of cytotoxics: validation protocol for operators in hospital pharmacies. J Oncol Pharm Pract 2013;19:57-64.
17. Garnerin P, Pellet-Meier B, Chopard P, Perneger T, Bonnabry P. Measuring human-error probabilities in drug preparation: a pilot simulation study. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:769-76.
18. Garnerin P, Perneger T, Chopard P, Ares M, Baalbahi R, Bonnabry P et coll. Drug selection errors in relation to medication labels: a simulation study. Anaesthesia 2007;62:1090-4.
19. Limat S, Drouhin JP, Demesmay K, Tissot E, Jacquet M, Woronoff-Lemsi MC. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. Pharm World Sci 2001;23:102-6.
20. Nussbaumer S, Bonnabry P, Veuthey JL, Fleury-Souverain S. Analysis of anticancer drugs: a review. Talanta 2011;85:2265-89.
21. Carrez L. Fiabilité de la préparation des chimiothérapies : Double contrôle ou systèmes gravimétriques. Eléments de réponse par une étude de simulation. Genève; Hôpitaux Universitaires de Genève, 2013. p. 95.

Abstract

Objective: The objective is to describe the chemotherapy preparation circuit safety procedure instituted in a multisite university hospital.

Description of problem: Creating a centralized chemotherapy preparation unit is a complex undertaking requiring a process-based approach, from prescribing to administration. A multidisciplinary working group was established within the Hôpitaux Universitaires de Genève to decide on the organization of the circuit, which had to meet three criteria: quality, safety and efficiency.

Discussion: The approach consisted in mapping and sequencing the processes for the purpose of performing a risk analysis. The analysis enabled us to identify, prioritize and secure the critical points. In terms of safety, a combination was chosen of human controls (checklist and double visual checking) and information technology assistance, all supported by initial and ongoing personnel training.

Conclusion: Centralizing chemotherapy preparation in the pharmacy, together with the use of information technologies, increased the level of quality assurance of the process. The use, among other things, of computer-assisted gravimetric control during preparation proved beneficial in terms of safety.

Key words: Chemotherapy, cytotoxic medication circuit, information technologies, quality, safety