

Université de Genève  
Section des Sciences Pharmaceutiques  
Ecole de pharmacie Genève-Lausanne

Hôpitaux Universitaires de Genève  
Département d'Anesthésiologie, de Pharmacologie et des Soins Intensifs  
Pharmacie des HUG

---

# Contribution à l'amélioration de la sécurisation du processus du médicament en anesthésiologie

Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées  
en Pharmacie Hospitalière

Cyril STUCKI  
Pharmacien

Genève, janvier 2006

---

Supervision

Dr Anna-Maria Sautter, pharmacienne de l'Unité d'Assistance pharmaceutique,  
Pharmacie des HUG

Dr Pascal Bonabry, CC, pharmacien chef, Pharmacie des HUG

Dr Nicoline Kooger, cheffe de clinique Anesthésiologie, HUG

# Résumé

## Contribution à la sécurisation du processus médicament en anesthésiologie

**Cyril Stucki pharmacie de HUG**

L'anesthésiologie est une spécialité médicale qui travaille essentiellement avec des médicaments agissant puissamment sur les fonctions vitales des individus, dans un contexte d'urgence et de stress pouvant mener à l'erreur médicamenteuse. Les anesthésistes préparent leurs médicaments à l'avance, en générale le matin avant les interventions, dans un environnement non stérile.

Ce travail s'est déroulé en deux parties : une phase d'observation et une phase de « prise de mesures ». En parallèle, des actions ponctuelles ont été entreprises dans le cadre de la commission du médicament d'anesthésiologie (CDM).

La première partie observe les pratiques de préparations des médicaments et la qualité des médicaments en résultant, sur le plan microbiologique et particulaire. La deuxième partie se penche sur des problématiques soulevées à la fois par les observations effectuées et par la CDM : les éventuelles incompatibilités des médicaments avec la galénique du propofol ; l'émulsion et la mise au point d'une seringue prête à l'emploi (CIVAS) de kétamine à concentration analgésique.

L'observation des pratiques a été réalisée à l'aide d'une grille d'observation. L'étiquetage a également été examiné.

L'investigation sur les préparations médicamenteuses a testé leur contamination microbiologique et particulaire au moyen d'un test de stérilité et d'un comptage particulaire (appareil Hiac-Royco).

Le Mastersizer S (capable d'exprimer la granulométrie d'une émulsion) a été utilisé pour étudier les incompatibilités médicamenteuses entre l'émulsion de propofol et une dizaine de médicaments.

Pour l'élaboration du CIVAS de kétamine il a fallu mettre au point et valider une méthode analytique validée, puis étudier la stabilité au cours du temps, à 3 températures (concentration, pH, teneur particulaire, stérilité et endotoxines).

Les observations des pratiques de préparations et d'étiquetage ont souligné quelques points à modifier dans la pratique des anesthésistes, en particulier le manque de protocole et le manque de désinfection des mains/gants. Une augmentation des non-conformités dans l'étiquetage depuis un audit effectué 1,5 années plus tôt a également été observée.

L'observation de la contamination microbiologique a montré un taux de positivité de 0.5% ce qui signifie que 2 seringues sont contaminées par jour en anesthésiologie aux HUG. L'étude sur la contamination particulaire a montré que 29% des préparations sont contaminées mais respectent les limites de la pharmacopée.

L'étude sur le propofol a permis d'élaborer une méthode de mesure de la stabilité des émulsions injectables et a montré des instabilités de ces dernières lors de mélanges avec certains médicaments, en particulier la lidocaïne 1%, et le sulfate de magnésium 100mg/ml.

Au moment de la rédaction de ce document, la seringue prête à l'emploi de kétamine présente une stabilité de 3 mois à 4, 25 et 40°C.

### **Conclusion**

Ce travail démontre l'utilité d'une collaboration entre le service d'anesthésiologie et la pharmacie, pour mieux comprendre les sources de problèmes dans la prise en charge médicamenteuse, et leur apporter des solutions. Il a permis d'évaluer quantitativement certains risques et de mettre en place des mesures concrètes d'amélioration. Le travail sera poursuivi avec l'étude d'autres paramètres.

## Remerciements

Avant de livrer le résultat de ces longs mois de travail, je tiens à remercier, de tout cœur, toutes les personnes qui ont rendu ce travail possible.

MERCI à mes superviseurs directs la Doctoresse Anna-Maria Sautter et le Docteur Pascal Bonnabry pour le temps qu'ils m'ont accordé, la patience dont il ont fait preuve et la confiance qu'ils m'ont démontrée. De manière générale, je les remercie infiniment pour leur inestimable contribution à ma formation.

MERCI à mes collègues de la commission du médicament et surtout à la Doctoresse Nicoline Kooger pour avoir facilité mon intégration dans l'équipe d'anesthésiologie, pour sa disponibilité, son précieux encadrement et son implication.

MERCI à tous les anesthésistes (infirmiers et médecins) pour leur accueil chaleureux et leur coopération dans mon étude. Je les remercie de m'avoir ouvert les portes de leur univers.

MERCI à toutes les aides-soignantes pour leur aide, leur rigueur et leur efficacité dans la récolte du matériel.

MERCI au laboratoire de contrôle qualité de la pharmacie des HUG et surtout à Madame Sandrine Fleury-Souverain, Monsieur Ho Ing et Monsieur Jean-Fred Saadi pour m'avoir supporté dans leur labo et avoir répondu à toutes mes questions. Merci pour les agréables moments de décompression lors des nombreux cafés partagés.

MERCI au laboratoire de galénique de la faculté de pharmacie de l'Université de Genève pour l'accueil et la disponibilité.

MERCI à Julie Schappler pour ces précieux conseils.

MERCI à toute la Pharmacie des HUG et aussi à mes collègues et amis DESS avec qui j'ai partagé tant de moments de détente tout au long de ces trois ans.

Et enfin, MERCI à ma famille et tout particulièrement à mon amie qui m'a supporté, soutenu et aimé tout au long de ce travail. Je remercie également mon fils, Maxime, qui m'a maintenu éveillé, de jour comme de nuit et qui a su me redonner du courage avec ses sourires et les moments de complicité partagée.

## TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION GENERALE .....	11
1.1	L'anesthésiologie aux HUG .....	13
2	L'ANESTHESIOLOGIE .....	17
2.1	L'anesthésie .....	17
2.2	L'anesthésie générale .....	18
2.2.1	Composantes de l'anesthésie générale .....	18
2.3	L'anesthésie loco-régionale .....	19
2.3.1	ALR centrale.....	19
2.3.2	ALR périphérique.....	19
2.4	Stades de l'anesthésie .....	20
2.5	Les trois effets principaux de l'anesthésie générale .....	21
2.5.1	Effet hypnotique .....	21
2.5.2	Effet analgésique.....	22
2.5.3	Effet myorelaxant .....	23
2.6	Principes actifs anesthésiques .....	24
2.7	Médicaments en anesthésie générale.....	27
2.7.1	Anesthésie inhalatoire .....	27
2.7.1.1	Agents en anesthésie inhalatoire .....	27
2.7.1.2	La pharmacocinétique des agents en anesthésie inhalatoire.....	27
2.7.2	Anesthésie intraveineuse .....	30
2.7.2.1	Anesthésie intraveineuse totale (AIVT) .....	30
2.7.2.2	Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC).....	30
2.7.2.3	Utilisation de l'anesthésie intraveineuse.....	31
2.7.3	Anesthésies balancées .....	31
3	RISQUES ET ERREURS EN ANESTHESIOLOGIE.....	33
3.1	Introduction.....	33
3.2	Les risques en anesthésiologie.....	33
3.2.1	Le risque médical .....	34
3.2.1.1	Types de risques médicaux en anesthésie.....	36
3.2.1.2	Prévention du risque médical par les anesthésistes .....	36
3.2.1.3	Limite de l'évaluation des risques en anesthésiologie.....	38

3.2.2	Les risques associés aux médicaments.....	38
3.2.3	La contribution humaine aux risques en anesthésiologie.....	41
3.3	L'erreur médicamenteuse en anesthésiologie .....	42
3.3.1	L'erreur médicamenteuse .....	42
3.3.1.1	Erreur de type dérapage « slip » .....	42
3.3.1.2	Erreur de type écarts « lapses » .....	42
3.3.1.3	Erreurs à proprement dit « mistakes » (de raisonnement).....	43
3.3.1.4	Erreurs liée aux médicaments .....	43
3.3.2	La place de l'erreur médicamenteuse en anesthésiologie.....	44
3.3.2.1	Les ADE (Adverse Drug Event) en anesthésiologie.....	44
3.3.2.2	Les types d'erreurs médicamenteuses en anesthésiologie .....	44
3.3.3	Les causes des erreurs médicamenteuses.....	46
3.3.3.1	Les « pièges à erreur » (Error traps).....	46
3.3.3.2	Le rôle de l'environnement .....	47
3.3.3.3	Le rôle du personnel .....	48
3.3.3.4	Les conditions et les erreurs latentes à l'erreur médicamenteuse.....	49
3.3.4	Place de l'erreur médicamenteuse dans les incidents critiques en anesthésie ..	51
3.3.5	Stratégies pour prévenir les erreurs médicamenteuses durant l'anesthésie .....	52
3.4	La sécurité en anesthésiologie .....	55
3.4.1	L'anesthésiologie et la sécurité .....	55
3.4.2	Évolution de l'anesthésiologie vers la sécurité.....	56
3.4.2.1	Relation de l'anesthésiologie avec la technologie .....	56
3.4.2.2	Dispositifs médicaux sécurisés .....	56
3.4.2.3	Standardisation .....	57
3.4.2.4	Approche systémique de la sécurité .....	58
3.4.3	Analyse rétrospective d'un événement critique ou d'un résultat défavorable ...	59
3.4.4	Institutionnalisation de la sécurité.....	59
3.4.5	Limites de cette évolution vers la sécurité .....	60
3.4.5.1	Compliance des soignants envers les standards .....	60
3.4.5.2	Les limites de manière générale .....	60
4	OBSERVATION DES PRATIQUES DE PREPARATION DES MEDICAMENTS EN ANESTHESIOLOGIE .....	63
4.1	Introduction.....	63
4.1.1	Observation de la préparation des médicaments .....	63
4.1.2	Observation de l'étiquetage des préparations médicamenteuses.....	64

4.1.2.1	Audit sur les règles d'étiquetage des seringues .....	66
4.2	Méthode .....	68
4.2.1	Le plateau standard de médicaments .....	68
4.2.2	Les sources de contaminations microbiennes des médicaments .....	69
4.2.3	Les observations.....	69
4.2.4	Les bulles dans les préparations .....	70
4.2.5	Le volume final .....	70
4.2.6	Les fiches de stupéfiants.....	70
4.2.7	Coffre des stupéfiants.....	71
4.2.8	Un protocole ou une SOP de préparation des médicaments .....	71
4.2.9	Le bouchonnage .....	71
4.2.10	Déballage.....	72
4.2.11	Le piston.....	72
4.2.12	L'ouverture .....	72
4.2.13	Aspiration de l'air dans la seringue.....	72
4.2.14	Désinfection des seringues.....	73
4.2.15	Désinfection des mains .....	73
4.2.16	Désinfection du plateau .....	73
4.2.17	Désinfection de la place de travail.....	74
4.2.18	Les habits .....	74
4.2.19	La charlotte.....	74
4.2.20	Le masque .....	74
4.2.21	Les gants .....	75
4.2.22	Les seringues sans bouchon.....	75
4.2.23	Les dérangements .....	76
4.2.24	L'étiquetage pendant la préparation .....	76
4.2.25	Observation de l'étiquetage des seringues récoltées.....	76
4.3	Résultats.....	78
4.3.1	Observation de la préparation des médicaments .....	78
4.3.2	Etude sur l'étiquetage des préparations médicamenteuses.....	80
4.4	Discussion .....	82
4.4.1	Les protocoles .....	82
4.4.2	Les gants, la désinfection des mains et le port du masque .....	82
4.4.3	L'aspiration de l'air dans les seringues .....	83
4.4.4	L'étiquetage .....	83

4.4.5	Les bulles d'air et le volume final .....	83
4.4.6	Les dérangements .....	84
4.4.7	Les embouts et les pistons des seringues.....	84
4.4.8	Le coffre des stupéfiants.....	84
4.4.9	Les bouchons.....	85
4.4.10	Le déballage.....	85
4.4.11	L'habillage et les fiches de stupéfiants.....	85
4.4.12	Observation de l'étiquetage des préparations médicamenteuses.....	85
4.5	Conclusion.....	88
4.6	Perspectives.....	89
5	ETUDE DE LA CONTAMINATION MICROBIOLOGIQUE ET PARTICULAIRE DES PREPARATIONS EN ANESTHESIOLOGIE .....	91
5.1	Introduction.....	91
5.2	Etude de la contamination des préparations en anesthésiologie .....	93
5.2.1	Littérature .....	93
5.2.1.1	Etude sur les contaminations des médicaments en anesthésie obstétrique ..	93
5.2.1.2	Etude sur la concentration et la stérilité de médicament en anesthésie obstétrique.....	94
5.2.1.3	Etude sur la contamination de seringues avec un modèle de simulation aux soins intensifs.....	94
5.2.2	Problématique des contaminations du propofol .....	95
5.2.2.1	Exemples de pratiques à risque d'utilisation de propofol .....	96
5.2.2.2	Hypothèses sur la contamination du propofol.....	96
5.2.3	Préparation des seringues et points faibles de cette manipulation.....	97
5.2.3.1	Préparations des seringues.....	97
5.2.3.2	Points faibles de la préparation .....	97
5.2.4	Considérations sur les contaminations microbiologiques .....	99
5.2.5	Les tests pour mettre en évidence les contaminations microbiologiques .....	100
5.2.5.1	Le test de stérilité .....	100
5.2.5.2	Considération sur les milieux de culture .....	102
5.2.5.3	La croissance microbienne .....	103
5.2.5.4	Le test de stérilité utilisé dans cette étude.....	104
5.2.6	Etude sur la contamination particulaire.....	105
5.2.6.1	Les normes de la pharmacopée pour les contaminations particulières.....	105
5.2.6.2	Risque clinique des particules .....	105

5.2.6.3	Littérature sur le sujet.....	106
5.2.6.4	Les particules en anesthésiologie.....	106
5.3	Méthode.....	108
5.3.1	Phase de récolte.....	108
5.3.1.1	Modalité de récolte.....	108
5.3.1.2	Echantillons récoltés.....	109
5.3.1.3	Sélections des échantillons.....	112
5.3.1.4	Etude de la stérilité.....	113
5.3.2	Méthode pour l'identification des contaminations par les particules.....	121
5.4	Résultats.....	123
5.4.1	Contamination microbiologique.....	123
5.4.2	Contamination particulaire.....	125
5.5	Discussion.....	126
5.5.1	La récolte des préparations médicamenteuses.....	126
5.5.2	Les résultats.....	127
5.5.3	Les seringues contaminées.....	127
5.5.4	La contamination particulaire.....	127
5.6	Conclusion.....	128
5.7	Perspective.....	128
6	INCOMPATIBILITES AVEC L'EMULSION DE PROPOFOL.....	129
6.1	Introduction.....	129
6.2	Chimie du propofol.....	131
6.2.1	Phénol donneur d'électron.....	131
6.2.2	Lipophilie.....	131
6.3	Galénique du propofol.....	132
6.3.1	Caractéristiques des adjuvants.....	132
6.3.2	Stabilité du propofol.....	132
6.3.2.1	Stabilité chimique.....	132
6.3.2.2	Stabilité microbiologique.....	132
6.3.3	Incompatibilité du propofol avec d'autres médicaments.....	133
6.3.3.1	Généralité.....	133
6.3.3.2	Causes d'incompatibilités avec l'émulsion.....	133
6.3.4	Compatibilités.....	134
6.3.4.1	Avec le contenant.....	134
6.3.4.2	Avec les seringues.....	134



6.3.4.3	Avec les nécessaires à perfusion .....	135
6.3.5	Les émulsions.....	135
6.3.5.1	Caractéristiques des émulsions.....	135
6.3.5.2	Types d'émulsion.....	136
6.3.5.3	L'instabilité des émulsions.....	137
6.3.5.4	Les émulsionnants .....	138
6.3.6	Les émulsions lipidiques injectable .....	141
6.3.6.1	Particularités des émulsions injectables .....	141
6.3.6.2	Composition des émulsions injectables .....	141
6.3.6.3	Particularités propres aux émulsions injectables.....	144
6.3.6.4	Toxicité clinique des globules de grandes tailles .....	146
6.3.7	Granulométrie des émulsions .....	147
6.3.7.1	Généralités .....	147
6.3.7.2	La distribution particulière.....	148
6.4	Détermination de la distribution granulométrique des émulsions .....	149
6.4.1	L'échantillonnage.....	149
6.4.2	La taille d'une particule .....	149
6.4.3	Méthode microscopique .....	150
6.4.4	Diffraction laser .....	151
6.4.4.1	Théorie de Mie .....	151
6.4.4.2	Théorie de Fraunhofer .....	152
6.4.4.3	Algorithmes.....	153
6.4.4.4	Modèle utilisé dans cet étude .....	153
6.4.4.5	Le Mastersizer, l'appareil de mesure utilisé dans cette étude .....	154
6.4.4.6	Fonctionnement du Mastersizer .....	154
6.4.4.7	Le taux d'obscuration.....	156
6.5	Méthode .....	157
6.5.1	La simulation du mélange en Y.....	157
6.5.2	Les volumes et les concentrations utilisées.....	158
6.5.3	Le choix des médicaments testés .....	158
6.5.4	Les temps de prélèvement.....	159
6.5.5	La spécialité de propofol utilisée .....	160
6.5.6	Préparation de l'échantillon à tester .....	160
6.5.7	Modalités de prélèvement et de mesures .....	161
6.5.8	Les conditions opératoires du Mastersizer .....	162

6.5.9	Paramètres utilisés.....	163
6.5.10	Nombre d'échantillons observés.....	163
6.5.11	Statistiques.....	164
6.6	Résultats.....	165
6.6.1	Granulométrie des émulsions .....	165
6.6.2	Mesures.....	166
6.6.3	Paramètre et statistique.....	168
6.7	Discussion.....	169
6.8	Conclusion.....	171
6.9	Perspectives.....	172
7	MISE AU POINT D'UNE SERINGUE PRETE A L'EMPLOI (CIVAS) DE KETAMINE.....	173
7.1	INTRODUCTION.....	173
7.1.1	Les CIVAS.....	174
7.1.1.1	Les raisons d'un CIVAS.....	174
7.1.1.2	Les bénéfices potentiels d'un CIVAS.....	175
7.1.1.3	Les problèmes potentiels d'un CIVAS.....	176
7.1.1.4	Stabilité des préparations CIVAS.....	176
7.1.1.5	Tester la stabilité d'un nouveau CIVAS.....	178
7.1.2	La kétamine.....	181
7.1.2.1	La kétamine utilisée comme antalgique.....	182
7.1.2.2	La chimie de la kétamine.....	182
7.1.2.3	Les raisons motivants un CIVAS de kétamine.....	183
7.1.2.4	Le choix de la méthode analytique de la kétamine.....	184
7.1.2.5	L'électrophorèse capillaire de zone.....	185
7.2	Méthode.....	188
7.2.1	Mise au point de la quantification de la kétamine par CE-UV.....	189
7.2.1.1	Les produits chimiques.....	189
7.2.1.2	L'Instrument d'analyse.....	189
7.2.1.3	Les paramètres électrophorétiques.....	190
7.2.1.4	Le standard interne.....	190
7.2.1.5	Le tampon.....	191
7.2.1.6	Le temps d'analyse.....	191
7.2.1.7	Validation avec la gamme PA et FR.....	191
7.2.2	Détermination du pH.....	192
7.2.3	La détermination de la contamination particulaire.....	192

7.2.4	La détermination de la stérilité .....	193
7.2.5	La détermination de la présence d'endotoxine .....	194
7.3	Résultats.....	195
7.3.1	Validation de la méthode de dosage de la kétamine .....	195
7.3.2	Les produits de dégradations .....	195
7.3.3	Le dosage du CIVAS kétamine .....	195
7.3.4	La détermination du pH.....	197
7.3.5	La contamination particulaire.....	197
7.3.6	La détermination de la stérilité .....	198
7.3.7	La détermination des endotoxines .....	198
7.4	Discussion .....	199
7.4.1	Le dosage de la kétamine.....	199
7.4.2	Le pH .....	199
7.4.3	La contamination particulaire.....	199
7.4.4	La stérilité .....	200
7.4.5	Les endotoxines.....	200
7.5	Conclusion.....	201
7.6	Perspectives.....	201
8	ACTIONS AVEC LA COMMISSION DU MEDICAMENTS DE L'ANESTHESIOLOGIE.....	203
8.1	Introduction.....	203
8.2	Projets réalisés pour la commission des médicaments de l'anesthésiologie .....	204
8.2.1	La valise « cardio-vasculaire » .....	204
8.2.2	CIVAS phényléphrine.....	205
8.2.3	Le propofol et les seringues qui « crochent » .....	205
8.2.4	Les infovigilances .....	206
8.2.5	Les médicaments passés en Y avec le propofol en AIVOC .....	208
8.2.6	L'Esmeron® et le chariot d'urgence .....	208
8.2.7	Bouchon rouge et plateaux .....	209
8.2.8	Changement de dosage de Dormicum® .....	210
8.2.9	Standardisation des étiquettes.....	211
8.2.10	Ruptures d'approvisionnement .....	211
8.3	Discussion .....	212
9	CONCLUSION GENERALE .....	213
9.1	Observation des pratiques .....	214
9.2	Contamination des médicaments.....	214

9.3	Incompatibilités avec l'émulsion de propofol .....	215
9.4	CIVAS kétamine.....	215
9.5	Commission des médicaments .....	216
10	PERSPECTIVES GENERALES .....	217
10.1	Observation des pratiques .....	217
10.2	Stérilité des médicaments .....	218
10.3	Incompatibilités avec l'émulsion de propofol .....	218
10.4	CIVAS kétamine.....	219
10.5	Commission des médicaments .....	219
11	Bibliographie.....	221
12	ANNEXES	



# 1 INTRODUCTION GENERALE

Le domaine d'investigation de ce travail de diplôme est le service d'anesthésiologie des HUG et son but principal est d'évaluer et d'essayer d'apporter des améliorations à des problématiques pharmaceutiques rencontrées dans ce service. La thématique centrale de cette étude sont les médicaments injectables préparés à l'avance.

Ce sujet, fait suite à une première intervention du docteur A-M. Sautter dans cette unité de soins et à une demande formulée par l'anesthésiologie.

Pour optimiser au maximum l'organisation et la pertinence des actions menées par l'auteur dans le service d'anesthésiologie, il a été décidé de l'intégrer dans la commission du médicament d'anesthésiologie des HUG. Cet organe, dans lequel interviennent des personnes de différentes professions provenant de différents secteurs de l'anesthésiologie, est également composé d'un représentant de la pharmacie, le Dr. A-M Sautter. Il a pour mission de discuter des principales problématiques liées à l'obtention, à la préparation et à l'administration des médicaments en anesthésiologie. Le cas échéant, cet organe soutient l'élaboration d'études sur ces questions et encadre des actions à vocation d'amélioration de l'utilisation des médicaments en anesthésiologie.

Le service d'anesthésiologie des HUG prépare des médicaments tous les matins, parfois la veille au soir (secteur cardio-vasculaire) ainsi qu'à la demande selon les interventions.

Ces médicaments sont préparés dans des locaux adjacents aux salles d'opérations appelés sas d'anesthésie.

Ce travail a une vocation d'appréhension globale d'une problématique de pharmacie hospitalière, c'est pourquoi il repose sur plusieurs domaines tels que l'assistance pharmaceutique, la production hospitalière, le contrôle de qualité, et même pour certains aspects, le domaine de la logistique.

Par cette variété de domaines abordés, ce travail a aussi l'ambition de montrer l'intérêt d'une collaboration étroite entre le service d'anesthésiologie et la pharmacie.

Des apports concernant la sécurité d'administration ou la sécurité d'utilisation des médicaments peuvent potentiellement donner plus de crédibilité à une action pharmaceutique dans ce type d'unité où des incidents graves peuvent survenir à tout moment.

Ce présent document rend compte des deux grands volets qui ont composés ce travail de diplôme, le volet dit « d'observation » et un autre volet dit de « prise de mesures ».

Dans le premier volet dit « phase d'observation », deux types d'études sont réalisées.

La première étude, est une observation sur la préparation des médicaments en anesthésiologie : elle a été effectuée avec une grille qui permet l'évaluation de certains critères pharmaceutiques importants.

La seconde étude s'attache à rendre compte de la contamination des médicaments préparés dans le service d'anesthésiologie. Deux types de contaminations sont recherchées : la contamination microbiologique et la contamination particulaire.

Le second volet dit de « prise de mesure » fait suite, aux observations effectuées dans la première partie de ce travail et à des problématiques amenées par les différents intervenants de la commission du médicament d'anesthésiologie. Son but est de fournir une plus-value en apportant quelques réponses à des situations améliorables. Cette partie est subdivisée en deux approches différentes.

La première approche concerne des projets menés sur le long terme comme l'élaboration d'un CIVAS (centralized intravenous additive service) ou la réalisation d'une étude sur les incompatibilités avec l'émulsion de propofol.

La deuxième approche est composée d'actions menées sur du court terme souvent en relation avec des problématiques simples soulevées par la commission du médicament de l'anesthésiologie (CDM).

A noter que tout au long de ce travail le terme d'anesthésiste a été employé. Celui-ci englobe indifféremment les médecins-anesthésistes et les infirmiers-anesthésistes.

## 1.1 L'anesthésiologie aux HUG

L'environnement dans lequel s'est déroulé ce travail est le service d'anesthésiologie des HUG. Ce service comporte quelques spécificités qui conditionnent l'organisation de ce travail.

Le service d'anesthésiologie des HUG emploie environ 200 collaborateurs, principalement des infirmiers et des médecins mais également d'autres professions comme des linguistes et des qualitatifs. La plupart de ces collaborateurs est appelée à effectuer des gardes et de changer de secteur régulièrement.

Ce service s'étend sur 12 secteurs qui couvrent l'ensemble des activités des HUG. Ces derniers sont associés à des spécialités chirurgicales ou à des activités qui demandent une anesthésie. Ces secteurs sont: l'ambulatoire, le cardio-vasculaire et thoracique, le digestif, le gynécologique, la neurologie-ORL, la neuroradiologie, l'obstétrique, l'orthopédique, la pédiatrie, les urgences/garde et l'urologique.

Ils sont répartis géographiquement à des endroits différents et pas forcément proches les uns des autres. L'effet géographique et les horaires bien particuliers de cette spécialité médicale ne favorisent pas une communication optimale entre les différents collaborateurs. Ce dernier point n'est pas sans effet sur la transmission de l'information et l'organisation de projets dans ce service.

Aux HUG l'activité anesthésique est de 25'000 anesthésies par an, réparties à 32 % en acte d'urgence et 68% en acte électif. L'anesthésie générale représente une bonne part de celles-ci avec 60% des actes.

L'anesthésie loco-régionale constitue 30 % de tous ces actes et tend à augmenter chaque année aux HUG.

La chirurgie est le secteur le plus consommateur d'anesthésie suivi de l'obstétrique et de ceux où s'effectuent des examens invasifs.

La population qui consomme le plus de ressources anesthésiques aux HUG est l'intervalle d'âge allant de 50 à 80 ans.



L'activité des anesthésistes aux HUG, outre la gestion des anesthésies et le réveil, s'étend des consultations pré-anesthésies, au suivi antalgique post anesthésie. Pour mener à bien ces activités, les techniques utilisées par les anesthésistes des HUG ne sont pas que pharmacologiques mais incluent une vaste palette de techniques (électrostimulation, relaxation, musicothérapie, hypnose, etc...).

Une des caractéristiques remarquables de ce service est la culture de qualité et de sécurité qui a été mise en avant au travers de toute son activité. À titre d'exemple, il faut savoir que le groupe d'antalgie interventionnelle du service d'anesthésiologie a obtenu la certification de management de la qualité ISO 9001 pour son activité clinique.

C'est une première mondiale dans le domaine du traitement de la douleur chronique.

La présence d'un qualiteux rattaché à ce service est également un point fort en faveur de la qualité.

Ce service est également reconnu pour son implication dans la médecine basée sur les preuves (EBM) et dans l'amélioration continue face aux erreurs.

Ces éléments en faveur de la qualité des soins sont importants pour bien comprendre l'état d'esprit (ouvert) dans lequel est réalisé ce travail de diplôme.

Le milieu physique dans lequel ce travail a été effectué et l'environnement où les anesthésistes travaillent, est un bloc opératoire. Dans cette enceinte, sont pratiquées des interventions chirurgicales, des gestes d'anesthésie-réanimation et la gestion des suites postopératoires. D'autres types de sites, où sont pratiquées des méthodes diagnostique ou thérapeutique, donc des actes non chirurgicaux (radiologie interventionnelle, endoscopie, cardiologie interventionnelle) sont également inclus dans cet ensemble.

Le bloc opératoire est construit selon une architecture spécifique. La disposition des locaux et des couloirs de circulation permet d'organiser au mieux le flux propre et sale. Il est en quelques sortes rendu étanche du reste de l'hôpital par une série de séparations. On y accède par l'intermédiaire de vestiaires où les soignants doivent changer leurs habits avec une tenue propre et adéquate à ce type de milieu.

Son implantation doit tenir compte de relations étroites avec les urgences, les soins intensifs, l'imagerie et la stérilisation.

Il est régi par des procédures particulières notamment en matière de traitement de l'air et d'habillement.

Le bloc comprend des locaux indispensables que l'on peut classer par niveau de propreté.

Par ordre décroissant en propreté, on trouve en premier la salle de préparation du matériel stérile, en deuxième la salle d'opération, en troisième la salle de lavage des mains et le sas d'anesthésie, en quatrième l'office de décontamination du matériel, en cinquième la salle de détente et les bureaux, en sixième les vestiaires, et en septième la salle de réveil.

Cette classification en niveau de propreté est intéressante pour appréhender le potentiel de contamination microbiologique ce qui n'est pas sans lien avec l'étude sur la contamination microbiologique des préparations médicamenteuses (chapitre 5). Toutes les préparations médicamenteuses effectuées en anesthésiologie aux HUG se font dans la partie appelée sas d'anesthésie.

Dans ce milieu particulier, les professionnels de la santé qui y travaillent sont outre les anesthésistes, des chirurgiens, des instrumentistes, des techniciens radiologues, des ingénieurs biomédicaux, du personnel administratif et des aides-soignantes.

Ceci a également son importance pour organiser au mieux une étude s'étendant sur une longue période. Par exemple, pour organiser une récolte adéquate des médicaments préparés par les anesthésistes (voir plus bas), il a fallu planifier la récolte de concert avec des aides-soignants pour certains secteurs d'anesthésie et avec des infirmières pour d'autres.



## 2 L'ANESTHESIOLOGIE

### 2.1 L'anesthésie (Schorderet and coll. 1998; Roewer and Thiel 2003)

L'étymologie du mot et la notion d'anesthésie provient du grec et signifie « insensibilité d'un organisme ou également paralysie des sens » (Roewer and Thiel 2003). Cela englobe l'abolition de toutes les sensibilités périphériques, qu'elles soient tactiles, kinesthésiques, douloureuses ou thermiques.

L'analgésie souvent rattachée à l'anesthésie n'est que la réalisation de l'absence de douleur.

Le but de l'anesthésie est avant tout de permettre la réalisation d'interventions sur un patient avec, si possible, une absence totale de douleur. Les interventions concernées, sont les interventions chirurgicales classiques ainsi que des procédures diagnostiques invasives et de plus en plus souvent de gestes interventionnels sous contrôle de techniques d'imagerie.

Un des objectifs principaux de l'anesthésie, l'absence de douleur, peut être atteint essentiellement par deux méthodes, l'anesthésie générale et l'anesthésie loco-régionale.

## 2.2 L'anesthésie générale (Schorderet and coll. 1998; Roewer and Thiel 2003)

L'anesthésie générale (AG) comprend l'anesthésie de tout le corps. Elle s'accompagne toujours d'une abolition ou, au moins, d'une diminution de la conscience. Pour la réalisation d'une AG, des médicaments inhalatoires par voie pulmonaire et/ou des médicaments injectables par voie intraveineuse sont utilisés, tous deux ayant leur cible d'action dans le système nerveux central (SNC = cerveau et moelle épinière).

Il existe différentes anesthésies générales telles que l'anesthésie inhalatoire, intraveineuse et balancée, cette dernière étant une combinaison des précédentes. Un corollaire de l'AG est la limitation ou la suppression de l'activité respiratoire, ce qui nécessite des techniques de protection des voies aériennes, ainsi qu'un soutien ou une prise en charge mécanique de la ventilation.

Pour diminuer les effets secondaires, l'anesthésie moderne utilise un arrangement subtil de différents médicaments sédatifs, hypnotiques, analgésiques opioïdes et curarisants, assurant chacun à leur manière les différentes composantes de l'anesthésie.

### 2.2.1 Composantes de l'anesthésie générale

L'état d'anesthésie générale comporte la perte de conscience et l'abolition des sensations liées à la douleur (analgésie) ce qui s'accompagne de la perte des réactions (volontaires, involontaires) à la douleur ainsi qu'une diminution des fonctions végétatives (bloc sympathique). Outre les sensations, il existe en général une perte de mémoire complète (amnésie antérograde). Dans les stades plus profonds d'anesthésie, on obtient le relâchement (relaxation) des muscles striés squelettiques par une limitation de l'activité motrice au niveau médullaire.

Les premiers degrés d'une anesthésie sont la sédation, un état d'indifférence psychomotrice, lors duquel le sommeil est possible, mais où le patient reste en contact verbal ou éveillable. Apparaît ensuite à un degré plus profond un état de sommeil obligatoire non réversible par des stimuli externes (hypnose), ici les mouvements de défense et les réactions circulatoires sont en revanche maintenus. Ces états se différencient de l'anesthésie par l'absence d'effet analgésique.

La sédation et l'hypnose peuvent être obtenues aussi bien par des substances spécifiques que par des anesthésiques au sens strict. Les agents anesthésiques ont dans ce cas un effet dose-dépendant permettant d'obtenir d'abord une sédation, puis une hypnose et enfin une anesthésie. En revanche, l'inverse n'est pas vrai : les agents purement sédatifs ou hypnotiques ne sont pas anesthésiants.

## 2.3 L'anesthésie loco-régionale (Schorderet and coll. 1998; Roewer and Thiel 2003)

L'anesthésie loco-régionale (ALR) est limitée à certaines parties du corps et diffère de l'anesthésie générale par le maintien de la conscience et de la respiration.

Il existe deux types d'anesthésie loco-régionale, au cours desquelles des médicaments, les anesthésiques locaux (AL) sont utilisés. Leur voie d'introduction dans l'organisme ne passe pas par la voie systémique mais est directement au contact des structures nerveuses, ceci afin d'en abolir sélectivement et rapidement la stimulation et la conduction.

### 2.3.1 ALR centrale

La première technique d'ALR se nomme « anesthésie médullaire » ou « bloc central », ici, les AL sont administrés à proximité de la moelle (rachianesthésie, anesthésie péridurale, anesthésie caudale).

### 2.3.2 ALR périphérique

La deuxième technique d'ALR s'applique à réaliser des blocs dits périphériques (plexiques, tronculaires...) par administration d'AL à proximité des nerfs.

Dans certaines circonstances, anesthésie générale et loco régionale peuvent être avantageusement associées, cette anesthésie s'appelle anesthésie combinée.

## 2.4 Stades de l'anesthésie (Schorderet and coll. 1998; Roewer and Thiel 2003)

Les anesthésiques n'agissent pas seulement sur le SNC, ils diffusent dans toutes les cellules de l'organisme. Cependant, les cellules nerveuses restent les cellules les plus sensibles à ces médicaments. Ceci implique, que l'effet anesthésiant apparaît avant les potentielles altérations des autres fonctions organiques.

Et même au sein des différentes catégories de cellules nerveuses, il existe également des différences de sensibilité aux anesthésiques ce qui explique l'installation d'une anesthésie par paliers progressifs.

La progression dans la profondeur et dans l'inactivation des structures nerveuses centrales permet de décrire l'anesthésie en stades, ceci essentiellement pour des raisons de pédagogie. En effet, il est difficile de distinguer clairement ces stades en pratique, sauf dans le cas où un seul anesthésique volatile est utilisé. Classiquement, il est distingué quatre stades de profondeur de l'anesthésie.

D'un point de vue physiologique cette progression est la suivante, ce sont tout d'abord les cellules du cortex cérébral qui sont inactivées (stade I), ensuite celles des aires sous-corticales (stade II), suivies de celles de la moelle épinière (stade III) et finalement, le tronc cérébral (centres des commandes végétatives) (stade IV).

Très pratiquement, en clinique, voici comment se décrivent ces différents stades : Le stade I est défini par une baisse de la perception douloureuse corticale (la perte du caractère anxiogène de la douleur et l'augmentation du seuil de nociception).

Le stade II se caractérise par la perte de conscience, objectivé en clinique par l'absence de réponse du patient à une sollicitation vocale et par la disparition du réflexe ciliaire.

Le stade III, entre autre exploité pour les interventions chirurgicales est essentiellement caractérisé par une analgésie somatique, une myorelaxation progressive, une paralysie progressive de la musculature respiratoire et une altération des fonctions cardio-vasculaires, ce qui permet d'effectuer les gestes chirurgicaux sans réactions de défense nociceptives gênantes. Pour cette raison, c'est le stade le plus intéressant et le plus recherché de l'anesthésie générale.

Le stade IV est le stade de l'anesthésie à éviter car il n'est pas forcément utile. Les caractéristiques de ce stade sont l'arrêt total de la respiration, la disparition du tonus vasculaire, avec pour principale conséquence une défaillance des organes principaux (y compris le cœur) sur hypoxie et ischémie.

## 2.5 Les trois effets principaux de l'anesthésie générale (Schorderet and coll. 1998; Roewer and Thiel 2003)

Les trois effets principaux de l'anesthésie générale sont la perte de conscience (hypnose), l'analgésie, et la relaxation musculaire.

Pour obtenir ces trois effets il faut des médicaments qui agissent sur différentes parties du SNC et du corps.

### 2.5.1 Effet hypnotique

Cet effet est défini par la suppression de la conscience. Le phénomène de la conscience n'est actuellement pas encore totalement élucidé d'un point de vue physiologique et biochimique.

Il est communément expliqué que la conscience n'est pas située dans un seul centre cérébral, mais qu'elle se caractérise par une activité auto-régulée d'interaction entre différents centres cérébraux, tel que le cortex cérébral associatif et les structures sous-corticales.

L'effet hypnotique s'établit lors d'une inhibition des voies afférentes des noyaux médians de la formation réticulée, structure qui gère les phases d'éveil et de sommeil.

La destruction de la formation réticulée, par exemple lors d'un traumatisme, entraîne la perte de conscience, c'est-à-dire le coma.

Les médicaments qui ont une action sédatrice, hypnotique et anesthésique interagissent avec ce système, en inhibant la conduction des stimulations d'éveil ascendant et en agissant également sur une autre région le cortex (c'est la différence entre ces médicaments et le sommeil physiologique).

L'effet amnésique généralement succédant à toute anesthésie générale s'explique par ce dernier effet.



## 2.5.2 Effet analgésique

Le système de régulation de la douleur, le système nociceptif, est essentiel à la survie des individus, pour faire face à toute atteinte risquant la détérioration de l'intégrité physique. Ce système présente un réseau complexe de structures neurologiques.

Globalement, la douleur est transmise par les voies afférentes par l'intermédiaire des récepteurs à la douleur présents dans toutes les parties du corps. Elle est ensuite relayée au cortex (conscience de la douleur) par différentes structures, tel le thalamus, le faisceau spinothalamique (identification de la douleur), le système limbique (siège de l'émotion et de la perception affective de la douleur), le girus postcentralis (localisation de la douleur).

Le plus important de ces relais est le thalamus, les stimuli nociceptifs l'atteignent par l'intermédiaire du faisceau spinothalamique.

Avec les médicaments utilisés pendant une anesthésie il existe classiquement deux façons de produire l'analgésie.

L'utilisation de molécules qui ont pour cible l'intégration de la douleur par le SNC, notamment sur les diverses cibles décrites ci-dessus, permet une analgésie adéquate. Cette action peut être de deux natures, soit générale (anesthésiques), soit sélective (opioïdes).

La deuxième façon d'agir sur la douleur provient d'une action sur la conduction des nerfs et des plexus en périphérie ainsi que la moelle épinière. Des molécules tels les anesthésiques locaux sont utilisés dans cette façon de faire.

### 2.5.3 Effet myorelaxant

A l'instar de l'effet analgésique, l'effet myorelaxant peut être produit de deux manières.

La première passe par une action centrale avec une inhibition des centres moteurs supérieurs, des ganglions du tronc et des voies médullaires ascendantes de la motricité. Les molécules, utilisées en anesthésie, concernées par ce mode d'action sont principalement les anesthésiques de manière générale et les benzodiazépines.

La deuxième manière résulte d'une action périphérique par inhibition de la transmission au niveau de la plaque motrice. La classe de molécules qui produit cet effet s'appelle les curarisants, ils permettent une relaxation complète très spécifique sans actions collatérales pouvant produire des effets secondaires. Le grand avantage de ces molécules pendant l'anesthésie c'est de pouvoir antagoniser leurs effets par des antidotes spécifiques.

## 2.6 Principes actifs anesthésiques (Schorderet and coll. 1998; Roewer and Thiel 2003)

Une grande variété de molécules, avec des structures chimiques différentes, est considérée comme des anesthésiques. Parmi ceux-ci certains tel le chloroforme, le xylène, le trichloroéthylène, le cyclopropane, le propanidide, le clométhiazole, l'afadolone, (etc...) ne sont pas discutés ici du fait qu'ils n'ont depuis plusieurs années plus leur place dans l'anesthésiologie moderne, souvent en raison, d'effets secondaires dangereux.

Tableau 2.1. Résumé de la pharmacologie des anesthésiques inhalatoires

Catégorie	Médicament	Effet	Mécanisme d'action
Gazs	protoxyde d'azote, xénon MEOPA (Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote)	Hypnotique, Analgésique	Tous les anesthésiques inhalatoires ont une action sur la plupart des structures du cerveau, tel le télencéphale, le diencephale, le mésencéphale, le rhombencéphale et la moelle épinière. Ils provoquent une anesthésie associée avec toutes les caractéristiques requises. Une altération des fonctions de régulation végétative du tronc cérébral survient avec une haute dose de ces molécules.
Agents volatils	diéthyléther, halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane, desflurane	Hypnotique, Analgésique, Myorelaxant	

Tableau 2.2. Résumé de la pharmacologie des anesthésiques intraveineux

Catégorie	Médicament	Effet	Mécanisme d'action
Barbiturique	thiopental, méthohexital, thiamylal	Hypnotique	Les barbituriques ont une action sur la plupart des structures du SNC  Une altération des fonctions de régulation végétative du tronc cérébral survient avec une haute dose de ces molécules.
Dérivé phénylcyclidine	kétamine	Anesthésie dissociée  Analgésique	La kétamine a une action dans le territoire télédiencephalique du cerveau.  Désinhibition d'autres structures sous-corticales ce qui produit des expériences oniriques  L'effet de perte de conscience de la kétamine est dû à une action antagoniste sur les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate)
Dérivé alkylphénol	propofol	Hypnotique (sans effet analgésique)	Ces principes actifs ont une action spécifique sur la structure télencéphalique, supprimant principalement l'activité corticale, sans interagir avec les structures profondes.  Ils n'ont pas de composante analgésique et myorelaxante donc doivent être suppléés avec des analgésiques (opioïdes) et des myorelaxants (curarisant).  Avec ces substances, les fonctions végétatives du tronc cérébral ne sont pas altérées.
Dérivé imidazoline	étomidate		

Tableau 2.3. Résumé de la pharmacologie des molécules adjuvantes pour produire l'anesthésie

Catégorie	Médicament	Effet	Mécanisme d'action
Benzodiazépines	midazolam flunitrazépam	Sédatif Hypnotique Myorelaxant Anticonvulsivant Amnésiant	Leurs territoires d'actions principaux sont la formation réticulée et le système limbique.  Se fixe sur le récepteur spécifique aux benzodiazépines situés sur le récepteur au GABA.  Les benzodiazépines accentuent l'action de ce neurotransmetteur sur la cellule nerveuse par l'intermédiaire du canal Chlore  Les benzodiazépines ont un effet plafond contraire, donc grande marge de sécurité des benzodiazépines
Opioïde	morphine fentanyl, sufentanyl remifentanyl alfentanil	Analgésique  (Hypnotique)	Les opioïdes ont leurs sites d'actions dans la région diencephalo-mésencéphalique et en périphérie au niveau de leurs récepteurs spécifiques $\kappa$ , $\mu$ et $\delta$ . Ils diminuent la genèse des stimuli nociceptifs, de leurs transmissions et leurs intégrations dans le SNC. L'effet hypnotique s'effectue avec des doses très élevées par action sur les récepteurs $\delta$
Curare	suxamthonium rocuronium vécuronium	Myorelaxant	Les curares interrompent la transmission des influx nerveux au niveau de la plaque motrice par fixation compétitive avec l'acétylcholine au niveau des récepteurs nicotiques post-synaptiques. Il y a deux modes d'action différents au niveau du récepteur : on distingue les curares dépolarisants comme le suxamethonium qui agit comme agoniste sur les récepteurs à l'acétylcholine en dépolarisant la membrane (bloc dépolarisant) et les curares non dépolarisants qui se fixent sur les mêmes récepteurs en agissant comme antagonistes compétitifs avec l'acétylcholine

## 2.7 Médicaments en anesthésie générale

Afin d'obtenir les meilleurs résultats pour une anesthésie et d'atténuer au possible les effets secondaires, il est nécessaire, de combiner adéquatement les différents effets des médicaments à action spécifique tels les hypnotiques, les analgésiques (opioïdes), et les myorelaxants spécifiques.

Il existe, trois différentes procédures d'anesthésie générale : l'anesthésie inhalatoire, l'anesthésie intraveineuse, l'anesthésie balancée.

### 2.7.1 Anesthésie inhalatoire

Le principe, est l'utilisation d'agents anesthésiques volatiles ou gazeux par voie pulmonaire. Les anesthésies se déroulant exclusivement avec un agent inhalatoire sont à l'heure actuelle relativement rares, et ne s'utilisent que pour les actes de courte durée notamment en pédiatrie. Dans cette spécialité, cette façon de faire pourrait être utilisée pour l'induction permettant ainsi la pose d'une voie veineuse (sans provoquer de troubles chez l'enfant) qui servira à la suite de anesthésie.

#### 2.7.1.1 Agents en anesthésie inhalatoire

Les anesthésiques par inhalation sont soit des liquides volatils avec un point d'ébullition voisin de la température ambiante, nommés anesthésiques volatils, soit des gaz comme le protoxyde d'azote ou le xénon.

Les anesthésiques volatils sont composés de substances comme l'éther, l'isoflurane, le sévoflurane ou l'halothane (etc...).

#### 2.7.1.2 La pharmacocinétique des agents en anesthésie inhalatoire

Du fait de la particularité d'administration de ces substances, il paraît bon d'en rappeler leurs caractéristiques pharmacocinétiques très particulières.

La pharmacocinétique de ces agents commence par l'absorption dans les poumons, suivie d'une diffusion dans le sang. Ces agents arrivent ensuite, sous forme dissoute à leurs sites d'action (SNC). Pour finir, ils sont éliminés en grande partie, par voie pulmonaire.

L'efficacité de ces agents est corrélée à leurs propriétés physico-chimiques, à l'état fonctionnel des poumons et à la circulation sanguine. Toute la pharmacocinétique est donc influencée par les paramètres physico-chimiques de ces agents telles la concentration alvéolaire, la solubilité dans l'eau et dans le sang, la solubilité tissulaire ainsi que dans le cerveau et les paramètres cliniques comme la ventilation alvéolaire, le débit cardiaque, et le débit sanguin cérébral.

#### 2.7.1.2.1 Absorption

L'anesthésique inhalatoire doit être sous forme gazeuse pour qu'il soit administré dans le mélange gazeux ventilatoire. Pour ce faire, les anesthésiques volatils sont évaporés par des vaporisateurs.

Le mélange gazeux anesthésique (« gaz frais ») comporte de l'oxygène, du protoxyde d'azote (ou de l'azote) et l'anesthésique volatil.

Le passage de l'anesthésique de l'alvéole vers le capillaire pulmonaire dépend de la pression partielle de celui-ci dans le mélange gazeux. Ainsi un gradient de pression partielle conséquent entre l'alvéole et sang permet un passage rapide. La concentration sanguine de cet agent est en relation avec la pression partielle et le coefficient de partage sang/gaz.

La solubilité du gaz est moindre si la pression partielle est moindre et la vitesse d'induction anesthésique est inversement proportionnelle à la solubilité sanguine.

#### 2.7.1.2.2 Distribution

La distribution de l'anesthésique des capillaires pulmonaires vers les cellules nerveuses est tributaire du débit cardiaque et sanguin cérébral. Un débit sanguin et cérébral élevé et un débit cardiaque bas accélèrent l'imprégnation du cerveau, et inversement. Le débit sanguin cérébral est régulé par la résistance des vaisseaux cérébraux, qui est elle-même influencée de façon importante par la  $\text{PaCO}_2$ .

Le passage de l'anesthésique du sang vers le tissu nerveux du cerveau dépend de sa solubilité sanguine (solubilité dans l'eau), et aussi de sa solubilité dans le tissu graisseux du tissu cérébrale (lipophilie).

Ainsi, plus la liposolubilité est élevée associée à une solubilité sanguine basse meilleure est l'atteinte des cellules cérébrales.

#### 2.7.1.2.3 Métabolisme et élimination

Ces agents sont essentiellement éliminés, par voie pulmonaire, et à part pour l'halotane, la métabolisation hépatique ne joue pas un rôle significatif dans ce processus.

A noter que les anesthésistes à grande solubilité sanguine sont éliminés plus lentement que les autres ce qui joue un rôle sur la durée de l'anesthésie.

#### 2.7.1.2.4 La concentration alvéolaire minimale (« Minimal Alveolar Concentration ou MAC)

Cette valeur permet de classer les anesthésiques inhalatoire, selon leur efficacité clinique.

La MAC<sub>50</sub> définit « la concentration alvéolaire nécessaire (dans un état d'équilibre de pression entre alvéole, sang et cerveau) à l'abolition d'une réaction motrice chez 50 % des patients, en réponse à une incision cutanée ».

Les facteurs influençant la MAC sont : la température corporelle, l'âge, la grossesse, l'alcoolisme chronique, la prise concomitante de médicaments psychotropes, et certaines intoxications aiguës. Elle s'affranchit en revanche, d'autres paramètres comme la taille et le poids.

#### 2.7.1.2.5 Utilisation de l'anesthésie par inhalation

Outre la très bonne gouvernabilité, les avantages de ce type d'anesthésie sont, en règle générale, la profondeur de l'anesthésie plus rapidement réversible, l'indépendance de l'élimination face à la fonction hépatique et rénale et la rareté des dépressions respiratoires.

Les inconvénients sont le délai d'induction, l'apparition transitoire d'agitation, une mauvaise analgésie postopératoire, l'apparition de frissons post anesthésie et les problèmes écologiques occasionnés par ces agents halogénés.



## 2.7.2 Anesthésie intraveineuse

En général, pour ce type d'anesthésie une voie veineuse est posée avant l'induction anesthésique permettant ainsi d'administrer en continu un agent anesthésique et met également à disposition en cas d'urgence, un abord veineux sûr.

Actuellement, il est utilisé deux types d'anesthésies intraveineuses pures (sans l'utilisation des anesthésiques inhalatoires).

### 2.7.2.1 Anesthésie intraveineuse totale (AIVT)

La première se nomme anesthésie intraveineuse totale (AIVT). Les trois classes (les hypnotiques, les opioïdes, et les curares) de molécules sont utilisées dans cette anesthésie de manière à atteindre le plus vite possible l'état d'équilibre (steady-state).

L'idée de ce type d'administration est d'augmenter la gouvernabilité de l'anesthésie avec un équilibre entre l'administration et l'élimination qui soit relativement rapide. Dans ce but, les molécules de choix, sont le propofol, le rémifentanyl, et le mivacurium.

Dans cette méthode, une dose de charge est tout d'abord administrée suivie par une administration continue, par l'intermédiaire d'un pousse-seringue électrique (PSE). Ce mode d'administration est souvent utilisé lors d'interventions de longue durée avec des stimulations chirurgicales homogènes.

### 2.7.2.2 Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC)

La seule différence entre cette technique et la précédente sont les PSE dirigés par microprocesseur, qui permettent d'administrer les anesthésiques à une concentration fixe calculée en fonction des données du patient et de la pharmacocinétique du médicament administré.

Actuellement, seul le propofol se prête sans restriction à l'administration continue AIVOC (par exemple Disoprifusor TCI), du fait de sa meilleure gouvernabilité. En effet, son élimination est la plus rapide et son accumulation est la plus faible des anesthésiques intraveineux.

### 2.7.2.3 Utilisation de l'anesthésie intraveineuse

Les avantages principaux des anesthésiques intraveineux sont leur très bonne adéquation pour l'induction anesthésique, en permettant un endormissement rapide et agréable du patient, sans phénomènes d'excitation.

Leurs désavantages principaux, sont leur médiocre gouvernabilité et exception faite des benzodiazépines (antagoniste), l'impossibilité d'influencer sur leur durée d'action après leur administration.

### 2.7.3 Anesthésies balancées

Cette catégorie d'anesthésie est simplement la combinaison d'une anesthésie inhalatoire et d'une anesthésie intraveineuse. La raison de cette association est l'acquisition dans une anesthésie des avantages de chacune des techniques. Ainsi, elle utilise de l'anesthésie inhalatoire la bonne gouvernabilité, et de l'anesthésie intraveineuse l'absence d'agitation des hypnotiques et l'analgésie prolongée en postopératoire, des opioïdes.



## 3 RISQUES ET ERREURS EN ANESTHESIOLOGIE

### 3.1 Introduction

Des études récentes montrent que de nombreux patients meurent chaque année dans les hôpitaux à cause des erreurs médicales. Selon un rapport de « l'institute of medicine », plus de personnes meurent de la conséquence de ces erreurs, que d'accidents d'automobiles, de cancer du sein ou du SIDA (Kohn, Corrigan et al. 2000).

Le système de soins dans lequel ces erreurs arrivent s'étend des fabricants d'équipements et de médicaments, au nettoyage dans la salle d'opération en incluant évidemment les soignants et le système (politique, l'hôpital, management, etc...) dans lequel ils évoluent.

### 3.2 Les risques en anesthésiologie

L'anesthésie, une des principales activités de l'anesthésiologie, comporte des risques d'autant plus préoccupants qu'elle est censée ne pas fournir de bénéfice direct à l'état du patient. Pour réduire ce risque, chaque médecin anesthésiste évalue la situation au regard des bénéfices espérés dans le cadre d'une démarche médicale personnalisée. Cette analyse implicite débouche sur le choix d'une technique anesthésique adaptée à chaque patient et à l'acte opératoire prévu.

Le processus de l'anesthésie peut schématiquement être décomposé en deux phases : planification et réalisation. Ces deux phases supposent des moyens techniques et humains au sein d'une organisation, constituant un système. L'histoire naturelle d'un accident d'anesthésie découle des défaillances possibles à chaque étape. Un événement indésirable initiateur isolé évolue rarement vers un incident ou un accident. Mais si plusieurs événements élémentaires se combinent, la probabilité d'évolution vers une complication augmente considérablement c'est le « swiss cheese model » de Reason (Reason 2000).

La réalisation du risque devient possible en l'absence de détection précoce des événements initiateurs et d'une intervention correctrice adaptée.

La gravité de l'accident dépend en partie du caractère approprié de l'intervention de l'équipe d'anesthésie et des mesures de protection mises en œuvre. Les possibilités de récupération de l'accident et de limitation des conséquences graves dépendent alors de la compétence de l'équipe.

Trois phases sont distinguées dans l'évolution naturelle d'un accident auxquelles correspondent des niveaux d'action différents.

Les événements précurseurs accessibles aux actions de prévention, la réalisation du risque proprement dit limité par la détection et la protection, la récupération où des mesures de réparation sont appliquées pour prévenir les conséquences.

En anesthésiologie plusieurs types de risques peuvent être définis. La première catégorie est le risque médical propre à toute anesthésie, la seconde catégorie est le risque généré par les outils principaux des anesthésistes : les agents anesthésiques, et la troisième catégorie est le risque créé par les acteurs de l'anesthésie.

### 3.2.1 Le risque médical

Trois notions peuvent être liées aux risques médicaux de l'anesthésie (Pearce 2001).

La première notion est la probabilité de dégâts physiologiques ou psychologiques liés à l'anesthésie. Un large éventail de conséquences est inclus allant jusqu'à la mort, en passant par le stress post-traumatique.

La deuxième notion est la probabilité de la survenue d'un événement craint pendant l'anesthésie. Les catastrophes comme l'hyperthermie maligne et l'hypoxie suite à une intubation oesophagique non détectée, sont des exemples de tels événements.

La troisième notion est un trouble d'homéostasie pendant l'anesthésie qui demande une intervention immédiate. Celui-ci peut être par exemple, une arythmie ou une hypotension artérielle.

Pour se représenter le risque pendant une anesthésie voici une équation qui tient compte de l'ensemble des risques pouvant être encouru par le patient. Toutefois, cette équation ne permet pas forcément de calculer un nombre, elle se trouve ici pour illustrer l'ensemble des risques et les relations qu'ils entretiennent entre eux.

Le risque (TPR) peut être décrit par l'équation suivante (Pearce 2001) :

$$\text{TPR} = \text{M} + \text{S} + \text{MS} + [\text{A} + (\text{AM} + \text{AS} + \text{AMS})]$$

où :

TPR est le risque périopératoire total.

M est le risque médical indépendant de la chirurgie et de l'anesthésie.

S est le risque chirurgical indépendant de la coexistence des conditions médicales et de l'anesthésie

MS est le risque dû à l'interaction entre les conditions médicales et la chirurgie.

A est le risque dû à l'anesthésie indépendante de la coexistence de la condition médicale et de la chirurgie.

AM est le risque dû à l'interaction entre les conditions médicales et l'anesthésie (par exemple la probabilité d'une apparition d'une complication médicale est augmentée par l'administration de médicaments anesthésiques spécifiques, des techniques, de l'anesthésiste).

AS est le risque dû à l'interaction entre l'anesthésie et la chirurgie (c'est-à-dire la probabilité d'une complication chirurgicale augmentée par l'administration de médicaments anesthésiques spécifiques, des techniques reliées à l'anesthésie, de l'anesthésiste).

AMS est le risque dû à l'interaction entre les conditions médicales, la chirurgie et l'anesthésie

Plusieurs valeurs sont actuellement acceptées pour le risque de mortalité dû seulement à l'anesthésie (A).

En effet, cela est difficile à déterminer, l'étude sur le risque de mortalité en anesthésie est pleine de défis méthodologiques et d'incertitude épidémiologique particulière à l'anesthésie, qui fait que le vrai taux de mortalité anesthésique est inconnu.

Si la mortalité due à l'anesthésie est aussi rare que 1 sur 200000, comme l'a montré une étude récente (Gravenstein 2002), l'échantillon, pour bien caractériser ce phénomène, serait énorme.

Une autre étude a montré, il y a une dizaine d'années, qu'en Australie l'anesthésie tuait 4,4 patients sur 1 million (Warden and Horan 1996).

Certains autres auteurs parlent de (Pearce 2001) 1 sur 250000 pour toutes les anesthésies et d'autres (Thieblemont and Forster 2004) indiquent un risque de 1 sur 100000.

Cette valeur est inférieure au risque médical et chirurgical cumulé (le M + S) parce que le TPR = 1 sur 500 pour un hôpital américain (Legasse, Steinberg et al. 1995).

Une étude dans des hôpitaux des Pays-Bas attribue un taux de décès postopératoire de 9 sur 10000 interventions et un taux de décès attribuable à l'anesthésie de 0.08 sur 10000 actes (Arbous, Grobbee et al. 2001).

### 3.2.1.1 Types de risques médicaux en anesthésie

Selon l'étude effectuée dans les hôpitaux des Pays-Bas (Arbous, Grobbee et al. 2001), les décès étaient dus à 52% à des problèmes cardiovasculaires et à 10% à des problèmes respiratoires.

Dans une étude plus récente (Aders and Aders 2005) 1231 rapports d'événements indésirables survenus pendant des anesthésies entre 1999 et 2003 en Australie ont été analysés. Les dégâts touchant à l'instrumentation de la voie aérienne ont été les plus fréquemment annoncés, comprenant 261 incidents (21.8 %).

Les complications liées au bloc épidural sont venu en second avec 182 incidents rapportés (15.2 %).

147 incidents (12.3 %) se sont rapportés à des incidents comme des blessures des nerfs, des complications respiratoires, des effets secondaires de médicaments et des morts.

Une synthèse de 3 études sur le risque anesthésique menées en Australie et aux Etats-Unis (Petty, Kremer et al. 2002), conclut que le secteur des dommages respiratoires représentait la plus grande part des cas de blessures dues à l'anesthésie.

Il a été constaté que des dégâts mortels ou des lésions cérébrales s'étaient produits pour 85% des ces cas d'incidents respiratoires, et il a été considéré que 72 % étaient évitables (Larson and Jordan 2001).

La connaissance de ces secteurs à risque permet de focaliser efficacement des mesures pour la gestion du risque.

### 3.2.1.2 Prévention du risque médical par les anesthésistes

#### 3.2.1.2.1 Réponse clinique à un incident critique

Afin qu'un incident critique, une erreur humaine ou une panne de matériel qui pourrait mener à un résultat indésirable, n'aboutisse pas à un événement indésirable, une réponse clinique doit intervenir.

Le défi, est d'identifier le problème aussitôt que possible et de déployer les mesures correctrices.

Pour ce faire, des algorithmes diagnostiques et décisionnels sont utilisés. Leur construction doit, tout d'abord, se concentrer sur des problèmes fréquents et considérer seulement ensuite des événements rares. A titre d'exemple l'algorithme Runciman « COVER ABCD » (Gravenstein 2002) peut être cité.

#### 3.2.1.2.2 Contrôle des fonctions vitales (Pearce 2001)

Pour prévenir tout incident durant l'anesthésie, le contrôle des différentes fonctions vitales est un des rôles clé de l'anesthésiste. Ce contrôle s'effectue sur cinq systèmes fonctionnels.

Le premier système est le système respiratoire où il faut effectuer le contrôle des voies aériennes et de la respiration.

Le deuxième système à vérifier constamment est le système circulatoire par le contrôle du volume de sang circulant, de l'hématocrite, de la pression de perfusion, de la production cardiaque, du transport d'oxygène, des éventuelles arythmies, et du statut de la coagulation.

Le troisième système qu'il faut surveiller de prêt est le système nerveux et notamment les paramètres comme l'analgésie, la sédation, l'induction et la continuité dans l'anesthésie. La circulation du sang cérébral et la pression intracrânienne sont également des paramètres à contrôler.

Le contrôle du métabolisme et de l'excrétion est le quatrième système important sur lequel il faut veiller, par l'intermédiaire du pH, de la glycémie, des concentrations électrolytique dans le liquide extracellulaire et également par le maintien de la production d'urine.

Le dernier système à prendre en compte est l'ensemble des fonctions qui permettent la défense de l'hôte contre les agressions externes. Pour ce faire, il est nécessaire de s'occuper de paramètres comme la prophylaxie contre l'infection, le système immunitaire (antiseptie, allergie), d'une préparation adéquate pour faire face à une intoxication, et de toutes les mesures pour empêcher une éventuelle lésion (précaution pour les yeux du patient lors de l'intubation et contre l'hypothermie par exemple).



### 3.2.1.3 Limite de l'évaluation des risques en anesthésiologie (Gravenstein 2002)

La plupart des statistiques sur la mortalité en anesthésiologie se réfère à la mortalité qui survient peu après l'anesthésie comme cela arrive avec une intubation dans l'oesophage non détectée.

Toutefois, plus le temps passe, après une anesthésie, plus il est difficile de potentiellement lui attribuer une morbidité lente ou une mort prématurée.

Par exemple, des cas de mort par infection virale causée par une transfusion de sang contaminé pendant ou juste après l'anesthésie ne sont pas facilement attribuables à cette dernière en raison du temps de latence avant la mort du patient.

Il est également ardu d'évaluer le changement de l'espérance de vie d'un patient qui a subi des dégâts du myocarde pendant l'anesthésie.

Ainsi, les statistiques qui essayent de déterminer la mortalité et la morbidité de l'anesthésie ne permettent pas de répondre à cette problématique par une vision complète de la situation.

### 3.2.2 Les risques associés aux médicaments (Schorderet and coll. 1998)

Du fait de l'orientation de ce travail et de la grande utilisation des médicaments en anesthésiologie, il n'est pas inutile de faire un survol chronologique des différents anesthésiques et des risques qu'ils peuvent faire encourir aux patients. L'évolution des agents anesthésiques commence tout d'abord par celle des anesthésiques inhalatoires suivie des anesthésiques par voie intraveineuse.

Tableau 3.1. Evolution des anesthésiques inhalatoires

Anesthésique	Date d'introduction	Commentaires
Protoxyde d'azote	Utilisé depuis 1844	Encore utilisé pour sa bonne maniabilité
Ether diéthylique	Utilisé depuis 1846	Cet anesthésique reste utilisé car il est sûr même en mains inexpérimentées. Il pose un grave problème dans la pratique car il explose au contact de l'oxygène.
Chloroforme	Introduit vers 1847	Il était principalement utilisé en obstétrique. A l'heure actuelle, ce produit n'est plus utilisé et est interdit. Il est hépatotoxique (1/2000 anesthésies).
Trichloroéthylène	Introduit vers 1915	Utilisation en anesthésie générale (reste encore très utilisé dans les pays en voie de développement). Dans l'anesthésie moderne ce produit n'est plus utilisé, car il est hépatotoxique (1/2000 anesthésies).
Cyclopropane	Introduit vers 1930	Comporte des risques majeurs d'explosion. A l'heure actuelle complètement abandonné.
Fluroxène	Introduit depuis 1951	A de nombreux désavantages cliniques, et est hépatotoxique (hépatite 2 à 5 jours après l'anesthésie). Il est encore utilisé en raison des inductions au masque très calmes et de sa bonne maniabilité.
Enflurane et Isoflurane	Utilisés depuis les années 60 à 70	Sont devenus les agents volatils les plus utilisés aux États-Unis, au Canada et en Europe. L'isoflurane ne pose pas de problème d'interactions médicamenteuses, de toxicité rénale ou hépatique, ou sur le système nerveux central. L'enflurane a été utilisé depuis plus longtemps que l'isoflurane en clinique son utilisation est donc mieux maîtrisée.
Sévoflurane et Desflurane	Introduit dans les années 80-90	Anesthésiques plus récents qui commencent à être bien utilisés en clinique.

Tableau 3.2. Evolution des anesthésiques intraveineux

Anesthésique	Date d'introduction	Commentaires
Barbituriques	Avant 1934	Anesthésiques à courte durée d'action. A l'heure actuelle encore largement utilisés en anesthésiologie. Le thiopental est l'agent d'induction standard auquel tous les nouveaux agents sortant sur le marché sont comparés. Cette molécule a des fortes propriétés de dépression du système nerveux central et des centres nerveux qui gèrent la respiration, impliquant de ce fait une mortalité inéluctable sans utilisation d'aide à la respiration.
Benzodiazépines	A partir de 1965	Plusieurs benzodiazépines sont utilisées mais seul le midazolam est encore employé car il est maniable et d'action brève.
Kétamine	Depuis 1965	Administrée par voie intraveineuse et par voie intramusculaire. Utilisée dans les situations de catastrophe pré-hospitalière en cas de choc hypovolémique aigu. Permet aussi une excellente analgésie.
Etomidate	Dès 1972	N'est utilisé que pour les inductions. Effets endocriniens s'il est administré de manière continue..
Propofol	Autour de 1972	Est actuellement un des anesthésiques les plus utilisés

Comme il est possible de le voir dans ce résumé, à part certains anesthésiques vraiment obsolètes (surtout dans les anesthésiques inhalatoires) et dont les risques d'utilisation sont vraiment trop élevés, la plupart des anesthésiques qui ont été ajoutés progressivement à l'arsenal de l'anesthésiste, même datant de plusieurs années et lorsque ceux-ci ont des effets secondaires importants, restent encore utilisés. En effet, la technique et l'arsenal thérapeutique actuel permettent de passer outre les effets secondaires tout en gardant les effets anesthésiques intéressants de ces molécules.

L'évolution de ces médicaments et la modification des utilisations ne s'est pas faite en fonction du risque intrinsèque de ces agents, mais plutôt en fonction de la maniabilité, de l'optimisation de l'anesthésie, et de l'utilisation des anesthésiques en fonction du type de patient considéré.

Dans l'anesthésie moderne, les anesthésiques, à proprement parler, ne sont plus utilisés seuls mais en association avec des curarisants et des opioïdes. Ces deux dernières classes peuvent être à risque. Cependant, ce risque ne provient pas des molécules elles-mêmes mais de leur mauvaise utilisation.

Par exemple, plusieurs études montrent que les curarisants sont les médicaments les plus souvent impliqués dans les incidents en anesthésie (Abeysekera, Bergman et al. 2005; Khan and Hoda 2005).

### 3.2.3 La contribution humaine aux risques en anesthésiologie

La contribution humaine est retrouvée dans près de 70 % des causes d'accidents critiques et 71.1% des morts en anesthésie (Clergue 2004; Irita, Kawashima et al. 2005). Le potentiel humain est également un facteur essentiel de détection et de récupération des complications.

Dans une enquête australienne, conduite sur 2000 cas analysant la nature des erreurs humaines et leur facteur déclenchant, 35 % étaient dus à des défauts de connaissance, 33 % étaient causés par une mauvaise application des règles, 13 % étaient imputés à des erreurs techniques et du savoir-faire, 10 % étaient dus à des défauts d'attention (Clergue 2004).

Le risque en anesthésie provient à la fois de facteurs liés aux patients, à l'organisation, aux facteurs techniques mais également aux facteurs humains individuels et collectifs. C'est pourquoi, il est important d'inclure également le thème des erreurs dans le sujet des risques en anesthésiologie. Ces dernières sont en effet souvent révélatrices des défaillances de l'organisation d'un système et impliquent évidemment un surcroît de risques pour les patients.

## 3.3 L'erreur médicamenteuse en anesthésiologie

### 3.3.1 L'erreur médicamenteuse

L'erreur est un problème global énorme qui pose de graves préjudices au système de santé tant sur le plan humain que sur le plan financier. Les erreurs résultant de l'utilisation ou de l'usage inadéquat de médicaments représentent le risque le plus courant engageant la sécurité des patients (Neale, Woloshynowych et al. 2001). Ces erreurs ne sont pas nouvelles dans la pratique de soins, cependant ces dernières ont commencé récemment à être systématiquement analysées et examinées.

Les erreurs médicamenteuses étant principalement le reflet de l'erreur humaine, il est fondamental d'en tenir compte dans le cadre de ce sujet.

Les psychologues cognitifs ont permis de poser les bases de compréhension de l'erreur humaine, en avançant des théories sur la conscience, la mémoire, l'attention et l'exécution des actions.

Ils ont apporté quelques bases indispensables pour comprendre les causes racines des erreurs et d'ainsi appréhender la maîtrise du risque en anesthésiologie.

Une erreur est un échec à l'exécution d'une action prévue. Cependant, bien que certains types d'erreur aient été définis (Wheeler and Wheeler 2005), la nomenclature dans ce domaine reste multiple. Aussi, dans le cadre de ce travail les définitions les plus pertinentes ont été retenues.

#### 3.3.1.1 Erreur de type dérapage « slip »

Une erreur de type dérapage résulte d'un échec dans l'exécution d'une action, bien que le plan pour l'exécuter était adéquat. Il est dit que ces erreurs se produisent pendant l'exécution de tâches automatisées qui n'exigent ni de contrôle conscient, ni la résolution d'un problème. Par exemple, le fait d'écrire l'année précédente sur un formulaire à la place de la nouvelle année peu de temps après le nouvel an est une erreur de ce type.

#### 3.3.1.2 Erreur de type écarts « lapses »

La distinction entre une erreur de type dérapage et de type écart est subtile. Ces erreurs impliquent des troubles de la mémoire et ne peuvent être reconnues que par la personne qui les commet, un exemple étant l'oubli d'administrer la prophylaxie antibiotique avant l'opération.

### 3.3.1.3 Erreurs à proprement dit «mistakes » (de raisonnement)

Ce type d'erreurs arrive quand un plan est inadéquat.

L'opérateur est conscient du problème et commence à réfléchir pour le résoudre. Du fait que l'intervention de l'opérateur est limitée par ses capacités cognitives et de concentrations (fatigue, stress, etc...) une erreur arrive. Un exemple d'erreur de raisonnement serait la prescription d'un médicament sans prendre en compte les contres indications de celui-ci.

### 3.3.1.4 Erreurs liée aux médicaments

Le schéma montré ci-dessous présente les divers types d'erreurs liées à l'utilisation du médicament. Parmi celles-ci, il faut noter l'erreur médicamenteuse et la complication médicamenteuse (ADE).

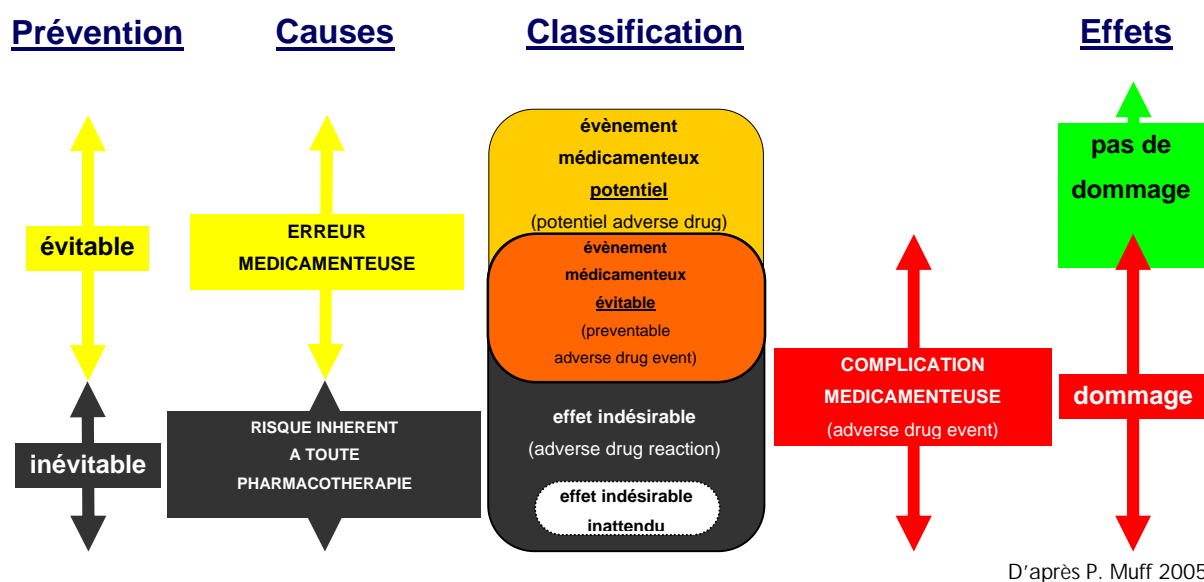


Figure 3.1. Différents types d'erreurs liées à l'utilisation du médicament

### 3.3.2 La place de l'erreur médicamenteuse en anesthésiologie

L'incidence de l'erreur médicamenteuse en anesthésie est incertaine; toutefois, une étude prospective sur 55 426 opérations a montré que des erreurs sont survenues dans 63 cas (0,11 %) (Beverley, Orser et al. 2004). Une autre étude portant sur 7 794 patients a rapporté une incidence de 0,75 % (Webster, Merry et al. 2001). Il est intéressant de noter que la plupart des anesthésistes disent avoir été impliqué au moins une fois dans une erreur médicamenteuse, bien que la majorité de ces erreurs aient été sans conséquences (Orser, Chen et al. 2001)

Les sources de recherche sur l'erreur sont principalement issues d'études épidémiologiques basées sur des revues de cas. Toutefois, peu d'études sont vraiment spécifiques à l'anesthésie.

#### 3.3.2.1 Les ADE (Adverse Drug Event) en anesthésiologie

En utilisant des combinaisons de rapports d'incidents, il est extrapolé 1 % d'erreurs médicamenteuses causant un ADE (Wheeler and Wheeler 2005) en anesthésiologie .

Toutefois, ces chiffres sont encore contestés et l'estimation actuelle serait plutôt à la hausse.

#### 3.3.2.2 Les types d'erreurs médicamenteuses en anesthésiologie

Les travaux de Bates et coll. (Bates 1995) ont montré que la prescription était à l'origine de 49% des erreurs médicamenteuses, la retranscription de 11%, la préparation de 14% et l'administration de 26%. Ces données peuvent donner une indication mais ne sont pas directement extrapolables à l'anesthésiologie.

Webster a utilisé un système de rapports d'incidents anonymes pour établir les causes ( et la fréquence) d'erreurs médicamenteuses en anesthésie dans deux hôpitaux de la Nouvelle-Zélande (Webster, Merry et al. 2001). Les taux de réponse étaient élevés et les données rassemblées comptaient 8000 anesthésies. Le taux d'erreur d'administration de médicament était de 0.75 %. Les erreurs les plus fréquentes étaient des erreurs de doses (20 %) et des substitutions de médicaments (20 %). La plupart des erreurs (63 %) ont impliqué les médicaments passés en bolus intraveineux, 20 % des administrations intraveineuses et 15 % des agents inhalatoires.

Une étude australienne récente (Abeysekera, Bergman et al. 2005) extrait les causes de 896 incidents dus à l'erreur médicamenteuse.

Les erreurs dans la préparation des seringues et des médicaments de manière générale ont représenté 452 incidents (50.4 %).

L'usage erroné des équipements ou la défaillance impliquant une erreur médicamenteuse ont représenté 234 incidents ( 26.1 %).

Une voie d'administration incorrecte a été observée dans 126 incidents (14.1 %).

Les erreurs dans la communication concernant les médicaments sont la cause de 35 incidents (3.9 %).

Les résultats de ces événements ont montré une morbidité mineure dans 105 cas (11.7 %), une morbidité grave dans 42 cas (4.7 %), le réveil pendant l'anesthésie dans 40 incidents ( 4.4 %) et la mort dans trois cas (0.3 %).

Les facteurs contribuant aux erreurs étaient : l'inattention, la hâte, l'erreur dans l'étiquetage, une communication inadéquate et de la fatigue.

Les facteurs réduisant ces événements défavorables ont été : l'expérience antérieure de l'anesthésiste, la formation, l'équipement de vérification et les moniteurs capables de détecter l'incident.

Les médicaments les plus généralement impliqués étaient les curarisants, suivis des opioïdes.

Une récente étude a été réalisée en anesthésiologie aux HUG (Meier and Bonnabry 2001) portant sur des médecins anesthésistes (N=28) dans des conditions expérimentales standardisées. Ces derniers ont dû préparer 22 seringues à partir de 10 plateaux d'anesthésie contenant entre 10 et 16 ampoules et résoudre 22 calculs de doses, dilution, conversion d'unités. Cette étude a montré un taux moyen d'erreur de préparation de 6.5 %, dont 52 % d'erreurs dues à la dilution, 28 % d'erreurs de sélection et 20 % d'erreurs de quantité. Le taux moyen d'erreur pour les médecins anesthésistes est de 10.4% (n=28) et pour les infirmières de 26.7% (n=30).

Le taux moyen d'erreur de préparation: 6.5% (n=28) était réparti comme suit:



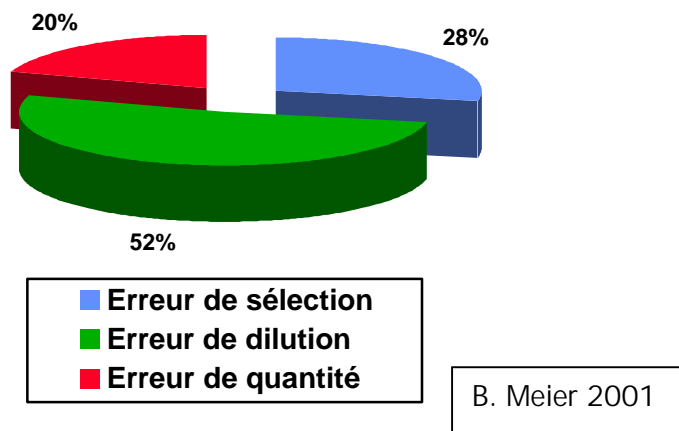


Figure 3.2. Répartition du taux d'erreur de préparation dans l'étude de B. Meier

### 3.3.3 Les causes des erreurs médicamenteuses

Reason avec « le modèle du fromage suisse » décrit la chaîne de causalité d'erreurs quand une série d'événements apparemment mineurs se combine par hasard pour produire un accident (Reason 2000).

Le prescripteur, la personne donnant le médicament, le manque de communication, l'environnement, la présentation des médicaments et le patient peuvent contribuer à la survenue d'une erreur médicamenteuse et ceci malgré des barrières apparemment adéquates.

#### 3.3.3.1 Les « pièges à erreur » (Error traps)

Les « pièges à erreur » (Error traps) sont des erreurs connues qui apparaissent de manière récurrente (Wheeler and Wheeler 2005). Comme si certains événements amenaient toujours le même potentiel d'erreur.

Les exemples de ce genre d'erreur sont la sur-anticoagulation aboutissant à l'hémorragie, la prescription d'antibiotiques malgré une allergie déclarée à ceux-ci etc...

Certains médicaments sont considérés comme des pièges à erreur. L'analyse d'une base de données d'erreurs médicamenteuses a révélé que les médicaments les plus généralement impliqués dans les erreurs étaient l'héparine, l'adrénaline, le chlorure de potassium et la lidocaïne (Edgar, Lee et al. 1994). Cette étude met en avant le fait que quelques médicaments sont intrinsèquement plus nuisibles que d'autres. Il est important de noter que ces 4 médicaments sont utilisés en anesthésiologie.

De même, une voie fréquemment utilisée en anesthésiologie, la voie épidurale est également considérée comme un piège à erreur, à cause de médicaments administrés par erreur par cette voie et inversement à cause des médicaments destinés à la voie épidurale qui sont administrés en intraveineux.

Les perfusions de médicaments sont également des pièges à erreur car des erreurs sur le vitesse d'administration, le dosage, les incompatibilités sont les erreurs médicamenteuses les plus communes (Wheeler and Wheeler 2005).

### 3.3.3.2 Le rôle de l'environnement

Des études dans le domaine du nucléaire et de l'aviation montrent que les erreurs sont plus probables dans des environnements stressants et comportant une grande charge de travail.

Dans le domaine des soins, la situation n'est pas aussi tranchée.

En effet, une étude d'observation portant sur les erreurs médicamenteuses a attribué ces erreurs : au manque de connaissance, à une mauvaise communication, à des prescriptions incomplètes, illisibles ou verbales, à des erreurs de préparations, à des erreurs de transcriptions et à des problèmes avec des pompes d'infusion.

Les seuls facteurs exogènes mentionnés : la charge de travail excessive et le manque d'un système de rapport d'incident efficace étaient parmi les causes les moins importantes (Tissot, Cornette et al. 1999).

Dans une enquête australienne réalisée sur 2000 cas d'anesthésie, les erreurs de l'environnement concernaient à 13 % des problèmes d'équipement, à 11 % des problèmes de production, à 11 % des problèmes d'inexpérience ou de supervision et à 9 % des problèmes de communication (Clergue 2004).

Les anesthésistes deviennent de plus en plus dépendants d'équipements sophistiqués, qui ont été impliqués dans 7 à 40 % des incidents (Wheeler and Wheeler 2005).

Les causes sont à rechercher dans la familiarisation, l'expérience et l'éducation qu'a le personnel avec cet équipement, ainsi que dans l'ergonomie du matériel, plutôt que dans la fiabilité.

Les conséquences de ce genre d'erreurs en anesthésiologie peuvent être graves; il y a plusieurs rapports d'erreurs fatales avec des administrations d'opioïdes inadéquates en raison de problème avec l'équipement (Wheeler and Wheeler 2005).

### 3.3.3.3 Le rôle du personnel

Une étude d'observation spécifiquement conçue pour établir la cause des erreurs médicamenteuses des médicaments passés par voie intraveineuse, portant sur deux hôpitaux d'Angleterre, a trouvé de considérables impairs dans la culture de gestion du personnel (Taxis and Barber 2003). Plus de la moitié des administrations de médicaments a été associée à une erreur et la plupart d'entre elles était des violations délibérées des directives stipulant que les bolus devaient être injectés plus de 3-5 min. Pour justifier cet écart, les infirmières estimaient que les directives étaient inopportunes et rallongeaient considérablement la longueur d'administration du médicament.

Les autres problèmes relevés, étaient reliés à la préparation et l'administration des médicaments peu utilisés ou de très petits volumes.

Les causes de tous ces incidents étaient le manque d'expérience ou d'éducation et l'utilisation d'équipement complexe.

Cette étude soulève la question intéressante de l'adéquation (ou non) de la transgression des directives. En anesthésiologie, la plupart des bolus intraveineux s'administre en moins de 3 minutes (Wheeler and Wheeler 2005).

Il ressort d'une revue de la littérature que 80 % des erreurs médicamenteuses dans les hôpitaux sont causées par l'erreur humaine, le reste étant des erreurs dues à l'équipement (Wheeler and Wheeler 2005).

L'inexpérience pourrait augmenter les erreurs médicamenteuses mais apparemment seulement au niveau de la prescription car des études ont montré qu'il n'y avait aucune corrélation significative avec l'ancienneté des soignants en ce qui concerne les calculs de doses (Wheeler and Wheeler 2005).

La formation est une barrière contre les erreurs et les risques. Dans le cas des anesthésistes la capacité de réagir adéquatement face à une situation d'urgence grave mais qui arrive très rarement est une façon efficace de réduire les risques de l'anesthésie.

Les anesthésistes pour pouvoir acquérir cette formation ont été les pionniers dans le développement et l'application d'entraînement sur simulateur. Ces simulateurs sont des mannequins placés dans une salle d'opération en tout point semblable à une vraie personne, relié à l'informatique et au monitoring. Cette pratique d'utilisation de simulateur tend à s'étendre dans la plupart des grands hôpitaux.

Les avantages de ce simulateur (Gaba 2000) sont les suivants :

- Pas de risques pour le patient
- Plusieurs scénaris peuvent être simulés (par exemple embolie graisseuse, drépanocytose, hyperthermie maligne, erreur de transfusion et CIVD, anévrisme rompu de l'aorte abdominale, etc...)
- Les utilisateurs peuvent voir les conséquences de leurs décisions et actions
- Les mêmes scénaris peuvent être présentés à différents cliniciens et à plusieurs équipes
- Les causes sous-jacentes des différentes situations peuvent être mises en évidence
- La simulation permet de montrer les limites de l'interface homme-machine
- La mise en évidence des problèmes de communication et d'interaction entre les gens
- Les enregistrements peuvent être utilisés pour la recherche, l'évaluation des performances et l'accréditation

#### 3.3.3.4 Les conditions et les erreurs latentes qui mènent à l'erreur médicamenteuse

Il est important de distinguer les erreurs actives des erreurs latentes. L'erreur active se produit au niveau de l'opérateur, et ses effets sont sentis presque immédiatement. C'est pourquoi on parle parfois d'erreurs de première ligne.

Les erreurs latentes tendent à être éliminées du contrôle direct de l'opérateur et incluent des problématiques comme une installation inadéquate, un entretien défectueux de l'équipement, de mauvaises décisions de gestion, et surtout des organisations mal structurées et/ou mal dirigées, ainsi que le manque d'expérience et de formation.

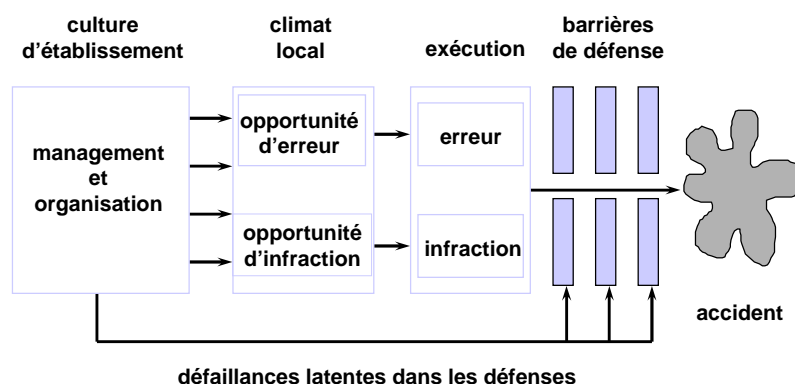


Figure 3.3. Comment un accident arrive

Les erreurs latentes constituent la plus grande menace à la sécurité dans un système complexe comme celui d'un hôpital, parce qu'elles sont souvent non reconnues et ont la capacité de produire de multiples erreurs actives.

Un système est un ensemble d'éléments interdépendants agissant les uns sur les autres pour réaliser un objectif commun. Les éléments peuvent être humains (administrateurs, médecins, infirmières etc...) et non-humains (équipement, technologies, processus, etc... ). Un résultat est obtenu d'un système par le biais des relations qui lient tout ses éléments.

Quand de grands systèmes sont mis en échec (par exemple, dans un grand hôpital, l'opération de la fausse jambe d'un patient ou l'ablation de la matrice de la fausse patiente), cela est dû à de multiples défauts latents qui se manifestent ensemble dans une interaction imprévue, créant une série d'événements dans lesquels les défauts croissent et se développent. Leur accumulation résulte en un accident.

Les gens s'habituent aux défauts latents et apprennent à travailler avec eux. C'est la raison pour laquelle ces défauts ne sont souvent pas facilement identifiables. De manière générale, la mauvaise attitude est de se concentrer sur les erreurs actives car cela laisse les défauts latents demeurer dans le système. Leur accumulation tend à rendre le système plus enclin aux futurs échecs.

La découverte des défauts latents, leur correction et la diminution de leur étendue, sont susceptibles d'avoir un plus grand effet sur la sécurité des systèmes que des efforts pour réduire les erreurs actives à l'endroit où elles se produisent.

Les conditions latentes qui mènent aux erreurs médicamenteuses font partie de beaucoup de problèmes cachés qui contribuent à l'échec du système. Ces conditions restent latentes jusqu'à ce qu'une erreur humaine active les révèle sous forme d'erreur et potentiellement par extension deviennent un accident. L'analyse des conditions de survenue d'accidents dans d'autres domaines que la santé montre que les conséquences d'une erreur seraient moins graves en l'absence d'erreurs latentes (Reason 2000). Les erreurs latentes concernent en anesthésie 92 % des causes de défaillances (Lagasse, Steinberg et al. 1995).

Un groupe d'étude sur la prévention des ADE a constaté que les erreurs de prescription étaient les plus à risque de causer des ADE. Les autres conditions latentes relevées pouvant causer des erreurs concernaient la vérification des médicaments avant l'administration, le défaut de communication, un contrôle inadéquat du monitoring et des effets secondaires ainsi qu'un manque de standardisation d'étiquettes et de protocoles (Leape, Bates et al. 1995).

Les actions de prévention concernant les erreurs latentes restent problématiques du fait même de la nature de ces dernières.

### 3.3.4 Place de l'erreur médicamenteuse dans les incidents critiques en anesthésie (Khan and Hoda 2005)

Une étude récente dans un pays en voie de développement montre que sur 44874 anesthésies 768 incidents critiques ont été décelés, dont 165 (21 %) concernaient les erreurs médicamenteuses. La majorité de ces erreurs avait été la conséquence de surdosages, d'effets secondaires et d'échanges de seringues.

Parmi ces erreurs médicamenteuses un total de 76 % a été classifié comme évitable; Les incidents à haut risque ont représenté 10 % de toutes les erreurs médicamenteuses. Les médicaments les plus souvent retrouvés dans ces erreurs sont les curarisants.

### 3.3.5 Stratégies pour prévenir les erreurs médicamenteuses durant l'anesthésie (Beverley, Orser et al. 2004; Jensen, Merry et al. 2004)

Du fait que les anesthésistes utilisent quasiment exclusivement des médicaments injectables durant l'anesthésie, les stratégies de prévention des erreurs médicamenteuses ciblent dans ce paragraphe ce mode d'administration de médicaments. Toutes ces stratégies sont tirées d'une récente revue systématique de la littérature qui synthétise 98 références traitant des problématiques d'erreurs médicamenteuses en relation avec les injectables durant l'anesthésie. Elle en tire quelques stratégies de préventions des erreurs classées par force de recommandations.

Quatre qualificatifs soulignent la force de recommandation par ordre de force décroissant: fortement recommandée, recommandée, potentiellement recommandée, pas claire.

Le tableau ci-dessous résume ces stratégies et leur force de recommandation.

Tableau 3.3. Stratégies et recommandations pour prévenir les erreurs médicamenteuses

STRATEGIE	FORCE DE RECOMMANDATION
L'étiquette sur toutes les ampoules des médicaments ou des seringues devrait être soigneusement lue avant que le médicament ne soit injecté ou avant que le médicament ne soit aspiré dans la seringue	Fortement recommandée
Toutes les seringues doivent être toujours ou presque toujours étiquetées	Fortement recommandée
Le contenu de l'étiquette sur les ampoules et les seringues devrait être optimisé selon des standards	Fortement recommandée
L'endroit de stockage des médicaments et la zone de travail devraient être organisés notamment en ce qui concerne l'ordre, la place des ampoules et des seringues, la séparation entre les médicaments semblables ou dangereux, et le flux des médicaments dangereux dans les salles d'opérations.	Fortement recommandée
Les étiquettes devraient être vérifiées par une deuxième personne ou un lecteur de codes barres avant l'administration du médicament ou avant que le médicament ne soit aspiré dans la seringue	Recommandée
Les erreurs dans l'administration de médicaments par voie intraveineuse pendant l'anesthésie devraient être annoncées et analysées	Recommandée
La gestion des inventaires devrait se concentrer sur la minimisation du risque d'erreur médicamenteuse (par exemple un soignant responsable des médicaments et / ou un pharmacien devrait être nommé pour les salles d'opération). En outre chaque changement de présentation des médicaments devrait être signalé à l'avance	Recommandée
Les emballages semblables et les présentations des médicaments pouvant amener à une erreur devraient être si possible évités	Recommandée
Les médicaments devraient être présentés si possible sous forme de seringues pré-remplies plutôt que sous forme d'ampoules (pour les médicaments d'urgence ou de manière générale).	Potentiellement recommandée
Les médicaments devraient être aspirés dans la seringue et étiquetés par le même anesthésiste qui les administre.	Potentiellement recommandée
Le codage de couleur par classe de médicaments selon la norme nationale ou internationale devrait être utilisé pour les étiquettes des seringues ou des ampoules	Potentiellement recommandée
Le codage par la position de la seringue ou par la taille ou encore par l'aiguille de la seringue devrait être utilisé	Pas claire



Dans un autre article (Beverley, Orser et al. 2004) extrait d'un texte du département de la santé britannique « Building a safer NHS for patients : improving medication safety. A report by the Chief Pharmaceutical Officer » (2004), on trouve également des recommandations pour réduire le risque d'erreur médicamenteuse en anesthésie.

Quelques recommandations sont les mêmes que celles de Jensen et Merry :

1. Les anesthésistes doivent connaître les risques d'erreurs des médicaments et s'assurer que des mesures de vérification sont en place. Les erreurs surviennent souvent dans des situations de hâte, de distraction ou de fatigue.
2. L'éclairage de la salle d'opération est critique pour la sécurité. Il faut prévoir les mesures permettant de vérifier les anesthésiques quand l'éclairage est réduit.
3. Le stockage des médicaments doit être uniforme dans toutes les unités où l'anesthésie est administrée.
4. Les ampoules doivent être lues et relues avant de remplir les seringues de médicaments. Il est peu probable qu'on détecte des erreurs une fois la seringue préparée.
5. Idéalement, les médicaments sont préparés immédiatement avant l'usage par la personne qui va les administrer.
6. Les seringues doivent être étiquetées avec le nom et la concentration.
7. Les seringues prévues pour une urgence doivent être gardées à distance de l'aire de travail immédiate.
8. Il faut utiliser le système international d'étiquetage de seringues, codé par couleurs.
9. Penser à utiliser des seringues pré-remplies par la pharmacie pour des médicaments d'urgence afin d'assurer la qualité du contenu et la conformité de l'étiquetage.
10. Les pharmaciens doivent visiter régulièrement les salles d'opération pour vérifier la sécurité de l'usage des médicaments.
11. Lorsque la fabrication, l'emballage et la formulation des médicaments changent, les anesthésistes doivent être mis au courant avant que les médicaments soient apportés dans les salles d'opération.

## 3.4 La sécurité en anesthésiologie

La sécurité, le risque et l'erreur sont intimement liés dans un processus anesthésique. Bien que l'objectif à atteindre soit le maximum de sécurité, il est toujours entaché de risques et d'erreurs qu'il faut, peut être en anesthésiologie plus que dans une autre spécialité médicale, balancer avec le bénéfice escompté pour le patient.

L'acceptation du risque évolue avec le temps. Par exemple, en 1952 la mortalité anesthésique était de 1 sur 2000. À cette époque, aux États-Unis annuellement plus de patients succombaient à l'anesthésie qu'à la poliomyélite, malgré cela, le public décida de collecter plutôt de l'argent pour la recherche contre la poliomyélite que pour la recherche en faveur de la sécurité anesthésique (Gravenstein 2002). Bien sûr, depuis lors, l'anesthésie est devenue plus sûre.

### 3.4.1 L'anesthésiologie et la sécurité (Gravenstein 2002)

Aux États-Unis, l'anesthésiologie est reconnue comme la spécialité médicale la plus développée sur les questions concernant le domaine de la sécurité (Gaba 2000). Ceci pour trois principales raisons.

Premièrement, comme le soin d'anesthésie est devenu plus complexe et technologique, les cliniciens travaillant en anesthésiologie savent que l'anesthésie peut être dangereuse et mener à des conséquences gravissimes.

Deuxièmement, dans les années 1970 à 80, le coût des assurances des anesthésistes pour couvrir les fautes professionnelles aux États-Unis est monté en flèche. Ce qui a eu pour effet de galvaniser ces professionnels de la santé pour agir sur le sujet de la sécurité.

Troisièmement, des « opinion leaders » forts sont apparus et ont fait admettre que la sécurité des patients était imparfaite et comme pour tout autre problème médical, cela nécessitait d'être étudié afin d'y apporter des améliorations et d'augmenter la sécurité pour les patients.

### 3.4.2 Évolution de l'anesthésiologie vers la sécurité (Gaba 2000; Sfez and Serezat 2001; Gravenstein 2002)

L'anesthésiologie est une science médicale qui a beaucoup évolué, et aujourd'hui il est communément admis que l'anesthésie est beaucoup plus sûre. Plusieurs facteurs ont permis cette évolution, parmi ceux-ci voici les plus importants : la relation de l'anesthésiologie avec la technologie, l'utilisation de dispositifs médicaux sécurisés, l'adoption de guidelines et l'approche systémique de la sécurité.

#### 3.4.2.1 Relation de l'anesthésiologie avec la technologie

Au fil du temps, l'anesthésiologie est devenue plus en lien avec la technologie. Les anesthésistes sont devenus experts du contrôle, en temps réel, des fonctions vitales des patients (tant électroniquement que via l'examen physique). Des technologies comme l'électrocardiographie, l'oxymétrie de pouls, la capnographie (l'analyse du CO<sub>2</sub> dans le gaz exhalé) sont devenues des standards en anesthésiologie et il est possible de penser que celles-ci ont contribué considérablement à la sécurité. L'apport des nouvelles technologies a révolutionné la gestion des patients. Tel est, par exemple, le cas du laryngoscope à fibre optique qui a permis une meilleure prise en charge de patients connus avec des difficultés anatomiques à l'intubation.

Il est à noter toutefois qu'aucune étude n'a pu prouver un avantage de l'utilisation de ces technologies sur la sécurité.

#### 3.4.2.2 Dispositifs médicaux sécurisés

Au cours des années, les fabricants d'équipements d'anesthésie ont observé les erreurs humaines qui ont mené à des accidents en anesthésiologie, comme la lecture incorrecte des débitmètres, ou des connexions erronées de tuyaux sur des connecteurs. Les fabricants se sont adaptés progressivement et pour réduire au minimum la survenue de telles erreurs, ils fournissent, à l'heure actuelle, des dispositifs médicaux plus sécurisés qui empêchent physiquement les erreurs d'être commises. Par exemple, des connecteurs de gaz qui empêchent un tuyau de gaz ou un cylindre d'être installé au mauvais site (détrompeurs).

### 3.4.2.3 Standardisation

Une stratégie adoptée par des anesthésistes a été de promulguer des standards et des « guidelines » pour fournir des conseils sur le diagnostique, le management et le traitement de situations cliniques spécifiques.

Ces standards ont inclus des exigences de base pour tout type d'anesthésie. Ils recommandent la présence continue d'un anesthésiste qualifié pendant l'intervention, l'utilisation d'électrocardiogramme, le contrôle de la ventilation, l'utilisation de l'oxymétrie de pouls pendant l'anesthésie ainsi que pendant la période post-anesthésie, et l'utilisation de la capnographie pendant l'anesthésie générale.

Ces standards évoluent et devraient devenir la norme de soin retrouvée dans tous les pays.

N'importe quel acte qui viole les standards de base de l'anesthésie doit être considéré comme risqué indépendamment du résultat, c'est-à-dire même si l'anesthésie s'est déroulée normalement.

Cependant, de nos jours, ces standards de sécurité varient de pays en pays et assez souvent au sein d'un même pays et même parmi les hôpitaux.

Ces guidelines peuvent être explicites et publiés ou implicites et incorporés dans des approches communément admises.

Les guidelines explicites sont publiés non seulement par des sociétés professionnelles régionales et nationales, mais aussi par des organisations certifiées, comme la commission commune sur l'accréditation de l'organisation des soins aux Etats-Unis (Gravenstein 2002). Ces standards d'anesthésie couvrent typiquement les procédures de base (par exemple contrôle de la SpO<sub>2</sub> pendant l'anesthésie générale) et ils énumèrent les fonctions des équipements.

Assez souvent ils traitent aussi de la qualification requise pour le personnel d'anesthésie.

Les standards implicites de sécurité sont les plus difficiles à définir. Certains d'entre eux sont généralement reconnus, par exemple, faire une anesthésie spinale haute lors d'un choc hémorragique. D'autres sont largement, mais non universellement acceptés, comme la denitrogenation avant l'induction d'anesthésie générale.

Il est clair qu'il existe une grande variation dans les pratiques et qu'elles dépendent des expériences locales ou de certaine personnalité. Ces pratiques ne sont pas nécessairement basées sur des études scientifiques (Gravenstein 2002).

Ces standards devraient minimalement concerner : la formation du personnel, l'utilisation appropriée de l'équipement avec toutes les fonctions de sécurité, la technique anesthésique, la préparation et les soins post-opératoires.

Evidemment, ces standards ne peuvent être les seuls garants de la sécurité en anesthésiologie.

#### 3.4.2.4 Approche systémique de la sécurité

Une des évolutions des anesthésistes, se situe dans l'utilisation des notions développées par les ingénieurs sur le facteur humain et dans l'approche systémique de la sécurité. Pour l'anesthésie, l'établissement de systèmes opérationnels et de processus qui réduisent au minimum la probabilité d'erreur et maximisent la probabilité d'interception quand elles arrivent est essentiel.

Les anesthésistes ont été des leaders dans la façon d'appréhender la sécurité du point de vue du système mais aussi du point de vue des individus. A partir de 1987, le travail de Charles Perrow et la théorie de James Reason sur le modèle des erreurs latentes ont été utilisés dans les réflexions en anesthésiologie (Gaba 2000).

En 1990, la fondation pour la sécurité des patients en anesthésie et la FDA ont dirigé un atelier d'experts, tout a fait nouveau pour l'époque, sur l'erreur humaine en anesthésiologie.

Une approche systémique dans le domaine de l'anesthésiologie pourrait concerner : l'analyse de la compliance des soignants avec les standards ; les réponses cliniques à des incidents critiques; les processus décisionnels ; les événements critiques et leurs conséquences.

Comme expliqué ci-dessus l'utilisation de mannequins et de simulateurs en médecine provient également des anesthésistes qui les ont utilisés en premier pour la formation des étudiants et pour l'entraînement des équipes soignantes.

### 3.4.3 Analyse rétrospective d'un événement critique ou d'un résultat défavorable (Gaba 2000; Gravenstein 2002; Wheeler and Wheeler 2005)

Les réactions traditionnelles à une complication, souvent appelée un événement défavorable, doivent identifier et critiquer le coupable qui a eu la malchance d'avoir fait une erreur. Moins souvent une défaillance d'équipement peut être choisie comme responsable.

Deux problèmes se posent lors de l'utilisation de cette approche.

D'une part, le jugement a tendance à être sous l'influence des résultats. En cas de résultat positif l'erreur est considérée moins grave que dans le cas d'une issue plus dramatique, alors que l'erreur est objectivement la même.

D'autre part, les complications les plus évitables ont plus d'une cause. Il n'est pas suffisant de dire, untel a fait une erreur ou la machine a mal fonctionné.

Ainsi, une autre façon de fonctionner serait de partir du principe que l'incident est du à une défaillance du système et qu'il pourrait survenir à nouveau, avec un autre collaborateur, si on n'élimine pas les causes racines. Le concept "de l'analyse de la cause racine" est maintenant établi en anesthésiologie.

Une fois que l'ordre d'événements est compris, il faut déterminer quels changements seront nécessaires afin d'empêcher une répétition d'un tel fait. Il sera nécessaire de considérer les composants du système comme : la qualification du personnel, l'adéquation de formation, la politique, les règles dirigeants les procédures d'exploitation, la disponibilité et l'intégrité de l'équipement etc...

Afin d'avoir une vue de l'extérieur, il est intéressant dans ce cas de figure d'intégrer dans l'analyse des experts d'autres disciplines et des collaborateurs de l'administration.

### 3.4.4 Institutionnalisation de la sécurité

A long terme, la contribution la plus importante de l'anesthésiologie à la sécurité des patients est peut être la légitimation de la sécurité et son institutionnalisation faisant ainsi de ce sujet une préoccupation d'entreprise.

En 1985, aux États-Unis, la fondation de la sécurité du patient en anesthésie a été créée, faisant ainsi office de point de repère pour la profession, et permettant une large diffusion des informations sur le thème de la sécurité des patients ainsi qu'un financement de projets de recherche qui n'auraient jamais pu être financés autrement (par exemple, des études sur les facteurs humains ou la performance humaine).

Il existe même maintenant des études qui mesurent la culture sécurité des hôpitaux (Pronovost, Weast et al. 2003).

### 3.4.5 Limites de cette évolution vers la sécurité

#### 3.4.5.1 Compliance des soignants envers les standards

Dans les standards, l'accent est mis sur le personnel, qui est évidemment la pierre angulaire du système. Les standards les mieux élaborés ne seront pas suivis même avec le meilleur des équipements et les médicaments les plus modernes si les cliniciens sont inexpérimentés, inattentifs ou mal formés et n'ont aucun accès à une aide experte quand cela est nécessaire.

Outre les problèmes liés aux individus, les standards doivent être adaptés à l'environnement, aux types de soignants et être intégrés dans la politique de management sous peine de ne pas être suivis.

Une autre cause de non compliance des soignants face aux standards est la pression de production qui peut causer des raccourcis dans le travail préopératoire impliquant des imperfections dans la procédure.

#### 3.4.5.2 Les limites de manière générale

Toutes ces mesures apportent à la sécurité en anesthésiologie des améliorations indiscutables, peut-être bien plus que dans la sécurité dans d'autres domaines de la médecine. Toutefois, la réduction complète des résultats négatifs pendant l'anesthésie n'est pas aussi grande que l'on pourrait s'y attendre. Des erreurs, et des échecs des systèmes continuent à s'appesantir sur l'anesthésiologie, et cela de manière équivalente aux autres domaines de soins (Gaba 2000) .

La mort ou les dommages cérébraux arrivent toujours après une hypoxémie prolongée due à une intubation oesophagique (à la place d'une intubation dans la trachée), ou après d'autres événements facilement détectables et susceptibles de correction, et ceci même quand les technologies de contrôle modernes sont opérationnelles.

Il arrive même que les règles de base ne soient pas suivies. Il existe des cas rapportés de patients anesthésiés, paralysés et aérés étant laissés sans un anesthésiste dans la pièce.

Les techniques de simulation avancées sont malheureusement encore disponibles qu'à une minorité d'anesthésistes et aucune exigence de certification n'existe pour cette formation continue ou pour l'évaluation des capacités des anesthésistes.

Les anesthésistes pratiquent parfois dans la fatigue, la maladie ou le stress, ce qui les empêche d'exécuter d'une façon optimale leurs actes médicaux.

Même les équipements les plus modernes laissent passer l'erreur humaine et les niveaux de connaissance et de formation des cliniciens pour ces équipements ne sont largement pas optimaux.

Il est donc important de reconnaître que les avancées diverses dans le domaine de la sécurité qui ont été faites en anesthésiologie sont un modèle important pour le reste des spécialités médicales mais il reste un travail conséquent dans le progrès continu, ce qui nécessite un engagement à long terme pour que les diverses évolutions survenues en anesthésiologie tiennent leurs promesses.





## 4 OBSERVATION DES PRATIQUES DE PRÉPARATION DES MÉDICAMENTS EN ANESTHÉSIOLOGIE

### 4.1 Introduction

La manipulation des médicaments par les anesthésistes commence par la préparation des seringues et des flexs nécessaires pour mener à bien une anesthésie et finit lorsque l'intervention chirurgicale a abouti. C'est sur l'étape de préparation des médicaments qu'a porté cette étude.

#### 4.1.1 Observation de la préparation des médicaments

Un des travaux des anesthésistes est de préparer chaque matin dans chaque bloc opératoire ce qui est appelé «le plateau standard de médicaments » ou « plateau d'anesthésie générale ». (Widmer 2004).

La préparation de ces médicaments consiste soit à reconstituer une poudre dans du NaCl 0.9% et à aspirer la solution finale dans une seringue, soit à prélever un médicament sous forme liquide directement d'une fiole dans une seringue. Quelquefois des dilutions peuvent être effectuées incluant ici une étape supplémentaire.

A côté du plateau standard, des poches de perfusion peuvent être préparées soit en leur connectant des tubulures, soit en leur injectant des médicaments. L'objectif de cette dernière pratique est de permettre de remplir plusieurs seringues avec un médicament déjà dilué à la bonne concentration (p.ex. la phényléphrine, morphine, éphédrine, etc...) en prélevant à chaque fois le volume désiré par le septum du flex.

Finalement, au minimum 5 seringues étiquetées (avec indication de la dilution effectuée, la date de la préparation du médicament, l'heure de la préparation et les initiales de l'anesthésiste qui les a préparées) seront préparées. Chaque seringue est alors bouchonnée avec une aiguille rose avant d'être déposée dans le plateau métallique.

La façon de préparer les seringues et les flexs est variable d'une personne à l'autre. Il n'y a pas une standardisation dans la façon de faire pour préparer chaque médicament qui compose le plateau standard (Widmer 2004). Chaque séquence de manipulations des médicaments peut être source d'erreur ou de contamination bactériologique si les techniques d'asepsie ne sont pas suivies rigoureusement.

La séquence gestuelle de la préparation des médicaments injectables varie selon la présentation initiale du médicament. Par exemple, le thiopental nécessite une dilution de la poudre avant le conditionnement en seringue alors que le propofol est simplement aspiré dans la seringue.

#### 4.1.2 Observation de l'étiquetage des préparations médicamenteuses

Pendant la période de collecte, il a été mené un audit des étiquettes des seringues et des flexs.

Comme il a été dit plus haut (risque d'erreur en anesthésiologie), l'étiquetage standardisé des préparations médicamenteuses est une mesure de base pour se prémunir contre les risques d'erreurs (Beverley, Orser et al. 2004; Jensen, Merry et al. 2004). Cette mesure simple s'est avérée être une barrière efficace face aux erreurs.

Pour éviter toute variation pouvant mener à une confusion, et pour améliorer la compliance des soignants face à l'étiquetage, ces étiquettes doivent être standardisées, préimprimées avec des champs libres (pour la date, le dosage, les initiales du soignant, et l'heure), et être toujours présentes dans les sas d'anesthésie.



Figure4.1. Rouleau d'étiquettes présent dans le sas d'anesthésie

Aux HUG, il a été adopté un étiquetage de couleur, retrouvé notamment dans les pays anglo-saxons, pour les différents médicaments préparés dans les sas d'anesthésie.

Chaque couleur correspond à une classe bien particulière de médicaments, par exemple la couleur bleue correspond aux opiacés (fentanyl, morphine, remifentanyl, alfentanil, sufentanyl) et à la kétamine (ajoutée dans cette classe de médicaments car elle est également considérée comme un stupéfiant), la couleur jaune aux médicaments de l'induction et du maintien de l'anesthésie (propofol, étomidate, thiopental) la couleur orange fluorescente aux curarisants, la couleur verte aux anticholinergiques (atropine, glycopyrronium), la couleur violette aux amines (éphédrine, adrénaline, phényléphrine), la couleur grise aux anesthésiques locaux (lidocaïne, bupivacaine), la couleur orange terne aux benzodiazépines (midazolam).

date préparateur / ml	NIMODipine mg / ml	ROCuronium mg / ml	date préparateur mg / ml
insuline rapide U / ml	NitroPRUSSiate mg / ml	PANCuronium mg / ml	date préparateur mg / ml
CicloSPOrine mg / ml	NitroGLYcerine mg / ml	atracurium mg / ml	date préparateur mg / ml
furosemide mg / ml	labetalol mg / ml	susamethonium mg / ml	date préparateur mg / ml
heparine U / ml	atropine mg / ml	duppi fenta 0,1 % péridurale mcg / ml	date préparateur %
NaCl 0,9%	glycopyrronium mg / ml	KCl hypertonique mmol / ml	date préparateur
ORNIpressine U / ml	midazolam mg / ml		
propacetamol g	amiodarone mg / ml		
ocytocine U / ml	isoprenaline mg / ml		
thiosulfate sodium mg / ml	LIDOcaine mg / ml		
ketorolac mg / ml	bupivacaine 0,1 % IV		
salbutamol mg / ml	propofol mg / ml		
DOBUtamine mg / ml	etomidate mg / ml		
DOPAmine mg / ml	thiopental mg / ml		
ephedrine mg / ml	FENTanyl mcg / ml	dilution non standard	
phenylephrine mcg / ml	morphine mg / ml		
ADREnaline mg / ml	nalbuphine mg / ml		
NORAdrenaline mg / ml	ALFentanil mcg / ml		
nifedipine mg / ml	SUFentanil mcg / ml		
clonidine mcg / ml	naloxone mg / ml		

Couleur réfé →

legende de P. Guerin 25.09.02

Figure 4.2. Etiquettes codes couleurs pour les médicaments en anesthésiologie

#### 4.1.2.1 Audit sur les règles d'étiquetage des seringues (document interne non publié (Garnerin and Ares 2004))

Un audit sur la sécurité du patient a été effectué en anesthésiologie pendant la période octobre 2003 à janvier 2004. Cet audit portait sur des thématiques de type identification du patient, identification du site et du côté à opérer, et également sur les règles d'étiquetage des seringues. C'est cette dernière partie de l'audit qui va permettre la comparaison avec l'étude décrite ici.

À noter, que cet audit sur l'étiquetage fait suite (en 2001) à la diffusion en anesthésiologie de règles d'étiquetage des seringues.

Les critères analysés dans cet audit, sont la présence du nom du médicament (cet audit s'est effectué avant l'introduction d'étiquettes standardisées en anesthésiologie), de la concentration, et de la date de préparation.

Les résultats mis en évidence sur un total de 1530 seringues, tous secteurs confondus, est que dans 0,5 % des cas il y avait absence d'identification des seringues, dans 7,5 % des cas l'absence de concentration était relevée, et dans 13,6 % des cas, il n'y avait pas de date de préparation.

Cet audit conclue que 0,5 % de seringues sans étiquette correspond à 2 seringues non étiquetées et manipulées chaque jour dans le service d'anesthésiologie (calculé sur la base de 22'500 anesthésies par an et 5 seringues par anesthésie).

## 4.2 Méthode

Pour effectuer ces observations qui permettent de rendre compte du contexte dans lequel les anesthésistes préparent les médicaments et de la façon dont ces soignants manipulent les médicaments, une grille d'observation a été élaborée (ANNEXE 1).

Les critères de cette grille reflètent le point de vue d'un pharmacien par rapport à la fabrication de médicaments aseptiques et à la sécurité durant la fabrication

Les points utilisés pour les observations sont ceux qui, de l'avis de l'auteur, en tenant compte du contexte de préparation en sas d'anesthésie, paraissent les plus adéquats.

### 4.2.1 Le plateau standard de médicaments

Le plateau standard de médicaments, lors des opérations en électif chez les adultes, se compose au minimum de 4 seringues injectables. Ces 4 seringues comprennent un inducteur, un curare dépolarisant, un opiacé et un parasymphaticolytique. Souvent, il est ajouté l'éphédrine (actuellement en CIVAS) et un curare non dépolarisant.

Les médicaments les plus fréquemment utilisés dans le plateau standard aux HUG sont :

- le thiopental : 500mg de thiopental dilué dans une seringue de 20 ml de NaCl 0,9%
- le propofol : seringue de 20 ml de solution avec une concentration de 10 mg/ml
- le suxamethonium : seringue de 2 ml avec une concentration de 50 mg/ml
- le rocuronium : seringue de 5 ml avec une concentration de 10 mg/ml
- le fentanyl : seringue de 2, de 5 ou 10 ml avec une concentration de 50 mcg/ml
- l'atropine : seringue de 2 ml contenant 1ml d'atropine à une concentration de 0,5 mg/ml (est actuellement sous forme de CIVAS)
- l'éphédrine : seringue de 2 ml avec une concentration de 10 mg/ml (est actuellement sous forme de CIVAS)

Le plateau métallique qui sert à rassembler et à transporter les seringues de médicaments est décontaminé (bain de Déconnex) et passé à la machine à laver par les aides soignants. Après cela, il est empilé dans les locaux où les préparations des médicaments ont lieu. Ils sont donc propres mais pas stériles.

#### 4.2.2 Les sources de contaminations microbiennes des médicaments (Gandy, Beaumont et al. 1998)

Les 6 sources principales de contamination microbienne d'un médicament injectable sont :

- le préparateur
- l'air
- le touché direct
- le contact avec des surfaces contaminées
- le stockage
- l'administration

Le stockage et l'administration sont deux causes qui n'ont pas été investiguées dans cette étude.

#### 4.2.3 Les observations

Les observations se sont en général déroulées le matin avant le début des opérations chirurgicales programmées, à l'exception de l'observation au bloc des urgences où les anesthésies et les opérations se déroulent 24h sur 24h.

Une observation correspond à un jour dans un lieu donné, toutefois, sauf dans le cas du bloc des urgences (BOU). Dans ce cas, les opérations ne sont en général pas prévues et les préparations des médicaments se font à plusieurs moments de la journée d'où la possibilité d'avoir plusieurs observations dans une même journée.

A noter que de manière générale chaque point observé est transcrit dans la grille que le point ait été observé sur une seule préparation médicamenteuse ou sur plusieurs.



#### 4.2.4 Les bulles dans les préparations

La présence de bulles dans les préparations implique que celles-ci seront ensuite injectées dans la circulation sanguine du patient. Ce point d'observation bien que pas forcément pertinent en clinique pour un volume d'air minime, pourrait potentiellement provoquer des embolies pour un volume supérieur à 20ml. Quoiqu'il en soit, cela rend compte de la qualité globale de la préparation médicamenteuse et donc à ce titre doit être noté.

Pour noter ce point dans la grille d'observation, le critère utilisé est la présence d'au minimum une seringue avec un volume d'air significatif à l'intérieur parmi le pool de seringues observées. Le volume d'air jugé significatif se situe entre 5 à 10% du volume total de la seringue.

#### 4.2.5 Le volume final

L'observation de la présence d'un volume final adéquat est un critère qui peut être insignifiant dans le cas d'une préparation sans dilution car la concentration ne change pas. Mais dans le cas de préparation avec dilution la concentration finale n'est pas exacte. Ceci est une raison qui justifie de noter ce point. Les différences de concentrations dénotent d'un défaut de qualité dans la préparation.

Les seringues qui correspondent à cette non-conformité sont toutes celles qui montrent un écart de volume supérieur à 10% du volume de la seringue ou de la poche considérée.

Les différents types de volume utilisés en anesthésiologie sont les suivants :

- pour les seringues : 2ml, 5ml, 10ml, 20ml, 50ml
- pour les flexs contenant des médicaments (il n'est pas considéré ici les poche de NaCl et de glucose) : le volume standard le plus fréquemment retrouvé est 100ml

#### 4.2.6 Les fiches de stupéfiants

Les fiches de stupéfiants sont des outils indispensables à la bonne gestion des stupéfiants. Cette fiche est dispensée par la pharmacie et est propre à chaque boîte de stupéfiant. Sa fonction principale est de permettre de gérer les stocks et de tracer les patients ayant reçus des produits stupéfiants.

La fiche doit être remplie adéquatement pour chaque préparation médicamenteuse avec un stupéfiant, afin que chaque prise soit identifiée quant à son destinataire et à son dispensateur.

#### 4.2.7 Coffre des stupéfiants

Dans chaque sas d'anesthésie, un tiroir fermé à clé fait office de coffre à stupéfiants. Dans ce tiroir, se trouvent tous les stupéfiants utilisés de routine. Ce coffre ne doit rester ouvert que pendant la période où les boîtes de stupéfiants sont utilisées. En dehors de cette période, ce coffre doit rester fermé. C'est ce dernier point qui est observé.

#### 4.2.8 Un protocole ou une SOP (Standard Operating Procedure) de préparation des médicaments

La présence d'un protocole ou d'une SOP dans le sas d'anesthésie permet à tout soignant qui a un doute ou qui doit apprendre sur la façon de préparer les médicaments de s'y référer. En outre, il peut faire office de check-lists ou de fiche de fabrication qui sont deux techniques connues pour améliorer la sécurité en anesthésiologie (Beverley, Orser et al. 2004; Jensen, Merry et al. 2004; Wheeler and Wheeler 2005). Il est également garant qu'il existe une réflexion sur la standardisation des pratiques dans le service considéré.

Pour rendre compte de la présence d'un tel protocole, l'auteur a procédé de deux manières. Tout d'abord, il cherche activement dans le sas d'anesthésie la présence de celui-ci. Dans la négative, il demande à un soignant s'il connaît l'existence d'un tel protocole. S'il résulte de ces deux investigations des réponses négatives, il est considéré qu'il n'existe pas de protocole.

#### 4.2.9 Le bouchonnage

Après chaque préparation de seringues, une aiguille rose est utilisée pour la bouchonner. Quelquefois, l'application de cette aiguille sur l'embout de la seringue peut être à risque particulièrement lorsque les doigts de l'anesthésiste touchent et retouchent l'embout de la seringue pour permettre la jonction. Cette façon de faire peut contaminer la préparation.

Ce point est relevé dans la grille lorsque la manipulation est jugée visuellement potentiellement inductrice de contamination.

#### 4.2.10 Déballage

Le déballage d'une seringue doit se faire de manière à ne pas introduire de particules ou de microorganismes dans la seringue encore vide. Cela signifie, entre autre, que les aiguilles et les seringues ne doivent pas être déballées et laissées sur la place de travail pendant un laps de temps trop grand avant d'être utilisées, sous peine d'augmenter les risques de contamination.

Le critère choisi ici est un laps de temps supérieur à 20 secondes pendant lequel la seringue ou l'aiguille sont laissées à l'air libre avant d'être utilisées.

#### 4.2.11 Le piston

Le piston de chaque seringue ne devrait jamais être touché sur son tronc (lorsqu'il est sorti au maximum de la seringue) surtout si ensuite il y a plusieurs va-et-vient de piston. Une contamination à cet endroit peut par action de va-et-vient pénétrer à l'intérieur de la seringue et donc contaminer le médicament qui s'y trouve.

Toute manipulation du tronc du piston suivi d'un va-et-vient dans la seringue est notée dans la grille d'observation.

#### 4.2.12 L'ouverture

Tout contact avec l'ouverture de l'embout de la seringue peut contaminer le contenu de celle-ci. Il doit être distingué de l'observation portant sur le bouchonnage des seringues. Ce critère est noté ici simplement lorsque ce type de comportement est observé par l'auteur.

#### 4.2.13 Aspiration de l'air dans la seringue

Pendant la préparation des seringues, il y a plusieurs étapes qui nécessitent de pouvoir réajuster le volume ou de chasser l'air. Pour ce faire, de l'air est aspiré dans la seringue. Cet air est issu d'un environnement, certes contrôlé, mais avec encore une teneur relativement élevée en particules. Outre la problématique de l'introduction de particules dans la seringue, il faut savoir que ces particules sont souvent le support de microbes. Ainsi, il est possible par cette manipulation d'introduire des contaminations dans la seringue.

Ce point est facile à observer car même de loin le mouvement d'aspiration de l'air dans la seringue se remarque. Toutefois, vu qu'il est difficile d'ajuster le volume et de chasser les bulles d'air sans aspirer de l'air, seule l'aspiration d'un grand volume d'air (plus de la moitié) et le mouvement à répétition du piston pour aspirer de l'air ont été considérés dans la grille d'observation.

#### 4.2.14 Désinfection des seringues

Ce point note l'action de désinfection des seringues à la fin de la préparation. En effet, après préparation les seringues seront introduites dans la salle d'opération où il est essentiel que la plus stricte des asepties soit appliquée. La désinfection des seringues devrait se faire normalement à l'aide d'une solution hydroalcoolique.

A chaque fois que quelqu'un désinfecte les seringues ce point est relevé dans la grille d'observation.

#### 4.2.15 Désinfection des mains

Pour la préparation des médicaments, il est essentiel de se désinfecter les mains, qui sont connues pour être vectrices d'une flore microbiologique conséquente. Cette désinfection s'effectue en général à l'aide d'une solution hydroalcoolique comportant de la chlorhexidine.

Cet acte est noté dans la grille d'observation à chaque fois qu'il est fait au moins une fois avant la préparation des médicaments.

#### 4.2.16 Désinfection du plateau

Après avoir préparé les divers médicaments, ils sont entreposés dans un plateau métallique qui devrait être désinfecté, compte tenu de son utilisation dans la salle d'opération un milieu où l'asepsie est de rigueur.

Si le plateau est désinfecté, cela est noté dans la grille d'observation.

#### 4.2.17 Désinfection de la place de travail

Pour diminuer les risques de contamination, la place de travail servant à la préparation des médicaments doit être au préalable désinfectée. Ceci s'effectue normalement avec une solution hydroalcoolique.

Il est noté dans la grille d'observation, si une désinfection de la place de travail est effectuée avant la préparation des médicaments.

#### 4.2.18 Les habits

Ce point note des défauts ou des non-conformités dans l'habillement des soignants. Toutefois, du fait de l'obligation de se vêtir adéquatement lors du passage par le vestiaire qui donne accès aux salles opératoires, les non-conformités devraient être rares. L'observation de ce point donne une idée des conditions entourant la préparation des médicaments.

Ce qui est porté sur la grille sont les non-conformités d'habillement durant la préparation des médicaments.

#### 4.2.19 La charlotte

La charlotte ou tout autre couvre-chef est obligatoire dès l'entrée dans le secteur opératoire (après le passage des vestiaires). Toutefois, il est possible que certains soignants ne la portent pas. La chevelure des individus génère un fort dégagement de particules, c'est la raison principale qui motive cette observation. Le port de cette charlotte contribue à la réduction des particules rejetées dans l'environnement immédiat des préparations des médicaments, ce qui justifie son incorporation dans la grille d'observation.

Ce qui est noté ici, c'est le port de cette charlotte durant la préparation des médicaments.

#### 4.2.20 Le masque

Comme il a été dit plus haut, dès que l'on entre dans le secteur opératoire un habillement est de rigueur. Le masque fait partie de celui-ci.

Toutefois, il peut être porté au niveau de la bouche ou rester attaché au niveau du cou. Cela dépend en partie de l'endroit où se trouve le soignant ou de l'action qu'il est en train d'effectuer.

Les particules émanant de la bouche lors d'une conversation ou celles émanant d'une pilosité faciale (moustache, barbe) sont normalement efficacement retenues par ce dispositif.

Le port du masque durant la phase de préparation des médicaments amène une sécurité en plus face à la contamination particulaire et microbiologique.

Dans le cadre de cette étude, ce qui a été relevé dans la grille c'est le port de ce masque durant la préparation des médicaments.

#### 4.2.21 Les gants

Le port des gants (gants classiques des soignants pas forcément stériles durant la manipulation des médicaments et de leur fabrication est une mesure de base pour contrer la contamination microbiologique. Comme pour l'observation de la désinfection des mains, l'utilisation des gants amène un gain dans la sécurité. Ce qui justifie d'autant plus cette mesure c'est la forte concentration de microbes présents sur les mains et le nombre d'objets contaminés touchés par celles-ci tout au long d'une journée.

Ce qui intéresse l'étude effectuée ici, c'est le port des gants durant la préparation des médicaments.

#### 4.2.22 Les seringues sans bouchon

L'utilisation d'aiguilles roses pour bouchonner des seringues peut poser quelques problèmes, précisément au niveau de l'embout de la seringue où se bouchonne l'aiguille.

Cette fixation entre la seringue et l'aiguille est précaire et peut facilement se défaire, compromettant alors également l'intégrité de la seringue. Cette ouverture peut alors permettre l'entrée de microorganismes.

Quelquefois, pendant la préparation des médicaments, à cause de maladresses ou de brusqueries cette déconnexion entre la seringue et l'aiguille peut être observée. En général, cette dernière est détectée et corrigée rapidement.

#### 4.2.23 Les dérangements

Comme la préparation des médicaments demande une certaine concentration, pour effectuer des calculs de dilution ou plus simplement pour se rappeler quelle seringue contient quel médicament (dans le cas où l'étiquette a été posée après la préparation de la seringue) il est important de ne pas être dérangé.

L'appréciation de savoir si l'anesthésiste est suffisamment sollicité pour pouvoir être considéré dérangé pendant la préparation des médicaments, s'appuie que sur l'avis de l'auteur.

#### 4.2.24 L'étiquetage pendant la préparation

L'étiquetage est pratiqué de routine en anesthésiologie aux HUG. Il est standardisé et comporte des codes couleurs pour éviter le maximum d'erreurs. Lors de la préparation des médicaments, l'étiquette peut être apposée sur la seringue ou le flex avant ou après la reconstitution des médicaments. Si l'étiquetage est appliqué après avoir préparé le médicament les risques d'erreurs sont nettement plus grands car il est difficile de distinguer quelles seringues (ou flex) contiennent quel médicament. Dans ce cas, l'identification du médicament sur lequel l'étiquette doit être mise ne s'appuie que sur la mémoire de l'anesthésiste. Dans un contexte de stress ou de dérangements perpétuels le risque d'étiqueter un médicament avec la fausse étiquette n'est pas négligeable.

Ce qui est noté dans la grille d'observation sont les cas où les étiquettes sont collées après avoir préparé des médicaments en seringue ou en flexs.

#### 4.2.25 Observation de l'étiquetage des seringues récoltées

L'acquisition des informations sur l'étiquetage des préparations médicamenteuses récoltées dans les sas d'anesthésie, s'appuie sur une observation scrupuleuse de chaque pièce.

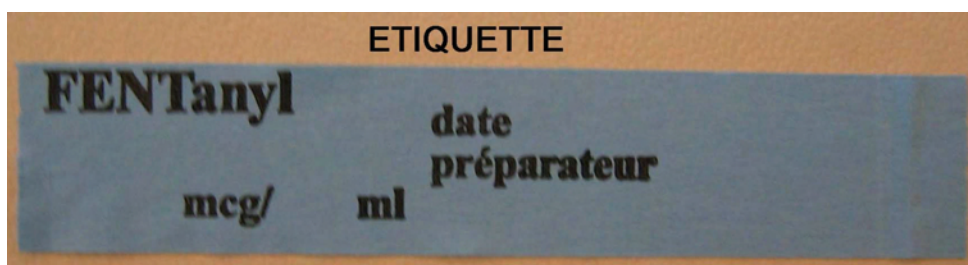


Figure 4.3. Une étiquette de seringue

Les critères observés sont : le dosage, les initiales du nom de la personne qui a préparé le médicament, la date de préparation et l'heure de préparation.

La lecture de ces informations s'est faite généralement après la récolte lors du retour dans les locaux de la pharmacie. Cela a permis de prendre en compte toutes les préparations médicamenteuses récoltées, y compris celles jetées pour des raisons de non-conformité et celles utilisées pour le comptage des particules. Ces données ont été ensuite introduites dans un tableur Excel® pour permettre leur analyse.



## 4.3 Résultats

### 4.3.1 Observation de la préparation des médicaments

44 observations de préparation de plateau ont été effectuées entre le mois de janvier et mai 2005. La durée moyenne d'une observation est de 90 minutes et comprend une phase d'habillage dans le vestiaire des blocs opératoires pour l'entrée et la sortie de ce complexe.

Ci-dessous un tableau résume ces observations. Les non conformités les plus fréquentes se trouvent en haut et les conformités les plus fréquentes en bas :

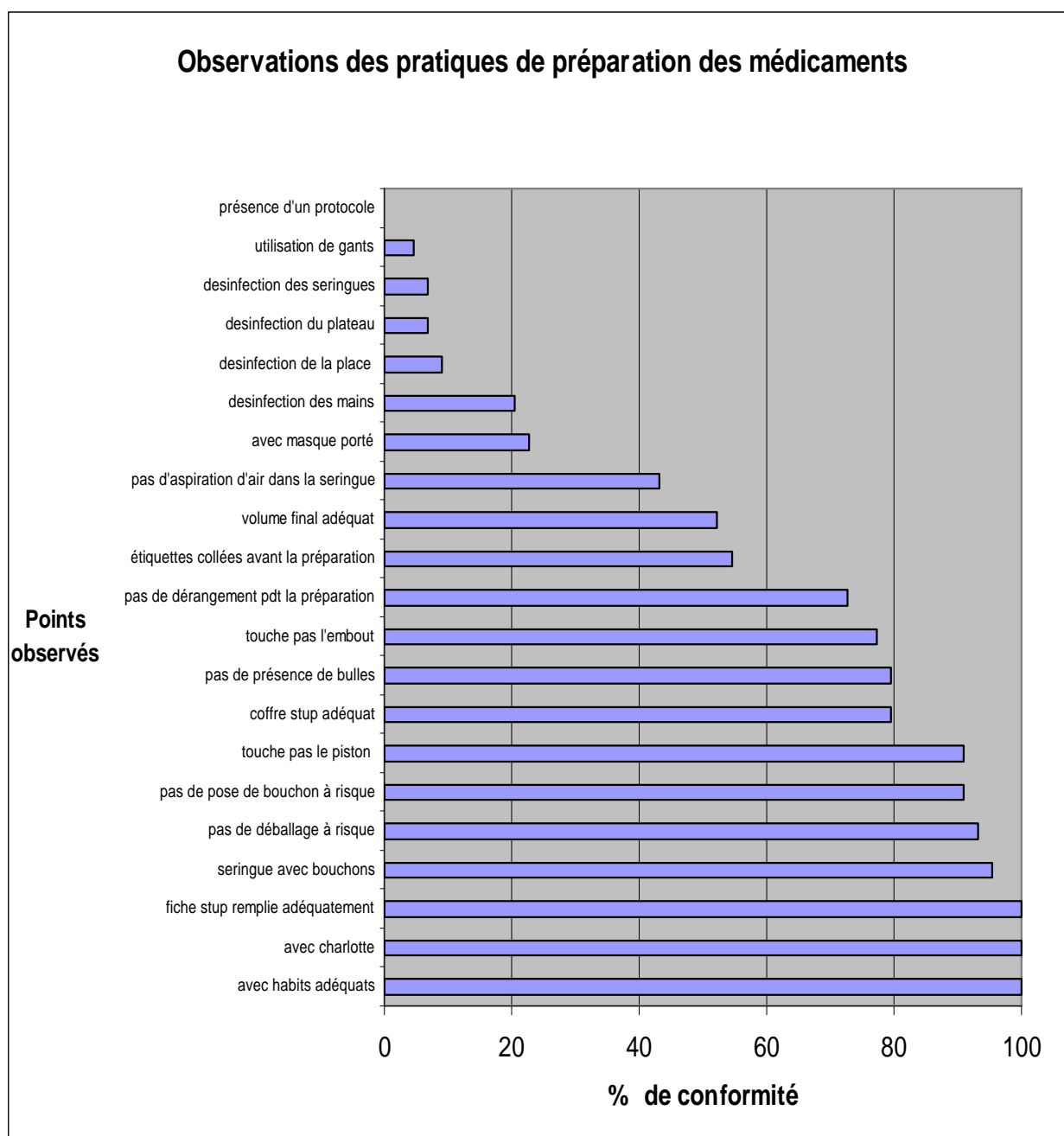


Figure 4.4. Observations des pratiques de fabrication des médicaments en anesthésiologie

La figure ci-dessous illustre la répartition des observations par secteur d'anesthésiologie.

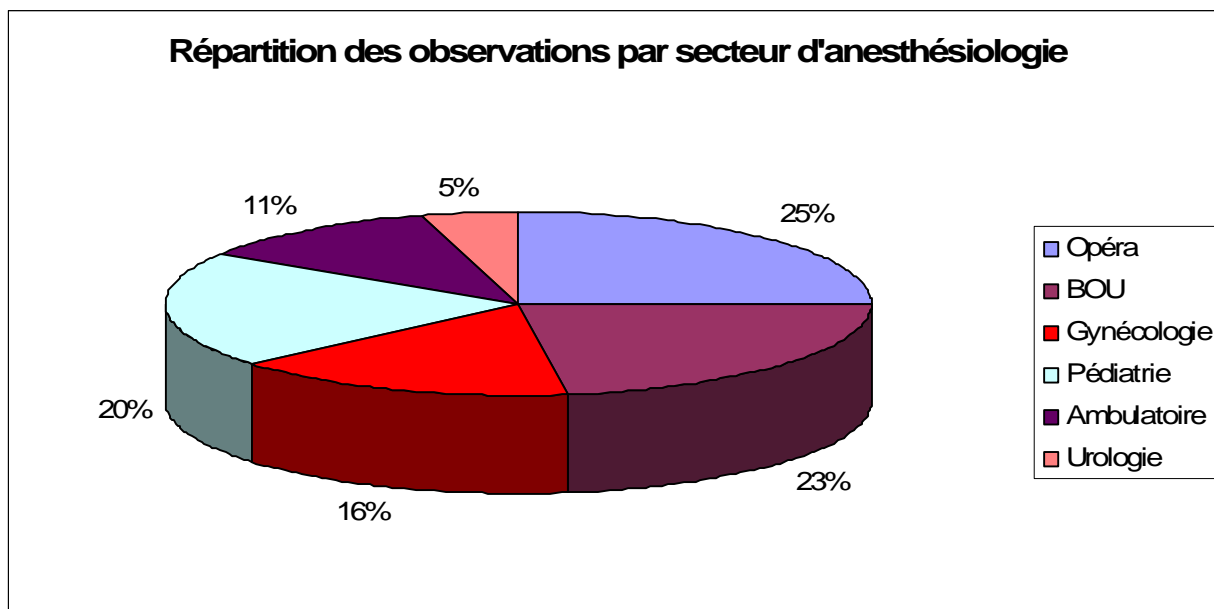


Figure 4.5. Répartition des observations par secteur d'anesthésiologie

La problématique du coffre des stupéfiants est particulière au BOU comme le montre le tableau ci-dessous.

Tableau 4.1. Comparaison des observations de non-conformité avec le coffre des stupéfiants pour le BOU et pour les autres secteurs

	Nombre total d'observation (N=44)	Nombre d'observations non conformes	Pourcentage de non-conformité %
<b>BOU</b>	10	8	80
<b>Autres</b>	34	1	3

### 4.3.2 Etude sur l'étiquetage des préparations médicamenteuses

Un total de 762 étiquettes ont été examinées.

La figure ci-dessous illustre les observations faites sur les étiquettes des préparations médicamenteuses.

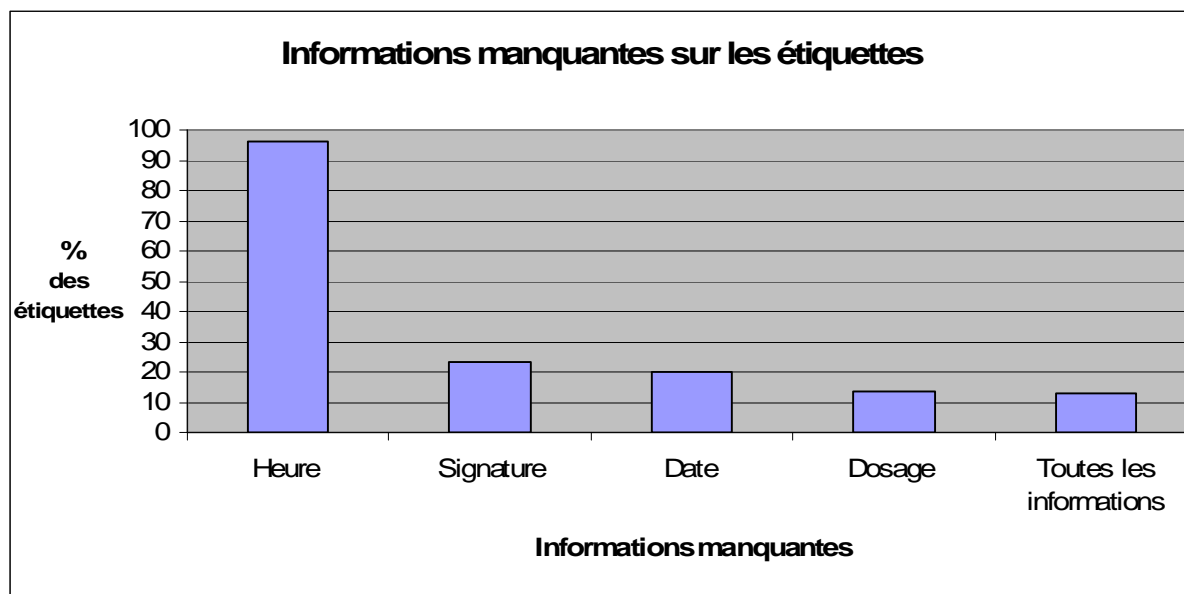


Figure 4.6. Informations manquantes sur les étiquettes

Les valeurs sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4.2. Informations manquantes sur les étiquettes (N=762)

	Heure	Signature	Date	Dosage	Toute information
<b>nbr d'étiquette</b>	733	179	152	102	98
<b>% d'étiquette</b>	96	23	20	13	13

Le tableau ci-dessous compare ces résultats avec les résultats de l'audit de Garnerin et Ares (Garnerin and Ares 2004).

Tableau 4.3. Comparaison des résultats avec l'audit Garnerin et Ares

	<b>Audits de Garnerin et Ares 2004</b>	<b>Audit de Stucki 2005</b>
<b>Absence d'identification des seringues</b>	0.5%	13%*
<b>Absence de concentration</b>	7.5%	13%
<b>Absence de date de préparation</b>	13.6%	20%

\* dans l'étude de Garnerin et Ares l'absence d'identification des seringues signifie pas d'étiquetage alors que dans cette étude cela signifie également pas d'étiquetage mais aussi les seringues avec une étiquette sans inscription

## 4.4 Discussion

### 4.4.1 Les protocoles

L'utilisation de protocole (ou SOP) n'est jamais observée dans cette étude. Toutefois, ce travail n'exclut pas que ces protocoles existent. Dans ce cas ces observations mettent en évidence le fait que les protocoles sont difficilement accessibles et que la plupart des gens en ignorent l'existence.

S'il n'existe pas de protocole, il semble important de réfléchir sur la possibilité d'en introduire dans les sas d'anesthésie. L'utilisation de protocoles permet de dissiper un doute, d'apprendre et de limiter l'oubli. De surcroît, les protocoles sont connus pour améliorer la sécurité en offrant une standardisation du processus.

Aux HUG, les anesthésistes sont amenés à travailler dans plusieurs des secteurs d'anesthésiologie. Ceci implique à chaque fois une adaptation à des pratiques différentes, des dosages différents (pédiatrie par exemple), et des médicaments différents (les médicaments utilisés lors d'opérations cardiaques sont par exemple différents de ceux utilisés chez la femme enceinte). Pour toutes ces raisons, l'absence de protocole est à considérer pour apporter des améliorations dans la sécurité de l'anesthésie aux HUG.

### 4.4.2 Les gants, la désinfection des mains et le port du masque

L'utilisation de gants, la désinfection des mains et le port du masque sont des mesures rarement appliquées en anesthésiologie pendant la préparation de médicaments.

Elles sont connues pour apporter une plus-value certaine dans la lutte contre les contaminations microbiennes des préparations médicaments.

Dans le domaine de la fabrication aseptique telle que décrit dans les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication), ces précautions font partie des bases essentielles à tout préalable de fabrication de médicaments.

Elles peuvent être très facilement mises en oeuvre et à moindre coût, avec un gain sécuritaire non négligeable face à la contamination.

Pour le cas du masque, la modification des pratiques est encore plus facile car il doit obligatoirement être présent chez tous les anesthésistes. Il n'est donc pas difficile, plutôt que de le garder autour du cou de l'appliquer adéquatement sur le visage.

#### 4.4.3 L'aspiration de l'air dans les seringues

L'aspiration de l'air dans les seringues survient dans plus de 50 % des cas.

Du fait de la pénétration d'air contaminé dans un milieu considéré stérile, cette façon de faire peut être une porte d'entrée aux contaminations microbiennes. Toutefois, ce qu'il est plus difficile d'évaluer c'est la potentialité qu'a cet air contaminé à produire une contamination dans un milieu stérile.

Apparemment, cette éventualité semble assez faible au vu des résultats trouvés dans l'étude sur la contamination microbiologique des préparations médicamenteuses en anesthésiologie (chapitre 5). L'aspiration de l'air dans des seringues stériles pourrait très bien faire l'objet d'une étude pour mettre en évidence le risque lié à cette pratique (voir perspective).

#### 4.4.4 L'étiquetage

L'étiquetage des seringues et des flexs après la préparation des médicaments survient à la hauteur d'environ 50 % des cas. Le type de risque encouru ici est beaucoup plus direct et est peut-être plus dangereux pour le patient qu'une éventuelle contamination de médicaments. La littérature montre bien cette problématique et les conséquences néfastes d'un étiquetage inadéquat menant à des échanges entre médicaments (Abeysekera, Bergman et al. 2005; Khan and Hoda 2005).

Au vu du potentiel de risque que peut générer cette problématique, il semble utile de la considérer pour essayer d'y apporter une amélioration significative.

#### 4.4.5 Les bulles d'air et le volume final

Les cas de seringues comportant des bulles d'air ou avec un volume final incorrect sont rencontrés pour près de 50 % des cas.

La non conformité au regard de ces critères, ne porte normalement pas trop à conséquences si les écarts restent dans la proportion du raisonnable ( au delà les écarts sont reconnus par le soignant et sont normalement corrigés) .

Les bulles d'air montrent aussi qu'il y a eu aspiration d'air dans la seringue et donc également des contaminations.

La conséquence de la différence de volume final dépend du volume du contenant utilisé. Ce qui semble être une petite variation de volume dans un flex de 100ml peut faire varier de manière significative la concentration du médicament dilué.

#### 4.4.6 Les dérangements

Dans l'idéal il faudrait pour préparer ces médicaments se trouver dans un environnement calme en dehors des flux de personnes, du matériel, et des patients mais cela n'est pas toujours possible. Les sas d'anesthésie, où sont préparés les médicaments, font l'interface entre la salle d'opération et les couloirs. Ils sont donc plutôt au centre des sollicitations et des passages.

Toutefois, le fait que la plupart des médicaments soient préparés soit à l'avance, soit avant le début des interventions, autorise en général une relative tranquillité aux anesthésistes pendant cette opération.

#### 4.4.7 Les embouts et les pistons des seringues

Le fait que les anesthésistes touchent relativement peu les embouts ou les troncs des pistons des seringues met en évidence la dextérité avec laquelle ces seringues sont préparées.

Il est difficile d'entrevoir une parade face à une contamination résultant de telles manipulations, outre le port des gants et la désinfection des mains.

#### 4.4.8 Le coffre des stupéfiants

Ce coffre est presque toujours adéquatement utilisé sauf au bloc des urgences où le flux des interventions est grand et imprévu. Ceci implique pour les anesthésistes de devoir faire des médicaments en tout temps d'où la difficulté de laisser le coffre des stupéfiants fermés. Comme il est montré ci-dessus cette problématique est spécifique au BOU. Ceci est explicable par l'urgence du quotidien et les opérations non prévues qu'il faut préparer au plus vite.

#### 4.4.9 Les bouchons

Les observations sur les risques de contaminations liés au bouchonnage lors de l'emboîtement de l'aiguille rose et les observations sur les risques de désolidarisation de l'aiguille rose de l'embout de la seringue sont rares. Cela dénote de la grande habilité et du savoir-faire pratique des anesthésistes en matière de bouchonnage.

Le bouchonnage de manière générale demande une bonne précision pour appliquer le bouchon sur l'embout de la seringue. Ceci est d'autant plus vrai dans le cas du bouchonnage avec une aiguille rose, certes plus pratique, mais comportant des risques d'avoir des ruptures d'asepsie. Comme il sera expliqué plus loin (chapitre 8), ce sujet est à l'ordre du jour de la commission des médicaments en anesthésiologie (CDM).

#### 4.4.10 Le déballage

Les déballages à risque sont assez rares. Comme expliqué plus haut, le déballage peut poser des problèmes de contamination.

#### 4.4.11 L'habillage et les fiches de stupéfiants

Dans les mesures qui sont systématiquement appliquées, il faut noter l'utilisation d'habits pour salles d'opérations, le port de charlotte, et le remplissage adéquat des fiches de stupéfiants.

#### 4.4.12 Observation de l'étiquetage des préparations médicamenteuses

Le haut taux d'absence d'indication de l'heure (96,19%), s'explique par le fait que cette rubrique est considérée par la majorité des soignants comme facultative pour les médicaments autres que le propofol (et l'étomidate).

Les autres manquements sont moins fréquents et surviennent dans un intervalle de fréquence compris entre 12 et 25%.

L'absence de signature sur les étiquettes bien que survenant à la hauteur de 23% n'est pas important en soit au niveau des risques encourus. Mais dans le cadre de la qualité et plus précisément de la traçabilité elle a toute son importance.



L'absence de la date n'influe pas directement sur la pratique clinique mais peut poser des problèmes pour la péremption des médicaments et surtout lorsque ceux-ci sont gardés plus de 24h.

L'omission du dosage peut poser des problèmes cliniques car le soignant peut croire injecter un médicament à une certaine concentration alors que la préparation en contient une autre. Il faut toutefois relativiser ce point. Les dosages sont généralement toujours les mêmes pour un médicament donné et les anesthésistes les connaissent normalement tous par cœur. Ceci est le cas en anesthésie adulte (la majorité de l'activité de l'anesthésiologie) mais pas dans le secteur pédiatrie où les patients reçoivent des dosages en principe en rapport avec leurs poids (variant en pédiatrie à cause de l'hétérogénéité des patients). Dans ce contexte cette lacune peut porter à conséquence.

Les résultats intitulés « tout manque » regroupent les cas d'absence d'étiquetage mais également les cas où l'étiquette (qui donne au moins le nom du principe actif) ne comporte aucune inscription. Cela se produit à la hauteur de 1 seringue sur 10, ce qui est relativement conséquent.

En comparant le travail de Garnerin et Ares avec cette étude (tableau 4.3.), on constate une augmentation des non-conformités dans l'étiquetage de 12% pour les médicaments sans information (en tenant compte de la différence entre les deux études signalée ci-dessus), de 6% pour l'absence de l'information sur la concentration, et de 6% pour l'absence de l'information sur la date de préparation.

Cette augmentation dans les non-conformités peut être due à plusieurs raisons.

La première raison dépendrait des petites différences entre l'échantillonnage des 2 études. L'étude de Garnerin et Ares analyse exclusivement l'étiquetage des seringues alors que cette étude prend en compte, certes en grande majorité de seringues, mais également de flexs.

Une autre différence dans l'échantillonnage provient du moment de l'observation, dans l'étude de Garnerin et Ares, l'examen des seringues a été fait peu après la préparation de celles-ci, alors que dans cette étude l'observation s'est faite sur les seringues et le flexs récoltés après les interventions. La différence entre ces deux populations de médicament est la préparation d'autres seringues pendant l'intervention (parfois pour des raisons d'urgence). Les anesthésistes qui préparent ces seringues les destinent à une utilisation rapide et donc ne complètent pas forcément l'étiquette de manière adéquate.

La deuxième raison qui expliquerait cette différence entre les études est le fait que l'étude de Garnerin et Ares a été réalisée environ 1,5 année après la diffusion des règles sur l'étiquetage dans les secteurs d'anesthésiologie et que la présente étude a été accomplie 3 ans après. Ce phénomène de diminution de la compliance aux règles au cours du temps est bien connu.

Comme il a été expliqué dans le chapitre sur les risques et erreurs en anesthésiologie l'étiquetage est une barrière efficace contre les risques et à ce titre la pratique d'un étiquetage adéquat doit être renforcée en anesthésiologie.

## 4.5 Conclusion

Cette étude montre différentes catégories de pratique dans le processus de la fabrication du médicament. Certaines comportent un fort risque pour la préparation des médicaments et d'autres présentent un risque plus faible. Toutes ces pratiques surviennent à différentes fréquences.

Il y a des mesures qui sont systématiquement appliquées lors de la préparation du médicament comme l'utilisation d'habits pour les salles d'opérations, des mesures qui sont plus rarement effectuées comme l'utilisation de gants ou/et la désinfection des mains, des mesures jamais observées comme l'utilisation de protocole ou SOP, et des mesures qui sont observées pour environ 50% du temps tel le collage de l'étiquette sur la seringue après la préparation de la seringue ou l'aspiration de l'air dans la seringue pour ajuster les volumes.

Parmi tous ces points d'observation, il existe plusieurs pratiques à risque qui surviennent à une fréquence importante, comme le manque de protocole pour la préparation des médicaments, l'étiquetage des médicaments après la préparation de ceux-ci, et l'aspiration de l'air dans les seringues. Les actions correctrices à mettre en place sont évidemment à établir par l'anesthésiologie, mais de l'avis de l'auteur, elles devraient porter en priorité sur l'étiquetage fait après la préparation et les protocoles manquants.

D'autres points d'observation pouvant poser des problèmes lors de la préparation des médicaments et pouvant être facilement amélioré sont à noter. Parmi ceux-ci la désinfection des mains, le port des gants, le port du masque et l'utilisation des seringues et des aiguilles tout de suite après leur déballage sont des mesures très simples à mettre en oeuvre.

L'étude sur l'observation de l'étiquetage, a permis de montrer une augmentation des non-conformités en matière d'étiquetage depuis l'audit de Garnerin et Ares.

## 4.6 Perspectives

Cette étude engendre plusieurs questions et quelques pistes d'actions correctrices à mener.

Certaines de ces questions pourraient faire l'objet d'une étude plus approfondie. Par exemple, une analyse de risque AMDEC pourrait être entreprise sur le processus de la préparation du médicament en anesthésiologie, elle permettrait d'apporter la notion de sévérité (et de détectabilité) à la fréquence observée dans cette étude. Elle permettrait également d'identifier le plus objectivement possible les parties du processus les plus à risque.

Une autre étude pouvant être menée concernerait le taux de contamination microbiologique issue de l'aspiration de l'air dans les seringues. Cette étude pourrait servir également à objectiver les risques en cas de rupture de l'asepsie entre la seringue et l'aiguille rose (à faire sur une surface de travail et dans le plateau).

Comme indiqué plus haut, deux des 6 sources de contaminations n'ont pas été investiguées soit le stockage des médicaments et l'administration de ceux-ci. Cela s'explique par le fait que ces problématiques ne concernent pas la fabrication des médicaments. Cette dernière partie pourrait très bien faire l'objet d'une perspective pour cette étude. Cela signifierait l'observation des médicaments de l'induction anesthésique au réveil du patient en passant par l'intervention chirurgicale. En plus d'observer la problématique des contaminations, d'autres sujets pourraient être investigués comme les incompatibilités entre médicaments, les pratiques à risque lors de l'utilisation des médicaments.



# 5 ETUDE DE LA CONTAMINATION MICROBIOLOGIQUE ET PARTICULAIRE DES PREPARATIONS EN ANESTHESIOLOGIE

## 5.1 Introduction

Ce travail fait suite à d'autres travaux effectués par 2 infirmiers anesthésistes. Une de ces travaux explique dans sa conclusion que «...l'image de l'anesthésiste, infirmier comme médecin, est celle d'une personne peu respectueuse des règles d'hygiène. » (Widmer 2004). Ce même travail montre toute la problématique des médicaments qui sont préparés la veille laissés à température ambiante pour être utilisés le lendemain (souvent jusqu'à 33h après la préparation). Cette pratique a été rectifiée après l'intervention de la Dre Sautter en anesthésiologie.

Le service d'anesthésiologie des HUG prépare ces médicaments tous les matins, ainsi qu'à la demande selon les interventions, dans des locaux adjacents les salles d'opérations appelés sas d'anesthésie. La préparation en tant que telle se fait généralement sur une table avec au-dessus dans des armoires, les médicaments accessibles à longueur de bras et, à côté, également à longueur de bras, les seringues, aiguilles et les étiquettes.

Ces locaux bien que à peu près équivalent à une classe D et bénéficiant d'un air filtré et d'une pression positive, ne sont nullement des locaux de type salle blanche. Cette situation implique que l'environnement de la préparation est potentiellement chargé de particules et de microorganismes pouvant contaminer le médicament lors de sa préparation.

De plus, comme il a été observé pendant les préparations des médicaments par les anesthésistes (voir chapitre 4), les conditions de manipulation ne sont pas optimales pour assurer un maximum d'asepsie à la préparation médicamenteuse.

De ce fait, l'anesthésiologie, par l'intermédiaire de la présidente de sa cellule du médicament (Dre N.Kooger), a manifesté dans un premier temps la volonté qu'une pharmacienne (Dre A-M. Sautter) vienne faire un premier état des lieux et qu'elle rende un premier rapport sur les mesures correctrices à appliquer dans ce service.

Ensuite, d'un commun accord entre la pharmacie et l'anesthésiologie, il a été entre autres décidé d'objectiver le taux de contamination potentielle de ces médicaments préparés quotidiennement par le service d'anesthésiologie.

Une autre préoccupation a motivé ce travail. Il s'agit de la contamination des seringues de propofol. En effet, les cas classiques de contamination en anesthésiologie cités dans la littérature, relatent des cas de patients contaminés après injection de seringues de propofol. Une caractéristique particulière au propofol, sa composition lipidique (milieu favorable à la croissance microbienne) explique en partie la rapide croissance rencontrée dans ces cas.

En parallèle de la détermination de la stérilité des préparations médicamenteuses il a été décidé d'examiner ces dernières sous l'angle de la contamination particulaire. En cas de fortes contaminations particulières et de contamination avec des particules de grandes tailles, il pourrait potentiellement, avoir des répercussions d'ordre clinique (embolies) préjudiciables pour la santé du patient.

## 5.2 Etude de la contamination des préparations en anesthésiologie

### 5.2.1 Littérature

Outre les articles sur les contaminations du propofol en anesthésiologie, les études qui essaient de déterminer le taux de contamination des médicaments préparés par les anesthésistes sont relativement rares. C'est pourquoi seulement deux études portant sur le domaine de la contamination de préparation en anesthésiologie sont présentées ici. Elles permettent une comparaison intéressante avec l'étude effectuée ici.

Une autre étude sur la situation aux soins intensifs est également présentée dans ce chapitre afin de comprendre les problématiques d'une spécialité médicale relativement proche de l'anesthésiologie.

#### 5.2.1.1 Etude sur les contaminations des médicaments en anesthésie obstétrique (Driver 1998)

Cette étude évalue la contamination microbiologique de six médicaments préparés en seringues en anesthésie obstétrique : le thiopental, le suxamethonium, l'éphédrine, l'atropine, la lidocaïne et l'ocytocine.

Un total de 756 seringues ont été préparées par les anesthésistes pendant une période de 8 jours.

Les prélèvements se sont effectués en choisissant aléatoirement 42 seringues de chacun des 6 médicaments aux jour 0, 4 et 8 de l'expérience. Un test de stérilité a été appliqué sur ces différents échantillons.

Sur 756 seringues évaluées, aucune contamination n'a pu être mise en évidence.



### 5.2.1.2 Etude sur la concentration et la stérilité de médicament en anesthésie obstétrique (Wagner, Naughton et al. 2002)

Pour apprécier combien de temps un médicament peut rester préparé avant que l'intégrité ou la concentration du médicament ne soient compromises, cette étude a évalué la stérilité et a dosé les seringues en plastique préparées avec de l'adrénaline, de l'atropine, de la lidocaïne, du suxamethonium et de l'éphédrine au cours d'une période de 30 jours.

Les médicaments examinés ont été préparés par différents soignants et laissés à température ambiante non protégés de la lumière pendant toute la durée de l'étude.

Les seringues ont été échantillonnées aléatoirement après 7, 14, 21 et 30 jours. Un total de 86 seringues a été collecté.

La concentration et la stérilité de l'atropine, de l'éphédrine et de la lidocaïne ont été déclarées conformes pendant toute la période d'étude. Le suxamethonium et l'adrénaline n'ont pas pu être testés mais les solutions sont restées stériles pendant respectivement 30 et 14 jours. Les données étaient incomplètes pour l'adrénaline.

### 5.2.1.3 Etude sur la contamination de seringues avec un modèle de simulation aux soins intensifs (Garfhorst, Foudraine et al. 2002)

Cette étude s'attache à déterminer le risque de contamination bactérienne à l'aide d'un modèle de simulation de seringues préparées pour administration par voie intraveineuse dans un service de soins intensifs. Ces médicaments fabriqués selon les procédures standards conventionnellement acceptées dans le service de soins intensifs, ont été comparés avec des seringues préparées par des préparateurs en pharmacie travaillant dans des conditions aseptiques standards.

Pour ce faire, cette étude a été menée dans les services de soins intensifs de 6 hôpitaux.

650 seringues préparées avec des ampoules de 10 ml et 100 seringues préparées à partir de fioles de 50 ml à bouchon en caoutchouc ont été récupérées dans les unités de soins intensifs. 100 seringues préparées avec des ampoules de 10ml et 100 seringues préparées avec des fioles de 50 ml ont été fabriquées par les préparateurs en pharmacie.

Ces préparations sont mises en culture pendant 7 jours à 37 C°. La turbidité a été utilisée comme critère de positivité.

Un taux de contamination moyen de 22 % (résultats allant de 7 % à 44 % selon les hôpitaux) a été observé pour les seringues préparées à partir des ampoules 10ml chez les infirmières des services de soins intensifs, contre seulement 1 % pour les seringues préparées de manière similaire à la pharmacie. Environ 75 % des seringues contaminées, l'étaient par des coques gram +. Parmi celles-ci 12% se sont avérées être contaminées avec l'espèce staphylococcus.

Le taux de contamination de seringues préparées avec les fioles était inférieur, soit 2 % dans les services de soins intensifs et 0 % pour la pharmacie.

### 5.2.2 Problématique des contaminations du propofol

Pour pouvoir cerner la problématique de la contamination des médicaments en anesthésiologie, il est utile d'examiner l'exemple du propofol pour lequel beaucoup de cas de contaminations sont décrits. Comme le principe de préparation du propofol n'est pas très différent de celui des autres médicaments, les idées relevées dans cette revue de littérature permettent d'appréhender les notions de base sur la contamination dans ces milieux particuliers que sont les salles d'opération et les sas d'anesthésie.

La contamination des seringues de propofol pose des problèmes non négligeables aux anesthésistes. Plusieurs cas décrits dans la littérature, rapportent des contaminations de préparations de propofol par des germes retrouvés sur les anesthésistes qui ont préparé ou utilisé le propofol. (Berry 1993; Veber 1994; Veber 1994; Bennett and al 1995; Magee 1995; Nichols 1995; Crowther 1996; Kuehnert 1997; Driver 1998; Langevin 1999; McNeil 1999; Wachowski 1999; Yu 2000; Massari 2001).

Plusieurs types de micro-organismes sont impliqués dans ces cas, comme des bactéries, des virus et des champignons.

Les conséquences cliniques de ces contaminations ne sont pas négligeables. Il est relevé des épisodes de septicémie, d'endophtalmie et de chocs septiques. Ces épisodes surviennent généralement dans un intervalle de deux à six jours postopératoires.

### 5.2.2.1 Exemples de pratiques à risque d'utilisation de propofol

Tirés de cette littérature on peut trouver des exemples de pratiques à risque concernant l'utilisation du propofol, mais qui sont extrapolables à tout médicament anesthésique :

- utilisation de la même tubulure de perfusion et de la même seringue pour 2 patients différents
- utilisation de reste de propofol contenu dans le système de perfusion pour le prochain patient
- utilisation d'un flacon de propofol entamé la veille au soir
- utilisation d'un même flacon pour plusieurs patients
- reconstituer un ancien flacon avec un nouveau flacon

### 5.2.2.2 Hypothèses sur la contamination du propofol (Veber 1994)

L'émulsion du propofol est plus fragile face aux contaminations car elle ne contient pas d'agent conservateur, au contraire de certains autres anesthésiques intraveineux.

Certaines conditions physicochimiques présentes dans l'émulsion de propofol sont favorables à la croissance bactérienne, par exemple le pH.

L'émulsion lipidique contenant de l'huile de soja, du glycérol et du phosphatide d'œuf (dérive de la lécithine) est un support nutritionnel favorable à la croissance bactérienne.

Une étude in vitro montre par exemple qu'à partir d'un faible inoculum de *S.aureus* (10-100 CFU/ml) à 34°C, 5 log sont retrouvés après 24 h .

Toutefois, il existe un délai (lag time) de 6h avant une augmentation significative de l'inoculum (augmentation inférieure au double) à 25°C. Ce délai est, comme expliqué plus bas, la phase de latence pendant laquelle les microorganismes se préparent à passer dans un autre phase, appelée phase exponentielle.

Après initiation de la croissance, le temps de doublement est de 3 h à 25°C (Langevin 1999).

### 5.2.3 Préparation des seringues et points faibles de cette manipulation

Les principaux objets utilisés en anesthésiologie et récoltés dans cette étude sont les seringues. La fabrication de ces dernières se fait quotidiennement dans tous les secteurs de l'anesthésiologie.

La façon de faire décrite ci-dessous, est celle que l'auteur a le plus souvent observée. Il n'est pas certain que tous les anesthésistes utilisent cette façon de faire.

Notons encore, que les conditions autour des manipulations proprement dites sont décrites dans la partie observation des pratiques de préparation des médicaments en anesthésiologie (chapitre 4).

#### 5.2.3.1 Préparations des seringues

La préparation commence pour les ampoules en verre, par le bris du col. De ce qui a été observé par l'auteur, cette opération se fait en général sans précaution particulière pour éviter la contamination des particules de verres dans l'ampoule.

La seringue est ensuite déballée et connectée à une aiguille rose qui vient d'être extraite de son emballage. Cet ensemble sert ensuite à ponctionner le médicament dans une ampoule de médicament, soit avec la seringue déjà conditionnée avec du diluant préalablement prélevé (généralement du NaCl 0.9% pour effectuer une dilution), soit avec une seringue vide directement dans l'ampoule elle-même.

L'aiguille rose qui a servi à remplir la seringue est gardée sur le bout de la seringue. Pour éliminer des bulles et ajuster les volumes, l'anesthésiste doit obligatoirement introduire un peu d'air dans sa seringue, pour ensuite le chasser.

Avant que la seringue soit prête à l'emploi, le capuchon transparent est remplacé sur l'aiguille. Le médicament ainsi conditionné sera utilisé pendant l'anesthésie.

#### 5.2.3.2 Points faibles de la préparation

À noter que le bouchon des seringues est une aiguille rose présente depuis la phase de remplissage de seringue. Ceci s'explique par la volonté des anesthésistes de ne pas rompre « l'asepsie », en introduisant une étape supplémentaire avec la pose d'un bouchon sur la seringue.

Ce montage présente un point faible au niveau de la jonction entre l'aiguille et la seringue.

Cela signifie que lorsque la préparation (seringue avec le médicament et l'aiguille) prend appui sur la partie distale de l'aiguille, le poids peut séparer l'aiguille de la seringue au niveau de cette jonction, entraînant une rupture dans l'asepsie.

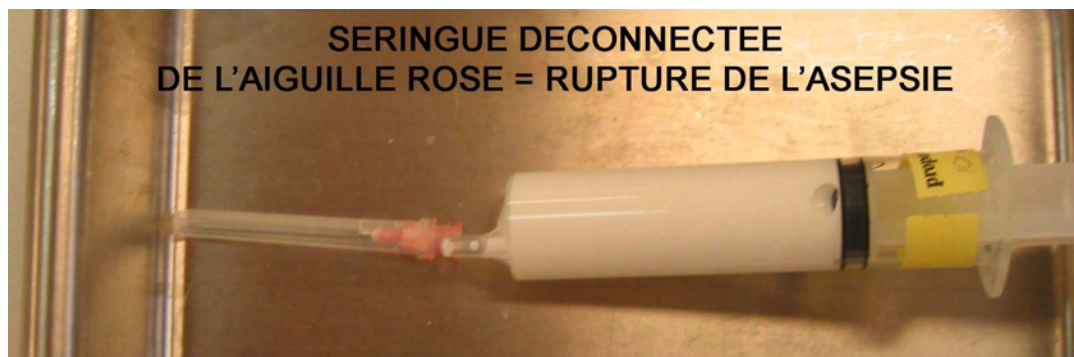


Figure 5.1. Seringue déconnectée de l'aiguille rose

De l'observation de l'auteur, cela peut arriver, entre autres, lorsque les seringues sont mises sur le plateau métallique (plateau utilisé par tous les secteurs de l'anesthésiologie des HUG).

Le problème avec ce plateau est qu'il est trop petit pour pouvoir poser la plupart des seringues à plat sur son fond. Les seringues qui dépassent sont appuyées sur l'aiguille, au fond du plateau, et sur leur piston, au bord du plateau.

Il est à relever, qu'une réflexion autour de ces aiguilles qui servent de bouchon et de ces plateaux métalliques est à l'ordre du jour de la commission du médicament anesthésiologie (chapitre 8).

L'introduction d'air dans les seringues pour ajuster les volumes et pour éliminer les bulles d'air est une autre source potentielle de contamination (chapitre 4).

En effet, bien que l'air des sas d'anesthésie soit filtré, ce milieu n'est largement pas exempt de particules et de microbes. L'air qui est aspiré dans la seringue peut potentiellement apporter un micro-organisme.

D'autres risques, comme toucher des parties sensibles ou plausiblement contaminables lors de la préparation, sont toujours possibles comme pour n'importe quelle manipulation aseptique. Cependant, ces risques peuvent être augmentés si les conditions extérieures (port de gants désinfectés, désinfection du septum, désinfection du goulot des ampoules, etc...) ne sont pas adéquates comme il a été constaté dans la partie observation des pratiques de préparation (chapitre 4).

Le dépôt des seringues ou des aiguilles déballées sur des surfaces pas forcément décontaminées est aussi à risque.

Il est important de souligner ici que tous ces points faibles ne sont pas dus à la négligence des anesthésistes mais à des imperfections dans le processus de reconstitution des médicaments en anesthésiologie.

#### 5.2.4 Considérations sur les contaminations microbiologiques

Ainsi, ces préparations peuvent être contaminées par des microorganismes, qui introduits dans la circulation sanguine, peuvent être source de problèmes infectieux.

Il est évident que la gravité de cette contamination est directement dépendante, premièrement du type de microorganismes qui infecte le patient, deuxièmement de l' inoculum (qui est dépendant du temps entre la contamination du produit et le moment de l'injection, il rend compte de la croissance des microorganismes), troisièmement du terrain clinique (patient immunodéprimé, patient ayant reçu des antibiotiques en prémédication, patient déjà contaminé, patient greffé, etc...), et quatrièmement du site d'infection (endroit où le système immunitaire est plus ou moins actif).

La problématique de la contamination des préparations médicamenteuses en anesthésiologie obéit à la loi du « tout ou rien » ce qui signifie que la préparation est contaminée ou elle ne l'est pas.

Le temps entre le début de la préparation du médicament et son utilisation n'influe en rien, sur les résultats des tests de stérilité.

Il est important de souligner que certains types de milieux, comme le propofol (chapitre 6), sont plus propices à la croissance microbiologique que d'autres. Toutefois, si un tel médicament n'est pas contaminé, il n'y a pas de raison pour qu'il produise plus de problèmes infectieux qu'un autre.

Il faut encore considérer que la température optimale pour l'incubation de la majorité des microorganismes est comprise entre 25°C et 35°C.

Au réfrigérateur (2 à 8°C) la multiplication des microbes est stoppée ou ralentie. Or la plupart des médicaments après préparation sont entreposés dans un plateau et laissés à température ambiante.

En cas de contamination l'inoculum microbien peut atteindre, en l'espace de quelques heures, une proportion significative pour produire une infection relevante.

Pour donner un exemple contraire, citons le thiopental (Sosis, Braverman et al. 1995; Haws, Herman et al. 1998) qui présente une action bactériostatique (notamment à cause de son pH alcalin) et qui au contact d'une contamination microbiologique pourra limiter la croissance de l'inoculum.

### 5.2.5 Les tests pour mettre en évidence les contaminations microbiologiques (Prescott, Harley et al. 2003)

Plusieurs aspects peuvent être investigués pour mettre en évidence une contamination microbiologique. Un microbe peut être mis en évidence simplement (présence ou absence), ou de façon plus compliquée en déterminant, par exemple, la quantité de microbes, l'identité des microbes, les substances sécrétées par les microbes (toxines, endotoxine, déchets de métabolisme, protéines, etc...).

Deux types d'analyses ont été choisis dans cette étude. La première est la mise en évidence d'une contamination dans la préparation médicamenteuse par un test de stérilité. La deuxième analyse, en cas de contamination positive, permet l'identification du germe (au niveau de l'espèce).

Les informations nécessaires pour répondre aux buts fixés de cette étude sont fournies par ces seules deux analyses, il n'est donc pas nécessaire de faire d'autres types d'analyses.

Par exemple, il n'est pas nécessaire d'analyser la quantité de microbes présents lors d'une contamination, car cette détermination est proportionnelle au temps entre la contamination de la préparation et l'analyse de celle-ci. Or, ce paramètre est, pour des raisons d'ordre pratique et d'organisation, difficilement maîtrisable.

#### 5.2.5.1 Le test de stérilité

Pour déterminer si une préparation est contaminée ou pas, on utilise un test de stérilité. C'est un contrôle de qualité qui peut s'utiliser pour toutes les substances, préparations et objets qui doivent être stériles (parenteralia, préparations ophtalmiques, pansements chirurgicaux, etc...).

Les recommandations d'usages se trouvent dans la pharmacopée Ph Eur. 4 sous l'article 2.6.1. intitulé "Stérilité". Dans notre cas, les échantillons testés sont des parenteralias selon la pharmacopée et plus précisément des solutions ou des émulsions contenues dans des seringues ou des flexs.

Dans la pharmacopée Ph Eur 4, il est, en outre, spécifié que tout autre test de stérilité validé peut être utilisé. Le test utilisé dans ce travail n'est pas celui décrit par la pharmacopée (voir plus bas).

Pour qu'un test soit valable, il est important que la méthode de détection utilisée soit très sensible et standardisée, ce qui est le cas de celle utilisée dans ce travail (voir plus bas).

Il faut prendre toutes les précautions pour éviter la contamination des échantillons ou des milieux de culture pendant le test (Favet 1998). Les locaux et surfaces de travail seront contrôlés. Le travail s'effectuera sous une hotte à flux laminaire.

Le but du test est de mettre en évidence n'importe quel microorganisme (à l'exception des virus) présent dans la préparation, il y a donc lieu de vérifier que la préparation elle-même, une fois diluée dans le milieu de culture, n'aura pas un effet inhibiteur sur ces microorganismes.

Dans cette étude, une dilution systématique avec du NaCl 0.9% est effectuée pour éliminer les éventuelles substances qui auraient un pouvoir inhibiteur sur la croissance microbienne.

Les milieux doivent être incubés pendant 14 jours. S'il n'y a pas de prolifération à la lecture macroscopique, l'échantillon testé est négatif et le test de stérilité est conforme aux normes de la pharmacopée.

S'il y a croissance, la substance examinée ne satisfait pas au test, à moins qu'il ne soit démontré que le test n'est pas valable pour des raisons indépendantes du produit à examiner (anomalie dans les équipements, dans la procédure).



#### 5.2.5.2 Considération sur les milieux de culture

Le point central d'un test de stérilité est essentiellement le milieu de culture utilisé.

Un milieu de culture est une préparation solide ou liquide, utilisée pour permettre la croissance, pour transporter et conserver des micro-organismes.

Un milieu adéquat pour les microorganismes doit contenir tous les nutriments dont ceux-ci ont besoin pour se développer.

Il existe des milieux spéciaux pour l'isolement, l'identification et la mesure de la sensibilité des micro-organismes aux antibiotiques, pour les analyses d'eau et de nourriture, pour la microbiologie industrielle et d'autres activités.

Ainsi, il faut rappeler que ces milieux peuvent, selon leurs compositions, permettre la croissance de certaines espèces de microorganismes et pas d'autres, ce qui implique un spectre de révélation en relation directe avec le type de milieu utilisé mais aussi de sa composition et donc de la qualité de celui-ci. C'est pourquoi, pour cette étude il n'a été utilisé que des milieux préparés depuis de la matière de milieu en possession d'un certificat dûment authentifié.

##### 5.2.5.2.1 Les conditions autour des milieux de culture

Les conditions entourant ces milieux de culture sont les suivantes.

Ils doivent permettre de révéler tous les contaminants: bactéries aérobies, anaérobies, champignons, levures. Les milieux inoculés avec 100 UFC (unité du nombre de colonie formée) doivent se troubler en moins de 7 jours (Favet 1998).

La fertilité de ces milieux dans ces conditions doit être vérifiée avec des microorganismes de type: *Staphylococcus aureus* pour les bactéries aérobies, *Bacillus subtilis* pour les bactéries sporulantes aérobies, *Clostridium sporogenes* pour les bactéries sporulantes anaérobies et *Candida albicans* pour les levures.

#### 5.2.5.2.2 Milieux utilisés

De manière générale, dans le cadre d'un test de stérilité, il est important d'avoir des milieux qui révèlent le plus de contaminants possibles. C'est pourquoi dans ce test, il est utilisé non pas un seul milieu mais deux milieux, permettant ainsi de révéler la plupart des microorganismes (exception faite des virus qui ne peuvent être révélés de cette manière). Ces deux milieux utilisés, le CASO (milieu à la caséine de soja) et le THIO (milieu à base de thioglycolate) sont ceux qui sont préconisés par la pharmacopée Ph Eur 4 pour les tests de stérilité.

Le milieu au thioglycolate contient des éléments nutritifs (peptone et sucre), de l'extrait de levure, des agents réducteurs, de l'agar à faible concentration et un indicateur red/ox. Il permet la croissance des bactéries aérobies mais surtout les bactéries anaérobies.

Le milieu à l'hydrolysate de caséine et soja permet de révéler les bactéries aérobies et les champignons/levures.

Avant la lecture des résultats, les préparations avec du milieu CASO sont gardées à température ambiante pendant deux semaines et les préparations avec le milieu THIO sont gardées à 36 °C pendant deux semaines.

#### 5.2.5.3 La croissance microbienne (Prescott, Harley et al. 2003)

De poser les bases de la croissance microbienne dans ce travail n'est pas inutile car cela permet de discuter des délais potentiels entre le moment de contamination d'une préparation et son analyse, ainsi que des conditions entourant la croissance microbienne et donc la capacité pour un test de stérilité de révéler la présence d'un vrai positif.

Tout d'abord, il y a la phase de latence avant qu'il ait division cellulaire. Cette phase permet aux microorganismes de se préparer à la phase de division en synthétisant ce qui leur est nécessaire.

Ensuite, ceux-ci rentrent dans la phase exponentielle. Lorsque des micro-organismes se développent dans un système fermé, comme c'est naturellement le cas, la croissance n'est exponentielle que pendant quelques générations seulement; elle entre ensuite dans une phase stationnaire du fait de la limitation des nutriments et de l'accumulation de déchets. Pendant cette phase, il peut y avoir un équilibre entre la multiplication et la mort cellulaire ou simplement un arrêt de la division.

La dernière phase est la phase de mortalité survenant lorsqu'un changement nuisible pour ces organismes se produit dans leur environnement.

La disponibilité en eau, le pH, la température, la concentration en oxygène, la pression, les radiations et de nombreux autres facteurs de l'environnement influencent la croissance microbienne. Cependant, beaucoup de micro-organismes, les bactéries en particulier, s'adaptent dans des conditions extrêmes.

Dans leurs milieux naturels, la croissance est limitée par la disponibilité des nutriments et beaucoup d'autres facteurs de l'environnement.

#### 5.2.5.4 Le test de stérilité utilisé dans cette étude (Ing, Saadi et al. 2003)

Le test choisi dans cette étude est un test qui a été développé et validé dans notre laboratoire contrôle qualité (pharmacie des HUG).

Il présente des avantages notables par rapport à la version du test de stérilité utilisé dans la pharmacopée Ph Eur 4.

Un premier avantage est sa préparation qui ne permet pratiquement aucune contamination extérieure.

En effet, on travaille quasiment tout le temps en circuit fermé. Ceci est une grande amélioration comparé au test de stérilité préconisé dans la pharmacopée Ph Eur 4, qui comporte des étapes où le risque de contamination par une maladresse de l'opérateur peut être significatif.

Un deuxième avantage est sa rapidité d'exécution et son coût modeste, ce qui est un bon argument pour son utilisation lors d'un nombre conséquent d'échantillons testés.

Un troisième avantage est sa polyvalence, et la possibilité de l'utiliser pour tester plusieurs types d'objets, tels des flexs, des têtes de pressions, et le montage propofol de l'IRM (avec la tubulure longue de 6 mètres).

En considérant les critères requis par la pharmacopée pour valider un test de stérilité, celui-ci présente un quatrième avantage. Il montre une bien meilleure sensibilité que ce qui devrait correspondre aux exigences de la pharmacopée. Ce test fonctionne en présence d'une très faible quantité de micro-organisme.

## 5.2.6 Etude sur la contamination particulaire

### 5.2.6.1 Les normes de la pharmacopée pour les contaminations particulières

Selon la pharmacopée européenne 4, les normes sont les suivantes :

1. les solutions pour perfusions ou solutions injectables conditionnées en récipients de contenance nominale supérieure à 100 ml ne doivent pas avoir plus de 25 particules par millilitre pour les particules de taille supérieure ou égale à 10  $\mu\text{m}$  et plus de 3 particules par millilitre pour les particules de taille supérieure ou égale à 25  $\mu\text{m}$ .
2. les solutions pour perfusions ou solutions injectables conditionnées en récipients de contenance nominale inférieure à 100 ml, ne doivent pas avoir, par récipients, plus de 6000 particules de taille supérieure ou égale à 10  $\mu\text{m}$  et plus de 600 particules de taille supérieure ou égale à 25  $\mu\text{m}$ .
3. les solutions injectables, doivent être pratiquement exemptes de particules visibles à l'œil nu (contrôle par inspection visuelle)

Dans le cas des préparations récoltées en anesthésiologie, cela signifie que les flexs et les poches en tous genres comme les têtes de pression doivent satisfaire à la première norme, et que les seringues doivent satisfaire à la deuxième norme. Toutes les préparations doivent respecter la troisième norme.

### 5.2.6.2 Risque clinique des particules (EOQC 1985; Lye and Hwang 2003; Preston and Hegadoren 2004)

Pour des raisons évidentes, aucune étude expérimentale concernant les particules n'a été menée sur les êtres humains. Il n'y a pas de preuves qui établissent formellement le potentiel de nuisible de ces particules sur l'organisme humain.

Toutefois, des expériences sur les animaux permettent d'en appréhender les effets sur les organismes vivants.

Dans ces expériences, il a été montré que la contamination particulaire peut lors d'administration intraveineuse mener à des complications incluant thrombus pulmonaire, micro-embolies, phlébite, granulome, silicose et inflammation.

Par voie intramusculaire, les complications sont plutôt de l'ordre de douleurs aux sites d'injection, des saignements, des formations d'hématome, des indurations inflammatoires aiguës et la formation de nodules.

Au niveau des poumons, les particules de diamètres supérieurs à 10 µm seraient à risque de boucher les capillaires entourant les alvéoles.

Pour cette faculté à retenir les particules de grand diamètre et à éviter ainsi leurs passages dans la circulation systémique en aval, il est dit que le poumon « filtre » les particules injectées dans le sang. Ceci n'est évidemment pas sans lien avec les silicozes et les thrombus pulmonaire cités ci-dessus.

#### 5.2.6.3 Littérature sur le sujet

La plupart des études sur le sujet des contaminations particulières concluent pratiquement toujours que les médicaments préparés depuis les ampoules et les fioles multidoses sont contaminées par des particules (EOQC 1985; Plott 1990; Sosis, Braverman et al. 1995; Lye and Hwang 2003).

#### 5.2.6.4 Les particules en anesthésiologie

Le problème principal de particules en anesthésiologie se situe au niveau des particules de verre issues du bris des ampoules ou plus rarement des bouchons en élastomère (qui peuvent relarguer des particules) des flacons multi-doses.

Une autre source de contamination pourrait être le soignant lui-même qui introduit par inadvertance des particules à l'intérieur des seringues.

Les diamètres des particules qu'il faut s'attendre à trouver dans ces préparations sont en tout cas plus petits que le diamètre des aiguilles qui servent à prélever le médicament dans les ampoules.

Actuellement, en raison de techniques améliorées dans la fabrication du verre (moins de tensions lors de la fabrication du verre), il est plus probable que les ampoules en verre, lors de leur bris, produisent des particules plus petites qu'auparavant. Ainsi, les éclats de verre présents dans les préparations peuvent être trop infimes pour être visibles par l'œil du soignant (même scrupuleux). Cela, peut créer une fausse sensation de sécurité envers la contamination des particules. Ceci est d'autant plus vrai, dans le cas d'émulsions injectables de couleur blanche (propofol, étomidate) qui masque les éventuelles particules de verre.

## 5.3 Méthode

Cette étude sur la contamination s'est déroulée sur une période d'environ 5 mois de mi-janvier à mi-juin 2005.

Elle est composée de 3 phases principales : la phase de récolte, la phase d'analyse (test de stérilité ou analyse des particules) et la phase de lecture des résultats.

### 5.3.1 Phase de récolte

C'est la phase qui a demandé le plus d'efforts de mise en œuvre, car elle a nécessité une bonne synchronisation avec l'emploi du temps des anesthésistes.

#### 5.3.1.1 Modalité de récolte

Pour avoir un échantillonnage représentatif de tous les médicaments préparés dans le service d'anesthésiologie aux HUG, il est important d'analyser les préparations de tous les secteurs d'anesthésie.

Ainsi, pour s'adapter au mieux aux impératifs de chaque secteur un plan de récolte est établi. Chaque jour correspond à un secteur de récolte.

Devant la diversité des lieux de récolte et malgré la volonté d'investiguer le service d'anesthésiologie dans son entier, une sélection des secteurs où la récolte se fait plus aisément et où le volume de médicaments préparés est plus important a été faite.

Les secteurs où la récolte s'est faite systématiquement sont les blocs opératoires de OPERA, du BOU (bloc des urgences), de la pédiatrie, de la gynéco-obstétrique et dans une certaine mesure l'IRM (qui n'est pas un bloc opératoire mais une salle d'investigation).

Les blocs opératoires OPERA et BOU sont deux endroits où la récolte s'est faite presque quotidiennement en raison de l'activité intense qui s'y déroule et de la bonne collaboration avec les aides infirmières chargées d'éliminer les médicaments après les opérations.

Ces dernières, pendant toute la période de récolte, ont systématiquement mis de côté pour l'étude les médicaments restants de l'activité de la journée.

### 5.3.1.2 Echantillons récoltés

Afin d'être au plus proche des conditions pouvant influencer la fabrication de ces préparations, il a été décidé de ne pas faire une étude sur des échantillons préparés artificiellement. L'option choisie a été de récupérer les médicaments préparés mais non utilisés par les différents secteurs de l'anesthésiologie.

Le fait que les médicaments préparés par les anesthésistes ne sont pas toujours utilisés et doivent être jetés après l'intervention, est dû au temps relativement long qu'il faut pour préparer un médicament en cas d'urgence (péjoration des constantes biologiques, diminution de la profondeur de l'anesthésie, réaction inattendue, etc...). Ainsi pour se prémunir contre le manque de médicament durant l'anesthésie, les anesthésistes fabriquent des médicaments en surplus.

Deux types de médicaments doivent systématiquement être préparés pour chaque intervention en raison de l'urgence lors de leurs utilisations. Le premier est l'atropine utilisée en cas de bradycardie (de type bloc de type III, bradyarythmie) et le deuxième est le suxamethonium par exemple, pour produire une relaxation musculaire (souvent pour une intubation à séquence rapide, laryngospasme) lorsqu'un patient présente un estomac plein (risque de fausse route). Ces deux médicaments ne sont pas souvent utilisés et sont donc souvent présents dans les échantillons récoltés.

Les dispositifs retrouvés dans la collecte sont :

- des seringues,
- des flexs
- des « têtes de pression »
- des dispositifs propofol pour l'IRM
- des seringues ketamine-sufentanil pour la pédiatrie





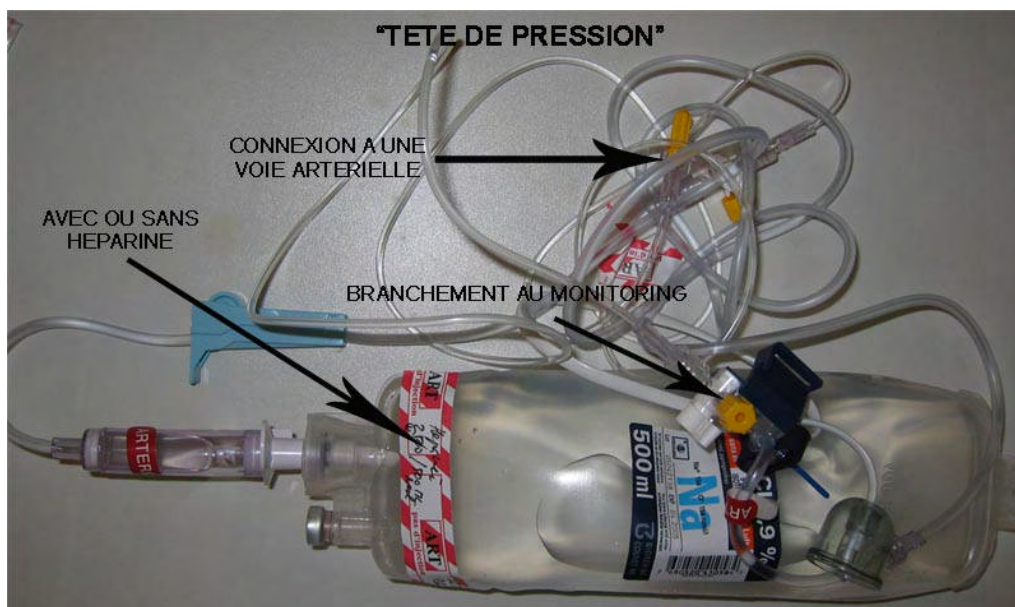
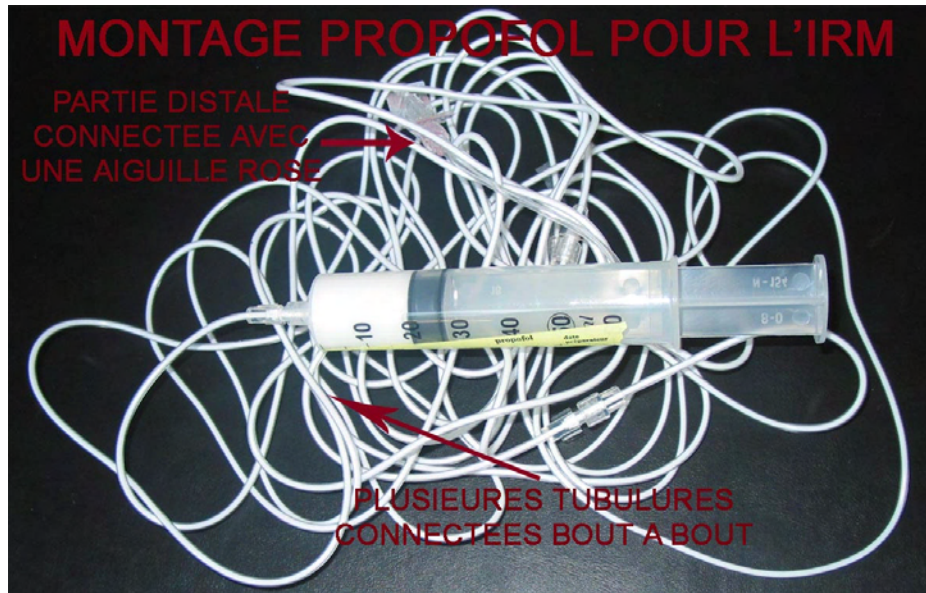




Figure 5.2. Photos des différents dispositifs récoltés

### 5.3.1.3 Sélections des échantillons

Après avoir récupéré ces préparations principalement en fin d'intervention, il est impératif de sélectionner parmi celles-ci lesquelles seront utilisées pour les tests de stérilité.

Les différents critères permettant de déterminer les médicaments acceptés dans l'étude sont inhérents au but de cette étude qui est de déterminer la contamination des médicaments lors de leurs préparations.

Ainsi, les médicaments qui ont été exclus de cette étude sont ceux qui avaient été utilisés durant les interventions et qui pouvaient être contaminés en dehors de la période de préparation des médicaments.

Toutefois cette règle souffre d'exceptions notamment en ce qui concerne les flexs de phényléphrine et d'éphédrine ainsi que le montage de propofol utilisé en IRM, où pour les besoins de l'étude ces objets sont analysés même s'ils ont déjà été utilisés.

D'autres critères d'exclusion sont appliqués, tel un bouchonnage inadéquat, impliquant une rupture potentielle de l'asepsie. Ce bouchonnage, pas forcément des plus adaptés dans le cas des seringues bouchonnées avec des aiguilles, peut évidemment poser des problèmes lors du transport ou lors de toutes autres manipulations pouvant désaxer l'aiguille du bout de la seringue.

#### 5.3.1.4 Etude de la stérilité

L'étude de la stérilité des préparations comprend le test de stérilité et en cas de positif, l'identification du germe.

##### 5.3.1.4.1 Délais autour d'un test de stérilité

Après avoir récupéré les échantillons dans les divers services, un test de stérilité est effectué sur chacun d'eux.

La plupart des médicaments sont préparés le matin, avant les interventions, aux alentours de 7 heures.

Pour diverses raisons pratiques, tous les médicaments sont récupérés en fin de journée ce qui signifie en règle générale la fin des interventions des anesthésistes.

Ce laps de temps est toujours d'environ 10 heures.

Après avoir récupéré les échantillons, il faut les conditionner pour chacun d'eux en test de stérilité. Ceci s'effectue en général dans les 2 h 30 suivant cette récupération.

Ainsi, il est possible d'estimer que le temps entre la préparation et la pratique du test sur ces échantillons est d'environ 12 heures. Temps pendant lequel un microbe contaminant peut se multiplier de manière significative.



#### 5.3.1.4.2 Préparation des tests de stérilité

La préparation de ces tests doit tenir compte principalement de deux contraintes.

La première est l'asepsie, condition nécessaire pour effectuer un test de stérilité, sans quoi les résultats ne sont pas fiables car corrompus par des faux positifs.

La deuxième est l'altération du milieu des préparations et surtout des microorganismes contaminants. Le risque est alors de produire des faux négatifs car le microorganisme ne peut pas se multiplier.

Pour répondre au mieux au besoin d'asepsie, des mesures générales tels un habillement adéquat, un environnement aseptique adéquat et des manipulations aseptiques adéquates, sont nécessaires pour ce test.

##### 5.3.1.4.2.1 Habillement

L'habillement est un élément important qui conditionne les éventuelles contaminations extrinsèques dues à un opérateur face à une préparation qui doit rester stérile. Dans cette étude pour manipuler dans la hotte à flux laminaire horizontale (HFLA), l'opérateur est vêtu d'une charlotte, d'un masque-filtre, d'un sur-habit vert recouvrant la plus grande partie de son corps et d'une paire de gants stériles.

Pendant toutes les manipulations sous la HFLA, l'opérateur désinfectera régulièrement ses gants à l'aide d'une solution hydro-alcoolique de chlorhexidine.

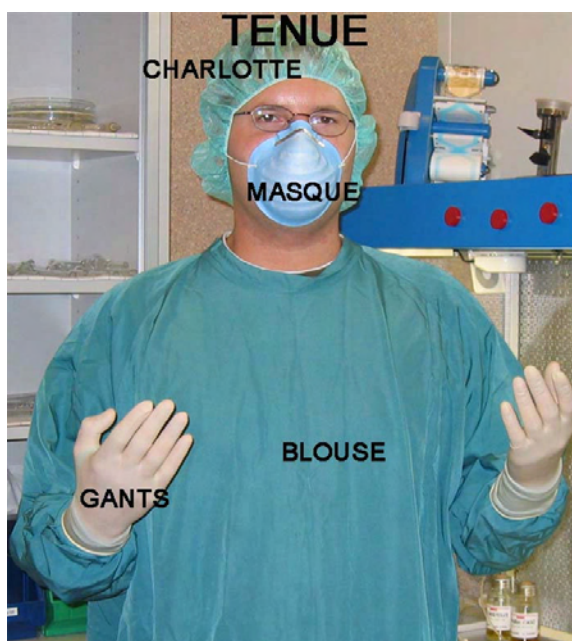


Figure 5.3. Habits pour le test de stérilité

#### 5.3.1.4.2.2 Environnement

Une HFLA placée dans une salle non classée est utilisée pour cette étude. Pour maintenir un niveau de qualité élevé en matière de stérilité dans cette hotte, une désinfection régulière de la surface pendant et après les manipulations est effectuée, ainsi qu'un contrôle périodique régulier de la surface avec des géloses de contact.

Il est à noter, à l'instar de ce qui se fait dans un milieu aseptique classique, qu'avant et pendant les manipulations sous HFLA, chaque objet introduit dans cet environnement est minutieusement désinfecté avec une solution hydro-alcoolique.

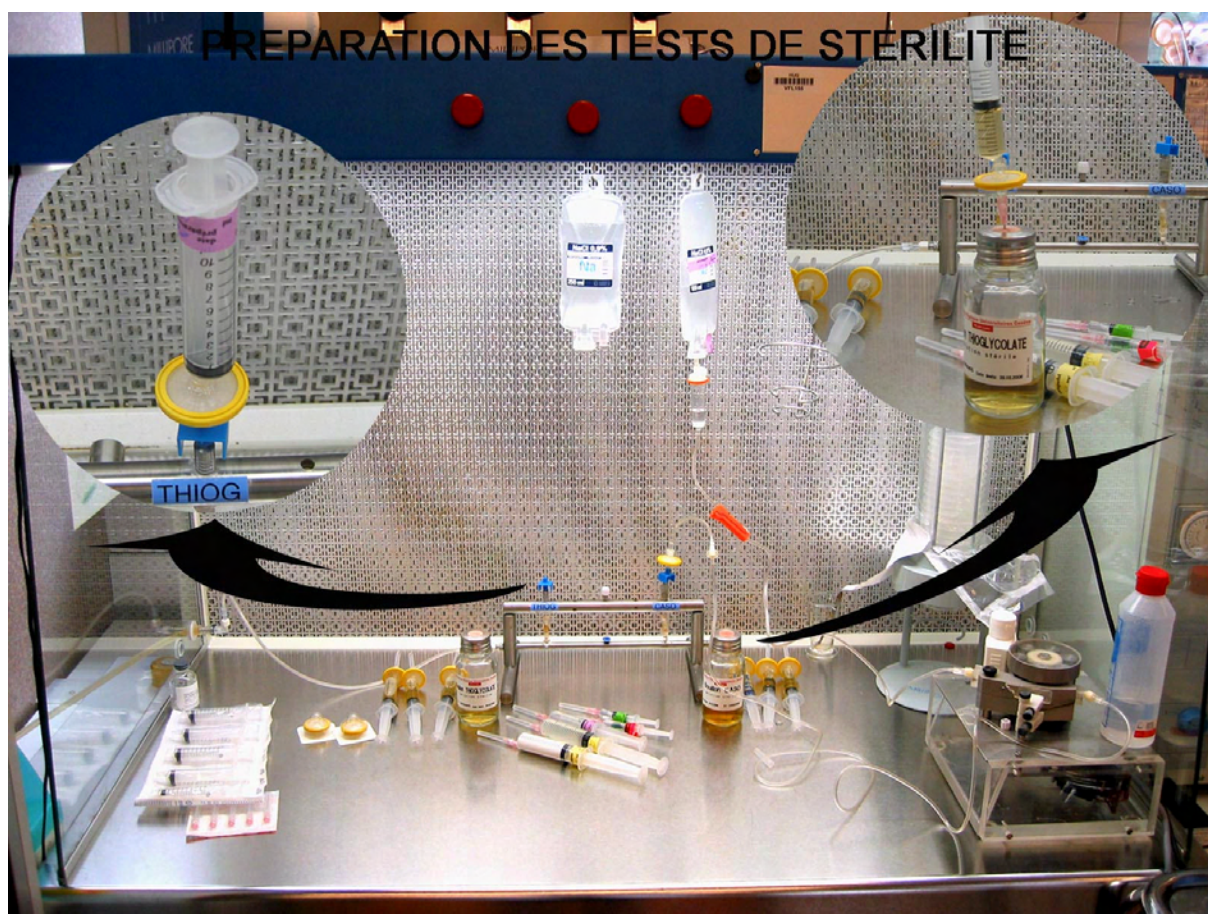


Figure 5.4. Environnement de préparation des tests de stérilité

#### 5.3.1.4.2.3 Manipulations

Les manipulations effectuées lors des tests de stérilité sont celles effectuées classiquement dans un milieu de fabrication aseptique. Comme il a été dit plus haut, un des avantages de ce test de stérilité, est que toutes les manipulations s'effectuent en système « fermé », impliquant une très faible probabilité que l'opérateur introduise de lui-même une contamination dans le système testé.

#### 5.3.1.4.2.4 Procédure face aux différents objets testés

Une fois les objets à tester introduits sous la hotte, commence à proprement parler la préparation du test de stérilité. La marche à suivre utilisée ici s'appuie sur la méthodologie développée par Ing (Ing, Saadi et al. 2003) avec une exception notable, l'utilisation systématique de NaCl 0.9% pour rincer chaque filtre avant le remplissage avec du milieu de culture. Ce rinçage a pour but de nettoyer le filtre de toute substance résiduelle (préconisée par la pharmacopée).

La taille de filtre choisie dans ce test, est de 0.45  $\mu\text{m}$ , car celle-ci suffit amplement à retenir tous les micro-organismes et permet en outre de filtrer des solutions ou des émulsions relativement visqueuses.

Ces filtres sont meilleurs marché que les 0.22  $\mu\text{m}$ , un argument qui peut être significatif du fait du volume de préparations testées dans cette étude.

Ces filtres permettent le passage d'émulsion type H/E sans présenter des problèmes de résistance.

Les manipulations sous la hotte diffèrent un peu si le test de stérilité s'effectue sur un flex et autres objets associés (flexs de phényléphrine, d'adrénaline, tête de pression, montage propofol avec les six tubulures) ou sur à une seringue. Le résultat final sera toujours pour chaque objet deux seringues, l'une remplie de milieu de culture CASO, l'autre remplie de milieu de culture THIO.

#### 5.3.1.4.2.5 Seringues

La première opération est la division du volume de la seringue en deux.

Pour ce faire, le capuchon de l'aiguille de la seringue est enlevé et le volume, divisé par deux, est introduit dans deux seringues de 10ml (par l'intermédiaire de l'aiguille de la seringue à tester) directement dans l'embout des seringues réceptrices.

Lorsque le volume, également réparti dans les deux seringues, est bien ajusté, un filtre de 0.45  $\mu\text{m}$  est adapté à la seringue réceptrice. L'air est ajusté de manière à avoir 5ml d'air dans la seringue destinée au milieu CASO, et 2ml d'air dans la seringue destinée au milieu THIO.

Les deux seringues sont ensuite disposées sur un montage relié à une pompe à vide, qui permet d'aspirer le liquide présent dans les deux seringues (le médicament est sorti de la seringue). Les seringues ainsi vidées restent respectivement remplies de 5 ml d'air pour la seringue CASO et de 2 ml d'air pour la seringue THIO par « l'effet de Bulle », c'est-à-dire l'impossibilité de l'air à s'échapper de la seringue par un filtre étanche et imbibé de liquide. Cet effet est exploité généralement pour tester la fonctionnalité d'un filtre. En cas de filtre non fonctionnel le test n'est pas valable.

À cette étape du test de stérilité, les éventuels contaminants sont retenus dans la seringue par le filtre 0.45  $\mu\text{m}$ .

La prochaine étape est le rinçage des seringues avec du NaCl 0.9%, pour éliminer les éventuelles substances imprégnant le filtre qui pourrait interférer avec le test. Un volume de 20 ml est utilisé pour cette opération.

Ce volume n'a pas été choisi au hasard, il correspond d'une part au volume qu'il faut pour bien nettoyer un filtre après la filtration d'une émulsion injectable (propofol ou étomidate) et d'autre part, il correspond également au volume nécessaire pour rincer toutes substances interférentes (éventuel conservateur ou principe actif bactériostatique) du filtre.

Il est intéressant de noter le côté très pratique et l'élégance de ce test de stérilité. En effet, tout liquide introduit dans la seringue, passe par le filtre 0.45  $\mu\text{m}$  et est donc stérilisé, par cette action, préservant l'intérieur de la seringue de toute contamination. Le NaCl 0.9% bien qu'il soit normalement totalement stérile, pourrait potentiellement être contaminé par une manipulation malencontreuse, est restérilisé par cette opération.



Après cette étape les seringues sont normalement exemptes d'une quelconque substance interférente et sont donc prêtes pour être remplies avec du milieu de culture. Les éventuels microorganismes sont toujours présents et prisonniers dans les seringues.

Finalement, les seringues sont remplies de milieu de culture. Une des seringues est remplie avec le milieu CASO et l'autre avec le milieu THIO. Une aiguille est adaptée sur le bout du filtre de la seringue pour prélever le milieu de culture à travers le septum du flacon du milieu. 5 ml de milieu de CASO sont introduits dans la seringue CASO et 8 ml de milieu THIO sont introduits dans la seringue THIO.

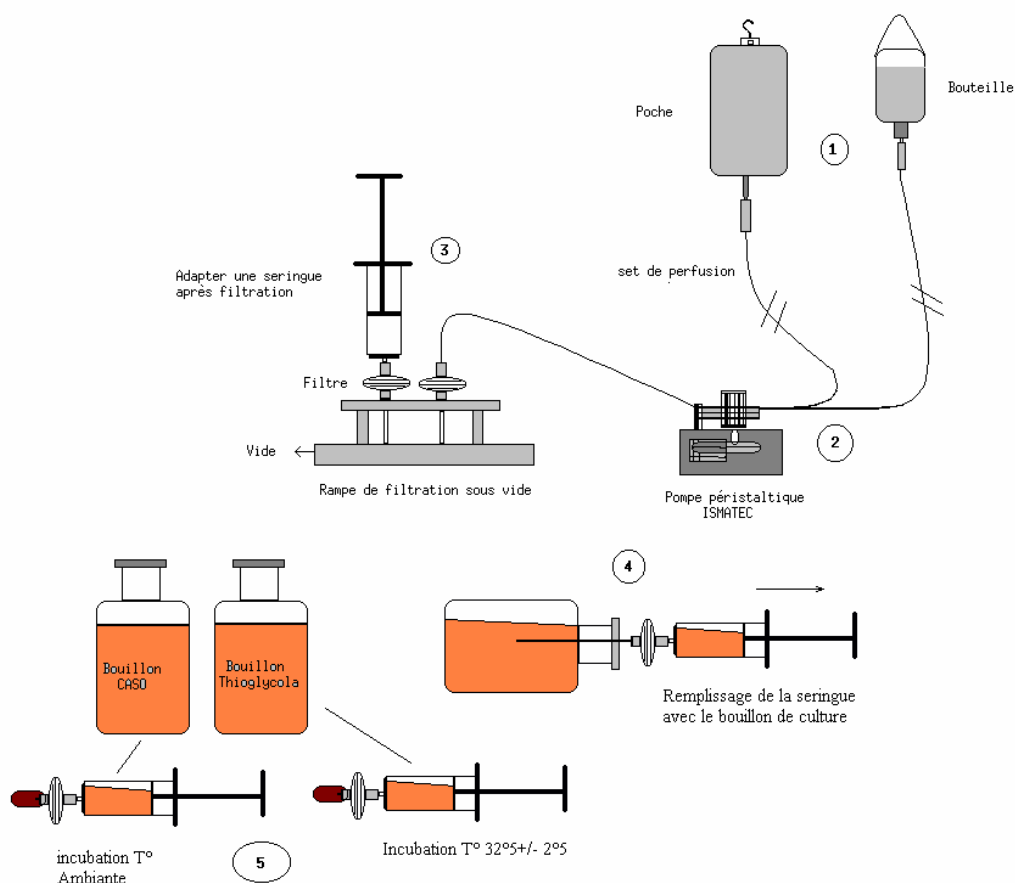


Figure 5.5. Préparation du test de stérilité

Ainsi, la seringue CASO contient 5ml de milieu et 5ml d'air et la seringue THIO contient 8 ml de milieu et 2 ml d'air.

Ces différences de volume d'air, sont dues essentiellement aux conditions qui sont optimales pour le développement des microbes dans un milieu donné.

Le milieu de culture bien que normalement stérile est stérilisé lors de son passage à travers le filtre de la seringue, évitant ainsi une potentielle contamination indésirable du milieu.

Les aiguilles sont capuchonnées et laissées sur le filtre de la seringue. Ensuite, les seringues sont mises à incuber pendant deux semaines, les seringues de type CASO à température ambiante et les seringues de type THIO à 36 °C.



Figure 5.6. Test de stérilité de H. Ing

#### 5.3.1.4.2.6 Les flexs et autres objets associés

La procédure est légèrement différente en ce qui concerne les flexs.

En effet, les volumes sont beaucoup plus conséquents que dans les seringues.

Il faut donc passer directement les volumes sur les filtres. Comme pour les seringues une moitié du volume total doit être passée sur le filtre destiné à la seringue du milieu CASO et l'autre moitié doit être passé sur le filtre destiné à la seringue du milieu THIO.

Pour ce faire, le filtre est tout d'abord adapté au bout de la tubulure de l'objet en question.

Le filtre fixé sur la tubulure de l'objet à analyser est ensuite adapté sur la pompe à vide.

Le volume est ainsi retiré de l'objet et passé à travers un premier filtre pour la moitié du volume. La même opération est effectuée pour un deuxième filtre.

Ce filtre retient les potentiels contaminants qui restent prisonniers dans sa partie supérieure, celle qui sera adaptée à la seringue qui contiendra le milieu de culture.

Ensuite, les filtres sont adaptés à une seringue vide. La suite de la procédure est identique à celle appliquée pour les préparations en seringue. Il y a d'abord rinçage à travers le filtre, suivi du remplissage des seringues par les milieux de culture.

#### 5.3.1.4.3 La phase de lecture des résultats

La phase finale de cette étude, est la lecture des tests de stérilité. Elle consiste à évaluer visuellement chaque test effectué et à déterminer si celui-ci est positif ou non.

La lecture des seringues se fait face à la lumière électrique et l'opérateur doit déterminer contre un témoin de milieu stérile, si le milieu contenu dans la seringue présente un trouble, une opalescence, une forme gélifiée, ou un quelconque changement pouvant signifier un développement microbien dans le milieu de culture.



Figure 5.7. Seringue contaminée

##### 5.3.1.4.3.1 L'identification du germe

Dans le cas où l'échantillon observé est soit réellement contaminé soit montre un effet qui laisserait suggérer une contamination, un test d'identification est effectué sur l'échantillon en question. Ce test, est effectué par le laboratoire central de microbiologie des HUG.

Pour ce faire, une partie du contenu de la seringue estensemencé, sous flux laminaire et avec toutes les précautions aseptiques d'usage, sur une gélose au sang.

Cette gélose est observée après 24 heures, dans le cas où ce milieu montre la formation de colonies (CFU), la contamination est confirmée.

Ensuite, la gélose est envoyée au laboratoire de bactériologie des HUG pour déterminer l'identité des germes contaminants, au niveau de l'espèce.

### 5.3.2 Méthode pour l'identification des contaminations par les particules

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour compter les particules dans une solution. Parmi celles-ci, il y a la méthode avec le comptage optique par obstruction de lumière, le système Hiac/Royco 9064, utilisé dans le cas du développement du CIVAS (chapitre 7) et plus traditionnellement la méthode avec le microscope optique qui a été choisie ici.

La raison principale qui a conduit à ce choix est la nature et le volume de certains des échantillons analysés qui ne permettent pas une détermination avec le système Hiac/Royco 9064. En effet, ce système ne permet pas l'analyse d'émulsion lipidique comme le propofol et l'étomidate et demande en règle générale des volumes supérieurs à 5 ml ce qui pose des problèmes avec certaines seringues (atropine et suxaméthonium en seringue de 2ml, par exemple).

La détermination des particules avec le microscope optique demande, pour éviter des contaminations particulières extérieures, certaines précautions. Un habillement adéquat (gant, charlotte, masque, et blouse propre) et un environnement propre (travail sous une hotte à flux laminaire (HFLA) horizontale) sont utilisés à cet effet.

Pour extraire les éventuelles particules se trouvant dans les seringues ou dans les flexs, les solutions sont tout d'abord passées sur un filtre Millipore type AA 0.8 $\mu$ m relié à une pompe à vide. Le filtre qui retient les potentielles particules est rincé avec de l'eau filtrée afin de dissoudre les éventuels cristaux issus d'une précipitation (principes actifs, NaCl, etc...) et pouvant être confondu avec des particules. Cette procédure permet de réduire le risque d'introduire des artefacts dans les observations.



Figure 5.8. Détermination des particules dans les préparations médicamenteuses en anesthésiologie

## 5.4 Résultats

### 5.4.1 Contamination microbiologique

Sur les 828 seringues/flex investigués pour la contamination microbiologique, 4 préparations se sont avérées positives. Le type de médicament contaminé a été 2 fois le propofol, 1 fois le fentanyl et 1 fois l'atropine. Ces contaminations proviennent toutes de seringues. Ces 4 contaminations ont montré une contamination par la même famille de germe le staphylococcus coagulase négative. Comme cette enzyme est caractéristique du staphylococcus aureus, le germe contaminant doit être un autre staphylococcus comme le staphylococcus epidermidis connu pour être très présents dans flore de la peau humaine (Prescott, Harley et al. 2003).



Figure 5.9. Photo du staphylococcus

Le taux de contamination en anesthésiologie aux HUG est de 0.5%.

Le tableau ci-dessous donne la répartition des contaminations par secteur avec le pourcentage que cela représente par rapport au nombre de préparations testées pour un secteur donné.

Tableau 5.1. Répartition des contaminations par secteur avec leur pourcentage associé

Lieu	Nombre de préparation	Seringue contaminée	Pourcentage %
Opéra	434	propofol atropine	0.46
BOU	198	fentanyl	0.51
Pédiatrie	79	propofol	1.27

La figure ci-dessous montre la proportion de chaque type de préparations testées :

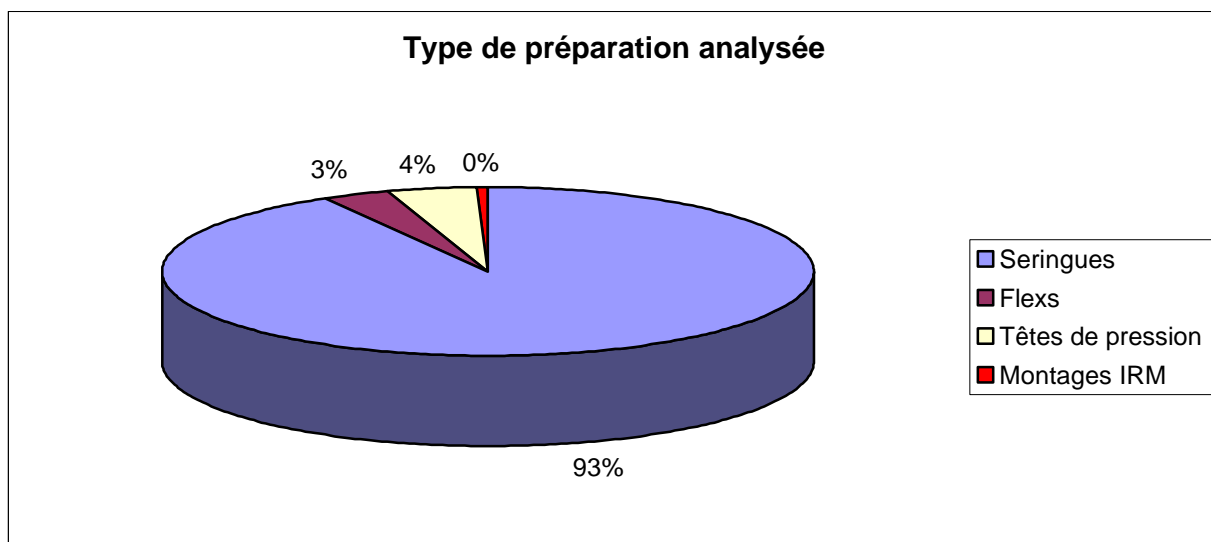


Figure 5.10. Type de préparation testée

La représentation du nombre (%) de préparations récoltées par secteur d'anesthésiologie est montré ci-dessous :

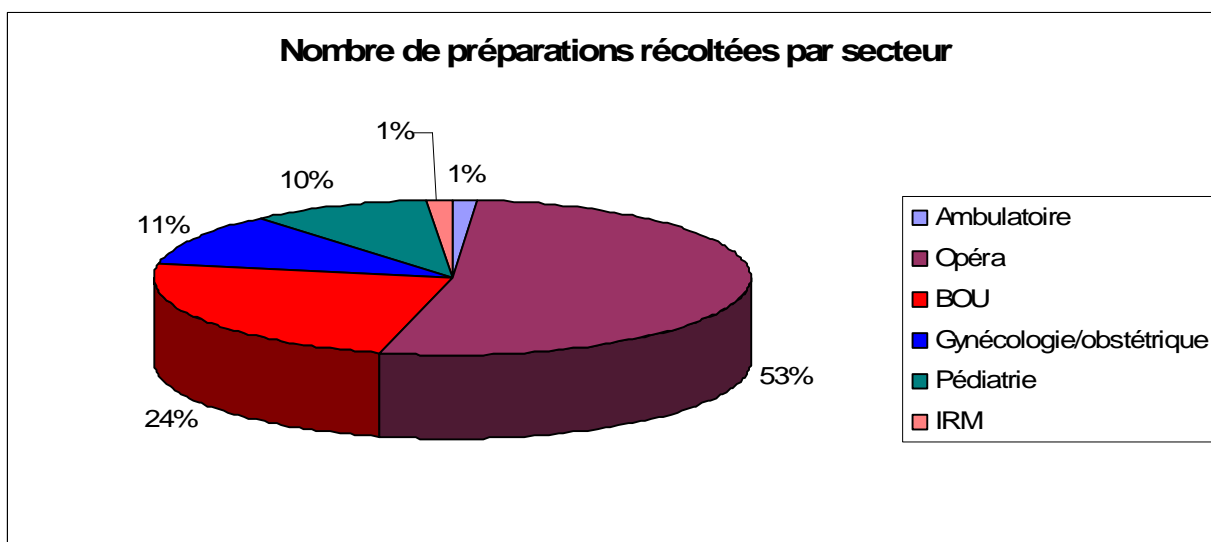


Figure 5.11. Proportion de préparations récolées par secteur

### 5.4.2 Contamination particulaire

Sur un total de 133 préparations médicamenteuses (seringues et flexs), l'étude portant sur la contamination particulaire a montré que 29% de ces préparations étaient contaminées par des particules. Toutefois, aucune de ces préparations n'excède les normes de la pharmacopée pour la teneur particulaire.



## 5.5 Discussion

### 5.5.1 La récolte des préparations médicamenteuses

Le nombre d'échantillons récoltés est significatif et permet de conclure sur le taux de 0.5% de contaminations en anesthésiologie.

La répartition de la récolte s'est effectuée dans plusieurs secteurs représentatifs de l'anesthésiologie pour leurs façons de préparer les médicaments. L'expression du résultat de cette étude sous forme de taux de contamination globale pour l'anesthésiologie semble correcte car la plupart des secteurs de l'anesthésiologie ont été investigués.

Les temps entre les préparations des médicaments et l'analyse de ceux-ci ont été variables car totalement dépendant de la routine des secteurs de l'anesthésiologie. Toutefois, le temps entre la préparation d'un médicament et son analyse importe peu dans le cas d'un test de stérilité.

Une préparation est soit contaminée, soit elle ne l'est pas. Les contaminations obéissent à la loi « du tout ou rien ». Ainsi, si on considère qu'aucune contamination ne survient pendant l'intervalle allant de la préparation du médicament à son analyse, ce délai n'a normalement pas d'influence sur les résultats du test de stérilité.

Cette étude permet de rendre compte du taux de contamination pour les seringues car le nombre d'échantillon est représentatif. Mais il n'est pas possible de conclure sur le taux de contamination des autres dispositifs comme les « têtes de pressions » ou les montages propofol pour l'IRM même si aucune contamination n'a été mise en évidence durant cette étude.

### 5.5.2 Les résultats

Un taux de contamination de 0.5% peut paraître insignifiant. Toutefois, pour bien comprendre son impact, son extrapolation au nombre de seringues préparées en anesthésiologie permet de l'appréhender d'une autre façon.

Aux HUG, en anesthésiologie environ 25'000 anesthésies sont pratiquées par an et pour chacune d'elles 5 seringues en moyenne sont préparées (sans compter les éventuels flex). Cela représente un total de 125000 seringues/flexs préparés par an et donc un nombre de 625 seringues/flexs contaminées par an. Autrement dit, aux HUG en anesthésiologie 2 seringues/flexs par jour seraient contaminés.

Ce taux de contamination est supérieur à celui qui est trouvé chez Driver et coll (0%) mais inférieur à ce qui a été observé dans l'étude de Garfhorst aux soins intensifs (22%). À noter toutefois, que l'étude de Driver et coll est centrée sur un seul service d'anesthésiologie (obstétrique) et se déroule sur une courte période (8 jours) ce qui est certainement moins représentatif que l'étude menée ici sur une période de 5 mois et dans la plupart des services d'anesthésiologie. Le taux de contamination trouvé ici n'est pas non plus directement comparable avec l'étude de Garfhorst qui s'est déroulé dans un autre type de service avec d'autres types de problématiques.

### 5.5.3 Les seringues contaminées

Le type de seringue contaminée est intéressant car dans 50% des cas de contamination on retrouve le propofol. Apparemment malgré le très faible nombre de seringues contaminées, cette étude remet en évidence ce que la littérature exprime à plusieurs reprises, le fait que le propofol est un milieu favorisant la prolifération bactérienne.

Une des autres seringues contaminées est l'atropine. Cette contamination est survenue peu avant l'introduction en anesthésiologie du CIVAS atropine. Ce parallèle entre cette contamination et l'introduction du CIVAS rappelle que les CIVAS constituent un moyen de lutter efficacement contre les contaminations des préparations médicamenteuses.

### 5.5.4 La contamination particulière

Les résultats concernant la contamination particulière sont de l'ordre de 1 tiers de préparations contaminées par des particules. Mais comme ces contaminations sont en dessous des limites préconisées par la pharmacopée, elles ne sont pas préoccupantes.

## 5.6 Conclusion

Cette étude a montré qu'aux HUG en anesthésiologie que 2 seringues ou poches par jour sont contaminées par un microbe et sont ensuite potentiellement administrées à un patient.

Toutes les seringues analysées sont conformes aux prescriptions de la pharmacopée PH Eur 4 en ce qui concerne la contamination particulaire.

## 5.7 Perspective

Pour cette étude, plusieurs perspectives peuvent être imaginées. Par exemple, il pourrait être utile de focaliser la suite de cette étude sur certains types de préparations comme : les têtes de pression, le dispositif propofol avec la grande tubulure pour lesquels un nombre significatif d'échantillons n'a pas pu être atteint durant ce travail.

Une autre possibilité serait de continuer cette étude en récoltant des préparations médicamenteuses dans d'autres secteurs de l'anesthésiologie qui ont été moins concernés par cette étude (ambulatoire) voire n'ont pas été concernés du tout (ophtalmologie, neurologie).

Une étude similaire pourrait être entreprise aux soins intensifs.

## 6 INCOMPATIBILITES AVEC L'EMULSION DE PROPOFOL

### 6.1 Introduction

Trois raisons ont amené à étudier plus particulièrement l'émulsion de propofol.

La première raison concerne la massive utilisation du propofol dans le service d'anesthésiologie des HUG. Ce produit est utilisé lors d'inductions et lors du maintien de l'anesthésie générale.

Or, dans certains cas, le propofol peut être administré avec d'autres médicaments sur une même voie intraveineuse. Cette façon de faire peut produire des incompatibilités entre cette émulsion et les autres médicaments.

La deuxième raison fait suite à l'observation de pharmaciennes actives aux soins intensifs (Dr Sautter pour les HUG et Mme Delaloye pour le CHUV) qui, au cours de leurs visites dans ces services, ont noté la présence fréquente du propofol.

Dans un contexte de soins intensifs, les patients reçoivent un grand nombre de médicaments, dont certains sont administrés sur la même voie veineuse que le propofol. La même problématique d'incompatibilité qu'en anesthésiologie peut apparaître.

Ces patients, du fait de leur état, restent souvent relativement longtemps dans ce service. Ceci impose que tout médicament qui leur est administré ne soit pas une source de risque supplémentaire. Le propofol qui leur est administré ne peut faire exception à la règle.

Cependant, ces deux pharmaciennes ont souvent reporté une administration simultanée du propofol avec du magnésium sur la même voie (pour prévenir certains troubles du rythme cardiaque). Ce dernier point amène la troisième raison motivant cette étude. Le magnésium est un cation divalent qui, peut en théorie déstabiliser une émulsion. Ce fait a été observé dans la pratique par certains soignants. Toutefois, selon les références habituelles traitant du sujet (Trissel 2003; King 2005) le magnésium (à une certaine concentration et dans certaines conditions) est déclaré parfaitement compatible avec le propofol. Pour comprendre et pour donner des directives appropriées aux soignants il est important d'éclaircir ce point.

Ces trois points soulignent l'importance que revêt la compréhension des incompatibilités du propofol avec d'autres médicaments. Les références habituelles (Trissel 2003; King 2005) sur les incompatibilités s'appuient sur des études qui se focalisent sur l'incompatibilité des principes actifs entre eux.

Mais les incompatibilités potentielles des médicaments avec la forme galénique du propofol, n'est pas suffisamment étudiée.

A la différence de la plupart des autres médicaments parentéraux, le propofol est caractérisé par sa forme galénique particulière : l'émulsion.

L'émulsion est, un système thermodynamiquement instable, ce qui signifie que son équilibre interne est relativement fragile et peut se déstructurer facilement si les caractéristiques du milieu sont changées. Ceci, comme il sera expliqué plus loin, ne serait pas sans incidence sur la santé.

Les conséquences d'une rupture de ce type d'émulsion sont toutes autres pour un patient recevant un tel médicament par voie parentérale, que pour un patient utilisant une émulsion pour une application topique ou par voie orale.

Toutes ces raisons justifient de mener cette étude. Toutefois, cette dernière est relativement complexe à mettre en œuvre. La raison principale, est la difficulté de connaître à l'avance les paramètres à examiner pour rendre compte d'une incompatibilité médicamenteuse dans un système complexe telle une émulsion de propofol et l'absence de test bien établi pour la mesure de cette forme d'incompatibilité. C'est pourquoi il a été décidé de faire de cette étude une étude pilote qui aura pour but d'établir ces paramètres et une méthodologie pertinente en vue d'effectuer ensuite une étude de plus grande envergure.

## 6.2 Chimie du propofol

Pour bien appréhender la galénique du propofol, il est important de souligner quelques caractéristiques chimiques particulières du propofol.

La structure chimique du propofol est un diisopropyl 2,6-phénol :

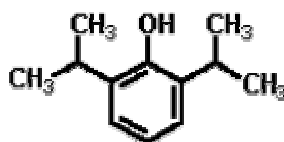


Figure 6.1. Structure chimique du propofol

### 6.2.1 Phénol donneur d'électron

Le propofol est un phénol donneur d'électron ce qui implique que cette molécule est réductrice (Farinotti 1994). Son potentiel d'oxydoréduction est proche de 0.6 V. Un contact de cette molécule avec de l'oxygène risque de la dégrader en 2 produits, une quinone et un dimère de couleur jaune (ceci explique la couleur légèrement jaunâtre que l'on peut observer dans des seringues de propofol préparées longtemps à l'avance).

### 6.2.2 Lipophilie

Comme la plupart des anesthésiques, le propofol pour pénétrer dans le système nerveux et passer la barrière hémato-encéphalique doit être lipophile.

Son coefficient de partage octanol-eau est élevé (15 à pH = 7,4).

Le propofol est peu soluble dans l'eau à pH physiologique, comme il sera développé plus loin, c'est la raison pour laquelle ce principe actif est formulé en émulsion.

## 6.3 Galénique du propofol

Le propofol est une émulsion de type huile dans eau (H/E). Le propofol en tant que principe actif est incorporé dans une phase huileuse de type Intralipid® qui est elle-même dispersée dans l'eau.

Cette émulsion est constituée d'huile de soja, de dérivés de la lécithine (voir plus bas), de glycérol (pas toujours), d'eau pour injectable et, selon la spécialité elle peut comporter de l'EDTA ou du metabisulfite de sodium.

La stabilité de l'émulsion repose principalement sur les charges négatives des lécithines disposées autour des gouttelettes lipidiques dispersées. Ce mécanisme sera expliqué en détail plus loin.

### 6.3.1 Caractéristiques des adjuvants

Comme expliqué plus haut, le propofol s'oxyde facilement. Des adjuvants antioxydants comme l'EDTA et le metabisulfite de sodium sont utilisés pour contrer cet effet (Veber 1994; Trissel 2003). Ces 2 adjuvants sont aussi utilisés pour leurs faibles propriétés antibactériennes (Kibbe 2000).

### 6.3.2 Stabilité du propofol

#### 6.3.2.1 Stabilité chimique

En raison de la propriété réductrice du propofol et donc de sa sensibilité à l'oxygène, le conditionnement et la conservation de ce produit doivent se faire sous azote.

#### 6.3.2.2 Stabilité microbiologique (Haberer 1994; Veber 1994)

Le risque d'incompatibilité avec les molécules oxydantes fait que la formulation de l'émulsion de propofol doit exclure tous les conservateurs antimicrobiens traditionnels. La stérilité ne peut être maintenue que par l'intégrité du récipient final.

Ceci est la première raison qui fait du propofol un médicament à risque face aux contaminations microbiologiques.

La deuxième raison étant le milieu lipidique de l'émulsion propice à la croissance microbienne.

Lors de l'utilisation de ce produit, il est donc impératif de maintenir une asepsie stricte.

### 6.3.3 Incompatibilité du propofol avec d'autres médicaments

#### 6.3.3.1 Généralité

Outre les problèmes dus à sa stabilité chimique et microbiologique, le propofol pose quelques problèmes d'incompatibilités physico-chimiques. Ces incompatibilités peuvent être considérées de deux manières. Soit le propofol est considéré en tant que molécule produisant une incompatibilité avec un autre principe actif, soit il est considéré en tant que forme galénique produisant une incompatibilité avec un autre principe actif. C'est ce dernier point qui va faire l'objet de la présente étude.

Dans l'ouvrage de référence habituel (Trissel, Gilbert et al. 1997; Trissel 2003) traitant des incompatibilités des médicaments injectables, la méthode utilisée pour mettre en évidence les incompatibilités ne tient pas entièrement compte de la compatibilité des principes actifs par rapport à la forme galénique du propofol. Les observations faites par les auteurs de ces articles se limitent à signaler si l'émulsion se sépare ou pas.

Or, il est également important de mettre en évidence si la taille des globules grandit au cours du temps lors d'un contact de l'émulsion avec un autre principe actif. En plus de souligner l'action de déstabilisation de l'émulsion par un autre principe actif, l'observation de la taille des globules permet de réfléchir sur l'impact clinique que pourrait avoir une préparation possédant des globules huileux de grandes tailles (notamment supérieures à 5•m).

#### 6.3.3.2 Causes d'incompatibilités avec l'émulsion

Comme indiqué ci-dessus, la lécithine est un élément clé de la stabilité de l'émulsion de propofol, ainsi tout médicament déstabilisant les charges de celle-ci est susceptible de casser l'émulsion de propofol.

Plusieurs incompatibilités sont rapportées dans la littérature (Trissel 2003). Parmi celles-ci certaines sont prévisibles en raison de la charge positive de ces molécules (aminoglycoside, certains curare, calcium,). Par exemple, des études montrent des incompatibilités qui conduisent au crémage après 24h avec des cations trivalents et divalents, tel le  $Ca^{++}$  à une concentration de 7mM (Puisieux and Seiller 1983).



Les composés avec des pH en-dehors de l'intervalle 6 à 9 risquent d'induire des instabilités dans l'émulsion (voir ci-dessous).

D'autres incompatibilités avec des médicaments oxydants ou comportant des additifs oxydants peuvent être pronostiqué de provoquer des incompatibilités avec le propofol. Ceci en raison de réactions d'oxydo-réduction qui transforment le propofol en produits de dégradations. Ces produits agissent ensuite comme des facteurs d'instabilités susceptibles de casser l'émulsion.

Les incompatibilités des ouvrages de références (Trissel 2003) sont issues, en général, d'expériences sur le Disoprivan® les résultats ne peuvent pas toujours de manière absolue être extrapolés aux génériques. Dans cette expérience le Disoprivan® est également le produit de référence choisit (voir ci-dessous).

### 6.3.4 Compatibilités

#### 6.3.4.1 Avec le contenant (Farinotti 1994; Micromedex 2004)

Le conditionnement en flacon de verre de type I donne une bonne stabilité et est le contenant communément utilisé sur le marché pour le propofol.

Le plastique diminue la stabilité de l'émulsion, et selon une étude, cette instabilité a été montrée significative après 2 jours.

Une absence d'adsorption sur les bouchons en bromobutyle ainsi qu'entre le bouchon et l'émulsion lipidique a été montrée.

#### 6.3.4.2 Avec les seringues (Bailey 1991; Farinotti 1994)

La compatibilité du propofol avec des seringues qui ne sont pas en verre est importante à connaître, en raison du nombre important de préparation de propofol effectuée dans ces contenants.

Une étude portant sur des seringues de 20 et 50 ml en polypropylène (PP) ou en PP/PE (polyéthylène) a montré plusieurs résultats intéressants.

Un modèle statique (seringue de 20 et 50 ml sur 24h) et un modèle dynamique (seringue de 50ml, 4h de repos puis 20h de perfusion à 2ml/h) ont été mis œuvre. Les résultats de cette étude montrent une perte inférieure à 5% de propofol sans apparition de produit de dégradation et sans modifications des caractères de l'émulsion. L'auteur avance l'hypothèse d'une adsorption avec ou sans diffusion dans les matériaux plastiques.

#### 6.3.4.3 Avec les nécessaires à perfusion (Bailey 1991; Farinotti 1994)

Une étude réalisée avec des dilutions de Disoprivan® à 20% dans du G5% montre que le propofol dilué s'adsorbe (voire diffuse) dans les tubulures en PVC et, que par conséquent, en mode statique (en laissant « stagner » le propofol) une perte de 31 à 35 % survient après 2h.

En mode dynamique (en faisant circuler le propofol dans les tubulures) une perte de 8% est objectivée après 2h.

Ceci montre la dépendance de l'adsorption-diffusion avec la vitesse de perfusion et rend attentif lors de l'utilisation du propofol avec du matériel en PVC (poches les tubulures).

#### 6.3.5 Les émulsions (Denoël, Jaminet et al. 1981; Florence and Whitehill 1982; Puisieux and Seiller 1983; Schubert and Armbruster 1992; Hir 1997)

Le but d'une formulation sous forme d'émulsion peut être :

- le contrôle de la libération du principe actif
- de fabriquer des crèmes en dermatologie et en cosmétologie
- de formuler des liquides insolubles dans une phase aqueuse etc...

C'est cette dernière raison qui explique la formulation du propofol sous forme d'émulsion.

##### 6.3.5.1 Caractéristiques des émulsions

Les émulsions sont des formes galéniques qui sont classées dans les systèmes dispersés. Elles sont composées d'un système hétérogène constitué de deux liquides non miscibles, l'un étant dispersé dans l'autre sous forme de gouttelettes appelées aussi globules. Le diamètre de ces derniers est généralement supérieur à 0.1  $\mu\text{m}$ .

Ces systèmes sont thermodynamiquement instables. Leur instabilité provient de la tendance de tout système à la dépense minimum d'énergie. Dans ce cas-ci, l'énergie concernée est l'énergie libre de surface, dépendant de la dispersion mécanique de la phase discontinue dans la phase continue.

La manifestation principale de cette instabilité est la tendance à la fusion des globules entre eux (coalescence) qui permet la diminution de la surface interfaciale huile-eau, (l'énergie d'interface).

Sans intervention ou sans adjonction d'aucune sorte (émulsionnant, stabilisant), la tendance de cette fusion est de produire deux phases non miscibles.

Ces produits stabilisants ne servent qu'à lutter contre cette tendance mais à long terme, une émulsion montre toujours une augmentation de la taille des globules.

#### 6.3.5.2 Types d'émulsion

Les émulsions sont composées d'une phase aqueuse, d'une phase huileuse, et d'un émulgateur qui permet la cohésion entre ces deux phases :

- Une émulsion eau dans huile (E/H ou W/O pour « water in oil »,) est composée d'une phase aqueuse dispersée dans une phase huileuse.
- Une émulsion huile dans eau (H/E ou O/W pour « oil in water »,) est composée d'une phase huileuse dispersée dans une phase aqueuse.

Les particules du liquide divisé constituent la phase dispersée ou interne, et le liquide au sein duquel les gouttelettes sont dispersées représente la phase continue ou externe.

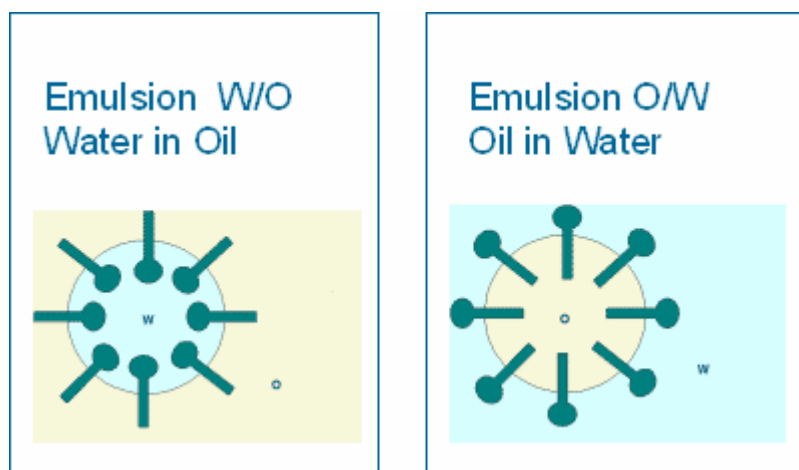


Figure 6.2. Types d'émulsion

### 6.3.5.3 L'instabilité des émulsions

L'instabilité est la tendance normale des émulsions et elle est caractérisée par différents états.

#### 6.3.5.3.1 Processus réversibles

Le crémage et la sédimentation de la phase dispersée sont dus à la différence de densité entre la phase dispersée et la phase dispersante.

La vitesse du crémage et de la sédimentation est suit la loi de Stokes. Le crémage ou la sédimentation se traduisent par le rassemblement des globules vers le haut ou respectivement vers le bas du récipient considéré.

La floculation qui provient de l'association des gouttelettes en floculats est caractérisée par l'état de proximité des gouttelettes qui ne sont alors stabilisées que par un mince film de phase dispersante et de stabilisant. Cet état ne conduit pas nécessairement à la coalescence.

La floculation, le crémage et la sédimentation sont réversibles, notamment si l'émulsion est redispersée par agitation.

#### 6.3.5.3.2 Processus irréversibles

Les 3 états suivants sont irréversibles et mènent à la rupture de l'émulsion.

La coalescence est un procédé irréversible de fusion des globules dont le résultat est la rupture du film situé entre la phase continue et la phase dispersée.

L'inversion de phase est un phénomène par lequel des émulsions, contenant une grande quantité de phase dispersée, peuvent s'inverser et faire que cette phase devienne dispersante.

Le mûrissement d'Oswald est un état irréversible caractérisé par la formation de grosses gouttelettes au détriment des petites.

#### 6.3.5.3.3 La rupture de l'émulsion

La phase initiale de déstabilisation d'une émulsion est le crémage, pendant laquelle les charges électriques sur les gouttelettes de l'émulsion sont réduites impliquant la migration de ces globules à la surface de l'émulsion.

Il se produit dans l'émulsion un changement dans son homogénéité. Conformément à la loi de Stokes, la migration ascendante des gouttelettes huileuses est la conséquence de la densité inférieure de la phase huileuse dispersée, par rapport à la phase continue aqueuse. Cela crée un état d'accumulation où se produit la floculation entre globules. Ces premiers processus d'instabilité sont généralement réversibles.

Une fois que ces gouttelettes fusionnent ensemble (coalescence), il y a formation de gouttelettes de taille supérieure. A partir de cette limite, le changement dans l'émulsion est irréversible et entraîne l'instabilité physicochimique de l'émulsion, et peut amener sa destruction complète.



Figure 6.3. Rupture de l'émulsion de propofol

#### 6.3.5.4 Les émulsionnants

Pour stabiliser une émulsion, il faut utiliser des émulsionnants. Il existe trois types d'émulsionnants permettant de maintenir le degré de division de ces systèmes par la formation de film autour des gouttelettes :

- Les hydrocolloïdes (ou quasi-émulsionnants), agissent en augmentant la viscosité de la phase continue.
- Les produits solides, finement divisés et s'adsorbant à l'interface des deux phases (par exemple bentonite, trisilicate de magnésium, charbon, graphite).
- Les tensio-actifs (émulsionnants vrais, agents de surface, surfactifs, émulseurs) permettant un arrangement en monocouche à l'interface en diminuant ainsi la tension interfaciale et augmentant la stabilité.

Ce dernier type d'émulsifiant est le plus répandu dans les émulsions lipidiques injectables.

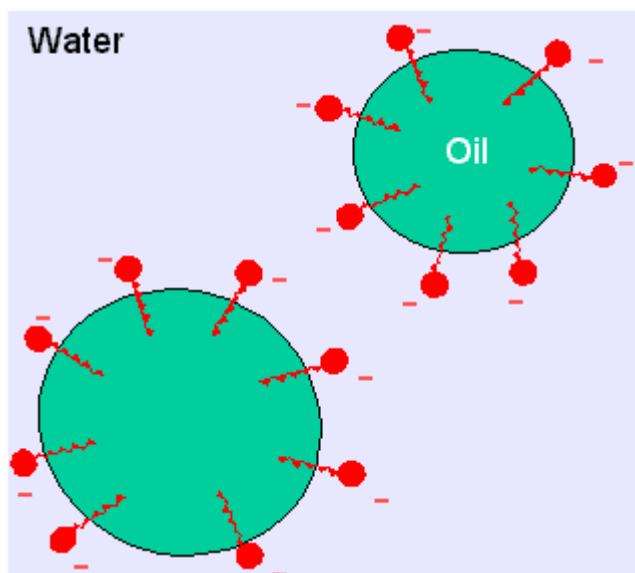


Figure 6.4. Disposition des tensio-actifs dans une émulsion

#### 6.3.5.4.1 Le HLB (Hydrophilie Lipophilie Balance)

Les tensio-actifs possèdent une valeur de référence qui met en évidence leur hydrophilicité, appelée HLB intrinsèque.

Cette notion de HLB est fort utile en pratique car elle permet de construire des émulsions en déterminant le HLB critique d'une émulsion par la fabrication une série d'émulsion de HLB croissant et en trouvant celles qui tiennent le mieux à la centrifugation.

Cette valeur optimale pour une émulsion donnée, définit en général les émulsions avec la phase interne les plus fines et par extension les systèmes les plus stables.

Les émulseurs lipophiles possèdent un HLB de 3 à 7, alors que les émulseurs hydrophiles possèdent un HLB compris entre 7 et 16.

## 6.3.5.4.2 Le Potentiel Zéta

La charge effective d'un globule suspendu dans l'eau peut différer de sa charge réelle du fait des ions en solution, de signe opposé, qui adhèrent plus ou moins fermement au globule.

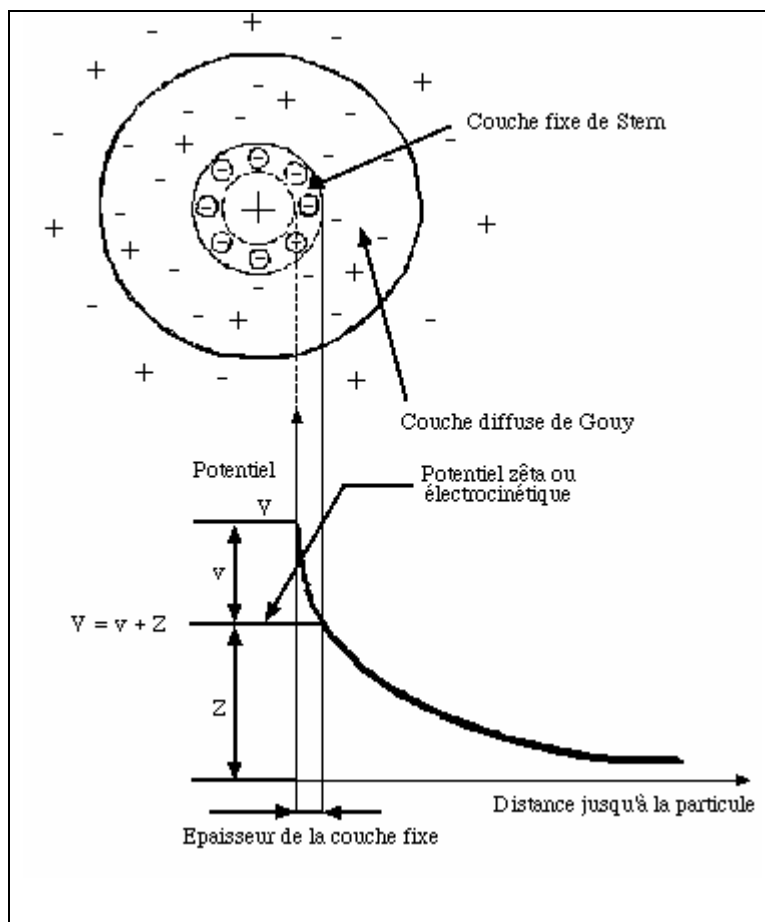


Figure 6.5. Double couche et potentiel zéta. Cas d'un globule chargé positivement

Les ions les plus proches du globule  $y$  sont fortement retenus par attraction électrostatique. Ils constituent la couche fixe ou adhérente ou couche de Stern, qui se déplace avec le globule, abaisse sa charge réelle, et forme autour de lui une sorte d'écran protecteur (voir la figure 6.5).

La concentration de ces ions diminue rapidement quand on s'éloigne de la particule. Il existe une deuxième couche diffuse ou couche de Gouy, qui n'adhère pas à la particule, mais qui forme un nuage autour d'elle, s'estompe et devient nulle à une certaine distance de la particule. Dans un champ électrique, ces ions, de signe contraire à celui de la particule, sont attirés par cette dernière, mais sont attirés également par le pôle opposé. Cette couche freine donc le mouvement électrophorétique (migration de particules colloïdales à l'intérieur de la solution, sous l'effet d'un champ électrique).

Ainsi, la charge effective tient compte, d'une part, de la couche fixe et d'autre part, de la couche diffuse .

Le potentiel zêta correspond au point où commence la couche diffuse (c'est-à-dire à l'extérieur de la couche fixe). Il est dû non pas à la charge réelle, mais à la charge effective de l'ensemble (particule + double couche). Inversement, c'est cette charge effective (et, par conséquent, le potentiel zêta) qui détermine la mobilité de la particule, ainsi que sa stabilité vis-à-vis de la coalescence. Toutes perturbations de ce potentiel par l'ajout d'un médicament chargé peut donc déstabiliser l'émulsion.

### 6.3.6 Les émulsions lipidiques injectable (Denoël and Jaminet 1974; Puisieux and Seiller 1983; Hir 1997; Driscoll, Dunbar et al. 2003)

#### 6.3.6.1 Particularités des émulsions injectables

En plus de la particularité de la forme galénique, les émulsions injectables possèdent quelques particularités sur le métabolisme qui font d'elles des médicaments injectables vraiment à part.

Tout d'abord, elles fournissent une source d'énergie non négligeable à l'organisme, le pouvoir calorique des lipides est de 9 kcal/g contre 4 kcal/g pour les glucides. Cet effet, doit être pris en considération lors de l'utilisation du propofol au long cours (soins intensifs).

Ensuite, il faut savoir que les lipides perfusés par l'intermédiaire de ces émulsions ne sont retrouvés ni dans les urines, ni dans les fèces, ce qui permet de penser qu'ils sont soit utilisés en totalité, soit stockés.

Enfin, il semble que ces lipides ne soient pas métabolisés comme des lipides normaux exogènes ou endogènes.

#### 6.3.6.2 Composition des émulsions injectables

Les émulsions lipidiques injectables sont généralement constituées d'huiles végétales purifiées dispersées dans l'eau grâce à des émulsionnants naturels ou synthétiques.

Ces émulsions H/E n'ayant pas d'effet osmotique, différents produits tels que le glycérol, le sorbitol, le xylitol ou le glucose peuvent être ajoutés afin de les rendre isotoniques.



#### 6.3.6.2.1 La phase huileuse

Le véhicule principal, l'huile, provient à l'heure actuelle des huiles végétales obtenues à partir de graines de cotonnier (malvacées), soja (légumineuses), de sésame (pédaliacées) et d'olive (oléacées).

Ces huiles de composition chimique complexe sont essentiellement formées de triglycérides divers, d'une forte proportion d'acides polyinsaturés essentiels en n-6 et n-3 (acide linoléique et linolénique pour l'huile de soja et acide linoléique seulement pour les autres).

Après purification, elles sont débarrassées de la majorité des acides gras libres, des phospholipides, des stérols et des tocophérols (souvent réajoutés ensuite car ils sont utiles pour leurs propriétés antioxydantes).

Dans les émulsions de propofol c'est l'huile de soja qui est généralement utilisée.

#### 6.3.6.2.2 La phase aqueuse

L'eau pour injectables (eau PPI) stérile et exempte de pyrogène est utilisée.

#### 6.3.6.2.3 L'émulsionnant

L'émulsionnant dont le choix est crucial dans ce type de préparation, doit permettre l'obtention d'émulsions stables et bien tolérées par l'organisme.

Ainsi, pour ce type de composés, il est important que les globules lipidiques qu'ils forment soient les plus proches de composés physiologiques (chylomicrons) et qu'eux mêmes soient métabolisés dans l'organisme en dérivés non toxiques.

Dans les préparations commerciales, les meilleurs candidats (naturels) utilisés sont les lécithines d'oeuf et celles de soja (hydrogénées ou non) et les copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène (synthétique).

Les lécithines sont particulièrement intéressantes, car ce sont les émulsionnants utilisés dans les formulations de propofol.

#### 6.3.6.2.4 Les lécithines

Un changement clé des premières formulations de propofol instables et associées à des toxicités a été l'utilisation de lécithine naturelle comme agent émulsionnant. Ce nouvel agent s'est avéré être non toxique et très efficace comme surfactant d'émulsions parentérales.

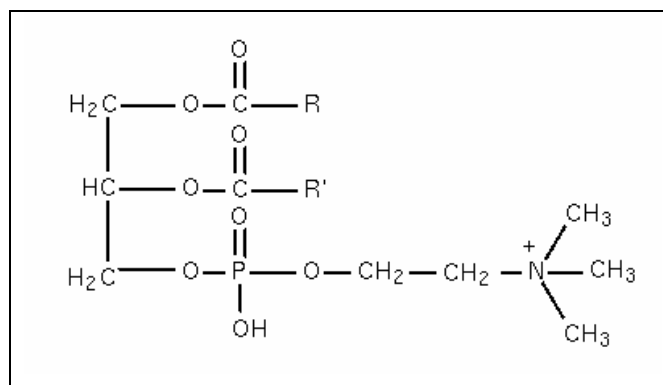


Figure 6.6. Formule de la lécithine

##### 6.3.6.2.4.1 Composition chimique

Les lécithines sont des glycérophospholipides (ou glycérophosphatides), cela signifie que ces lipides sont composés outre d'acides gras et du glycérol, de l'acide orthophosphorique sous forme d'acide glycérophosphorique.

Il existe principalement deux lécithines : celle de soja et celle d'œuf.

L'émulsion de propofol utilise des dérivés de la lécithine d'œuf, les phosphatides d'œuf.

En effet, une meilleure résistance des émulsions est observée si elles sont préparées avec des phosphatides naturels plutôt qu'avec de la lécithine pure.

En outre, la toxicité moindre de la lécithine d'œuf par rapport à celle de soja fait que les émulsions injectables commercialisées sont plus souvent composées des dérivés des lécithines d'œuf.

##### 6.3.6.2.4.2 Charge sur les lécithines

Cet émulateur amphotère comporte à la fois une charge positive due à la fonction basique (ammonium quaternaire) de la choline et une charge négative due à la fonction orthophosphorique.

L'attribut principal capable de donner cette grande stabilité à l'émulsion parentérale est la charge négative communiquée aux surfaces des gouttelettes d'huile par les phospholipides chargés négativement et communiquant ainsi une charge négative nette (potentiel zeta), aux gouttelettes individuelles. Ceci permet la répulsion électrostatique par une action mutuelle entre gouttelettes voisines et confère ainsi la stabilité physicochimique à l'émulsion.

Cette charge superficielle électrostatique se trouve idéalement dans la gamme de -30 à -50 mV (Driscoll, Etzler et al. 2001). La zone d'instabilité du potentiel zéta se situe entre -25mV et 25mV (Washington, Chawala et al. 1989).

Comme déjà relevé plus haut l'ajout d'un médicament chargé dans l'émulsion amènerait une instabilité dans l'émulsion par changement dans cette gamme de potentiel.

#### 6.3.6.3 Particularités propres aux émulsions injectables

Tout d'abord, ces émulsions ne doivent pas présenter de signe de séparation de phase et doivent avoir un aspect uniforme après agitation.

Selon la pharmacopée Européenne 4 et de récentes révisions de l'USP (2003), les émulsions lipidiques injectables doivent être en phase externe aqueuse, exemptes de pyrogènes, stériles et dans la mesure du possible isotoniques au sang.

##### 6.3.6.3.1 Diamètre des globules

Les préparations injectables pour perfusion ne doivent pas être additionnées de substances antimicrobiennes, sauf exception justifiée, et le diamètre des globules de la phase dispersée ne doit pas dépasser 5  $\mu\text{m}$  (Hir 1997; Driscoll, Etzler et al. 2001; USP 2003).

Cette valeur a une signification physiologique. Les plus petits des vaisseaux sanguins de l'organisme, tels les capillaires, ont des diamètres compris entre 4 et 9  $\mu\text{m}$ .

Ainsi, les globules de taille supérieure à 5  $\mu\text{m}$  auraient la possibilité de produire un effet obstructif sur ces petits vaisseaux, avec toutes les conséquences néfastes dues à cette situation sur l'être humain (embolie).

Dans la majorité des émulsions injectables commerciales la taille des gouttelettes de lipide est inférieure à 0.5  $\mu\text{m}$  (Driscoll, Etzler et al. 2001).

L'instabilité d'une émulsion se traduit (entre autre) par un grossissement du diamètre globulaire. Ce grossissement dépend du pH, de la température, de la quantité de triglycérides émulsionnés, du rapport triglycéride/phospholipide (TG/PL), et de la force ionique.

D'une manière générale, le meilleur rapport (TG/PL) se situerait entre 20/0.6 et 20/2.1 pour l'huile de soja et la lécithine d'œuf.

#### 6.3.6.3.2 Le pH facteur d'instabilité

En 30 ans d'histoire d'utilisation des émulsions lipidiques injectables, tous ces médicaments ont été formulés dans des intervalles de pH de 6 à 9. Ceci est très important cette étude en raison des médicaments injectables possédant des pH en dehors de ces limites qui pourraient être injectés en Y en même temps que le propofol.

L'ionisation des phosphates polaires de la lécithine, responsables de la stabilité, est optimisée à un pH situé entre 6,0 et 9,0, qui est la gamme typique pour pratiquement toutes les formes d'émulsions de lipides injectables actuelles (gamme recommandée également par l'USP (2003).

Les acidités inférieures à 6.0 réduisent énormément la charge superficielle négative répulsive des gouttelettes lipidiques de la phase interne. Les gouttelettes s'agrègent et s'unissent progressivement quand le pH s'approche de 3,2 (Washington 1990) aboutissant à la croissance des globules en deçà de la limite 5 µm. Le pH de 3,2 correspond au point isoélectrique approximatif de la lécithine.

Il est intéressant de noter que des formulations d'émulsions de propofol à base de métabisulfite de sodium ont un pH de 4,6 à 6,6. Ce conservateur, pour exercer son action antioxydante et antimicrobienne, passe par une transformation en acide sulfureux ainsi qu'en dioxyde sulfuré (les formes actives), et requiert pour ce faire un pH acide (Driscoll, Dunbar et al. 2004). A cause de ce mécanisme, les émulsions de propofol formulées avec ce conservateur sont moins stables que celles qui n'en comportent pas (Driscoll, Dunbar et al. 2004).

La littérature ne donne pas d'exemples (à notre connaissance) d'émulsions de propofol déstabilisées par des mélanges avec des substances basiques. Mais dans le cadre de cette étude pilote il peut être intéressant de tester la déstabilisation du propofol avec un médicament basique.

#### 6.3.6.4 Toxicité clinique des globules de grandes tailles sur la physiologie humaine

L'expérience qui sera effectuée sur le propofol dans cette rubrique, s'est focalisée sur la problématique de l'instabilité des émulsions. Comme il a été expliqué, l'instabilité d'une émulsion implique principalement une augmentation de la taille des gouttelettes par fusion de ces dernières entre elles.

Ces globules introduits dans la circulation sanguine peuvent être toxiques pour le patient. L'impact clinique de ces globules est difficile à mettre en évidence, car aucune étude n'a pu être menée sur les être humains et la littérature ne peut être précise sur ce sujet.

##### 6.3.6.4.1 Caractéristiques des globules de grandes tailles sur les vaisseaux

De manière générale, du fait de leur déformabilité ces globules n'ont pas la même tendance que les particules solides à boucher les petits vaisseaux sanguins (El-Ebiary, Torres et al. 1995; Jasnosz, Pickeral et al. 1995; Driscoll, Bacon et al. 1996; Hill, Heldman et al. 1996) mais ils peuvent s'accumuler graduellement probablement en produisant des effets délétères sur l'organisme. Ainsi, le seuil de toxicité est relativement haut comparé à ce qui est estimé pour les particules solides de taille similaire.

##### 6.3.6.4.2 Contexte clinique et émulsions injectables

Il est difficile de faire le lien entre les globules de grandes tailles et les effets cliniques néfastes de ceux-ci. Cela est d'autant plus difficile si le patient se trouve dans un état critique (soin intensif), car les effets de ces globules sont difficilement dissociables des morbidités dues à l'état du patient.

A travers une révision des recommandations pour les émulsions injectables, l'USP reconnaît à ces émulsions instables un risque embolique potentiel (USP 1998).

##### 6.3.6.4.3 Etudes sur les risques toxiques des émulsions injectables

Du point de vue de l'expérimentation animale, les risques de perfuser des émulsions de lipides injectables instables chez les cobayes (Driscoll, Ling et al. 2002) et chez les rats (Driscoll, Dunbar et al. 2003; Driscoll, Ling et al. 2003) ont été démontrés. Les effets toxiques mis en évidence dans ces études sont d'ordre pulmonaire et hépatique.

#### 6.3.6.4.4 Intralipid® et embolie

Le propofol comporte la même base lipidique que les lipides utilisés pour les alimentations parentérales, appelé « Intralipid® ».

Il existe quelques cas rapportés dans la littérature de problèmes majeurs liés, à l'instabilité de ces émulsions.

Par exemple, un premier cas fait état d'une embolie graisseuse consécutive à l'injection d'une émulsion lipidique (Estebe and Malledant 1991).

Un deuxième cas rapporte la mort de huit enfants prématurés consécutive à une accumulation de globules de grandes tailles (objectivé par un examen post-mortem) dans les poumons, suite à l'administration d'« Intralipid® » (Levene, Wigglesworth et al. 1980).

#### 6.3.7 Granulométrie des émulsions (Puisieux and Seiller 1983; Schubert and Armbruster 1992; Driscoll 2001; Driscoll, Etzler et al. 2001; Rawle 2002)(et littérature de Malvern Instrument Ltd)

##### 6.3.7.1 Généralités

Bien qu'il existe plusieurs façons d'évaluer la stabilité d'une émulsion, comme la mesure du potentiel zéta, la mesure du pH, la centrifugation des émulsions, il a été montré (Puisieux and Seiller 1983; Driscoll, Etzler et al. 2001) que la détermination de la distribution granulométrique des particules constitue le seul moyen quantitatif adéquat pour évaluer la stabilité d'une émulsion.

La détermination du diamètre moyen et de la distribution granulométrique des particules formées au sein d'une émulsion permet de rendre compte de l'état granulométrique de la phase interne.

La mise en évidence de l'instabilité des émulsions induite par des incompatibilités avec le contact d'autres médicaments peut être réalisée par l'étude de la granulométrie de l'émulsion.

La taille des globules ne serait pas sans conséquence pour la santé des individus, ce qui est un argument de plus en faveur d'une détermination granulométrique.

### 6.3.7.2 La distribution particulière

Il est admis que la distribution particulière de la plupart des émulsions suit la distribution log-normale ce qui simplifie la mesure et l'interprétation des résultats.

Toute émulsion peut être définie par le diamètre moyen des globules et la répartition de la distribution des différents diamètres de globules.

La distribution des globules et le diamètre moyen, qui sont tout deux des indicateurs de l'homogénéité des tailles des particules de la phase continue, sont également des critères de stabilité des émulsions.

Plus les particules montrent une distribution étroite dans la région des petits diamètres plus la distribution globale des particules est de petite taille, et meilleure est la stabilité de l'émulsion.

La dispersion de la distribution de taille d'une émulsion doit être monodispersée pour être stable.

## 6.4 Détermination de la distribution granulométrique des émulsions

Il existe de nombreuses méthodes pour rendre compte de la taille et de la distribution des particules dispersées dans les émulsions.

### 6.4.1 L'échantillonnage

De manière générale, un échantillonnage correct de l'émulsion doit être pensé à l'avance afin de permettre des résultats les plus reproductibles possibles et qui s'affranchissent au mieux des conditions expérimentales.

Il est donc nécessaire pour ne pas faire de fausses interprétations que l'émulsion testée soit suffisamment stable notamment lors de la dilution.

La dilution est une étape nécessaire pour toutes les méthodes de détermination de la granulométrie des émulsions, principalement en raison de la forte densité de globules existant dans ces formes galéniques.

### 6.4.2 La taille d'une particule

Différentes méthodes peuvent être envisagées selon la gamme de tailles des particules à analyser. Ces méthodes vont de la microscopie optique, à des méthodes plus sophistiquées comme les compteurs de particules, ou la diffraction laser. Chacune de ces méthodes a ses avantages et ses inconvénients et sera appropriée à certains types de matériaux.

Les deux méthodes discutées ici sont la méthode de détermination au microscope optique et à la diffraction laser en raison de leur utilisation dans cette étude. Elles ont été choisies car elles sont souvent utilisées pour la détermination de la granulométrie des émulsions injectables.

Dans le cadre de cette étude pilote, la méthode microscopique, n'a été utilisé que pour faire des essais et n'a pas servi à établir des résultats.



### 6.4.3 Méthode microscopique

Cette méthode à l'œil nu est lente et laborieuse sans dispositif semi-automatique ou automatique de mesure. Le comptage des particules et le classement en différentes tailles se fait par observation directe de l'émulsion diluée et étalée sur un hémocytomètre.

La limite de cette méthode est la limite de l'œil de l'observateur et de sa capacité à distinguer les globules soit en raison de leur trop petite taille, soit lors du comptage pour faire une énumération efficace.

La difficulté de faire un bon échantillonnage, ainsi que la difficulté de fixer les globules pendant l'observation sont également deux facteurs qui posent problème pendant l'expérience. Ces deux points délicats sont des éléments incertains pour toute méthode au microscope (optique et électronique).

Outre le fait que la préparation des échantillons est lente, avec la microscopie optique et électronique peu de particules sont examinées (environ 2000 par jour avec un bon opérateur) et la fatigue de l'opérateur est relativement rapide. C'est pourquoi, il existe une grande variabilité pour un même échantillon, dans les mesures avec le même opérateur et entre les opérateurs.

La limite inférieure de la microscopie optique se trouve autour de 5  $\mu\text{m}$ . Au-dessous de cette limite, la taille devient un problème et il est difficile de juger exactement où le bord d'une particule se termine, particulièrement si la transparence est faible.

Or, comme il a été dit plus haut la limite pertinente pour déterminer si une émulsion parentérale est potentiellement néfaste pour l'organisme est située à 5 $\mu\text{m}$ . Ceci est une des raisons pour laquelle la microscopie optique ne peut être utilisée comme méthode de détermination dans le contexte qui nous intéresse ici.

Cette raison ainsi que toutes celles relevées ci-dessus font que la microscopie est appropriée pour établir des observations simples, mais ne peut être utilisée pour le contrôle de production ou de qualité et encore moins pour cette étude.

#### 6.4.4 Diffraction laser (Rawle 2002)

Ces dernières années cette méthode est devenu la norme de référence dans l'industrie pharmaceutique pour la caractérisation de la taille de gamme 0.05-3500 microns, notamment pour le contrôle de qualité et l'analyse en ligne. C'est cette méthode qui a été utilisée dans cette étude.

La distribution granulométrique est déduite de l'interaction entre un ensemble de particules et un rayonnement incident. Lorsqu'un rayon lumineux rencontre une particule, la lumière peut être absorbée, diffusée ou transmise.

La diffusion est la dispersion du rayonnement lumineux dans toutes les directions de l'espace liée à la rencontre de l'obstacle.

##### 6.4.4.1 Théorie de Mie

La théorie générale décrivant les phénomènes de diffusion par une particule sphérique a été étudiée par Mie en 1908. Dès que le diamètre des particules est très inférieur à la longueur d'onde, la technique de diffraction laser doit céder la place à la spectrométrie par corrélation de photons qui utilise les approximations de Rayleigh.

La lumière laser n'est pas seulement diffusée par la particule, mais aussi réfléchi et diffractée. Cela signifie que le faisceau laser traversant la cellule d'analyse va se propager sans déflexion jusqu'à ce qu'il rencontre une particule dont l'indice de réfraction est différent de l'indice de la phase continue.

Ce changement d'indice va créer une réfraction du faisceau laser. Cette réfraction de lumière pénétrant dans la particule va ressortir en étant toujours soumise aux phénomènes de réflexion et réfraction dus à la différence des milieux.

La détection s'effectue lorsque le faisceau lumineux va enfin arriver sur le détecteur en ayant subi plusieurs variations de son axe de propagation.

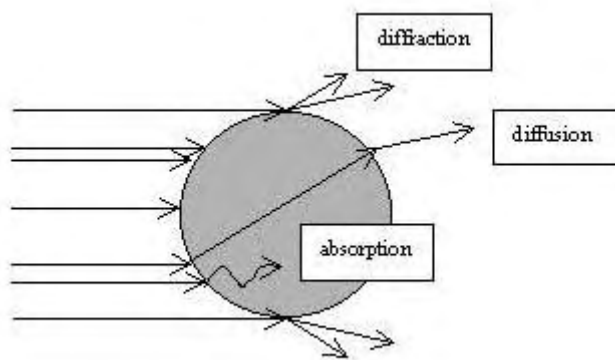


Figure 6.7. Diffraction et diffusion de la lumière par une particule

Il est alors bien évident que l'application de la théorie de Mie nécessite la connaissance des propriétés optiques des particules et du milieu de dispersion. L'indice de réfraction est un nombre complexe, sa partie réelle représente le rapport des vitesses de la lumière entre le milieu et la particule, sa partie imaginaire représente l'absorption du matériau.

#### 6.4.4.2 Théorie de Fraunhofer

Un cas particulier du phénomène de diffusion est la diffraction de la lumière (théorie de Fraunhofer) qui s'applique si la taille des particules est nettement supérieure à la longueur d'onde utilisée (laser He-Ne 632.8nm).

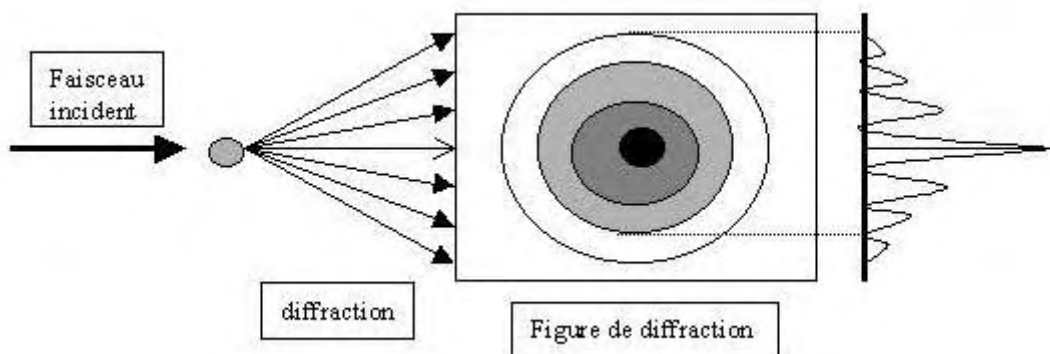


Figure 6.8. Principe de la théorie de Fraunhofer

Lorsqu'une particule sphérique est éclairée par un faisceau parallèle de lumière cohérente et monochromatique, il apparaît un motif de diffraction sous forme de franges (ou couronnes) concentriques alternativement claires et sombres, observé à l'infini ou dans le plan focal d'une lentille.

Selon la théorie de Fraunhofer, l'intensité du rayonnement diffracté, mesurée en un point donné sur un détecteur, est une fonction du rayon de la particule.

L'angle de diffraction est d'autant plus grand que les particules sont plus petites. La position des particules et leur mouvement n'ont pas d'effet sur la figure de diffraction.

Pour l'application de cette théorie, les hypothèses suivantes sont nécessaires :

- particules sphériques, non poreuses et opaques,
- diamètre des particules supérieur à la longueur d'onde,
- particules suffisamment éloignées les unes des autres,
- mouvement aléatoire,
- toutes les particules diffractent la lumière avec la même efficacité quelle que soit leur taille

Toutes ces conditions sont vérifiées pour l'émulsion de propofol.

#### 6.4.4.3 Algorithmes

Les particules ne sont pas analysées individuellement mais dans leur ensemble. Pour ce faire, il est nécessaire de faire appel à des algorithmes de traitement d'image pour convertir le signal en informations granulométriques. La grandeur mesurée est un "diamètre équivalent de diffraction".

#### 6.4.4.4 Modèle utilisé dans cet étude

Concrètement, l'utilisation du modèle de Fraunhofer est pertinente pour les diamètres de globules approximativement supérieurs à 20 $\mu$ m et le modèle de Mie est pertinent pour les petites particules mais peut également donner des résultats corrects sur toute la gamme de mesure (jusqu'à 1 mm par exemple).

Dans cette étude il est plus important de mettre en évidence les grands diamètres, indicateurs de l'instabilité de l'émulsion et potentiel danger pour les patients. Ceci est une des raisons justifiant le choix du modèle de Fraunhofer.

De plus pour mettre en évidence significativement un potentiel changement de taille de globule autour des  $5\mu\text{m}$ , il est important de se focaliser plutôt sur les diamètres de grande taille. Ainsi, dans le cas où des diamètres de grande taille sont détectés, on est sûr d'avoir dépassé la limite des  $5\mu\text{m}$ . C'est pourquoi le modèle de Fraunhofer est un choix judicieux pour rendre des résultats dans cette étude.

#### 6.4.4.5 Le Mastersizer, l'appareil de mesure utilisé dans cette étude

Ci-dessous, est illustré schématiquement le dispositif qui va servir à la mesure des émulsions.

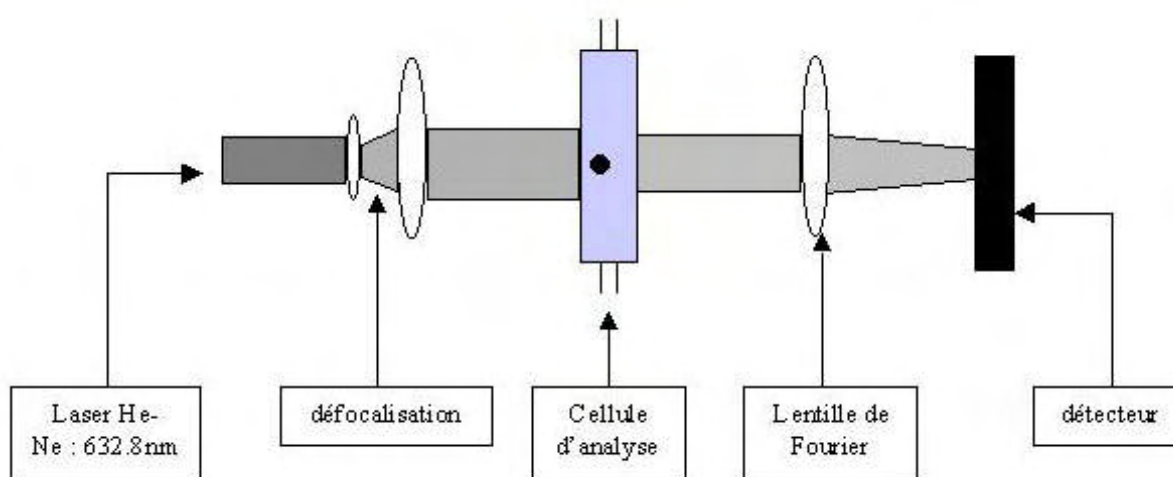


Figure 6.9. Schéma du Mastersizer

Le dispositif interne de l'appareil Mastersizer S est composé d'un laser à lampe Hélium-Néon, d'un système optique pour la défocalisation du rayon laser, d'une cellule où est introduit l'échantillon, d'une lentille de Fourier et d'un détecteur relié à un ordinateur permettant l'interprétation des données.

#### 6.4.4.6 Fonctionnement du Mastersizer

Le faisceau laser parallèle de 18 mm de diamètre est obtenu à l'aide d'un faisceau issu d'un tube à gaz Hélium Néon et du dispositif à défocalisation. Le rayonnement ainsi formé émet une lumière rouge de faible puissance et illumine l'échantillon à analyser par une onde électromagnétique de longueur d'onde et de polarisation connues.

Lorsque l'onde électromagnétique éclaire une particule, les charges électriques qui la constituent sont mises en vibration. Ces charges électriques oscillantes forment alors un ou plusieurs moments dipolaires émettant dans toutes les directions, un rayonnement électromagnétique dont la fréquence est identique à celle de l'onde principale incidente. L'onde totale diffusée résulte de la superposition de chacune des ondes émises par les dipôles. Pour les petites particules devant la longueur d'onde incidente, les ondes dipolaires diffusées sont approximativement en phase et l'on a donc une faible variation de l'intensité en fonction de l'angle.

Pour des particules plus grandes, les phases des petites ondes diffèrent fortement, l'onde totale diffusée présente alors de nombreux lobes et un axe de symétrie lorsque la particule est homogène.

Chaque photodiode du détecteur constitue un angle d'observation déterminé et enregistre la forme de l'onde réémise ou encore la lumière diffusée autour de la particule. La diffusion dépend de l'angle, de l'efficacité et de la polarisation. Ces données sont ensuite traitées par un logiciel.

Le Mastersizer utilisé au laboratoire de galénique de la section de pharmacie de l'université de Genève est montré ci-après.



Figure 6.10. Mastersizer utilisé

#### 6.4.4.7 Le taux d'obscuration

Un des paramètres importants est le taux d'obscuration (fraction surfacique des projections des particules sur le capteur) qui rend compte en quelque sorte de la densité de l'émulsion analysée, et par extension de la multitude des petits globules en dispersion. Ceci est important car si comme dans notre cas on veut mettre en évidence les globules de grandes tailles, il est nécessaire de placer l'obscuration de la mesure à la limite inférieure d'obscuration, soit 10. Pour ce faire, il suffit de diluer un peu plus l'émulsion à analyser.

Une image qui peut permettre la compréhension de ce phénomène est celle de la pierre (grand globule) enterrée dans le sable (petits globules). L'analogie avec le faible taux d'obscuration est que pour pouvoir discerner les contours de la pierre, il est essentiel de déblayer les grains de sable.

## 6.5 Méthode

L'étude des incompatibilités avec l'émulsion de propofol, du fait de ce système thermodynamiquement instable, requière une méthodologie standardisée pour obtenir des résultats les plus reproductibles possibles. L'appareillage utilisé dans cette expérience est un Mastersizer S<sup>TM</sup> (Malvern Instrument, Suisse).

### 6.5.1 La simulation du mélange en Y

La simulation d'un mélange de médicaments avec une émulsion dans un système en Y peut se faire principalement de deux manières différentes.

La première, qui est utilisée dans l'étude de Husson et Brossard (Husson, Crauste-Manciet et al. 2003) est une simulation en dynamique élaborée avec du matériel de perfusion, tel un perfuseur, un cathéter et un robinet à trois voies.

La deuxième est une simulation de type statique, où l'émulsion est simplement mise en contact avec le médicament dans une éprouvette, comme cela est décrit dans l'article servant de base aux incompatibilités du propofol dans le livre de référence Trissel (Trissel, Gilbert et al. 1997).

C'est cette dernière façon de faire qui a été choisie, car un des buts de cette étude est de comparer nos résultats au livre de référence Trissel.

En outre cette façon de faire teste la condition la plus défavorable (worst case) de mise en contact de deux substances et également la condition la plus défavorable pouvant survenir en clinique. Autrement dit, ceci permet de détecter des incompatibilités qui ne se produisent pas dans la majorité des cas, mais qui peuvent survenir plus rarement. Ainsi si dans ces conditions aucun changement ne survient, le mélange pourra être considéré compatible dans toutes les situations (similaires à l'expérience) et même lors de contact prolongé.

La mise en contact des 2 substances se fait en faisant couler lentement le médicament sur l'émulsion le long de la paroi de l'éprouvette en verre, mimant ainsi la vitesse de mise en contact des deux principes actifs dans un branchement en Y.

Pour permettre une mise en contact homogène entre ces 2 substances, une douce agitation par rotation lente du poignet est utilisée. Tout le long de l'essai l'agitation est reprise pendant quatre fois 10 secondes, toujours de la même manière.



### 6.5.2 Les volumes et les concentrations utilisées

La proportion de volumes utilisés pour chaque expérience est de 50 % de propofol et 50 % de l'autre médicament. Ce choix est similaire à la méthodologie de l'article de référence du livre Trissel.

Le choix des concentrations testées s'est fait de sorte à imiter au mieux les conditions de la pratique quotidienne des soignants mais également pour pouvoir comparer les concentrations de cette étude avec celle de l'article déjà cité.

### 6.5.3 Le choix des médicaments testés

Du fait que cette étude est une étude pilote, le choix des médicaments ne s'est pas fait avec des critères rigoureux ou par rapport à une logique thérapeutique.

La lidocaine et le magnésium sont connus pour être utilisés avec le propofol.

Le premier est introduit dans la seringue de propofol pour diminuer la douleur à l'injection. Le deuxième s'utilise surtout aux soins intensifs pour prévenir les arythmies et quelques fois sur la même voie d'administration que le propofol.

L'utilisation du médicament de manière concomitante avec le propofol, la capacité théorique du médicament à déstabiliser une émulsion (par exemple principe actif chargé, ou avec un pH en dehors de la gamme citée ci-dessus), et l'information que la substance est notée compatible avec le propofol dans le livre de référence sont autant de critères qui ont guidés le choix de ces médicaments.

Les médicaments étudiés sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6.1. Médicaments étudiés avec le propofol dans cette étude

<b>NOM</b>	<b>CONCENTRATION</b>	<b>Données du Trissel</b>
<b>Atropine (Atropine sulfate CIVAS HUG)</b>	0.1 mg/ml	A 0.1mg/ml physiquement compatible pour 1h à 23°C sans augmentation des particules solides
<b>Furosemide (Lasix® amp 2ml = 20mg)</b>	3 mg/ml	A 3mg/ml physiquement compatible pour 1h à 23°C sans augmentation des particules solides
<b>Lidocaïne (Lidocaïne® amp 5ml 1%)</b>	10 mg/ml	A 10mg/ml physiquement compatible pour 1h à 23°C sans augmentation des particules solides
<b>Nitroglycerine (Perlinganit® amp 10ml = 10mg)</b>	1 mg/ml	A 0.4mg/ml physiquement compatible pour 1h à 23°C sans augmentation des particules solides
<b>Noradrenaline (Arterenol® amp 1ml =1mg)</b>	1mg/ml	A 0.016mg/ml (NA bitartrate) physiquement compatible pour 1h à 23°C sans augmentation des particules solides
<b>Phenobarbital base (Phénobarbital® amp 5ml 2%)</b>	5 mg/ml	A 5mg/ml (phénobarbital Na) physiquement compatible pour 1h à 23°C sans augmentation des particules solides
<b>Sulfate de Magnésium (Magnésium sulfate amp 20ml = 100g/l )</b>	100 mg/ml	A 100mg/ml physiquement compatible pour 1h à 23°C sans augmentation des particules solides

#### 6.5.4 Les temps de prélèvement

Les temps de contact choisis sont : 5min, 30min, 1h, et 2h. Ces derniers ont été fixés sur la base de ce qui a été observé en pratique lors de l'utilisation du propofol, des contraintes techniques de l'expérience et de la volonté de comparer les résultats de cette étude à ceux de l'article cité précédemment. En effet, comme il est montré dans le tableau ci-dessus la limite déclarée de compatibilité entre le propofol et les médicaments testés est de 1 heure.

### 6.5.5 La spécialité de propofol utilisée

Le choix de la spécialité de propofol s'est porté sur le médicament Disoprivan® pour trois raisons. Tout d'abord, c'est la spécialité utilisée au HUG, ensuite, le Disoprivan® est conditionné dans une fiole et non pas dans une ampoule en verre. Ceci est important pour ne pas introduire des artefacts dans notre mélange sous forme de particules de verre.

Le dosage utilisé est le 1% en raison de son utilisation plus grande en anesthésiologie au HUG. Enfin, la spécialité de référence utilisée dans l'étude du Trissel est également le Disoprivan®. Ceci permettra ensuite une comparaison plus pertinente.

### 6.5.6 Préparation de l'échantillon à tester

Tout d'abord, le propofol est prélevé de son vial avec une seringue et une aiguille rose pour être introduit dans une éprouvette en verre. Ce transfert se fait très délicatement pour éviter d'altérer les propriétés de l'émulsion. En général, un volume de 2 ml est prélevé, mais du fait que certains médicaments sont conditionnés dans des contenants de volumes plus faibles, le volume de propofol prélevé doit être ajusté pour qu'il y ait dans le mélange 50 % de l'un et 50 % de l'autre.

Il faut noter que les éprouvettes en verre sont décontaminées premièrement par un lavage à l'aide d'eau savonneuse et deuxièmement par un triple rinçage à l'eau millipore.

Depuis sont contenants, le médicament est prélevé dans une seringue à l'aide d'une aiguille rose.

L'aiguille rose est ensuite enlevée et est remplacée par un filtre 0.45 µm.

La solution est ensuite filtrée de manière à faire couler délicatement le liquide contre la paroi de verre de l'éprouvette afin d'imiter la vitesse de mélange entre le propofol et le médicament dans une connexion en Y.

A noter, qu'il n'est pas possible de filtrer le propofol sans courir le risque de créer des instabilités dans l'émulsion. Toutefois, du fait que le propofol provient d'un vial (et non pas d'une ampoule) la contamination de celui-ci avec des particules paraît bien faible et ne demande pas une filtration préalable pour éviter les artefacts.

Les éprouvettes sont ensuite bouchonnées avec des bouchons en plastique (préalablement nettoyés de manière identique aux éprouvettes) pour interdire toute contamination extérieure.

### 6.5.7 Modalités de prélèvement et de mesures

Avant la mesure, afin de bien homogénéiser les différentes tailles de globules qui auraient pu se discriminer dans l'éprouvette (les grandes tailles au fond de l'éprouvette) l'éprouvette est retournée 3 fois.

Le mélange est prélevé au cours du temps depuis l'éprouvette. Pour ce faire, et pour ne pas introduire d'autres sources de contamination dans le mélange, celui-ci est versé directement depuis l'éprouvette dans le module mélangeur de l'appareil Mastersizer.

Ce dernier contient de l'eau millipore dans laquelle la dilution du mélange s'effectue. À la fin de chaque test, ce module est vidé, rincé puis rempli par de l'eau millipore.

La quantité du mélange qui est versée dépend de l'obscurité voulue (ici de 10%), ce paramètre peut être vérifié en direct sur l'ordinateur et permet donc d'ajuster la quantité au coup par coup. C'est pourquoi, la dilution du mélange dans l'eau millipore est difficile à évaluer.

Avant chaque mesure, pour s'affranchir d'une quelconque contamination en particules de l'appareil, une analyse sur le blanc (eau millipore) est réalisée. La lecture est effectuée aux différents temps, en prenant en compte le temps d'analyse de l'appareil (environ une minute).

### 6.5.8 Les conditions opératoires du Mastersizer

Les différents paramètres du Mastersizer utilisés lors de cette expérience sont exposés dans le tableau ci-dessous ainsi que la justification de leur choix.

Tableau 6.2. Les conditions opératoires du Mastersizer

Paramètres	Choix	Justification
<b>Modèle mathématique</b>	Fraunhofer et Mie 3NHD	Le modèle de Fraunhofer est utilisé dans cette expérience car il permet de mettre en évidence les grandes tailles de globules (voir ci-dessus).
<b>Type d'analyse granulométrique</b>	Polydispersée	En cas d'instabilité, l'émulsion se trouve sous forme polydispersée
<b>Vitesse du rotor mélangeur</b>	1000 tours/minute	Après plusieurs expériences sur du propofol seul dans le module mélangeur cette vitesse s'est montrée optimale. Elle permet de pulser efficacement le mélange dans la cellule de mesure sans créer d'instabilité dans l'émulsion.
<b>Obscuration</b>	Environ 10 %	L'intervalle pour avoir les meilleures mesures possibles s'étend de 10 % à 30 %. À 10 %, des particules de grande taille sont moins « cachées » par les particules de petite taille et peuvent donc être mises plus facilement en évidence. L'analyse est donc plus spécifique pour les globules de grande taille.
<b>Nettoyage</b>	Entre chaque essai avec de l'eau millipore	Pour ne pas avoir de contamination de l'essai précédent. Après chaque nettoyage une vérification de la contamination est effectuée en faisant un blanc.
<b>Mode d'acquisition des données</b>	En % volume	Façon la plus communément utilisée de présentation de données pour la granulométrie
<b>Nombre de RUN par analyse</b>	3	Paramètres par défaut

### 6.5.9 Paramètres utilisés

Une mesure granulométrique en % volume peut être caractérisée par plusieurs paramètres. Comme une mesure granulométrique est une distribution gaussienne, elle peut être caractérisée par les paramètres classiques de dispersion (médiane, mode, moyenne, écart-type, etc...). Mais en plus de ces paramètres, la granulométrie d'une émulsion peut être qualifiée plus spécifiquement et plus finement avec différents types de diamètres et de pourcentage de volume à une taille donnée.

Dans l'étude réalisée ici, il a été choisi d'utiliser le D(4,3) le diamètre volumique équivalent moyen (Rawle 2002).

Le D(4,3) représente le diamètre de la sphère qui est équivalente en volume à la particule mesurée et est identique au poids équivalent moyen si la densité est constante et connue.

Les observations granulométriques en % de volume considèrent le volume détecté comme représentant le volume total de l'échantillon. Ce volume est segmenté en différentes classes de taille pour lesquelles il est donné le pourcentage du volume total situé en dessous d'une taille considérée. Par un calcul simple, on peut retrouver le pourcentage de volume situé en dessus de cette taille.

La limite de 5 $\mu$ m a été choisie comme taille au-delà de laquelle on considère qu'il pourrait y avoir des globules susceptibles d'avoir un impact clinique. Le pourcentage du volume total supérieur ou égal à cette taille est relevé pour chaque observation.

### 6.5.10 Nombre d'échantillons observés

Du fait que ce travail a une valeur d'étude pilote, le nombre d'échantillons observés n'est pas constant entre les différents mélanges, et les différents temps d'observation. Le nombre d'échantillons observés s'est adapté à la mise au point de cette méthode d'analyse des émulsions et n'a pas été posé à l'avance. Le nombre total d'échantillons est relativement conséquent et permet à cette étude de tirer des hypothèses pertinentes sur l'innocuité des médicaments utilisés au regard de l'émulsion de propofol.

### 6.5.11 Statistiques

Pour chaque mélange, il y a 5 temps d'observation avec pour chacun de ces temps un certain nombre d'analyses. Pour chaque analyse, 2 paramètres sont pris en compte.

Une analyse de variance à un facteur (one way ANOVA) est effectuée pour le D(4,3) moyen, et le % volume • 5  $\mu\text{m}$ , pour chaque temps d'analyse (5min, 30min, 60min, 120min) dans le but de déterminer si le temps d'analyse a une influence sur le résultat.

Si l'étude ne montre pas de différence entre les différents temps, une analyse de variance à un facteur (one way ANOVA) est réalisée pour chaque paramètre de tous les mélanges contre le propofol seul afin de déterminer si les paramètres utilisés dans cette expérience sont adéquats pour mettre en évidence une potentielle instabilité.

Si cette ANOVA montre une valeur de  $p < 0.05$ , un test d'égalité des espérances à deux observations de variances différentes (test de T) est réalisé pour chacun des mélanges contre le témoin avec les paramètres pertinents déterminés ci-dessus.

Pour ces analyses statistiques, l'erreur de type I est fixée à 5 % ( $\alpha = 0.05$ ). Elles sont réalisées à l'aide du logiciel Excel ®.

## 6.6 Résultats

### 6.6.1 Granulométrie des émulsions

La représentation de la granulométrie de l'émulsion de propofol pour un mélange stable ou pour le témoin est montrée ci-dessous.

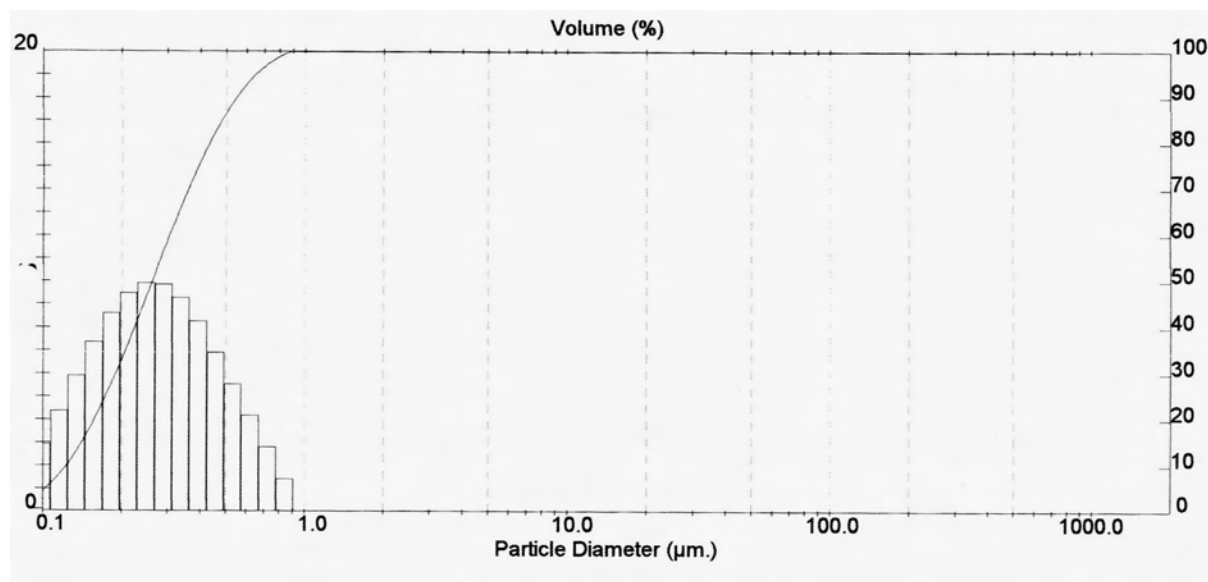


Figure 6.11. Représentation de la granulométrie pour une émulsion de propofol stable

La représentation de la granulométrie de l'émulsion de propofol pour un mélange instable est montrée ci-dessous.



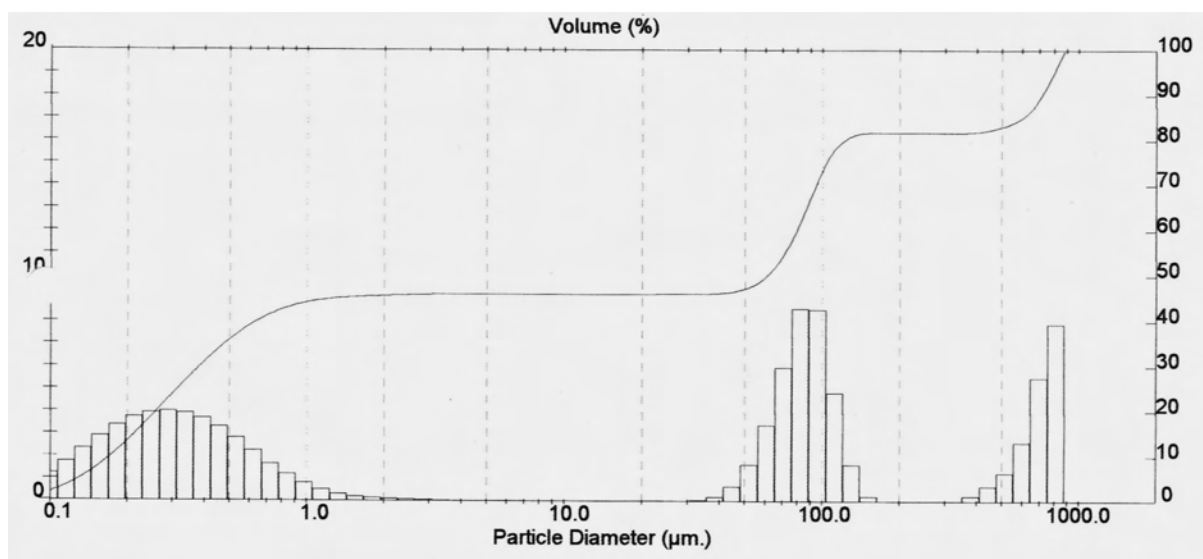


Figure 6.12. Représentation de la granulométrie pour une émulsion de propofol instable

### 6.6.2 Mesures

Les tableaux ci-dessous présentent les résultats du témoin, des mélanges montrant des instabilités avec l'émulsion de propofol et des mélanges sans effet sur la stabilité des émulsions.

Tableau 6.3. Résultats pour le témoin le Disoprivan® 1% seul

	5min	30min	60min	120min
<b>Disoprivan® 1% seul</b>				
N	4	4	6	4
D(4,3) moyen µm	0.36±0.03	0.36±0.03	0.36±0.03	0.36±0.03
% volume • 5 µm	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00

Les résultats sont présentés sous la forme  $m \pm sd$ . N = nombre d'échantillon

Tableau 6.4. Résultats des médicaments montrant des instabilités avec le propofol

	5min	30min	60min	120min	Statistique
<b>Artereno® 1mg/ml</b>					
N	8	11	10	7	
D(4,3) moyen $\mu\text{m}$	6.285 $\pm$ 6.13	46.25 $\pm$ 79	7.594 $\pm$ 12.4	4.24 $\pm$ 5.409	S
% volume • 5 $\mu\text{m}$	5.36 $\pm$ 5.36	17.40 $\pm$ 19.61	6.76 $\pm$ 11.96	4.90 $\pm$ 6.37	S
<b>Lasix® 3mg/ml</b>					
N	8	9	6	6	
D(4,3) moyen $\mu\text{m}$	31.07 $\pm$ 37.5	59.827 $\pm$ 68.4	77.2 $\pm$ 88.3	34.46 $\pm$ 30.42	S
% volume • 5 $\mu\text{m}$	17.02 $\pm$ 18.04	16.33 $\pm$ 16.31	18.06 $\pm$ 19.75	18.41 $\pm$ 10.11	S
<b>MgSO<sub>4</sub> 10%</b>					
N	8	11	12	5	
D(4,3) moyen $\mu\text{m}$	29.09 $\pm$ 52.5	23.134 $\pm$ 26.2	28.073 $\pm$ 42.7	16.992 $\pm$ 36	S
% volume • 5 $\mu\text{m}$	10.80 $\pm$ 17.62	11.96 $\pm$ 13.03	14.55 $\pm$ 19.24	5.16 $\pm$ 10.55	S
<b>Xylocaine® 1%</b>					
N	8	14	16	7	
D(4,3) moyen $\mu\text{m}$	21.21 $\pm$ 26.9	34.184 $\pm$ 53.1	21.48 $\pm$ 39.7	3.85 $\pm$ 6.922	S
% volume • 5 $\mu\text{m}$	13.79 $\pm$ 15.62	19.03 $\pm$ 23.88	12.62 $\pm$ 12.62	3.96 $\pm$ 3.86	S
<b>Atropine CIVAS 0.01%</b>					
N	6	12	14	8	
D(4,3) moyen $\mu\text{m}$	68.78 $\pm$ 53.2	51.353 $\pm$ 66.2	57.569 $\pm$ 72.8	68.0929 $\pm$ 76.85	S
% volume • 5 $\mu\text{m}$	24.13 $\pm$ 27.22	24.20 $\pm$ 27.20	24.50 $\pm$ 28.55	24.80 $\pm$ 27.89	S

Les résultats sont présentés sous la forme  $m \pm sd$ . S = significativement différent NS= non significativement différent E= échantillonnage trop faible pour faire un telle statistique N= nombre d'échantillon

Tableau 6.5. Résultats des médicaments qui ne montrent pas d'instabilité avec le propofol

	5min	30min	60min	120min	Statistique
<b>Phenobarbital 5mg/ml</b>					
N	1	2	2		
D(4,3) moyen $\mu\text{m}$	0.32 $\pm$ 0.00	0.35 $\pm$ 0.01	0.355 $\pm$ 0.04		E
% volume • 5 $\mu\text{m}$	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00		E
<b>Perlinganit® 1mg/ml</b>					
N	1	1	2	1	
D(4,3) moyen $\mu\text{m}$	0.34 $\pm$ 0.00	0.32 $\pm$ 0.00	0.355 $\pm$ 0.02	0.37 $\pm$ 0	E
% volume • 5 $\mu\text{m}$	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	E

Les résultats sont présentés sous la forme  $m \pm sd$ . S = significativement différent NS= non significativement différent E= échantillonnage trop faible pour faire un telle statistique N= nombre d'échantillon

Le tableau ci-dessous donne au regard de chaque produit une moyenne générale sur tout les temps confondus pour chacun des paramètres.

Tableau 6.6. Moyenne générale pour chaque produit avec tout les temps confondus pour chacun des paramètres

D(4,3) moyen $\mu\text{m}$	% volume $\bullet$ 5 $\mu\text{m}$	Statistique
	<b>Propofol 1%seul</b>	
0.36 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	
	<b>Arterenol® 1mg/ml</b>	
16.09 $\pm$ 20.15	8.60 $\pm$ 5.92	S
	<b>Lasix® 3mg/ml</b>	
50.64 $\pm$ 21.87	17.46 $\pm$ 0.96	S
	<b>MgSO<sub>4</sub> 10%</b>	
24.32 $\pm$ 5.54	10.62 $\pm$ 3.96	S
	<b>Xylocaine® 1%</b>	
20.18 $\pm$ 12.46	12.35 $\pm$ 6.25	S
	<b>Atropine CIVAS 0.01%</b>	
61.45 $\pm$ 8.46	24.41 $\pm$ 0.31	S
	<b>Phenobarbital 5mg/ml</b>	
0.34 $\pm$ 0.02	0.00 $\pm$ 0.00	NS
	<b>Perlinganit ®1 mg/ml</b>	
0.35 $\pm$ 0.02	0.00 $\pm$ 0.00	NS

Les résultats sont présentés sous la forme  $m \pm sd$  S= significativement différent NS= non significativement différent

### 6.6.3 Paramètre et statistique

Le test ANOVA à un facteur pour tester les différences entre les différents temps montre qu'à l'intérieur de chaque expérience avec un mélange donné, les observations aux divers temps ne donnent pas de mesures significativement différentes entre elles. Il est donc possible d'utiliser l'ensemble des données prises aux différents temps pour représenter un mélange.

Les deux paramètres choisis caractérisant une dispersion granulométrique ont été évalués par l'intermédiaire de la statistique pour savoir s'ils permettaient de montrer une différence significative entre le témoin et les mélanges. Ils répondent à ce cas de figure et permettent de mettre en évidence les instabilités dans les différents mélanges.

À l'aide d'une analyse statistique de type test d'égalité des espérances à deux observations de variances différentes et de ces 2 paramètres portant sur les différents mélanges contre l'émulsion témoin, il est déterminé quel mélange montre une différence significative par rapport à l'émulsion témoin propofol seul.

## 6.7 Discussion

Le fait que les divers temps observés pour chaque mélange ne soient pas différents entre eux permet d'utiliser l'ensemble des données pour effectuer d'autres tests statistiques avec un plus grand pool de données. Ces statistiques montrent également que dans la présente étude il n'est pas possible d'établir une cinétique de déstabilisation d'une émulsion.

Les deux paramètres choisis, le D(4,3) moyen et % volume  $\bullet$  5  $\mu\text{m}$  montrent une différence significative entre l'émulsion témoin et les mélanges. Ils permettent d'exprimer si le mélange considéré est significativement différent du propofol seul.

Les mélanges avec le modèle mathématique de Fraunhofer sont presque tous significativement différents du témoin pour les 2 paramètres considérés.

Les exceptions sont, les mélanges avec le Phenobarbital 5mg/ml et le Perlinganit 1mg/ml. Toutefois, au vu du faible nombre de mesures (N=10 et N=13 respectivement en considérant l'ensemble des mesures) pour ces deux produits il est impossible d'affirmer définitivement leur innocuité sur la stabilité de l'émulsion propofol. Il faut noter que le phénobarbital utilisé ici est le phénobarbital base qui est acide au contraire du phénobarbital sodique. Comme il a été dit la stabilisation du propofol dépend du pH. C'est pourquoi pour la suite de cette étude il sera intéressant de comparer le phénobarbital sodique avec le phénobarbital base.

Le Phenobarbital 5mg/ml et le Perlinganit® 1mg/ml ont été présentés ici à titre d'exemple de médicaments qui ne semblent pas produire d'instabilité avec le propofol. Ils permettent la comparaison vis-à-vis des autres produits, qui eux, montrent de nettes variations dans les mesures.

Cette étude est une étude pilote et à ce titre a permis d'évaluer la situation de la stabilité de l'émulsion de propofol face à l'adjonction d'autres médicaments en Y. Ainsi, cette étude ne sert pas à évaluer quels médicaments sont incompatibles avec l'émulsion de propofol mais laisse supposer que le mélange de médicaments comme l'Arterenol® 1mg/ml, le Magnésium sulfate 10%, la Xylocaïne® 1%, le Lasix® 3mg/ml, l'Atropine 0.1 mg/ml, en Y avec le propofol peut créer une instabilité dans cette émulsion.

Ces médicaments montrent tous des instabilités dans une période inférieure à une heure et à température ambiante. Dans l'hypothèse où ces médicaments produisent une incompatibilité avec l'émulsion de propofol, ces observations contredisent l'ouvrage de référence Trissel.

Il faut noter toutefois, la différence entre les paramètres testés. Dans le cas de cette expérience, l'étude des incompatibilités a été réalisée sur les globules et donc sur la partie galénique du propofol, alors que dans cet ouvrage, l'expérience sur les incompatibilités a été menée sur les particules et donc sur la partie physico-chimique de ce médicament.

Le modèle de simulation de la perfusion en Y appliqué dans cette étude et trouvé dans la littérature n'est pas un modèle dynamique en temps réel. Il ne s'agit que d'un contact statique entre la solution de médicaments et le propofol à part égale.

Dans la réalité, l'administration en Y se déroule généralement lentement et les différents fluides restent en contact relativement longtemps de manière extrapolable au cas du modèle du contact statique.

De plus, dans une tubulure d'administration en Y souvent pliée à différents endroits, des fluides peuvent stagner, voire remonter la tubulure en amont (cela dépend de la position de la tubulure et des vases communicants), ce qui favorise un contact prolongé entre les deux substances. Ces différentes raisons permettent de poser l'hypothèse que le modèle utilisé ici n'est pas trop éloigné de la réalité d'une administration en Y.

En outre, ce modèle en raison de son temps de contact élevé entre les 2 substances permet de tester la pire situation pouvant se produire lors d'une administration en Y. Ce modèle est donc probablement plus strict et plus discriminatif face aux éventuelles incompatibilités qu'un modèle dynamique.

La faible répétabilité des résultats s'explique par la variabilité liée à la nature des émulsions et la variabilité imputable à l'expérimentation. En effet, les émulsions sont des systèmes instables par nature et lors d'un processus de déstabilisation, elles subissent des modifications dynamiques (des globules qui s'agrègent et qui se scindent peu après) et aléatoires.

Pendant l'expérience, ces résultats peuvent varier à cause de 2 facteurs : l'interprétation des résultats par des modèles mathématiques (qui n'est qu'une représentation de la mesure et qui est sujet à variation) et l'appareillage (il peut y avoir des inhomogénéités dans le mélange introduit dans la cellule de mesure). Il est à noter que dans l'étude de Husson et Brossard (Husson, Crauste-Manciet et al. 2003), les résultats montrent des variations similaires à celles observées ici.

## 6.8 Conclusion

Cette étude pilote permet de mettre en évidence le fait que certains médicaments mélangés en Y avec l'émulsion de propofol peuvent en altérer sa stabilité et produire en son sein des globules de taille supérieure à 5µm.

Dans les conditions de cette étude, les médicaments qui montrent cet effet sont l'Arterenol® 1mg/ml, le Magnésium sulfate 10%, le Lasix 3mg/ml, la Xylocaïne 1%, et l'Atropine 0.1 mg/ml.

D'autres médicaments comme le Phenobarbital 0.5% et le Perlinganit 1mg/ml% semblent ne pas modifier les propriétés de l'émulsion de propofol.

Les paramètres utiles pour caractériser une potentielle instabilité en comparaison avec l'émulsion de propofol seul sont le D(4,3) moyen et le % volume • 5 µm .

Avec cette étude pilote, un premier état des lieux a été effectué et laisse supposer que des incompatibilités ont lieu avec le mélange en Y de certains médicaments et l'émulsion de propofol alors que certaines sources de références affirment le contraire.

## 6.9 Perspectives

Pour mener une étude qui permettrait d'affirmer l'incompatibilité de médicaments avec l'émulsion de propofol en administration en Y, plusieurs points pourraient venir s'ajouter à cette première étude pilote.

Premièrement, un nombre constant de mesures pour les différents médicaments considérés.

Deuxièmement, il faudrait faire de manière similaire au modèle de Fraunhofer des mesures avec le modèle de Mie, ce qui permettrait d'amener une autre approche de la granulométrie de l'émulsion.

Troisièmement, à l'instar de ce qui a été fait avec certaines études sur la nutrition parentérale (Husson, Crauste-Manciet et al. 2003) d'autres paramètres pourraient être utilisés pour évaluer une instabilité dans une émulsion comme une mesure du potentiel zéta, et une mesure du pH. La centrifugation et l'observation au microscope optique (standardisée au mieux) apporteraient également un complément d'information.

Quatrièmement une réflexion et éventuellement une amélioration de notre modèle de simulation d'administration de médicaments en Y pourrait être effectuée.

Cinquièmement, cette étude pourrait être étendue à d'autres médicaments administrés avec le propofol ou considérer d'autres dosages des médicaments déjà étudiés dans cette étude.

Sixièmement, un autre médicament similaire au propofol, pourrait être analysé de la même façon, l'étomidate.

Dans la même idée, le propofol à d'autres dosages qu'à 1 % pourrait être pris en considération.

## 7 MISE AU POINT D'UNE SERINGUE PRETE A L'EMPLOI (CIVAS) DE KETAMINE

### 7.1 INTRODUCTION

Les CIVAS (Centralised IntraVenous Additive Service) sont des préparations, généralement en seringue ou en flex, de médicaments prêts à l'emploi. A la pharmacie des HUG, cette forme de présentation commence à être de plus en plus produite pour divers services dont la pédiatrie, les soins intensifs et l'anesthésiologie. Dans cette dernière spécialité, la pharmacie fabrique déjà un certain nombre de CIVAS sous forme de seringue, comme par exemple l'atropine, l'éphédrine et la phényléphrine.

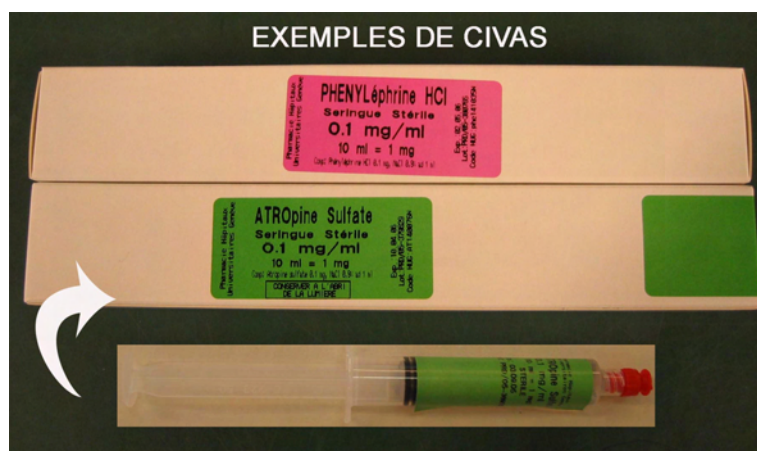


Figure 7.1 Exemples de CIVAS

La création d'un CIVAS s'appuie sur des critères bien précis comme la sécurité, l'économie, et l'ergonomie.

Une production d'un CIVAS doit apporter une plus-value pour le service qui utilisera cette préparation. En anesthésiologie aux HUG, une étude effectuée par un infirmier anesthésiste explique toute la problématique qu'ont les soignants avec les préparations de seringues notamment au regard de la péremption et l'asepsie de celles-ci (Widmer 2004).



Dans la même étude, l'auteur utilise un questionnaire pour recueillir l'avis de ses collègues. Il en résulte que 82% des anesthésistes interrogés sont favorables aux CIVAS motivés à 65% par les problèmes liés à l'asepsie.

### 7.1.1 Les CIVAS (Needle and Sizer 1998)

Bien qu'initialement le terme de CIVAS (centralised intravenous additive service) désignait uniquement une unité de la pharmacie spécialisée dans la reconstitution des médicaments intraveineux, actuellement, par abus de langage, ce mot désigne également une préparation prête à l'emploi (par exemple CIVAS d'éphédrine).

#### 7.1.1.1 Les raisons d'un CIVAS

Comme expliqué dans la partie sur les risques et les erreurs en anesthésiologie (chapitre 3) et comme plusieurs rapports l'ont démontré, des accidents thérapeutiques ont eu lieu à cause d'erreurs médicamenteuses.

Bates et coll. ont montré dans leurs études que les erreurs médicamenteuses sont produites à 49% lors de la prescription, à 11% lors de la retranscription, à 14% lors de la préparation et à 26% par l'administration (Bates 1995). Avec les CIVAS la préparation et l'administration des médicaments pourraient être significativement améliorées et amener une réduction globale de l'erreur médicamenteuse.

Ainsi, les CIVAS pourraient couvrir et sécuriser la problématique de l'administration des médicaments injectables, qui est une situation particulièrement fréquente en milieu hospitalier, surtout en anesthésiologie et aux soins intensifs.

Ces médicaments injectables, généralement destinés à traiter des pathologies aiguës, comportent des étapes de préparation à risque comme la dilution des principes actifs, et la détermination des vitesses de perfusion en rapport avec le dosage du médicament préparé.

Toutes ces étapes nécessitent des calculs mentaux, connus pour être des sources fréquentes d'erreurs et demandent en général un transfert de liquide pouvant potentiellement être contaminé (microbiologiquement et particulièrement). Ceci est particulièrement problématique lorsque la durée d'administration est supérieure à quelques heures (selon les recommandations de l'European Committee for Proprietary Medical Products), car au-delà de 3h d'utilisation, la préparation devrait être reconstituée sous un flux laminaire.

Plusieurs sources font état de contaminations (Plott 1990; Archibald 1998; Garfhorst, Foudraïne et al. 2002) de préparations médicamenteuses dans les unités de soins.

Certaines voies d'administration (par ex: intrathécale) exposent le patient à un risque élevé, et en cas de contamination de la préparation médicamenteuse les conséquences, plus que pour d'autres voies, peuvent être particulièrement catastrophiques.

Après toute préparation, il faut étiqueter les seringues et les poches de perfusion. Cette étape est connue pour être une source d'erreur potentielle. Des préparations prêtes à l'emploi telles les CIVAS, déjà étiquetées lors de leur fabrication, pourraient apporter une solution intéressante à cette problématique.

L'aspect économique peut également rentrer en ligne de compte, la centralisation de la fabrication d'un médicament permet de faire des économies, tout d'abord en temps (donc en salaire horaire), et ensuite en matériel.

Pour les médicaments coûteux, les CIVAS permettent également de réaliser des économies, compte tenu de l'optimisation de l'utilisation des fioles qu'ils permettent (aucune fiole n'est jetée s'il reste du volume dedans).

#### 7.1.1.2 Les bénéfices potentiels d'un CIVAS (Needle and Sizer 1998)

Les bénéfices d'un CIVAS peuvent être résumés par les points qui suivent. Les CIVAS permettent :

- l'administration de médicaments par la méthode correcte et aux dosages appropriés avec un étiquetage adéquat ;
- de produire un certain standard de qualité, issu des bonnes pratiques de fabrications (BPF ou GMP) et d'apporter une assurance dans la stabilité et la stérilité du médicament ;
- de conditionner le médicament en une forme prête à l'emploi impliquant pour les soignants de ne pas perdre de temps pour la préparation et donc de favoriser une administration de médicament au moment adéquat. Cela peut être un facteur d'amélioration de la compliance des soignants face aux guidelines ;
- d'apporter une réduction des erreurs médicamenteuses de manière globale;
- d'améliorer l'ergonomie, les contrôles, et les stocks des pharmacies (d'étages) ;
- d'apporter une standardisation des concentrations des médicaments et des modes d'administration ;

### 7.1.1.3 Les problèmes potentiels d'un CIVAS (Needle and Sizer 1998)

Plusieurs inconvénients peuvent apparaître avec la production de CIVAS et notamment à propos:

- des dépenses accrues pour la mise en place d'une structure de production (ressources matérielles et humaines pour préparer des CIVAS) ;
- des exigences de fabrication, et d'une bonne production pour ne pas tomber en rupture de stock ;
- de la distribution et du stockage des médicaments CIVAS ;
- de la récupération et de la réutilisation de préparations CIVAS inutilisées ;
- des difficultés de contenter toutes les unités notamment celles exigeants des médicaments peu communs sous forme prête à l'emploi dans de très courts délais ;
- des doses individualisées (par exemple pour la pédiatrie) ;

Pour évaluer les ressources requises pour faire fonctionner une unité CIVAS, une évaluation préalable de la situation est nécessaire.

### 7.1.1.4 Stabilité des préparations CIVAS

La fabrication des CIVAS est limitée par deux problèmes principaux : le manque de données appropriées sur la stabilité des principes actifs conditionnés en CIVAS et les recommandations (comme la pharmacopée britannique à l'époque) qui préconisent une péremption de 24 heures pour un produit injectable reconstitué hors environnement adéquat.

La raison principale demandant une durée de vie d'un produit à 24 heures pour des injections reconstituées provient du risque de contamination microbiologique qu'encourt le produit pendant la préparation, la reconstitution, ou le stockage.

Tout comme la pharmacie des HUG, les locaux et les équipements de préparation aseptiques de la plupart des grands hôpitaux habilités à produire des CIVAS, observent la législation en vigueur et peuvent se permettre la préparation de CIVAS dans des environnements contrôlés et validés où la stérilité peut être garantie.

Dans ces circonstances, la date d'expiration dépend uniquement des propriétés chimiques de la préparation. Ces données peuvent être parfois trouvées dans la littérature.

Toutefois, il est très important d'être prudent en évaluant des données tirées de la littérature, si le but est de les extrapoler à une l'élaboration d'un médicament CIVAS prêt à l'emploi.

La littérature génère des contradictions apparentes dans les dates d'expirations publiées. Ceci s'explique, car le but d'un auteur peut être de déterminer le délai de stabilité d'un produit donc l'intervalle de temps pendant lequel il reste stable, ou de déterminer la stabilité d'un produit pendant une période donnée pour savoir si dans les limites de temps fixées ce produit reste stable.

L'extrapolation de donnée de la littérature pour élaborer un CIVAS est incertaine comme cela est montré ci-dessous.

#### 7.1.1.4.1 Stabilité du principe actif face à la température

La température joue un rôle dans la stabilité des principes actifs. Les hautes températures accélèrent la dégradation de ces molécules alors que les basses températures ou la température ambiante permettent en général une conservation adéquate des médicaments. Les études de la littérature menée à une certaine température ne peuvent être extrapolées pour une autre température.

#### 7.1.1.4.2 Stabilité du principe actif en fonction du dosage

Par exemple, l'ampicilline est moins stable à plus hautes concentrations qu'à concentrations plus basses. Cela est dû à une polymérisation causée par « la collision entre molécules » et est donc directement proportionnelle à la concentration. Si la teneur est plus faible, cet effet est fortement atténué à cause de la concentration plus faible mais aussi en raison de la réaction d'hydrolyse, fonctionnant en parallèle, qui domine la réaction de polymérisation.

Cet exemple souligne qu'il est également hasardeux de faire une extrapolation d'une concentration à une autre depuis une étude de la littérature (même depuis des études avec le principe actif à une concentration supérieure).

#### 7.1.1.4.3 La stabilité du principe actif en fonction de la lumière

Ce paramètre doit être testé, car certains principes actifs peuvent être labiles face à la lumière. Cela sous-entend que le CIVAS à développer devra être testé soit dans un emballage qui le protège de lumière, soit être stocké à dessein dans un endroit à l'abri de la lumière. Par exemple l'atropine qui est souvent formulée sous forme de CIVAS comme c'est le cas aux HUG est très labile à la lumière.

La recommandation faite aux services est que ce médicament, une fois sorti de son emballage, doit être utilisé et qu'il ne doit pas séjourner trop longtemps à la lumière sous peine de devoir être jeté.

#### 7.1.1.5 Tester la stabilité d'un nouveau CIVAS

Au vu des possibles divergences face aux données trouvées sur la stabilité des principes actifs mis en conditionnement de CIVAS, de l'obligation de tester la stabilité des principes actifs par rapport aux matériaux des contenants, et de la plus-value de sécurité qui est fournie s'il est possible de prouver la stabilité d'un nouveau CIVAS, il est souvent nécessaire d'effectuer soi-même une étude qui démontre la stabilité au cours du temps.

Concrètement, il faut s'assurer de la qualité des mesures entourant la production de ce nouveau CIVAS et établir une date de péremption pour ce dernier. Pour évaluer la stabilité on s'inspire d'un protocole de l'ICH (ICH 2003) qui traite des procédures à appliquer pour la stabilité de nouveaux médicaments.

##### 7.1.1.5.1 Produits de dégradation

L'identification des produits de dégradation d'un principe actif donné peut être faite de deux manières. Premièrement, par une recherche de littérature et par un test de stress effectué sur le médicament.

Ce test permet d'identifier les produits de dégradation probables, qui peuvent à leur tour aider à établir les voies de dégradation et la stabilité intrinsèque de la molécule. Ceci est fort utile pour permettre la validation de la méthode analytique qui permettra le dosage du principe actif tout au long de ce test de stérilité. En effet, pour être adéquate cette méthode devra doser que le principe actif et doit donc montrer qu'elle arrive à séparer les différents produits de dégradation. La nature du test de stress dépendra du type de médicament analysé.

Dans le cas de la molécule testée ici, il a été choisi de la mettre en contact dans une éprouvette avec un acide fort, une base forte, de l'eau oxygénée concentrée et de porter ce mélange à une température avoisinant les 100°C (bain-marie) pendant 1h.

#### 7.1.1.5.2 Le contenant

Pour évaluer la stabilité adéquatement, les études sont conduites sur le médicament dans son contenant.

#### 7.1.1.5.3 Les températures testées

La stabilité d'un produit est fortement tributaire de la température, c'est la raison pour laquelle l'évaluation de la stabilité à 3 températures différentes permet de donner une bonne appréciation de l'instabilité d'une préparation.

De manière générale, l'influence de la température sur la vitesse de dégradation permet, par extrapolation, de prédire la stabilité d'un médicament à une température donnée (souvent à température élevée). À cet effet, on se base sur la dépendance existant entre la constante de vitesse et la température, trouvée empiriquement par Arrhénius.

Les températures choisies dans cette étude sont 4, 25 et 40 °C.

Ici, la dégradation du produit sera suivie par le dosage fait à intervalles réguliers dans les lots de médicaments des trois températures données.



Figure 7.2. Le CIVAS kétamine testé à 3 températures différentes

#### 7.1.1.5.4 Les tests effectués

Pour évaluer la stabilité, plusieurs tests sont effectués sur les trois lots conditionnés à trois températures différentes. Trois catégories de tests leur sont appliquées.

La première catégorie de tests s'attache à déterminer les potentielles contaminations microbiologiques, en utilisant le test de stérilité et le test du limule pour les endotoxines.

La deuxième catégorie de tests évalue l'aspect chimique de la préparation, en effectuant le dosage du principe actif et en déterminant le pH.

La troisième catégorie de tests s'occupe de la teneur particulière.

#### 7.1.1.5.5 La méthode analytique

Pour permettre le dosage du principe actif et ainsi de prouver la stabilité au cours du temps, il est nécessaire d'avoir une méthode analytique validée pour le principe actif considéré.

La mise au point et la validation de la méthode analytique est le facteur limitant de cette étude de stabilité. En effet, le temps investi pour trouver une méthode adéquate peut être relativement long. Cela dépend premièrement du principe actif et de ses propriétés chimiques et deuxièmement de la littérature de chimie analytique disponible sur une méthode avec le principe actif.

Pour que cette méthode soit adéquate et validée, il faut entre autre, qu'elle soit sélective, sensible, fidèle, reproductible, robuste, rapide et qu'elle discrimine le principe actif de ses produits de dégradation.

En outre, que ce soit pour le CIVAS de manière générale ou pour la méthode analytique, il faut que la molécule candidate ne soit pas trop labile dans les conditions standards (température ambiante, à la lumière, en milieu aqueux, etc.... voir l'exemple du suxamethonium ci-dessous), ce qui dans ce cas risquerait de compliquer fortement le développement et l'utilisation en routine de la méthode analytique.

### 7.1.2 La kétamine (Schorderet and coll. 1998; Roewer and Thiel 2003)

La kétamine est un agent anesthésique particulier, car son mécanisme d'action n'est pas similaire aux autres anesthésiques.

La kétamine agit sur le système nerveux central en causant rapidement à la fois sédation, perte de conscience, amnésie et analgésie puissante

Cette molécule présente une structure analogue avec les hallucinogènes comme LSD, ce qui permet de mieux comprendre ses effets psychotropes particuliers.

En bloquant les récepteurs à l'acide glutamique de type NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate), la kétamine amène la perte de conscience.

L'effet hallucinatoire résulte de la stimulation du récepteur • et cet effet peut se manifester chez le patient par des rêves bizarres, d'horribles cauchemars ou des états délirants.

Son effet antalgique implique la stimulation de récepteurs aux opiacés. Le mécanisme de cet effet s'explique, premièrement, par l'interférence de cette molécule avec la transmission de la composante émotionnelle de la douleur, de la moelle épinière (en passant par le cortex cérébral) vers le système limbique, et deuxièmement, par la suppression de l'activité spécifique des laminae de la moelle épinière.

L'anesthésie obtenue en 15 à 30 secondes est un état cataleptique dénommé «anesthésie dissociative».

Les réflexes de protection pharyngés et laryngés sont bien conservés mais l'intubation endotrachéale est nécessaire.

Les effets de stimulation sur le système cardiovasculaire distinguent la kétamine des autres anesthésiques. La kétamine peut être utilisée pour l'anesthésie des patients en état de choc hypovolémique et dans des situations improvisées comme dans les gestions des situations critiques préhospitalières. Ces mêmes effets contre-indiquent son emploi chez le patient avec une insuffisance coronaire, le patient hypertendu, etc...



Les effets de la kétamine sur l'hémodynamique cérébrale sont aussi à l'opposé de ceux des autres anesthésiques intraveineux. La kétamine entraîne une vasodilatation avec augmentation du débit sanguin cérébral, et donc une augmentation de la pression intracrânienne. Elle est donc contre-indiquée chez des patients avec processus expansif intracrânien (tumeur, hématome, oedème).

L'administration préalable de benzodiazépines prévient ou diminue nombre des effets indésirables de la kétamine. Aussi, dans la pratique anesthésique, l'association kétamine-midazolam est fréquente, d'autant que leurs demi-vies sont proches.

#### 7.1.2.1 La kétamine utilisée comme antalgique

Des doses sub-anesthésiques de kétamine (jusqu'à 0,5 mg/kg en IV ou 1.0 mg/kg en IM), provoquent uniquement une analgésie sans perte de connaissance et peuvent donc être utilisées pour le traitement de la douleur. Ce type d'antalgie est utilisée dans les salles de réveil et est réservée notamment aux patients résistants ou allergiques aux opiacés.

Cette approche est à priori peu fréquente par rapport à l'utilisation des opiacés pour l'antalgie post-opératoire et peut être par conséquent une source d'erreur.

Sa préparation demande une dilution d'au moins 10 fois par rapport aux doses normales d'utilisation, ce qui peut engendrer des potentielles erreurs. La kétamine utilisée aux HUG est le Ketalar® présent à des doses de 10mg/ml et 50mg/ml alors que le dosage recommandé pour l'antalgie est de 1mg/ml.

#### 7.1.2.2 La chimie de la kétamine

La structure de la kétamine est apparentée à la phencyclidine et est présente sous forme d'un mélange racémique. Dans ce mélange la S(+)-kétamine est l'élément pharmacologique le plus actif, et est depuis peu de temps disponible dans certains pays comme substance isolée.

La kétamine S(+) se distingue du racémique par un double effet analgésique et hypnotique. L'élimination et le réveil sont sensiblement plus rapide et s'accompagnent, d'une stimulation psychovégétative moins importante.

D'un point de vue de son comportement en chimie analytique, cette molécule est une base, de structure voisine des anesthésiques locaux. Ceci peut être mis à profit pour élaborer une méthode analytique.

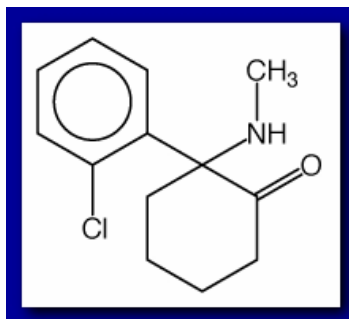


Figure 7.3. Structure de la kétamine

#### 7.1.2.3 Les raisons motivants un CIVAS de kétamine

Suite à trois incidents récents avec la kétamine, la pharmacie des HUG et l'auteur de ce travail ont été approchés pour remédier à ce problème. La solution la plus rationnelle trouvée, de concert avec tous les intervenants de la commission du médicament du service d'anesthésie, est la fabrication d'une seringue prête à l'emploi de kétamine.

Les trois incidents survenus avec la kétamine sont extraits de la base de recueils d'erreurs tenue par le service d'anesthésiologie des HUG et sont décrits ci-dessous.

##### 7.1.2.3.1 Premier cas

En décembre 2003, un anesthésiste a administré par erreur en intraveineuse directe 60 mg de Ketalar à la place des 7 mg indiqués.

Un anesthésiste a prélevé dans la seringue 7 ml depuis l'ampoule de 10 mg/ml (70 mg de kétamine) et a injecté directement ce contenu sans dilution. Devant l'état de somnolence de ce patient, il réalisa l'erreur commise et arrêta l'injection (à cet instant 6ml avait déjà été administrés). Cet accident semble avoir eu une fin heureuse .

#### 7.1.2.3.2 Deuxième cas

En juillet 2005, une patiente opérée d'une sigmoïdectomie reste très algique, malgré l'administration de morphine iv, de Perfalgan 1g®, de Toradol 30mg® et d'une PCA de morphine. Elle reçoit alors du Ketalar®. Un oubli dans la dilution du Ketalar® fait que cette patiente de 42 kg s'est vu administrer 45 mg (une dose pour une anesthésie) au lieu de 4,5 mg (un dosage antalgique). Immédiatement un arrêt respiratoire, un myosis, et une désaturation à 84% apparaissent. Des mesures sont prises rapidement et la patiente est réanimée au ballon tout en recevant 2 fois 40 µg de Narcan®. Cet accident s'est terminé heureusement sans conséquence notable autre qu'un séjour prolongé en salle de réveil.

#### 7.1.2.3.3 Troisième cas

Un troisième incident du même type s'est déroulé récemment, mais les détails ne sont pas parvenus à l'auteur.

#### 7.1.2.3.4 Le manque de données de stabilité au long cours dans la littérature

Un autre argument motivant ce projet est le manque de données de stabilité de la kétamine sous forme de CIVAS. En effet, selon la littérature consultée (Gupta 2002; Schmid, Koren et al. 2002) et à la connaissance de l'auteur, l'étude qui a évalué la péremption de stabilité la plus avancée de la kétamine en seringue donne une limite à 1 mois. Cette limite ne signifie pas que la kétamine n'est stable qu'un mois, mais que l'auteur l'a évaluée uniquement dans ce laps de temps sans continuer plus avant son étude.

Il serait donc intéressant d'évaluer la stabilité de la kétamine au long cours et d'apporter une réponse pour une stabilité dépassant 1 mois.

#### 7.1.2.4 Le choix de la méthode analytique de la kétamine

Comme expliqué plus haut, la méthode analytique est un aspect du test de stabilité qui conditionne la fabrication d'un CIVAS.

La kétamine est une base chargée positivement à pH acide et facilement détectable en UV (figure 7.3.). La détection de la kétamine dans ce CIVAS s'effectue à des concentrations relativement élevées et l'analyse est réalisée dans une matrice simple (NaCl 0.9%). Au vu de ces caractéristiques, une méthode pour mener à bien cette analyse serait l'électrophorèse capillaire de zone CZE.

Certains des avantages de la CZE confirment le choix de cette méthode. En effet, la CZE permet un développement et des analyses rapides, économiques (utilisation de très peu de solvant et de produit) et écologiques.

#### 7.1.2.5 L'électrophorèse capillaire de zone couplée à une détection DAD UV-visible (Veuthey 2001; Geiser 2003)

Dans le cadre de ce travail, la CZE est utilisée comme un outil, c'est pourquoi ici il ne sera exposé qu'un bref rappel des principes de cette méthode d'analyse.

Cette technique d'analyse est basée sur la séparation d'analytes de type composés organiques et inorganiques. Le principe de séparation est basé sur la différence de mobilité des analytes soumis à un champ électrique au sein d'un capillaire rempli d'une solution d'électrolyte, en fonction de leur rapport charge sur taille. Avec cette méthode, les composés non ionisables ne sont pas séparés les uns des autres (possible en ajoutant des micelles dans la solution tampon).

Parmi les paramètres qu'il est possible de varier pour optimiser la séparation des analytes, figurent la nature, le pH et la force ionique de l'électrolyte, ainsi que la longueur du capillaire, la tension appliquée et la température.

L'appareillage (figure 7.4.) est composé d'un capillaire en silice fondue dont les extrémités sont plongées dans des flacons contenant une solution d'électrolytes tamponnée (BGE) et une électrode. L'intérieur du capillaire est rempli par le BGE et l'échantillon y est introduit par injection hydrodynamique (il existe d'autres types d'injections).

Le champ électrique qui permet la séparation est fonction de la tension appliquée et de la longueur du capillaire.

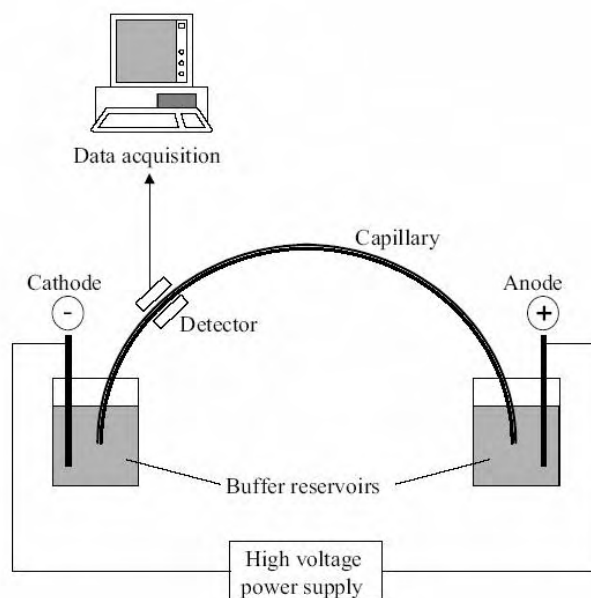


Figure 7.4. Schéma d'une électrophorèse capillaire

Une autre notion importante en CZE est le flux électroosmotique (EOF). Celui-ci est un écoulement induit par les charges de surfaces présentes sur les parois du capillaire (les groupements silanol), et par l'application du champ électrique. Les cations présents dans le BGE ont une interaction électrostatique avec les silanols de la paroi ce qui se traduit par une migration de la veine liquide.

Grâce à l'EOF qui produit un profil d'écoulement plat cette technique présente une grande efficacité.

Avec la CZE utilisée dans ce travail, la détection est effectuée à l'aide d'un détecteur UV-visible DAD. Celui-ci permet de révéler un large spectre de molécules pharmaceutiques. Pour la routine, ce détecteur présente également l'avantage de son caractère qualitatif qui permet d'identifier (tout comme le temps de migration) les molécules présentes sur l'électrophérogramme.

Son principal inconvénient en couplage avec la CZE est le faible trajet (diamètre interne du capillaire) que traverse le rayon lumineux pour la détection des composés. Selon la loi de Lambert-Beer, l'absorbance est proportionnelle à la longueur du trajet du rayon lumineux, ce qui implique une sensibilité moindre mais qui reste tout de même de l'ordre de  $10^{-5}$  à  $10^{-6}$  M. Dans le cas de l'analyse de formulations pharmaceutiques, cela ne pose pas de réel problème car les concentrations sont élevées (ici 1mg/ml).

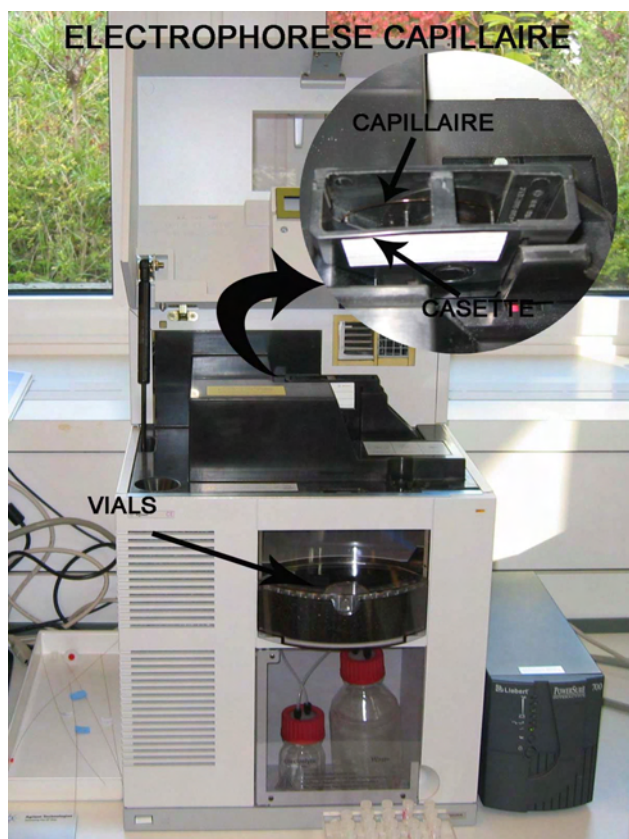


Figure 7.5. CZE utilisée au laboratoire contrôle qualité de la pharmacie des HUG

## 7.2 Méthode

La forme de kétamine en CIVAS qui est retenue est de la kétamine 1mg/ml dans du NaCl 0.9% en seringue (Klerpack™ BD/ 3325382 Ref KSY15010 Shield Medicure) de 10ml prête à l'emploi. A noter que cette forme est à emploi unique et n'est donc pas formulée avec un conservateur.

L'étude de stabilité de ce CIVAS est effectuée à trois températures différentes : 4°C, 25°C et 40°C. L'intervalle de temps de cette étude est d'une année.

Les températures à 4°C et 25°C testent les conditions normales de stockage d'un médicament. Le lot à température de 4°C reproduit l'entreposage du médicament dans un frigo et le lot à température de 25°C reflète l'utilisation du médicament à température ambiante, en général les conditions d'utilisation usuelles. Si pour ces 2 températures, le CIVAS montre une stabilité convenable, alors la priorité sera toujours donnée à la température ambiante comme condition de stockage.

Le lot à température de 40°C simule un vieillissement accéléré et à ce titre permet d'anticiper la stabilité d'un médicament.

Les produits de dégradations ont été recherchés en mettant en contact successivement la kétamine avec un acide l' $H_2SO_4$  concentré, une base NaOH concentrée, et de l' $H_2O_2$  concentré pendant 1h au bain-marie (100°C).

L'analyse des différents paramètres qui composent cette étude, est réalisée au jour zéro (le jour de la fabrication du lot de CIVAS), le premier jour, le deuxième jour, le septième jour, le premier mois (30 jours), le deuxième mois, le troisième mois, le sixième mois, le neuvième mois, et le douzième mois. Au moment de la rédaction de ce document, l'analyse en est au troisième mois.

Cinq paramètres sont suivis pendant la phase d'étude de stabilité.

Le premier est le dosage du principe actif au cours du temps. Il permet de mettre en évidence une éventuelle perte de teneur en kétamine et donc une dégradation de la substance.

Le deuxième est la détermination du pH. Ce paramètre indique d'éventuels changements dans le médicament. Par exemple, en cas de dégradation de principes actifs le pH peut varier.

Le troisième paramètre est la contamination particulaire des seringues. Une augmentation de la teneur en particules au cours du temps peut être induite par des modifications dans la seringue. Par exemple, si le principe actif précipite ou que la matière de la seringue relargue des particules au contact de la solution médicamenteuse, le taux de particules augmentera.

Le quatrième est l'analyse de la stérilité du médicament mise en évidence par l'intermédiaire d'un test de stérilité. Le test est le même que celui utilisé pour l'étude sur la stérilité des préparations des anesthésistes (chapitre 5). L'étude de ce paramètre permet de s'assurer, que le procédé de fabrication respecte les règles de la production aseptique, et que l'intégrité de la seringue ne pose pas de problème au cours du temps et ne laisse pas entrer de contaminants extérieurs dans le médicament.

Le cinquième est la présence d'endotoxine dans la préparation. Ce test est fait pour les mêmes raisons que celles motivant un test de stérilité, mais permet en outre, de mettre en évidence la présence de bactéries mortes (gram -) qui ne sont pas détectées par le test de stérilité. Il donne une autre indication sur la stérilité et peut à ce titre renforcer le résultat obtenu avec le test de stérilité.

### 7.2.1 Mise au point de la quantification de la kétamine par CE-UV

Pour mettre au point le dosage de la kétamine, il a tout d'abord fallu passer par une période de développement et de validation de la méthode. Ensuite, cette méthode a pu être appliquée au dosage du CIVAS.

#### 7.2.1.1 Les produits chimiques

La kétamine HCl provient du fournisseur Fagron GmbH Co. La procaïne HCl, le phosphate dibasique de potassium, le trizma base sont obtenus chez Fluka (Suisse).

#### 7.2.1.2 L'Instrument d'analyse

L'instrument utilisé est une électrophorèse capillaire <sup>3D</sup>HP-CE Agilent (Waldbronn, D) utilisant un détecteur UV-visible DAD (figure 7.5.).



### 7.2.1.3 Les paramètres électrophorétiques

La sélection des paramètres analytiques s'est appuyée sur la littérature (Cherkaoui and Veuthey 2002). Les paramètres principaux sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 7.1. Paramètres principaux pour la méthode d'analyse du CIVAS kétamine

Paramètres	Conditions
Capillaire	Silice fondue de 50 $\mu\text{m}$ de diamètre interne et 48.5 cm de long
Conditionnement du capillaire avec BGE avant une analyse	Application d'une pression de 1 bar pendant 2 min
Injection de l'analyte	Application d'une pression de 50 mbars pendant 5 s
Conditions de séparation	Application d'une tension positive (détection cathodique) de 30 kV (rampe de 0 à 30 kV en 30 s)  Température 25C°
Détection UV	200 nm

### 7.2.1.4 Le standard interne

Le standard interne choisit est la procaine HCl qui est une base comme la kétamine et présente une bonne réponse en UV. De plus, son temps de migration est différent de celui de la kétamine mais pas trop éloigné, ce qui permet de faire des analyses avec 2 pics bien différenciés mais avec une apparition du pic du standard interne qui ne retarde pas l'analyse.

### 7.2.1.5 Le tampon

Le tampon utilisé est un Tris-phosphate 50mM tamponné à pH=2,5 (Cherkaoui and Veuthey 2002). Il présente de bonnes qualités séparatives pour la kétamine et la procaine HCl. Durant les mesures le courant se situe entre 30 et 40  $\mu$ A, ce qui indique que la méthode mise au point n'est pas ou peu sujette à des effets Joules susceptibles d'interférer avec l'analyse.

### 7.2.1.6 Le temps d'analyse

Le temps d'analyse de cette méthode est inférieur à cinq minutes. La procaine HCl migre environ à 3,8 minutes et la kétamine apparaît environ à 4,1 minutes.

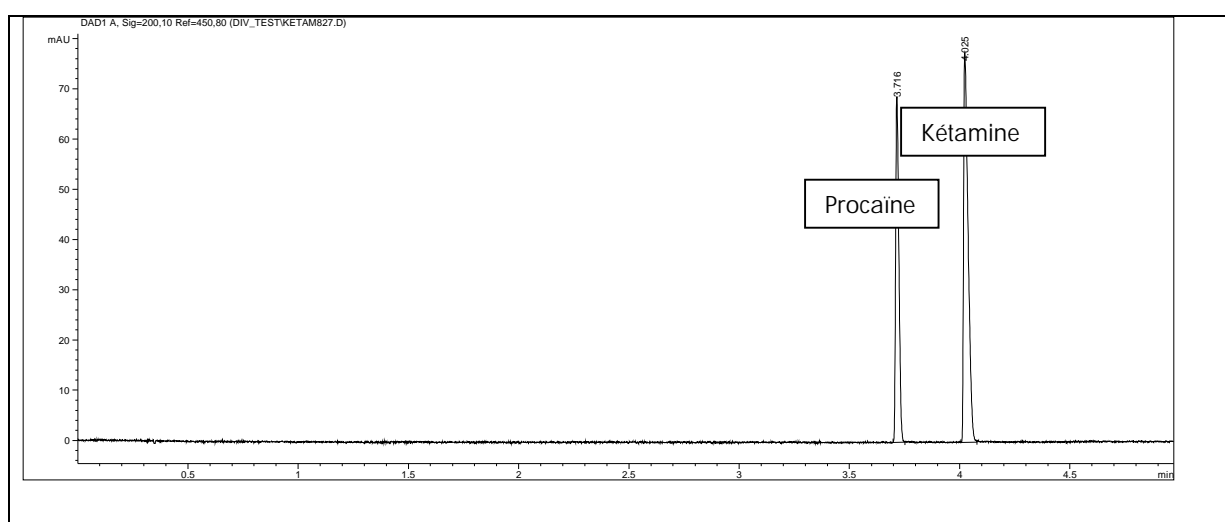


Figure 7.6. Electrophérogramme de la méthode de dosage de la kétamine

### 7.2.1.7 Validation avec la gamme PA et FR

La gamme PA (Principe Actif) est le principe actif seul en général dans de l'eau millipore.

La gamme FR (Forme Reconstituée) est le principe actif sous forme de médicament. Cela signifie que cette forme contient tous les adjuvants et est fabriquée comme le médicament final.

Les solutions de la gamme PA et la gamme FR à 5 concentrations différentes (60, 80, 100, 120, 140  $\mu$ g/ml) ont été préparées chaque jour pour évaluer la linéarité et l'exactitude. La précision a été étudiée sur 6 solutions FR à 100  $\mu$ g/ml (correspondant à une dilution de 10 du 100 % de la formulation de kétamine HCl) préparées chaque jour.

## 7.2.2 Détermination du pH

La détermination du pH s'effectue à l'aide d'un pHmètre étalonné. Pour ne pas subir des imprécisions dans la détermination, il est important de laisser les trois échantillons à analyser (4°C, 25°C, 40°C) à température ambiante 2 heures avant la mesure. Cette précaution provient du fait de l'influence de la température sur les mesures de pH et que le pHmètre utilisé ne possède pas de sonde de température.

## 7.2.3 La détermination de la contamination particulaire

La méthode utilisée pour la détermination de la contamination particulaire est le comptage optique par obstruction de lumière avec le système Hiac/Royco 9064.



Figure 7.7 Compteur de particules Hiac/Royco 3000A

Ce comptage de particules s'effectue dans des conditions contrôlées pour ne pas contaminer l'échantillon avec des particules exogènes. Pour ce faire, le comptage de particules est mené sous une hotte à flux laminaire horizontale (HFLA). L'opérateur exécutant les mesures porte des gants, une charlotte, un masque et une blouse fermée.

À chaque jour de mesures, une seringue de CIVAS des lots à chaque température est analysée.

Au début des mesures le dispositif compteur de particules est rincé avec de l'alcool 70 %. Ensuite, entre chacune des analyses, le dispositif est rincé avec de l'eau millipore.

Les limites imposées par la pharmacopée pour la contamination des récipients de contenance nominale inférieure à 100 ml sont de 6000 particules par récipient pour les particules de taille • 10  $\mu\text{m}$  ce qui représente dans le cas du CIVAS de 10ml une limite de 600 particules/ml. De même, pour la limite imposée pour la taille • 25  $\mu\text{m}/\text{ml}$  de 600 particules par récipient, qui signifie dans le cas de ce CIVAS une limite de 60 particules/ml.

#### 7.2.4 La détermination de la stérilité

Pour déterminer la stérilité de ce nouveau CIVAS, le test de stérilité de M. Ing (Ing, Saadi et al. 2003) est utilisé sur chacun des lots à chaque température.

Les conditions entourant l'application de ce test de stérilité sont les mêmes que celles utilisées dans la partie contamination des préparations (chapitre 5).

Ainsi, le test se déroule sous HFLA horizontal, avec les conditions aseptiques d'usage et la tenue composée de gants, de masques, de charlotte et d'une blouse utilisée en salle blanche.

Le test est effectué sur une seringue stockée à chaque température.

La révélation du test de stérilité est réalisée à l'aide de deux types de bouillons de culture : le bouillon THIO et le bouillon CASO. Ces derniers sont mis respectivement à 35°C et à température ambiante pendant une période de 14 jours.

La lecture de ce test s'effectue par observation visuelle du contenu du bouillon de culture face à la lumière électrique. Le test est noté positif, si le contenu montre la présence d'un trouble ou de tout autre aspect masquant la limpidité du bouillon de culture.

### 7.2.5 La détermination de la présence d'endotoxine

La détermination de la présence d'endotoxine s'effectue avec le test du limule. Comme pour toutes les autres déterminations, les seringues stockées aux trois températures sont testées.

Pour ce faire, 100 µl du réactif extrait du sang de la limule déjà préparé et stocké au congélateur est mélangé avec 100 µl de la solution à tester dans une petite éprouvette en verre exempte d'endotoxines. Le test est placé à 35°C pendant 60 minutes.

Ce test est considéré positif si le contenu de l'éprouvette montre une consistance gélatineuse. Afin de ne pas produire de faux positifs, un témoin négatif est effectué en parallèle.

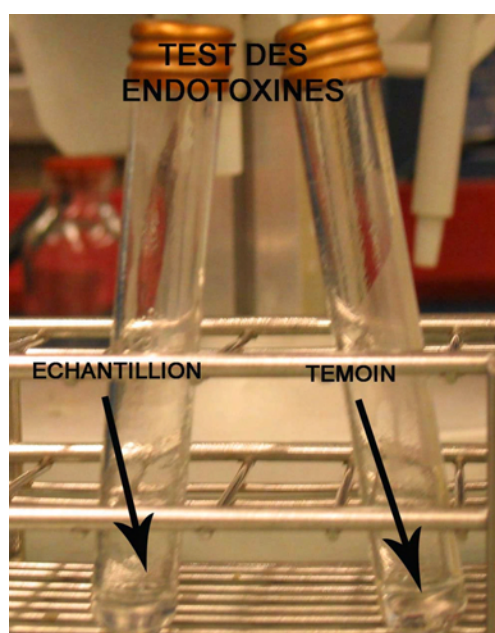


Figure 7.8. Test des endotoxines

## 7.3 Résultats

Les résultats de la stabilité du CIVAS de kétamine sont présentés dans cette section. Cette étude n'étant pas achevée, il ne sera présenté ici que les résultats intermédiaires.

### 7.3.1 Validation de la méthode de dosage de la kétamine

La méthode a été validée selon le protocole SFSTP 92. Tous les tests sont effectués avec un logiciel de validation de méthode analytique programmé sous Excel (Dehaut, Milteau et al. 1995).

Les différents paramètres de validation obtenus sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 7.2. Paramètres de validation

Paramètre de validation	Résultats pour la kétamine
Coefficient de corrélation ( $R^2$ ) FR/PA	0.997/0.998
Recouvrement et intervalle de confiance	99.40 $\pm$ 0.69%
Précision intra-jour	CV =0.60%
Précision inter-jour	CV =1.97%

### 7.3.2 Les produits de dégradations

Aucuns produits de dégradations n'interfèrent avec la méthode analytique.

### 7.3.3 Le dosage du CIVAS kétamine

L'intervalle de concentration dans lequel le CIVAS de kétamine est encore considéré comme conforme aux normes de la pharmacopée est de 110 à 90 %. En-dehors de ces concentrations, il n'est plus considéré comme stable. C'est au moment où la concentration est non-conforme que la limite de péremption est posée.

A noter que le rapport entre l'analyte et le standard interne en CZE sont moyennés par rapport au temps pour tenir compte de la différence de vitesse de ces composés lors de leurs passages au niveau du détecteur.

Le tableau ci-dessous donne les valeurs trouvées pour ces différents dosages de kétamine à différentes températures au cours du temps.

Tableau 7.3. Valeurs en % trouvées pour les différents dosages

	0	2	7	30	60	90
4°C	100.00	101.37	97.71	96.44	92.33	100.11
25°C	100.00	103.24	101.07	107.93	96.21	98.53
40°C	100.00	92.93	96.76	108.55	103.54	97.88

La figure ci-dessous montre l'évolution de la concentration de kétamine à différentes températures au cours du temps.

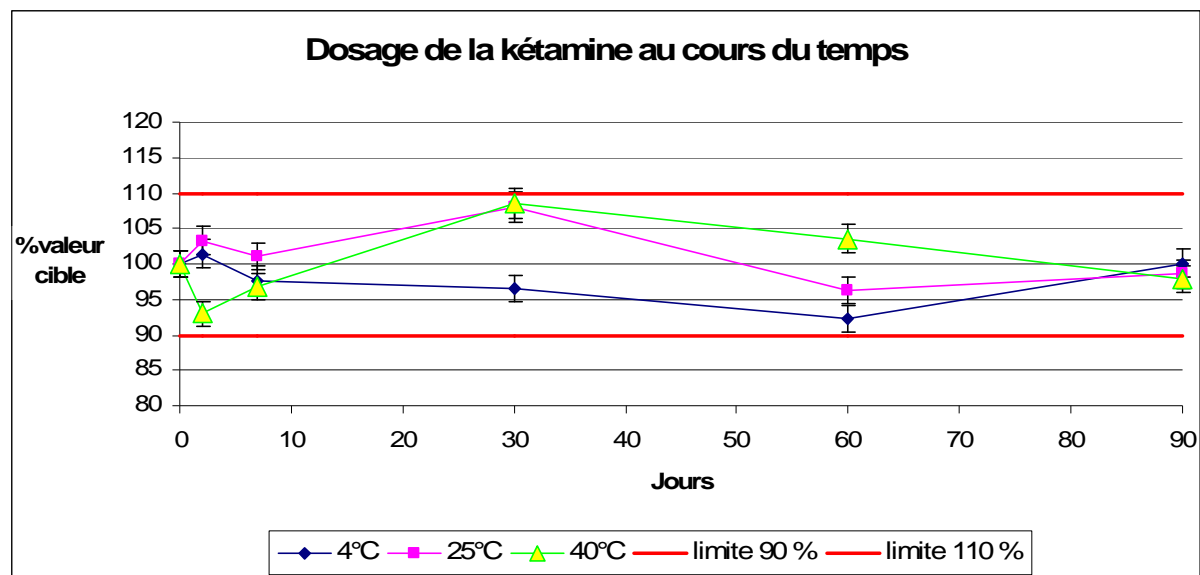


Figure 7.9. Concentration de la kétamine dans les seringues CIVAS à différentes températures au cours du temps

### 7.3.4 La détermination du pH

La figure ci-dessous montre l'évolution du pH au cours du temps.

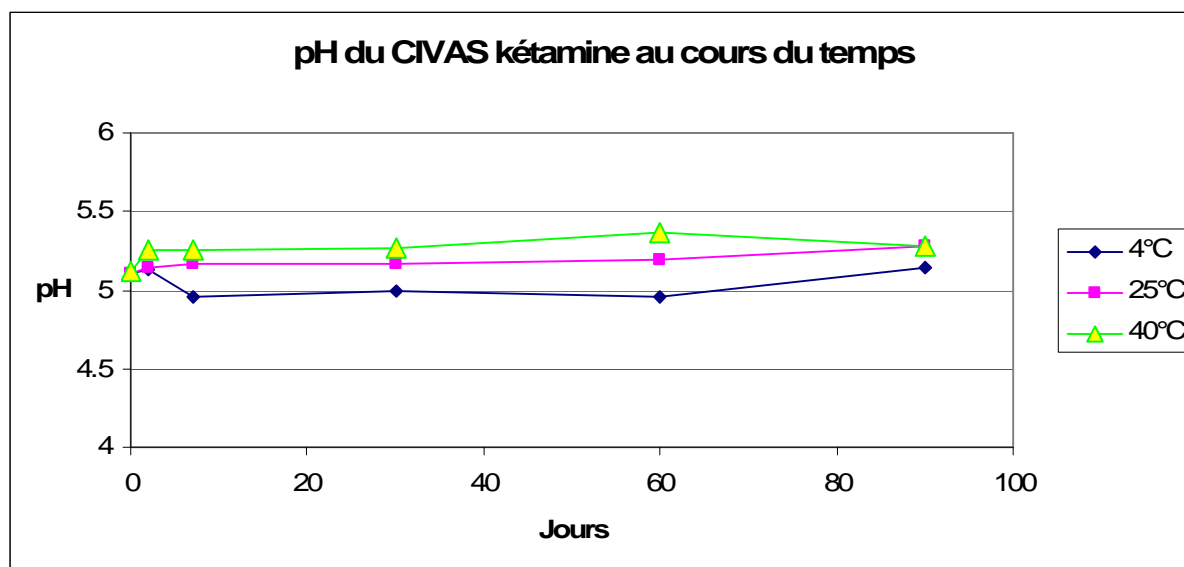


Figure 7.10. Evolution du pH au cours du temps

### 7.3.5 La contamination particulaire

Le tableau ci-dessous illustre au cours du temps les résultats pour les particules de taille • à 10µm et • à 25µm:

Tableau 7.4. Résultats du comptage particulaire

<b>part • 10µm/ml</b>		<b>Jours</b>					
<b>Température</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>90</b>	
<b>4°C</b>	5.1	2.3	33.5	10	6.7	1.7	
<b>25°C</b>	3.2	0.3	20	6.7	0.7	3.3	
<b>40°C</b>	2.2	15.3	27	21	2.7	1.7	

<b>part • 25µm/ml</b>		<b>Jours</b>					
<b>Température</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>90</b>	
<b>4°C</b>	0.2	0.7	0	0	0.7	0	
<b>25°C</b>	0.7	0	0	0.2	0	0	
<b>40°C</b>	0.7	0	0.5	0.1	0.7	0	

Pour les particules • à 10µm la limite est de 600/ml et pour les particules • à 25µm la limite est de 60/ml.



### 7.3.6 La détermination de la stérilité

Tous les tests de stérilité sont jusqu'à maintenant (3 mois) négatifs pour les 3 seringues conservées aux températures considérées.

### 7.3.7 La détermination des endotoxines

Tous les tests des endotoxines sont jusqu'à maintenant (3 mois) négatifs pour les 3 températures considérées.

## 7.4 Discussion

### 7.4.1 Le dosage de la kétamine

Avant d'appliquer la méthode CE à l'étude de stabilité de la seringue prête à l'emploi kétamine HCl, cette dernière a été validée selon le protocole SFSTP 92 (Caporal-Gautier and coll. 1992).

Les pentes et les ordonnées à l'origine ne sont pas significativement différentes entre la forme PA et FR (test de t). De plus, les ordonnées à l'origine ne sont pas différentes de 0 (test de t). Tous les tests statistiques sont positifs et certifient la linéarité de la méthode ainsi que son exactitude. De bons coefficients de détermination ( $R^2$ ), valeurs de recouvrement, et valeurs de précision sont obtenus (tableau 7.2.). Ainsi, cette méthode validée est acceptée pour quantifier les concentrations de kétamine HCl dans les seringues prêtes à l'emploi.

Le lot à 40°C est stable après 3 mois ce qui permet de considérer positivement la stabilité future des lots à 4°C et 25°C.

### 7.4.2 Le pH

Le pH jusqu'à 3 mois est stable pour les 3 températures considérées.

### 7.4.3 La contamination particulaire

Au cours des 3 premiers mois de l'étude de stabilité, la contamination particulaire est restée bien en dessous des limites requises par la pharmacopée pour les deux catégories de tailles de particules. Cela signifie que ce paramètre ne montre pour l'instant aucune modification chimique dans la préparation CIVAS qui produirait des particules. L'apparition de particules est généralement la résultante soit d'une précipitation du principe actif, soit d'une destruction du contenant. A l'heure actuelle aucun de ces deux mécanismes ne semble survenir dans ce CIVAS.

#### 7.4.4 La stérilité

Le fait que tous les tests soient négatifs pour l'instant permet d'affirmer que la fabrication de ces lots s'est déroulée de manière aseptique. Toutefois, au vu du nombre encore trop restreint d'échantillons analysés cela ne peut être affirmé. Une contamination survenant plus tard pourrait mettre en évidence un défaut dans l'intégrité du contenant. Celui-ci peut en effet se modifier au cours du temps en raison des conditions extérieures (température) ou à cause des substances qu'il contient.

#### 7.4.5 Les endotoxines

Jusqu'à présent les diverses lots montrent à chaque fois des tests négatifs. Ceci confirme les résultats des tests de stérilités.

## 7.5 Conclusion

Tous les paramètres étudiés confirment la stabilité de la kétamine à 1mg/ml en seringue prête à l'emploi à 3 mois et permettent de continuer l'étude de stabilité plus en avant. Notons que cette étude a déjà dépassé les limites de péremptions trouvées dans la littérature (1 mois).

## 7.6 Perspectives

Outre la poursuite de l'étude sur la stabilité de la kétamine, un autre CIVAS devrait être élaboré sur le même modèle que cette étude.

Plusieurs arguments sont avancés en faveur de l'élaboration d'un CIVAS de suxamethonium, un curarisant très utilisé en anesthésiologie.

Le premier argument est que ce médicament doit être obligatoirement préparé avant chaque intervention avec tous les risques que comporte un environnement non aseptique.

Le second argument est que ce médicament est rarement utilisé en pratique et doit donc être constamment jeté, ce qui constitue un argument économique en faveur de ce CIVAS.

Le troisième argument est que les curarisants sont les médicaments en anesthésiologie qui se retrouvent le plus fréquemment à l'origine d'erreurs médicamenteuses (Abeysekera, Bergman et al. 2005; Khan and Hoda 2005).

Pour tous ces arguments, l'élaboration d'un CIVAS de suxamethonium est à inscrire dans les perspectives de ce travail. Toutefois, pour ce projet il faudra surmonter quelques difficultés.

Pendant un intervalle de quatre mois l'auteur a essayé plusieurs méthodes analytiques pour le dosage du suxamethonium, malheureusement sans succès. Toutes les méthodes élaborées n'ont pas réussi à passer le stade de la validation.

Le premier problème rencontré avec cette molécule a été sa faible absorbance à l'ultraviolet, impliquant une mauvaise sensibilité pour une méthode couplée à un détecteur UV-visible.

Le deuxième problème provient de la nature labile de cette molécule, où même la mise en solution aqueuse (tamponnée au pH optimal) ne permet pas une stabilisation adéquate. Il est intéressant de noter que cette labilité dans la structure chimique est un effet voulu par ses concepteurs car cela permet un bloc musculaire court (par effet d'hydrolyse de ses 2 groupes esters par des cholinesterases (Patrick 2003)).

## 8 ACTIONS AVEC LA COMMISSION DU MÉDICAMENTS DE L'ANESTHÉSIOLOGIE

### 8.1 Introduction

La commission du médicament de l'anesthésiologie a été créée en juillet 2002.

Le but de cette commission est de faire office d'organe de conseil, ainsi que d'interface entre la pharmacie et l'anesthésiologie. Par extension, elle fait également interface avec l'industrie pharmaceutique.

Les lignes directrices qui dictent les décisions de cette commission sont principalement la culture sécuritaire et la rationalisation économique.

Elle est composée de membres de la pharmacie et de l'anesthésiologie. Parmi les membres de l'anesthésiologie figurent des infirmiers (ères), des médecins ainsi qu'un qualité. Les représentants de la pharmacie sont une pharmacienne et un pharmacien diplômé DESS.

Elle se réunit mensuellement et traite différents types de dossiers comme des problèmes d'étiquetage, de gestion d'incidents, de production, de changement de produits, de pratiques liées aux médicaments, de logistique, d'études en lien avec les médicaments etc...

Les acteurs composant cette commission ont également pris part aux réflexions pour l'élaboration de ce travail et ont facilité l'intervention de l'auteur au sein du service d'anesthésiologie.

Du fait de la proximité avec les anesthésistes pendant ce travail, et de l'immersion dans l'environnement de l'anesthésiologie pendant cette période d'une année, il a été naturel pour l'auteur de prendre part à la réalisation de quelques projets de la commission du médicament.

Ces projets contribuent à la sécurisation du processus du médicament en anesthésiologie, et également à la logistique des médicaments entre la pharmacie des HUG et l'anesthésiologie.

Ci-dessous quelques uns de ces projets sont exposés pour donner des exemples simples de collaboration entre la pharmacie et un service spécifique comme l'anesthésiologie.

## 8.2 Projets réalisés pour la commission des médicaments de l'anesthésiologie

### 8.2.1 La valise « cardio-vasculaire »

Pour améliorer la sécurité pendant les anesthésies de patients présentant des risques cardio-vasculaires et pour apporter une certaine ergonomie à l'utilisation de médicaments spécifiques à cette situation, une valise contenant ces médicaments, des CIVAS et d'autres matériels utiles, comme des aiguilles et des seringues, a été fabriquée par le responsable de laboratoire de contrôle qualité. Pendant toute la phase d'élaboration, l'auteur a participé à la coordination du projet.



Figure 8.1. Mallette pour l'anesthésie cardio-vasculaire

### 8.2.2 CIVAS phényléphrine

Après la conception du CIVAS phényléphrine et la mise à disposition de ce médicament aux soignants, il a fallu coordonner la commande de celui-ci à la pharmacie notamment pour éviter une rupture de stock. En effet, la phényléphrine est un médicament très utilisé en anesthésiologie et ne peut donc souffrir d'une rupture de stock. Dans un premier temps, seuls certains secteurs de l'anesthésiologie ont été autorisés à commander ce médicament. C'est seulement dans un deuxième temps que la possibilité de le commander a été étendue à d'autres secteurs. Ceci a demandé des interventions auprès de divers soignants pour l'organisation et a également demandé d'assurer un stock suffisant de ce CIVAS à la pharmacie pour absorber toutes les nouvelles commandes.

### 8.2.3 Le propofol et les seringues qui « crochent »

Plusieurs soignants se sont plaints de seringues contenant du propofol qui crochent à la poussée. Ceci se produit en général, un laps de temps plus ou moins variable après leurs préparations.

En plus d'engendrer des difficultés lors de l'administration manuelle de propofol (push), ceci présente une autre problématique lorsque la seringue est utilisée avec un pousse-seringue qui peut, à cause de cette résistance excessive, déclencher des alarmes d'occlusions.

Il a donc fallu essayer de comprendre ce phénomène. Après une recherche dans la littérature (Chantelau and Berger 1985), une explication possible serait que le problème pourrait provenir d'une interaction entre l'huile de silicone (qui lubrifie l'intérieur des seringues) et le propofol. Ceci induit la perte des propriétés lubrifiantes de la seringue. A l'heure actuelle le problème n'est pas encore résolu, mais les premiers essais en laboratoire ont été effectués et semblent confirmer cette voie. Un autre point intéressant à investiguer, c'est l'action qu'aurait le silicone sur la stabilité de l'émulsion du propofol.



#### 8.2.4 Les infovigilances

Un total de 16 infovigilances pour signaler un étiquetage problématique aux fabricants (avec copie à Swissmedic) a été envoyé.

Pour la plupart de ces infovigilances la requête principale a été de demander que la quantité de principe actif contenue dans 1 ml de solution soit clairement identifiée et ne nécessite pas de calcul mental pour obtenir cette quantité. L'exception à ce type de demande est le Tramal pour lequel l'absence de clarté quant au « 100 » suivant le nom Tramal a été resignalée. L'indication pouvant prêter à confusion « 100 et 2ml » présente sur l'ampoule a également été mise en évidence.

Tableau 8.1. Impact des infovigilances

Spécialité	Réponse	Qualité de la réponse
<b>Cordarone</b> ®	Swissmedic ne juge pas relevant un changement d'étiquetage pour ce médicament	—
<b>Epanutin</b> ®	Lettre positive du fabricant mais entre temps le médicament a été retiré	+
<b>Liquemine</b> ®	Roche a envoyé une demande à Swissmedic pour changer l'étiquetage	+
<b>Digoxine-Sandoz</b> ®	Novartis nous signale qu'ils vont en discuter avec l'unité de production de leur maison mère	±
<b>Lopresor</b> ®	Swissmedic ne juge pas relevant un changement d'étiquetage pour ce médicament mais Novartis nous signale qu'ils vont en discuter avec l'unité de production de leur maison mère	±
<b>Tavegyl</b> ®	Swissmedic signale que Novartis modifie l'étiquetage	+
<b>Glucosum 40%</b> ®	Une réponse téléphonique confirme que l'infovigilance a été prise en compte. La firme attend la position de Swissmedic	+
<b>Protamin ICN</b> ®	Swissmedic ne juge pas relevant un changement d'étiquetage pour ce médicament	—
<b>Morphine 4mg/10ml</b> ®	Etiquette à coller sur les ampoules de morphine en attendant la correction sur le prochain lot.	+
<b>Etomidat-lipuro</b> ®	Changement des étiquettes, nouveaux emballages sur le marché dès janvier 2006	+
<b>Carbostesin</b> ®	Swissmedic prend position et demande un changement dans l'étiquetage	+
<b>Tramal</b> ®	Swissmedic nous affirme que la procédure est en cours	+
<b>Zantic</b> ®	Swissmedic prend position et demande un changement dans l'étiquetage	+
<b>Krenosin</b> ®	Swissmedic ne juge pas relevant un changement d'étiquetage pour ce médicament	—
<b>Zofran</b> ®	Swissmedic ne juge pas relevant un changement d'étiquetage pour ce médicament	—
<b>Magnésium sulfate</b> ®	Réponse positive du fabricant	+

Sur 16 infovigilances, il y a 4 réponses négatives, 2 réponses intermédiaires, et 10 réponses positives.

Ces infovigilances ont eu un bon impact au niveau de l'industrie pharmaceutique et de Swissmedic avec un taux de 63% de réponses positives.

### 8.2.5 Les médicaments passés en Y avec le propofol en AIVOC

Dans la pratique d'utilisation du propofol en AIVOC (Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration (voir chapitre 2)) d'autres médicaments sont parfois administrés de manière concomitante en Y. C'est une des raisons qui a motivé l'étude sur l'incompatibilité de l'émulsion de propofol. Toutefois, les médicaments étudiés dans l'étude sur le propofol ne sont pas des médicaments signalés incompatibles dans la littérature.

Dans le cas relevé ici, certains des médicaments utilisés sont connus pour être incompatibles dans la littérature (ex vancomycine, gentamicine, ciprofloxacine) (Trissel 2003). Ils ont été signalés à la présidente de la commission des médicaments anesthésiologie pour voir ce qu'il est possible de changer dans les habitudes des soignants.

### 8.2.6 L'Esmeron® et le chariot d'urgence

Les anesthésistes ont manifesté leur souhait de changer de curarisants sur les chariots d'urgences et de le remplacer par l'Esmeron®. La problématique a été de savoir si ce médicament habituellement stocké au frigo pouvait être entreposé dans un chariot d'urgence laissé à température ambiante. Notre réponse a été : « selon le fabricant (Organon), notre base de donnée interne, et le compendium, l'Esmeron® est stable à une température comprise de 8°C à 30°C pendant une période de au maximum 3 mois. Après cette période le fabricant recommande d'éliminer le médicament. A noter que ce médicament doit, quelle que soit la température de stockage, être mis à l'abri de la lumière ». A l'heure actuelle l'échange a été effectué dans les chariots d'urgence.

## 8.2.7 Bouchon rouge et plateaux

Dans plusieurs des travaux composant ce mémoire, il a été relevé la problématique des seringues entreposées dans les plateaux métalliques trop courts. Il y a deux principaux problèmes avec ces plateaux.

Le premier problème est la déconnexion des aiguilles roses (qui font office de bouchon) d'avec l'embout des seringues du fait de la pression exercée sur la connexion. Cela est dû à la seringue qui prend appui en 2 points : sur le bout de l'aiguille rose et sur le bord du plateau. Évidemment, en cas de déconnexion il y a rupture de l'asepsie de la seringue.

Le deuxième risque provient des seringues s'appuyant sur le bord du plateau qui peuvent tomber plus facilement du plateau en roulant sur le côté.

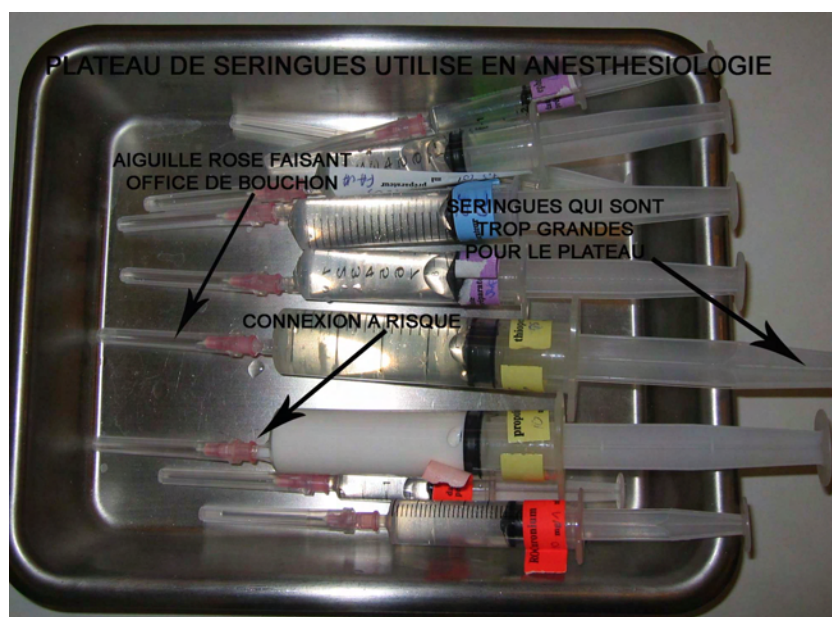


Figure 8.2. Plateau utilisé en anesthésiologie avec les seringues déposées dessus

Ces plateaux sont utilisés dans tous les secteurs d'anesthésie des HUG, c'est pourquoi dans la commission des médicaments il a été discuté pour en changer contre des plateaux plus adaptés aux formes des seringues et pouvant en outre accueillir des emballages de CIVAS. Bien entendu, ces derniers ne devraient pas occasionner de frais trop significatifs pour le département d'anesthésiologie, il a été décidé de faire une recherche pour obtenir des plateaux en plastique thermoformable de forme adéquate.

En parallèle, pour pallier à cette problématique de rupture d'asepsie des seringues bouchonnées avec des aiguilles roses, et pour améliorer la sécurité des soignants qui fréquemment se blessent avec les aiguilles, une réflexion autour de l'introduction d'un nouveau type de bouchon a eu lieu. À l'heure actuelle, il a été décidé de remplacer les aiguilles par des petits bouchons rouges qui devront, être utilisés lors de chaque préparation de médicaments.



Figure 8.3. Changement des aiguilles contre les bouchons rouges

### 8.2.8 Changement de dosage de Dormicum®

Les seringues de Dormicum® de 5 ou 10 ml à 1mg/ml étaient préparées avec une dilution à partir d'ampoule à 5mg/ml. L'utilisation d'ampoule à 5 mg/5 ml évite une étape de dilution, qui comme toutes étapes en plus, signifie risques en plus.

Le changement d'un tel dosage semble insignifiant, toutefois dans un service aussi grand que l'anesthésiologie des HUG avec des soignants qui ont l'habitude de l'ancien dosage, il faut une certaine organisation pour éviter tout problème.

Dans un premier temps, une campagne d'information faite à l'aide d'une affiche expliquant le changement de dosage a été effectuée (ANNEXE 2).

Dans un deuxième temps, pour éviter la confusion entre les deux dosages, il a fallu aller échanger physiquement tous les emballages de l'ancien dosage contre ceux du nouveau dosage.

### 8.2.9 Standardisation des étiquettes

Suite aux actions d'infovigilance et à une demande de standardisation des étiquettes d'une des sociétés qui sous-traite certaines des préparations de la pharmacie des HUG il a été décidé de rédiger un document sur l'étiquetage adéquat des ampoules/vial à utilisation parentérales (ANNEXE 3). Pour ce faire, plusieurs personnes de la commission des médicaments ont été consultées.

### 8.2.10 Ruptures d'approvisionnement

Du fait de l'importance des médicaments en anesthésiologie, une rupture d'approvisionnement de l'un d'eux peut poser de graves problèmes. C'est pourquoi une réactivité efficace de la pharmacie est souhaitée lors de tels événements. Dans le cadre de cette commission, il a fallu faire face à quelques-unes de ces ruptures, comme par exemple celle du Penthotal®.

## 8.3 Discussion

Un des aspects intéressants de cette commission du médicament est la multidisciplinarité. En effet, sans cette caractéristique, cette commission ne pourrait pas agir efficacement face aux diverses problématiques. Le pharmacien intégré dans une telle structure a un rôle important à jouer en apportant son point de vue et ses compétences pharmaceutiques.

Les actions entreprises dans le cadre de la commission du médicament sont typiquement des prestations de routine fournies par le pharmacien hospitalier. Elles relèvent du secteur d'activité de la pharmacie hospitalière appelée assistance pharmaceutique. Le rôle des pharmaciens de cette spécialité est de faire office d'interface entre la pharmacie et le service considéré, ici l'anesthésiologie. A ce titre, les problématiques, les interventions ou les informations retirées de ce partenariat peuvent être soit traitées par ce pharmacien dans le cas de renseignements pharmaceutiques, soit, quand elles touchent un autre domaine, réparties dans d'autres secteurs de la pharmacie. Dans ce dernier cas, même si le pharmacien de l'assistance pharmaceutique n'est pas directement impliqué, étant l'interlocuteur privilégié du service demandeur, il doit s'assurer de la réponse de la pharmacie à l'égard de ce service.

Dans ce cadre, le pharmacien d'assistance pharmaceutique est un dispensateur de service et doit intégrer la notion de satisfaction de ses clients pour assurer la qualité continue de ses services. C'est pourquoi il serait intéressant de mener une enquête de satisfaction auprès des collègues de la commission du médicament d'anesthésiologie et notamment auprès de sa présidente. Cet audit sur la qualité des prestations des pharmaciens intégrés dans la commission du médicament auprès de l'anesthésiologie est à inscrire dans les perspectives.

Par extension, un bilan d'activité pourrait également être effectué intégrant le point de vue de la pharmacie et le point de vue de l'anesthésiologie. Ceci contribuerait encore à améliorer la communication entre ces deux spécialités et à mieux appréhender les attentes de chacun des partenaires.

## 9 CONCLUSION GENERALE

Ce travail relevant de l'amélioration de la sécurité du processus médicament en anesthésiologie a respecté la logique classique qui consiste à faire tout d'abord un état des lieux et ensuite à passer à une étape appelée prise de mesures. En parallèle de ce schéma classique, il y a eu toutes les petites interventions menées de concert avec la commission des médicaments d'anesthésiologie.

La partie état des lieux s'est divisée en 2 volets, le premier portant sur les observations des pratiques de préparation de médicaments sur le terrain, et le deuxième concernant l'observation de l'aboutissement de ces pratiques : les préparations médicamenteuses. Deux aspects ont été pris en compte, la stérilité des préparations et la contamination particulière.

L'étape prise de mesures fait suite à une réflexion issue de la partie observation et développe 2 types de travaux. L'un concernant une étude sur la compatibilité de médicaments utilisés en Y avec du propofol, l'autre s'attachant à développer une étude de stabilité pour un CIVAS kétamine.

Les actions menées avec la commission des médicaments sont souvent rapides et de moindre intérêt scientifique mais ont la prétention de répondre à des problématiques issues de la routine des soignants.



## 9.1 Observation des pratiques

Il ressort de la partie observation des pratiques de préparations des médicaments qu'il existe différentes catégories de pratiques dans le processus de fabrication du médicament. Certaines comportent un fort risque et d'autres présentent un risque plus faible.

Lors de la fabrication des médicaments, la rare application de mesures comme l'utilisation de gants ou/et la désinfection des mains, et la non-application de mesures comme l'utilisation de protocole ou SOP sont des points importants à relever. Ceci en raison de leur faible fréquence, mais aussi pour l'apport en sécurité qu'ils pourraient amener à la préparation des médicaments en anesthésiologie s'ils étaient effectués pendant chaque préparation. D'autres points relevés pour environ 50% des observations, tel le collage de l'étiquette sur la seringue après la préparation de la seringue ou l'aspiration de l'air dans la seringue pour ajuster les volumes devraient faire l'objet d'une réflexion ultérieure.

L'étude sur l'observation de l'étiquetage des préparations médicamenteuses récoltées après les interventions a montré une augmentation des non-conformités depuis l'audit Garnerin et Ares.

## 9.2 Contamination des médicaments

La partie de cette étude qui évalue la contamination microbiologique des médicaments préparés en anesthésiologie montre, qu'aux HUG en anesthésiologie, 2 seringues par jour sont contaminées par un microbe et sont ensuite potentiellement administrées à un patient.

En ce qui concerne l'évaluation de la contamination particulaire, le travail qui a porté sur ce sujet a montré que toutes les préparations examinées étaient conformes à la pharmacopée PH Eur 4. Toutefois, bien que tolérable, cette contamination était présente dans quelques préparations (29%) effectuées en anesthésiologie.

### 9.3 Incompatibilités avec l'émulsion de propofol

L'étude pilote menée sur les possibles incompatibilités avec l'émulsion de propofol a eu pour premier objectif de développer une méthode de mesure de la stabilité des émulsions. Elle permet déjà de poser certains éléments en vue d'une possible poursuite de cette étude.

Elle démontre que des incompatibilités galéniques ont lieu avec le mélange de certains médicaments avec l'émulsion de propofol alors que les références habituellement utilisées affirment le contraire.

Les médicaments qui montrent un effet significatif sur propofol sont l'Arterenol® 1mg/ml, le Magnésium sulfate 10%, la Xylocaïne 1%, le Lasix® 3mg/ml et le CIVAS Atropine sulfate 0.1 mg/ml.

Les paramètres granulométriques qui permettent de caractériser significativement une instabilité dans l'émulsion de propofol sont le diamètre D(4,3) moyen et le % du volume total

- 5 µm .

### 9.4 CIVAS kétamine

En ce qui concerne l'étude de stabilité du CIVAS kétamine, tous les paramètres étudiés confirment la stabilité de la kétamine 1mg/ml en seringue prête à l'emploi à 3 mois et permettent de continuer l'étude de stabilité plus en avant. Cette étude de stabilité a déjà dépassé les limites les plus avancées trouvées dans la littérature (1 mois).

## 9.5 Commission des médicaments

Les actions menées au sein de la commission des médicaments ont permis d'apporter de petites plus-values en matière de sécurisation de l'utilisation des médicaments en anesthésiologie.

Des actions ont été notamment menées en vue de faire changer l'étiquetage d'ampoules, de le standardiser, d'améliorer la préparation des médicaments en modifiant quelques pratiques, de changer des dosages demandant des dilutions, de contribuer à l'élaboration d'une valise contenant des médicaments destinés à l'utilisation en anesthésie cardio-vasculaire, etc....

Des recherches de littérature ont également été effectuées afin d'éclaircir des problématiques propres à certains médicaments.

Que ce soit au travers des études menées en anesthésiologie ou au sein de la commission des médicaments, ce travail a permis d'amener un point de vue de pharmacien hospitalier sur l'utilisation de médicaments dans une activité à risque comme l'anesthésiologie. Pour ce faire, plusieurs des domaines de la pharmacie hospitalière ont été abordés tout au long de ce travail. Les études et les actions menées avaient pour ambition de contribuer à la sécurisation du processus médicament en anesthésiologie. Ceci n'aurait pas été possible sans un partenariat efficace entre l'anesthésiologie et la pharmacie.

## 10 PERSPECTIVES GENERALES

Ce travail engendre plusieurs questions et quelques pistes d'actions correctrices à mener.

### 10.1 Observation des pratiques

Pour compléter l'observation du processus médicament en anesthésiologie, une étude portant sur l'utilisation du médicament pendant les interventions pourrait être élaborée. L'étude porterait sur l'utilisation du médicament depuis l'induction anesthésique jusqu'au réveil du patient.

Les points observés pourraient traiter des problématiques de contaminations, d'incompatibilités entre médicaments administrés et de règles de sécurité (comme la vérification de seringue par un tiers avant administration) appliquées ou non, ainsi que des pratiques à risque .

La contribution à l'établissement de protocoles améliorant la sécurisation du processus médicament pourrait être une perspective intéressante. Les sujets concernés seraient des protocoles clairs sur la façon de préparer les médicaments avec les dilutions à effectuer spécifiquement pour chaque médicament, les techniques contribuant à l'amélioration de l'asepsie durant les préparations, les moyens pour lutter contre les contaminations particulières et les règles de base pour éviter les erreurs pendant les préparations.

Concernant les pratiques de préparation des médicaments, une étude AMDEC pourrait être entreprise dans le cadre du processus de fabrication du médicament. Elle permettrait d'identifier le plus objectivement possible les parties du processus les plus à risque et apporter la notion de sévérité à ces observations.

Dans l'environnement de l'anesthésiologie des HUG, deux études ont été effectuées. L'une portant sur le risque d'erreur de préparation qui conclue avec un taux d'erreur de 6,5% (Meier and Bonnabry 2001). L'autre étant l'étude menée sur les contaminations qui donne un taux d'erreur de 0,5% (chapitre 5). Il en ressort que si des mesures correctrices sont à effectuer en anesthésiologie il faudrait les faire en priorité sur les conditions menant aux erreurs de préparations plutôt que sur les conditions autour des contaminations des médicaments.

## 10.2 Stérilité des médicaments

D'autres études possibles portant sur la contamination microbiologique pourraient objectiver le potentiel de contamination lors de l'aspiration de l'air dans les seringues et sur les risques en cas de rupture de l'asepsie entre la seringue et l'aiguille rose. Toujours dans le même domaine, une étude similaire à celle qui a été effectuée sur les préparations en anesthésiologie pourrait être réalisée aux soins intensifs.

## 10.3 Incompatibilités avec l'émulsion de propofol

Comme le travail effectué sur le propofol est une étude pilote, une étude complémentaire devrait être menée afin de confirmer les incompatibilités galéniques de médicaments avec l'émulsion de propofol en administration en Y.

Pour ce faire, une augmentation du nombre de mesures pour certains médicaments considérés permettrait d'augmenter la puissance statistique de cette étude. Un autre point à amener serait l'introduction d'autres paramètres de mesures comme le potentiel zéta, le pH, l'observation au microscope optique et la centrifugation. L'utilisation du modèle de Mie serait également un option intéressante pour apporter un autre point de vue à cette étude.

Cette étude pourrait être étendue à d'autres médicaments administrés avec le propofol, d'autre dosage de propofol et même d'autres émulsions injectables comme l'étomidate.

## 10.4 CIVAS kétamine

La poursuite de l'étude sur la stabilité de la kétamine est évidemment une perspective de ce travail. Un CIVAS de suxamethonium en seringue prête à l'emploi devrait être élaboré sur le même modèle. Les raisons motivant ce projet sont la quantité de ce médicament préparé par jour (apport sécuritaire dû à la quantité), sa grande responsabilité dans les erreurs médicamenteuses en anesthésiologie et l'économie potentielle qui pourrait être réalisée (un grand nombre de ces seringues sont jeté par jour). De plus, pendant quatre mois de cette année, l'auteur a déjà travaillé sur ce sujet et par conséquent a déjà posé les bases de ce projet.

Les problèmes auxquels il faudra faire face pour la conception de ce CIVAS sont la faible absorbance à l'ultraviolet et la nature labile de cette molécule.

## 10.5 Commission des médicaments

Le partenariat entre l'anesthésiologie et la pharmacie, doit être poursuivi voire renforcé pour continuer à contribuer à l'amélioration du processus médicament et pour apporter une plus-value à la sécurité du patient en anesthésiologie. Un audit auprès des personnes composant cette commission portant sur la prestation des pharmaciens intégrés dans celle-ci serait intéressant pour l'amélioration continue de la qualité des actions de l'assistance pharmaceutique.



## 11 Bibliographie

Abeysekera A, Bergman I, Kluger M, Short T. Drug error in anesthetic practice: a review of 896 reports from the Australian incident monitoring study database. *Anaesthesia* 2005;60(3):220-7.

Aders A, Aders H. Anaesthetic adverse incident reports: an Australian study of 1,231 outcomes. *Anaesthesia Intensive Care* 2005;33(3):336-44.

Akers M, Wright G, Carlson K. Sterility testing of antimicrobial-containing injectable solutions prepared in the pharmacy. *Am J Health Syst Pharm* 1991;48(11):2414-8.

Allen VL, Levinson RS, Phisutsinthop D. Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets. *Am J Hosp Pharm* 1977;34:939-943.

Arbous M, Grobbee D, Kleef JV. Mortality associated with anaesthesia : A qualitative analysis to identify risk factors. *Anaesthesia* 2001;56:1141-53.

Archibald L. E. cloacae, *P aeruginosa* microbial infections, traced to intrinsic contamination of dextrose multidose vials. *J. Pediatr* 1998;133:640-4.

Bailey L. Effect of syringe filter and IV administration set on delivery of propofol emulsion. *Am J Hosp Pharm* 1991;48:2627-2630.

Baker B. Aspects of product stability in central intravenous additive services. *Hosp pharm* 1997;4:37-8.

Bates D. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA* 1995;274:29-34.

Bennett SN, al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, Propofol. *N Engl J Med* 1995;333:147-54.

Berry CB. Growth of micro-organisms in solutions of intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia* 1993;48: 30-32.

Beverley A, Orser M, Byrick R. Anesthesia- related medication error: time to take action. *Can J Anesth* 2004;51(8):756-60.

Bjoraker D. Lipid emulsion changes induced by 0.22um filtration of propofol. *Anesthesiology* 1993;79(A):1099.

Boka WH, Lubarsky DA. Compatibility of etomidate, thiopental sodium, and propofol injections with drugs commonly administered during induction of anesthesia. *Am J health-syst Pharm* 1995;52:997-9.



Caporal-Gautier J, coll. Guide de validation analytique, Rapport d'une commission SFSTP. S. T. P. Pharma pratiques 1992;2 (4):205-226.

Castot M. Duration of anaesthesia and mode of administration of Diprivan. Ann Fr Anesth Reanim 1994;13:510-13.

Chantelau E, Berger M. Pollution of insulin with silicone oil, a hazard of disposable plastic syringes. Lancet 1985;22(1(8443)):1459.

Cherkaoui S, Veuthey J. Use of negatively charged cyclodextrins for the simultaneous enantioseparation of selected anesthetic drugs by capillary electrophoresis-mass spectrometry. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis 2002;27:615-626.

Clergue F. Sécurité anesthésique : une affaire de personnes ou d'organisation. Med Hyg 2004;62:2508-2513.

Compendium. Compendium suisse des médicaments: Documed, 2005.

Crowther J. Growth of Microorganisms in Propofol, Thiopental, and a 1:1 Mixture of Propofol and Thiopental. Anesth Analg 1996;82(3):475-478.

Davis S, al e. Medical and pharmaceutical applications of emulsions. New York: Beecher P, 1985.

Dehaut F, Milteau T, Lebelles-Dehaut A. Software development for procedure validation. J pharm clin 1995;14(2):82-95.

Denoël A, Jaminet F. Pharmacie Galénique : Suture - objets de pansement - Injectables Tome IV. Liège: Presses universitaire de Liège, 1974.

Denoël A, Jaminet F, Moës A. Formes liquides et systèmes dispersés Tome II. Liège: Les presses universitaires de Liège, 1981.

Driscoll D. Intravenous lipid emulsions. Nutr Clin Pract 2001(16):215-8.

Driscoll D, Bacon M, Bristrian B. The effects of filtration on lipid particle size distribution in total nutrient admixtures. J Parenter Enteral Nutr. 1996;20:296-301.

Driscoll D, Dunbar J, Marmarou A. Toxicological significance of parenteral drug emulsions and large-diameter tails: a comparison of propofol formulations. American society of anesthesiologists annual meeting 2003, San Francisco.

Driscoll D, Ling P, Quist W, al e. Tissue damage from unstable fat globules in the reticuloendothelial system (RES) organ of guinea pigs following a 24-hour all in-one infusion. Clin Nutr 2002;21(suppl 1) 63:50.

Driscoll D, Ling P, Quist W, al e. Hepatic indicators of inflammation following the infusion of pharmaceutically unstable all-in-one mixtures in rats. Clin Nutr 2003;22(suppl 1)S16-7, O-59.

Driscoll DF, Dunbar JG, Marmarou A. Fat- globule size in a propofol emulsion containing sodium metabisulfite. Am J Health Syst Pharm 2004;61(15):1276-80.

Driscoll DF, Etzler F, Barber TA, Nehne J, Niemann W, Bistrain BR. Physicochemical assessments of parenteral lipid emulsions: light obscuration versus laser diffraction. *Int J of Pharmaceutics* 2001;219:21-37.

Driver RP. Sterility of Anesthetic and Resuscitative Drug Syringes Used in the Obstetric Operating Room. *Anesth Analg* 1998;86(5):994-997.

Edgar T, Lee D, Cousins D. Experience with a national medication error reporting program. *American journal of hospital pharmacy* 1994;51:1335-8.

El-Ebiary M, Torres A, Ramirez J. Lipid deposition during the long-term infusion of propofol. *Crit Care Med* 1995;23:1928-30.

EOQC. Visible and subvisible particles in parenteral products. 1985.

Estebe J. From fat emboli to fat embolism syndrome. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997;16(2):138-51.

Estebe J, Malledant Y. Fat embolism after lipid emulsion infusion. *Lancet* 1991;16;337(8742):673.

Farinotti R. Physicochemical interactions and mode of storage of Diprivan. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994;13:453-456.

Favet J. Cours de bactériologie générale. Genève: Université de Genève, 1998.

Florence A, Whitehill D. The formulation and stability of multiple emulsions. *International Journal of Pharmaceutics* 1982;11:277-308.

Gaba DM. Anaesthesiology as a model for patient safety in health care. *BMJ* 2000;320:785-788.

Gandy R, Beaumont I, Cumming I. Risk management and the aseptic preparation of medicines. *European hospital pharmacy* 1998;4.

Garfhorst JV, Foudraine N, Nootboom F, Crombach W, Oldenhof N, Doorne HV. Unexpected high risk of contamination with staphylococci species attributable to standard preparation of syringes for continuous intravenous drug administration in a simulation model in intensive care units. *Crit Care Med* 2002;30(4):833-6.

Garnerin P, Ares M. Audits "sécurité du patient". Service d'anesthésiologie département APSIC 2004.

Geiser L. Développement et validation de méthodes analytiques pour l'analyse de composés pharmaceutiques par électrophorèse capillaire couplée à un spectrophotomètre UV ou à un spectromètre de masse: Université de Genève, 2003.

Gravenstein JS. Safety in anesthesia. *Der Anaesthesist* 2002;9:754-59.

Griffiths W, Matthey B. CIVAS: pour en savoir plus London, 2002.

Gupta VD. Stability of Ketamine Hydrochloride injection after reconstitution in water for injection and storage in one ml tuberculin polypropylene syringes for pediatric use. *Int. J. Pharm. Compound* 2002;6 (#4):316-317.

Guyton A. The microcirculation and the lymphatic system: capillary fluid exchange, interstitial fluid, and lymph flow. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 1991.

Haberer J. Does the lipidic emulsion associated with Diprivan explain some pharmacological effects? *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13:460-64.

Haws J, Herman N, Clark Y, Bjoraker R, Jones D. The chemical stability and sterility of sodium thiopental after preparation *Anesth Analg* 1998;86(1):208-13.

Herr D. Safety and efficacy of propofol with EDTA when used for sedation of surgical intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2000;26(Suppl 4):452-62.

Hill S, Heldman L, Goo E, al e. Fatal microvascular emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *J Parenter Enteral Nutr.* 1996;20:81-7.

Hir AL. *Abrégé de pharmacie galénique.* Paris: Masson, 1997.

Holmes DJ, Cohen H, Katz W, Reeder G. Patent foramen ovale, systemic embolization and closure. *Curr Probl Cardiol* 2004;29(2):56-94.

Husson E, Crauste-Manciet S, Hadj-Salah E, Séguier J, Brossard D. Compatibility of parenteral drugs with commercialized total parenteral admixture during simulated Y-site infusion. *Nutrition clinique et métabolisme* 2003;17:72-79.

Husson E, Crauste-Manciet S, Hadj-Salah E, Séguier J, Brossard D. Compatibility of parenteral drugs with commercialized total parenteral admixtures: injection of drug inside the admixture. *Nutrition clinique et métabolisme* 2003;17:8-14.

ICH. Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2): ICH, 2003.

Ing H, Saadi J, Dharan S, Griffith W, Bonnabry P. Can the sterility testing of a solution can be easy and inexpensive? *Le pharmacien hospitalier* 2003;38(154):155-60.

Irita K, Kawashima Y, Morita K, Seo N, Iwao Y, Tsuzaki K. Critical events in the operating room among 1,440,776 patients with ASA PS 1 for elective surgery Abstract (Article in Japanese). *Masui* 2005;54(8):939-48.

Isert PR, Lee D, Naidoo D, Carasso ML, Kennedy RA. Compatibility of propofol, fentanyl, and vecuronium mixtures designed for potential use in anesthesia and patient transport *Journal of Clinical Anesthesia* 1996;8:329-336.

Janosz K, Pickeral J, Graner S. Fat deposits in the placenta following maternal total parenteral nutrition with intravenous lipid emulsion. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:555-7.

Jensen LS, Merry AF, Webster CS, Weller J, L.Larsson. Evidence-based strategies for preventing drug administration errors during anaesthesia. *Anaesthesia* 2004;59:493-504.

Khan F, Hoda M. Drug related critical incidents. *Anaesthesia* 2005;60(1):48-52.

Kibbe A. Handbook of pharmaceutical Excipients. Londres: Washington-Pharmaceutical Press 2000.

King. parenteral administration. 2005.

Kohn L, Corrigan J, Donaldson M. To err is human. Building a safer health system. Washington DC: National Academy Press, 2000.

Kuehnert M. Staphylococcus aureus bloodstream infections among patients undergoing electroconvulsive therapy traced to breaks in infection control and possible extrinsic contamination by propofol. Anesth Analg 1997;85(2):420-5.

Lagasse R, Steinberg E, Katz R, Saubermann A. Defining quality of perioperative care by statistical process control of adverse outcomes Anesthesiology 1995;82(5):1181-8.

Lamontagne C, Brouillette D, Hardy J-F. Incompatibility of propofol emulsion with anesthetic drugs. Anesthesiology 1998;89(6).

Langevin PB. Growth of Staphylococcus aureus in Diprivan and Intralipid. Anesthesiology 1999;91:1394-1400.

Larson S, Jordan L. Preventable adverse patient outcomes: a closed claims analysis of respiratory incidents. AANA J 2001;69(5):386-92.

Lau M-H, Hackmann C, Morgan D. Compatibility of ketamine and morphine injections Pain 1998;75:389-390.

Leape L, Bates D, Cullen D. System analysis of adverse drug events. ADE prevention study group. Journal of the american medical association 1995;274:35-43.

Levene M, Wigglesworth J, Desai R. Pulmonary fat accumulation after intralipid infusion in the preterm infant. Lancet 1980;2(8199):815-8.

Lye S, Hwang N. Glass particle contamination is it here to stay ? Anaesthesia 2003;58:93-94.  
Magee L. Anesthetic drugs and bacterial contamination. European Journal of Anaesthesiology 1995;12 (suppl.12):41-43.

Martin A, Lea, Febiger. Physical Pharmacy. 4ème ed: Philadelphia Londres, 1993.

Massari M. Transmission of Hepatitis C Virus in a Gynecological Surgery Setting. J.Clin.Microbiol 2001;39:2860.

McNeil M. Postsurgical Candida albicans Infections Associated with an Extrinsicly Contaminated Intravenous Anesthetic Agent. J.Clin.Microbiol 1999;37:1398- 1403.

Meier B, Bonnabry P. Dispensation des médicaments :Evaluation des erreurs à différentes étapes du processus.: Université de Lausanne et de Genève, 2001.

Micromedex. CD 2004. 2004.

Moldenhauer J, Sutton S. Towards an improved sterility test. PDA Journal of pharmaceutical science and technology 2004;58(6):284-86.

Neale G, Woloshynowych M, Vincent C. Exploring the causes of adverse events in NHS hospital practice. *J R Soc Med* 2001;94:322-30.

Needle R, Sizer T. *The CIVAS handbook*. London: Pharmaceutical Press, 1998.

Nichols RL. Bacterial Contamination of an Anesthetic Agent. *N Engl J Med* 1995;333:184-185.

Orser B, Chen R, Yee D. Medication errors in anesthetic practice: a survey of 687 practitioners. *Can J Anesth* 2001;48:139-46.

Page, Curtis, Sutter, Walker, Hoffman. *Pharmacologie intégrée*: DeBoeck Université, 1999.  
Paris I, Paci A, Rey J, Bourget P. Microbial growth tests in anti-neoplastic injectable solutions. *J oncol pharm practice* 2005;11(7):7-12.

Park JW, Park E-S, Chi S-C, Kil HY, Lee K-H. The effect of lidocaine on the globule size distribution of propofol emulsions. *Anesth Analg* 2003;97:769-71.

Patrick G. *Chimie pharmaceutique*. 2ème ed. Paris: De Boeck, 2003.

Pearce W. The Risks of Anaesthesia. *The Medicine Journal* 2001;43(10).

Petty W, Kremer M, Biddle C. A synthesis of the Australian patient safety foundation anesthesia incident monitoring study, the American Society of Anesthesiologists closed claims project, and the American Association of Nurse Anesthetists closed claim study. *AANA J* 2002;70(3):193-202.

Plott RT. Iatrogenic contamination of multidose vials in simulated use. *Arch Dermatol* 1990;126:1441-4.

Prescott L, Harley J, Klein D. *Microbiologie*. Bruxelles: De Boeck, 2003.

Preston S, Hegadoren K. Glass contamination in parenterally administered medication. *Journal of advanced nursing* 2004;48(3):266-270.

Pronovost P, Weast B, Holzmueller C, et al. Evaluation of the culture of safety: survey of clinicians and managers in an academic medical center. *Qual Saf Health Care* 2003;12:405-410.

Puisieux F, Seiller M. *Agents de surface et émulsions (les systèmes dispersés, I)*. Paris: Lavoisier, 1983.

Rawle A. *The importance of particle size analysis in the pharmaceutical industry*. Malvern. Spring Lane South, 2002.

Reason J. Human error: models and management. *Br Med J* 2000;320:768-70.

Reason J. Human error: model and management. *British medical journal* 2000;320:768-70.

Roewer N, Thiel H. *Atlas de poche d'anesthésie*: Flammarion, 2003.

Schmid R, Koren G, Klein J, Katz J. The stability of a ketamine-morphine solution. *Anesth Analg* 2002;94:898-900.

Schorderet, coll. Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 3ème ed: Frison-Roche Slatkine, 1998.

Schubert H, Armbruster H. Principles of formation and stability of emulsions. International chemical engineering 1992;32(14-28).

Sfez M, Serezat M. Risk management in anesthesia. Ann Fr Anesth Reanim 2001;20(10):196-201.

Sosis M, Braverman B, Villaflor E. Propofol, but not thiopental, supports the growth of candida albicans. 1995;81(1):132-4.

Steib A. Diprivan : drugs interactions. Ann Fr Anesth Reanim 1994;13:471-75.

Taxis K, Barber N. Causes of intravenous medication errors: an ethnographic study. Quality and safety in health care 2003;12:343-7.

Thieblemont J, Forster A. Comment informer sur le risque en médecine ? Un nouveau défi pour la consultation préanesthésique. Med Hyg 2004;62:2515-9.

Tissot E, Cornette C, Demoly P. Medications errors at the administration stage in an intensive care unit. Intensive care medicine 1999;25:353-9.

Trissel L. Handbook on injectable drugs 11th edition: Bethesda MD, 2003.

Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF. Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y-site administration. Am J Health -Syst Pharm 1997;54:1287-92.

USP. United States Pharmacopeia. Globule size distribution in intravenous emulsions. Pharm Forum 1998: 6988-94.

USP. United States Pharmacopeia. Injectable lipid emulsion. Proposed monograph. in process revision. Pharm Forum 2003: 421-3.

Veber B. Infectious complications of the use of Diprivan. Precautions of administration. Ann Fr Anesth Reanim 1994;13:457-59.

Veber B. Severe Sepsis after intravenous Injection of Contaminated Propofol. Anesthesiology 1994;80:712.

Veuthey J. Nouvelle approches analytiques. 5 ème ed: Ecole romande de pharmacie, 2001.

Vipond A, Mello Wd. Drug used in anaesthetic emergencies: current practice and a cost analysis of prefilled syringes. Anaesthesia 2000;55(3):303.

Viviand X. Modes of administration of Diprivan. Ann Fr Anesth Reanim 1994;13:524-27.

Wachowski I. The Growth of Microorganisms in Propofol and Mixtures of Propofol and Lidocaine. Anesth Analg 1999;88:209-12.

Wagner D, Naughton N, Pierson C, Michel T. Potency and sterility of anesthetic drugs in obstetric anesthesia. Int J Obstet Anesth 2002;11(4):252-4.

Warden J, Horan B. Death attributed to anesthesia in New South Wales, 1984 -1990. *Anaesthesia and Intensive Care* 1996;21:621-25.

Washington C. The stability of intravenous fat emulsions in total parenteral nutrition mixtures. *Int J Pharm* 1990;66(1-21).

Washington C, Chawala A, Christy N, Davis S. The electrokinetic properties of phospholipid-stabilized fat emulsion. *Int J Pharm* 1989;54:191-7.

Washington C, Davis SS. Ageing effects in parenteral fat emulsions : the role of fatty acids. *Int J of Pharmaceutics* 1987;39:33-37.

Webster C, Merry A, Larsson L, McGrath K, Weller J. The frequency and nature of drug administration error during anaesthesia. *Anaesthesia and Intensive Care* 2001;29:494-500.

Wheeler SJ, Wheeler DW. Medication errors in anesthesia and critical care. *Anaesthesia* 2005;60:257-273.

Widmer E. Péremption et contamination des médicaments du plateau standard d'anesthésie préparés à l'avance. Genève: HUG département APSIC Anesthésiologie, 2004.

Yu H-P. Pseudomonas Cepacia Induced Septic Shock after Propofol a case report. *Acta Anaesthesiol Sin* 2000;38:53-56.

## 12 ANNEXES



## ANNEXE 1

### GRILLE DU SUIVI DE LA PREPARATION ET DE L'UTILISATION DES MEDICAMENTS EN ANESTHESIOLOGIE

**1 fiche = 1 plateau**

Date :            Lieu :            Heure :            Commentaire :

#### **PREPARATION :**

ser = seringue

Plateau :

Nombre de préparation :

Place de travail :

colle les étiquettes après avoir préparé la ser      dérangé pendant le travail

Plateau :

plateau trop petit pour les ser      rangement dans le plateau

Manipulation :

avec gants    avec masque porté    sans charlotte    désinfection des mains

sans habit approp.    désinfection de la place    avec désinfection des ser

aspire de l'air dans ser    touche partie ouverture    touche piston

déballage à risque

mise des bouchons risquées

Aiguille :

bouchon    bouchonnage à risque

Protocole :

oui    non

si oui est-il utilisé lors de la préparation :    oui    non

suivi dans son ensemble

Temporalité (indication générale) :

Combien de temps à l'avance avant l'utilisation :

Durée de l'opération (estimation):

Stupéfiant :

coffre fermé inadéquatement      fiche stupéfiant inadéquatement remplie

Produit fini :

volume inexacte    présence visible de grosses bulles

ANNEXE 2

## CHANGEMENT PRODUIT EN ANESTHESIOLOGIE

**DORMICUM 5mg/1ml**  
pour voies i.v. i.m.  
10 Ampoules de 1ml à 5 mg de midazolam  
Code : 4388

**Dormicum®**  
Midazolamum  
5 mg/1 ml i.v./i.m.  
10 Ampullen zu 1 ml

E  
S  
T  
  
R  
E  
M  
P  
L  
A  
C  
E  
  
P  
A  
R

**DORMICUM 5mg/5ml**  
pour voies i.v. i.m. rectal  
10 Ampoules de 5ml à 5 mg de midazolam  
Code : 68257

**Dormicum®**  
Midazolamum  
5 mg/5 ml  
i.v., i.m. und rektal  
Ampullen zu 5 ml

Dès le 14.06.2005

## ANNEXE 3

### ESSAI SUR LA STANDARDISATION DES ETIQUETTES D'AMPOULES ET DES SERINGUES PRÊTE A L'EMPLOI

#### **1. Introduction :**

Devant l'absence de standardisation de l'étiquetage des ampoules et des seringues prêtes à l'emploi présentes sur le marché suisse, et du fait du manque de clarté de certaines étiquettes, il a été décidé de poser une structure d'étiquetage semblant être la plus adéquate à nos yeux pour les utilisateurs.

Il a été essayé lors de l'établissement de cette structuration de tenir compte des conditions d'utilisation de ce type de médicament notamment de celles rencontrées dans des contextes d'urgence et de stress.

Ce document a pour but de transmettre quelques idées qui nous paraissent importantes et qui pourraient potentiellement améliorer la qualité de l'étiquetage.

#### **2. Critères :**

De manière générale, les indications ne doivent si possible pas demander de calcul pour appréhender l'information car ceci dans un contexte d'urgence et de stress pourrait être la cause potentielle d'une erreur.

1. La concentration doit être rapportée au millilitre avec l'utilisation d'un « / » qui sépare l'unité de quantité (mg, U.I., mmol, etc...) au millilitre. L'emplacement de cette ligne pourrait suivre le nom de spécialité.
2. Mettre sur une ligne de gauche à droite dans l'ordre, en premier lieu le nom de la forme seringue/ampoule (cette partie peut être facultative si la place fait défaut), en second lieu le volume total, un signe « = », et enfin la quantité total (il est possible de rajouter à la suite un « = » pour donner l'équivalent dans une autre unité). L'emplacement de cette ligne devrait se situer en dessous du nom de la spécialité. La DCI doit impérativement être présente sur l'étiquette dans les cas où le nom de la spécialité ne permet pas de comprendre se que contient le médicament (ex. Narcan ne suffit pas pour savoir que le médicament contient de la naloxone au contraire de Magnesium sulfat Bichsel 20% qui donne dans son nom la DCI), cependant l'endroit peut être laissé au libre choix du fabricant.
3. Lorsqu'il n'est pas utilisé des unités de poids et dans les cas où il peut être utile d'avoir la conversion en poids, une ligne de conversion doit être prévue. Elle doit commencer par l'unité en question, suivi de « correspond à » (ou toute phrase équivalente), et finir par le poids correspondant. Cette ligne doit si possible faciliter les calculs de conversion de sorte à ce qu'il soit facile de trouver la correspondance sans utilisation de moyens compliqués (calculatrice, feuille de papier, etc...). L'emplacement de cette ligne devrait se situer en dessous de la ligne volume total et quantité totale.

4. Pour la date d'expiration il n'y a pas forcément de meilleure manière de l'écrire, mais de notre expérience la forme de date standardisée la plus adéquate est jj/mm/aa. Ceci permet entre autre d'éviter les erreurs dues aux formes de dates inspirées des pratiques anglo-saxonnes qui inversent le jour avec le mois.
5. Il est toujours possible pour le fabricant de laisser d'autres informations (% proportion en tout genre, formule, conservateur, etc... ) pour autant que ces dernières ne masquent pas les indications décrites ci-dessus.
6. Evidemment les informations requises par les autorités doivent également figurer sur l'étiquetage.

### 3. Schémas d'exemples d'étiquetages souhaités :

<b>MAGNESIUM SULFATE Bichsel 20% 200mg/ml</b>	
Ampoule 20ml = 4g =16mmol Mg <sup>++</sup>	<b>B</b>
1mmol Mg <sup>++</sup> correspond à 250mg	
STERIL/STERILE I.V.	Nr. <input style="width: 80%;" type="text"/>
Lot : <input style="width: 100%;" type="text"/>	Exp : <input style="width: 100%;" type="text"/>
Bichsel Laboratorium und Grosse Apotheke Dr. G.Bichsel AG CH-3800 Interlaken	

<b>ATROpine Sulfate</b>
Seringue Stérile 0.1 mg/ml
10ml = 1mg
Comp : Atropine sulfate 0.1mg NaCl 0.9 ad 1ml
<b>CONSERVER A L'ABRI DE LA LUMIERE</b>
Pharmacie Hôpitaux universitaire Genève Exp : <input style="width: 100%;" type="text"/> Lot : <input style="width: 100%;" type="text"/> Code : <input style="width: 100%;" type="text"/>

**En rouge : les informations souhaitées**

Ces exemples n'ont qu'une valeur indicative, il n'est nullement obligé de les appliquer tel quel, pour autant que les informations discutées plus haut figurent sur l'étiquetage.