

Université de Genève
Faculté des Sciences
Sections Sciences Pharmaceutiques

Département de la Direction des opérations
Service de Pharmacie
Hôpitaux Universitaires de Genève

Fiabilité de la préparation des chimiothérapies : double contrôle ou systèmes gravimétriques

Eléments de réponse par une étude de simulation

Diplôme de Master of Advanced Studies (MAS) en pharmacie hospitalière
Laurent Carrez
Genève, janvier 2013

Supervision :

PD. Farshid Sadeghipour

Prof. Pascal Bonnabry

Service de Pharmacie, Hôpitaux universitaires de Genève

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont permis la réalisation de ce travail.

Je tiens ici à remercier tout particulièrement :

le Professeur Pascal Bonnabry, superviseur direct de ce travail, pour son encadrement, ses nombreux et précieux conseils et son soutien tout le long de ses trois années de MAS en pharmacie hospitalière;

le PD Farshid Sadeghipour, superviseur direct de ce travail pour sa disponibilité, ses conseils la confiance qu'il m'a accordé et la liberté qu'il m'a laissé pour mener à bien ce travail;

le Dr Lucie Bouchoud, pour son aide et ses précieux conseils dans la réalisation et la mise en route de l'étude;

le Dr Sandrine Fleury ainsi que toute son équipe, pour leur aide et leurs précieux conseils dans la partie analytique des résultats;

l'équipe des préparateurs et pharmaciens du secteur production et du laboratoire, à qui j'ai demandé beaucoup et en particulier : Béa, Céline, Ester, Fébronia, Isi, Isa, Marie-Christine, Michaela, Valérie, Véronique, Jean-Fred et Victor;

tous mes collègues de la pharmacie des HUG, et plus particulièrement mes collègues et amis MAS et ancien MAS: Claudia, Christel, Delphine, Liliane, Mapi, Isabella, Sarah, Marco, Salim, Sofiane sans oublier Caroline, Claude, Olivia, Thérèse, Bertrand ceux du CHUV : Stéphanie et Anne ; de l'ICHV : Carole, Catherine, Emmanuel et Lucien merci pour les bons moments partagés durant ces trois années;

mon binôme, Marie- Laure, binôme de toutes les galères et moments de joie, qui a réussi à supporter mon insouciance durant ces trois années ;

Pour terminer, je tiens à remercier chaleureusement mes parents, famille et amis pour leur soutien tout au long de ces trois années. Un merci particulier à Bégonia pour son soutien, son amour sans faille et ses bons conseils;

Résumé

La centralisation de la production des chimiothérapies a été mise en place depuis quelques années déjà dans la majorité des établissements de santé. Afin de garantir la qualité et la sécurité des préparations, différents moyens ont été régulièrement déployés et des stratégies mises en place pour détecter et limiter les risques d'erreurs médicamenteuses, notamment au niveau du processus de préparation, qui reste l'une des étapes les plus à risque du circuit des chimiothérapies. Certaines équipes ont proposé différentes approches systématiques comme le double contrôle visuel, le contrôle pondéral, voire l'identification et le dosage des préparations¹⁻⁴. A large échelle, ce type de contrôle et son efficacité restent à démontrer, c'est ce que nous allons nous attacher à réaliser.

Le but de notre étude a été d'apporter des éléments de réponse en comparant les 3 différents niveaux de sécurité les plus rencontrés dans les unités de reconstitution des chimiothérapies (fiche de fabrication standard, double contrôle visuel et contrôle gravimétrique par logiciel) à travers une étude de simulation qui se voulait la plus proche possible de la réalité opérationnelle.

L'étude est faite de trois bras, chaque bras correspondant à un niveau de sécurité. Pour chaque bras, l'opérateur devait réaliser, en même temps qu'il était filmé, 4 préparations de phényléphrine et de lidocaïne, à des dosages et des volumes différents. Les préparations ont été dosées par le laboratoire contrôle-qualité et les résultats analysés selon une approche qualitative et quantitative.

Les résultats obtenus ont été les suivants.

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

Néanmoins le double contrôle visuel et l'assistance par logiciel gravimétrique ont échoué à démontrer un apport sur la précision de dose par rapport à la fiche standard de préparation. Ils peinent à amener une précision de dose inférieure à 5% d'erreur. L'opérateur et le type de préparation, notamment le rapport volume de principe actif sur le volume de diluant sont les facteurs clés qui jouent sur la précision des mesures.

Cette étude nous a donc permis de voir que le double contrôle visuel n'est pas parfait. Il permet de limiter le nombre d'erreur majeur mais n'apporte rien en termes de précision de dose. De plus il nécessite la disponibilité d'une personne supplémentaire, ce qui est contraignant.

Dans notre expérience, le contrôle gravimétrique a assuré une sécurité maximale en supprimant toutes les erreurs majeures. Cependant, il ne parvient pas à assurer une précision de dose inférieure à 5% d'erreurs sur plus de 50% des préparations.

A la lumière de ces résultats, les éléments clés sur lesquels il faut intervenir pour gagner en précision sont :

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

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

Sommaire

1	Chapitre I	1
1.1	Contexte :	2
1.2	Tumeur	5
1.2.1	Définition du cancer	5
1.3	Chimiothérapie	8
1.3.1	Définition	8
1.3.2	Indication à la chimiothérapie	8
1.3.3	Principe d'action	13
1.3.4	Effets indésirables.....	21
1.4	Sécurité patient et erreur médicamenteuse	24
1.4.1	Définition	24
1.4.2	Sécurité médicaments	24
1.4.3	Les systèmes de lutte contre les erreurs médicamenteuses.....	27
2	Chapitre II	43
3	Chapitre III	45
3.1	Méthodes et matériels	46
3.1.1	Méthodes:	48
3.1.2	Matériels :.....	61
4	Chapitre IV	62
4.1	Résultats qualitatifs portant sur la détection d'erreurs in process	63
4.1.1	Résultats par protocole	63
4.1.2	Résultats par opérateurs	65
4.1.3	Résultats par préparations	65
4.2	Résultats sur la précision de doses.....	65
4.2.1	Résultats bruts	65
4.2.2	Résultats après analyses statistiques	68
5	Chapitre V	77
5.1	Synthèse des résultats.....	78
5.2	Analyses sur la détection des erreurs.....	78
5.2.1	Analyse par protocole.....	78
5.2.2	Analyses par opérateurs.....	78
5.2.3	Analyses par préparations	80
5.3	Analyses sur les précisions de doses	80
5.3.1	Analyse par protocoles	80
5.4	Biais de l'étude	86

5.4.1	Biais des préparations	86
5.4.2	Biais de méthodes	87
6	Chapitre VI	88
	Bibliographie.....	91

Liste des Tableaux

Tableau 1 Classification et mécanismes d'action des principales chimiothérapies parentérales	14
Tableau 2 Classification des classes de médicaments les plus impliqués dans les erreurs médicamenteuses	26
Tableau 3 Guidelines ASHP de préparation des médicaments anticancéreux parentéraux	34
Tableau 4 Valeur de fidélité pour l'analyse de la lidocaïne.....	60
Tableau 5 Valeur de fidélité pour l'analyse de la phényléphrine	60
Tableau 6 Résultats qualitatifs des erreurs de préparations détectées in process (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et CATO™)	64
Tableau 7 Résultats bruts des précisions de doses (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et CATO™).....	67
Tableau 8 Erreurs relatives en % (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et CATO™)	68
Tableau 9 Erreur relative par catégorie (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et logiciel CATO™).....	69
Tableau 10 Erreur relative absolue par catégorie (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et logiciel CATO™).....	70
Tableau 11 Erreurs relatives absolues en % selon les 3 protocoles (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et logiciel CATO™).....	71
Tableau 12 Odds ratio de l'effet protocole sur la précision de doses.....	71
Tableau 13 Odds ratio de l'effet opérateur sur la précision de doses.....	74
Tableau 14 Odds ratio de l'effet ratio volume sur la précision de dose	75
Tableau 15 Comparaison de la précision des préparations manuelles de seringues par différents professionnels de la santé	79
Tableau 16 graduation des seringues en fonction de leur capacité.....	81
Tableau 17 Nombre et pourcentage de préparations qui ont une déviation >5 et 10 % pour le protocole C (C: fiche standard et logiciel CATO™).....	82
Tableau 18 Répartition des préparations en fonction du ratio volume de principe actif sur volume de diluant	86

Liste des Figures

Figure 1 Flux d'informations entre modules informatisés de la prescription à l'administration de chimiothérapie.....	3
Figure 2 Rôle des cellules souches cancéreuses dans les cancers ¹¹	6
Figure 3 Composition théorique d'une tumeur cancéreuse	6
Figure 4 modèle gompertzien de croissance d'une tumeur ¹⁰	7
Figure 5 Stratégies de traitements médicamenteux utilisés en cancérologie.....	8
Figure 7 Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie à visée curative	9
Figure 8 Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie à visée adjuvante	10
Figure 9 Schéma de l'action d'une chimiothérapie première.....	11
Figure 10 Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie à visée palliative	12
Figure 11: hypothèse log-kill ²¹	17
Figure 12 Hypothèse de Norton Simon ¹²	18
Figure 13 Etapes pour la préparation et l'administration de médicaments intraveineux ⁵⁴	29
Figure 14 Pourcentage d'erreurs de chaque étape de préparation et d'administration de médicaments par voie intraveineuse ⁵⁴	30
Figure 15 Analyse descriptive de préparations défectueuses ⁵⁷	32
Figure 16 Guidelines ASHP pour la prévention des erreurs de médication avec les agents anticancéreux ⁵⁸	35
Figure 17 Sécurité actuelle du processus de préparation des chimiothérapies aux HUG	37
Figure 18 Paramètres individuels pouvant influencer sur la dose de chimiothérapie ⁶⁰	39
Figure 19 Variation individuelle de l'exposition systémique aux chimiothérapies utilisant différentes méthodes de calcul de dose (dose individuelle, BSA: surface corporelle, dose fixe) ⁶⁰	40
Figure 20 Dessin de l'étude	46
Figure 21 Dessin de l'étude pour chaque opérateur	47
Figure 22 flacons de phényléphrine pour reconstitution	49
Figure 23 flacons de lidocaïne pour reconstitution.....	50
Figure 24 bacs contenant les kits de 8 préparations.....	56
Figure 25 Séparation par électrophorèse capillaire et détection par DAD de la procaine, la phényléphrine et de la lidocaïne.....	59
Figure 26 Graphique des erreurs relatives en % selon les 3 protocoles (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et logiciel CATO™).....	69
Figure 27 Graphique des erreurs relatives absolues en % selon les 3 protocoles (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et logiciel CATO™).....	70
Figure 28 Erreur relative absolue par préparateur en fonction des 3 protocoles (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et logiciel CATO™).....	73
Figure 29 Erreur relative absolue en fonction du rapport volume de principe actif sur volume de diluant (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et logiciel CATO™)	75
Figure 30 Dose standard en fonction de la surface corporelle médiane.....	84
Figure 31 Dose standard en fonction de la dose médiane	85

1 Chapitre I

Introduction

1.1 Contexte :

Dans les années 80, les chimiothérapies étaient préparées dans les unités de soin, au fur et à mesure de l'arrivée des patients dans les services cliniques. Dans le même temps, une littérature de plus en plus abondante mettait en évidence une toxicité des produits de chimiothérapie envers le personnel soignant qui préparaient et administraient les traitements anti-cancéreux, amenant les acteurs du réseau de santé à revoir leurs pratiques^{5,6}.

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

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

Six organisations associées à différents niveaux de sécurité sont désormais couramment rencontrées :

- fiches de fabrication standardisées : le préparateur fabrique sans contrôle avec pour unique support le protocole de fabrication,
- fiches de fabrication standardisées avec un double contrôle visuel : le préparateur fabrique avec le support du protocole de fabrication, avec un contrôle visuel des prélèvements effectué par un collègue,
- logiciel de production des cytostatiques avec contrôle gravimétrique : le préparateur est guidé par un logiciel pour la préparation des chimiothérapies et un contrôle des prélèvements est réalisé par pesée durant le processus,
- logiciel de production des cytostatiques avec contrôle gravimétrique et scanning des matières premières : en plus de la pesée, les matières premières sont scannées pour permettre une identification et une traçabilité de tout le flux de matières et la préparation est guidée par logiciel,
- analyse finale du produit fini par le laboratoire contrôle qualité (LCQ) : identification et contrôle du dosage par mesure de la concentration du produit avant libération de la préparation,
- robotisation, à l'aide d'un automate capable de préparer précisément les doses de chimiothérapies dans un environnement complètement stérile. Il en existe actuellement 4 sur le marché : API (Aseptic production Isolateur) et OBI (OncoBag Isolateur) fabriqué par la société Sintetica en Suisse, RIVA system (robotic IV automation) de la société Intelligent Hospital System (IH Systems) au Canada, Cytocare de Health Robotic commercialisé par BBraun, CFM Cytotoxic Formulating Machine développée par la société néerlandaise Medical Dispensing Systems (MDS) et commercialisée actuellement par Fresenius.

Les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) ont progressivement centralisé leur production de cytostatiques à la pharmacie entre les années 1999 et 2002.

Pour garantir la sécurité du patient et la qualité de la préparation, le choix de la pharmacie des HUG a été de s'orienter vers la sécurisation *in process* du processus de production, plutôt que vers une analyse finale systématique des produits. Cette stratégie s'explique par plusieurs arguments, technique d'une part (la constante innovation dans les traitements anti-cancéreux rend complexe le développement et la validation d'une méthode d'analyse pour chaque nouveau produit) et humain d'autre part (cette analyse nécessiterait des ressources humaines importantes pour pouvoir valider les plus de 12 000 chimiothérapies réalisées chaque année aux HUG). Il a été choisi un système utilisant un logiciel d'aide à la préparation des chimiothérapies intégré à un réseau de logiciel de prescription CytoDemande couplé au dossier patient informatisé (DPI), de traçabilité (CYTOTRACE) et d'administration (CYTOADMIN) (Cf. Figure 1).

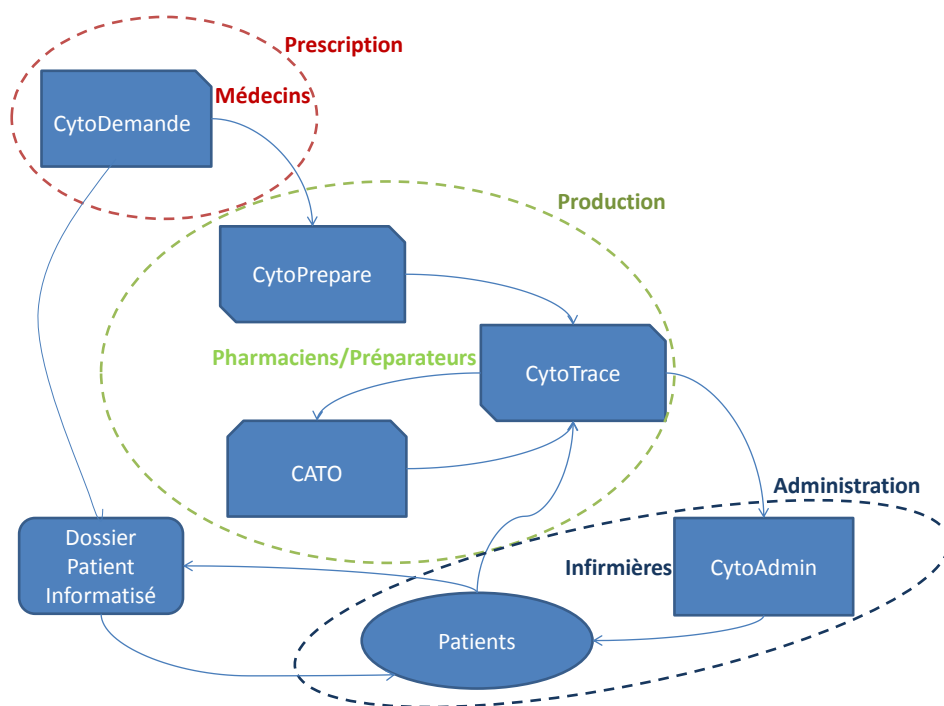


Figure 1 Flux d'informations entre modules informatisés de la prescription à l'administration de chimiothérapie

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

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

Néanmoins, la littérature actuelle n'apporte pas de réponse sur la fiabilité de ces différentes méthodes de contrôle, en particulier sur leur capacité à garantir avec certitude la qualité de chaque médicament quant à la nature du principe actif et à son dosage. Il est donc important de conduire des études permettant de mesurer leur performance réelle dans les processus de préparations centralisées des chimiothérapies.

Pour bien comprendre tous les enjeux et les répercussions cliniques d'une telle étude, il nous faut avoir une vue d'ensemble de toute la problématique du cancer, des traitements chimiothérapeutiques et des processus de sécurité.

Dans cette introduction, nous allons ainsi commencer par définir ce qu'est un cancer, comment il se développe et envahit le corps. Puis nous verrons brièvement quelles sont les stratégies qui ont été mises en place pour lutter contre cette maladie et principalement la place réservée aux chimiothérapies dans l'arsenal anti-cancéreux. Nous continuerons avec les difficultés et les écueils pharmacodynamiques engendrés par les traitements chimiothérapeutiques (efficacité, toxicité et effets indésirables) et les résistances, pour en arriver finalement à faire ressortir les éléments qui ont amené à centraliser et sécuriser la préparation de ces traitements : la nature du principe actif et la précision de la dose. Nous nous attacherons alors à décrire quelles ont été les mesures développées aux HUG et nous discuterons de leur efficacité pour garantir la sécurité et la précisions de doses des chimiothérapies.

1.2 Tumeur

1.2.1 Définition du cancer

« Cancer » est un terme général désignant une maladie pour lesquelles certaines cellules d'un organisme échappent à tout contrôle. Elles adoptent un comportement anormal caractérisé par: une indépendance vis-à-vis des signaux qui stimulent normalement la prolifération cellulaire, une insensibilité aux signaux et mécanismes anti-prolifératifs, une capacité proliférative qui n'est plus limitée (croissance à l'infini), une disparition du phénomène d'apoptose, une capacité anormale à susciter l'angiogénèse et l'acquisition d'un pouvoir invasif et de production de métastases^{7,8}.

Les nouvelles cellules résultantes, dites *cancéreuses* ou *tumorales* peuvent former une tumeur maligne (un néoplasme) ou se propager à travers le corps.

1.2.1.1 Composition d'une tumeur

Contrairement aux idées reçues, les tumeurs, comme les organes, partagent la caractéristique d'essayer de réguler leur propre croissance, à la différence que les tumeurs ne présentent pas de limite programmée à leur développement.

Dans une tumeur, on distingue, tout comme dans les organes, trois types de populations : une première population de cellules qui a débuté son cycle de division cellulaire, une seconde population de cellules en renouvellement actif et qui représentent entre 15 et 25 % de toutes les cellules tumorales, et enfin une troisième population de cellules à l'état quiescent^{9,10}.

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

- des cellules ayant subi trop de dommages génétiques pour se répliquer mais dont une défaillance dans le mécanisme d'apoptose leur permet de survivre,
 - des cellules en manque de nutriments et d'oxygène,
 - des cellules sur le point d'être recrutées dans un nouveau cycle cellulaire pour se diviser au besoin.
- Ce seront ces cellules, dont font partie les cellules souches cancéreuses (CSC) qui seront impliquées dans les mécanismes de résistance aux traitements anticancéreux et de métastase (Cf. Figure 2¹¹).

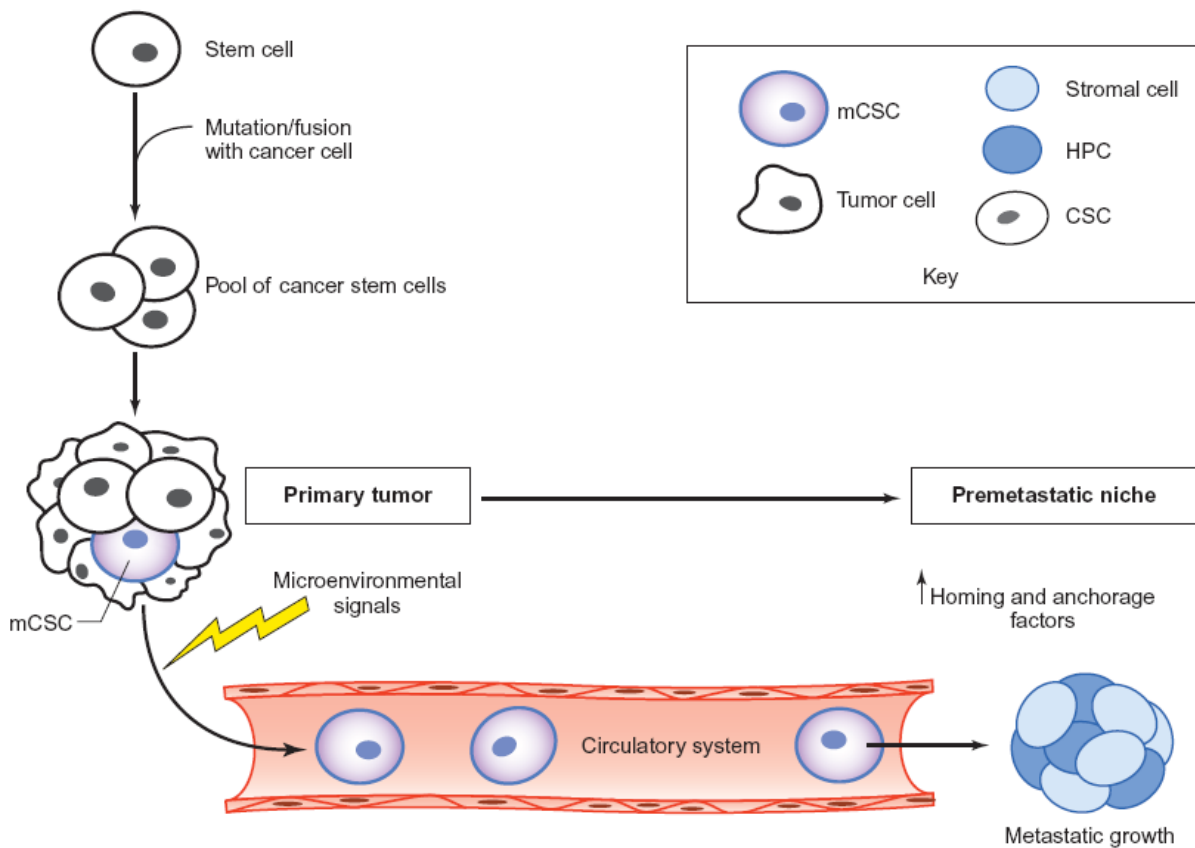


Figure 2 Rôle des cellules souches cancéreuses dans les cancers¹¹

La tumeur est donc un amalgame hétérogène de différentes populations cellulaires, qui répond à des signaux de son micro-environnement, ce qui rend la prédiction de croissance et de développement d'une tumeur complexe (Cf. Figure 3).

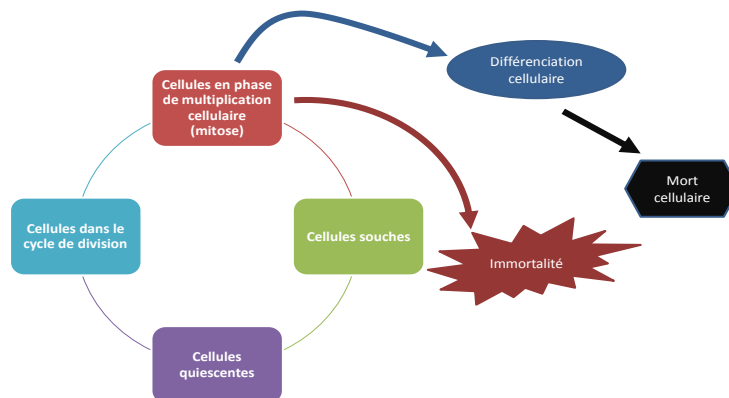


Figure 3 Composition théorique d'une tumeur cancéreuse

Du fait de cette hétérogénéité, la cinétique de croissance est différente d'une zone géographique à l'autre de la tumeur et influence directement son développement. Chaque région de la tumeur a ainsi sa propre dynamique de développement (vitesse et temps) dépendant de son environnement et dont le schéma suit

de manière générale trois phases : une phase de croissance lente, qui devient exponentielle, puis, qui se termine par un plateau (Cf. Figure 4¹⁰).

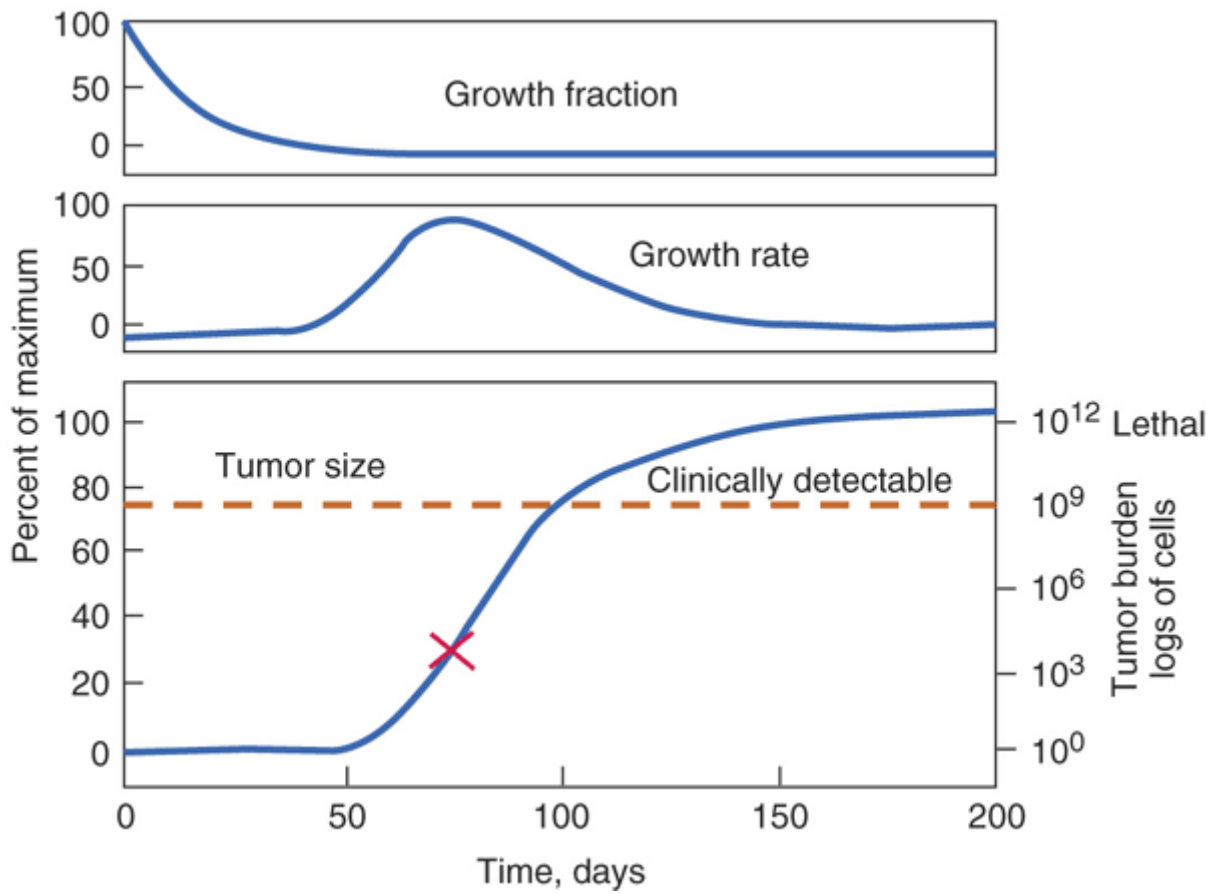


Figure 4 modèle gompertzien de croissance d'une tumeur¹⁰

L'hétérogénéité des populations tumorales et leur capacité de résistance et de migration ont fait qu'il a fallu adopter plusieurs stratégies de lutte anticancéreuse, dont notamment la chimiothérapie (Cf. Figure 5).

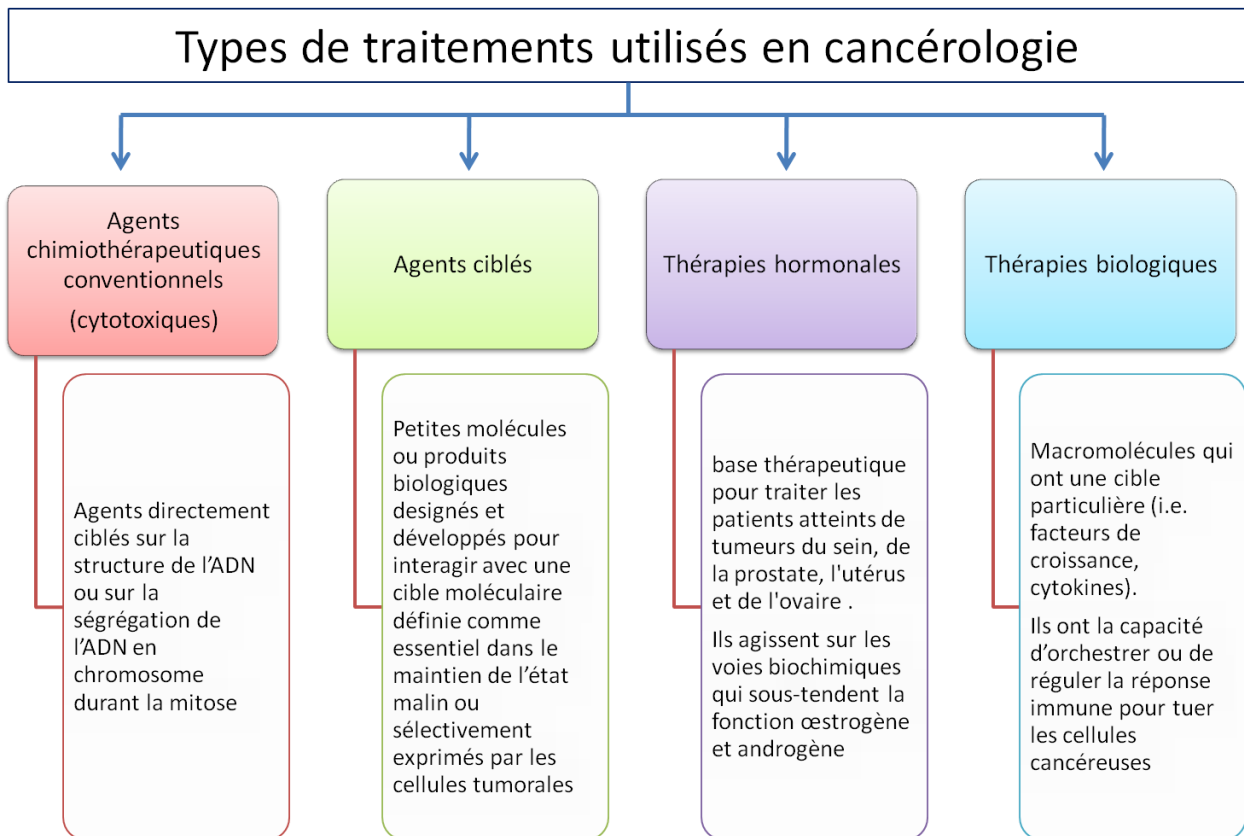


Figure 5 Stratégies de traitements médicamenteux utilisés en cancérologie

1.3 Chimiothérapie

1.3.1 Définition

La chimiothérapie est un terme issu du grec 'khêméia', qui signifie chimie, et 'thérapéia', qui signifie traitement. Elle constitue l'un des 4 types de traitements anti-cancéreux possibles avec la chirurgie, la radiothérapie (incluant la photothérapie) et la thérapie biologique (comprenant l'immunothérapie et la thérapie génique)^{9,10}.

Le terme de chimiothérapie peut parfois englober selon les sources l'hormonothérapie et les thérapies ciblées par les anticorps monoclonaux, les vaccins, les agents différenciant, les inhibiteurs de l'angiogénèse, du protéosome et des enzymes déacétylase des protéines histones.

Elle fait partie de l'arsenal thérapeutique systémique au contraire de la chirurgie et de la radiothérapie qui sont considérées comme des traitements locaux.

La chimiothérapie est rarement utilisée seule, mais plutôt couplée à l'hormonothérapie, la radiothérapie et/ou à la chirurgie.

1.3.2 Indication à la chimiothérapie

A l'origine, la chimiothérapie était destinée comme thérapie pour les traitements des cancers métastatiques, et ou en cas d'échec du traitement local. De nos jours, les traitements de chimiothérapie ont bien évolué et leur spectre d'action s'est considérablement développé. Elles sont associées désormais à presque toutes les thérapies anticancéreuses⁹. Elles peuvent remplir 4 objectifs distincts de traitements :

- la chimiothérapie à visée curative,
- la chimiothérapie à visée adjuvante,
- la chimiothérapie à visée palliative,
- la chimiothérapie expérimentale.

1.3.2.1 La chimiothérapie à visée curative

Cet objectif est visé dans les situations où, statistiquement, les malades ont plus de chances de survivre avec la chimiothérapie que sans. La chimiothérapie constitue alors l'une des étapes majeures de traitement, complémentaire le plus souvent à une autre thérapie (Cf. Figure 6)^{9,12}.

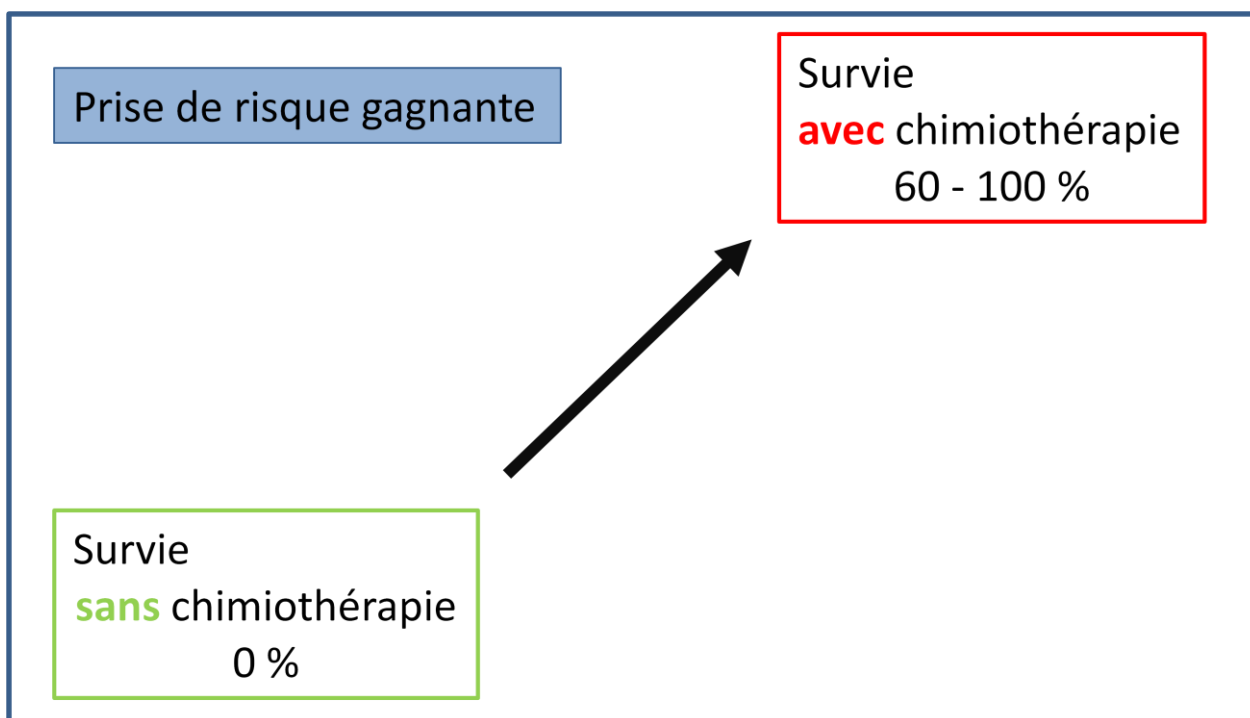


Figure 6 Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie à visée curative

La conséquence évidente pour optimiser les chances de succès est la nécessité d'utiliser le meilleur protocole à savoir la meilleure association de chimiothérapies avec des doses maximales. En effet, du fait de la nécessité d'obtenir une rémission complète durable, permettant une survie véritablement prolongée, le praticien dans ce type de prescription est souvent amené à "prendre des risques", en choisissant des doses pouvant entraîner une toxicité, avec nécessité de transfusions, voire d'hospitalisations en secteur protégé. Pour certains patients, les complications de la chimiothérapie elle-même viendront annihiler l'effet positif attendu de la chimiothérapie.

Ainsi, la chimiothérapie à visée curative doit être effectuée de la manière la plus juste, sous peine, en cas d'erreur, de faire perdre une chance majeure de rémission au patient :

- un sous-dosage peut entraîner un risque de rechute et augmente la probabilité d'apparition d'une résistance aux traitements,
- un surdosage peut provoquer des effets indésirables avec une atteinte du patient pouvant aller jusqu'à se révéler fatale.

On rangera dans cette catégorie les chimiothérapies des leucémies, des lymphomes, des cancers du testicule, des chorio-carcinomes placentaires, des tumeurs "embryonnaires" de l'enfant, des sarcomes osseux, des neuroblastomes, des cancers de l'ovaire, des cancers du poumon à petites cellules et certains cancers inflammatoires du sein.

1.3.2.2 La chimiothérapie à visée adjuvante

La chimiothérapie adjuvante est prescrite après l'acte le plus essentiel à la rémission du patient : l'hormonothérapie, la chirurgie ou la radiothérapie^{9,12}. Grâce à la chimiothérapie, statistiquement, les résultats de cet acte thérapeutique essentiel seraient améliorés.

Dans ces cas, l'objectif est différent et il ne paraît pas légitime de prendre des risques trop importants, pouvant en particulier entraîner des épisodes aplasiques prolongés ou nécessitant des hospitalisations à répétition (Cf. Figure 7).

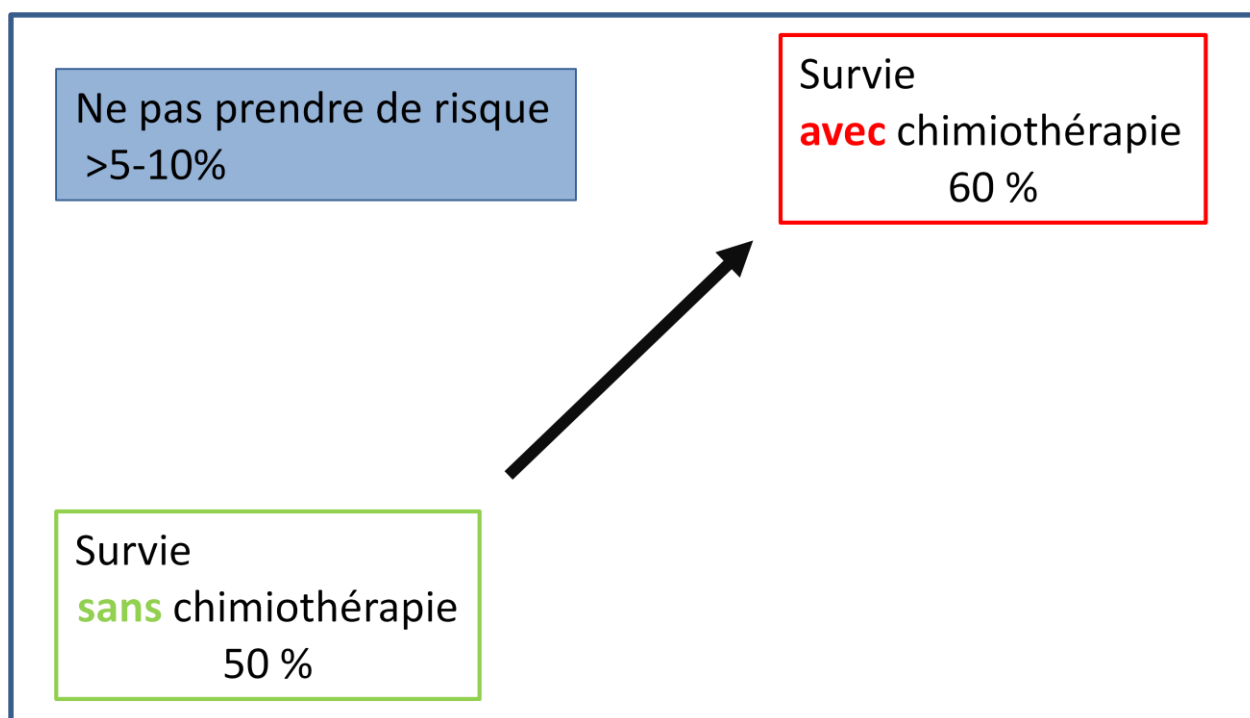


Figure 7 Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie à visée adjuvante

Schématiquement, cela signifie que 50% des malades sont de toute façon guéris avec ou sans chimiothérapie par le traitement initial. 40% ne vont malheureusement pas être guéris par le traitement initial et par la chimiothérapie. Seulement 10% des patients environ vont véritablement bénéficier de ce traitement adjuvant.

Ce petit nombre explique pourquoi, à l'heure actuelle, de nombreuses recherches sont effectuées pour mieux connaître les facteurs pronostiques. Le but étant de mieux prédire l'issue du traitement des malades afin d'éviter la chimiothérapie pour les 50% de malades pour lesquels elle est inutile et à l'inverse intensifier le traitement et prendre des risques pour les 40% de malades qui, dans ce cas, ne sont pas guéris par la combinaison du traitement initial et de la chimiothérapie. Malheureusement, jusqu'à présent, ces deux catégories de malades ne peuvent être distinguées et tous doivent recevoir le même traitement adjuvant.

Parmi les chimiothérapies adjuvantes le plus souvent utilisées, citons celles des cancers du sein, (en néo-adjuvant ou en adjuvant), les cancers de la vessie, des cancers colorectaux, des cancers ORL, des cancers du col de l'utérus.

1.3.2.3 La chimiothérapie à visée néo-adjuvante

Ce concept a été développé dans un premier temps pour des cancers du sein localement avancés. Les traitements néo-adjuvants ont surtout un intérêt, car ils offrent la possibilité de faire une chirurgie limitée en cas de lésion mammaire localement avancée. Il s'agit d'un traitement par chimiothérapie afin de réduire la tumeur et de limiter les séquelles ensuite d'une grosse chirurgie ou radiothérapie. A la différence de la thérapie adjuvante, elle se fait donc avant le thérapie principal et non après (Cf. Figure 8)^{9,12}.

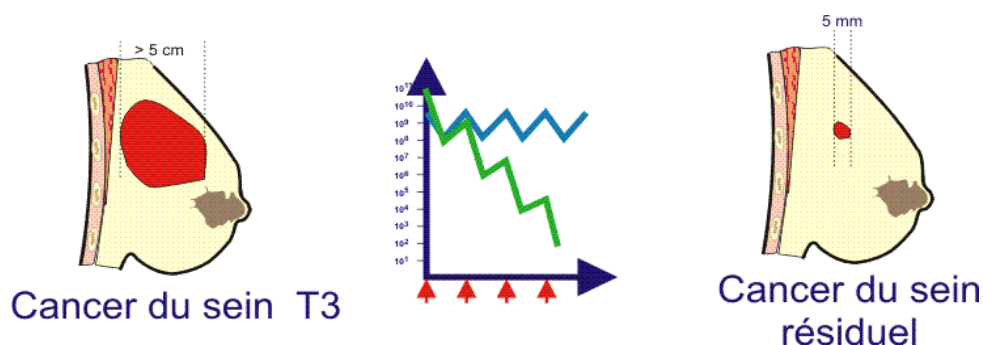


Figure 8 Schéma de l'action d'une chimiothérapie première.

Il a été largement démontré que l'évolution d'un cancer localement avancé est mauvaise avec des taux de survie faibles pour les cancers de stade III. L'utilisation systématique de chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante a permis d'améliorer la survie¹³⁻¹⁵.

La chimiothérapie à visée néo-adjuvante (ou d'induction) a trois objectifs :

- Obtenir une réduction tumorale permettant d'offrir un traitement conservateur qui n'est pas envisageable d'emblée,
- Sélectionner les tumeurs qui résistent à un protocole initial pour le remplacer par un autre potentiellement plus efficace,
- Traiter la maladie métastatique (comme le traitement adjuvant).

Les grandes études randomisées (NSABP B-18¹⁶ et OERTC¹⁷) n'ont pas montré d'amélioration du pronostic du cancer du sein, que la chimiothérapie soit faite avant ou après la chirurgie. Il n'y a pas eu de différences significatives dans la fréquence des récidives locales suivant le moment de la chimiothérapie (en néo-adjuvant ou en adjuvant). Par contre, il a été clairement démontré que l'obtention d'une rémission histologique complète était un facteur de bon pronostic. Ainsi, il ne semble pas y avoir d'avantages ou de pertes de chances concernant la survie.

Des classifications ont été proposées permettant d'évaluer la réponse au traitement. En France, les classifications les plus utilisées sont celles de Chevallier¹⁸ (en 4 classes) ou de Sataloff¹⁹ (qui évalue la

viabilité cellulaire). Il existe une forte divergence entre les taux de réponse clinique complète (de l'ordre de 30 – 40%) et des taux à réponse histologique complète (de 3 à 30%).

D'autres pathologies sont concernées par la chimiothérapie néo-adjuvante. Il s'agit notamment du cancer de la vessie dans le cadre de protocoles chimiothérapie-radiothérapie avec le but de conserver la fonction vésicale ou encore la chimiothérapie néo-adjuvante des cancers ORL associés à la radiothérapie.

1.3.2.4 La chimiothérapie à visée palliative

On attend de ces chimiothérapies qu'elles prolongent la vie des patients et/ou qu'elle en améliore le confort. Statistiquement, il n'y a en général pas d'amélioration de la survie (Cf. Figure 9)^{9,12,20}.

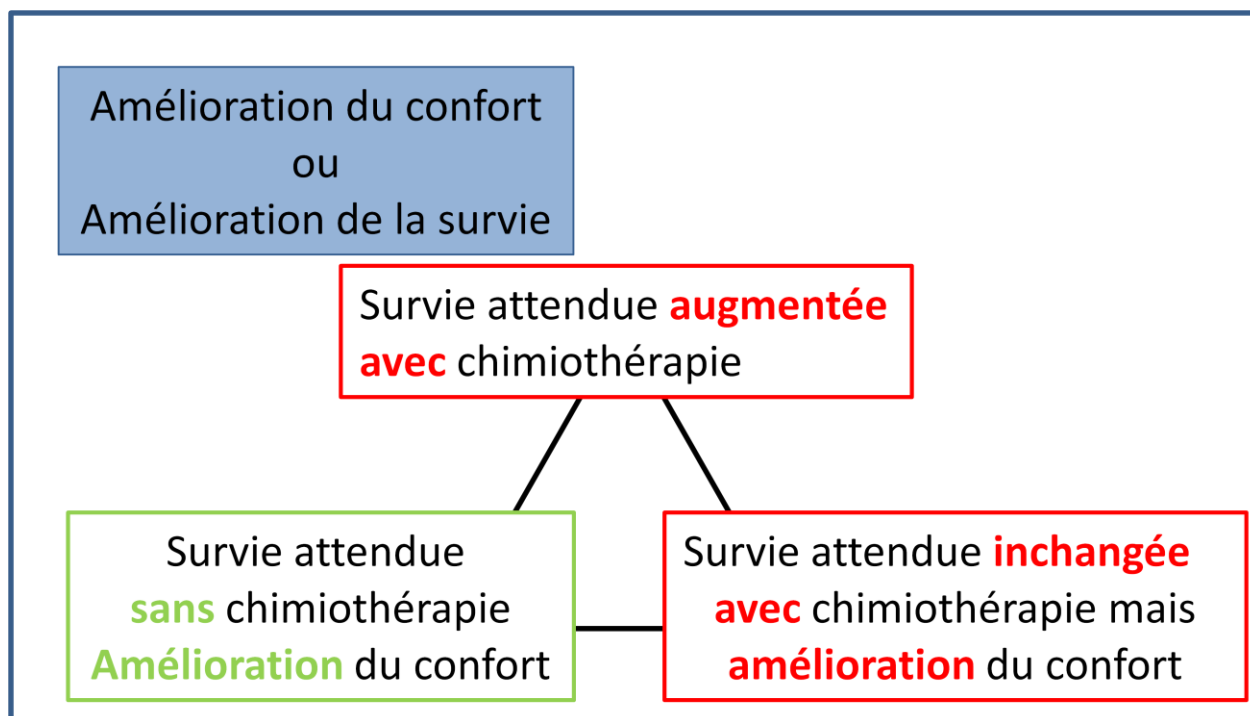


Figure 9 Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie à visée palliative

On peut ranger dans cette catégorie les chimiothérapies de la leucémie lymphoïde et myéloïde chroniques, du myélome, des cancers du sein métastatiques, des sarcomes des tissus mous, des cancers de la thyroïde et des mélanomes.

Pour ces chimiothérapies 'palliatives', la question doit être constamment posée de savoir

- si le patient tire un bénéfice : soit en terme de survie, soit en terme de confort,
- et si le bénéfice est nul ou si la toxicité est importante,
- s'il est légitime de poursuivre le traitement.

Pour justifier le terme de chimiothérapie palliative, l'efficacité doit avoir été démontrée.

Nous avons vu que suivant l'objectif poursuivi, l'efficacité des traitements chimiothérapiques ne sera pas identique. Il en est de même pour les risques. Ainsi, le choix du traitement et l'importance de la dose va varier en fonction de l'indication.

1.3.3 Principe d'action

Pour mieux comprendre comment atteindre les différents objectifs de traitement et leur difficulté, il est important de voir quels sont les traitements existants de lutte contre les cellules cancéreuses et leurs effets sur le patient.

1.3.3.1 Mécanisme d'action

Le principe d'action des médicaments anticancéreux est essentiellement d'empêcher la phase de croissance logarithmique des cellules cancéreuses. Il s'agit donc d'atteindre les cellules ayant commencé un cycle cellulaire, période durant laquelle une cellule se prépare à subir une mitose (division cellulaire). Ils tuent les cellules cancéreuses en créant des dommages et/ou en interférant avec la synthèse de l'ADN ou en inhibant la division cellulaire de ces cellules cancéreuses^{9,10}.

La chimiothérapie n'est donc pas spécifique d'un type de cellules ou de tissus. Certains tissus sains comme les cellules sanguines, de la muqueuse et de la peau, qui ont aussi un renouvellement rapide, seront atteints par la chimiothérapie de la même façon que les cellules pathologiques et devront donc se régénérer, ce qui signifie que les effets secondaires des chimiothérapies seront importants^{9,10}.

Les agents chimiothérapeutiques sont classés en fonction de leur effet sur le cycle cellulaire et de leur mécanisme d'action. Ainsi, on distingue deux catégories de chimiothérapies : celles qui agissent sur une phase spécifique du cycle cellulaire et qui sont appelées agents spécifiques d'une phase ou agents dépendant du temps et, à l'inverse, les agents qui affectent les cellules à n'importe quelle phase du cycle, appelés agents indépendants d'une phase ou agents dépendant d'une dose^{9,10}.

Si l'on se réfère aux modes d'action des agents chimiothérapeutiques, la plupart des agents ne réaliseront leur effet létal qu'au moment de l'entrée des cellules tumorales dans le cycle cellulaire. Ces traitements sont donc pour la plupart fortement cytotoxiques sur les cellules tumorales à forte croissance, mais faiblement cytotoxiques sur les cellules arrêtées en phase G₀ du cycle cellulaire. On se retrouve ainsi devant un paradoxe, il faut administrer une forte dose si l'on veut éliminer toutes les cellules cancéreuses, mais avoir une dose la plus faible possible pour préserver les cellules saines^{9,10}.

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

1.3.3.2 Classification.

Les substances anticancéreuses ont plusieurs cibles possibles, qui peuvent aller du squelette de la cellule au moment où les chromosomes s'orientent lors de la division cellulaires à l'ADN, en passant par l'inhibition des enzymes jusqu'à la synthèse des nucléosides.

On identifie différentes grandes classes de composés chimiothérapeutiques, qui sont résumées dans le Tableau 1. On se limitera aux chimiothérapies, qui impliquent une reconstitution centralisée à la pharmacie c'est-à-dire les chimiothérapies administrées par voie parentérale⁹.

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

Classe	Sous-classe	Principe actif DCI	Mécanisme d'action
Agents alkylants	<i>Alkyles sulfonates</i>	busulfan	Espèces alkylantes bifonctionnelles responsables de la formation de ponts entre différents secteurs de l'ADN
	<i>Ethylène imine/ Méthyl mélamines</i>	bendamustine	
		thiothépa	Similaire aux moutardes azotées, provoque une alkylation et une libération de radicaux éthylène imine
	<i>Moutarde azotée</i>	cyclophosphamide	Responsable de la formation de ponts entre différents secteurs de l'ADN
		ifosfamide	
		melphalan	
<i>Nitrosourée</i>	carmustine	Alkylant de l'ADN, qui se décompose en plusieurs espèces de carbocation qui causent non seulement une toxicité dirigée directement sur les paires de bases de l'ADN mais aussi une modification covalente des protéines.	
<i>Triazine</i>	dacarbazine	Pré-médicament activé dans le foie et par décomposition à la lumière pour donner le cation méthyl diazonium hautement réactif et alkylants	
<i>ImidazoTétrazines</i>	témozolide	Pré-médicament de la dacarbazine spontanément hydrolysée en forme active	
Antimétabolites	<i>Antagoniste de l'acide folique</i>	méthotrexate	Inhibe l'enzyme dihydrofolate réductase (DHFR) et diminue la quantité de folates réduits
		pemetrexed	" Multi-cible" par le fait qu'il inhibe l'activité de plusieurs enzymes, dont la thymidylate synthase (TS), la dihydrofolate réductase, et glycinamide ribonucléotide formyltransférase, affectant ainsi la synthèse à la fois des précurseurs de purine et de pyrimidine
		pralatrexate	Inhibe l'activité de plusieurs enzymes, dont la dihydrofolate réductase et folylpolyglutamyl synthétase

	<i>Analogues de la purine</i>	clofarabine	Incorporation dans l'ADN sous forme de métabolite triphosphaté
		fludarabine	Pré-médicament de l'analogue nucléosidique F-adénine-arabinoside (F-ara-A) ; déphosphorylé dans le plasma en 2-F-ara-A inactif, il pénètre par transport actif dans les cellules où il est phosphorylé par des kinases en métabolite triphosphaté, 2-F-ara-ATP, lequel inhibe diverses enzymes, ce qui conduit à l'arrêt de la synthèse de l'ADN et de l'ARN
	<i>Analogues de la pyrimidine</i>	cytarabine	Bloque la progression des cellules de la phase G ₁ à S
		fluorouracil	S'incorpore dans l'ARN, où il interfère avec les fonctions de l'ARN et inhibe la TS
		gemcitabine	Inhibe la synthèse d'ADN et d'ARN par inhibition de l'enzyme ribonucléotide réductase
Agents antimitotiques	<i>Epothylones</i>	ixabepilone	Agent stabilisateur des microtubules, il se lie directement à la tubuline β
	<i>Taxanes</i>	cabazitaxel	Se fixe à la tubuline et inhibe sa dépolymérisation et la multiplication cellulaire. Il échappe en grande partie à l'action de la glycoprotéine P, Pgp, pompe qui chasse les médicaments hors de la cellule et réduit leur efficacité.
		docétaxel	Se fixent sur les tubules et empêchent leur dépolymérisation. De plus, ils favorisent la transformation de la tubuline en microtubules. La persistance des microtubules du fuseau traversant la cellule de part en part l'empêche de se diviser.
		paclitaxel	
	<i>Vinca-alcaloïdes</i>	vinblastine	Se fixent spécifiquement sur la tubuline et inhibent sa polymérisation en microtubules. De plus, in vitro, la vinblastine dissout les microtubules. Ils empêchent ainsi la formation du fuseau permettant la migration des chromosomes et bloquent la division cellulaire à l'état de métaphase. En absence de fuseau, les chromosomes se dispersent au hasard à travers le cytoplasme.
		vincristine	
		vinorelbine	
		vindésine	
eribuline		Bloque la polymérisation des microtubules	
Antibiotiques anti-	<i>Anthracyclines</i>	daunorubicine	S'intercalent entre les brins de l'ADN, stabilisent le complexe enzyme topoisomérase II /

tumoraux	doxorubicine	ADN et hydrolysent à la manière des nucléases l'ADN ; ils peuvent également former des radicaux libres
	épirubicine	
	idarubicine	
	bléomycine	Chélateur qui se lie à l'ADN et qui, en présence d'un agent réducteur, RSH, d'oxygène et d'un élément fer ou cuivre, provoque la formation de radicaux libres qui altèrent l'ADN ; il inhibe l'ADN et l'ARN polymérase.
	dactinomycine ou actinomycine D	Comporte un noyau phénoxazone qui s'intercale dans la chaîne de l'ADN et forme un complexe dactinomycine-ADN qui bloque la transcription de l'ADN en ARN par l'ARN polymérase, plus sensible à son action que l'ADN polymérase. Elle peut s'intercaler entre les deux chaînes d'ADN sous trois conformations différentes.
Agents de déméthylation de l'ADN	azacitidine	Inhibe l'ADN méthyltransférase et rentre en compétition pour l'incorporation dans l'ARN
	décitabine	
	nélarabine	
Inhibiteurs de l'ADN topoisomérase	étoposide	Inhibent la topoisomérase I, en se fixant au complexe de clivage formé par la topoisomérase I/ADN, ils inhibent la ligature des fragments d'ADN
	irinotécan	
	topotecan	
	<i>Enzyme</i>	asparaginase
Analogues du platine	carboplatine	Se fixent essentiellement par leurs atomes de chlore au niveau de l'azote 7 des guanines et forment des ponts entre les deux chaînes d'ADN.
	cisplatine	
	oxaliplatine	

1.3.3.3 Réponse aux chimiothérapies et facteurs influençant

Le choix de la molécule est important en chimiothérapie, mais la détermination de la dose et du calendrier d'administration sont également des éléments essentiels dans la réussite du traitement.

1.3.3.3.1 Hypothèse Log Kill

Des études réalisées durant les années 1960 sur des rongeurs ont montré que le nombre de cellules tuées par la chimiothérapie est proportionnel à la dose quand 100% des cellules de la tumeur sont en division et si elles sont sensibles à l'agent chimiothérapeutique. Ainsi, la dose doit être la plus élevée possible, à la limite de la toxicité, pour avoir une efficacité maximale. Elle devrait être d'autant plus forte que la tumeur a une taille importante selon le corollaire qu'une dose spécifique d'agents chimiothérapeutiques produirait la mort d'un nombre logarithmique de cellules indépendamment du nombre de cellules tumorales selon l'hypothèse du log-Kill (Cf. Figure 10)²¹⁻²³.

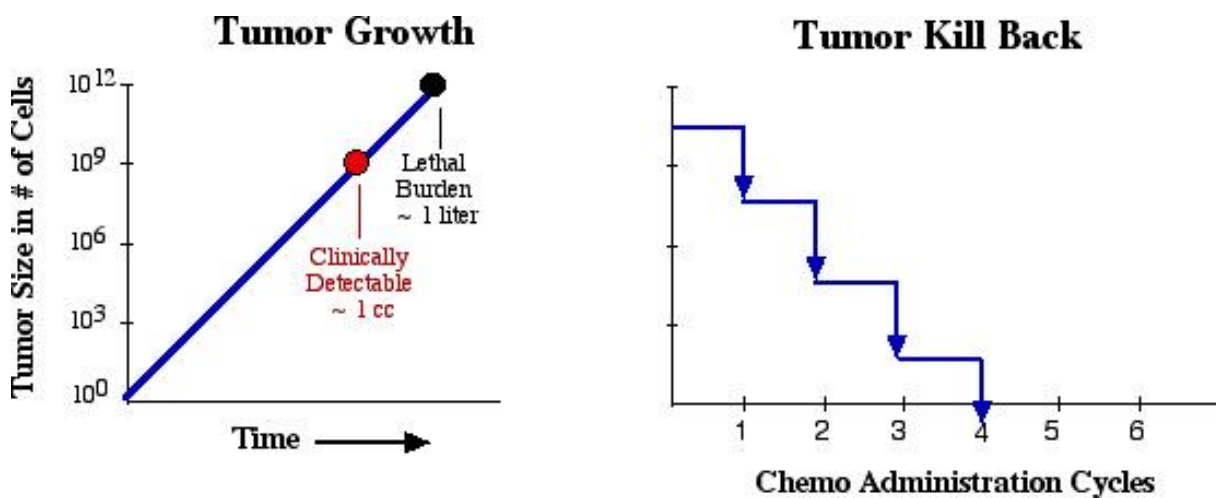


Figure 10: hypothèse log-kill²¹

En clinique, la réalité est différente. Le nombre de cellules ne décroît pas de manière prédictive à chaque cycle de chimiothérapie. La raison en est que le taux de cellules tumorales en croissance est rarement de 100%, que les populations de cellules sont hétérogènes et que certaines sont résistantes aux traitements. Ainsi, chez les patients avec une tumeur de taille importante montrant une courbe de croissance en plateau, la fraction de cellules tuées lors de chaque administration est généralement basse. La capacité de l'hypothèse log-kill de prédire le nombre de cellules tuées est également limitée par la nécessité d'administrer les chimiothérapies par cycle (tous les 2, 3, 4 semaines) chez l'humain, pour permettre aux cellules normales de réparer les dommages des effets toxiques des chimiothérapies. Durant cette phase de récupération, les cellules tumorales peuvent malheureusement aussi se répliquer. Ainsi, le modèle pour la réponse des tumeurs à une chimiothérapie utilise plutôt le concept de Norton-Simon pour expliquer les phénomènes cliniquement observés et pour suggérer des stratégies de traitement^{9,10,24-26}.

1.3.3.3.2 Hypothèse de Norton Simon

L'hypothèse de Norton-Simon suggère que le taux de régression du volume tumoral est proportionnel à la vitesse de croissance de la tumeur. En effet, le développement tumoral répond plus certainement à une cinétique gompertzienne, où le temps de doublement n'est pas constant mais augmente proportionnellement à la taille de la tumeur pour atteindre une valeur asymptotique (CF. graphique 1, Figure 11¹²)²²⁻²⁴.

L'efficacité d'un traitement, pendant la durée de son administration, est liée²⁶ :

- au nombre de cellules tumorales tuées par chaque dose délivrée,
- à la période d'exposition au traitement (rapport entre le temps d'exposition et le nombre d'administrations) (Cf. graphiques 2 et 3, Figure 11¹²),
- au taux de prolifération des cellules tumorales entre chaque séquence de chimiothérapie ; on définit ainsi la capacité de repopulation tumorale (Cf. graphique 4, Figure 11¹²).

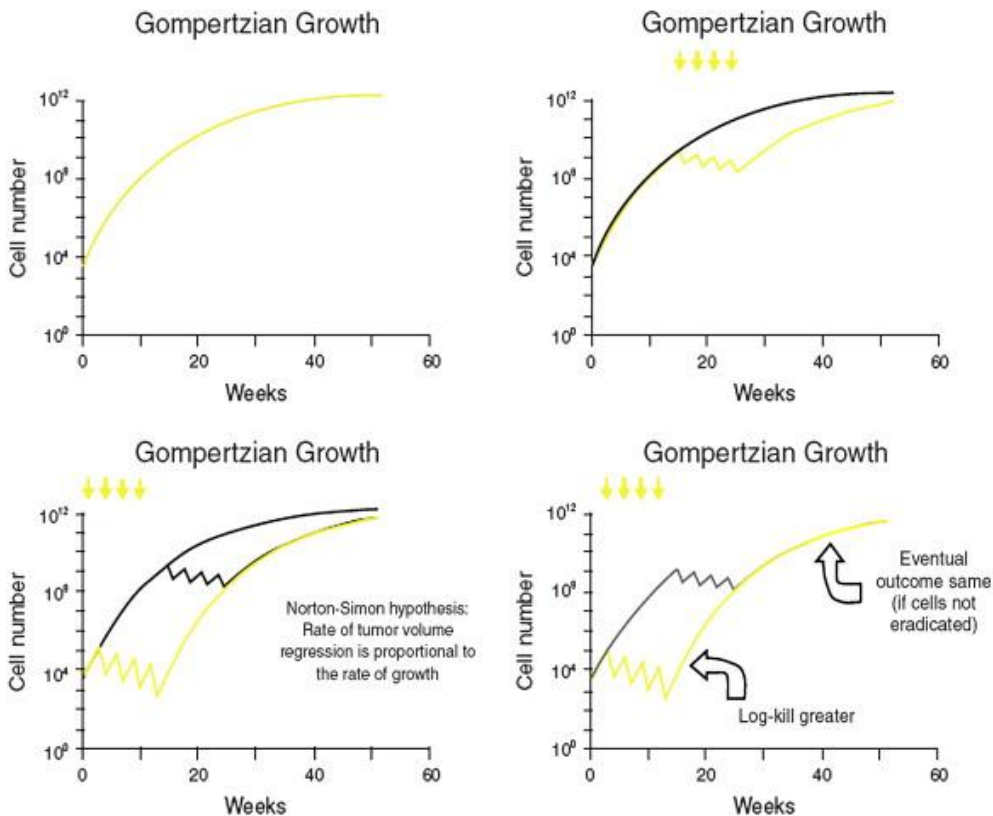


Figure 11 Hypothèse de Norton Simon¹²

Un plan de traitement, pour qu'il réussisse, nécessite donc l'administration d'un prochain cycle de chimiothérapie avant que la tumeur n'ait retrouvé sa taille originelle. L'objectif des cycles successifs de chimiothérapie est de faire décroître progressivement la taille de la tumeur. De nombreux facteurs influencent la capacité à éliminer les cellules tumorales, les principaux étant l'intensité de la dose, l'intervalle et la fréquence des cycles de chimiothérapie, la résistance aux traitements, le site de la tumeur et l'état de santé du patient.

1.3.3.4 Intensité des doses

L'intensité de la dose est définie comme la dose de chimiothérapie reçue par unité de temps durant la durée du traitement (i.e. $\text{mg}/\text{m}^2/\text{semaine}$)²⁷. Elle permet la comparaison de différents protocoles entre eux. On peut ainsi établir la dose-intensité relative (DIR) de chaque protocole par rapport à la DIR théorique du traitement de référence qui est de 1 par définition. Les DIR de chaque molécule s'additionnent pour évaluer la DIR de l'association. On attribue aux molécules qui ne peuvent pas être comparées une DIR de 0.

Toutefois, cette notion ne rend pas compte de l'aspect qualitatif du traitement. Elle n'évalue pas le mode d'administration ni les effets de synergie entre les molécules utilisées. Elle est très mal adaptée pour comparer des protocoles dont le mode d'action des cytotoxiques est différent.

1.3.3.5 Calendrier d'administration

La chimiothérapie est administrée par cycle avec des périodes de récupération. Le cycle d'une chimiothérapie peut être d'un ou plusieurs jours. Le nombre de cycles de chimiothérapie dépend de plusieurs facteurs comme le type de cancer et la ou les molécules choisies.

Des programmes à haute densité de traitements ou dose intensive ont été planifiés pour décroître le temps entre chaque cycle de chimiothérapie. Ils sont basés sur la théorie de Norton Simon. En effet, un traitement cytotoxique efficace engendre une réduction de la masse tumorale au cours des administrations. On peut supposer que le temps de doublement de la population cellulaire tumorale diminue au décours de chaque cure de chimiothérapie, favorisant la repopulation tumorale. Cette augmentation du taux de prolifération peut être la source d'un paradoxe : l'extension du compartiment des cellules en renouvellement pourrait améliorer la chimiosensibilité mais également favoriser l'apparition de mutations, source de résistances.

C'est l'hypothèse de l'effet-temps. Réduire les intervalles entre les séquences thérapeutiques sans diminuer les doses de chimiothérapie permettrait peut-être de bénéficier de l'amélioration de la sensibilité des cellules en renouvellement à la chimiothérapie, en maîtrisant le risque de mutation et le phénomène de repopulation tumorale^{24,26}.

Cette méthode serait plus efficace pour réduire les tumeurs résiduelles entre chaque traitement plutôt qu'une escalade de la dose de traitement. Une réponse directe entre l'intensité de la dose et le taux de réponse a été observée dans de nombreuses tumeurs (cancer du sein, lymphomes, cancer ovarien avancé, cancer du poumon à petites cellules). L'hypothèse a été prouvée par un premier essai clinique réalisé auprès d'un collectif de 2005 femmes entre septembre 1997 et mars 1999 ayant un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire et qui avaient soit subi une mastectomie ou une tumorectomie antérieure à l'inscription¹³. Dans cet essai, les intervalles entre les traitements de chimiothérapie ont été raccourcies de trois semaines à deux, en conformité avec le point de vue Gompertzien que la destruction des cellules serait maximisée si la repousse de la tumeur a été tenue en échec. Le schéma de traitement, connu sous le nom de haute densité de doses, a permis d'améliorer la survie chez les participants de l'essai. Cependant la thérapie 'dose intensive' n'a pas amélioré le taux de guérison global des tumeurs solides.

Le traitement dose intensive est limité principalement par la toxicité reliée à la dose et l'immunosuppression qu'elle engendre.

1.3.3.6 Résistance aux traitements

Les cellules cancéreuses et en particulier les cellules quiescentes ont été capables de démarrer un processus de défense qui leur permet de se débarrasser des produits toxiques. Ce processus de défense est en général d'origine génétique. Il est mis en œuvre par la cellule et regroupe plusieurs stratégies. Deux types de résistance ont été mis en évidence :

- la résistance intrinsèque survient d'emblée lors de l'administration des premières séances de chimiothérapie, sans phase de sensibilité initiale. De nombreuses tumeurs sont ainsi d'emblée résistantes : c'est le cas de mélanomes, de nombreux sarcomes et de tumeurs cérébrales notamment.
- La chimio-résistance acquise : après une phase initiale de grande chimio-sensibilité, apparaît secondairement une progression de la maladie témoignant d'une résistance acquise. C'est le cas de nombreuses tumeurs solides comme les cancers du sein et de l'ovaire.

1.3.3.6.1 L'hypothèse génétique de la résistance aux traitements

Très tôt, des expériences avec des chimiothérapies ont montré que des cancers qui étaient initialement sensibles aux chimiothérapies devenaient parfois résistants^{9,10}.

Vraisemblablement, les cellules cancéreuses résistantes sont présentes dès le début du traitement. Les tumeurs acquerraient leur résistance au traitement avant l'exposition aux agents chimiothérapeutiques sur la base d'un taux de mutations spontanées qui est intrinsèque à l'instabilité de la tumeur. La fréquence prédictible des mutations spontanées se situe entre 1.10^{-5} et 1.10^{-6} divisions des cellules en prolifération dans les tumeurs selon des études *in vitro* du phénomène.

1.3.3.6.2 Les différentes stratégies de résistance

Trois tactiques des cellules cancéreuses ont été identifiées pour survivre aux traitements :

- diminution de la concentration des chimiothérapies
 - modification des cibles des traitements anti-cancéreux
 - augmentation des capacités de réparation cellulaire
- La concentration intracellulaire de médicament peut être diminuée dans les cellules cancéreuses, réduisant ainsi leur efficacité :
 - l'entrée des chimiothérapies dans les cellules cancéreuses peut être limitée en diminuant l'activité ou en n'exprimant plus certains transporteurs ;
 - des pompes de détoxification peuvent être surexprimées. Des protéines membranaires, comme les glycoprotéines P, des protéines MRP (Multi drug Resistance Protein) ou LRP (Lung Resistance related Protein) sont des pompes d'efflux qui vont expulser les agents chimiothérapeutiques hors de la cellule causant une diminution de l'accumulation de drogues dans les cellules.

Chacune des cibles des médicaments anti-cancéreux peut se transformer, en subissant des modifications qualitatives ou quantitatives :

- la cible peut muter, elle n'est alors plus reconnue par le cytotoxique (modification qualitative).
 - La cible peut également être produite en grande quantité dans la cellule cancéreuse (modification quantitative), en raison d'une amplification du gène codant pour cette cible.
- Dans le premier cas, le médicament ne reconnaît plus sa cible, tandis que dans le second cas la quantité de médicament est insuffisante pour entraîner une cytotoxicité significative. Ce mécanisme est par exemple retrouvé pour les vinca-alcaloïdes, avec une modification qualitative de leur cible, la tubuline, qui en raison d'une mutation sur son site de liaison, n'est plus reconnue par ces médicaments.
- Les phénomènes de réparation de l'ADN peuvent être dérégulés, aboutissant ainsi à la réduction de la cytotoxicité par réparation accélérée des lésions créées sur l'ADN, grâce notamment à l'amplification de gènes codant pour des protéines de réparation.

Lorsque de telles résistances se produisent, il est souvent nécessaire de changer de traitement et d'avoir recours à des médicaments ayant un mode d'action différent. Pour surpasser la plupart des résistances aux chimiothérapies des cellules cancéreuses, il faudrait utiliser plusieurs agents actifs sur la plus courte période de temps possible, et les administrer simultanément plutôt que séquentiellement et à de plus fortes doses proches de la zone de toxicité.

1.3.4 Effets indésirables

Les médicaments anticancéreux n'agissent malheureusement pas uniquement sur les cellules tumorales. Ils sont également toxiques pour les cellules saines à renouvellement rapide (ex. cellules sanguines ou digestives) et pour certains organes à des doses thérapeutiques. Ceci explique le phénomène dose-toxicité si souvent évoqué avec les chimiothérapies. Plus la quantité de produit administrée est importante, plus le risque de toxicité sur les tissus sera élevé. Il existe ainsi une limitation à l'emploi des très fortes doses, pourtant si cruciales pour le succès des chimiothérapies à visée curative, qui est la toxicité des produits employés pendant la chimiothérapie vis-à-vis des cellules non cancéreuses^{9,10,28}.

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

On distingue essentiellement trois types de toxicité en chimiothérapie :

1.3.4.1 Toxicité sanguine

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

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

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

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

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

1.3.4.2 Toxicité digestive

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

1.3.4.3 Autres toxicités

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

- Des atteintes neurologiques peuvent se produire. Des cas de neuropathies, touchant plus les membres inférieurs que les membres supérieurs, ainsi que des pertes du goût et de la sensibilité ont été observés lors de traitements prolongés par les sels de platine. De telles atteintes sont réversibles.
- Les effets sur le cœur consistent en troubles du rythme cardiaque dans les heures qui suivent le traitement par les anthracyclines. Dans le cas de patients soignés avec des traitements répétés, une insuffisance cardiaque sévère, rebelle aux traitements habituels, peut s'installer. Pour cette raison, les malades traités par anthracyclines font l'objet de contrôles fréquents de la fonction cardiaque. Dans une certaine mesure des médicaments chélateur du Fer (dexrazoxane²⁹) ou des substances anti-oxydantes comme la vitamine E ou le N acétyl-cystéine, sont utilisés pour diminuer cette toxicité cardiaque. Ils ne protègent pas contre la toxicité extracardiaque induite par les anthracyclines. Ils ne réduisent pas l'activité antitumorale des anthracyclines^{30,31}.
- Les effets sur les poumons sont des fibroses pulmonaires irréversibles, provoquées par exemple par la bléomycine, en particulier chez les personnes âgées ou lorsque le médicament est associé à une radiothérapie. Les malades soignés avec le méthotrexate risquent un pneumothorax (pénétration d'air dans la cavité pleurale), qui est curable en dehors du traitement.
- Les effets sur les reins succèdent à la prise de mitomycine : on constate parfois une augmentation du taux de créatinine dans le sang, indiquant le degré d'insuffisance rénale. L'atteinte rénale (œdèmes, crises d'urémie) due aux sels de platine est liée au dosage de ces médicaments. De tels troubles sont réversibles.
- Les effets sur les gonades sont une stérilité qui justifie qu'un patient en âge de procréer envisage la conservation de son sperme avant le traitement.
- La peau et les muqueuses peuvent être atteintes : le fluoro-uracile provoque des réactions érythémateuses (rougeurs) sur la peau saine ; le méthotrexate entraîne un érythème et des ulcérations de la bouche ou de la peau et la bléomycine des lésions des muqueuses ou de la peau. Toutes ces réactions régressent dès l'arrêt du traitement.
- La chute des cheveux est fréquente au cours des chimiothérapies anticancéreuses. Les anthracyclines, les alcaloïdes de la pervenche, les dérivés de la podophyllotoxine en sont principalement responsables. Cette chute des cheveux est réversible après l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables sont nombreux et différents suivant la nature du principe actif. Mais on peut voir qu'ils partagent tous une toxicité importante. Ces effets indésirables, outre le risque vital qu'ils font courir au patient, peuvent provoquer aussi un échec de la thérapie par arrêt du traitement s'ils sont mal supportés par le patient³².

En conclusion, les chimiothérapies font partie de l'arsenal de lutte contre le cancer, soit comme traitement curatif soit comme traitement adjuvant ou néo-adjuvant. Mais quel que soit le type de stratégie choisie, la réalité est que les chimiothérapies sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, fortement toxiques et avec des effets indésirables potentiellement graves. Or, l'approche thérapeutique anticancéreuse se veut très agressive avec des doses dans les limites de toxicité pour augmenter les chances théoriques de réussite et éviter les phénomènes de résistance. Une erreur dans la molécule ou la dose peut avoir des conséquences graves. Il est donc nécessaire de protéger les patients qui reçoivent ces traitements aussi bien que les soignants qui les manipulent. Les enjeux sont la sécurité du patient et la réussite du traitement, mais également la protection du préparateur et du personnel soignant (risque de contamination du personnel, sous-dosage de traitement responsable d'un échec de traitement ou surdosage responsable d'effets indésirables graves...).

Pour éviter la survenue d'incidents, des stratégies, des procédures et outils de détection et d'analyse de risque ont été mis en place au cours du temps.

Nous allons ainsi voir :

- comment s'est développée la culture de la gestion du risque,
- comment l'on définit, identifie et documente les erreurs,
- quelles ont été les différentes procédures pour se prémunir contre elles et leur efficacité, lors de préparation des médicaments et des chimiothérapies en particulier.

1.4 Sécurité patient et erreur médicamenteuse

Cette préoccupation de la sécurité du patient est relativement récente et elle a connu un grand développement depuis la publication, en décembre 1999, du rapport « To err is human » par l'Institute of medicine³³.

1.4.1 Définition

La littérature sur la sécurité des patients appelle usuellement événements indésirables médicamenteux, des atteintes de patients conséquentes à une médication tels qu'une erreur ou une réaction idiosyncratique³⁴.

Les événements indésirables médicamenteux potentiels correspondent à des erreurs médicamenteuses sans préjudice pour le patient, soit parce que l'erreur est interceptée avant d'avoir des conséquences soit tout simplement par chance. Pour ce dernier cas de figure, on peut citer l'exemple de l'administration par erreur de céphalosporine à un patient allergique à la pénicilline sans développement d'une réaction.

1.4.2 Sécurité médicaments

La sécurité du patient s'est développée suite à des événements graves et au développement des agences du médicament.

1.4.2.1 Historique de la sécurité des médicaments

1.4.2.1.1 Naissance des agences du médicament

La sécurité des médicaments et des patients n'est pas un concept statique. Il a beaucoup évolué durant le 20^{ème} siècle, consécutivement à plusieurs désastres résultant des développements de plus en plus poussés des thérapeutiques. Une des premières catastrophes d'ampleur qui a été répertoriée et qui a impliqué la sécurité du médicament fut celle de l'élixir de sulfanilamide aux USA en 1937. L'élixir contenait comme excipient du diéthylène glycole, produit hautement toxique³⁵. Cet incident a conduit à la mise en place de la première loi sur les essais de toxicité avant l'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments et une agence gouvernementale a été officiellement mandatée pour la première fois aux USA pour assurer la sécurité des traitements avant leur mise sur le marché. Ainsi l'agence américaine de la Food and Drug Administration (FDA) est apparue dans le paysage du médicament.

D'autres épisodes succéderont ensuite à cet événement, avec en particulier celui de la thalidomide, qui a provoqué plus de 4000 cas de phocomélie dans la fin des années 50 et le début des années 60. Cet incident a conduit au développement d'une législation sur le médicament dans la majorité des pays européens, avec des activités d'autorisation de mise sur le marché et également de détection et de surveillance des effets indésirables des médicaments déjà enregistrés. De nombreuses agences nationales du médicament ont été créées et finalement en 1995, l'agence européenne du médicament ou European Medical Agency (EMA) (EMA durant une première période) a vu le jour.

1.4.2.2 Les erreurs médicamenteuses

La sécurité des médicaments est un des axes majeurs de lutte pour la sécurité du patient mais aussi pour la réussite du traitement.

1.4.2.2.1 Etat des lieux

Une méta-analyse de 39 études prospectives conduites dans les hôpitaux nord-américains entre 1966 et 1996 a démontré que l'incidence des événements indésirables médicamenteux était élevée. Une estimation pour l'Amérique du Nord en 1994 fait état de 2 216 000 patients hospitalisés ayant eu une

réaction médicamenteuse sévère qui s'est terminée pour 106 000 d'entre eux par le décès du patient^{33,36}. Cela en fait la 5ème cause de décès en Amérique du Nord. En 1999, le comité sur la qualité des soins en Amérique (CQHC, Committee on Quality of Health Care) a mis en lumière le fait que les erreurs médicamenteuses causent plus de 7000 morts par an et étaient responsable de 2% des hospitalisations^{33,37,38}. Le coût moyen pour chaque hôpital sur une année serait de 4700 dollars ce qui représenterait en extrapolant aux territoires un coût annuel de plusieurs billions de dollars.

1.4.2.2.2 Etat des lieux pour les chimiothérapies

Pour le secteur de l'oncologie, la situation est un peu différente. Les oncologues n'ont pas de probabilité de faire plus ou moins d'erreur que la plupart des autres médecins. Mais, comme nous l'avons vu précédemment, les chimiothérapies sont des médicaments à haut risque qui présentent des dangers particuliers. Bien que toutes les classes de médicaments soient sujettes à des erreurs, la majorité des médicaments anticancéreux ont des marges thérapeutiques étroites, ils sont toxiques même à des dosages thérapeutiques, les régimes chimiothérapeutiques sont complexes et les patients cancéreux sont une population fragile avec une faible tolérance³⁹. Ainsi, les erreurs de médicaments en oncologie, et plus particulièrement les surdosages, entraînent souvent de très sérieuses répercussions pouvant aller jusqu'à la mort du patient. Les sous-dosages sont bien souvent non détectables, mais sont tout aussi néfastes, car ils mettent en danger le succès de la thérapie. Les médicaments anti-cancéreux (15.6%) avec les médicaments anti-infectieux (38.7%) font partie des médicaments où le taux d'erreurs médicamenteuses est le plus important⁴⁰.

L'incidence du taux d'erreurs médicamenteuses en Suisse n'est pas connue. Cependant, une étude américaine menée sur 5 hôpitaux et incluant différents type de préparations a mis en évidence un taux d'erreurs global de 9%^{41,42}. Dans les études restreintes aux médicaments anticancéreux, l'incidence des erreurs de préparations varie de 2 à 4%^{41,43}. Une analyse aux USA révèle que les agents cytostatiques sont les secondes d'erreurs médicamenteuses conduisant au décès (cf tableau 2.)^{36,39}.

Tableau 2 Classification des classes de médicaments les plus impliqués dans les erreurs médicamenteuses

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

En Israël, par comparaison avec d'autres départements de médecine, le plus haut taux d'erreur a été trouvé en hémato-oncologie, avec 2.48 erreurs pour 100 jours patients, suivi des soins intensifs avec 0.82 erreurs pour 100 jours patients.⁴⁴ Au final, le secteur de l'oncologie adulte ou pédiatrique⁴⁵ est un secteur où le niveau de risque d'erreur est élevé avec des répercussions potentiellement importantes sur la santé du patient et la réussite de son traitement.

L'incident Lehman est un des cas qui illustre dramatiquement cette constatation. Betsy Lehman était une journaliste âgée de 39 ans qui est morte en 1994 au Dana Farber Cancer Institut à Boston, après avoir reçu quatre fois la dose normalement prévue de cyclophosphamide⁴⁶.

Après l'incident Lehman, beaucoup d'hôpitaux et de médecins ont remis en question leur pratique de prescription et ont mis en place de nouveaux garde-fous. En 1996, la plupart des centres du cancer, hôpitaux universitaires et communautaires ont lancé des programmes de sécurisation du circuit des

chimiothérapies⁴⁷. Plusieurs mesures clés ont été mises en place. La première, dont découlent toutes les autres, fut de développer une ‘culture de l’erreur’ et des stratégies de prévention systématique. Les causes-racines des erreurs médicamenteuses sont généralement système-dépendantes (défaillances latente), même si ce qui apparaît le plus visiblement est l’erreur finale faite par un être humain (défaillance active)^{48,49}. L’expérience acquise dans des secteurs sensibles sur le plan de la sécurité, comme l’aviation et le nucléaire, ont permis de mettre en place des stratégies d’amélioration de la sécurité des préparations visant à optimiser les systèmes pour prévenir les erreurs humaines.

Nous pouvons citer ici quelques-unes de ces stratégies :

- Analyses prospectives des risques
- Système de rapport d’erreur non punitif.
- Simplification et standardisation des protocoles
- Automatisation et utilisation des technologies de l’information
- Coopération interdisciplinaire

1.4.3 Les systèmes de lutte contre les erreurs médicamenteuses

1.4.3.1 Etat des lieux des systèmes de sécurité

Deux types d’outils de sécurisation ont vu le jour depuis. Il s’agit des systèmes de rapport d’incident, qui sont réactifs à la suite de la survenue d’un problème et des systèmes de prévention, d’identification et d’évaluation des risques d’erreurs, qui sont pro-actifs.

1.4.3.1.1 Système de rapport d’incident non punitif :

L’enregistrement des erreurs ou presque erreurs par un système de rapport d’incidents, au niveau des hôpitaux aussi bien qu’au niveau des services de santé publique, est un pré-requis indispensable pour la prévention effective d’erreurs.

Un système de rapport d’erreurs anonymes accessible sur internet comme celui de la FDA peut s’avérer être un outil précieux. L’enregistrement automatique et stimulé des erreurs et presque erreurs au niveau de l’hôpital comme le programme CIRIS (Chemotherapy Incident Reporting and Improvement System) pour l’oncologie pédiatrique mis en place par le Vanderbilt Children’s Hospital est le plus à même de focaliser sur l’optimisation des processus cliniques⁵⁰. Il permet non seulement une prévention spécifique, mais il sensibilise et entraîne aussi l’équipe à reconnaître les situations à haut risque d’erreurs. Un tel programme existe au sein des HUG et permet d’identifier les situations à risque et de rectifier les déviations à l’aide d’autres outils comme les méthodes d’analyse de risque.

1.4.3.1.2 Système de prévention, d’identifications et d’évaluation des types d’erreurs

En plus des systèmes de rapports d’erreur, des systèmes de prévention et d’identification des causes de survenue d’erreurs ont été développés en premier lieu par le monde militaire, le nucléaire et l’aérospatiale en parallèle au développement de la culture de qualité. Il s’agit des méthodes d’analyses prospectives des risques. La mise en place de ces méthodologies est une source de progrès qui s’inscrit parfaitement dans les démarches de sécurisation du processus de chimiothérapie. Le point commun à l’ensemble de ces méthodes et au type de risques analysés, est qu’il s’agit d’un travail qui doit se faire en équipe pluridisciplinaire, sélectionnée sur la base de la responsabilité, la connaissance et l’expérience des processus étudiés.

Il existe deux types d'approche ⁵¹:

- les méthodes déductives sont initiées à partir des conséquences d'une situation à risque pour en déterminer leurs causes. Ces méthodes sont dites « descendantes ». Elles partent des événements conséquences rapportés définis au niveau système ou sous-système et elles permettent de déduire les événements causes au niveau éléments. C'est la méthode des Arbres des défauts ou Fault Trees, qui nécessite l'existence d'un système de rapport d'incident performant et efficace, afin de pouvoir attribuer avec le plus de précision possible une fréquence de survenue à chaque élément et ainsi calculer une probabilité de survenue de l'évènement final (International Standard 2006).
- les méthodes inductives sont initiées à partir des causes d'une situation à risque pour en déterminer leurs conséquences. Ces méthodes sont dites « montantes » car, à partir des événements causes définis au niveau éléments, elles permettent d'induire les événements conséquences au niveau sous-système ou système.

Parmi ces principales méthodes, on trouve :

- l'APR (Analyse Préliminaire des Risques) ou Preliminary hazard analysis (PHA)
- l'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances de leur Effets et Criticité) ou FMEA (Failure Mode Effects Analysis) ou FMECA (Failure Mode Effects and Critically Analysis)
- l'HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points) et d'autres comme l'HAZID (Hazard Identification), l'HAZOP (Hazard and Operability Study), l'EPR (Evaluation Probabilistique des Risques) ...

A l'aide de la méthode de l'HACCP, l'équipe de l'HEGP (Hôpital Européen Gorges Pompidou) a pu décrire son processus de fabrication des chimiothérapies et en identifier les points de contrôle critiques, dont 11 avec un indice de risque élevé ⁵². Ils ont pu ainsi prioriser leur action sur ces étapes sensibles et proposer des mesures correctives, qui ont permis d'améliorer leur circuit de production des chimiothérapies.

A la pharmacie des HUG, la méthode principalement utilisée pour l'évaluation prospective des risques est l'AMDEC. Cette méthode a notamment été utilisée lors de la mise en place de fabrication centralisée des chimiothérapies. Elle a permis d'identifier différents risques et les facteurs favorisant pour permettre ensuite la recherche de mesures correctrices ⁵³.

1.4.3.1.3 Identifications et évaluation des types d'erreurs pour les médicaments administrable par voie parentérale

La chimiothérapie fait partie des médicaments administrables par voie parentérale. De ce fait, elle fait partie d'une gamme de médicaments à haut risque d'erreur de préparation.

Une revue systématique de la littérature a identifié 9 études qui font état d'erreurs dans la préparation et l'administration de médicaments par voie intraveineuse tels que les chimiothérapies, mais aussi les nutrition parentérales et les antibiotiques ⁵⁴. Toutes les études incluses ont été menées dans des hôpitaux européens ; une seule a été réalisée dans un hôpital pour enfants. Ces études ont utilisé la technique d'observation déguisée, dans lequel le traitement par voie intraveineuse a été observé par un chercheur sans que la personne observée ait connaissance de la véritable intention du projet d'identifier les erreurs. Un modèle statistique bayésien de ces études a permis d'identifier 12 étapes et sous-étapes pour permettre la préparation et l'administration de médicaments intraveineux et, où des erreurs sont susceptibles d'être commises (Cf. Figure 12).

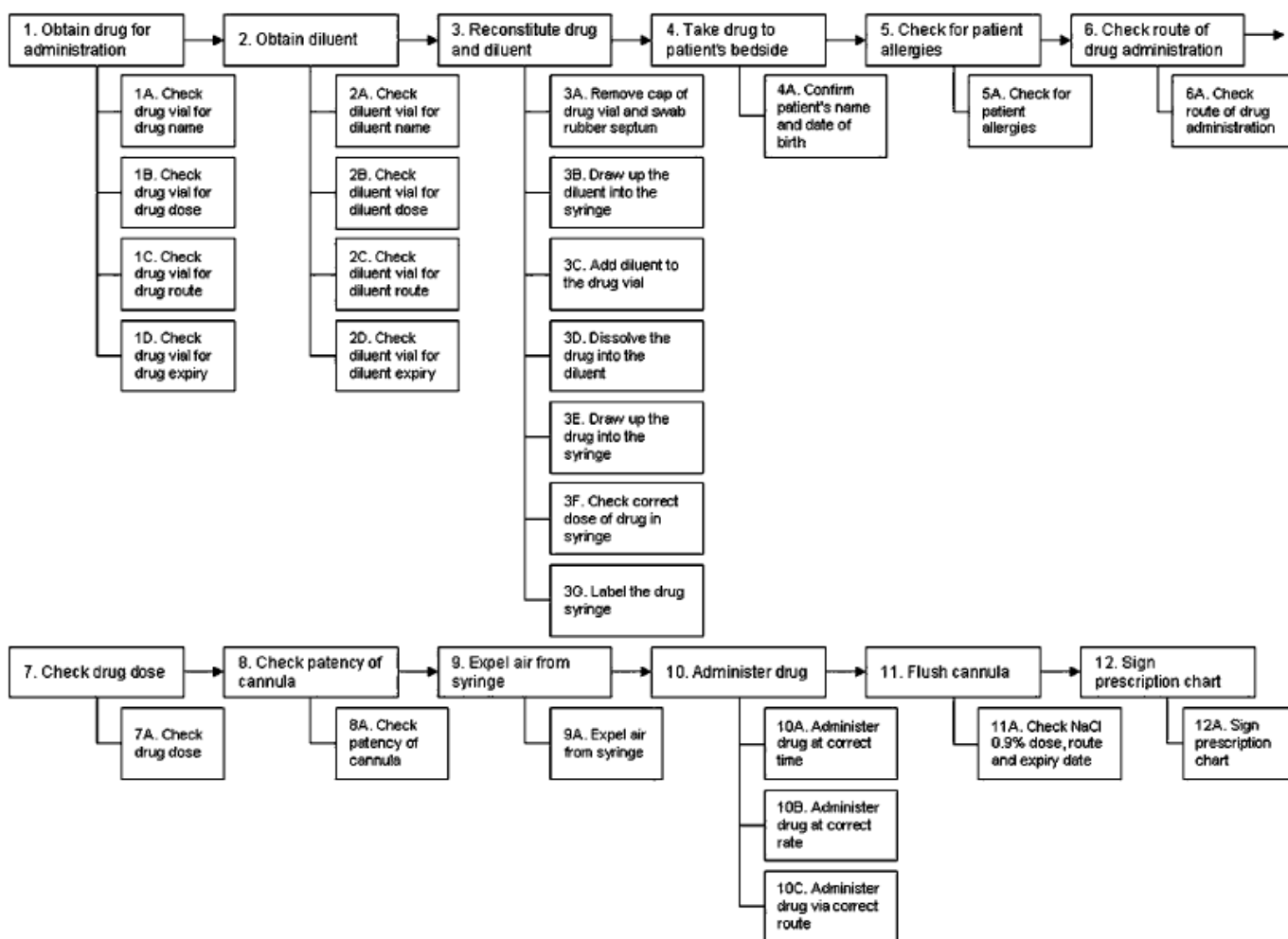


Figure 12 Etapes pour la préparation et l'administration de médicaments intraveineux⁵⁴

Parmi les 12 étapes nécessaires à un traitement par voie intraveineuse, il est intéressant de voir que ce sont les étapes de reconstitution du médicament et de dilution qui ont contribué majoritairement aux erreurs (Cf. Figure 13). Il s'agissait principalement d'erreurs de calcul de dose, de sélection du mauvais médicament ou diluant ou l'omission d'une étape du processus. En outre, le manque de formation, un étiquetage imprécis des ampoules, une zone commune de stockage de plusieurs médicaments, des niveaux de dotation en ressources humaines insuffisante, les distractions et la fatigue ont été identifiés comme des éléments contributifs à la probabilité d'avoir un risque élevé d'erreur. La probabilité globale médiane de ne pas commettre d'erreur à n'importe quel stade au cours des 12 étapes de la thérapie intraveineuse était de 0,27. La probabilité de réaliser au moins une erreur était de 0,73. Si on introduit une vérification à chaque étape en se basant sur l'hypothèse que la détection et correction d'erreurs est de 70%, la probabilité médiane de faire au moins une erreur peut être théoriquement réduite à 0,22.

Table 2 Percentages of errors at each stage

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

Table 3 Percentages of errors/no error occurring

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

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

Figure 13 Pourcentage d'erreurs de chaque étape de préparation et d'administration de médicaments par voie intraveineuse⁵⁴-

Une étude anglaise de Bateman R sur la préparation de produits aseptiques dans des unités centralisés de pharmacies a montré un pourcentage d'erreurs de préparations de 0.49%. 40% des erreurs commises concernaient les médicaments cytotoxiques adultes⁵⁵. Il s'agissait en premier lieu d'erreurs d'étiquetage (40.4%), venaient ensuite des erreurs de transcription (10.3%), de dates d'expiration (9.2%), de diluant (6.2%), de volume final (5.4%) de doses (4.6%), de calcul (3.4%), et finalement de sélection (2.4%) et de contenant (2.4%). Les facteurs soupçonnés d'avoir contribué aux erreurs ont été analysés. Le facteur le plus coté (78,1%) était celui de l'erreur d'un membre du personnel (préparateur ou pharmacien) suivie par la distraction ou interruption (4,3%), la formation insuffisante (3,7%), la surcharge de travail (3,2%), un sous-effectif (3,1%), le système informatique (2%), la mauvaise conception du processus (1,7%), le mauvais stockage ou distribution (0,8%), des erreurs d'installation ou d'équipement (0,8%), une faible séparation des produits (0,6%) et la mauvaise qualité des matières premières utilisées (0,4%).

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

1.4.3.1.4 Identifications et évaluation des types d'erreurs en chimiothérapie

Si l'on regarde spécifiquement le secteur des chimiothérapies, l'enquête par questionnaire réalisée par Schulmeister auprès des infirmières en oncologie sur les erreurs commises lors de l'administration de chimiothérapies donne une vue d'ensemble des types d'erreurs rencontrés. 140 erreurs ont été décrites au total sur une année ⁵⁶. Les erreurs les plus communes étaient des sous-dosages ou surdosages (39%), des erreurs de calendrier et d'horaire d'administration (21%), des erreurs de médicaments (18%), des chimiothérapies délivrées au mauvais patient (14%). Viennent ensuite d'autres incidents comme les erreurs de perfusion, des oublis de médicaments ou de prémédication et une mauvaise préparation des médicaments. 10% de ces erreurs ont requis une intervention médicale et ont conduit à un séjour prolongé à l'hôpital.

Pour les services d'oncologie qui bénéficient d'une unité de reconstitution centralisée, si l'on se focalise sur les erreurs commises par la pharmacie, l'erreur de dose reste l'erreur la plus commune. Une étude de S. Limat portant sur 30819 préparations réalisées dans une unité de reconstitution de chimiothérapie de l'hôpital français de Besançon a rapporté 140 préparations défectueuses, soit un taux d'erreur de 0.45% ⁵⁷. Ce taux est relativement faible par rapport à d'autres études américaines et françaises qui situent le taux d'erreurs de préparations des chimiothérapies en pharmacie autour de 4% ^{41,43}. Cela peut s'expliquer par le fait que les erreurs sont détectées pendant la préparation par les techniciens eux-mêmes ou lors du contrôle final par une méthode semi-quantitative de comptage du nombre de flacons utilisés et non par un dosage finale de chaque préparation. Les principales erreurs détectées sont les erreurs de doses (27.9%), suivi des erreurs d'étiquetages (7.9%) (Cf. Figure 14). Tout comme pour la préparation de médicaments à usage parentéral, on retrouve là encore l'étape de reconstitution comme une étape à haut risque.

Table 1 *Descriptive analysis of defective preparations*

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

Figure 14 Analyse descriptive de préparations défectueuses⁵⁷

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

- Prescription des chimiothérapies :
 - o Erreurs dans le planning des thérapies et le calcul des doses : les confusions dans les algorithmes de calcul et erreur dans le choix des différents paramètres à prendre en compte pour le calcul des doses de chimiothérapies sont courantes. Ces paramètres et algorithmes pour l'individualisation des chimiothérapies sont la dose absolue, le poids, la surface corporelle, l'aire sous la courbe, la clairance de la créatine, les paramètres des fonctions hépatiques, le nombre de cellules sanguines et de thrombocytes et les paramètres additionnels spécifiques des substances comme la neurotoxicité.
 - o La confusion entre dose totale et dose unique : une autre cause commune de surdosage est la confusion entre la prescription de dose totale et dose unique. L'origine de l'erreur provient du fait que, dans les publications scientifiques, les doses sont souvent indiquées en dose totale alors que la dose unique est usuellement utilisée en pratique clinique dans les services.
- Préparation des chimiothérapies
 - o Erreurs de concentration : différentes concentrations du même produit sont obtenables dans le commerce, compliquant le calcul et augmentant le taux d'erreurs des préparations.
 - o Erreurs de sélection de produits : ils concernent essentiellement deux types de produits : les platines et les anthracyclines. Ces composés sont sujets à de hauts risques de confusion.

Il existe beaucoup de synonymes et sound et look alike de ces différents produits. De plus, de nombreux protocoles existent avec différents dosages et plans thérapeutiques en fonction des produits. Ces produits ont des effets secondaires importants et une marge thérapeutique étroite. Les platines sont néphrotoxiques et neurotoxiques tandis que les anthracyclines sont cardiotoxiques et peuvent avoir des effets doses cumulatifs aboutissant à une toxicité irréversible.

- Erreurs de sélection du diluant : des erreurs de sélections du bon diluant sont souvent à l'origine d'incompatibilité ou au mieux de perte d'activité des substances actives.
- Erreurs de dilution : elles sont souvent sérieuses car l'erreur portent souvent sur un facteur de dilution, elles peuvent avoir des conséquences graves pour le patient comme l'inefficacité du traitement dans les cas de sous-dosage et des effets indésirables graves pouvant aller jusqu'au décès du patient pour les cas de surdosage.
- Administration des chimiothérapies
 - Erreur lors de perfusion continue: pompes à perfusion électronique ou mécanique sont communément utilisées pour permettre un meilleur confort pour le patient. Seulement la vitesse de perfusion est une étape critique dans l'administration des chimiothérapies aux patients. Des erreurs sur ce point peuvent être à l'origine de surdosage considérable comme l'administration d'une dose pour 3 jours en quelques heures et de sous dosage par une dysfonction de la pompe détectable par une exceptionnelle bonne tolérance du patient pour son traitement.
 - Erreur d'allocation de chimiothérapie : des erreurs d'identité de patients existent encore et l'identitovigilance reste un processus sensible de la sécurisation du processus des chimiothérapies. Patients avec des noms aux consonances similaires ou semblables.

L'intérêt porté aux erreurs de préparation en unité centralisée est relativement récent. Peu d'étude ont étudié l'impact de la centralisation et des différents moyens de contrôle des préparations implémentés dans ces unités de reconstitution centralisée. Aussi, l'étude que nous allons réaliser va porter sur l'étape de préparations des chimiothérapies dans une unité de reconstitution centralisée et plus particulièrement sur les erreurs de préparation et la précision des doses, puis qu'il s'agit d'une des étapes les plus critiques.

1.4.3.2 Plans de prévention des erreurs

Tous ces types d'erreurs ont fait l'objet d'évaluation et de plans de prévention L'exemple d'un plan de prévention est celui de l'ASHP (Cf. Tableau 3 Guidelines ASHP de préparation des médicaments anticancéreux parentéraux et Figure 15⁵⁸).

Tableau 3 Guidelines ASHP de préparation des médicaments anticancéreux parentéraux

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

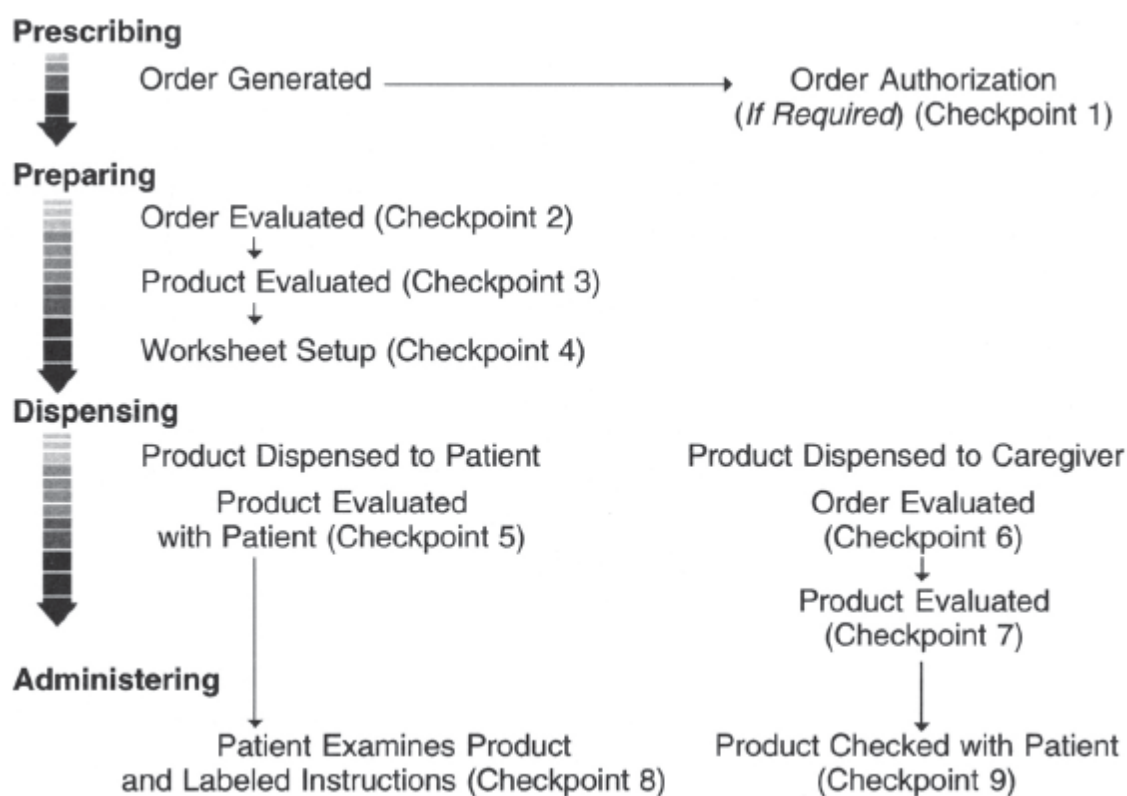


Figure 15 Guidelines ASHP pour la prévention des erreurs de médication avec les agents anticancéreux ⁵⁸

Une des réponses pour augmenter la sécurité a été de favoriser autant que possible l'utilisation des technologies de l'information avec l'intégration d'une aide à la prescription informatisée et la standardisation des processus. Cela correspond à l'affectation correcte des règles de dosage des médicaments cytostatiques, l'empêchement des erreurs de transcription, la vérification des limites de dose et un recalcul permanent suivant l'évolution et le choix de la thérapie avec des algorithmes complexes.

Quelles sont les éléments du plan de prévention qui a été mis en place aux HUG ?

1.4.3.2.1 Etat des lieux des systèmes de sécurisation aux HUG

La pharmacie des HUG prône depuis plusieurs années une culture qualité. En ce sens, tous les secteurs ont été évalués par la méthode APR (analyse préliminaire des risques) pour évaluer de manière primaire les risques. Il en est ressorti que deux secteurs essentiellement était plus à risque : le secteur de la production et du laboratoire de contrôle qualité (LCQ). Aussi, pour ces 2 secteurs, tous les processus ont été soumis à une analyse de risque plus poussée par la méthode AMDEC.

Le circuit des chimiothérapies a connu le même traitement et, à la suite de cette analyse, des mesures de sécurisation ont été implémentées à toutes étapes du processus, de la prescription à l'administration ⁵⁹:

- Prescription des chimiothérapies :
 - o Le circuit de prescription des chimiothérapies a été entièrement informatisé et les transcriptions supprimées.
 - o Le calcul de la surface corporelle et le calcul de dose par rapport à la surface corporelle selon la formule de Dubois et Dubois a été entièrement automatisée à partir du poids et de

la taille, elle a été limitée à 2 m². Elle exclue les préparations pédiatriques. et ainsi évite les erreurs de dosage des médicaments cytostatiques.

- Préparation des chimiothérapies

- Le processus de production a été entièrement informatisé et divisé en plusieurs étapes indépendantes, réalisées par différents préparateurs, pour renforcer les points de contrôle et éviter l'apparition d'une erreur non détectée et non corrigée. Il comprend 4 étapes majeures : préparation du matériel et des produits, vérification et traçabilité du matériel et des produits, fabrication de la préparation des chimiothérapies, vérification de la concordance entre la prescription et le produit fini fabriqués (réconciliation) (cf. Figure 16).
- Fiches standards : standardisation de tous les protocoles de chimiothérapie et notamment de la fiche de préparation des chimiothérapies, qui est générée automatiquement depuis la prescription informatisée sauf pour les protocoles de pédiatrie qui sont retranscrits par la pharmacie, standardisation des check listes de contrôle et notamment de la fiche de réconciliation.
- Formation initiale et continue des opérateurs avec validation des techniques de production en milieu aseptique par des études '*media-fill*' en condition '*worst case*' et des calculs de dilution.
- Informatisation du processus de production et préparation assistée par logiciel d'aide à la préparation.
- Scanning des produits durant la préparation : le scanning des matières premières, des flacons de reconstitution et des produits finis est en cours de déploiement.
- Administration des chimiothérapies
- intrathécale : triple contrôle
- allocation de chimiothérapie : la mise en route de la pompe nécessite la concordance entre le nom du patient identifié par bracelet électronique avec Datamatrix, le numéro de lot de la poche identifié par un Datamatrix et le nom de l'infirmière identifié par ses initiales.

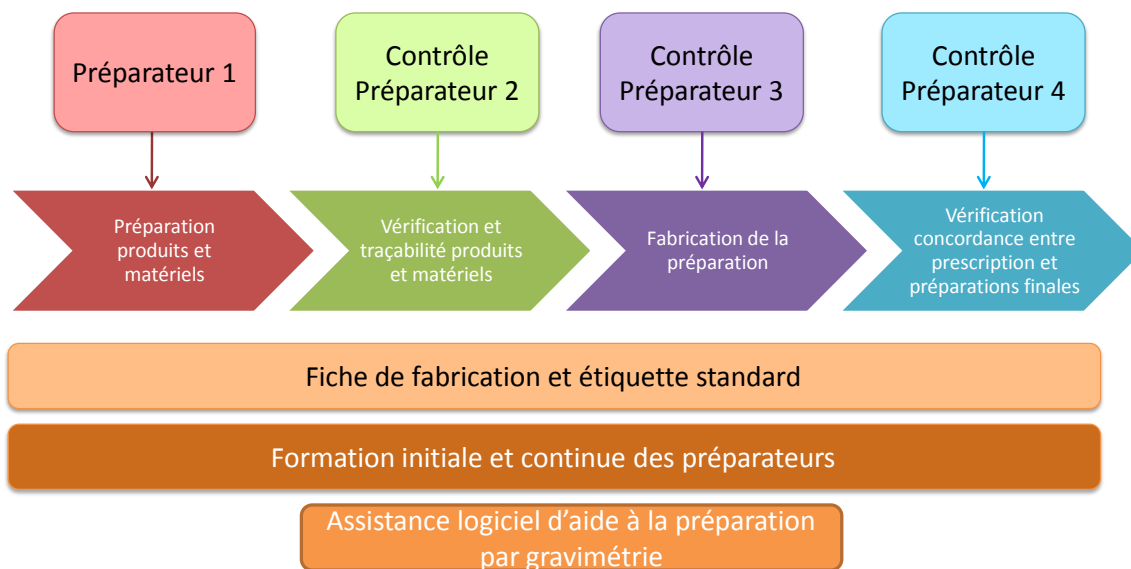


Figure 16 Sécurité actuelle du processus de préparation des chimiothérapies aux HUG

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

Précédemment, nous avons vu que les chimiothérapies sont des médicaments à marge thérapeutiques étroites avec une toxicité importante. La détermination de la dose est un élément clé dans le plan de stratégie de lutte contre le cancer. Elle doit être pour les traitements à visée curative la plus forte et la plus proche de la limite de toxicité pour assurer les meilleures chances de survie au patient. Pour ces raisons, différents moyens ont été déployés et des stratégies mises en place pour détecter et limiter les risques d'erreurs médicamenteuses dans la préparation, qui reste l'une des étapes les plus à risque du circuit des chimiothérapies. Certaines équipes ont proposé différentes approches systématiques comme le double contrôle visuel, le contrôle pondéral, voire l'identification et le dosage des préparations¹⁻⁴. A large échelle, ce type de contrôle et son efficacité restent à démontrer, c'est ce que nous allons nous attacher à réaliser dans notre étude.

1.4.3.3 La sécurité des doses en chimiothérapie

Aucune réglementation n'existe concernant un contrôle de la précision de doses des chimiothérapies. Il s'agit de préparations magistrales nominatives. Toutefois, différentes données existent concernant la précision des solutions et formes sèches produites en série. Elles sont en général reprises comme objectif de qualité pour les préparations chimiothérapeutiques.

1.4.3.3.1 Du point de vue des Pharmacopées

Il n'y a pas de données précises dans les pharmacopées sur la tolérance dans la précision des doses de chimiothérapies. On trouve des recommandations sur l'homogénéité et la teneur en principe actif des formes pharmaceutiques au mieux pour les solutions parentérales au pire pour les formes orales.

FDA et GMP

Si l'on regarde le paragraphe sur *les directives pour l'industrie concernant les mélanges de poudre, processus de dosage et évaluation* du Pharmaceutical Manufacturing Handbook regulations and quality, la FDA (US Food and Drug Administration) et les GMP (Good Manufacturing Practice), recommandent aux industries que la moyenne des dosages doit se situer entre 90 et 110% du dosage cible et que les écarts standards individuels maximaux doivent être de 5% en valeur absolue.

Pharmacopée anglaise et nord-américaine

Selon la BP (British Pharmacopoeia) et l'USP (United States Pharmacopoeia), on retrouve pour les dosages des formes orales sèches la valeur de 90 à 110% du dosage cible comme pour les GMP et la FDA

Pharmacopée européenne

La Pharmacopée Européenne est plus précise. Dans l'essai d'uniformité de teneur, elle indique que la dose des comprimés, des poudres pour l'administration parentérale, ophtalmique ou d'insert et des suspensions pour injection, doit se situer entre 90 et 110% de la dose cible. Mais elle précise que la préparation n'est plus conforme si, sur un lot de 20 préparations, plus de 2 préparations sont comprises entre 85 et 115% ou si une préparation est en dehors de l'intervalle de 75 à 125%. Si une dose se situe au-delà de 85 à 115% mais dans les limites de 75 à 125%, un nouveau lot de 20 préparations doit être analysé pour savoir si le lot est valide ou non.

En conclusion, une marge de +/-10% par rapport à la dose cible est un critère de qualité acceptable pour une chimiothérapie, il sera admis comme une limite théorique pour juger de la qualité d'une préparation pour une chimiothérapie.

1.4.3.3.2 Du point de vue clinique

Aucune donnée n'existe vraiment en clinique. La détermination de la dose en essai clinique et du calcul de dose est même un véritable problème. Cela s'explique par la difficulté de déterminer une dose standard, car il existe une grande variabilité inter-individuelle et une véritable difficulté à trouver un ou des paramètres qui pourraient prédire ces variabilités. En effet, les chimiothérapies sont très dépendantes de la pharmacodynamique et de la pharmacocinétique d'un individu. La bonne dose dépend de nombreux facteurs comme le poids, l'âge, la fonction hépatique et rénale, le métabolisme et la méthode de calcul de dose... ⁶⁰(Cf. Figure 17).

Dose calculation of anticancer drugs

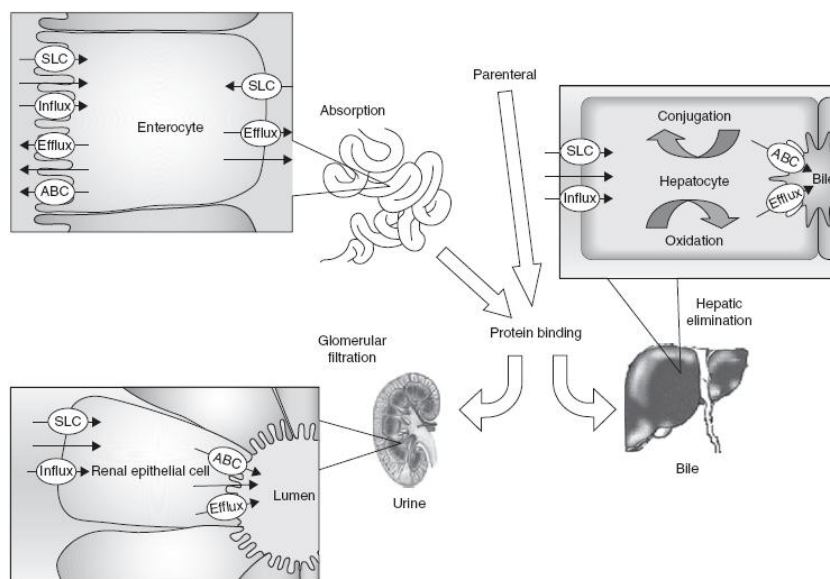


Figure 17 Paramètres individuels pouvant influencer sur la dose de chimiothérapie⁶⁰

Une des méthodes les plus utilisées est le calcul de dose par rapport à la surface corporelle (BSA pour Body Surface Area). Elle utilise la formule de Dubois et Dubois qui permet de déterminer une dose avec une erreur de plus ou moins 5% par rapport à la surface corporelle d'un individu. Ce paramètre est très discuté et n'est pas adéquat pour tous les individus, à commencer par les personnes obèses ou cachectiques. Plusieurs publications ont montré que l'utilisation du paramètre de surface corporelle doit être limitée aux agents pour lesquels une relation entre la surface corporelle et la clairance ou tout autre paramètre pharmacocinétique a été prouvée⁶¹⁻⁶³. Cette corrélation a été décrite pour la plupart des agents dont le compartiment de distribution est le compartiment sanguin, c'est à dire ceux caractérisés par un faible volume de distribution. Mais de nombreuses chimiothérapies ne répondent plus à ce critère seul. Pour le calcul de dose, des paramètres qui influent sur l'élimination du médicament comme la fonction rénale et hépatique la pharmacocinétique et dynamique du médicament et les médicaments concomitantes devraient être pris en compte. Et parfois, dans des situations spéciales, le génotype, le phénotype et d'autres facteurs encore inconnus devraient également être pris en considération^{60,64}.

Toutefois, par consensus, ce sera ce chiffre de 5% qui sera repris comme tolérance acceptable d'une préparation de chimiothérapie en clinique. Il est même repris comme limite acceptable pour la standardisation des doses par rapport à la dose prescrite^{65,66} (Cf. Figure 18).

Dose calculation of anticancer drugs

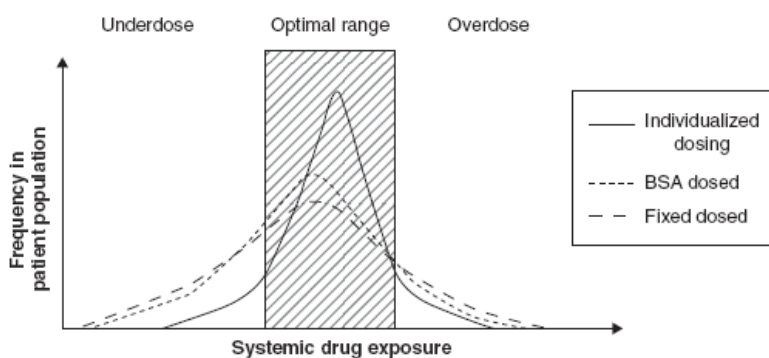


Figure 18 Variation individuelle de l'exposition systémique aux chimiothérapies utilisant différentes méthodes de calcul de dose (dose individuelle, BSA: surface corporelle, dose fixe)⁶⁰

Nous avons vu que les ajustements de posologie sont très difficiles à mettre en place et que la détermination de la dose juste n'est pas aisément calculable, d'autant que les imprécisions de dosage sont difficiles à mettre en évidence. Si le surdosage est aisément détectable par l'apparition d'effets secondaires, le dosage infra-thérapeutique est quant à lui difficilement mesurable. Cela explique la difficulté, en plus des phénomènes de variation inter-individuelle, de déterminer une dose cible efficace et plus encore d'une tolérance par rapport à cette dose cible. C'est pourquoi l'on discute de plus en plus de mettre en place des gammes de doses fixes et une tolérance de 5% autour de ces doses fixes pour amener une sécurité et une efficacité de la fabrication^{67,68}. Le chiffre de 5% est donc particulièrement prudent mais pour certaines chimiothérapies cette limite pourrait s'étendre à 10 %⁶⁹.

1.4.3.3.3 Du point de vue d'un logiciel gravimétrique d'aide à la préparation

La Pharmacie des HUG bénéficie d'un logiciel gravimétrique d'aide à la préparation des chimiothérapies CATO™.

CATO™ est un logiciel, qui permet d'assister les pharmaciens et préparateurs dans la préparation des médicaments dans l'unité de reconstitution centralisée de la pharmacie des HUG. Il fonctionne sous deux modes, la préparation gravimétrique et la préparation volumétrique (sans balance) :

- mode gravimétrique : il permet de fabriquer la préparation avec un contrôle de pesées des cytostatiques ou d'autres substances à l'aide d'une balance électronique connectée à un ordinateur. Lors du processus de préparation, l'ordinateur agit comme un assistant et guide le préparateur d'une manière interactive à travers les étapes de préparation. Le contrôle gravimétrique permet l'identification des produits en fonction du poids à partir des données de densités des solutions mère et diluants qui ont été au préalable rentrées : ainsi il est capable de continuellement surveiller les doses lors de la reconstitution de la solution mère, du prélèvement du principe actif et du diluant et lors de la dilution du produit final. Ainsi, il permet d'éviter les erreurs de dosage. La gestion des reliquats des produits est également prise en compte, ceux-ci seront proposés lors de préparations ultérieures jusqu'à expiration de leur date de conservation.
- mode volumétrique : les préparations sont réalisées de manière conventionnelle, sans balance électronique dans un isolateur. Le module pour la préparation volumétrique permet de suivre les

instructions de la préparation selon la fiche de production et de documenter les produits et les perfusions utilisés pour la préparation. La gestion des reliquats est également prise en compte.

Intégré avec les autres logiciels développés en interne CYTODEMANDE, CYTOPREPARE, CYTOTRACE et CYTOADMIN, CATO™ permet une sécurisation du circuit des chimiothérapies du processus de prescription, de préparation et d'administration avec une documentation exacte, pour garantir une sécurité et traçabilité parfaite au patient.

Il est important de bien comprendre comment fonctionne ce logiciel, car il joue un rôle important dans la sécurité et précision de dosage comme on l'a vu au paragraphe précédent. Ainsi plusieurs paramètres de CATO™ peuvent influencer sur la précision de dose. Ils ont tous été revus avec le concepteur pour vérifier que des biais dans la précision de dose ne viennent pas d'un mauvais paramétrage du logiciel.

Le concepteur annonce une précision de dose aux alentours de 3-5% pour les volumes qui sont gérables par le logiciel CATO™ et à condition que les paramétrages soit corrects. Il est donc important de bien comprendre quelles sont ces paramètres et ce qu'ils régissent dans le logiciel CATO™.

Les paramètres interviennent à tous les niveaux de la préparation de la chimiothérapie, de la reconstitution du flacon jusqu'à l'injection dans la seringue en passant par le prélèvement dans le flacon de la solution reconstituée. On distingue des paramètres critiques pour la précision de la dose, qui sont au nombre de trois et sont intitulés dans le logiciel 'dissolution de la matière sèche', 'prélèvement et injection' et le dernier, 'production gravimétrique'.

Dissolution de la matière sèche

Ce paramètre régit tout ce qui concerne la reconstitution des flacons de solution mère et leur utilisation. Il se divise en deux sous-paramètres : la tolérance de remplissage et la tolérance d'écart de concentration.

Tolérance de remplissage : il autorise un écart de plus ou moins 25% sur la reconstitution des flacons de solution mère par un solvant, mais il n'intervient que modérément dans la précision de dose, le programme prenant en compte le volume réel de reconstitution pour ajuster le volume de prélèvement et obtenir la bonne dose de principe actif.

Tolérance d'écart de concentration : il concerne l'utilisation de plusieurs flacons de solution mère pour faire une préparation. Il assure qu'il n'y ait pas trop d'écart entre les différentes concentrations de solution mère pour fabriquer une même préparation de chimiothérapie afin de ne pas avoir une trop grande variation finale de la dose due à l'utilisation de flacons ou de reliquats de flacons de concentrations trop différentes.

Prélèvement et injection

Il concerne tout ce qui est la partie prélèvement du principe actif et diluant dans le flacon de la solution mère et préparation de la poche ou de la seringue qui sera administrée ensuite au patient. L'écart autorisé de prélèvement est de 4% et la tolérance pour la préparation finale prête à être administrée est de 5%. Cela signifie que les préparations finales ne doivent pas s'écarter de plus de 5% de la dose théorique visée par le thérapeute pour être acceptée par le logiciel.

Production gravimétrique

Il définit la masse gravimétrique minimale de la solution à partir de laquelle le contrôle gravimétrique est efficace. Ce paramètre peut varier de 0.1 à 0.5 g. Aux HUG il est paramétré à 0.2 g, car nous n'avons pas normalement de préparation en dessous de ce poids.

Ce paramètre possède en plus un paramètre d'extension de tolérance. Il s'agit d'un des paramètres les plus délicats dans le contrôle par gravimétrie. Ce paramètre permet une tolérance élargie dans la précision de dose pour les volumes dont le poids est particulièrement faible et atteint les limites d'efficacité du logiciel. Il s'agit des volumes dont le poids est compris entre 0.2 et 1.7 g. Dans cet intervalle de poids, la tolérance varie de 4 jusqu'à 40% en suivant une équation polynomiale. La tolérance augmente lorsque l'on se rapproche de la limite des 0.2 g : La tolérance de prélèvement est étendue à 20% et la tolérance d'administration à 25% jusqu'à autoriser une erreur maximale de 40% sur le produit final. Il est normalement conseillé dans cet intervalle de passer en mode volumétrique.

Nous voyons que le calcul de dose et a fortiori la tolérance de précision de dose est encore très débattue auprès de praticiens. Il est communément admis qu'elle est fixée pour les cliniciens autour de 5%. Les pharmacopées, quant à elles, considèrent traditionnellement que pour un lot lors d'une production de série, la limite de tolérance acceptable en teneur de principe actif pour une préparation se situe à +/-10% mais elle ne concerne pas les chimiothérapies, qui sont des préparations magistrales individuelles et nominatives.

Les résultats obtenus dans notre étude seront discutés en fonction de ces différents points de vue et mis en relief par rapport à la clinique et aux données de paramétrages CATO™.

2 Chapitre II

Objectifs

La centralisation de la production des chimiothérapies a été mise en place depuis quelques années dans la majorité des établissements de santé. Elle a démontré une amélioration de la sécurité et des coûts de production pour le patient. Afin de garantir la qualité et la sécurité des préparations, différents systèmes de sécurisation du processus de fabrication sont régulièrement conçus et implémentés dans ces unités. Cependant, très peu d'études ont évalué l'intérêt et l'efficacité de ces nouveaux systèmes.

Le but de notre étude est d'apporter des éléments de réponse à ces questions en comparant les 3 différents niveaux de sécurité les plus rencontrés dans les unités de reconstitution des chimiothérapies (fiche de fabrication standard, double contrôle visuel et contrôle gravimétrique par logiciel) à travers une étude de simulation qui se veut la plus proche possible de la réalité opérationnelle.

Concrètement il s'agit de savoir :

- si l'ajout d'un contrôle additionnel comme le double contrôle visuel ou le contrôle gravimétrique, apporte une amélioration sur le risque d'erreur durant le processus de reconstitution et de dilution par rapport au système choisi comme référence (standardisation des fiches de fabrication et emploi d'un personnel qualifié);
- si le double contrôle visuel ou le contrôle gravimétrique apporte une plus-value sur la précision des doses de chimiothérapie par rapport au système de référence;
- si les paramètres comme le type de système de contrôle, l'opérateur ou le type de préparation jouent un rôle sur la sécurité et la précision de doses des préparations de chimiothérapies.

3 Chapitre III

Partie pratique

3.1 Méthodes et matériels

Une étude de simulation a été dessinée et conduite au sein de l'unité de reconstitution des chimiothérapies de la pharmacie des HUG. Les préparations ont été réalisées dans les mêmes conditions que les vraies préparations anticancéreuses, par le personnel spécialisé de l'unité, à la fin de leurs sessions de travail pour se rapprocher le plus possible des conditions réelles. Par 'spécialisé' on entend les préparateurs et pharmaciens du secteur production des HUG, qui ont suivi une formation initiale et continue validée pour la reconstitution des chimiothérapies et qui travaillent en routine dans ce secteur. Les fabrications ont été filmées pour permettre l'analyse à posteriori de chaque geste de préparation.

Le schéma de l'étude a été le suivant :

- l'étude a comporté 3 bras (A, B et C) (Cf. Figure 19)

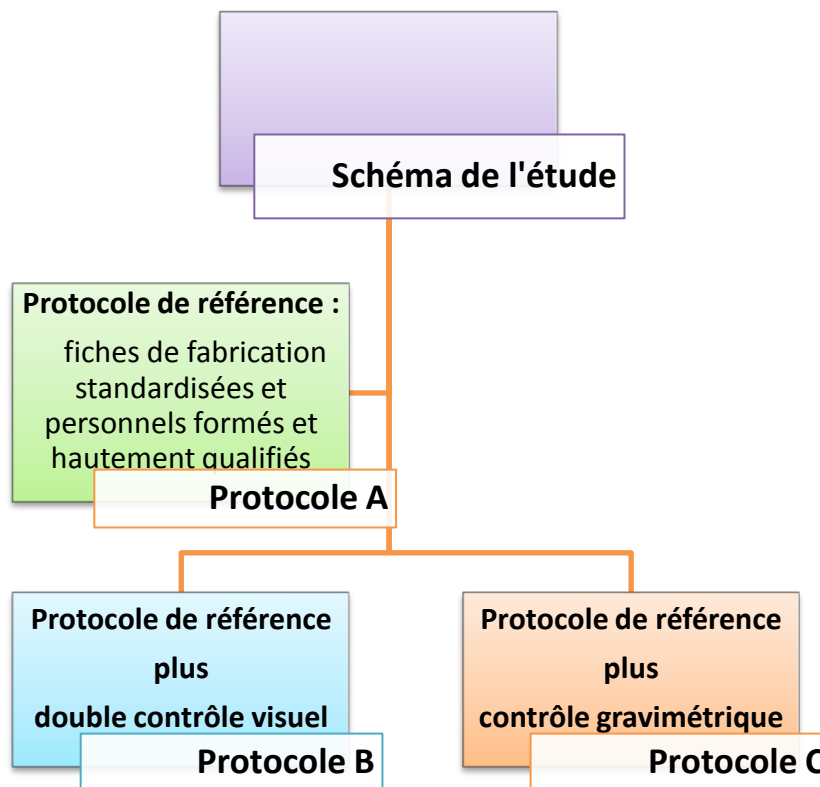


Figure 19 Dessin de l'étude

- chaque bras comprenait 8 préparations, qui correspondaient à des dosages et des volumes différents. Elles étaient identiques pour chacun des bras et ont été faites au moins une fois par l'ensemble des opérateurs (Cf. Figure 20).
- Les préparations n'ont pas été faites avec des molécules de chimiothérapies, mais avec deux marqueurs, la lidocaïne et la phényléphrine, d'une part pour des raisons de sécurité et, d'autre part, parce que le laboratoire de contrôle-qualité possédait une méthode validée pour assurer le dosage précis de ces deux molécules.

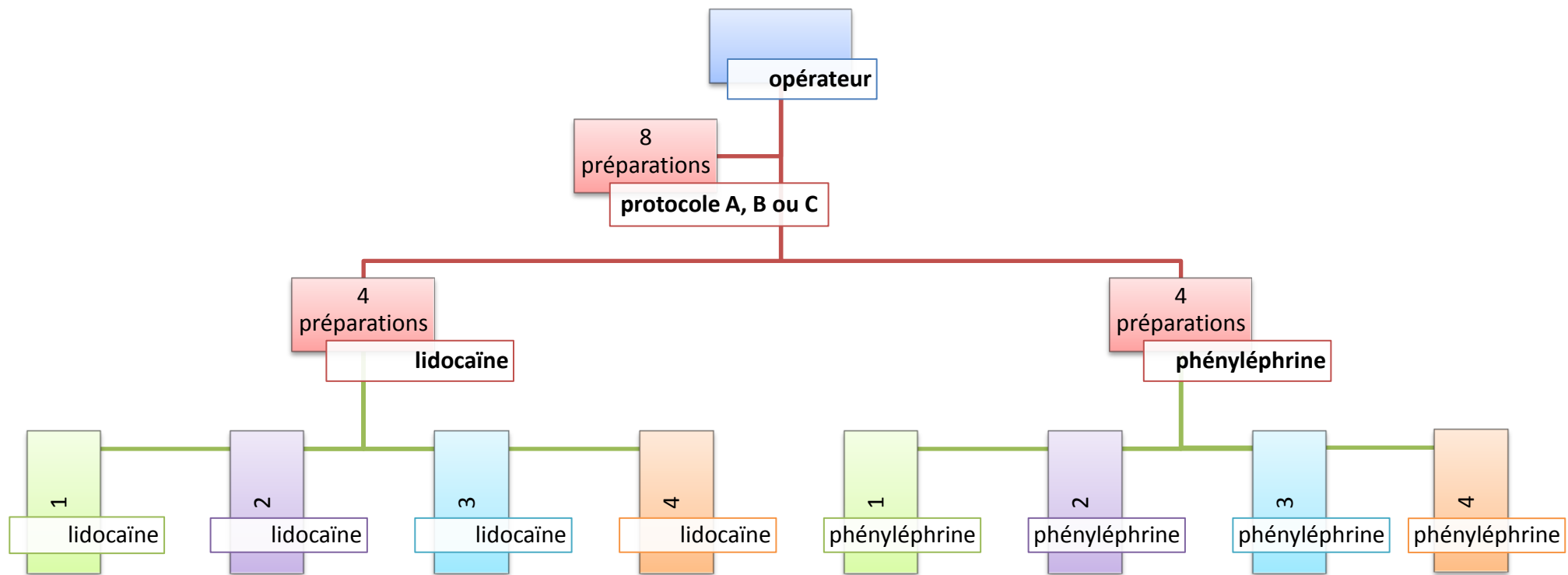


Figure 20 Dessin de l'étude pour chaque opérateur

- Les doses de chaque préparation de lidocaïne et de phényléphrine ont été choisies pour balayer toute la gamme des dosages possibles (petits et grands volumes de principe actif, de diluant et de volume final), en respectant les contraintes de détection et de précision du laboratoire contrôle-qualité.

3.1.1 Méthodes:

Durant la phase de mise en place de l'étude, différents protocoles et procédures ont été établis par le coordinateur de l'étude:

- la préparation des solutions mères
- les différentes solutions à doser
- le contenu des différents kits préparations
- la procédure de fabrication
- la méthode d'analyse vidéo
- et la méthode d'analyse des dosages.

3.1.1.1 Préparation des solutions mères

La fabrication a fait l'objet de la création et de l'utilisation d'un protocole standardisé dans le logiciel GPAO¹ de la Pharmacie (PANORAMIX). Le protocole a été validé par un pharmacien responsable du secteur production conformément aux procédures en vigueur au sein de la pharmacie des HUG²³

Les flacons de solution mère ont été fabriqués en un seul lot pour éviter les fluctuations de concentration dues à la préparation de différents lots.

Leur concentration finale (borne d'acceptation 90-110%) a été contrôlée par le laboratoire de contrôle qualité de la pharmacie (LCQ) puis les flacons ont été libérés par un pharmacien responsable du secteur production.

3.1.1.1.1 Préparation des flacons de phényléphrine-HCl (concentration finale 4 et 20 mg/mL)

- Peser 40.0 g de **phényléphrine**-HCl
- Les placer dans un bécher de 2 L, compléter ad 1000 mL avec de l'eau stérile
- Filtrer à l'aide d'un filtre 0.22 µm
- Remplir 120 flacons de pénicilline type 1 de 50 mL avec 3 ml de la solution filtrée de **phényléphrine**-HCl à la concentration de 40 mg/mL pour reconstituer des flacons à **la concentration finale 4 mg/mL**,
- Remplir 120 flacons de pénicilline type 1 de 20 mL avec 5 ml de la solution filtrée de **phényléphrine**-HCl à la concentration de 40 mg/mL pour reconstituer des flacons à **la concentration finale 20 mg/mL**,
- Fermer le flacon de pénicilline avec un bouchon et sertir le flacon avec une capsule aluminium arrachable de 13 mm

¹ Gestion de la production assistée par ordinateur

² Hôpitaux universitaires de Genève



Figure 21 flacons de phényléphrine pour reconstitution

3.1.1.1.2 Préparation des flacons de lidocaïne diHCl (concentration finale 60 et 510 mg/mL)

- a. Peser 1200.00 g de **lidocaïne-HCl**
- b. Les placer dans un bécher de 2 L, compléter ad 2000 mL avec de l'eau stérile
- c. Filtrer à l'aide d'un filtre 0.22 µm
- d. Remplir 120 flacons de pénicilline type 1 de 20 mL avec 2.0 ml de la solution filtrée de **lidocaïne-HCl** à la concentration de 600 mg/mL pour reconstituer des flacons à la **concentration finale 60 mg/mL**.
- e. Remplir 90 flacons de pénicilline type 1 de 50 mL avec 8.5 ml de la solution filtrée de **lidocaïne-HCl** à la concentration de 600 mg/mL pour reconstituer des flacons à la **concentration finale de 170 mg/mL**
- f. Remplir 90 flacons de pénicilline type 1 de 50 mL avec 8.5 ml de la solution filtrée de **lidocaïne-HCl** à la concentration de 600 mg/mL pour reconstituer des flacons à la **concentration finale de 510 mg/mL**
- e. Fermer le flacon de pénicilline avec un bouchon et sertir le flacon avec une capsule aluminium arrachable de 13 mm



Figure 22 flacons de lidocaïne pour reconstitution

3.1.1.2 Protocole de préparation des différentes solutions à réaliser par les préparateurs pour chaque niveau de sécurité

Des solutions des marqueurs, phényléphrine ou lidocaïne, sont préparées à des volumes et des concentrations différentes. Pour chaque niveau de sécurité, 8 préparations sont ainsi réalisées (Cf. Schéma de l'étude).

Les préparations sont les suivantes:

- 0.95 mL de phényléphrine concentration à 4.00 mg/mL ad 5.00 mL de NaCl 0.9% dans une seringue de 5 mL pour une concentration finale de 0.76 mg/mL de phényléphrine
- 2.71 mL de phényléphrine concentration à 20.00 mg/mL ad 5.00 mL NaCl 0.9% dans une seringue de 5 mL pour une concentration de 10.85 mg/mL de phényléphrine
- 0.48 mL de phényléphrine concentration à 4.00 mg/mL ad 16.00 mL NaCl 0.9% dans une seringue de 20 mL pour une concentration de 0.12 mg/mL de phényléphrine
- 7.32 mL de phényléphrine concentration à 20.00 mg/mL ad 16.00 mL de NaCl 0.9% dans une seringue de 20 mL à une concentration de 9.15 mg/mL de phényléphrine

- 0.94 mL de lidocaïne concentration à 60.00 mg/mL ad 5.00 mL de NaCl 0.9% dans une seringue de 5 mL à une concentration de 11.30 mg/mL de lidocaïne
- 0.53 mL de lidocaïne concentration à 510.00 mg/mL ad 5.00 mL de NaCl 0.9% dans une seringue de 5 mL à une concentration de 54.00 mg/mL de lidocaïne
- 2.64 mL de lidocaïne concentration à 60.00 mg/mL ad 12.50 mL de NaCl 0.9% dans une seringue de 20 mL à une concentration de 12.70 mg/mL de lidocaïne
- 3.34 mL de lidocaïne concentration à 170.00 mg/mL ad 12.50 mL de NaCl 0.9% dans une seringue de 20 mL à une concentration de 45.40 mg/mL de lidocaïne

Les protocoles de préparation ont été créés en utilisant les logiciels CYTOPREPARE et CYTOTRACE de la pharmacie, selon le circuit classique des préparations de chimiothérapie aux HUG, et ce, même lorsque la préparation ne bénéficiait pas du logiciel CATO™ d'aide à la préparation. Les fiches standards ont donc été imprimées pour chaque préparation (cf annexe p 96).

3.1.1.2.2 Phényléphrine

Seringue de 5 mL de Phényléphrine à la concentration à 0.76 mg/mL dans du NaCl 0.9% dose 3.8 mg

- a. Reconstituer le flacon de 50 mL de phényléphrine en ajoutant ad 30 mL d'eau stérile dans le flacon étiqueté Phényléphrine 4mg/mL
- b. Prélever à l'aide de la seringue de 5 ml (adaptateur Luer) dans un flacon miniplasco de NaCl 0.9%, 4.05 ml.
- c. Prélever 0.95 ml de phényléphrine à la concentration de 4 mg/mL (dose 3.8 mg). Transférer le volume dans la seringue de 5 mL à l'aide d'un transfert set.
- d. Fermer la seringue de 5 mL à l'aide d'un bouchon jaune ou bleu.

Seringue de 5 mL de Phényléphrine à la concentration à 10.85 mg/mL dans du NaCl 0.9% dose 54.2 mg

- a. Reconstituer le flacon de 20 mL de phényléphrine en ajoutant ad 10 mL d'eau stérile dans le flacon étiqueté Phényléphrine 20 mg/mL
- b. Prélever à l'aide de la seringue de 5 ml (adaptateur Luer) dans un flacon miniplasco de NaCl 0.9%, 2.29 ml.
- c. Prélever 2.71 ml de phényléphrine à la concentration de 20 mg/mL (dose 54.2 mg). Transférer le volume dans la seringue de 5 mL à l'aide d'un transfert set.
- d. Fermer la seringue de 5 mL à l'aide d'un bouchon jaune ou bleu.

Seringue de 16 mL de Phényléphrine à la concentration à 0.12 mg/mL dans du NaCl 0.9% dose 1.92 mg

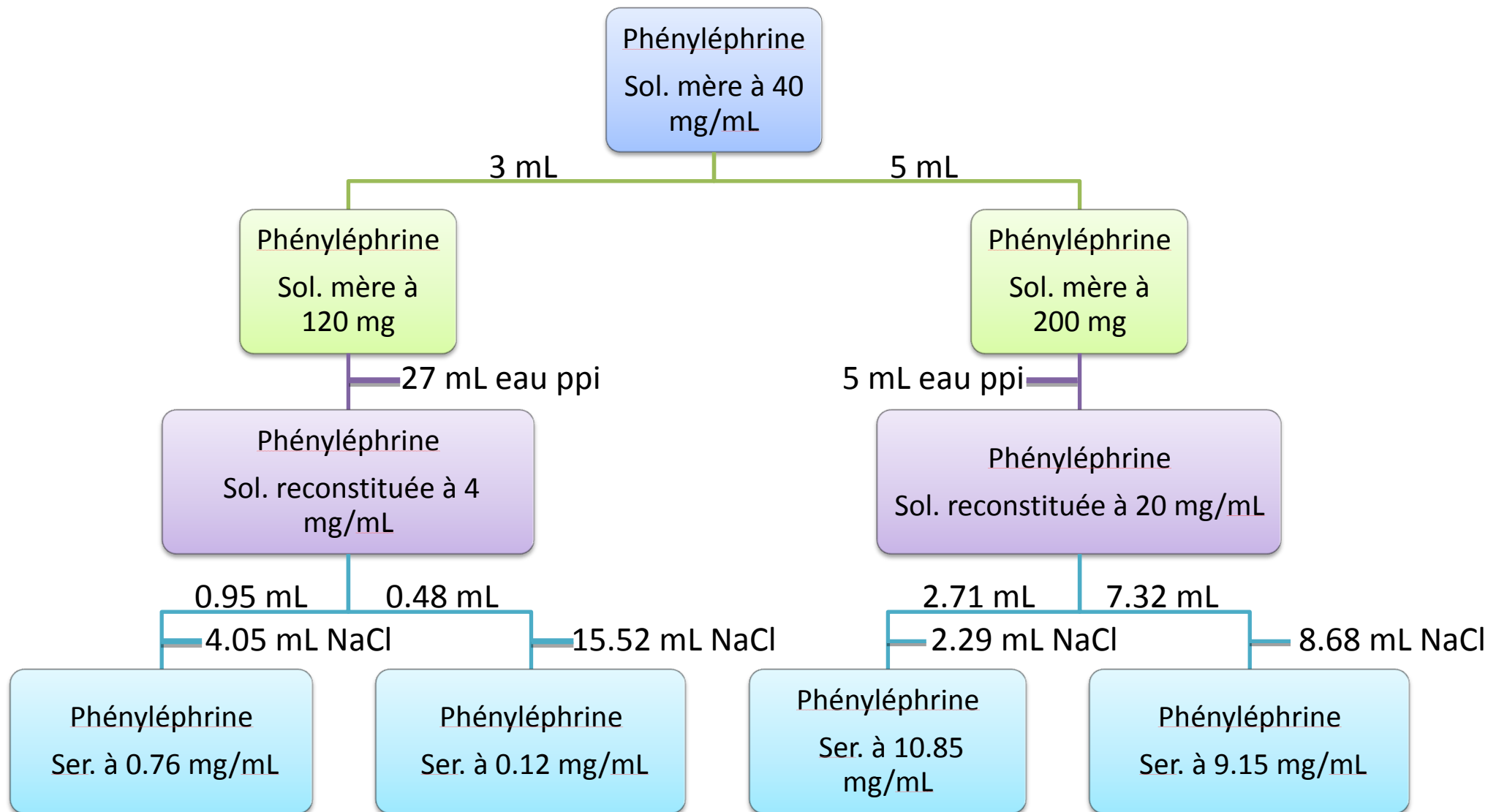
- a. Reconstituer le flacon de 50 mL de phényléphrine en ajoutant ad 30 mL d'eau stérile dans le flacon étiqueté Phényléphrine 4mg/mL
- b. Prélever à l'aide de la seringue de 5 ml (adaptateur Luer) dans un flacon miniplasco de NaCl 0.9%, 15.52 ml.
- c. Prélever 0.48 ml de phényléphrine à la concentration de 4 mg/mL (dose 1.92 mg). Transférer le volume dans la seringue de 20 mL à l'aide d'un transfert set.
- d. Fermer la seringue de 20 mL à l'aide d'un bouchon jaune ou bleu.

Seringue de 16 mL de Phényléphrine à la concentration à 9.15 mg/mL dans du NaCl 0.9% dose 146.4 mg

- a. Reconstituer le flacon de 20 mL de phényléphrine en ajoutant ad 20 mL d'eau stérile dans le flacon étiqueté Phényléphrine 20 mg/mL
- b. Prélever à l'aide de la seringue de 20 ml (adaptateur Luer) dans un flacon miniplasco de NaCl 0.9%, 8.68 ml.
- c. Prélever 7.32 ml de phényléphrine à la concentration de 20 mg/mL (dose 146.4 mg). Transférer le volume dans la seringue de 20 mL à l'aide d'un transfert set.
- d. Fermer la seringue de 20 mL à l'aide d'un bouchon jaune ou bleu.

Fabrication

Préparation



3.1.1.2.3 Lidocaïne

Seringue de 5.0 mL de Lidocaïne à la concentration à 11.30 mg/mL dans du NaCl 0.9% dose 56.4 mg

- a. Reconstituer le flacon de 20 mL de lidocaïne en ajoutant ad 20 mL d'eau stérile dans le flacon étiqueté Lidocaïne 60 mg/mL
- b. Prélever à l'aide de la seringue de 5 ml (adaptateur Luer) dans un flacon miniplasco de NaCl 0.9%, 4.06 ml.
- c. Prélever 0.94 ml de lidocaïne à la concentration de 60 mg/mL à l'aide de la seringue de 1 mL (dose 56.4 mg). Transférer le volume dans la seringue de 5 mL à l'aide d'un transfert set.
- d. Fermer la seringue de 5 mL à l'aide d'un bouchon jaune ou bleu.

Seringue de 5.0 mL de Lidocaïne à la concentration à 54.00 mg/mL dans du NaCl 0.9% dose 270.3 mg

- a. Reconstituer le flacon de 50 mL de lidocaïne en ajoutant ad 10 mL d'eau stérile dans le flacon étiqueté Lidocaïne 510 mg/mL
- b. Prélever à l'aide de la seringue de 5 ml (adaptateur Luer) dans un flacon miniplasco de NaCl 0.9%, 4.47 ml.
- c. Prélever 0.53 ml de lidocaïne à la concentration de 510 mg/mL à l'aide de la seringue de 1 mL (dose 270.3 mg). Transférer le volume dans la seringue de 5 mL à l'aide d'un transfert set.
- d. Fermer la seringue de 5 mL à l'aide d'un bouchon jaune ou bleu.

Seringue de 12.5 mL de Lidocaïne à la concentration à 12.70 mg/mL dans du NaCl 0.9% dose 158.4 mg

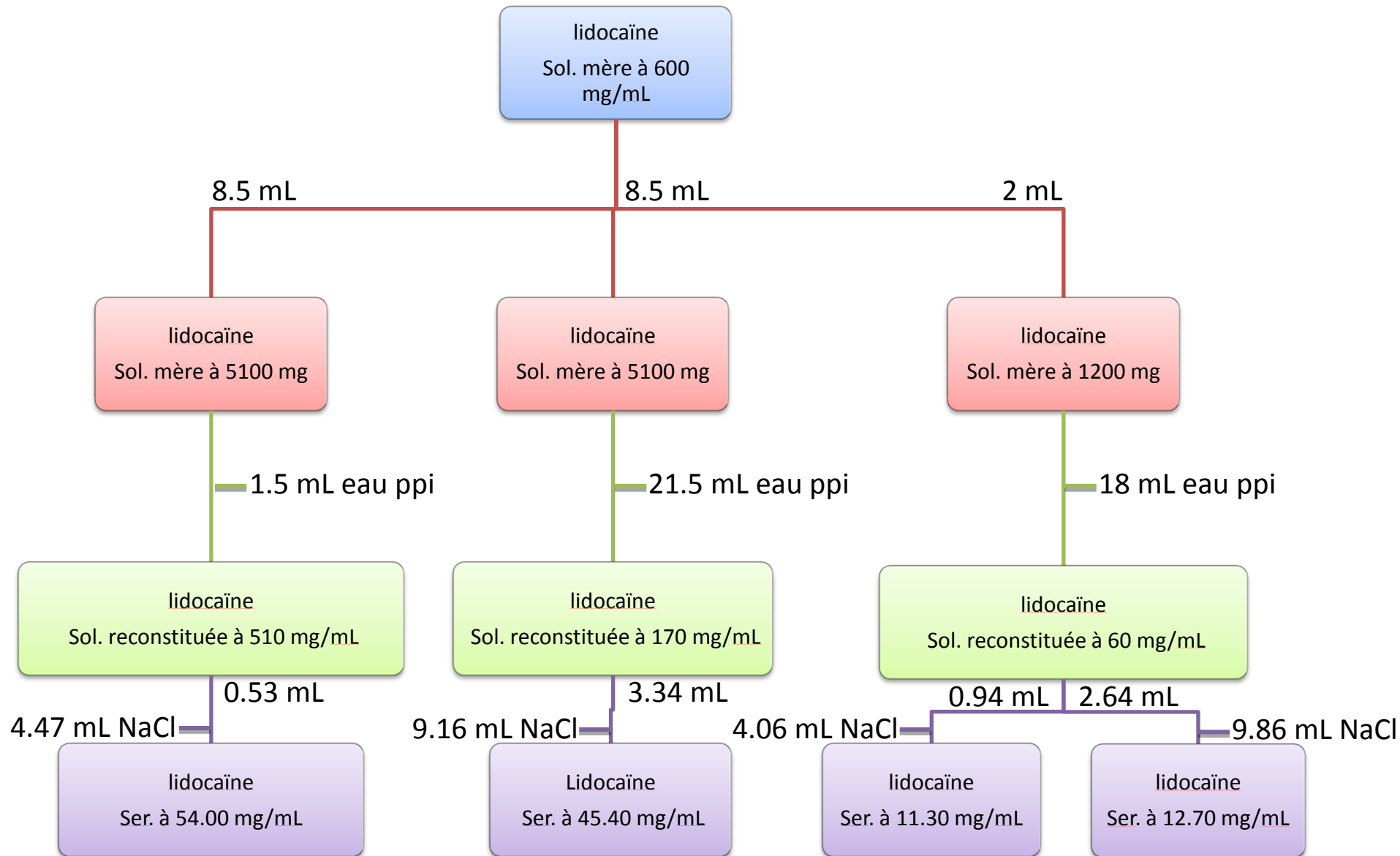
- a. Reconstituer le flacon de 20 mL de lidocaïne en ajoutant ad 20 mL d'eau stérile dans le flacon étiqueté Lidocaïne 60 mg/mL
- b. Prélever à l'aide de la seringue de 10 ml (adaptateur Luer) dans un flacon miniplasco de NaCl 0.9%, 9.86 ml. Transférer le volume dans la seringue de 20 mL à l'aide d'un transfert set.
- c. Prélever 2.64 ml de lidocaïne à la concentration de 60 mg/mL à l'aide d'une seringue de 3 mL (dose 158.4 mg). Transférer le volume dans la seringue de 20 mL à l'aide d'un transfert set.
- d. Fermer la seringue de 20 mL à l'aide d'un bouchon jaune ou bleu.

Seringue de 12.5 mL de Lidocaïne à la concentration à 45.40 mg/mL dans du NaCl 0.9% dose 567.8 mg

- a. Reconstituer le flacon de 50 mL de lidocaïne en ajoutant ad 30.00 mL d'eau stérile dans le flacon étiqueté Lidocaïne 170 mg/mL
- b. Prélever à l'aide de la seringue de 10 ml (adaptateur Luer) dans un flacon miniplasco de NaCl 0.9%, 9.16 ml.
- c. Prélever 3.34 ml de lidocaïne à la concentration de 170 mg/mL à l'aide d'une seringue de 10 mL (dose 567.8 mg). Transférer le volume dans la seringue de 20 mL à l'aide d'un transfert set.
- d. Fermer la seringue de 20 mL à l'aide d'un bouchon jaune ou bleu.

Fabrication

Préparation



3.1.1.2.4 Préparation du kit

Pour chaque session, l'opérateur recevait un kit contenant l'ensemble du matériel nécessaire à la fabrication des 8 préparations. Le set de préparation contenait (Figure 47):

- un flacon miniplasco de NaCl 0.9% de 20 mL,
- un flacon miniplasco d'eau distillée de 20 mL ou un flacon de 100 mL d'eau distillée
- seringues de 1 mL, seringues de 3mL, seringues de 5mL, seringues de 10mL, seringues de 20mL, seringues de 50mL luer-lock selon les besoins du préparateur,
- 1 aiguille rose 18G luer lock (1.2x40mm),
- 1 aiguille noire 22G luer-lock (0.7x30mm),
- 1 flacon de 50 mL de phényléphrine à la concentration de 4 mg/mL,
- 1 flacon de 20 mL de phényléphrine à la concentration de 20 mg/mL,
- 1 flacon de 20 mL de lidocaïne à la concentration de 60 mg/mL,
- 1 flacon de 50 mL de lidocaïne à la concentration de 170 mg/mL,
- 1 flacon de 50 mL de lidocaïne à la concentration de 510 mg/mL,
- 1 ou 2 cytosafes filters,
- 1 bouchon bleu Combi-Stopper.



Figure 23 bacs contenant les kits de 8 préparations

3.1.1.3 Procédure de fabrication des différentes solutions à réaliser par les opérateurs pour chaque niveau de sécurité

Chaque opérateur, préparateur en pharmacie ou pharmacien, devait réaliser les 8 préparations selon les 3 niveaux de sécurité:

- protocole A: l'opérateur réalisait chaque seringue en se basant sur la fiche standard de fabrication et en s'auto-contrôlant.
- protocole B: l'opérateur réalisait chaque seringue en se basant sur la fiche standard de préparation mais en faisant contrôler le nom et le volume du diluant et du principe actif par un collègue pharmacien ou préparateur. Pour ce faire, l'opérateur montrait le flacon ou la seringue et le vérificateur indiquait à voix haute le nom ou le volume observé. L'opérateur continuait sa fabrication si ce qui était annoncé par le vérificateur correspondait au protocole ou corrigeait l'erreur détectée par le vérificateur ;
- protocole C: l'opérateur se conformait aux instructions et validations du logiciel CATO™ même s'il n'était pas en accord avec ce dernier.

L'ordre de passage dans les différents niveaux de sécurité était déterminé de manière aléatoire et randomisé pour chaque manipulateur. La randomisation a été réalisée à l'aide d'un logiciel de randomisation sur 'www.randomization.com'. Un seul niveau de sécurité était réalisé par demi-journée.

Les préparations ont été réalisées dans un poste à sécurité biologique III de classe A en zone à atmosphère contrôlée de classe C. Elles obéissaient en tout point aux conditions réelles de préparation des chimiothérapies aux HUG:

- elles suivaient le circuit normal de préparation des chimiothérapies : préparation du matériel sur CYTOPREPARE, vérification et traçabilité sur CYTOTRACE.
- seul le matériel nécessaire à une seule préparation était rentré dans l'isolateur et les seringues étaient fabriquées de manière séquentielle.

Elles différaient toutefois sur trois points :

- tous les flacons des solutions mères nécessaires aux 8 préparations étaient rentrés en une seule fois dans l'isolateur pour toute la série de fabrication d'un protocole
- le choix du volume de la seringue était laissé aux opérateurs
- les opérateurs étaient filmés.

3.1.1.4 Analyse des films

Pour chaque session de préparations, les opérateurs étaient filmés.

La caméra se situait dans la zone de classe C en dehors de l'isolateur. Elle filmait le plan de travail avec le matériel et les flacons de solutions mères ainsi que l'écran et la balance du logiciel CATO™.

L'objectif était de filmer les gestes des opérateurs, les types de solutions utilisées, les prélèvements des différents volumes, les instructions données par le contrôleur en charge du double contrôle visuel et les instructions du logiciel CATO™.

Seuls les films des préparations avec des erreurs de plus de 10% par rapport au dosage théorique ont été visionnés et analysés.

L'objectif était alors d'identifier :

- si une erreur de manipulation de l'opérateur pouvait expliquer une déviation de plus de 10% et si oui de quel type d'erreurs il s'agissait ;
- si le système de contrôle avait été effectué correctement (double contrôle visuel ou logiciel de contrôle gravimétrique CATO™).

3.1.1.5 Analyse des préparations par méthode d'électrophorèse capillaire

Un dosage des marqueurs a ensuite été réalisé pour évaluer la précision des préparations.

Le choix des conditions d'analyse s'est porté sur une méthode sensible qui était déjà validée par le laboratoire de contrôle-qualité (LCQ) de la pharmacie des HUG pour des analyses de routine et qui puisse analyser à la fois la phényléphrine et la lidocaïne avec un standard interne commun, la procaine.

Les analyses ont été réalisées par les collaborateurs du LCQ, sans connaître le nom de l'opérateur, ni le niveau de sécurité testé. Les résultats ont été répertoriés selon le numéro de lot unique et individuel de chaque préparation. Avant toute analyse, les seringues ont été homogénéisées. Les échantillons ont tous été analysés deux fois, les résultats qui semblaient aberrants ont, quant à eux, été analysés 4 fois pour prévenir tout risque d'erreurs de mesure.

3.1.1.5.1 Méthode d'analyse de la lidocaïne et de la phényléphrine

L'analyse a été réalisée selon une méthode de séparation par électrophorèse capillaire et de détection par UV. Le standard interne utilisé était la procaine chlorhydrate (Cf.Figure 24).

La méthode a été validée par la Dre Sandrine Fleury pour la lidocaïne et la phényléphrine respectivement selon le protocole PRD-107 et 161 du LCQ de la pharmacie des HUG.

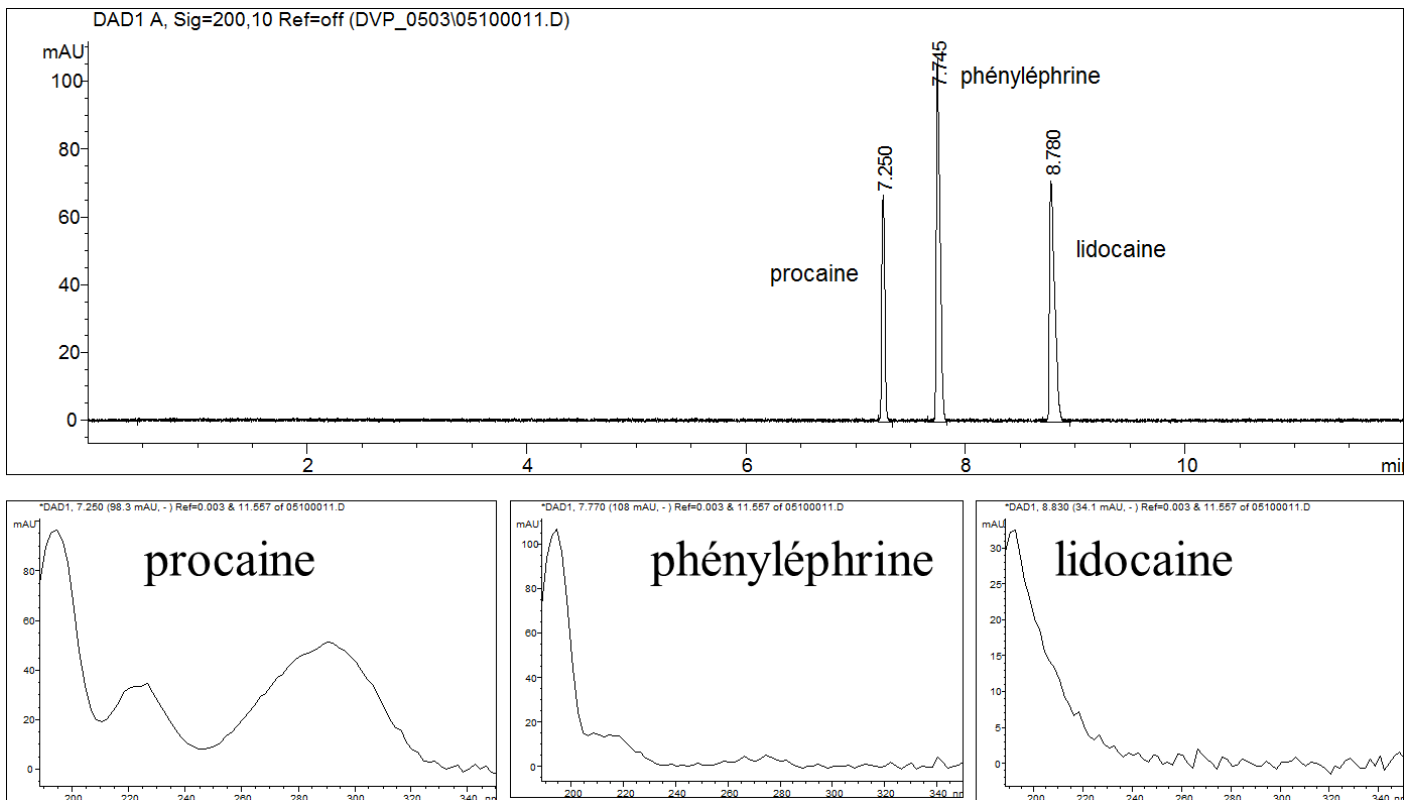


Figure 24 Séparation par électrophorèse capillaire et détection par DAD de la procaine, la phényléphrine et de la lidocaïne

3.1.1.5.1.1 Conditions d'analyse

La séparation se faisait par injection côté court à une pression de -15 mBar et une tension de -30 kV dans un tampon phosphate Tris de 50 mM, pH 2.5.

3.1.1.5.1.2 Détection

Détection UV à 200 nm par détecteur UV/DAD

3.1.1.5.1.3 Mesure des valeurs

La méthode a été validée selon SFSTP⁴:

- pour des concentrations finales comprises entre 1 et 4% de lidocaïne (soit une concentration de 10-40 mg/mL) et entre 0.1 et 1 mg/mL de phényléphrine,
- pour un volume minimal d'échantillon de 5 mL nécessaire pour répéter au moins 3 fois les analyses et ainsi confirmer les résultats obtenus.

Un tableau de dilution des préparations a été réalisé par le LCQ pour arriver dans l'intervalle de concentrations validées pour la méthode.

3.1.1.5.1.4 Fidélité de la méthode de mesure

Pour la lidocaïne (Cf. Tableau 4)

⁴ Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP)

Tableau 4 Valeur de fidélité pour l'analyse de la lidocaïne

Mesure (%)	Fidélité (%)
80	1.2%
100	1.3%
120	0.7%

Pour la phényléphrine (Cf. Tableau 5)

Tableau 5 Valeur de fidélité pour l'analyse de la phényléphrine

Mesure (%)	Fidélité (%)
80	1.9%
100	2.0%
120	2.5%

3.1.1.5.1.5 Interprétation des valeurs de mesure

Les résultats ont été analysés selon deux approches calquées sur la définition des erreurs médicamenteuses: une approche qualitative qui répertorie des erreurs qui n'arriveront pas jusqu'au patient appelé aussi 'presque erreurs', qui sont des erreurs de préparation détectées par le système de sécurité et une approche quantitative qui répertorie les imprécisions de doses acceptées par le système de sécurité et qui, par conséquent, atteindront le patient. De manière arbitraire, on a considéré qu'une déviation de plus de 30% par rapport à la dose théorique prescrite était une erreur majeure.

3.1.1.5.2 Analyse des données statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées en collaboration avec le Dr Combescure, statisticien aux HUG.

Pour exprimer et comparer les résultats, le choix s'est porté sur l'expression des erreurs relatives et absolues par rapport à la valeur cible.

L'erreur relative a été calculée comme suit :
$$\frac{(dose\ mesurée - dose\ prescrite)}{dose\ prescrite}$$

Elle a ensuite été exprimée en pourcentage.

L'erreur absolue reprenait la même formule mais en prenant la valeur absolue de l'erreur relative :

$$\left| \frac{(dose\ mesurée - dose\ prescrite)}{dose\ prescrite} \right|$$

L'odds correspond à la côte d'un évènement, il s'agit du quotient entre la probabilité d'un évènement et la non-survenue de cet évènement. L'odds ratio ou rapport de côte a été choisi pour définir les relations de cause à effet lors de la régression logistique pour déterminer s'il y avait un lien entre précision de doses et des facteurs externes.

La moyenne, les erreurs types, les erreurs relatives et les erreurs absolues et la comparaison entre les groupes protocoles, préparateurs, ratio volume ont été déterminées en utilisant le test de Kruskal-Wallis. Les variances ont été comparées par le test de Levêne. La médiane des erreurs relatives ont été comparées par le test de Wilcoxon. L'erreur relative absolue de plus de 5% et de 10% a été comparée par le test du X^2 . Les résultats ont été conduits avec le logiciel SPSS V.18.0

3.1.2 Matériels :

Le matériel utilisé était le suivant :

flacon miniplasco de NaCl 0.9% de 20 mL (BBraun, Melsungen, Allemagne), flacon miniplasco d'eau distillée de 20 mL (BBraun, Melsungen, Allemagne), flacon de 100 mL d'eau distillée (Bichsel, Interlaken, Suisse), seringues de 1 mL, de 3mL, de 5mL, de 10mL, de 20mL et de 50mL luer-lock (BD, Franklin Lakes, USA) aiguille rose 18G luer lock (1.2x40mm) et aiguille noire 22G luer-lock (0.7x30mm) (Terumo, Leuven Belgique), flacon de pénicilline de 50 mL et de 20 mL en verre (Medlab, Suisse), cytosafes filtres (BBraun, Melsungen, Allemagne), bouchon bleu Combi-Stopper (BBraun, Melsungen, Allemagne), phényléphrine chlorhydrate (Fagron, St-Denis, France), lidocaïne chlorhydrate monohydrate (Fagron, St-Denis, France)

4 Chapitre IV

Résultats

L'étude a permis de tester 3 niveaux de sécurités : fiche standard de fabrication, fiche standard de fabrication et double contrôle visuel, fiche standard de fabrication avec le logiciel gravimétrique d'aide à la préparation CATO™. Pour des raisons de simplification dans le texte nous parlerons de protocole A, pour le protocole de sécurité fiche standard, de protocole B, pour le protocole de sécurité fiche standard et double contrôle visuel et de protocole C, pour le protocole de sécurité fiche standard et logiciel CATO™.

Les résultats ont été obtenus à partir de la mesure de 144, 143 et 151 préparations, réalisées par des opérateurs qualifiés pour les protocoles A, B et C, respectivement.

4.1 Résultats qualitatifs portant sur la détection d'erreurs in process

4.1.1 Résultats par protocole

Au cours des 438 préparations, 5 erreurs d'identité et 6 erreurs majeures de volume ont eu lieu. Ces erreurs ont été détectées par autocontrôle et double contrôle et corrigées par l'opérateur avant la production finale de la préparation. Trois erreurs majeures, qui sont des erreurs de reconstitution de flacons de solution mère, ont échappés à tout contrôle (Cf. Tableau 6).

4.1.1.1 Résultats pour le protocole de référence

En l'absence de contrôle (protocole A), deux erreurs de préparation ont été identifiées lors du processus de production des seringues (Cf. Tableau 6). Sur les 144 seringues réalisées, le préparateur a détecté par lui-même deux erreurs de volume lors de la reconstitution (soit 1.4% pour le protocole A). Aucune erreur lors de la fabrication n'a été détectée. Une erreur majeure a échappé à la vigilance de l'opérateur avec une préparation finale sous-dosée à 51% de la dose cible.

4.1.1.2 Résultats pour le double contrôle visuel

En présence d'un double contrôle visuel, le nombre d'erreurs détectées a été de 4 sur 143 préparations réalisées (soit 2.8% pour le protocole B). Deux erreurs d'identité ont été signalées par le contrôleur et deux erreurs de volume ont été identifiées par le préparateur au cours de la fabrication. Aucune erreur de reconstitution n'a été constatée. Cependant deux erreurs se sont produites conduisant respectivement à la fabrication d'une préparation sur-dosée à 190% et une autre sous-dosée à 43% par rapport à la dose cible. Ces erreurs ont été confirmées lors du visionnement du film.

4.1.1.3 Résultat pour le système gravimétrique

Avec le système d'assistance informatique avec contrôle de pesée (protocole C), 5 erreurs ont été répertoriées sur 151 préparations (soit 3.3% pour le protocole C) : 2 erreurs de reconstitution et 3 erreurs de fabrication de la seringue. Ces erreurs étaient à la fois des problèmes d'identité et de volume lors de la reconstitution des flacons de solution mère et lors de la fabrication des seringues. Parmi ces 5 erreurs, 4 ont été découvertes par le logiciel CATO et une seule erreur par autocontrôle par le préparateur avant détection par le système gravimétrique.

Le protocole C est celui qui a détecté le plus grand nombre d'erreurs majeurs suivi du protocole B puis A.

Tableau 6 Résultats qualitatifs des erreurs de préparations détectées in process (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et CATO™)

Protocole	erreurs majeurs détectées lors du contrôle in process								erreurs majeurs non détectées			
	reconstitution solution mère				fabrication de la préparation injectable				reconstitution solution mère		fabrication de la préparation injectable	
	identité		volume		identité		volume		identité	volume	identité	volume
	Auto contrôle	double contrôle /CATO	Auto contrôle	double contrôle /CATO	Auto contrôle	double contrôle /CATO	Auto contrôle	double contrôle /CATO				
A			2							1		
B						2	2			2		
C		1		1	1	1		1				

nombre de données	
protocole A	144
protocole B	143
protocole C	151
total	438

4.1.2 Résultats par opérateurs

Les opérateurs ont détecté en autocontrôle 5 erreurs sur les 11 erreurs majeures détectées et sur les 14 erreurs majeures qui ont eu lieu sur l'étude, soit 45.4% de toutes les erreurs majeures détectées et 35.7% des erreurs majeures sur toute l'étude (Cf. Tableau 6). Ces erreurs détectées ne sont pas le fait d'un opérateur en particulier mais sont réparties entre tous les préparateurs.

Les contrôleurs ont détecté 2 erreurs sur les 4 erreurs majeures détectées et sur les 6 qui se sont produites, soit 50 % des erreurs majeures constatées et 33.3 % de toutes les erreurs majeures (Cf. Tableau 6). On remarquera qu'il ne s'agissait que des erreurs d'identité et aucune erreur sur les volumes n'a été identifiée.

Ce résultat tend à prouver que le contrôle visuel est peu efficace pour les erreurs de volume.

4.1.3 Résultats par préparations

La préparation de la seringue de 16 mL de phényléphrine à 9.15 mg/mL cumule à elle seule 6 erreurs majeures sur les 14 qui ont eu lieu sur toute l'étude, soit 42.9% de toutes les erreurs supérieures à 30%. Elle ne comprend pourtant aucune difficulté majeure apparente : le volume de reconstitution de la fiole de solution mère est de 20 mL, le volume de diluant est de 8.7 mL et le volume de principe actif est de 7.3 mL.

La préparation de 16 mL de seringue de phényléphrine à 9.15 mg/mL est responsable du plus grand nombre d'erreurs majeures.

4.2 Résultats sur la précision de doses

4.2.1 Résultats bruts

4.2.1.1 Résultats bruts par protocole

Si l'on regarde les données brutes, les valeurs de dosage des préparations sont proches de la valeur théorique prescrite de 100% (Cf. Tableau 7).

La moyenne et la médiane générales de chacun des 3 protocoles ont peu d'écart avec la valeur de la dose théorique. Les 3 moyennes sont comprises entre 96.13-96.64% de la dose exacte soit une erreur moyenne générale comprise entre 3-4%.

Néanmoins, si l'on regarde les valeurs de la moyenne de chacune des différentes préparations pour un même protocole, on constate que les écarts par rapport à la dose théorique prescrite sont plus importants, tendance confirmée par les valeurs minimales et maximales de chaque préparation.

4.2.1.1.1 Résultat du protocole de référence

Pour le protocole A, les moyennes par préparation varient entre 91.72 et 102.17% et les valeurs se répartissent entre la dose minimale de 59 et la dose maximale de 117%.

4.2.1.1.2 Résultat du double contrôle visuel

Pour le protocole B, les moyennes varient entre 91.89 et 101.78% et les valeurs minimale et maximale sont de 43% et 119%, respectivement.

4.2.1.1.3 Résultat du système gravimétrique

Pour le protocole C, les écarts sont moins importants, les moyennes des préparations se situent entre 94.50 et 98.71% et les valeurs extrêmes sont de 71 et 116%.

Les variations des moyennes sont donc comprises entre 10-11% sauf pour le protocole C où la variation se situe autour de 4-5%.

Les 3 protocoles donnent des résultats bruts similaires avec une moyenne autour de 96% et une erreur moyenne de 3-4%, mais avec des fortes variations internes des valeurs dans chaque protocole.

4.2.1.1.4 Résultats bruts par préparation

On remarquera aussi que la valeur des moyennes de chacune des préparations est inférieure à 100% de la dose cible sauf pour la préparation de seringue de 16 mL de phényléphrine à la concentration de 0.12 mg/mL pour le protocole A et pour les préparations des seringues de 16 mL de phényléphrine à la concentration de 0.12 mg/mL et 9.15 mg/mL pour le protocole B. Pour le protocole C toutes les préparations sont inférieures à 100% (Cf. Tableau 7).

Les préparations dans les 3 protocoles semblent, en moyenne, sous-dosées.

Tableau 7 Résultats bruts des précisions de doses (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et CATO™)

Protocole	identification de la substance	dose en mg	Résultats du contrôle analytique des dosages												
			moyenne		écart type		médiane		dosage min	dosage max	résultats globaux par protocole				
			%	en mg	%	en mg	%	en mg			moyenne	écart type	médiane	dosage min	dosage max
A	Ser. 5 mL Phényléphrine 0.76 mg/mL	3.8	94.56	3.59	5.32	0.20	96.00	3.65	81.00	101.00	96.63	6.63	97.00	59.00	117.00
	Ser. 5 mL Phényléphrine 10.85 mg/mL	54.2	98.83	53.57	3.67	1.99	100.00	54.20	92.00	107.00					
	Ser.16 mL Phényléphrine 0.12 mg/mL	1.92	102.17	1.96	8.45	0.16	104.50	2.01	86.00	117.00					
	Ser.16 mL Phényléphrine 9.15 mg/mL	146.4	96.78	141.68	10.02	14.67	98.00	143.47	59.00	108.00					
	Ser. 5 mL Lidocaïne 11.30 mg/mL	56.4	96.39	54.36	4.37	2.46	97.00	54.71	87.00	103.00					
	Ser. 5 mL Lidocaïne 54.00 mg/mL	270.3	91.72	247.93	5.99	16.19	92.00	248.68	82.00	100.00					
	Ser.12.5 mL Lidocaïne 12.70 mg/mL	158.4	95.94	151.98	3.35	5.31	96.00	152.06	89.00	101.00					
	Ser.12.5 mL Lidocaïne 45.40 mg/mL	567.8	96.61	548.56	4.65	26.43	96.50	547.93	88.00	105.00					
B	Ser. 5 mL Phényléphrine 0.76 mg/mL	3.8	95.33	3.62	6.49	0.25	96.50	3.67	77.00	105.00	96.64	10.91	97.00	43.00	190.00
	Ser. 5 mL Phényléphrine 10.85 mg/mL	54.2	96.44	52.27	7.51	4.07	99.00	53.66	68.00	101.00					
	Ser.16 mL Phényléphrine 0.12 mg/mL	1.92	100.24	1.92	7.20	0.14	97.00	1.86	91.00	113.00					
	Ser.16 mL Phényléphrine 9.15 mg/mL	146.4	101.78	149.00	26.02	38.10	99.50	145.67	43.00	190.00					
	Ser. 5 mL Lidocaïne 11.30 mg/mL	56.4	94.50	53.30	4.40	2.48	94.50	53.30	86.00	102.00					
	Ser. 5 mL Lidocaïne 54.00 mg/mL	270.3	91.89	248.38	6.50	17.56	94.00	254.08	74.00	101.00					
	Ser.12.5 mL Lidocaïne 12.70 mg/mL	158.4	95.50	151.27	3.90	6.18	96.00	152.06	86.00	100.00					
	Ser.12.5 mL Lidocaïne 45.40 mg/mL	567.8	97.67	554.55	4.39	24.94	98.00	556.44	88.00	105.00					
C	Ser. 5 mL Phényléphrine 0.76 mg/mL	3.8	98.71	3.75	3.79	0.14	100.00	3.80	92.00	104.00	96.13	5.92	96.00	71.00	116.00
	Ser. 5 mL Phényléphrine 10.85 mg/mL	54.2	97.72	52.97	3.72	2.02	97.50	52.85	90.00	104.00					
	Ser.16 mL Phényléphrine 0.12 mg/mL	1.92	95.17	1.83	10.33	0.20	94.00	1.80	71.00	116.00					
	Ser.16 mL Phényléphrine 9.15 mg/mL	146.4	96.94	141.93	4.75	6.95	97.50	142.74	81.00	102.00					
	Ser. 5 mL Lidocaïne 11.30 mg/mL	56.4	94.50	53.30	6.41	3.62	96.00	54.14	79.00	104.00					
	Ser. 5 mL Lidocaïne 54.00 mg/mL	270.3	94.67	255.88	6.88	18.59	93.50	252.73	85.00	111.00					
	Ser.12.5 mL Lidocaïne 12.70 mg/mL	158.4	95.22	150.83	4.11	6.51	95.00	150.48	89.00	104.00					
	Ser.12.5 mL Lidocaïne 45.40 mg/mL	567.8	96.22	546.35	3.73	21.21	96.00	545.09	87.00	102.00					

4.2.2 Résultats après analyses statistiques

4.2.2.1.1 Résultats après analyses statistiques par protocole

Si l'on détaille les résultats et que l'on procède à une analyse statistique, l'étude montre que, pour les 3 protocoles, la moyenne et la médiane de l'erreur relative ne présentent pas de différence significative ($p=0.63$ test de Kruskal-Wallis) : les valeurs pour la moyenne des erreurs relatives sont de -3.4%, -3.4% et -3.9% et pour la médiane de -3%, -3% et -4% pour les protocoles A, B et C, respectivement (Cf. Tableau 8). Le premier et le troisième quartile ne diffèrent pas significativement dans les 3 protocoles. Les valeurs pour les protocoles A, B et C sont pour le premier quartile -6%, -6% et -7% et pour le troisième quartile 0%, respectivement. Bien que les valeurs d'écart type diffèrent entre les protocoles, cette différence n'est pas significative. La même constatation est faite pour la variance ($p=0.72$ test de Levêne).

Tableau 8 Erreurs relatives en % (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et CATO™)

	Protocole		
	A	B	C
N	144	143	151
Minimum	-41%	-57%	-29%
1^{er} quartile	-6%	-6%	-7%
Médiane	-3%	-3%	-4%
3^{eme} quartile	0%	0%	0%
Maximum	17%	90%	16%
Moyenne	-3.4%	-3.4%	-3.9%
Ecart type	6.6%	10.9%	5.8%

Seuls les minima maxima varient entre les 3 protocoles (Cf. Tableau 9). Ces variations sont essentiellement dues à une différence dans la répartition des valeurs pour les données les plus extrêmes comme on peut le voir dans le graphique de la Figure 25.

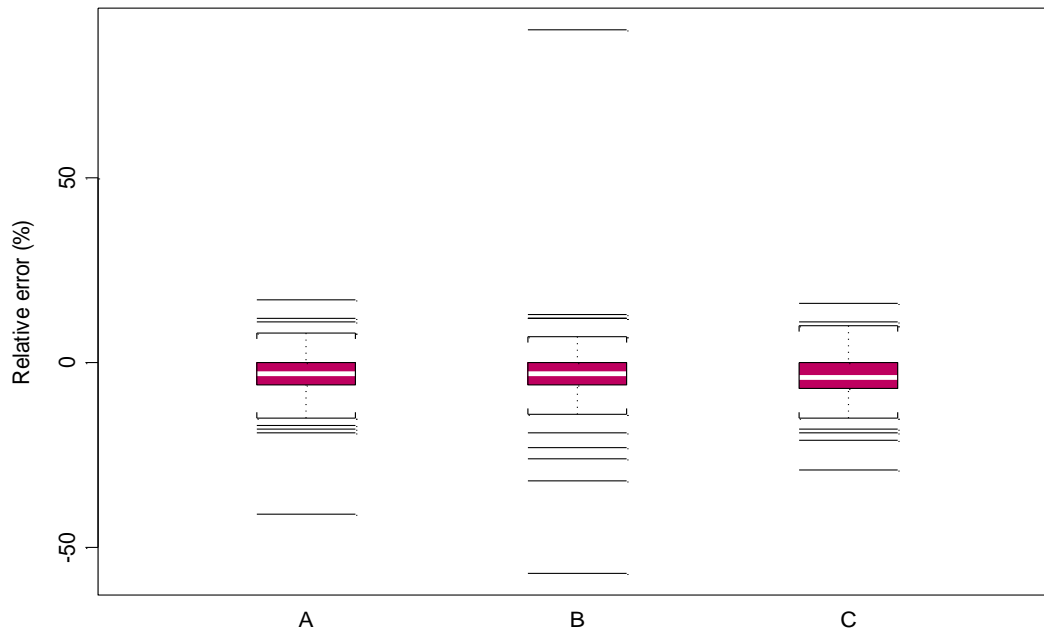


Figure 25 Graphique des erreurs relatives en % selon les 3 protocoles (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et logiciel CATO™)

La description par catégorie de l'erreur relative n'indique pas d'écart important de répartition des erreurs selon les différents protocoles, ce qui confirme la similitude des différents protocoles de sécurité sur la précision de dose (cf. Tableau 9).

Tableau 9 Erreur relative par catégorie (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et logiciel CATO™)

Erreur relative	Protocole		
	A	B	C
< -15%	5 (3.5%)	5 (3.5%)	5 (3.3%)
<-10% and ≥-15%	14 (9.7%)	12 (8.4%)	18 (11.9%)
<-5% and ≥-10%	28 (19.4%)	35 (24.5%)	36 (23.8%)
≥-5% et ≤+5%	86 (59.7%)	83 (58.0%)	87 (57.6%)
>+5% et ≤+10%	8 (5.6%)	3 (2.1%)	2 (1.3%)
>+10% et ≤+15%	2 (1.4%)	4 (2.8%)	2 (1.3%)
>+15%	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Total	144	143	151

Ce résultat est retrouvé lors de l'analyse de la valeur absolue de l'erreur relative (Cf. Figure 26 et Tableau 10). Il n'y a pas de différence significative entre les protocoles ($p=0.75$ test de Kruskal-Wallis).

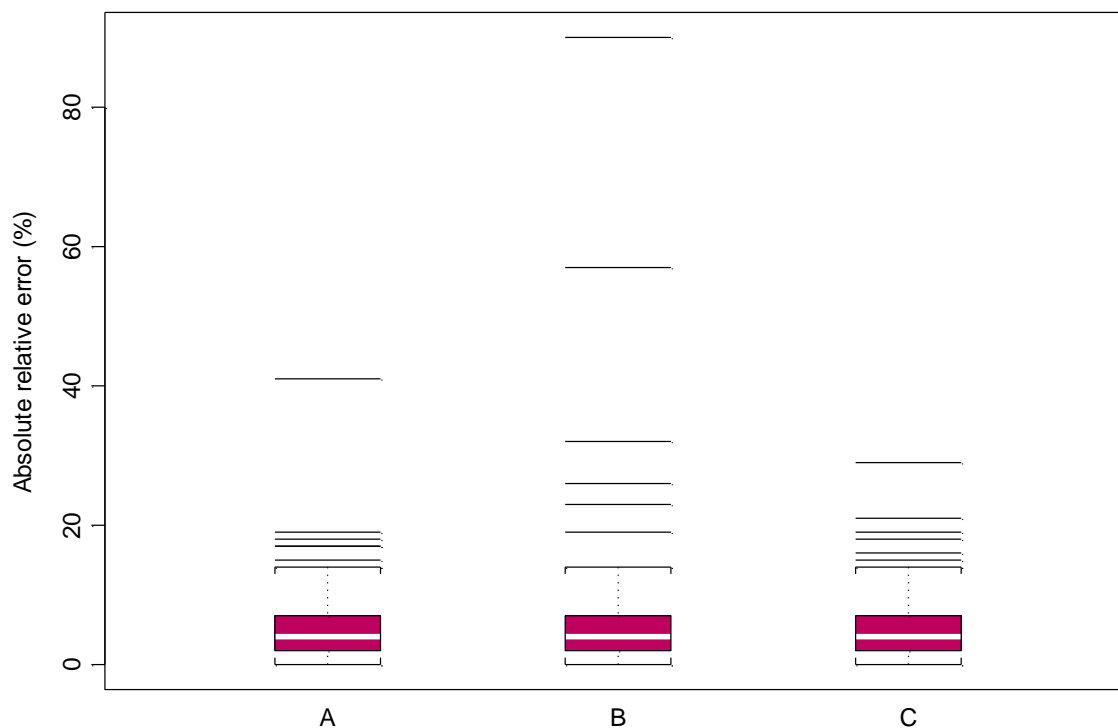


Figure 26 Graphique des erreurs relatives absolues en % selon les 3 protocoles (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et logiciel CATO™)

Tableau 10 Erreur relative absolue par catégorie (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et logiciel CATO™)

	Protocole		
	A	B	C
N	144	143	151
Minimum	0	0	0
1^{er} quartile	2	2	2
Médiane	4	4	4
3^{eme} quartile	7	7	7
Maximum	41	90	29

On pourrait alors penser que la répartition des erreurs est différente selon les protocoles. Si l'on regarde de plus près la répartition de l'erreur relative absolue supérieure à 5% dans notre étude, le résultat donne 40.3% des préparations (58 préparations sur 144) au-delà de 5% d'erreur pour le

protocole A, 42% (54 préparations sur 143) pour le protocole B et 42.4% (64 préparations sur 151) des préparations au-delà de cette valeur pour le protocole C avec CATO™ (Cf. Tableau 11).

Ces données reflètent que les protocoles sont bien équivalents même en terme de répartition des préparations en fonction des erreurs de doses.

4.2.2.2 Résultats du système gravimétrique

Et bien que le logiciel CATO soit censé garantir les préparations avec des précisions de dose autour de 3-5%, la réalité en conditions réelles est toute autre. Ainsi pour le protocole C (Cf. Tableau 11):

- 25.2% des préparations se situent autour de 5-10% d'erreur par rapport à la dose théorique
- 13.2% entre 10-15%
- et 4% au-delà de 15% d'erreur par rapport à la dose théorique prescrite.

Tableau 11 Erreurs relatives absolues en % selon les 3 protocoles (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et logiciel CATO™)

Erreur relative absolue	Protocole		
	A	B	C
< 5%	86 (59.7%)	83 (58.0%)	87 (57.6%)
≥5% et <10%	36 (25.0%)	38 (26.6%)	38 (25.2%)
≥10% et <15%	16 (11.1%)	16 (11.2%)	20 (13.2%)
≥15%	6 (4.2%)	6 (4.2%)	6 (4.0%)
Total	144	143	151

Ces résultats indiquent qu'aucune différence n'existe entre les protocoles pour ce qui est la précision de dose. Par contre des valeurs avec de fortes déviations par rapport à la dose théorique de 100% sont constatées pour chacun des protocoles.

Une analyse des résultats par un modèle de régression logistique vient encore renforcer ce résultat et confirme qu'il n'y a pas d'effet du protocole. Si l'on calcule des odds ratio en fonction du protocole de référence A, on constate que les odds ratio sont tous proches de 1 (1.12 pour le protocole B et 1.15 pour le protocole C avec des valeurs de p de 0.69 et 0.62, respectivement) (Cf. Tableau 12), ce qui signifie qu'il n'y a pas de différences significatives entre les différents protocoles.

Tableau 12 Odds ratio de l'effet protocole sur la précision de doses

Protocole	OR [95% CI]		P
	A	Ref	0.87
B	1.12 [0.65 ; 1.92]	0.69	
C	1.15 [0.67 ; 1.96]	0.62	

Il n'y a donc pas de différence entre les 3 protocoles de sécurité concernant la précision de dose.

L'observation de valeurs avec de fortes déviations par rapport à la dose cible, qui sont indépendantes des protocoles, nous pousse à nous interroger sur les raisons ou tout du moins les facteurs impliqués dans ces variations.

Plusieurs hypothèses ont ainsi été émises :

- s'agit-il d'un effet de l'opérateur,
- et/ou d'un effet du type de préparation : s'il s'agit d'un effet préparations est ce que l'on peut le relier
 - o à la quantité de principe actif ?
 - o au volume total de la seringue ?
 - o ou à un effet ratio volume principe actif sur volume de la seringue ?

4.2.2.2.1 Résultats après analyses statistiques par opérateur

Les études statistiques (test de Kruskal Wallis) montrent des différences significatives entre les opérateurs (protocole A : $p < 0.001$, protocole B : $p < 0.001$, protocole C : $p = 0.001$) pour l'erreur relative. **CATO™ n'amène pas une amélioration en réduisant les variations engendrées par les opérateurs si l'on regarde l'erreur relative.**

Néanmoins il semble niveler les différences entre les opérateurs pour les erreurs relatives absolues où le test de Kruskal Wallis ne montre pas de différence significative entre les opérateurs pour le protocole C (Test de Kruskal Wallis, différence entre les préparateurs sur l'erreur relative absolue protocole A : $p < 0.001$, protocole B : $p = 0.02$, protocole C : $p = 0.13$, cf. Figure 27).

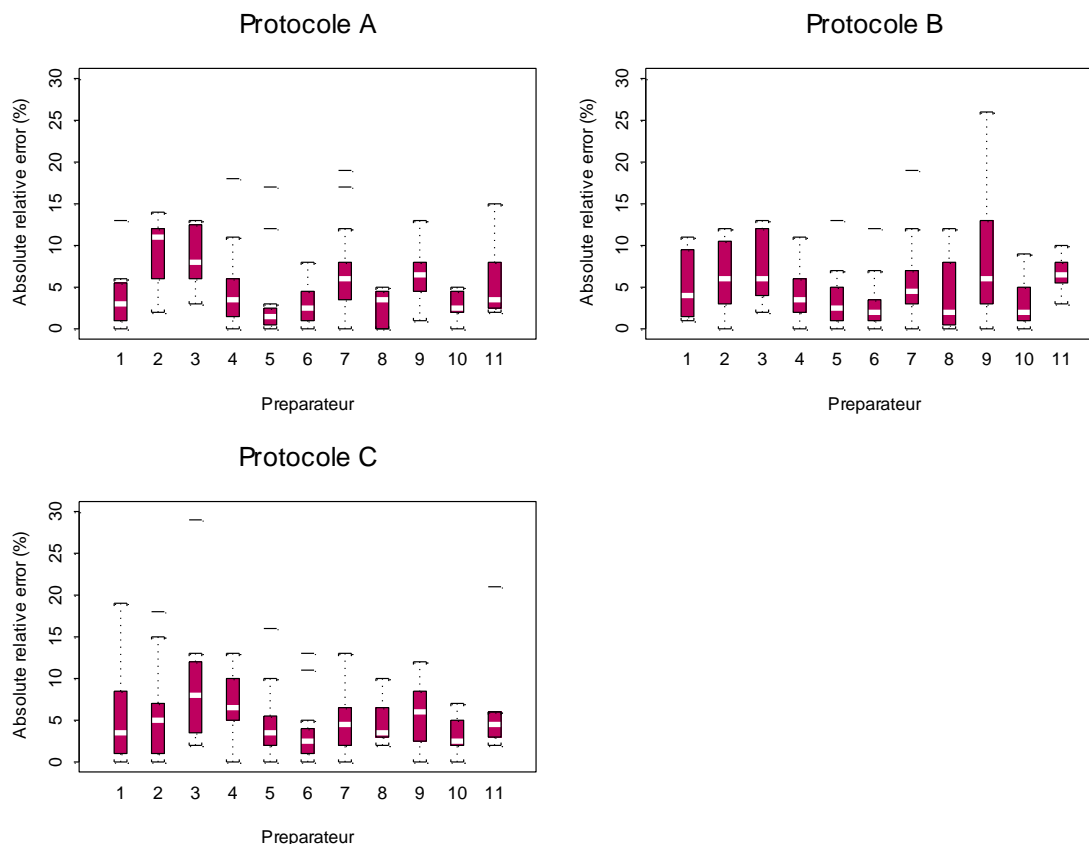


Figure 27 Erreur relative absolue par préparateur en fonction des 3 protocoles (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et logiciel CATO™)

Une analyse des résultats par un modèle de régression logistique confirme qu'il y a un effet opérateur.

Si l'on calcule l'odds ratio de chaque opérateur, par rapport à l'opérateur de référence qui a obtenu les meilleurs résultats pour la précision des doses, on constate qu'il y a beaucoup de variations. Les odds ratio par rapport à ce préparateur de référence comme on peut le voir dans le tableau varient de 1.61 à 20.12 ($p < 0.001$). Si l'on regarde plus en détail la distribution de ces valeurs, 3 groupes semblent se détacher (Cf. Tableau 13):

- un premier groupe de 3 opérateurs qui est proche du préparateur de référence, avec des odds ratio compris entre 1 et 2.09
- un second groupe de 4 opérateurs avec des résultats moyens comprenant des odds ratio allant de 4.04 à 7.42
- un troisième groupe de 3 opérateurs avec des odds ratio au-delà de 10 allant de 12.12 à 20.12.

Tableau 13 Odds ratio de l'effet opérateur sur la précision de doses

		OR [95% CI]	P
Opérateur	1	Ref	<0.001
	2	4.04 [1.29 ; 12.63]	0.02
	3	17.70 [6.03 ; 52.01]	<0.001
	4	20.12 [5.62 ; 72.02]	<0.001
	5	6.73 [2.37 ; 19.06]	<0.001
	6	2.09 [0.71 ; 6.18]	0.18
	7	6.73 [2.37 ; 19.06]	<0.001
	8	1.61 [0.42 ; 6.07]	0.49
	9	12.12 [4.23 ; 34.75]	<0.001
	10	1.84 [0.61 ; 5.50]	0.27
	11	7.42 [2.22 ; 24.81]	0.001

Ces données confirment que l'opérateur a son importance sur la précision de la dose lors de la fabrication d'une chimiothérapie.

4.2.2.3 Résultats après analyses statistiques par préparation

On a observé dans les résultats bruts que les préparations présentent, en moyenne, des doses inférieures à 100% par rapport à la dose théorique demandée. On retrouve ainsi logiquement, après analyse statistique, que la médiane des erreurs relatives des différents protocoles est inférieure à 0. Le test de Wilcoxon montre que les médianes des erreurs relatives sont significativement différentes de 0, et vient confirmer que les seringues sont statistiquement sous dosées (Cf. Tableau 8).

Les préparations ont tendance à être sous-dosées.

On a pu constater que, bien qu'il n'y ait pas de différence entre les protocoles, de fortes variations de précisions de doses existent par préparation. En analysant la cause possible de ces variations, on a trouvé qu'il n'y a aucun effet de la quantité ou du volume de principe actif, ni du volume totale de la préparation ou du diluant sur la précisions de dose. **En revanche, un effet du ratio volume principe actif sur volume de diluant a été constaté. Le test de Kruskal-Wallis montre des différences significatives entre les ratios pour les 3 protocoles (test de Kruskal-Wallis protocole A : p=0.002, protocole B : p=0.002, protocole C : p<0.001, cf. Figure 28).**

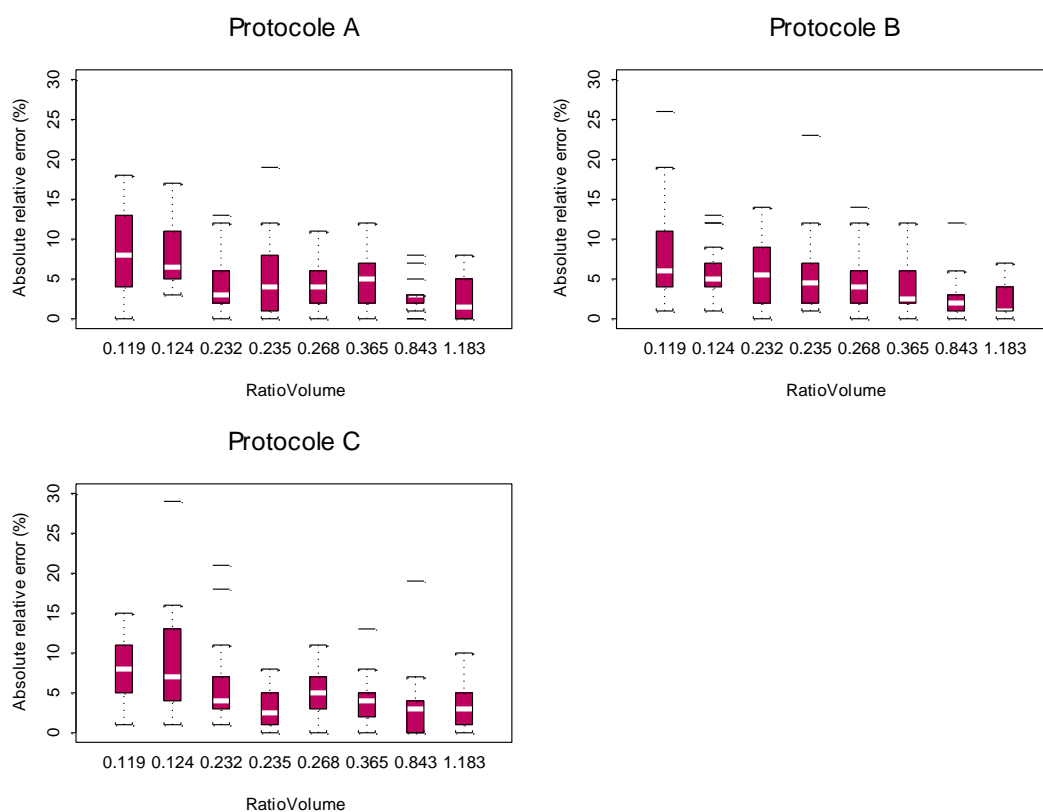


Figure 28 Erreur relative absolue en fonction du rapport volume de principe actif sur volume de diluant (A: fiche standard, B: fiche standard et double contrôle visuel, C: fiche standard et logiciel CATO™)

Ce résultat est d'autant plus intéressant que cet effet est inversement corrélé à l'augmentation du ratio volume de principe actif sur volume de diluant. Le fait que ce résultat se retrouve dans tous les protocoles de sécurité tend à prouver qu'il est indépendant des différents outils de contrôle mis en place.

Une analyse des résultats par un modèle de régression logistique confirme qu'il y a un effet par préparation en fonction du ratio volume de principe actif sur volume de diluant (Cf. Tableau 14).

Tableau 14 Odds ratio de l'effet ratio volume sur la précision de dose

		OR [95% CI]	P
Ratio Volume	0.119	Ref	<0.001
	0.124	0.99 [0.42 ; 2.33]	0.98
	0.232	0.40 [0.17 ; 0.94]	0.04
	0.235	0.22 [0.09 ; 0.54]	<0.001
	0.268	0.53 [0.23 ; 1.23]	0.14
	0.365	0.19 [0.08 ; 0.46]	<0.001
	0.843	0.10 [0.04 ; 0.25]	<0.001
	1.183	0.14 [0.06 ; 0.34]	<0.001

Si l'on regarde l'effet ratio volume, les odds ratio ont été calculés par rapport à la préparation ayant le plus faible rapport volume de principe actif sur volume de diluant. On observe que ce rapport des odds ratio diminue progressivement avec l'augmentation du rapport volume de principe actif sur

volume de diluant suggérant une corrélation entre la précision de dose et le rapport volume de principe actif sur le volume de diluant, ce qui est intuitivement logique. Plus le volume de principe actif est faible par rapport au volume de diluant, plus un écart dans le volume de principe actif aura un impact important sur la concentration et la dose de chimiothérapie par rapport à la dose théorique désirée.

Il y a un effet ratio volume sur la précision des doses de chimiothérapies fabriquées. Et l'effet ratio volume est inversement corrélé à la précision de fabrication des préparations des chimiothérapies.

5 Chapitre V

Discussion

5.1 Synthèse des résultats

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

Néanmoins les systèmes de sécurisation autre que la fiche standard de préparation comme le double contrôle visuel et l'assistance par logiciel gravimétrique ont échoué à démontrer un apport sur la précision de dose. Ils peinent à amener une précision de dose inférieure à 5% d'erreur. L'opérateur et le type de préparation, notamment le rapport volume de principe actif sur le volume de diluant sont les facteurs clés qui jouent sur la précision des mesures.

5.2 Analyses sur la détection des erreurs

5.2.1 Analyse par protocole

Malgré une formation et une sensibilisation des préparateurs aux risques, des erreurs de préparations ont été commises. On constate que la mise en place de système de contrôle en cascade a permis d'apporter un bénéfice par rapport au protocole A (fiche standard) choisi comme référence, même si la trop petite taille des séries ne permet pas de confirmer cette tendance par une approche statistique.

5.2.1.1 L'apport du double contrôle visuel

Le double contrôle visuel a détecté deux fois plus d'erreurs que le protocole de référence A. Toutefois l'étude ne nous permet pas de conclure qu'il soit plus efficace que l'auto-contrôle. La puissance de l'étude étant insuffisante, elle ne peut que le suggérer. En outre, ce système de sécurité a laissé passer deux erreurs majeures. On ne peut que supposer que cette défaillance est due à la difficulté pour le contrôleur de maintenir son attention tout en étant occupé à ses propres tâches ou de visualiser avec précision les graduations des seringues.

5.2.1.2 L'apport du système gravimétrique

Le logiciel CATO™ a su démontrer sa performance sur ce plan, même si la taille de l'étude n'était pas calibrée pour en apporter une preuve avec une signification statistique. Il est le seul à avoir détecté toutes les erreurs majeures ainsi que des erreurs dans toutes les phases de la fabrication : de la reconstitution de la solution mère à la fabrication de la seringue, à la différence des deux autres niveaux de sécurité. Son contrôle par gravimétrie de chacune des étapes clés de la fabrication a permis de détecter toutes les erreurs majeures (6 erreurs majeures). Même si la stabilisation de la balance peut être gênée par le flux à l'intérieur de l'isolateur, le logiciel ne connaît pas la fatigue et le manque d'attention. Ces résultats confirment que le contrôle par un logiciel gravimétrique d'aide à la préparation est un atout dans la sécurité du processus de fabrication des chimiothérapies.

5.2.2 Analyses par opérateurs

5.2.2.1 Des opérateurs bien formés

Les données extraites de l'étude et leur analyse nous permettent de voir que la formation des préparateurs et pharmaciens est satisfaisante. Le nombre d'erreurs majeures constatées (2.1% pour le protocole A, 4.2% pour le protocole B et 3.3% pour le protocole C) correspondent aux données de

la littérature recensées dans les unités centralisées de reconstitution des chimiothérapies qui sont comprises entre 2 et 4%. Une majorité d'entre elles ont été détectées par l'opérateur lui-même ou le système de double contrôle avant qu'elles n'atteignent le patient (1.4% des 144 préparations du protocole A, 2.8% des 143 préparations du protocole B et 3.3% des 151 préparations du protocole C).

5.2.2.2 Comparaison entre les contextes de préparation en pharmacie et dans les services de soins

Si l'on regarde les résultats obtenus pour la préparation manuelle de seringues par les anesthésistes et les opérateurs en pharmacie au sein de la même institution, on constate que les écarts sont en faveur d'une plus grande sécurité lorsque les doses sont préparées dans un contexte de pharmacie hospitalière⁷⁰. Ces différences sont un peu moins marquées si on les compare avec les résultats obtenus par les infirmières en unité de soins intensifs de l'hôpital universitaire d'Hambourg. Mais ils restent inférieurs à ceux de notre étude (Cf. Tableau 15).

Tableau 15 Comparaison de la précision des préparations manuelles de seringues par différents professionnels de la santé

Déviatio	+/-10%	+/-15%	+/-20%	+/-50%	+/-100%
par rapport à la concentration cible de seringues préparées manuellement					
Etude en contexte d'anesthésiologie (C. Stücki, HUG)	29%	inconnu	18%	8%	4%
Etude en contexte de soins intensifs (C. Dehmel, Hambourg)	22%	15%	Inconnu Mais >0	Inconnu Mais >0	inconnu
Etude en contexte de pharmacie hospitalière (L. Carrez, HUG)	25%	11%	1%	0%	0%

Ceci peut parfaitement s'expliquer par plusieurs facteurs:

- les opérateurs de la pharmacie profitent d'une formation initiale axée sur les différents matériels et gestes techniques nécessaires aux manipulations en milieu aseptique et les techniques correctes de prélèvements des volumes, de calculs de dilution. Ils suivent des requalifications régulières pour valider leurs aptitudes et se tenir à jour sur les nouvelles méthodes de prélèvement et les innovations technologiques des nouveaux matériels.
- la production est centralisée dans un endroit séparé, dédié à la fabrication de produits dangereux et à marge thérapeutique étroite et non sous stress dans un environnement bruyant, où l'opérateur est constamment dérangé comme dans un bloc de chirurgie ou une unité de soins
- le circuit de production a bénéficié d'une réflexion sur la sécurisation du processus de fabrication, avec notamment la mise en place de contrôle *in process* pour minimiser les erreurs.

5.2.3 Analyses par préparations

5.2.3.1 Une préparation hors norme

La préparation de la seringue de 16 mL de phényléphrine à 9.15 mg/mL cumule à elle seule 6 erreurs majeures sur les 14 qui ont eu lieu sur toute l'étude, soit 42.9% de toutes les erreurs supérieures à 30%. Elle ne comprend pourtant aucune difficulté majeure apparente : le volume de reconstitution de la fiole de solution mère est de 20 mL, le volume de diluant est de 8.7 mL et le volume de principe actif est de 7.3 mL. Elle est d'ailleurs une des préparations qui est fabriquée de la manière la plus précise sur l'étude. On peut imaginer que l'opérateur se sente en confiance et relâche sa vigilance, ce qui le conduirait à faire plus d'erreurs spécifiquement sur cette préparation. On peut conclure que l'erreur majeure n'est donc pas forcément corrélée à la difficulté de la préparation.

5.3 Analyses sur les précisions de doses

5.3.1 Analyse par protocoles

La mise en place de systèmes de contrôle du processus de fabrication des chimiothérapies n'a pas amélioré la précision de dose. Les trois méthodes sont équivalentes, sur la base des analyses statistiques qui ont été conduites. Si la précision de dose est plus élevée en comparaison avec les résultats obtenus dans d'autres contextes (anesthésiologie, soins intensifs), elle reste en-dessous des exigences de qualités émises par les différentes Pharmacopées pour les préparations de série.

5.3.1.1 Apport du double contrôle

Le double contrôle n'a pas augmenté la précision de doses. Ce résultat était attendu. Le double contrôle permet de limiter les erreurs importantes de dosage mais n'apporte pas une amélioration de la précision dans le volume de prélèvement. La raison est due essentiellement à des contraintes matérielles et physiques.

5.3.1.1.1 Limites liées aux matériels

Les seringues ont une limite de précision, qui fait qu'on ne peut prélever de manière précise en deçà de 30% du volume de la seringue, avec une limite à 0.3 mL pour le plus petit volume de seringue⁷¹.

5.3.1.1.2 Limites liées aux contrôleurs

S'il est difficile pour l'opérateur de voir distinctement les graduations des seringues et donc de vérifier le volume exact prélevé, cela devient une véritable gageure pour le contrôleur. Les conditions ne sont en général pas idéales pour effectuer un contrôle visuel :

- Le contrôleur se trouve plus éloigné que l'opérateur,
- Il peut être décalé par rapport à la position de la seringue, gêné par la paroi de l'isolateur,
- Les seringues, selon leur volume, ont des graduations qui n'indiquent pas toujours la même valeur numérique (Selon la capacité de la seringue, la graduation varie cf. Tableau 16) ;

Tableau 16 graduation des seringues en fonction de leur capacité

-	Taille/volume	-	Volume nominale utile	-	Graduation
-	Seringue de 1 mL	-	1 mL	-	0.01 mL
-	Seringue de 3 mL	-	3 mL	-	0.1 mL
-	Seringue de 5 mL	-	5 mL	-	0.2 mL
-	Seringue de 10 mL	-	12 mL	-	0.2 mL
-	Seringue de 20 mL	-	20 mL	-	1 mL
-	Seringue de 30 mL	-	30 mL	-	1 mL
-	Seringue de 50 mL	-	60 mL	-	1 mL

ce qui laisse autant de possibilités de ne pas détecter une erreur ou, pour ce qui nous intéresse ici, une imprécision sur la mesure.

5.3.1.1.3 Apport du système gravimétrique

La fabrication assistée par un logiciel de contrôle gravimétrique comme CATO™ n'a pas permis d'améliorer la précision des doses. Ce résultat est surprenant au regard des promesses faites par le fabricant du logiciel. Bien que les concepteurs du logiciel garantissent une précision allant de 3-5% d'erreur par rapport à la dose théorique, la préparation assistée par le logiciel CATO™ se révèle moins performante dans le cadre de notre étude. Il est vrai, qu'en moyenne, l'erreur est comprise entre 3 à 5%. Mais si l'on regarde la distribution des résultats, on voit qu'un nombre significatif de préparations dépasse les 5% d'erreurs. 13.2% de toutes les préparations dépasse les 10% d'erreur, qui est la limite supérieure tolérée pour la dose de principe actif que doit contenir une préparation selon les critères d'acceptation des Pharmacopées. 4% des préparations ont été fabriquées avec plus de 15% d'erreurs.

Ces erreurs ne sont pas dues :

- au choix d'une reconstitution préalable, car les erreurs de reconstitution sont prises en compte par le logiciel dans le calcul du volume de prélèvement pour éviter une multiplication des erreurs : il n'est pas possible d'avoir une cascade d'erreurs type erreur volume de reconstitution x erreur volume de prélèvement x erreur volume de dilution de la seringue ;
- au prélèvement de petits volumes, car il n'y a pas de lien avec le volume et la précision des doses qu'il s'agisse du volume de prélèvement du principe actif ou du volume de prélèvement du diluant ou encore du volume total de la seringue.

Même s'il est difficile de juger, sur le plan clinique, l'importance de tels écarts par rapport à la dose cible, on peut supposer que de telles variations sur la précision de dose des préparations de médicaments à marge thérapeutique étroite peuvent avoir des conséquences en termes d'effets indésirables et d'efficacité de traitement.

Les raisons de ces imprécisions de contrôles sont difficiles à identifier précisément. Selon le mode de fonctionnement de CATO™, les préparations finales ne devraient pas voir plus de 5% d'erreur par rapport à la dose théorique prescrite. En effet le logiciel vérifie les doses à partir d'un calcul basé sur la densité des solutions mères. Il contrôle la reconstitution des flacons de solution mère, le prélèvement des volumes de principe actif de diluant et le volume total de la préparation finale. Il tient également compte des erreurs de reconstitution des flacons de solution mère, en réajustant les volumes à prélever dans les étapes ultérieures. Néanmoins, pour les poids <1.2 g, le contrôle de la dose n'est plus aussi précis. Au-dessous de cette limite de 1.2 g, la précision diminue au fur et à

mesure que l'on se rapproche du poids minimum de 0.2 g et la tolérance peut varier de 5 à 50%. Normalement, les concepteurs recommandent de passer en contrôle volumétrique en-dessous de 1.2 g. Ce paramètre du logiciel pourrait expliquer les variations de dose de plus de 5% que nous avons constatées dans notre étude. En effet 50% des préparations ont un volume de principe actif qui se trouve être inférieur à 1.2 g. Cette hypothèse expliquerait 67% des déviations de plus de 5% (37 préparations sur les 55 qui sont au-delà de 5% d'erreurs) et 84% des déviations de plus de 10% (16 préparations sur les 19 qui sont au-delà des 10% d'erreurs) (Cf. Tableau 17).

Tableau 17 Nombre et pourcentage de préparations qui ont une déviation >5 et 10 % pour le protocole C (C: fiche standard et logiciel CATO™)

identification de la substance	dose en mg	déviation > 5%		déviation > 10%	
		Protocole C	% par rapport au nombre de déviation totale	Protocole C	% par rapport au nombre de déviation totale
Ser. 5 mL Phényléphrine 0.76 mg/mL	3.8	3	5%	0	0%
Ser. 5 mL Phényléphrine 10.85 mg/mL	54.2	2	4%	0	0%
Ser.16 mL Phényléphrine 0.12 mg/mL	1.92	12	22%	6	32%
Ser.16 mL Phényléphrine 9.15 mg/mL	146.4	4	7%	1	5%
Ser. 5 mL Lidocaïne 11.30 mg/mL	56.4	8	15%	3	16%
Ser. 5 mL Lidocaïne 54.00 mg/mL	270.3	14	25%	7	37%
Ser.12.5 mL Lidocaïne 12.70 mg/mL	158.4	8	15%	1	5%
Ser.12.5 mL Lidocaïne 45.40 mg/mL	567.8	4	7%	1	5%
		55	100%	19	100%

Mais elle n'expliquerait pas toutes les déviations. La question d'un mauvais paramétrage s'est aussi posée mais elle a été écartée après vérification, auprès des concepteurs du logiciel, de l'exactitude des réglages.

5.3.1.2 Analyse par opérateurs

Malgré une standardisation des méthodes de travail, des différences de performance entre opérateurs existent. Elles sont même importantes, puisque l'on observe un rapport de plus de 20 fois entre l'odds ratio du préparateur le plus précis et le plus imprécis. Ce résultat, même s'il a surpris sur l'ampleur des écarts entre opérateurs, était toutefois attendu. Par contre, le fait que le logiciel CATO™ d'aide à la préparation ne permette que d'atténuer faiblement cette tendance ne correspond pas à nos attentes.

On distingue trois groupes d'opérateurs, avec des odds ratio bas, moyens et élevés. Il serait intéressant de confirmer ces résultats sur une plus longue période de temps et de visionner les vidéos en essayant de trouver des pratiques communes dans chacun de ces trois groupes qui pourraient expliquer ces différences de précision. Bien que la formation initiale et continue du personnel de production soit déjà bien complète, il est certain qu'il faut encore investir pour améliorer les pratiques de préparation pour avoir une chance d'améliorer la précision de dose. L'opérateur, malgré une assistance électronique, reste la personne clé pour améliorer la qualité des préparations. Filmer les opérateurs dans un but de formation pour identifier leurs bonnes et

mauvaises pratiques et corriger leurs gestes serait une solution possible pour obtenir une meilleure qualité et précision dans la fabrication des préparations hospitalières.

5.3.1.3 Analyse par préparations

Le paramètre clé qui conduirait à des erreurs serait le rapport entre le volume de principe actif sur le volume de diluant. Plus ce rapport est petit, plus l'erreur est importante. Une perspective serait l'amélioration des algorithmes du contrôle gravimétriques sur ces petits ratios de volume.

Les préparations sont plus généralement sous-dosées que sur-dosées, ce qui rend la détection d'erreur de dosage plus difficile en clinique. En effet, le surdosage peut avoir des conséquences directes graves sur le patient, exacerbé parfois par une variabilité inter-individuelle importante face aux effets indésirables. A l'inverse, le sous-dosage est asymptomatique. Il n'en reste pas moins potentiellement néfaste comme nous l'avons vu dans l'introduction, car il peut favoriser le développement d'une résistance ou conduire à une inefficacité de traitement.

Dans les deux cas, la conséquence peut être l'échec du traitement. On atteint ici une des limites de notre étude, qui est l'impact des variations de doses de chimiothérapie en clinique. Il serait par exemple intéressant de réaliser une étude clinique permettant de voir qu'elles sont les conséquences de cette variabilité des doses de chimiothérapies et éventuellement de trouver des marqueurs cliniques précoces indiquant que les traitements sont infra-thérapeutiques ou confrontés à une résistance. Bien souvent, ces données arrivent trop tardivement pour permettre un autre choix de traitement.

Ces résultats sur la précision de dose nous ouvrent cependant de nouvelles perspectives, notamment sur la possibilité de standardiser les doses de chimiothérapie. En effet, de plus en plus d'articles recommandent de standardiser les doses pour améliorer la sécurité et la qualité des traitements chimiothérapeutiques^{60,61,63,68,69}. Ces études sont arrivées à cette conclusion suite à la remise en cause du calcul de la surface corporelle des patients pour déterminer la dose théorique prescrite []. Faute de trouver des études et une relation donnant de meilleurs résultats, les auteurs ont proposé comme une alternative sécuritaire de standardiser les doses de chimiothérapie. Le principe est de proposer une dose standard pour un intervalle défini selon deux méthodes:

- soit la standardisation de la surface corporelle du patient en prenant pour calcul une surface corporelle médiane dans un intervalle de $\pm 2.5\%$ de cette valeur (Cf. Figure 29)

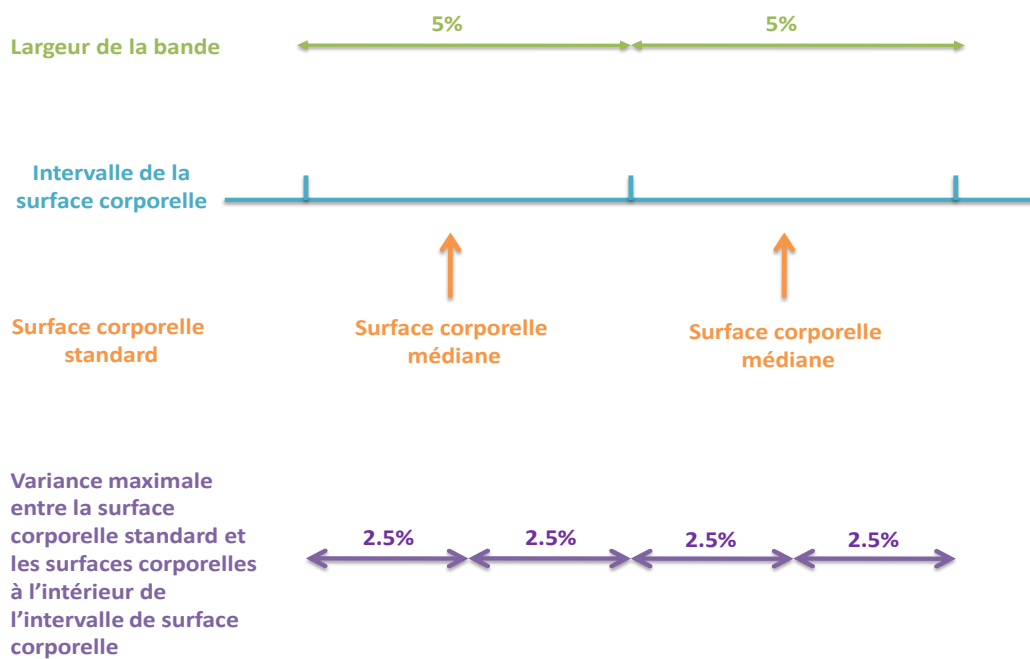


Figure 29 Dose standard en fonction de la surface corporelle médiane

- soit la standardisation de la dose du patient en prenant pour calcul la dose médiane pour un intervalle de dose théorique calculée de +/- 2.5% (Cf.Figure 30).

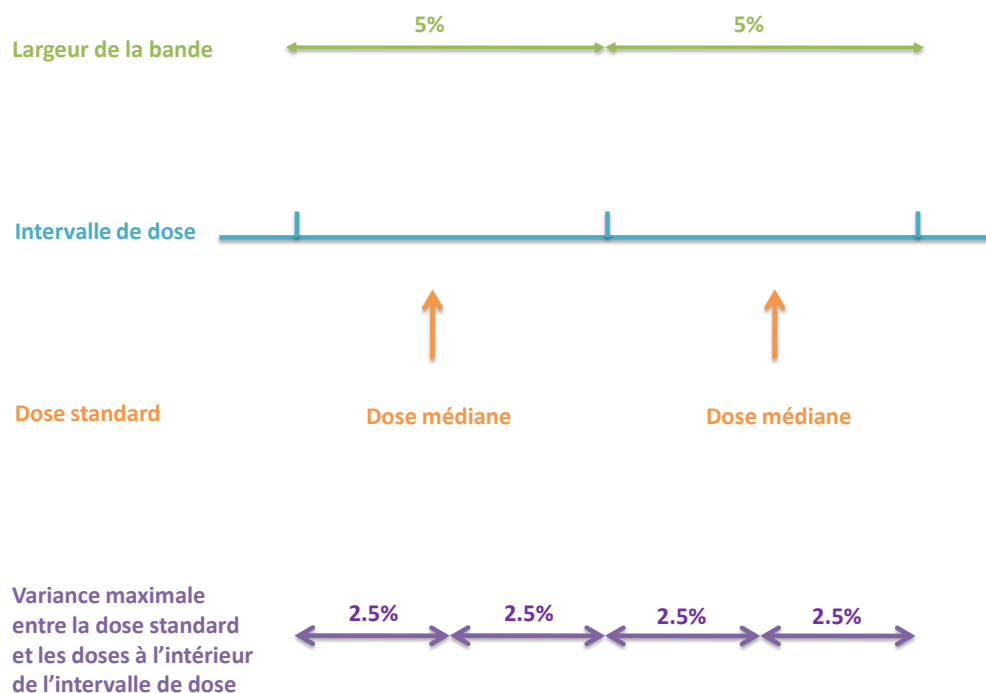


Figure 30 Dose standard en fonction de la dose médiane

Les bénéfices de cette pratique étaient au départ de réduire le temps d'attente pour les patients (les doses standards peuvent être préparées à l'avance), d'augmenter les capacités de production des chimiothérapies pour la pharmacie (passage à une production en série), de permettre d'externaliser la production et d'éviter le gaspillage.

Dans notre contexte, le but prioritaire serait d'améliorer la fiabilité et la sécurité des préparations, grâce à la mise en place d'un contrôle-qualité analytique et d'augmenter la possibilité de planification des préparations pour éviter aux opérateurs de faire des préparations en urgence.

5.3.1.4 Analyses selon le contexte clinique

Le choix des préparations de notre étude a été pensé pour se mettre dans les situations les plus à risque lors de la préparation de chimiothérapies et répondre aux contraintes de précision d'analyse du laboratoire contrôle-qualité.

Il est important de se demander si ces conditions d'étude correspondent aussi à la réalité du terrain. Une analyse de 129 préparations (120 poches et 9 seringues) faites sur deux jours aux HUG nous permet de répondre à cette question (Cf.

Tableau 18).

Tableau 18 Répartition des préparations en fonction du ratio volume de principe actif sur volume de diluant

Ratio volume	>0.012 et<0.112	>0.112 et<0.119	≥0.119 et<0.124	≥0.124 et<0.232	≥0.232 et<0.268	≥0.268 et<0.365	≥0.365 et<0.843	≥0.843 et<1.183	>1.183	-	total
Nombre de préparations de l'étude	0	54	55	54	55	55	55	55	55		438
Nombre de préparation	40	1	1	20	8	27	20	3	3	6	129
Pourcentage (%)	31.01	0.78	0.78	15.50	6.20	20.93	15.50	2.33	2.33	4.65	100.00
Pourcentage cumulé	31.78	31.78	32.56	48.06	54.26	75.19	90.69	93.02	95.35	100.00	

Après répartitions des 129 préparations sélectionnées au hasard de la pratique, on peut voir dans le tableau 12 que 70% des préparations expérimentales choisies pour l'étude correspondent bien aux panels des ratios volumes de principes actifs sur volumes de diluants des préparations réalisées à l'unité de reconstitution des chimiothérapies des HUG. Pour 31% d'entre elles environ, le ratio volume de principe actif sur volume de diluant a été sous-évalué. Mais cela ne remet nullement en cause l'étude et renforce l'importance du résultat sur la diminution de la précision des doses en fonction de la diminution du ratio volume.

Cependant, seules 3 préparations sur les 129 étudiées ont un volume de principe actif avec un poids inférieur à 1.2 g, poids qui correspond à la limite des capacités de contrôle gravimétrique du logiciel CATO™. Or dans notre étude la moitié des préparations sont dans cette situation (219 préparations). Ceci constitue un biais majeur de notre étude. Il relativise le manque de précision obtenue avec logiciel gravimétrique d'aide à la préparation, bien qu'aucune corrélation statistique significative n'ait été démontrée entre volume de principe actif et l'imprécision de dose.

5.4 Biais de l'étude

Notre étude comporte un certain nombre de biais, essentiellement liés à l'environnement de simulation qui a été choisi pour la réaliser.

5.4.1 Biais des préparations

Les biais sont essentiellement la quantité de préparations réalisées et la simplicité des préparations, qui, pour des raisons de précisions de mesure analytique et de facilité de manipulation, ne sont pas de vraies chimiothérapies :

- la reconstitution des solutions mère ne se fait pas par la solubilisation d'une poudre par un solvant mais par dilution d'une solution liquide concentrée en ajoutant un diluant.
- les différentes solutions n'avaient pas des viscosités différentes et étaient toutes très solubles ce qui ne reflète pas la complexité des différents produits utilisés pour les préparations de chimiothérapies, même si l'on s'est placé dans les conditions les plus difficiles et les plus réalistes de manipulation.

- les préparations réalisées dans l'unité de reconstitution des chimiothérapies sont plutôt des poches que des seringues, les volumes préparés de principe actif et de diluant sont plus importants dans la réalité que dans l'étude. Par conséquent on peut se demander si cela ne crée pas un biais sur la précision ; encore que l'on a vu que la corrélation se faisait non pas au niveau du volume de principe actif et ou de diluant mais sur le ratio des deux.

5.4.2 Biais de méthodes

Toutes les solutions mères pour réaliser les préparations ont été rentrées en même temps dans l'isolateur pour se rapprocher de la pratique la plus rencontrée dans les hôpitaux actuellement. Mais il ne s'agit pas de la procédure habituelle aux HUG, où l'on ne doit rentrer dans l'isolateur que le matériel nécessaire à une seule préparation. Les préparations étaient aussi très ressemblantes, ce qui pouvait favoriser les erreurs de sélection. Cela a pu contribuer à des erreurs supplémentaires par les opérateurs qui n'avaient pas l'habitude d'une telle pratique.

5.4.2.1 Biais d'analyse

L'analyse a été réalisée en mesurant les concentrations et non la dose des préparations. Les volumes finaux ont été vérifiés visuellement par le laboratoire mais n'a pas fait l'objet d'une mesure précise.

6 Chapitre VI

Conclusions

et

perspectives

Pour conclure, notre étude a permis de comparer deux méthodes de sécurisation du processus de reconstitution des chimiothérapies à savoir le double contrôle visuel et le contrôle gravimétrique, par rapport à une méthode de référence basée sur l'autocontrôle par l'opérateur.

Elle nous a permis de voir que le double contrôle visuel n'est pas parfait. Il permet de limiter le nombre d'erreur majeur mais n'apporte rien en termes de précision de dose. Il nécessite la disponibilité d'une personne supplémentaire, ce qui est contraignant.

Dans notre expérience, le contrôle gravimétrique a assuré une sécurité maximale en supprimant toutes les erreurs majeures. Cependant, il ne parvient pas à assurer une précision de dose inférieure à 5% d'erreurs sur plus de 50% des préparations. Ce résultat est à relativiser et à confirmer car la majorité de ces préparations avait un volume de principe actif inférieur à la limite de capacité de contrôle gravimétrique du logiciel CATO™, ce qui n'est pas le cas dans la réalité.

Les éléments clés sur lesquels il faut intervenir pour gagner en précision sont :

- la formation des préparateurs, qui ont un impact significatif sur la précision de dose,
- l'amélioration de l'algorithme de contrôle gravimétrique pour les préparations ayant un petit volume de principe actif dans un grand volume de diluant.

En parallèle, les résultats de cette étude nous amènent à nous interroger sur l'utilité d'avoir des préparations avec une grande précision de dose. La stratégie de mise en place des préparations à dose standard ne serait-elle pas un meilleur moyen d'obtenir une meilleure qualité et sécurité des préparations de chimiothérapie. La littérature va en ce sens tant du point de vue pharmacocinétique et que de la sécurisation du processus de fabrication. Selon Bao Gao, pour avoir une meilleure adaptation de la dose, une approche par des gammes de doses standards fixes serait une meilleure solution en comparaison au calcul approximatif de la dose en fonction de la surface corporelle de l'individu. En outre il a été démontré dans^{60,61} que la préparation de dose standard permettait une meilleure anticipation de la production et donc une meilleure précision et sécurité pour la fabrication des chimiothérapies. Il serait ainsi intéressant de vérifier cette hypothèse par une nouvelle étude.

Elle consisterait en:

- le choix de molécules standardisables et suffisamment stable pour permettre une préparation anticipée
- le choix de doses fixes pour des intervalles de dose théorique calculée en collaboration avec l'équipe médical
- Le design et la mise en place d'une étude testant l'efficacité en clinique des doses fixe de chimiothérapie par rapport à la pratique habituelle de l'utilisation de dose déterminée en fonction de la surface corporelle.

Au cours de l'introduction, nous avons vu qu'il manquait dans les processus de sécurisation des productions de chimiothérapie un algorithme concernant l'adaptation des doses en fonction du choix de la thérapie et des co-médications. La mise en place d'un tel algorithme même si elle est complexe et souvent difficile pourrait être intéressante pour la suite de ce travail. On pourrait même imaginer la coupler avec la réflexion sur la mise en place de dose standard fixe.

Enfin, une autre voie de développement de l'étude qui serait à ne pas négliger serait l'amélioration de la formation des opérateurs et du logiciel gravimétrique d'aide à la préparation de

chimiothérapie. Il s'agirait d'améliorer la précision de dose en définissant les gestes techniques permettant une meilleure précision et en améliorant la précision du contrôle de pesée de CATO™. Elle se ferait là encore en plusieurs étapes :

- Identification des gestes techniques permettant une meilleure précision de dose et formation des opérateurs à ces gestes avec analyse et correction par vidéo
- identification des facteurs qui met en difficulté la précision de dose du logiciel
 - o s'il s'agit d'une erreur logicielle : définition et mise en place des mesures correctrices en collaboration avec l'équipe conceptrice du logiciel
 - o S'il s'agit d'une mauvaise utilisation de l'opérateur : amélioration de l'ergonomie du logiciel et de la formation de l'opérateur sur le logiciel

Il serait utile certainement dans ce cadre de refaire une nouvelle étude utilisant la même méthode mais en faisant varier d'autres paramètres pour assurer l'identification de tous les facteurs qui mettrait en difficulté le logiciel et de multiplier le nombre de préparation pour identifier par vidéo les mauvais et bon geste techniques assurant une meilleure précision dans la dose.

- amélioration de l'algorithme pour le contrôle de pesée de volume de poids inférieur à 1.2g.

Bibliographie

1. Pelus E, Dellanegra M, Charlety D, Magnin N, Petit N, I. M: Unité de préparation centralisée des cytotoxiques : de la mise en place à l'assurance qualité. *J Pharm Clin* 1998 17: 5
2. Ritter H, Trissel LA, Anderson RW, Moyer LM, Morales JS: Electronic balance as quality assurance for cytotoxic drug admixtures. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 2318-20
3. Basuyau F, P. B: Comparaison de deux mesures physiques rapides pour le contrôle de la dose des préparations injectables de médicaments anticancéreux avant administration : application au 5-fluorouracile. *J Pharm Clin* 2000 2000; 19: 3
4. Bourget P, Paci A, Rey JB, Mercier L, S. D: Contribution of high-performance thin-layer chromatography to a pharmaceutical quality assurance programme in a hospital chemotherapy manufacturing unit. *Eur J Pharm Biopharm* 2003; 56: 445
5. Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR: Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979; 1: 1250-1
6. Favier B, Gilles L, Desage M, Latour JF: [Analysis of cyclophosphamide in the urine of antineoplastic drugs handlers]. *Bull Cancer* 2003; 90: 905-9
7. Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*; 144: 646-74
8. Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70
9. Handbook of applied therapeutics, 7th ed. Edition. Philadelphia :, Lippincott Williams & Wilkins, 2002
10. Kasper DL, Harrison TR: Harrison's principles of internal medicine. New York, McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2005
11. Al-Hajj M, Clarke MF: Self-renewal and solid tumor stem cells. *Oncogene* 2004; 23: 7274-82
12. Kostakoglu L: Variables Involved in Measuring Cancer Response to Treatment. *PET Clinics* 2008; 3: 13-36
13. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431-9
14. Lorigan P, Woll PJ, O'Brien ME, Ashcroft LF, Sampson MR, Thatcher N: Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 666-74
15. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, Moore A, Ellerton JA, Norton L, Ferree CR, et al.: Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1253-9
16. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB, Jr., Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N, DeCillis A, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV: Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2483-93
17. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4224-37

18. Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P: Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 1993; 16: 223-8
19. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z: Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 297-306
20. Ferrero G, Donadio M: La chimiothérapie dans la phase palliative de la maladie oncologique: une question ouverte d'ordre éthique et médical *Revue internationale de soins palliatifs* 2001; 16: 21-23
21. Skipper HE, Schabel FM, Jr., Wilcox WS: Experimental Evaluation of Potential Anticancer Agents. Xiii. on the Criteria and Kinetics Associated with "Curability" of Experimental Leukemia. *Cancer Chemother Rep* 1964; 35: 1-111
22. Goldie JH, Coldman AJ: A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1727-33
23. Goldie JH, Coldman AJ: Quantitative model for multiple levels of drug resistance in clinical tumors. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 923-31
24. Norton L: A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res* 1988; 48: 7067-71
25. Norton L, Simon R: Tumor size, sensitivity to therapy, and design of treatment schedules. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 1307-17
26. Norton L, Simon R: The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 163-9
27. Hryniuk WM, Figueredo A, Goodyear M: Applications of dose intensity to problems in chemotherapy of breast and colorectal cancer. *Semin Oncol* 1987; 14: 3-11
28. Lau PM, Stewart K, Dooley M: The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you? *Support Care Cancer* 2004; 12: 626-33
29. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, Colan SD, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Gelber RD, Sallan SE: The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351: 145-53
30. Birtle AJ: Anthracyclines and cardiotoxicity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000; 12: 146-52
31. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM: Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749-54
32. Llopis-Salvia P, Sarrío-Montes G, Garcia-Llopis P, Bargues-Ruiz A: Chemotherapy dose intensity reductions due to adverse drug reactions in an oncology outpatient setting. *J Oncol Pharm Pract*; 16: 256-61
33. To Err Is Human: Building a Safer Health System, The National Academies Press, 2000
34. Womer RB, Tracy E, Soo-Hoo W, Bickert B, DiTaranto S, Barnsteiner JH: Multidisciplinary systems approach to chemotherapy safety: rebuilding processes and holding the gains. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4705-12
35. Anacleto TA, Perini E, Rosa MB, Cesar CC: Medication errors and drug-dispensing systems in a hospital pharmacy. *Clinics (Sao Paulo)* 2005; 60: 325-32
36. Phillips J, Beam S, Brinker A, Holquist C, Honig P, Lee LY, Pamer C: Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1835-41
37. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R, et al.: Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *Jama* 1995; 274: 29-34

38. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP: Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *Jama* 1997; 277: 301-6
39. Muller T: Typical medication errors in oncology: analysis and prevention strategies. *Onkologie* 2003; 26: 539-44
40. Ford CD, Killebrew J, Fugitt P, Jacobsen J, Prystas EM: Study of medication errors on a community hospital oncology ward. *J Oncol Pract* 2006; 2: 149-54
41. Escoms MC, Cabanas MJ, Oliveras M, Hidalgo E, Barroso C: Errors evolution and analysis in antineoplastic drug preparation during one year. *Pharm World Sci* 1996; 18: 178-81
42. Krahenbuhl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krahenbuhl S: Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf* 2007; 30: 379-407
43. Flynn EA, Pearson RE, Barker KN: Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 904-12
44. Lustig A: Medication error prevention by pharmacists--an Israeli solution. *Pharm World Sci* 2000; 22: 21-5
45. Pichon R, Zelger GL, Wacker P, Vodoz AL, Humbert J: Analysis and quantification of prescribing and transcription errors in a paediatric oncology service. *Pharm World Sci* 2002; 24: 12-5
46. Crane M: Who caused this tragic medication mistake? *Med Econ* 2001; 78: 49-50, 55-6, 62-3
47. Fischer DS, Alfano S, Knobf MT, Donovan C, Beaulieu N: Improving the cancer chemotherapy use process. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3148-55
48. Lesar TS, Lomaestro BM, Pohl H: Medication-prescribing errors in a teaching hospital. A 9-year experience. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1569-76
49. Reason J: Human error: models and management. *BMJ* 2000; 320: 768-70
50. France DJ, Cartwright J, Jones V, Thompson V, Whitlock JA: Improving pediatric chemotherapy safety through voluntary incident reporting: lessons from the field. *J Pediatr Oncol Nurs* 2004; 21: 200-6
51. DesRoches P: Cytotoxic drug handlers--monitoring in the occupational health setting. *Aaohn J* 2003; 51: 106-8
52. Bonan B, Martelli N, Berhoun M, Maestroni ML, Havard L, Prognon P: The application of hazard analysis and critical control points and risk management in the preparation of anti-cancer drugs. *Int J Qual Health Care* 2009; 21: 44-50
53. Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, Sadeghipour F, Bigler L, Mach N: Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. *Int J Qual Health Care* 2006; 18: 9-16
54. McDowell SE, Mt-Isa S, Ashby D, Ferner RE: Where errors occur in the preparation and administration of intravenous medicines: a systematic review and Bayesian analysis. *Qual Saf Health Care*; 19: 341-5
55. Bateman R, Donyai P: Errors associated with the preparation of aseptic products in UK hospital pharmacies: lessons from the national aseptic error reporting scheme. *Qual Saf Health Care*; 19: e29
56. Schulmeister L: Chemotherapy medication errors: descriptions, severity, and contributing factors. *Oncol Nurs Forum* 1999; 26: 1033-42
57. Limat S, Drouhin JP, Demesmay K, Tissot E, Jacquet M, Woronoff-Lemsi MC: Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. *Pharm World Sci* 2001; 23: 102-6
58. ASHP guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 1648-68

59. Spahni S, Lovis C, Ackermann M, Mach N, Bonnabry P, Geissbuhler A: Securing chemotherapies: fabrication, prescription, administration and complete traceability. *Stud Health Technol Inform* 2007; 129: 953-7
60. Gao B, Klumpen HJ, Gurney H: Dose calculation of anticancer drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 1307-19
61. Chatelut E, White-Koning ML, Mathijssen RH, Puisset F, Baker SD, Sparreboom A: Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *Br J Cancer*; 107: 1100-6
62. Felici A, Verweij J, Sparreboom A: Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1677-84
63. Gurney H: Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2590-611
64. de Chaisemartin L, Loriot MA: [Pharmacogenetics of anticancer drugs]. *Pathol Biol (Paris)* 2005; 53: 116-24
65. Kaestner SA, Sewell GJ: Chemotherapy dosing part II: alternative approaches and future prospects. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19: 99-107
66. Kaestner SA, Sewell GJ: Chemotherapy dosing part I: scientific basis for current practice and use of body surface area. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19: 23-37
67. Kaestner SA, Sewell GJ: A national survey investigating UK prescribers' opinions on chemotherapy dosing and 'dose-banding'. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009; 21: 320-8
68. Plumridge RJ, Sewell GJ: Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1760-4
69. Pouliquen AL, Escalup L, Jourdan N, Cottu P, Faure P, Madelaine-Chambrin I: Dose standardisation of anticancer drugs. *Int J Clin Pharm*; 33: 221-8
70. Dehmelt C, Braune SA, Kreyman G, Baehr M, Langebrake C, Hilgarth H, Nierhaus A, Dartsch DC, Kluge S: Do centrally pre-prepared solutions achieve more reliable drug concentrations than solutions prepared on the ward? *Intensive Care Med*; 37: 1311-6
71. De Giorgi I, Rudaz S, Fleury-Souverain S, Fonzo-Christe C, P. B: Experimental assessment of the best preparation technique to withdraw accurately and precisely low volumes of solution with a syringe. *Am J Health Syst Pharm* 2009 (soumis)

ATTENTION: RETRANSCRIPTION ORDONNANCE PAPIER

LIDOCAINE


 PHARMACIE Anonyme 01-01-1960
 90000000

 Ormed 08
 Bip:

J1 29.03.2012 19:00 F-CYT/12-7555 0-GM inconnu inconnu

LIDOCAINE 159 mg	NaCl 0.9%	INTRA VEINEUX
	Seringue	Durée: 13 min
	Volume final: 12,5 ml	

Nb	Produit	Conc.	Matériel
1	Lido 1200mg=2ml	60 mg/ml	1 Aiguille rose
1	Eau distillée 20 ml		2 Seringue
1	NaCl 0.9% 20 ml		
1	Cytosafe filtre		

Mode opératoire

Diluer en prélevant la totalité du solvant (cytosafe) 1 * [Lido 1200mg=2ml + Eau distillée 8 ml]

Prélever (cytosafe) Lido 2ml 2,7 ml

 Ajouter. NaCl 0.9% ad 12,5 ml
 Volume final: 12,5 ml

 Stabilité : 24 heure(s)
 A température ambiante

 Remarques :
INCOMPATIBLE dans le Glucose 5%.

Version 1 : validé le par et

