

UNIVERSITE DE GENEVE

Section des Sciences Pharmaceutiques

FACULTE DES SCIENCES

Professeur Pascal Bonnabry

Contribution à la sécurisation du processus de préparation des médicaments en anesthésiologie

THESE

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur ès sciences, mention sciences pharmaceutiques

par

Cyril Stucki

de

Vernier GE (CH)
Oberurnen GL (CH)

Thèse N° 4220

GENEVE

Centre d'édition des Hôpitaux Universitaires de Genève

2010

UNIVERSITE DE GENEVE

Section des Sciences Pharmaceutiques

FACULTE DES SCIENCES

Professeur Pascal Bonnabry

Contribution à la sécurisation du processus de préparation des médicaments en anesthésiologie

THESE

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur ès sciences, mention sciences pharmaceutiques

par

Cyril Stucki

de

Vernier GE (CH)
Oberurnen GL (CH)

Thèse N° 4220

GENEVE

Centre d'édition des Hôpitaux Universitaires de Genève

2010



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DES SCIENCES

**Doctorat ès sciences
Mention sciences pharmaceutiques**

Thèse de *Monsieur Cyril Antoine STUCKI*

intitulée :

**"Contribution à la sécurisation du processus de préparation
des médicaments en anesthésiologie"**

La Faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs P. BONNABRY, professeur associé et directeur de thèse (Section des sciences pharmaceutiques – Service de pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève), A. PANNATIER, professeur associé et co-directeur de thèse (Section des sciences pharmaceutiques – Service de pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois), Madame A.-M. SAUTTER, docteure (Service de pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève), Messieurs J.-D. HECQ, docteur (Université catholique de Louvain – Centre de pharmacie clinique - Yvoir, Belgique), et F. CLERGUE, professeur (Hôpitaux Universitaires de Genève – Service d'anesthésiologie - Département d'anesthésiologie, pharmacologie et soins intensifs – Genève, Suisse), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 17 mai 2010

Thèse - 4220 -


Le Doyen, Jean-Marc TRISCONE

Remerciements

Avant de livrer le résultat de ces longs mois de travail, je tiens à remercier, sincèrement et de tout cœur, toutes les personnes qui ont rendu ce travail possible. Je remercie ici particulièrement :

Mes superviseurs directs la Dr Anna-Maria Sautter pharmacienne spécialisée en assistance pharmaceutique et le Professeur Pascal Bonnabry, pharmacien-chef de la pharmacie des Hôpitaux Universitaire de Genève, pour le temps qu'ils m'ont accordé, la patience dont ils ont fait preuve et la confiance qu'ils m'ont démontrée. De manière générale, je les remercie infiniment pour leur inestimable contribution à ma formation académique et personnelle ;

Le Professeur François Clergue, médecin-chef du Service d'anesthésiologie des HUG, le Dr Jean-Daniel Hecq, pharmacien-chef des Cliniques Universitaires UCL de Mont-Godinne, le Professeur André Pannatier, pharmacien-chef au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois , le Professeur Pierre-Alain Carrupt, président de l'école de pharmacie Genève-Lausanne, d'avoir accepté de faire partie du jury de thèse ;

Les collègues de la commission du médicament pour leurs idées, leurs disponibilités, leurs questions et leurs réponses;

La Dr Adriana Wolff, médecin-adjoint du Service d'anesthésiologie des HUG et présidente de la cellule des médicaments, pour sa disponibilité, ses conseils et son implication au travers de l'ensemble de ces projets ;

La Dr Nicoline Kooger, ex-présidente de la cellule des médicaments, qui a débuté ce projet avec moi, pour ses conseils et son encadrement ;

Tous les anesthésistes (infirmiers et médecins), qui ont participé à mes travaux, pour leur accueil chaleureux et leur coopération dans mes études ;

Toutes les aides-soignantes et infirmières avec lesquelles j'ai collaboré, pour leur aide, leur rigueur et leur efficacité dans la récolte des médicaments ;

La Dr Sandrine Fleury-Souverain, responsable du Laboratoire de contrôle qualité de la pharmacie des HUG, Mme Susanne Nussbaumer, doctorante et leurs collègues pour leurs nombreux conseils aussi bien scientifiques que techniques ;

La Dr Florence Delie, Maître d'enseignement et de recherche au Laboratoire de pharmacie galénique de la faculté de pharmacie de l'Université de Genève pour ces précieuses recommandations en matière de galénique pharmaceutique ;

Tous mes collègues de l'assistance pharmaceutique, du secteur achat distribution et de la production pour leur chaleureux soutien ;

Le Dr Farshid Sadeghipour pour sa contribution à ma culture et formation personnelle ;

Tous mes collègues et amis DESS et MAS pour leur soutien sans faille ;

Mes parents, mon frère et ma belle famille pour leurs aides multiples et leurs encouragements ;

Et enfin, un tout GRAND MERCI à ma famille et tout particulièrement à ma compagne Giuseppina qui m'a supporté, soutenu et aimé tout au long de ce travail. Je remercie également mes fils, Jérémy et Maxime pour leur affection et surtout pour avoir su supporter l'indisponibilité de leur Papa pendant de nombreux et longs week-ends.

Communications scientifiques

Publications

Articles de la thèse :

Stucki C, Fleury-Souverain S, Sautter AM, Sadeghipour F, Bonnabry P: Development of ready-to-use ketamine hydrochloride syringes for safe use in post-operative pain. EJHP Science 2008; 14: 14-18

Stucki C, Sautter AM, Favet J, Bonnabry P: Microbial contamination of syringes during preparation: the direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality. Am J Health Syst Pharm 2009; 66: 2032-6

Lien : http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/publications/stucki_ajhsp09.pdf

Stucki C, Sautter AM, Wolff A, Fleury-Souverain S, Bonnabry P: Multifacet assessment of safety in drug preparation in anaesthesiology. Anesthesiology (article soumis en janvier 2010)

Stucki C, Nussbaumer S, Fleury-Souverain S, Sautter AM, Sadeghipour F, Bonnabry P: Development of ready-to-use succinylcholine dihydrochloride syringes for safe use in general anesthesia. EJHP Science (article soumis en janvier 2010)

Stucki C, Sautter AM, Bonnabry P : Physical compatibility of the propofol emulsion with 32 drugs used in anaesthesiology. AJHP (article soumis en février 2010)

Communications orales:

Stucki C, Contribution to safety in the drug preparation process in anaesthesiology. Journée des doctorants EPGL Archamps juin 2008

Stucki C, Evaluation du risque de contamination microbiologique du matériel à usage unique après désinfection GERPAC, Giens Octobre 2008

Stucki C, Bernardi L, Garnerin P, Bonnabry P : Identification des médicaments injectables et risque d'erreurs : état des lieux GSASA Lucerne Novembre 2008

Stucki C, Stabilité physico-chimique des anticancéreux. Enseignement coordonné – Anticancéreux Chimio-prévention EPGL cours universitaire de 3ème année de pharmacie, Genève Novembre 2009

Paquet D et Stucki C, Un bref survol de l'anesthésie par inhalation. Séminaire MAS CHUV Lausanne septembre 2009

Stucki C, Sautter AM, Bonnabry P : Physical compatibility of the propofol emulsion with 32 drugs used in anaesthesiology. Oral communication ESCP-GSASA Geneva novembre 09

Stucki C, Evard T, Martignoni S, Bonnabry P : Ready-to-use syringes:building a decision tool to help select drugs to develop in priority . EAHP Nice Mars 2010

Posters:

Stucki C, De Giorgi I, Sadeghipour F, Bonnabry P : Mise au point d'un protocole de simulation de remplissage aseptique par media fill et validation des opérateurs de production. GSASA, Saint Gall, Novembre 2003

Lien :http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/gsasa03_cs_mediafill.pdf

Stucki C, Ing H, Sadeghipour F, Bonnabry P : Measurement of the particulate load in parenteral nutrition solutions prepared using an MM12 micromacro compounder. EAHP Seville Mars 2004

Lien :http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/eahp04_hi_particules_baxa_cs.pdf

Stucki C, Sautter AM, Kooger N, Bonnabry P : Observation des pratiques et analyse de la qualité des préparations médicamenteuses en anesthésiologie. JFSPH Chalon Mars 2006

Lien :http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/jfsph06_cs_observ_anesthesio.pdf

Stucki C, Griffiths W, Ing H, Fleury-Souverain S, Sautter AM, Sadeghipour F, Bonnabry P : Développement de préparations injectables prêtes à l'emploi (CIVAS) en anesthésiologie. JFSPH Chalon Mars 2006

Lien :http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/jfsph06_cs_civas_anesthesio.pdf

Stucki C, Sautter AM, Favet J, Bonnabry P : Influence de la propreté de l'environnement et de manipulation à risque sur la contamination microbiologique de seringues. JFSPH Lausanne Novembre 2007

Lien :http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/jfsph07_cs_contamination.pdf

Schindler F, Stucki C, Fleury-Souverain S, Sadeghipour F, Bonnabry P : Measurement of the chemical contamination by a cytotoxics formulating machine (CFM). EAHP Maastricht 2008

Lien :http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/eahp08_fs_contamination.pdf

Stucki C, Bernardi L, Garnerin P, Bonnabry P : Identification des médicaments injectables et risque d'erreurs : état des lieux GSASA Lucerne 2008

Lien :http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/gsasa08_cs.pdf

Martignoni S, Evard-Sigris T, Stucki C, Chemin C, Simon J, Bonnabry P : Ready-to-use syringes: Do they have the potential to improve the safety in an intensive care unit and an emergency room? ESCP-GSASA Geneve Novembre 2009

Stucki C, Sautter AM, Bonnabry P : Physical compatibility of the propofol emulsion with 32 drugs used in anaesthesiology. ESCP-GSASA Geneve Novembre 2009

Ackermann M, Bigler-Perrotin L, Mach N, Rollason V, Rochon F, Stucki C, Sadeghipour F, Bonnabry P Extravasation: a retrospective report of 28 analysis

International Workshop, Louvain Mai 2008

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/escp08_pb_extravasation.pdf

Sadeghipour F, Ziewitz C, Ing R, Dobrinas M, Stucki C, Bonnabry P

Validation of operators for chemical contamination during preparation of chemotherapy injectables : 14th EAHP, Barcelona, Mars 2009

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/eahp09_fs.pdf

Stucki C, Evard T, Martignoni S, Bonnabry P : Ready-to-use syringes:building a decision tool to help select drugs to develop in priority . EAHP Nice Mars 2010

Stucki C, Sautter AM, Wolff A, Fleury-Souverain S, Bonnabry P : Accuracy of syringes prepared in anaesthesiology. EAHP Nice Mars 2010

Prix :

Stucki C, Ing H, Sadeghipour F, Bonnabry P : Measurement of the particulate load in parenteral nutrition solutions prepared using an MM12 micromacro compounder. 3ème prix du jury EAHP Seville Mars 2004

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/eahp04_hi_particules_baxa_cs.pdf

Stucki C, Sautter AM, Fleury-Souverain S, Wolff A, Bonnabry P : Accuracy of syringes prepared in anaesthesiology. 1er prix du jury Nice Mars 2010

http://pharmacie.hug-ge.ch/rd/posters/eahp10_cs_syringes.pdf

Avant-propos

La conception de ce travail prend ses racines dans l'activité qu'exerçait la doctoresse Anna-Maria Sautter au sein de la cellule du médicament d'anesthésiologie, entité regroupant un pharmacien et des anesthésistes médecins et infirmiers. Cette pharmacienne hospitalière expérimentée, identifia dans cette structure, des problématiques nécessitant d'être investiguées plus en profondeur et pouvant faire l'objet d'une thèse en pharmacie hospitalière.

Des études récentes montrent que de nombreux patients meurent chaque année dans les hôpitaux suite à des erreurs médicales.

Ces erreurs existent également en anesthésiologie, une spécialité médicale où la notion de risque est très forte en raison de l'influence, profonde et directe de l'anesthésie, une de ses principales activités, sur l'ensemble des processus vitaux des patients.

Le fait, qu'une grande partie des actes médicaux soient effectués par des êtres humains pendant une anesthésie, implique que la notion d'erreur attachée aux défaillances humaines revêt une importance centrale pour cette spécialité médicale.

Les médicaments qui permettent d'induire et de gérer l'anesthésie, sont préparés, tous les jours, avant les interventions chirurgicales par les anesthésistes. Cette préparation, comme tout acte médical, présente également des risques potentiels conséquents.

Ce travail a pour but d'apporter une plus-value dans le domaine de la sécurité en anesthésiologie. Il s'attachera principalement, à améliorer la préparation des médicaments mais également, pour une part minoritaire de ce travail, à améliorer l'administration des médicaments.

Résumé du travail de thèse

La première étape de cette thèse a été de faire l'état des lieux en construisant une étude de type audit dans les sas d'anesthésie. De cette étude, plusieurs sujets méritant d'être analysés plus en détails en ont découlé, ceci, notamment en raison des potentiels de risque qu'ils étaient susceptibles de faire courir aux patients. Ces sujets se regroupaient autour de deux thèmes principaux, la qualité aseptique des préparations et la précision du dosage final des médicaments préparés.

Pour affiner la problématique de l'asepsie lors de la préparation, une étude sur les contaminations dans les préparations issues du quotidien des anesthésistes a été menée. De ce travail est ressorti que les préparations étaient contaminées à la hauteur de 0.5 % par des microbes et d'environ un tiers par des particules (de taille et de nombre acceptable au regard des normes édictées par la pharmacopée européenne 6).

Pour bien comprendre l'impact des manipulations à risque identifiées dans la partie audit de ce travail, une étude utilisant la méthodologie des « media-fill » (remplissage d'unités par du bouillon de culture) a été développé. Cette étude a montré que les manipulations les plus à risque étaient les manipulations qui entraînaient un contact avec, soit un objet, soit les doigts de la personne préparant le médicament. D'autres manipulations comme le fait d'aspirer de l'air contaminé dans une seringue ou le fait de laisser une seringue non bouchonnée dans un air contaminé n'ont pas été identifiées « à risque », contrairement à ce qui aurait pu être pensé au préalable. Cette étude a également montré que les environnements contrôlés sont moins à risque en ce qui concerne les contaminations microbiennes dans les préparations.

Le dosage final des médicaments préparés par les anesthésistes, étant un sujet ayant été relevé comme pouvant présenter des risques lors de l'audit, une étude a été menée pour déterminer le dosage réel des seringues préparées tous les jours par les anesthésistes. Cette étude a permis de mettre en lumière le fait que 71 % des préparations se trouvaient effectivement dans les limites tolérées par la

pharmacopée européenne (10 % de tolérance par rapport au dosage ciblé), mais que les 29 % restants se situaient au-delà de ces limites, avec un 4 % des seringues dosées au double de la concentration ciblée.

Au vu des informations fournies par ces quelques études, il a été décidé pour amener une réponse efficace et donc de réduire les risques dans ce processus de préparation des médicaments, de mettre au point et de produire deux seringues prêtes à l'emploi.

La première molécule choisie, la kétamine, a été sélectionnée à la suite de plusieurs cas rapportés de fausses dilutions dans la salle de réveil de notre hôpital.

La seconde molécule, le suxamethonium, a été choisie car cette molécule est un médicament d'urgence, connu dans la littérature pour être une source d'erreur lors de la préparation. Pour mener à bien l'élaboration de ces deux médicaments, il a fallu mener deux études de stabilité s'échelonnant sur une année. La stabilité retenue de ces deux études a été d'une année à température ambiante pour la seringue prête à l'emploi de kétamine et de 9 mois à 4°C pour la seringue de suxamethonium.

En parallèle de l'ensemble de ces études, une analyse a été menée sur les incompatibilités pouvant déstabiliser l'émulsion de propofol lors de son administration conjointe avec différents médicaments injectables. Celle-ci a permis d'identifier sur 32 médicaments testés, 8 incompatibles, 11 probablement incompatibles, 8 probablement compatibles, et 5 compatibles. Il a également été mis en lumière le fait que le propofol est incompatible avec les médicaments fortement acides.

Ce manuscrit débute par la présentation d'éléments de théorie permettant de faire le point sur l'état de la littérature des différents sujets de cette thèse.

Celle-ci est suivie, par une partie résumant les différents sujets composants ce travail. Ensuite, les 5 articles soumis dans différents journaux (dont 2 déjà publiés) qui synthétisent l'ensemble de ce travail de thèse sont présentés l'un à la suite de l'autre. Et finalement, ce manuscrit se termine par une partie conclusion et perspectives générales.

Abréviations

Adverse Drug Event (Événement indésirable médicamenteux)
ADR Adverse Drug Reaction (Effet indésirable médicamenteux)
AMDEC Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leurs Criticités
Amp Ampoule
AP-HP Assistance publique - Hôpitaux de Paris
ASHP American Society of Hospital Pharmacists
ASA American Society of Anesthesiology
BPF Bonnes Pratiques de Fabrications = GMP
CASO Trypticase soja =bouillon aux peptones de caséine et de farine de soja
CHUV Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CIVAS Centralized Intravenous Additives Service
CS Compendium Suisse des Médicaments
CV Coefficient de Variation
DCI Dénomination Commune Internationale
DS Déviation Standard
ECT électroconvulsivothérapie
ED50 effective dose 50 est la dose qui produit une réponse chez 50% des gens
FDA Food and Drug Administration
FioI Fiole
GABA Acide Gamma-Amino Butyrique
GMP Good Manufacturing Practice
HACCP Hazard Analysis Critical Control Point
Hg mercure
HUG Hôpitaux Universitaires de Genève
ICH International Conference on Harmonisation
Im Intra-musculaire
Inj Injection
IRM Imagerie par résonance magnétique
It Intrathécal
IV Intraveineux
ISO International Organization for Standardization

JCAHO The Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations
kg kilogramme
Litt Littérature
LPTH Loi fédérale sur les Produits Thérapeutiques
MAC Minimum Alveolar Concentration
mcg microgramme = μg
MD Mode de Défaillance
ME Medication Error (Erreur médicamenteuse)
mg milligramme
mm millimètre
MDD mean droplet diameter
NA Non applicable
NIH National Institutes of Health
NMDA acide N-méthyl-D-aspartique
n.s. Non significatif
Obs Observation
OMS Organisation Mondiale de la Santé
PCP phencyclidine
PFAT₅ le pourcentage de volume de diamètre de globule de taille > 5 μm
Ph Pharmacie
PIC Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation
pKA constante d'équilibre qui caractérise l'état d'équilibre d'une réaction chimique
SFAR Société Française d'Anesthésie et Réanimation
SFSTP Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques
SI Soins Intensifs
Sol Solution
SOP Standard operating procedure
ss-cut Sous-cutané
THIO = bouillon au Thioglycolate
 μg microgramme
US Unité de soins
USA United States of America
USP United States Pharmacopoeia

*« Knowledge and error flow from the same mental sources, only success can tell one
from the other »*

Dr Ernest Mach 1905

*“that the problem in medical errors is not bad people in health care—it is that good
people are working in bad systems that need to be made safer”*

To Err is Human. Washington, DC: The National Academies Press

*„Although anaesthesiology has made important strides in improving patient safety,
there is still a long way to go”*
*„The glass of patient safety in anaesthesiology, however, although fuller than in other
healthcare fields, is only half full”*

Dr David M Gaba Director of Patient Safety Center of inquiry

Table des matières

Communications scientifiques	7
Avant-propos	11
Abréviations	15
Table des matières	19
1 Eléments de Théorie	25
1.1 Historique de l'anesthésie [1-2]	25
1.1.1 L'anesthésie à travers l'histoire	25
1.1.2 Le début des gaz et des vapeurs d'anesthésiques.....	29
1.1.3 Les anesthésiques intraveineux.....	33
1.1.4 Les premiers anesthésiques locaux.....	34
1.1.5 Histoire de la pratique anesthésique	34
1.2 Eléments de théorie autour de l'Anesthésiologie.....	36
1.2.1 L'Anesthésiologie	36
1.2.2 L'Anesthésie générale.....	36
1.2.3 L'anesthésie régionale	37
1.2.4 Les Anesthésiques et leurs pharmacologie	39
1.2.5 Les Anesthésiologistes / Anesthésistes	66
1.3 Risques et erreurs en anesthésiologie	67
1.3.1 Introduction.....	67
1.3.2 Les risques en anesthésiologie	67
1.3.3 L'erreur médicamenteuse	81
1.3.4 L'erreur médicamenteuse en anesthésiologie	92
1.3.5 Recommandations pour contrer l'erreur médicamenteuse.....	118
1.4 Administration de médicaments incompatibles sur une même voie : le cas du propofol.....	125
1.4.1 Chimie du propofol.....	125
1.4.2 Forme galénique du propofol.....	126
1.4.3 Les émulsions.....	126
1.4.4 Les émulsions lipidiques injectables	130
1.4.5 Incompatibilité du propofol avec d'autres médicaments.....	134
1.4.6 Toxicité clinique des globules de grandes tailles sur la physiologie humaine	136

1.5	La sécurité en anesthésiologie.....	138
1.5.1	L'anesthésiologie et la sécurité	138
1.5.2	Évolution de l'anesthésiologie vers la sécurité	139
1.5.3	Analyse rétrospective d'un événement critique ou d'un résultat défavorable.....	142
1.6	Apport de la pharmacie hospitalière à la sécurisation du processus médicamenteux en anesthésiologie	144
1.6.1	L'assistance pharmaceutique dans une perspective de sécurisation du processus médicamenteux	144
1.6.2	La production hospitalière au service de la sécurisation du processus médicamenteux.....	145
1.6.3	Développement de médicaments injectables prêts à l'emploi (CIVAS) par les pharmacies hospitalières	149
1.7	Synthèse	159
1.8	Bibliographie	162
2	Résumé de thèse.....	177
2.1	Introduction	177
2.2	Objectifs et structure de la thèse	179
2.3	Observation des pratiques de préparation des médicaments en anesthésiologie	182
2.3.1	But	182
2.3.2	Méthode	182
2.3.3	Résultats	182
2.3.4	Conclusions	184
2.4	Etude de la contamination microbiologique et particulière dans les préparations en anesthésiologie	186
2.4.1	But	186
2.4.2	Méthode	186
2.4.3	Résultats	187
2.4.4	Conclusions	187
2.5	Etude sur le dosage des principes actifs dans les préparations en anesthésiologie	189
2.5.1	But	189
2.5.2	Méthode	189
2.5.3	Résultats	190

2.5.4	Conclusions	192
2.6	L'influence des manipulations à risques dans différents environnements sur la contamination microbiologique	195
2.6.1	But	195
2.6.2	Méthode	195
2.6.3	Résultats	197
2.6.4	Conclusions	198
2.7	Mise au point de deux seringues prêtes à l'emploi (CIVAS) de kétamine et de suxamethonium	199
2.7.1	But	199
2.7.2	Méthode	200
2.7.3	Résultats	203
2.7.4	Conclusion.....	206
2.8	Compatibilité physique du propofol avec 32 médicaments.....	208
2.8.1	But	208
2.8.2	Méthode	208
2.8.3	Résultats	210
2.8.4	Conclusions	211
2.9	Conclusions et perspectives de la thèse	212
2.9.1	Conclusions	212
2.9.2	Perspectives	214
3	Multifacet assessment of safety in drug preparation in anaesthesiology	215
4	Microbial contamination of syringes during preparation: The direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality	241
5	Development of ready-to-use ketamine hydrochloride syringes for safe use in post-operative pain	249
6	Development of ready-to-use succinylcholine dihydrochloride syringes for safe use in general anesthesia	257
7	Physical compatibility of the propofol emulsion with 32 drugs used in anaesthesiology.....	273
8	Conclusions et perspectives générales	299
8.1	Conclusions	299
8.2	Perspectives	302

PARTIE 1

Eléments de théorie

1 Éléments de Théorie

1.1 Historique de l'anesthésie [1-2]

1.1.1 L'anesthésie à travers l'histoire

1.1.1.1 Préhistoire

L'histoire de l'anesthésie commence avec les premiers hommes. Il est possible à l'heure actuelle d'affirmer que la première anesthésie s'est déroulée pendant la préhistoire en utilisant des capsules de pavot (Figure 1) en raison des extraits végétaux retrouvés sur des sites archéologiques datant de - 4200 av JC.



Figure 1 : Le Pavot utilisé dans la préhistoire pour les premières anesthésies

1.1.1.2 Antiquité

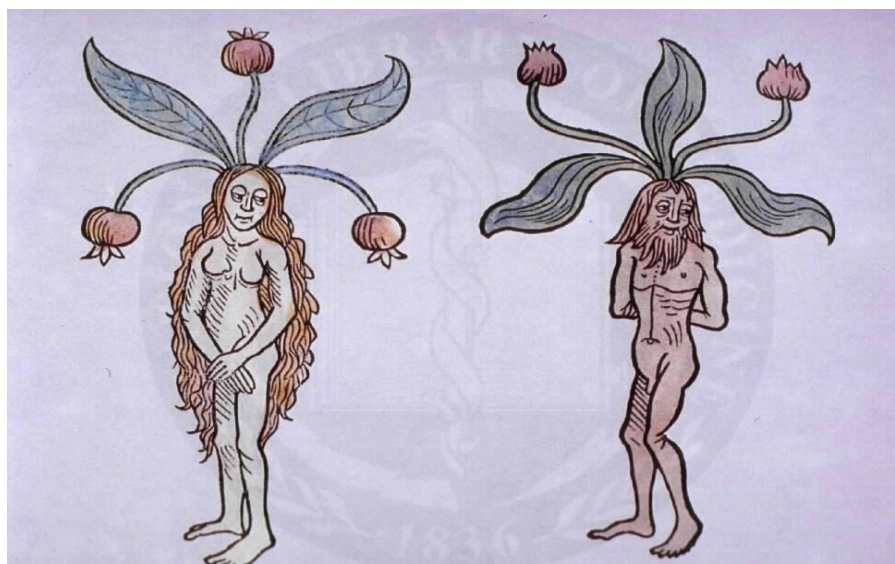
Pendant l'Antiquité, période prolifique pour l'échange des connaissances, des informations concernant l'utilisation de l'opium, comme préparations pour induire l'anesthésie ont été décrites dans les Papyrus d'Ebers en 1500 avant JC.

Ce même type d'information est retrouvé dans les textes médicaux classiques grecs et romains d'Hippocrate, Théophraste, Aulus Cornelius Celsus, Dioscoride, et Pliny l'Ancien. Des discussions sur l'utilisation de l'opium et des espèces de la famille des solanacées pour produire des effets de type anesthésie y sont reportés et analysés.

De l'Europe aux Amériques en passant par l'Asie différentes espèces appartenant à la famille des solanacées, contenant des alcaloïdes du tropane, ont été utilisées au cours des siècles pour induire l'anesthésie mais aussi dans des cadres autres comme lors de fêtes religieuses ou mystiques (Figure 2). Ces alcaloïdes étaient issus de plantes telles que la mandragore, la jusquiame, et les différentes Datura et préparées de manière à délivrer ces molécules psycho-actives

Aux Amériques, la plante de coca, native de cette région du monde, a été précocement utilisée comme anesthésique local et comme substance psycho-active dans les cas de trépanation.

À travers l'histoire, ces anesthésiques à base de plantes ont tour à tour été appelés somnifères, calmants et narcotiques, selon si les propriétés intrinsèques de la plante, possédaient un accent plutôt sur la conscience ou sur la douleur.



Copyright © 2003 American Society of Anesthesiologists. All rights reserved.

Figure 2 : Utilisation de la mandragore dans des célébrations religieuses ou mystiques

En Asie, dans le Sushruta Samhita, un texte indien datant du 3ème siècle avant JC, il est préconisé l'usage du vin avec un mélange d'encens et de cannabis pour produire des effets anesthésiants.

En Chine, au IIe siècle, il est retrouvé d'autres écrits relatant utilisation de plantes à visée anesthésique, le médecin Hua Tuo a effectué selon des textes chinois une chirurgie abdominale en utilisant une substance anesthésique appelé « mafeisan » un mélange de poudre de cannabis bouilli et dissout dans du vin.

1.1.1.3 Moyen-âge

Pendant cette période plus récente, des formes primitives d'anesthésie continuent à se répandre dans les différentes cultures du globe.

Dans un ouvrage persan datant du 10e siècle, le Shahnameh, l'auteur, Ferdowsi, décrit une césarienne effectuée par un prêtre zoroastrien à l'aide d'un vin spécial produisant un effet anesthésique en induisant l'inconscience durant l'opération.

Au 13e siècle Théodoric Borgognoni en Italie a utilisé des mélanges à base d'opiacés pour induire l'inconscience. Ce traitement à base d'alcaloïdes est resté un des piliers de l'anesthésie jusqu'au XIXe siècle.

L'utilisation de l'anesthésie à base de plantes avait un inconvénient essentiel par rapport à la pratique moderne, comme déploré par Fallopius, «Quand les

soporifiques sont donnés à faible dose, ils sont inutiles, et quand ils sont donnés à forte dose, ils tuent."

Pour y remédier, les substances issues de ces plantes ont été normalisées autant que possible, avec une production effectuée à partir d'emplacements spécifiques (tels que l'opium dans les domaines de Thèbes en Égypte ancienne).

Au Moyen Âge apparaissent les premiers équipements rudimentaires permettant l'induction de l'anesthésie. Ainsi, les anesthésiques étaient parfois administrés dans des *somnifera spongia* (Figure 3), une éponge, dans laquelle une grande quantité de drogue était mise à sécher et qui permettait à une solution saturée de couler dans le nez du patient.



Copyright © 2003 American Society of Anesthesiologists. All rights reserved.

Figure 3 : Administration des anesthésiques avec des *somnifera spongia*

Une autre façon de faire, lors des tentatives d'induire l'anesthésie, était l'utilisation de ces drogues en administration locale, ce qui réduisait le risque pour le patient tout en réduisant du même coup l'efficacité du produit.

La découverte de la morphine en 1804, un alcaloïde purifié depuis l'opium, allait révolutionner les méthodes « d'anesthésie » en particulier et révolutionner la médecine de manière générale. Peu de temps après, cette molécule allait pouvoir être injectée par seringues hypodermiques à concentration uniforme, cela a encore permis de franchir une étape à l'anesthésie et a, entre autre contribué à la fondation de l'industrie pharmaceutique moderne.

1.1.2 Le début des gaz et des vapeurs d'anesthésiques

Les Arabes et les Iraniens ont été les premiers à utiliser les anesthésiques par voie orale ainsi que par inhalation. Dans l'Espagne islamique, des chirurgiens musulmans ont effectué des centaines d'interventions chirurgicales sous anesthésie inhalatoire en utilisant des éponges imbibées de stupéfiants.

Dans le monde occidental, le développement de ce type d'anesthésie pendant le 19ème siècle a été l'un des développements majeurs de la chirurgie.

Les propriétés anesthésiques du protoxyde d'azote (découvert en 1769 par Joseph Priestley) ont été découvertes par le chimiste britannique Humphry Davy en 1799.

Au départ, les usages médicaux de ce soi-disant «gaz hilarant» ont été limités à un rôle de divertissement.

Horace Wells était un dentiste américain qui fut un pionnier dans l'utilisation des techniques d'anesthésie en dentisterie. Il utilisa principalement le protoxyde d'azote. Ce fut le premier à faire une démonstration, en 1845, au monde médical, qui pour des raisons de dosage ne fonctionna pas.

Un autre dentiste, William E. Clarke, a procédé à une extraction dentaire en janvier 1842 en utilisant un produit chimique différent, l'éther éthylique, découvert par Valerius Cordus en 1540. En Mars 1842, le Dr Crawford Long a été le premier à l'utiliser en anesthésie lors d'une véritable opération pour une excision d'un kyste au cou.

Le 16 Octobre 1846, un troisième dentiste William Thomas Green Morton, invité à l'Hôpital général du Massachusetts, a effectué la première démonstration publique de l'éther éthylique (alors appelé éther sulfurique) (Figure 4) comme un agent anesthésique, pour un patient qui subissait une excision d'une tumeur vasculaire au

cou. Cet événement représente le point de départ à partir duquel l'anesthésiologie est apparue comme une spécialité à part entière. Il constitue le premier acte médical de contrôle de la douleur dans l'histoire.



Copyright © 2003 American Society of Anesthesiologists. All rights reserved.

Figure 4 : Démonstration publique par Morton du "Letheon" (l'éther) à Harvard

Dans une lettre à Morton peu de temps après, Oliver Wendell Holmes propose de nommer cette procédure anesthésie.

L'éther présente un certain nombre d'inconvénients, tels que sa tendance à provoquer des vomissements et son inflammabilité. En Angleterre, il a été rapidement remplacé par le chloroforme.

La découverte de l'usage du chloroforme en anesthésie est habituellement attribuée à James Young Simpson, qui, dans une vaste étude de composés organiques, a remarqué l'efficacité du chloroforme, le 4 Novembre 1847. Son usage se répandit rapidement et en 1853 il obtient même l'approbation royale, lorsque John Snow en donne à la reine Victoria au cours de la naissance du prince Léopold.

Toutefois, le chloroforme n'est pas un agent aussi sûr que l'éther, en particulier lorsqu'il est administré par un praticien sans formation. C'est cela qui a conduit à de nombreux décès imputables à l'usage de cette molécule, le premier ayant été enregistré le 28 Janvier 1848.

Ci-dessous un tableau résumant l'historique de ces molécules (Tableau 1).

Tableau 1 : Evolution des anesthésiques par inhalation [3] [4]

Anesthésique	Date d'introduction	Commentaires
Protoxyde d'azote	Utilisé depuis 1844	Encore utilisé pour sa bonne maniabilité
Ether diéthylique	Utilisé depuis 1846	Cet anesthésique reste utilisé dans les pays du tiers-monde car il n'est pas cher et est sûr même en mains inexpérimentées. Il pose un grave problème dans la pratique car il explose au contact de l'oxygène.
Chloroforme	Introduit vers 1847	Il était principalement utilisé en obstétrique. A l'heure actuelle, ce produit n'est plus utilisé et est interdit. Il est hépatotoxique (1/2000 anesthésies).
Trichloroéthylène	Introduit vers 1915	Utilisation en anesthésie générale (reste encore très utilisé dans les pays en voie de développement). Dans l'anesthésie moderne ce produit n'est plus utilisé, car il est hépatotoxique (1/2000 anesthésies).
Cyclopropane	Introduit vers 1930	Comporte des risques majeurs d'explosion. A l'heure actuelle complètement abandonné.
Fluroxène	Introduit depuis 1951	A de nombreux désavantages cliniques, et est hépatotoxique (hépatite 2 à 5 jours après l'anesthésie). Il est encore utilisé dans les pays du tiers monde, en raison des inductions au masque très calmes et de sa bonne maniabilité.
Halothane	Utilisé depuis 1956	L'halothane est un agent puissant, utilisé pour l'entretien de l'anesthésie, qui est bien toléré par inhalation pour l'induction de l'anesthésie. Son utilisation a diminué considérablement depuis l'introduction des nouveaux agents par inhalation. Son effet secondaire le plus prévisible est une réduction de la pression artérielle dose-dépendante. Il a également un effet déprimant sur le myocarde.
Enflurane et Isoflurane	Utilisés depuis les années 60 à 70	Sont devenus les agents volatils les plus utilisés aux États-Unis, au Canada et en Europe. L'isoflurane ne pose pas de problème d'interactions médicamenteuses, de toxicité rénale, hépatique, ou sur le système nerveux central. L'enflurane a été utilisé depuis plus longtemps que l'isoflurane en clinique et son utilisation est donc mieux maîtrisée.
Sévoflurane et Desflurane	Introduits dans les années 80-90	Anesthésiques les plus récents utilisés en routine de nos jours.

1.1.3 Les anesthésiques intraveineux

Si les premières tentatives d'anesthésie intraveineuse semblent dater de 1872, c'est l'utilisation de l'hexobarbital qui donne un coup d'envoi à la technique en 1932. Un autre barbiturique à action rapide, le thiopental, est utilisé pour la première fois en 1934 et aujourd'hui, il est encore utilisé en anesthésie générale. Bien qu'il sera utilisé ensuite divers barbituriques à action rapide, aucun ne détrônera le thiopental de son rôle de molécule de référence. Les nouveaux agents anesthésiques intraveineux se multiplient à partir des années 1950.

Tableau 2 : Evolution des anesthésiques intraveineux [3] [4]

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

1.1.4 Les premiers anesthésiques locaux

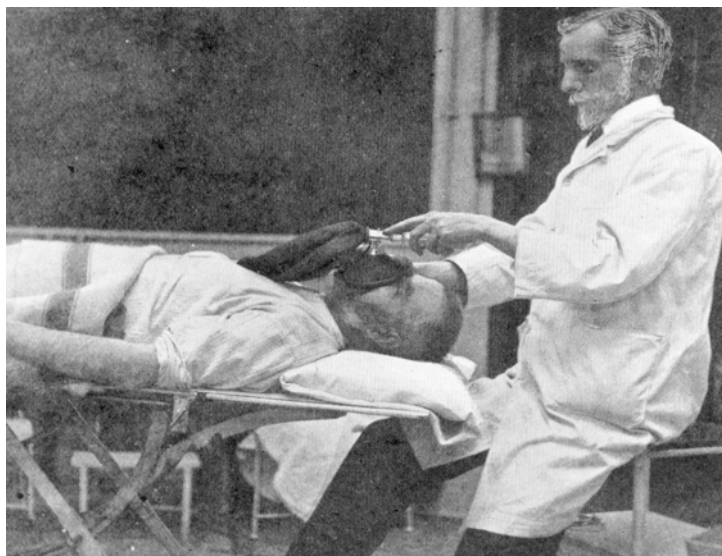
Le premier anesthésique local efficace a été la cocaïne. Isolée en 1859, elle fut d'abord utilisée en 1884 par Karl Koller, à la suggestion de Sigmund Freud, dans la chirurgie ophtalmique. Un certain nombre de dérivés de la cocaïne plus sûrs et entraînant moins d'addiction furent ensuite synthétisés, tel que la procaine (1905), l'eucaine (1900), la stovaine (1904), et la lidocaïne (1943).

1.1.5 Histoire de la pratique anesthésique

D'énormes progrès sont ensuite survenus, mais ces changements ont souvent eu lieu par petites étapes progressives guère remarquables par elles-mêmes.

Comme des domaines complémentaires, la chirurgie et l'anesthésiologie ont mûri ensemble. De cette évolution, de nouvelles compétences ont vu le jour et sont devenues peu à peu l'apanage de l'anesthésiste. Celles-ci sont, par exemple, la réanimation, le remplacement liquidien, la gestion des voies respiratoires y compris la gestion des transporteurs d'oxygène, la réduction du stress, et la douleur postopératoire.

La plupart des opérations en salles d'opération (Figure 5) n'aurait pas pu être effectuées avant les grands progrès survenus dans la pratique anesthésique des années 1925 à 1960.



Copyright © 2003 American Society of Anesthesiologists. All rights reserved.

Figure 5 : Les premières opérations en salles

En plus des progrès intervenus au 20ème siècle, il est nécessaire d'apprécier les bases jetées avant la moitié du 19e siècle par les personnes curieuses qui cherchaient une compréhension scientifique de la physiologie cardio-respiratoire et de la douleur. Ces découvertes fondamentales ont apporté la compréhension physiologique nécessaire à une pratique de l'anesthésie dans une logique de sécurité.

1.2 Éléments de théorie autour de l'Anesthésiologie[1]

1.2.1 L'Anesthésiologie

Science de l'anesthésie proprement dite et des activités complémentaires (réanimation, notamment).

1.2.2 L'Anesthésie générale

L'anesthésie générale est l'état dans lequel les médicaments anesthésiques induisent une perte de conscience très profonde pendant laquelle les patients ne sont pas excitable et réveillables, même par une stimulation douloureuse.

Les patients subissant une anesthésie générale ne peuvent pas respirer par eux-mêmes, c'est pourquoi ils sont ventilés artificiellement. Les agents d'inhalation anesthésiant et les agents anesthésiants intraveineux peuvent tous deux amener l'anesthésie générale.

Aujourd'hui, le terme d'anesthésie générale, dans sa forme la plus globale peut inclure:

- L'analgésie: bloquer la sensation consciente de la douleur;
- L'hypnose: production de l'inconscience;
- L'amnésie: inhibition de la mémoire;
- La paralysie: inhibition des mouvements non désirés et perte du tonus musculaire;
- L'altération des réflexes, prévention des réflexes autonomes exagérés.

Les patients qui subissent une anesthésie bénéficient habituellement d'une évaluation préopératoire. Celle-ci inclut une collecte d'information relative à l'histoire des anesthésies précédentes, des antécédents médicaux, de l'examen physique, du type de chirurgie, etc...

Il existe plusieurs formes d'anesthésie. Ces formes sont caractérisées par le degré d'action de l'anesthésie sur le système nerveux central.

1.2.2.1 Sédation profonde / analgésie

Etat dans lequel les médicaments produisent la dépression de la conscience et pendant lequel les patients ne peuvent pas être facilement excités (inhibition du stimulus douloureux notamment). Les patients sont généralement incapables de respirer par eux-mêmes et nécessitent d'être ventilé artificiellement.

1.2.2.2 Sédation modérée / analgésie ou sédation consciente

Etat dans lequel les médicaments produisent une dépression légère de la conscience au cours duquel les patients répondent volontairement aux ordres verbaux, seuls ou accompagnés par des stimulations tactiles légères. Dans cet état, les patients peuvent respirer par eux-mêmes et il n'est pas nécessaire de recourir à une ventilation artificielle.

1.2.2.3 Sédation légère ou anxiolytique

Etat dans lequel les médicaments induisent un état où les patients réagissent normalement aux commandes verbales, mais dans lequel la concentration, la mémoire et la coordination peuvent être altérées. Les patients n'ont besoin d'aucune aide pour respirer.

1.2.2.4 Niveau de l'anesthésie

Le niveau de l'anesthésie est une suite de paliers (voir 1.2.4.5) allant de la sédation légère jusqu'à la sédation profonde de l'anesthésie générale. La profondeur de la conscience d'un patient peut changer d'une minute à l'autre.

1.2.3 L'anesthésie régionale

Outre les anesthésies qui impactent sur tout le système nerveux central, il existe des anesthésies agissant uniquement en périphérie.

Dans l'anesthésie régionale, il y a perte de la sensation douloureuse, associé à divers degrés de relaxation musculaire. Celle-ci peut se produire dans des régions bien spécifiques du corps comme les faisceaux de nerfs périphériques.

Par exemple, il est possible de faire un bloc interscalénique pour la chirurgie de l'épaule, un bloc axillaire pour la chirurgie du poignet et un bloc du nerf fémoral pour la chirurgie de la jambe. Pour ce faire, des anesthésiques locaux étaient traditionnellement administrés en une injection unique dans les nerfs. De nos jours les nouvelles techniques consistent à introduire des cathéters permettant ainsi une administration continue ou intermittente des anesthésiques locaux.

1.2.3.1 La rachianesthésie

La rachianesthésie également connue sous le nom de bloc sous-arachnoïdien fait référence à un bloc régional résultant d'un faible volume d'anesthésiques locaux injectés dans l'espace rachidien. Le canal rachidien est entouré par la dure-mère et contient la moelle épinière ; il est baigné par le liquide céphalo-rachidien. Ce bloc est généralement injecté entre les 4ème et 5ème vertèbres lombaires, notamment parce que la moelle épinière s'arrête à la 1ère vertèbre lombaire et que le canal continue jusqu'aux vertèbres sacrées. Il en résulte une perte de sensation de la douleur et de force musculaire, habituellement au niveau de la poitrine (4ème dermatome thoracique).

1.2.3.2 L'anesthésie péridurale

L'anesthésie péridurale est un bloc régional résultant d'une injection d'un volume important d'anesthésique local dans l'espace péridural. L'espace péridural est un espace qui se trouve sous le ligament jaune, et en dehors de la dure-mère (couche externe du canal rachidien). L'utilisation la plus courante est l'analgésie péridurale lombaire lors de l'accouchement par voie basse, qui permet essentiellement le soulagement de la douleur.

1.2.3.3 L'anesthésie locale

L'anesthésie locale est similaire à l'anesthésie régionale, mais elle exerce son effet sur une zone plus réduite du corps.

Il existe différents types d'anesthésies locales :

- anesthésie topique = de surface : l'anesthésique sous forme de gel ou pommade est déposé sur la muqueuse ;
- anesthésie par infiltration : l'anesthésique est déposé à proximité du ou des nerfs à endormir, grâce à une aiguille.

1.2.4 Les Anesthésiques et leurs pharmacologie [1-2,4-7]

Un anesthésique est un médicament qui entraîne un état relatif à l'anesthésie c'est-à-dire un état réversible d'amnésie, d'analgésie, de perte de conscience, de perte des réflexes des muscles squelettiques et de diminution de réponse au stress.

Une grande variété de médicaments est utilisée dans la pratique anesthésique moderne et cela inclut également d'autres classes thérapeutiques (opioïde, myorelaxant, etc...).

Les anesthésiques sont classés en deux catégories: les anesthésiques généraux qui causent une perte réversible de la conscience (anesthésie générale), et les anesthésiques locaux qui provoquent une anesthésie locale réversible avec une perte de nociception.

Du fait de l'orientation de ce travail et de la grande utilisation des médicaments en anesthésiologie, il n'est pas inutile de faire un survol des différents anesthésiques et des risques qu'ils peuvent faire encourir aux patients. Un accent plus fort est mis sur les anesthésiques intraveineux du fait de leur étude dans ce travail.

1.2.4.1 Les anesthésiques

Un anesthésique est un médicament entraînant la diminution ou même la suppression de la sensibilité générale ou locale, en interrompant la conduction nerveuse.

Plus spécifiquement les anesthésiques pour anesthésie générale entraînent un état réversible d'amnésie, d'analgésie, de perte de conscience, de perte des réflexes des muscles squelettiques et de diminution de réponse au stress (Figure 6).

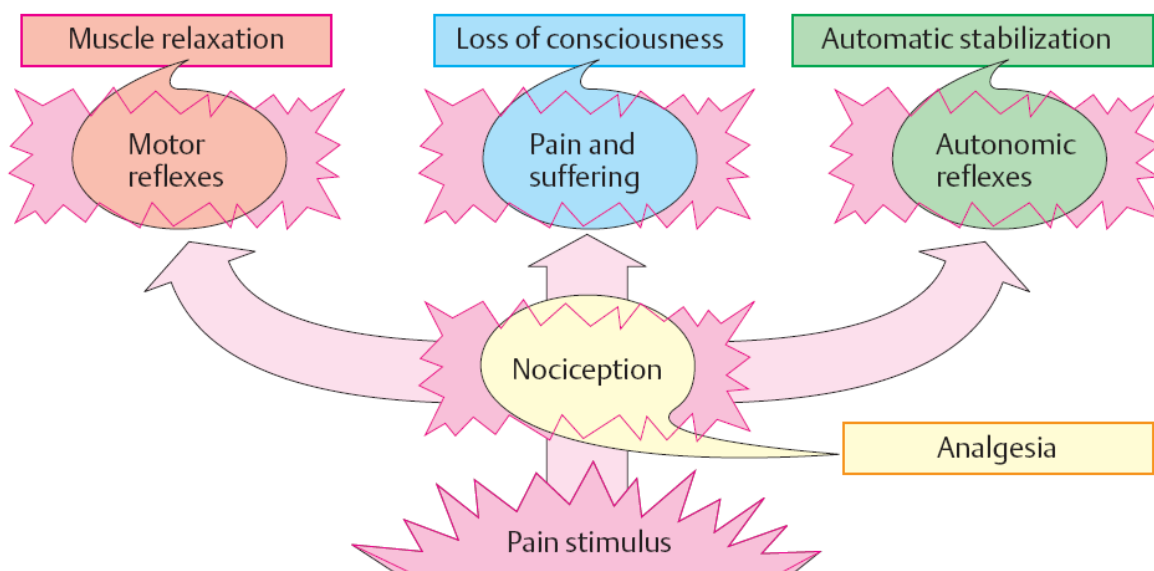


Figure 6: Objectifs de l'anesthésie générale (adapté de Color Atlas of Pharmacology) [5]

Ces médicaments sont généralement administrés par un anesthésiste en vue d'induire ou de maintenir une anesthésie pour faciliter une intervention chirurgicale.

Les anesthésiques sont classés en deux catégories:

- les anesthésiques locaux qui provoquent une anesthésie locale réversible ;
- les anesthésiques généraux qui causent une perte réversible de la conscience.

1.2.4.2 Les anesthésiques locaux

Un anesthésique local est un médicament qui provoque une anesthésie locale réversible avec perte de nociception. Quand il est utilisé sur les voies nerveuses spécifiques (bloc du nerf), des effets comme l'analgésie (perte de la sensation de la douleur) et la paralysie (perte de force musculaire) peuvent être atteints.

Les anesthésiques locaux appartiennent essentiellement à une des deux classes suivantes: les aminoamides et les aminoesters.

Les anesthésiques locaux synthétiques sont structurellement liés à la cocaïne. Ils diffèrent principalement de la cocaïne par leur absence de potentiel addictogène et d'action sur le système sympathique, ainsi ils ne produisent pas d'hypertension artérielle ou de vasoconstriction locale (à l'exception de la ropivacaïne et de la mepivacaine qui ne produisent que de faibles vasoconstrictions).

Ils varient dans leurs propriétés pharmacologiques et ils sont utilisés dans diverses techniques d'anesthésie locale, tels que:

- L'anesthésie topique
- L'Infiltration
- Les blocs des plexus nerveux
- La péridurale
- La rachianesthésie (bloc sous-arachnoïdien)

A noter que la lidocaïne, anesthésique local, est également utilisé comme anti-arythmique de classe Ib .

1.2.4.2.1 Mécanisme d'action

Tous les anesthésiques locaux agissent sur la stabilisation de la membrane; ils diminuent de façon réversible la dépolarisation et la repolarisation des membranes excitables.

Bien que de nombreux autres médicaments aient également des propriétés de stabilisation de membrane, tous ne sont pas utilisés comme anesthésiques locaux (par exemple, le propranolol).

Les anesthésiques locaux agissent principalement sur l'influx de sodium par le biais de canaux ioniques spécifiques présents dans la membrane des cellules neuronales. Quand l'influx de sodium est interrompu, le potentiel d'action ne peut naître et le signal de conduction est inhibé.

Le site d'action des anesthésiques locaux est situé à l'intérieur de la cellule sur une partie du canal sodique. Les anesthésiques locaux se lient (Figure 7) plus facilement à des canaux sodium à l'état inactif (au repos).

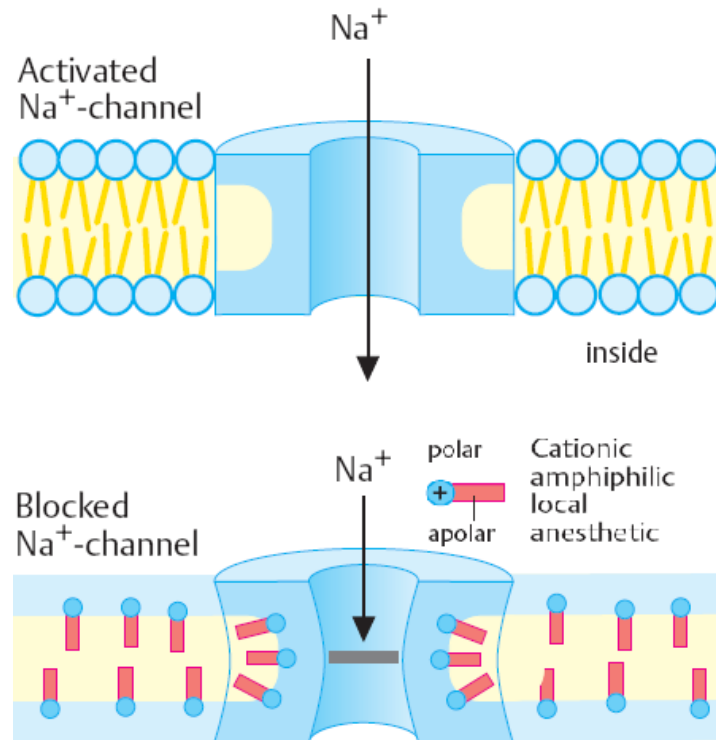


Figure 7 : Mécanisme d'action des anesthésiques locaux (adapté de Color Atlas of Pharmacology) [5]

Les anesthésiques locaux sont des bases faibles, généralement formulées sous forme de sel de chlorhydrate afin de les rendre solubles dans l'eau. Au pKa de la substance, la forme ionisée et la forme non ionisée se trouvent en proportions égales, mais seule la molécule non ionisée diffuse facilement à travers les membranes cellulaires. Une fois dans la cellule, l'anesthésique local trouvera un nouvel équilibre avec la forme ionisée, qui ne pourra pas facilement sortir de la cellule (Figure 7). Ceci est dénommé la phase « ion-trapping ». L'anesthésique se lie ensuite au site d'action des anesthésiques locaux à l'intérieur de la cellule sur le canal ionique.

L'acidose provoquée par une inflammation due à une blessure réduit en partie l'action des anesthésiques locaux. Cela s'explique en partie par le fait que la plus grande partie de l'anesthésique est ionisée à ce pH plus bas et donc dans l'impossibilité de traverser la membrane cellulaire pour atteindre le site d'action sur le canal sodique.

Toutes les fibres nerveuses sont sensibles aux anesthésiques locaux, mais celles qui ont un diamètre plus petit ont tendance à être plus sensibles, que les fibres de diamètre plus important. Les anesthésiques locaux bloquent la conduction de ces différentes fibres, dans l'ordre suivant (Figure 8) :

1. les petits axones myélinisés (par exemple, ceux qui transportent les impulsions nociceptives)
2. les axones non myélinisés
3. les grands axones myélinisés

Ainsi, un bloc différentiel peut être atteint en fonction de la dose administrée et de la disponibilité de l'anesthésique local. La sensation de douleur est bloquée plus facilement et à plus faible concentration que d'autres modalités sensorielles.

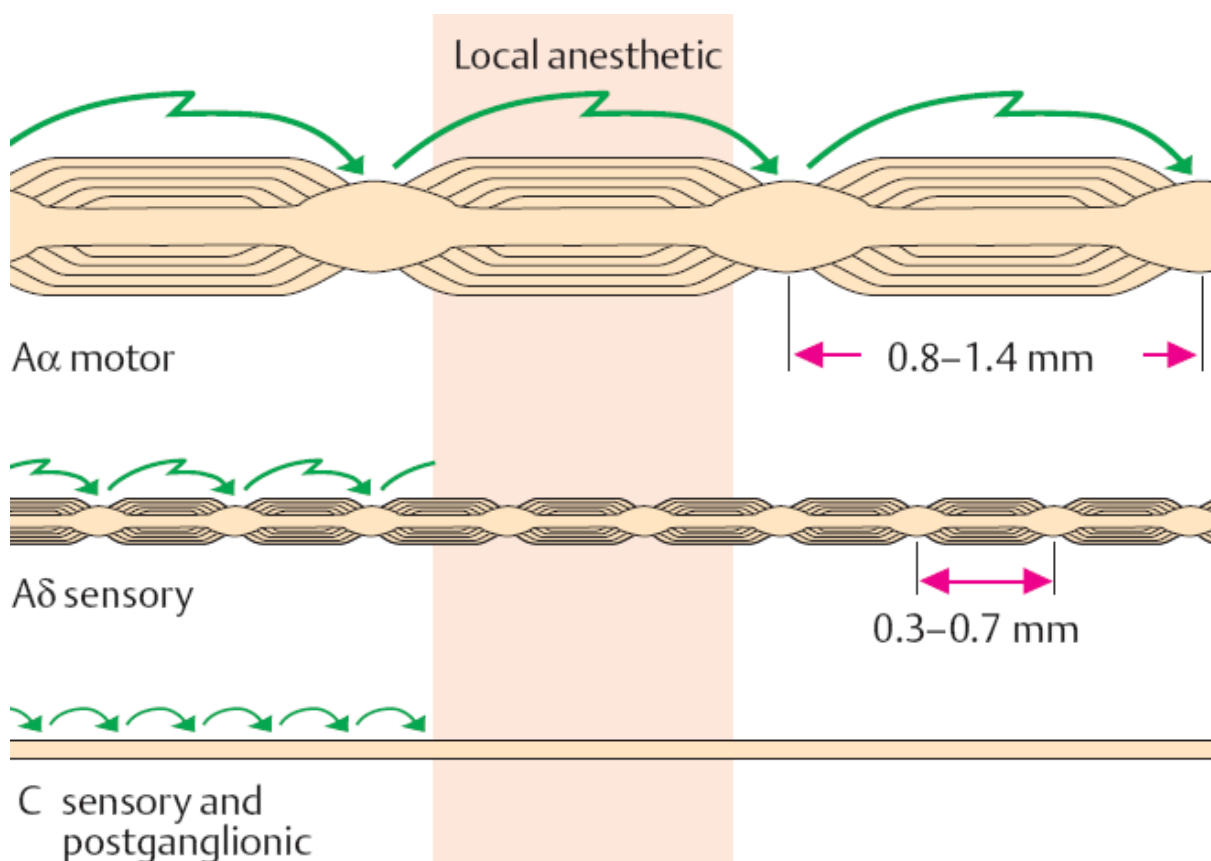


Figure 8 : Action des anesthésiques locaux sur les types de neurones (adapté de Color Atlas of Pharmacology) [5]

1.2.4.2 Les Effets indésirables

Les effets indésirables des anesthésiques locaux incluent des manifestations locales neuro-vasculaires comme l'anesthésie prolongée (engourdissement) et la paresthésie (fourmillements, sensation de «fourmis», ou des sensations étranges). D'autres effets potentiellement graves peuvent concerner le coeur ou le système nerveux central et peuvent apparaître lors de passage trop important d'anesthésique local dans la circulation sanguine générale.

1.2.4.3 Les anesthésiques généraux

Ces médicaments sont destinés à provoquer ou maintenir une anesthésie générale et sont administrés sous forme de:

- Gaz ou vapeurs (anesthésiques par inhalation)
- Injections (anesthésiques intraveineux)

Le plus souvent ces deux formes sont combinées lors d'une anesthésie générale avec une injection faite pour induire l'anesthésie et l'utilisation d'un gaz pour la maintenir (nommée anesthésie balancée). Il est également possible de conduire une anesthésie uniquement par inhalation ou par injection.

1.2.4.4 Pharmacodynamique des anesthésiques généraux

Tant l'inhalation que l'injection intraveineuse peuvent déprimer spontanément l'activité des neurones dans de nombreuses régions du cerveau.

Pour expliquer cela, des concepts anciens s'appuyaient sur une théorie d'action non spécifique des anesthésiques généraux avec la matrice lipidique de la membrane nerveuse (principe de Meyer-Overton), une interaction que l'on pensait entraîner des modifications secondaires dans les flux d'ions.

Plus récemment, il a été suggéré que la modification des courants ioniques par les anesthésiques résulte d'interactions plus directes avec des composants plus spécifiques des membranes des cellules nerveuses. Les mécanismes impliqués varient mais, à des concentrations cliniquement significatives, les anesthésiques semblent mettre en jeu des interactions avec les canaux ioniques (Figure 9) .

Durant la dernière décennie, beaucoup de données ont été accumulées en faveur de l'interaction avec le récepteur GABA_A-canal chlore, un élément majeur de la transmission synaptique inhibitrice. Les anesthésiques inhalés, les barbituriques, les benzodiazépines, l'étomidate, le propofol facilitent l'inhibition GABA en interagissant avec des sites du récepteur GABA_A.

Les deux types d'anesthésiques par inhalation et par voie intraveineuse possèdent la propriété d'agir sur les récepteurs GABA_A, mais à des concentrations faibles, ils peuvent aussi faciliter l'action du GABA en agissant sur le flux d'ions chlorure.

Ainsi, les benzodiazépines, qui possèdent des propriétés sédatives, ne peuvent pas induire une anesthésie générale car elles facilitent l'action du GABA mais n'agissent pas directement sur les récepteurs GABA_A, même à des concentrations élevées.

Des études montrent que les molécules d'anesthésiques n'interagissent pas directement avec le site de liaison GABA, mais avec des sites spécifiques dans les domaines transmembranaires des deux sous-unités du récepteur. Les sites pour chaque anesthésique sont relativement précis. Par exemple, un résidu aspartate spécifique est requis pour l'activité de l'étomidate mais n'est pas indispensable pour l'activité des barbituriques ou du propofol.

La kétamine agit très différemment des autres anesthésiques. Elle ne produit pas ses effets par la facilitation des fonctions des récepteurs GABA, mais elle agit via l'antagonisme de l'action du neurotransmetteur excitateur, l'acide glutamique, sur les récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ces récepteurs sont également une cible du protoxyde d'azote.

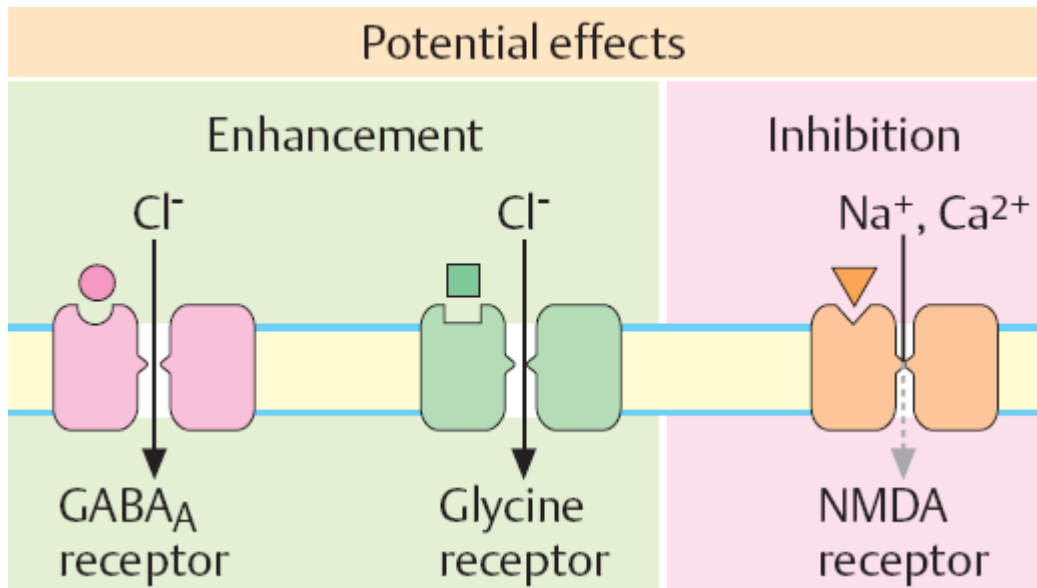


Figure 9 : Mécanismes d'action des anesthésiques généraux sur des récepteurs spécifiques (adapté de Color Atlas of Pharmacology) [5]

En plus de leur action sur les canaux chlorure $GABA_A$, certains anesthésiques généraux ont la capacité de provoquer une hyperpolarisation membranaire (une action inhibitrice) via leur action sur les canaux potassiques. Ces canaux sont omniprésents dans le système nerveux central et certains sont liés au fonctionnement des neurotransmetteurs, comme l'acétylcholine, la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine.

Des analyses électrophysiologiques du flux d'ions dans la membrane des cellules en culture ont montré que les anesthésiques inhalés diminuent la durée d'ouverture du récepteur nicotinique activé par les canaux cationiques, une action qui diminue les effets excitateurs de l'acétylcholine au niveau des synapses cholinergiques.

Le récepteur à la glycine sensible à la strychnine est un autre canal à ions qui peut être une cible pour les anesthésiques par inhalation.

1.2.4.5 Les stades de l'anesthésie du point de vue physiologique

La base neuropharmacologique des stades (Figure 10 et Figure 11) de l'anesthésie semble être liée à la sensibilité différentielle des neurones spécifiques ou des voies neuronales, aux médicaments anesthésiques. Les neurones de la corne dorsale et de la moelle épinière sont très sensibles à des concentrations relativement faibles d'anesthésiques. L'interaction de ces derniers avec les neurones de ces régions interrompt la transmission sensorielle dans le tractus spino-thalamique, y compris dans la transmission nociceptives (douleur). Ces effets contribuent à la phase I, la sédation consciente.

Les effets désinhibiteurs des anesthésiques généraux qui se produisent à des concentrations cérébrales supérieures (phase II), résultent en actions complexes comprenant le bloc de nombreux petits neurones inhibiteurs tels que les cellules de Golgi de type II, entraînant ainsi une facilitation paradoxale de neurotransmetteurs excitateurs.

Une dépression progressive des voies ascendantes dans le système d'activation réticulaire se produit pendant la phase III de l'anesthésie, produisant la suppression de l'activité réflexe spinale et contribuant alors à la relaxation musculaire.

Les neurones des centres respiratoires et vasomoteurs du bulbe sont relativement insensibles aux effets des anesthésiques généraux, mais à des concentrations élevées leur activité est tout de même déprimée, conduisant à une dépression cardiorespiratoire (stade IV).

Il n'est pas encore très clair si les variations régionales dans les actions anesthésiques correspondent à la variation régionale dans les sous-types de récepteurs GABA_A. La sensibilité différentielle des neurones spécifiques ou des voies neuronales aux anesthésiques pourrait refléter leurs interactions avec d'autres molécules dans la famille des canaux ioniques ou avec d'autres cibles moléculaires qui n'ont pas encore été caractérisées.

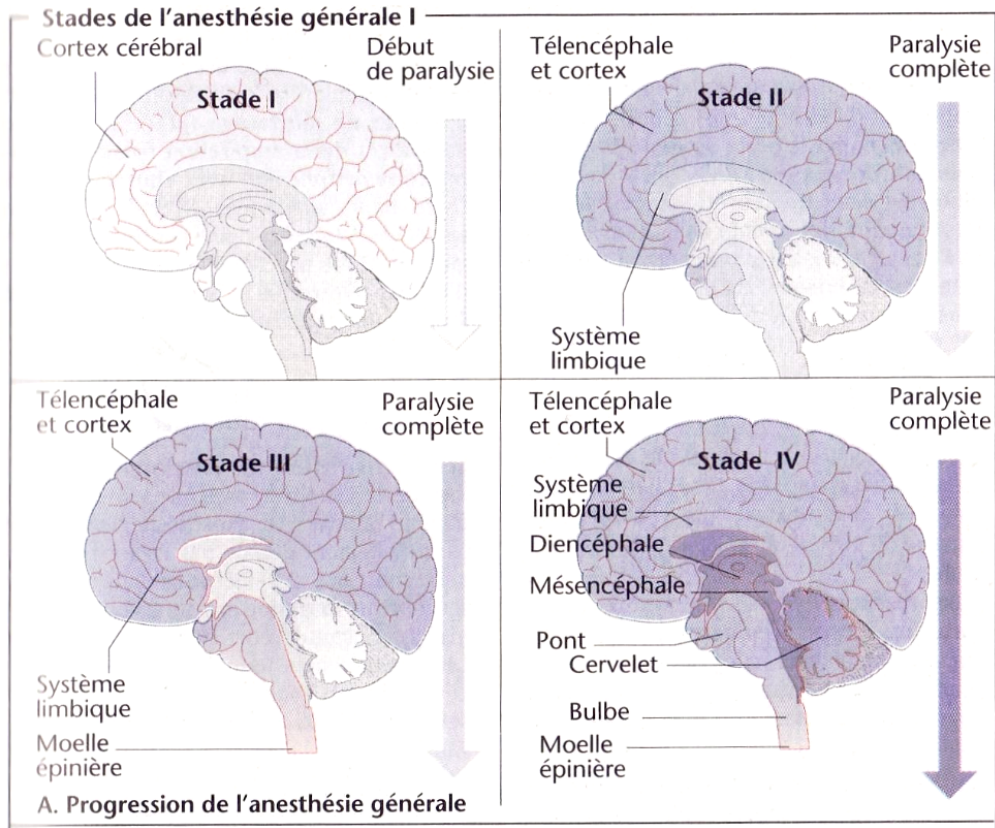


Figure 10: Stades de l'anesthésie générale (adapté de l'atlas de poche d'anesthésie) [3]

Stades	Respiration	Mouvements oculaires	Réflexe nauséux	Diamètre pupillaire	Réflexe ciliaire	Réflexe optico-palpébral	Réflexe cornéen	Sécrétion de larmes	Réflexe photo-moteur
I	Respiration normale	Mouvements oculaires normaux	Réflexe nauséux présent	Diamètre pupillaire normal	Réflexe ciliaire présent	Réflexe optico-palpébral présent	Réflexe cornéen présent	Sécrétion de larmes normale	Réflexe photo-moteur présent
II	Respiration normale	Mouvements oculaires normaux	Réflexe nauséux présent	Diamètre pupillaire normal	Réflexe ciliaire présent	Réflexe optico-palpébral présent	Réflexe cornéen présent	Sécrétion de larmes normale	Réflexe photo-moteur présent
III ₁	Respiration normale	++++	Réflexe nauséux absent	Diamètre pupillaire normal	Réflexe ciliaire absent	Réflexe optico-palpébral absent	Réflexe cornéen absent	Sécrétion de larmes normale	Réflexe photo-moteur présent
III ₂	Respiration normale	+++++	Réflexe nauséux absent	Diamètre pupillaire normal	Réflexe ciliaire absent	Réflexe optico-palpébral absent	Réflexe cornéen absent	Sécrétion de larmes normale	Réflexe photo-moteur présent
III ₃	Respiration normale	+++++	Réflexe nauséux absent	Diamètre pupillaire normal	Réflexe ciliaire absent	Réflexe optico-palpébral absent	Réflexe cornéen absent	Sécrétion de larmes normale	Réflexe photo-moteur présent
III ₄	Respiration normale	+++++	Réflexe nauséux absent	Diamètre pupillaire normal	Réflexe ciliaire absent	Réflexe optico-palpébral absent	Réflexe cornéen absent	Sécrétion de larmes normale	Réflexe photo-moteur présent
IV	Respiration normale	+++++	Réflexe nauséux absent	Diamètre pupillaire normal	Réflexe ciliaire absent	Réflexe optico-palpébral absent	Réflexe cornéen absent	Sécrétion de larmes normale	Réflexe photo-moteur présent

Figure 11: Signes de profondeurs d'anesthésie selon la classification de Guedel (adapté de l'atlas de poche d'anesthésie) [3]

1.2.4.6 Les anesthésiques par inhalation

Les anesthésiques généraux par inhalation sont soit des liquides, soit des gaz volatils généralement administrés à l'aide d'une machine d'anesthésie. Cet appareil d'anesthésie permet de faire inhaler au patient un mélange d'oxygène, d'anesthésique et d'air ambiant. Les anesthésiques liquides volatils sont vaporisés dans la machine.

Les anesthésiques volatiles sont une classe de médicaments d'anesthésie générale composée de gaz et de liquides qui s'évaporent facilement à l'administration par inhalation. Tous ces agents partagent la propriété d'être très hydrophobes, ce qui facilite une pénétration rapide dans le système nerveux central.

De nombreux composés ont été utilisés pour l'anesthésie par inhalation, mais seuls quelques uns sont d'usage répandu de nos jours. Le desflurane, l'isoflurane et le sévoflurane sont les anesthésiques volatiles les plus largement utilisés. Ils sont souvent combinés avec le protoxyde d'azote (notamment pour baisser la MAC (Minimum Alveolar Concentration) voir 1.2.4.6.3). Plus ancien et, moins populaire, les anesthésiques volatils, comme l'halothane, l'enflurane, et le méthoxyflurane sont de moins en moins utilisés.

1.2.4.6.1 Pharmacocinétique

Garantir une profondeur adéquate de l'anesthésie dépend essentiellement de l'obtention d'une concentration thérapeutique adéquate dans le système nerveux central. La vitesse à laquelle une concentration cérébrale efficace est atteinte (à savoir, le temps d'induction de l'anesthésie générale) dépend de multiples facteurs qui influent sur la pharmacocinétique de l'absorption dans le cerveau et la distribution tissulaire de l'agent anesthésique. Les propriétés pharmacocinétiques des anesthésiques intraveineux et les propriétés physico-chimiques des agents inhalés influencent directement la cinétique d'effet de ces médicaments. Ces facteurs influencent aussi le temps de récupération lorsque l'anesthésie est interrompue.

1.2.4.6.2 Absorption et distribution des anesthésiques inhalés

La concentration d'un anesthésique par inhalation dans un mélange de gaz est proportionnelle à sa pression partielle. Ces termes sont souvent utilisés indifféremment dans la discussion des différents processus de transfert impliquant des gaz anesthésiques dans le corps.

L'obtention d'une concentration adéquate d'un anesthésique par inhalation au niveau du cerveau exige le transfert de l'anesthésique de l'air alvéolaire vers le sang et du sang vers le cerveau. La vitesse à laquelle une concentration thérapeutique de l'anesthésie est atteinte dans le cerveau dépend des propriétés de solubilité de l'anesthésique, de sa concentration dans l'air inspiré, du volume de la ventilation pulmonaire, du débit sanguin pulmonaire et du gradient de pression partielle de l'anesthésique entre les artères et le sang veineux.

1.2.4.6.2.1 Solubilité

L'un des facteurs les plus importants qui influence directement le transfert d'un anesthésique à partir des poumons dans le sang artériel est sa solubilité.

Le coefficient de partition est un indice utile pour caractériser la solubilité et il définit l'affinité relative d'un anesthésique pour le sang. Les coefficients de partition pour le desflurane et le protoxyde d'azote, qui sont relativement insolubles dans le sang, sont extrêmement faibles. Quand un anesthésique ayant une solubilité faible diffuse des poumons dans le sang artériel, relativement peu de molécules sont nécessaires pour augmenter sa pression partielle et par conséquent la tension artérielle du gaz augmente rapidement. Inversement, pour les anesthésiques modérés à haute solubilité (par exemple, l'halothane, l'isoflurane), plus de molécules se dissolvent, impliquant des changements significatifs de pression partielle, et la tension artérielle du gaz augmente moins rapidement. Cette relation inverse entre la solubilité dans le sang d'un anesthésique et le taux de montée de la tension dans le sang artériel est un principe phare pour bien appréhender la cinétique de ces molécules.

Le protoxyde d'azote, peu soluble dans le sang, atteint de fortes tensions artérielles rapidement (Figure 12), ce qui entraîne à son tour un équilibre rapide avec le cerveau et un délai d'action rapide. Un délai d'action rapide est également la caractéristique du desflurane et, dans une moindre mesure, du sévoflurane, deux anesthésiques volatiles qui ont un bas coefficient de partition sang:gaz .

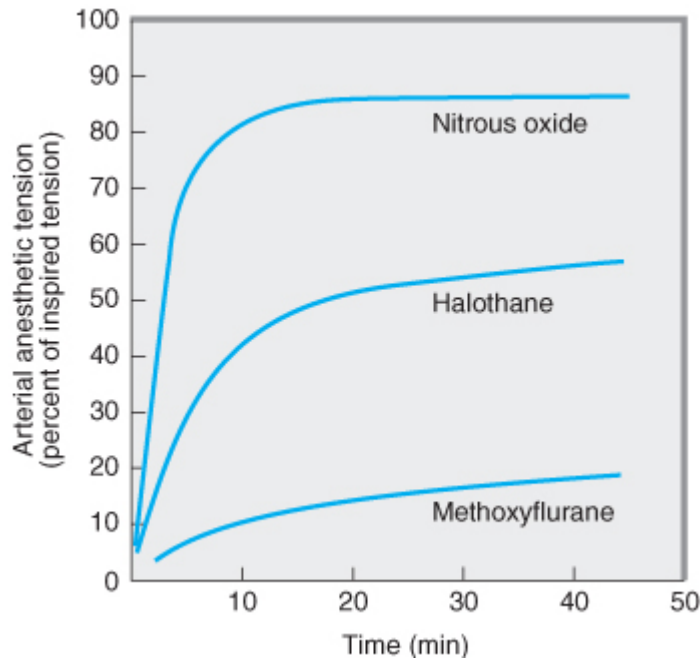


Figure 12 : Tension de 3 anesthésiques dans le sang artériel en fonction du temps (Tiré du Goodman -Gillman 2008) [7]

Le schéma ci-dessous (Figure 13) aide à comprendre pourquoi l'induction de l'anesthésie est plus lente avec les gaz les plus solubles. Dans ce schéma, la solubilité dans le sang est représentée par la taille relative du compartiment sanguin (le plus soluble, l'halothane, a le plus grand compartiment). Les pressions partielles des agents dans les compartiments sont indiquées par le degré de remplissage de chaque compartiment. Pour une concentration donnée, il faudra beaucoup plus de pression artérielle partielle du gaz le plus soluble pour impacter sur la pression partielle des alvéoles. Puisque la concentration de l'agent anesthésique dans le cerveau peut augmenter plus vite que la concentration dans le sang, le début de l'anesthésie sera plus lent avec l'halothane qu'avec le protoxyde d'azote.

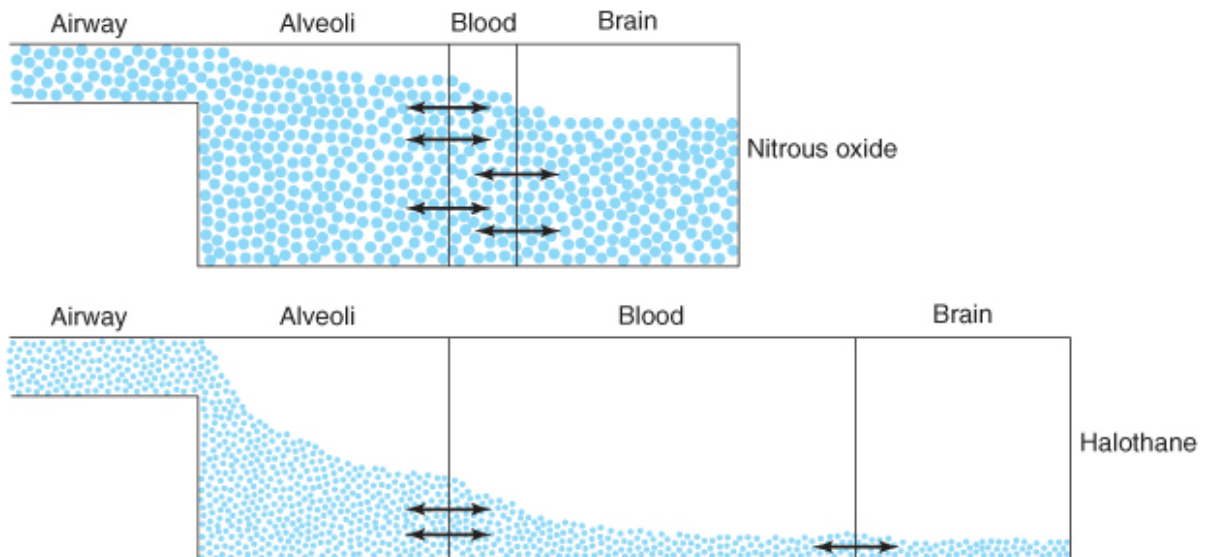


Figure 13 : Mécanismes de solubilisation des anesthésiques volatiles (Goodman - Gillman 2008) [7]

Depuis son introduction en 1956, l'halothane était le produit de référence parmi les anesthésiques inhalés. Cela n'est plus le cas maintenant car, l'apparition de l'action anesthésique et la récupération postopératoire sont plutôt lents par rapport aux agents couramment utilisés par voie intraveineuse (par exemple, thiopental). De plus, son métabolisme hépatique peut conduire à un métabolite hépatotoxique.

Les anesthésiques volatils plus récents, le desflurane et le sévoflurane, ont des caractéristiques physico-chimiques permettant un début d'action plus rapide et de plus courte durée d'action anesthésique par rapport à l'isoflurane et l'halothane.

Ces deux nouveaux agents ont aussi certaines limites. La faible volatilité du desflurane nécessite l'utilisation d'un vaporisateur spécialisé et cette molécule peut conduire à des effets secondaires sympathomimétiques. L'anesthésie est réalisée rapidement avec le sévoflurane et la récupération est plus rapide qu'avec l'isoflurane, mais, le sévoflurane est chimiquement instable et peut se dégrader en un composant potentiellement néphrotoxique.

1.2.4.6.3 La MAC

Compte tenu de la relation dose-réponse caractéristique des anesthésiques inhalés, la concentration alvéolaire minimale ou CAM (ou encore MAC en anglais Minimal Alveolar Concentration) est un élément central pour la bonne gestion des molécules inhalées.

Bien que la réalisation d'un état d'anesthésie dépende de la concentration de l'anesthésique dans le cerveau, les concentrations dans les tissus du cerveau sont évidemment impossibles à mesurer dans des conditions cliniques. Ni le bas, ni l'extrémité supérieure de la courbe dose-réponse définissant les effets sur le système nerveux central peuvent être éthiquement déterminés parce que, à très faible concentration de gaz le réveil et la sensibilité à douleur se produisent et à concentration élevée il y a un risque élevé de dépression cardio-vasculaire et respiratoire grave. C'est pourquoi, pour déterminer la puissance utile d'un anesthésique gazeux seuls les principes doses-réponse peuvent être utilisés.

Les anesthésiques administrés par inhalation sont délivrés aux poumons sous forme de mélange de gaz dans lesquels les concentrations et les débits sont faciles à mesurer et à contrôler. Pendant l'anesthésie générale, la pression partielle dans le cerveau est égale à celle du poumon lorsque l'état d'équilibre est atteint (steady-state). Par conséquent, à un niveau donné de l'anesthésie, la mesure des concentrations alvéolaires d'anesthésiques fournit une extrapolation de leur puissance relative.

La concentration d'anesthésique volatil est le pourcentage du mélange de gaz alvéolaire, ou de la pression partielle de l'anesthésie comme un pourcentage à 760 mm Hg (la pression atmosphérique au niveau de la mer).

La concentration alvéolaire minimale d'anesthésique (MAC) est définie comme la concentration médiane qui maintient l'immobilité chez 50% des patients lorsqu'ils sont exposés à un stimulus nociceptif (par exemple, une incision chirurgicale).

Par conséquent, la MAC représente un point (comme l'ED50) sur une courbe dose-réponse conventionnelle. Pour le protoxyde d'azote, la valeur MAC est supérieure à 100%, ce qui démontre qu'il est un anesthésique par inhalation peu puissant. A pression atmosphérique normale, voire même à 760 mm Hg de pression partielle, l'effet du protoxyde d'azote obtenu est encore inférieur à 1 MAC, il doit donc être complété par d'autres agents pour réaliser une anesthésie chirurgicale complète (voir ci-dessous).

La dose de gaz anesthésique qui est administrée peut être présentée en multiples de MAC. Une dose de 1 MAC d'un anesthésique maintient l'immobilité face à l'incision chirurgicale chez 50% des patients; cependant, les patients individuellement peuvent demander 0,5-1,5 MAC.

1 MAC ne donne aucune information sur la pente de la courbe dose-réponse. Toutefois, la relation dose-réponse pour les anesthésiques par inhalation est généralement très raide. Ainsi, plus de 95% des patients ne répondra pas à un stimulus nociceptif à 1,1 MAC.

La mesure des valeurs de MAC dans des conditions contrôlées a permis de quantifier les effets d'un certain nombre de variables. Par exemple, la valeur de MAC diminue chez les patients âgés et les personnes souffrant d'hypothermie, mais cette valeur n'est a priori pas influencée par le sexe, la taille et le poids (contrairement à tous les autres médicaments). Un point important repose sur le fait que l'utilisation de certains médicaments adjuvants peut influencer les quantités nécessaires d'anesthésique de façon significative. Lorsque des médicaments par voie intraveineuse (par exemple, les analgésiques opioïdes, les sympatholytiques ou les sédatifs-hypnotiques) sont administrés comme adjuvants pour les anesthésiques volatiles, la MAC est diminuée. La concentration inspirée d'anesthésique doit être diminuée dans ces situations.

Les valeurs MAC des anesthésiques inhalés sont additives. Par exemple, le protoxyde d'azote (60-70%) peut être utilisé comme un «vecteur» de gaz produisant 40% de la MAC, et en diminuant ainsi le besoin en autre anesthésique par inhalation ou intraveineux. L'ajout de protoxyde d'azote (60% de tension, 40% de la MAC) à 70% de la MAC d'un anesthésique volatil classique permettra d'obtenir un total de 110% d'une MAC, une valeur suffisante pour une anesthésie chirurgicale chez la plupart des patients.

1.2.4.7 Les anesthésiques intraveineux

Les anesthésiques injectables sont utilisés pour l'induction et le maintien d'un état d'inconscience. Les anesthésistes préfèrent utiliser la voie intraveineuse du fait qu'elle est plus rapide, généralement moins douloureuse et plus fiable que les injections par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Parmi les médicaments les plus couramment utilisés il y a :

- les barbituriques comme le méthohexital et le thiopental
- les benzodiazépines comme le midazolam et le diazépam
- les analgésiques opioïdes
- le propofol
- l'etomidate
- la kétamine utilisée comme « anesthésique sur le terrain », par exemple dans les cas d'accident de la circulation

1.2.4.7.1 Généralités

Au cours des deux dernières décennies, il a été observé une augmentation de l'utilisation des anesthésiques intraveineux, en tant que compléments aux anesthésiques par inhalation ou dans le cadre d'anesthésies générales uniquement gérées par voie intraveineuse. Contrairement aux anesthésiques inhalés, les agents par voie intraveineuse ne nécessitent pas d'équipement spécialisé pour leur administration.

Les anesthésiques utilisés par voie intraveineuse comme le thiopental, le méthohexital, l'étomidate, la kétamine et le propofol ont un début d'action anesthésique plus rapide que les agents inhalés les plus rapides (par exemple, le desflurane et le sévoflurane). Par conséquent, les agents par voie intraveineuse sont couramment utilisés pour l'induction de l'anesthésie générale.

La récupération est assez rapide avec la plupart de ces substances, ce qui autorise leur utilisation lors de courtes interventions de type ambulatoire. Dans le cas du propofol, les temps de récupération sont similaires à ceux observés avec le sévoflurane et le desflurane.

L'activité de ces anesthésiques est suffisante pour permettre leur utilisation comme anesthésique unique dans des interventions chirurgicales de courte durée notamment lorsqu'ils sont combinés avec du protoxyde d'azote.

Leurs utilisations en complément avec des opioïdes forts (p.ex. le fentanyl et le sufentanil) contribuent à la stabilité cardio-vasculaire, à accroître la sédation et à rendre l'analgésie péri-opératoire plus profonde.

Les benzodiazépines (par exemple, le midazolam, le diazépam) ont un début d'action plus lent et une récupération plus lente que les barbituriques ou le propofol et ils sont rarement utilisés pour l'induction de l'anesthésie. Toutefois, l'administration préanesthésique de benzodiazépines (par exemple, le midazolam) peut être utilisée pour permettre l'anxiolyse, la sédation et l'amnésie, lorsque ces molécules sont utilisées conjointement avec d'autres agents anesthésiques.

1.2.4.7.2 Les barbituriques

Le thiopental est un barbiturique couramment utilisé pour l'induction de l'anesthésie. Le thiamylal est presque identique au thiopental et a le même profil pharmacocinétique et pharmacodynamique.

Après une injection en bolus intraveineux, le thiopental traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique et, s'il est administré en doses suffisantes, produit très rapidement une perte de conscience (hypnose).

Des effets similaires se produisent avec le barbiturique à l'action la plus rapide, le méthohexital. Avec ces deux barbituriques, l'équilibre plasma:cerveau se produit rapidement (<1 minute) à cause de leur solubilité élevée dans les lipides.

Le thiopental (Figure 14) rediffuse rapidement hors du cerveau et des autres tissus fortement vascularisés pour être redistribué vers les muscles et les graisses. En raison de cette élimination rapide du tissu cérébral, une seule dose de thiopental produit seulement une courte période d'inconscience.

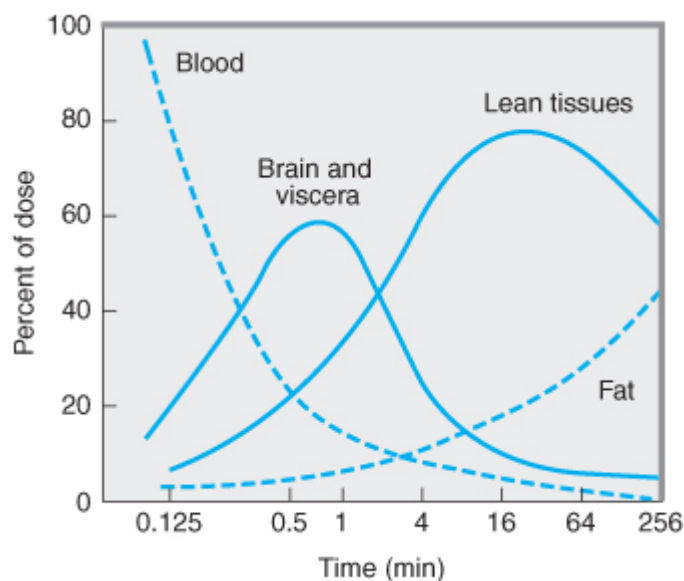


Figure 14 : Distribution du thiopental dans les différents tissus du corps (tiré de Goodman et Gillman 2008) [7]

Le thiopental est métabolisé au taux de seulement 12-16% par heure chez l'homme, après une dose unique. Moins de 1% de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée par le rein.

À haute doses (ou perfusion continue), le thiopental baisse la pression artérielle, le volume systolique et le débit cardiaque de manière dose-dépendante. Ces effets hémodynamiques sont essentiellement dus à un effet dépresseur myocardique et à l'augmentation de la capacité veineuse (mais peu de changements dans la résistance périphérique totale).

Le thiopental est également un dépresseur respiratoire puissant, produisant une apnée transitoire et diminuant la sensibilité du centre respiratoire médullaire au dioxyde de carbone.

Le métabolisme cérébral et l'utilisation d'oxygène sont diminués après l'administration de barbiturique et ceci proportionnellement au degré de dépression cérébrale. Le débit sanguin cérébral est également diminué, mais moins que la consommation d'oxygène. La pression intracrânienne et le volume de sang n'étant pas augmentés (au contraire des anesthésiques volatils), le thiopental est un médicament adéquat pour les patients présentant une compression de volume au niveau du cerveau (par exemple, traumatismes crâniens, tumeurs cérébrales).

Le méthohexital peut causer une activité excitatrice centrale (par exemple, des myoclonies) et est donc utile pour les interventions neurochirurgicales impliquant l'ablation des foyers de crise. Toutefois, il a aussi une activité anticonvulsivante et est le médicament de choix pour induire l'anesthésie chez les patients subissant une thérapie par électrochocs (ECT). Compte tenu de son élimination plus rapide, le méthohexital est également préféré au thiopental pour les interventions courtes en ambulatoire.

Les barbituriques réduisent le débit sanguin hépatique et le taux de filtration glomérulaire, mais ces médicaments ne produisent pas d'effets néfastes sur la fonction hépatique ou rénale.

1.2.4.7.3 Les benzodiazépines

Le diazépam, le lorazépam et le midazolam sont utilisés dans les procédures d'anesthésie. L'indication principale est la prémédication en raison de leurs effets sédatifs, anxiolytiques, amnésiants et anticonvulsivants.

Le diazépam et le lorazépam ne sont pas solubles dans l'eau et leur utilisation par voie intraveineuse nécessite des véhicules non aqueux, ce qui peut causer douleur et irritation locale lors de l'administration. Le midazolam, qui est hydrosoluble ($pK_a = 6$), est la benzodiazépine de choix pour l'administration parentérale. Il est liposoluble au pH physiologique et peut facilement traverser la barrière hémato-encéphalique pour produire ses effets centraux.

Par rapport aux barbituriques, les benzodiazépines produisent un début dépressif du système nerveux plus lent, pour atteindre finalement, un plateau de profondeur de sédation insuffisant pour une anesthésie à visée chirurgicale.

L'utilisation de doses importantes de benzodiazépines pour réaliser une sédation profonde prolonge la période de récupération post-anesthésique et produit fréquemment une amnésie antérograde.

Parce qu'il possède des propriétés sédatives, anxiolytiques et provoque une forte incidence d'amnésie (> 50%), le midazolam est souvent administré par voie intraveineuse avant que les patients entrent dans la salle d'opération.

Le midazolam a un début d'action plus rapide, une demi-vie d'élimination plus courte (2-4 heures), et une courbe dose-réponse meilleure que les autres benzodiazépines disponibles.

Le flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines, peut être utilisé pour accélérer la récupération lorsque des doses excessives de benzodiazépines sont administrées par voie intraveineuse (en particulier chez les patients âgés).

1.2.4.7.4 Les analgésiques opioïdes

De fortes doses d'analgésiques opioïdes ont été utilisées en combinaison avec de grandes doses de benzodiazépines pour atteindre un état d'anesthésie générale, en particulier chez les patients subissant une chirurgie cardiaque ou une chirurgie majeure quand la réserve circulatoire du patient était limitée.

La morphine par voie intraveineuse à 1-3 mg / kg a été utilisée, il y a plusieurs années et des opiacés plus puissants comme le fentanyl à 100-150 mcg / kg et le sufentanil à 0,25-0,5 mcg/kg par voie intraveineuse, ont été introduits dans la pratique plus récemment.

Plus récemment encore, le rémifentanil un opioïde puissant et à courte durée d'action, administré à la dose de 0.5-1mcg/kg, a été utilisé pour minimiser la dépression respiratoire résiduelle.

Malgré l'utilisation de fortes doses d'opioïdes puissants, des réveils pendant l'anesthésie et des souvenirs désagréables en postopératoire peuvent survenir. En outre, de fortes doses d'opioïdes pendant une intervention chirurgicale peuvent causer des rigidités de la paroi thoracique (et du larynx) compromettant gravement la ventilation et augmentant la demande en opioïdes en post-opératoire, en raison de l'apparition d'une tolérance aiguë. Par conséquent, le fentanyl et le sufentanil sont plutôt utilisés à faibles doses en prémédication et comme adjuvant à la fois pour une anesthésie par voie intraveineuse et lors de l'utilisation des anesthésiques inhalés pour procurer une analgésie péri-opératoire.

Les opioïdes à plus courte durée d'action comme l'alfentanil et le rémifentanil ont été utilisés comme co-agents d'induction avec des anesthésiques intraveineux, car ils contribuent à un début d'action rapide.

Le rémifentanil est rapidement métabolisé par des estérases dans le sang (et non par l'intermédiaire de la cholinestérase plasmatique) et dans les tissus musculaires, ce qui contribue à une récupération extrêmement rapide de ses effets opiacés. Le métabolisme du rémifentanil n'est pas soumis à la variabilité génétique et ce médicament ne nuit pas à l'élimination d'autres composés métabolisés par la cholinestérase plasmatique (p. ex. esmolol, mivacurium ou succinylcholine).

Les analgésiques opioïdes peuvent également être administrés à des doses très faibles pour la péridurale et la rachianesthésie, deux méthodes qui permettent une analgésie de très bonne qualité.

Le fentanyl et le dropéridol (une butyrophénone proche de l'halopéridol), administrés en même temps que du protoxyde d'azote, produisent une anesthésie générale avec une analgésie et une amnésie combinée dénommée neuroleptanesthésie. Ce type d'anesthésie bien que produisant une anesthésie générale, n'est plus utilisé actuellement, en raison des inconvénients de type « éveil périopératoire » et « effets extrapyramidaux » au réveil, qu'elle présente.

1.2.4.7.5 Le propofol

Le propofol (2,6-diisopropylphénol) (voir aussi 1.4) est devenu l'anesthésique par voie intraveineuse le plus populaire. Sa rapidité d'induction est similaire à celle des barbituriques par voie intraveineuse avec une récupération plus rapide, ce qui a pour conséquence que les patients sont capables de revenir à une activité normale plus tôt qu'après les autres anesthésies générales. En outre, les patients se sentent subjectivement "mieux" dans la période postopératoire immédiate en raison de la réduction des nausées et vomissements postopératoires.

Le propofol est utilisé pour l'induction et le maintien de l'anesthésie dans le cadre de l'ensemble des techniques d'anesthésie par voie intraveineuse ou balancée et est l'agent de choix pour la chirurgie ambulatoire.

Ce médicament est aussi efficace pour produire une sédation prolongée chez les patients en soins intensifs. Lorsqu'il est administré en perfusion pour une sédation prolongée ou pour une prise en charge ventilatoire dans les unités de soins intensifs, les effets cumulatifs peuvent conduire à une excitation retardée. En outre, l'administration prolongée de formulation en émulsion intraveineuse peut élever le niveau des lipides sériques.

Après administration du propofol par voie intraveineuse, la demi-vie de distribution est de 2-8 minutes et la demi-vie de redistribution est d'environ 30-60 minutes. Le médicament est rapidement métabolisé dans le foie, à un taux dix fois supérieur au thiopental. Le propofol est excrété dans l'urine sous forme de dérivés glucuronides et sulfoconjugués, avec moins de 1% de la molécule mère excrétée sous forme inchangée.

La clairance totale de l'anesthésique est plus élevée que le débit sanguin hépatique, suggérant que son élimination comprend des mécanismes extra-hépatiques en plus de son élimination par les enzymes du métabolisme hépatique. Cette propriété peut être utile chez les patients qui ont une altération de la capacité à métaboliser les autres médicaments anesthésiques.

Ses effets sur la fonction respiratoire sont similaires à ceux du thiopental à des doses habituelles d'anesthésie et comprennent également la dépression respiratoire dose dépendante.

Le propofol provoque une diminution marquée de la pression artérielle lors de l'induction de l'anesthésie, par diminution de la résistance artérielle périphérique et en augmentant la venodilatation.

En outre, le propofol a plus d'effets inotropes négatifs que d'autres anesthésiques par voie intraveineuse.

La douleur au site d'injection est l'effet indésirable le plus fréquent de son administration en bolus.

Des mouvements musculaires, des hypotonies, et des tremblements (rarement) ont également été signalés après une utilisation prolongée de cette molécule.

Suite à des cas d'infection avérés, dus à une contamination bactérienne (voir 1.3.4.4.3.2) de l'émulsion de propofol, des adjuvants antimicrobiens (p. ex. l'acide éthylène diamine [EDTA] et le métabisulfite) ont été introduit dans certaines formulations de propofol. Les formulations de propofol dernièrement élaborées contiennent moins de lipides pour répondre aux indications d'administration prolongée, mais plus d'adjuvants antimicrobiens. Toutefois, la douleur lors de l'injection est augmentée lorsque la teneur en lipides est réduite.

1.2.4.7.6 L'étomidate

L'étomidate est un imidazole carboxylé qui peut être utilisé pour l'induction de l'anesthésie chez les patients ayant une réserve cardio-vasculaire limitée.

Son gros avantage sur les autres anesthésiques par voie intraveineuse est qu'il provoque une dépression cardiovasculaire et respiratoire minime.

L'étomidate produit une perte de conscience rapide et une hypotension minime même chez les patients âgés avec de forts risques cardiovasculaires. Durant l'anesthésie avec l'étomidate, la fréquence cardiaque est généralement inchangée et l'incidence de l'apnée est faible.

Ce médicament n'a aucun effet analgésique et une co-administration d'opioïdes peut être nécessaire pour diminuer la réponse cardiaque lors de l'intubation trachéale et réduire les mouvements musculaires spontanés.

Après une dose d'induction, la récupération avec l'étomidate est moins rapide (<10 minutes) par rapport au propofol.

La distribution de l'étomidate est rapide, avec une courbe de concentration plasmatique biphasique montrant une demi-vie initiale et intermédiaire respectivement de 3 et 29 minutes. La redistribution de cette molécule à partir du cerveau vers les tissus fortement irrigués semble être responsable de la durée relativement courte de ses effets anesthésiques.

L'étomidate est largement métabolisé dans le foie et le plasma en métabolites inactifs, avec seulement 2% du médicament éliminés sous forme inchangés dans l'urine.

L'étomidate provoque un fort risque de douleur à l'injection, une forte incidence d'activité myocloniques et des nausées-vomissements postopératoires. Les mouvements musculaires involontaires ne sont pas associés à une activité épileptique. L'étomidate peut également provoquer la suppression de l'activité cortico-surrénalienne via un effet inhibiteur de la stéroïdogénèse, avec des niveaux plasmatiques de cortisol diminués, même après une dose unique.

Une perfusion prolongée de l'étomidate chez des patients gravement malades peut entraîner une hypotension, un déséquilibre électrolytique et une oligurie en raison de ses effets supresseurs sur les surrénales.

1.2.4.7.7 La kétamine

La kétamine est un mélange racémique de deux isomères optiques, la S (+) et la R (-) kétamine.

Ce médicament provoque un état anesthésique dissociatif, caractérisé par une catatonie, une amnésie et une analgésie, avec ou sans perte de conscience (hypnose). La drogue est un arylcyclohexylamine chimiquement liée à la phencyclidine (PCP), un médicament ayant un potentiel élevé d'abus en raison de ses propriétés psychoactives.

Le mécanisme d'action de la kétamine s'explique par le blocage des effets membranaires du neurotransmetteur excitateur, l'acide glutamique, sur le récepteur NMDA.

La kétamine est un médicament très lipophile, qui est rapidement distribué dans les organes bien perfusés, dont le cerveau, le foie et les reins. Par la suite, la kétamine est redistribuée dans les tissus moins bien perfusés avec en parallèle l'action du métabolisme hépatique suivie d'une excrétion par voie urinaire et biliaire.

La kétamine est le seul anesthésique intraveineux qui possède à la fois des propriétés analgésiques et la capacité de produire une stimulation cardio-vasculaires dose dépendante.

La fréquence cardiaque, la pression artérielle et le débit cardiaque peuvent être considérablement augmentés, au-delà des valeurs de référence. Ces variables vont atteindre un pic après 2-4 minutes suivant l'injection en bolus, puis diminuer

lentement à des valeurs normales au cours des 10-20 prochaines minutes. La kétamine produit ces effets cardio-vasculaires en stimulant le système nerveux central et le système sympathique et, dans une moindre mesure, en inhibant la recapture de la noradrénaline dans les terminaisons nerveuses sympathiques. L'augmentation de l'adrénaline et de la noradrénaline plasmatique survient 2 minutes après l'administration du bolus et le retour aux valeurs de base se fait en moins de 15 minutes.

La kétamine augmente sensiblement le débit sanguin cérébral, la consommation d'oxygène et la pression intracrânienne. De manière similaire aux anesthésiques volatils, la kétamine est un médicament potentiellement dangereux lorsque la pression intracrânienne est élevée.

Bien que la kétamine diminue la fréquence respiratoire, les voies aériennes supérieures et le tonus musculaire sont maintenus. En outre, les réflexes des voies aériennes sont généralement préservés.

L'utilisation de la kétamine a été associée à une désorientation sensorielle et perceptive en post-opératoire, avec présence d'illusions et de rêves semblant très réels. Le diazépam à 0,2-0,3 mg/kg, ou le midazolam, à 0,025-0,05mg par voie intraveineuse sont donnés avant l'administration de kétamine afin de réduire l'incidence de ces effets indésirables.

En raison de la forte incidence de phénomènes psychiques post-opératoires liés à son utilisation, la kétamine était tombée en disgrâce. Toutefois, l'utilisation de faibles doses de kétamine en association avec d'autres anesthésiques intraveineux ou inhalés est devenue une alternative de plus en plus utilisée par rapport aux analgésiques opioïdes, ceci afin de minimiser la dépression respiratoire de ces derniers.

En outre, la kétamine est très utile pour les patients gériatriques à faible risque et les patients à haut risque en état de choc cardiogénique ou en état de choc septique, en raison de ses propriétés cardiostimulantes.

Elle est également utilisée à faibles doses pour l'anesthésie en ambulatoire en association avec le propofol et chez les enfants devant subir des interventions douloureuses (p. ex. changement de pansement pour les brûlures).

Pour améliorer l'efficacité de la kétamine et réduire son profil d'effets indésirables, les chercheurs ont séparé les isomères et il a été démontré que la kétamine S (+) possède une plus grande puissance analgésique. Cependant, ce même isomère S (+) possède aussi des effets secondaires psychomimétiques. Dans les préparations actuelles c'est le racémate qui est utilisé

Pour clore ce chapitre sur les anesthésiques intraveineux, la Figure 15 compare les différents effets de quatre molécules importantes sur les paramètres utiles dans la gestion d'une anesthésie.

Some Pharmacological Effects of Parenteral Anesthetics*

Drug	CBF	CMRO ₂	ICP	MAP	HR	CO	RR	\dot{V}_E
Thiopental	---	---	---	-	+	-	-	--
Etomidate	---	---	---	0	0	0	-	-
Ketamine	++	0	++	+	++	+	0	0
Propofol	---	---	---	--	+	-	--	---

ABBREVIATIONS: CBF, cerebral blood flow; CMRO₂, cerebral oxygen consumption; ICP, intracranial pressure; MAP, mean arterial pressure; HR, heart rate; CO, cardiac output; RR, respiratory rate; \dot{V}_E , minute ventilation.

*Typical effects of a single induction dose in human beings.

Qualitative scale from --- to +++ = slight, moderate, or large decrease or increase, respectively; 0 indicates no significant change.

Figure 15 : Effets des anesthésiques intraveineux (tiré de Goodman et Gillman 2008)
[7]

1.2.4.8 Conclusion

Hormis quelques anesthésiques vraiment obsolètes (surtout dans les anesthésiques inhalatoires) dont les risques d'utilisation sont vraiment trop élevés, la plupart des molécules, ajoutées progressivement à l'arsenal de l'anesthésiste ont une place dans la prise en charge des anesthésies. En effet, la technique et l'arsenal thérapeutique actuels permettent de passer outre les effets secondaires tout en gardant les effets anesthésiques intéressants de ces molécules.

L'évolution de ces médicaments et les changements dans leurs indications ne s'est pas faite en fonction du risque intrinsèque de ces agents, mais plutôt en fonction de leurs maniabilités et de l'optimisation de l'anesthésie en fonction du type de patient anesthésié.

Dans l'anesthésie moderne, les anesthésiques ne sont plus utilisés seuls mais en association avec des curarisants et des opioïdes. Ces deux dernières classes peuvent être à risque. Cependant, ce risque ne provient pas que des molécules elles-mêmes mais de leur mauvaise utilisation. Les cas d'erreurs relatifs à l'utilisation des curarisants en sont des bons exemples (voir 1.3.4.3.7.2).

1.2.5 Les Anesthésiologistes / Anesthésistes

Médecins spécialisés en soins périopératoires, et dans tout ce qui implique de près ou de loin l'anesthésie y compris la réanimation, sont connus aux États-Unis comme des anesthésiologistes et au Royaume-Uni, Canada et en Suisse, comme des anesthésistes.

Tous les anesthésiques au Royaume-Uni, Australie, Nouvelle Zélande et le Japon sont administrés par les médecins. Les infirmières(-iers) anesthésistes administrent aussi des anesthésiques dans 109 nations.

1.3 Risques et erreurs en anesthésiologie

1.3.1 Introduction

Des études récentes montrent que de nombreux patients meurent chaque année dans les hôpitaux suite à des erreurs médicales. Selon un rapport de « l'Institute of medicine », plus de personnes décèdent de la conséquence de ces erreurs, que d'accidents d'automobiles, de cancer du sein ou du SIDA [8].

Le contexte dans lequel ces erreurs surviennent s'étend des fabricants d'équipements et de médicaments, au nettoyage dans la salle d'opération en incluant évidemment les soignants et le système (politique, l'hôpital, management, etc...) dans lequel tout cet ensemble évolue.

Ces erreurs existent évidemment aussi en anesthésiologie.

La notion de risque est très forte pour les anesthésistes et comme une grande partie des actes médicaux sont effectués pendant une anesthésie par des êtres humains, la notion d'erreur attachée aux défaillances humaines revêt une importance centrale pour cette spécialité médicale. Ainsi les erreurs humaines font partie des risques qui peuvent être rencontrés pendant l'anesthésie.

1.3.2 Les risques en anesthésiologie

L'anesthésie, une des principales activités de l'anesthésiologie, comporte des risques d'autant plus préoccupants qu'elle est censée ne pas fournir de bénéfice direct à l'état du patient.

1.3.2.1 Place de l'anesthésie par rapport à d'autres activités humaines à risque[9]

Le concept de Perrow à deux dimensions appelé interaction /« coupling space », qui décrit le degré de risques des systèmes technologiques, permet de classer l'anesthésie par rapport à d'autres activités humaines comme le nucléaire, l'aviation ou encore le service postal. Ce système basé sur les tâches et sous-tâches d'une spécialité et leurs complexités d'interactions entre elles, permet de placer l'anesthésie dans ce système de classification.

Une tâche ou processus est dit avoir une interaction complexe s'il existe de nombreuses sous-tâches liées entre elles de manière complexe ou il est dit linéaire, s'il comprend un ensemble fixe d'étapes réalisées en une séquence rigide. Les interactions complexes mènent à plus d'erreurs que l'interaction linéaire parce que la complexité est déroutante et que l'interaction entre les entités du système est difficilement prévisible surtout en situation de stress.

La « coupling dimension » (traduit approximativement en français en « dimension de couplage ») décrit le degré avec lequel une tâche ou un processus est lié à ses conséquences. Un système est étroitement couplé si des conséquences graves sont susceptibles de se produire immédiatement après l'apparition d'une erreur. Inversement, un système est dit lâche si les conséquences ne sont pas immédiates.

Les systèmes étroitement couplés entraînent plus d'accidents parce que les erreurs mineures peuvent se transformer en accidents avant que l'erreur puisse être corrigée. Un système à couplage lâche est plus indulgent face à l'erreur et permet une plus grande possibilité de correction pour éviter, à temps, de graves conséquences.

Ainsi, les systèmes technologiques peuvent être classés selon la dimension « couplage » en rapport avec la dimension « interaction ». La poste est une organisation relativement sûre car le couplage est lâche et l'interaction entre les éléments est linéaire (cadrant inférieur gauche Figure 16), **alors que l'anesthésie**, l'activité nucléaire et l'activité aérospatiale **sont classées à haut risque** (cadrant supérieur droit Figure 16).

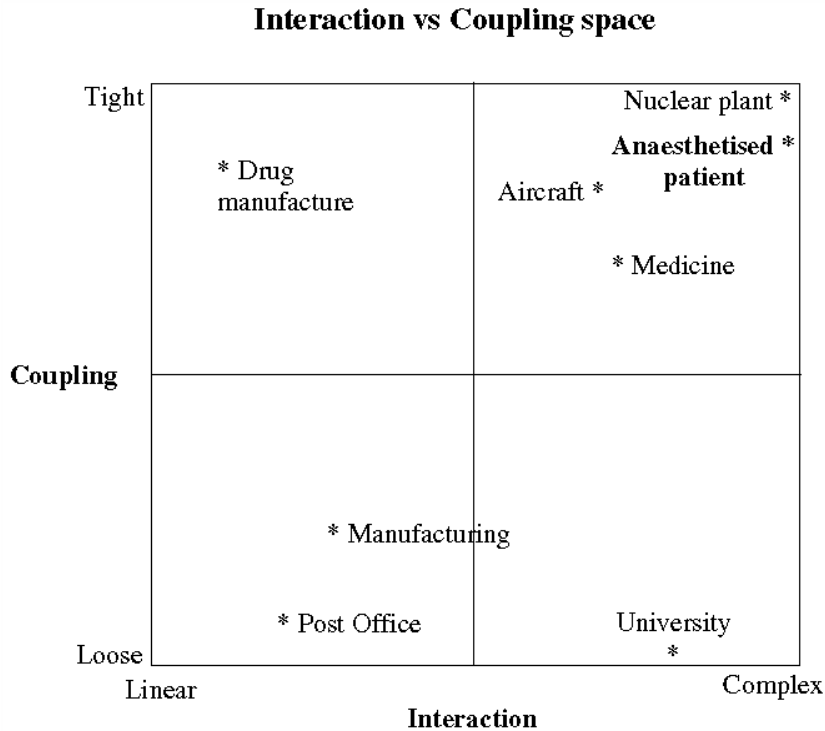


Figure 16 : Classification des activités humaines par rapport au risque sur le concept interaction/ « coupling space » de Perrow

1.3.2.2 Processus anesthésique et risques

Pour gérer cette activité à risque qu'est l'anesthésie, chaque médecin anesthésiste évalue la situation au regard des bénéfices espérés dans le cadre d'une démarche médicale personnalisée. Cette analyse implicite débouche sur le choix d'une technique anesthésique adaptée à chaque patient et à l'acte opératoire prévu.

Le processus de l'anesthésie peut schématiquement être décomposé en deux phases : planification et réalisation. Ces deux phases supposent des moyens techniques et humains au sein d'une organisation, constituant un système.

L'histoire naturelle d'un accident d'anesthésie découle des défaillances possibles à chaque étape. Un événement indésirable initiateur isolé évolue rarement vers un incident ou un accident. Mais si plusieurs événements indésirables élémentaires se combinent, la probabilité d'évolution vers une complication augmente considérablement, c'est le concept du « swiss cheese model » (Figure 17) de Reason [10].

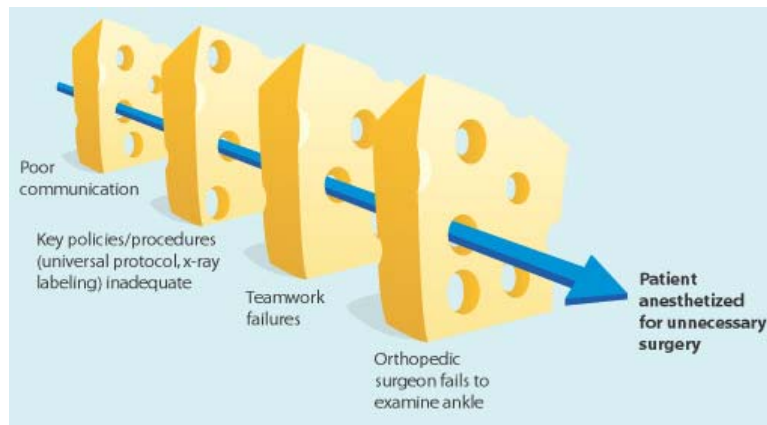


Figure 17: Exemple d'un incident en anesthésie exprimé selon le «swiss cheese model» de Reason

La survenue d'un incident devient possible en l'absence de détection précoce des événements initiateurs et d'une intervention correctrice adaptée.

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

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

- les événements précurseurs accessibles aux actions de prévention
- la réalisation du risque proprement dit limitée par la détection et la protection
- la récupération éventuelle où des mesures de réparation peuvent être appliquées pour prévenir les conséquences

1.3.2.3 Place des incidents dus à l'anesthésie par rapport aux autres spécialités médicales

Selon un recueil de 27971 plaintes pendant la période de 1996 à 2004, portant sur une base de données de l'association des assurances des patients danois, incluant l'ensemble des spécialités médicales, 1256 (4.5%) sont en relation avec l'anesthésie [11].

Selon un autre recueil portant également sur un registre de plaintes sur la période de 1995 à 2007, au NHS (National Health Service) de Grande-Bretagne et comprenant les reports d'incidents de toutes les disciplines médicales confondues, 2,5% de tous les incidents concernaient l'anesthésie[12].

Ainsi, il est possible de formuler l'hypothèse que la place de l'anesthésie dans les incidents médicaux est de l'ordre de 3 à 4%.

1.3.2.4 Quels types de risques en anesthésiologie ?

En anesthésiologie, plusieurs types de risques peuvent être définis :

- la première catégorie est le **risque médical** propre à toute anesthésie
- la seconde catégorie est le risque généré par les outils principaux des anesthésistes : **les agents anesthésiques** (voir 1.2.4) et l'équipement, notion non développée dans ce travail
- la troisième catégorie est le risque créé **par les acteurs de l'anesthésie**

1.3.2.4.1 Le risque médical

Trois notions peuvent être liées aux risques médicaux de l'anesthésie [13].

La première est la probabilité de dégâts physiologiques ou psychologiques liés à l'anesthésie. Ceux-ci représentent un large éventail de conséquences allant jusqu'à la mort, en passant par le stress post-traumatique et le bris de dents lors de l'intubation.

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

Le troisième risque est un trouble de l'homéostasie pendant l'anesthésie qui requiert une intervention immédiate. Celui-ci peut être par exemple, une arythmie ou une hypotension artérielle.

Pour se représenter le risque pendant une anesthésie, une équation a été développée, afin de tenir compte de l'ensemble des risques pouvant être encouru par le patient. Toutefois, cette équation ne permet pas forcément de calculer une probabilité, notamment en raison du manque de données fiables pouvant documenter ces variables. Elle se trouve ici pour illustrer l'ensemble des risques et les relations qu'ils entretiennent entre eux.

Le risque (TPR) peut être décrit par l'équation suivante (Équation 1) [13] :

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

où :

TPR est le risque périopératoire total

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

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

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

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

AM est le risque dû à l'interaction entre les conditions médicales et l'anesthésie (par exemple la probabilité d'apparition d'une complication médicale peut être augmentée par l'administration de certains anesthésiques spécifiques (voir 1.2.4.7), des techniques ou de l'anesthésiste).

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

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

Équation 1 : Le risque périopératoire total et ses composants

1.3.2.4.2 Le risque de mortalité dû à une anesthésie

La valeur liée à ce risque est difficile à déterminer, l'étude du risque de mortalité en anesthésie est jonchée de défis méthodologiques et d'incertitude épidémiologique particuliers à cette spécialité qui font que le taux de mortalité en anesthésie est difficile à appréhender précisément. Toutefois, quelques études permettent de définir un ordre de grandeur. Pour faire le point sur cette notion fondamentale de la pratique anesthésique un tableau résumant les différentes études qui ont traité du sujet et essayé d'en extraire un taux de mortalité, a été établi (Tableau 3).

Tableau 3 : Estimation des décès associés à l'anesthésie [2, 14-15]

REFERENCE	PAYS	PERIODE	DONNEES /METHODE	TAUX DE MORTALITE	%
Newland et al. [16]	USA	1989-1999	arrêt cardiaque dans les 24 heures post chirurgie (n = 72959 anesthésies) dans un hôpital universitaire	0.55/10,000	0.0055%
Lagasse[17]	USA	(a) 1992-1994	a) un hôpital régional d'enseignement (n = 37924 anesthésies)	0.79/10,000	0.0079%
		(b) 1995-1999	(b) un hôpital en milieu urbain (n = 146548 anesthésies)	0.75/10,000	0.0075%
Arbous et al. [18]	Holland	1995-1997	Tous les décès dans les 24 heures ou malades qui sont restés dans un état comateux 24 h en salle de réveil (pour 869483 anesthésies) dans 64 hôpitaux	1.4/10,000	0.0140%
Eagle, Davis[19]	Australie	1990-1995	Décès dans les 48 heures ou lorsque l'anesthésie est considérée comme un facteur contributif (n = 500 décès)	1/40,000	0.0025%
Davis,[20]	Australie	1994-1996	Décès signalés au comité (n= 8500000 anesthésies)	0.16/10,000	0.0016%
Irita et al.[21]	Japon	1999-2002	Décès à la suite d'événements anesthésiques mettant en danger la vie en salle d'opération (n = 3855384 anesthésies) dans des hôpitaux de formation	0.1/10,000	0.0010%
Kawashima et al.[22]	Japon	1994-1998	Par questionnaires destinés aux hôpitaux de formation (n = 2363038 anesthésies)	0.21/10,000	0.0021%
Biboulet et al. [23]	France	1989-1995	patients subissant une anesthésie (n = 101769 anesthésies) présentant un arrêt cardiaque dans les 12 heures salle de réveil (n = 24)	0.6/10,000	0.0060%
Morray et al.[24]	USA	1994-1997	patients pédiatriques de 63 hôpitaux (n = 1089200 anesthésies)	0.36/10,000	0.0036%
Lienhart et al. [14]	France	2006	Questionnaire à l'échelle de la France entière qui estime le nombre et les caractéristiques des morts en rapport avec l'anesthésie	0.69/100000	0.0007%
Li et al. [15]	USA	2009	Utilisation des codes spécifiques à l'anesthésie de l'« International Classification of Diseases », pour identifier les morts en rapport avec l'anesthésie dans le fichier américain « multiple-cause of-death data files » sur la période 1999-2005	1.1/1000000	0.0001%
MOYENNE					0.004%

A l'heure actuelle (ce chiffre s'est fortement amélioré à travers les âges), **la mortalité due à l'anesthésie** pourrait être estimée proche de **1 cas sur 20000** (0.004%). Toutefois, si seules les études les plus récentes [14-15], qui sont aussi les plus optimistes, sont prises en compte, ce chiffre serait plutôt de l'ordre de **1 cas sur 1 million**.

Du fait de la rareté de ce phénomène, l'échantillon nécessaire pour affiner cette donnée est énorme. De plus, cette source de mortalité est par nature très difficilement isolable de la mortalité relative aux conditions médicales des patients et de la chirurgie subie par ces derniers.

D'autres complications non mortelles, liées à l'anesthésie, doivent également être considérées, comme les lésions nerveuses postopératoires, les réveils durant l'anesthésie, les lésions oculaires et les blessures dentaires (Tableau 4).

Tableau 4 : Taux de complication dus à l'anesthésie [2, 25] [26] [27]

BLESSURES	REFERENCE	PAYS	PERIODE	COMPLICATION	RESULTATS	%
Blessure aux nerfs	Warner et al. [28]	USA	1995	Neuropathie du nerf ulnaire dans le cadre de chirurgie non cardiaque	0.50%	0.500%
	Warner et al. [29]	USA	1957-1991	Neuropathie persistante du nerf ulnaire dans un cadre de chirurgie non cardiaque	1/2,729 patients	0.037%
	Alvine et al. [30]	USA	1980-1981	Neuropathie ulnaire après anesthésie générale	0.26%	0.260%
	Warner et al. [31]	USA	1957-1991	Neuropathie des membres inférieurs résultant du chirurgie des nerfs moteurs en position lithotomique	1/3,608 procédures	0.028%
	Cheney et al. [26]	USA	1999	Lésion nerveuses déclarées dans les rapports de plaintes de l'ASA (American society of Anesthesiology)	670/4183 plaintes	16%*
Réveil et souvenirs pendant l'opération	Sandin et al. [32]	Suède	1997-1998	Réveil et souvenirs pendant une anesthésie générale	18/11,785 procédures	0.153%
	Lui et al. [33]	Angleterre	1990	Réveil et souvenirs pendant l'opération chirurgicale	0.20%	0.200%
	Ranta et al. [34]	Finlande	1994-1995	Réveil et souvenirs pendant l'opération chez des patients âgés de plus de 12 ans	0.40%	0.400%
	Sebel et al. [27]	USA		Etude prospective de cohorte dans 7 hôpitaux universitaires	25/19,575	0.13%
Lésion aux yeux et changement dans la vision	Warner et al. [35]	USA	1999	Apparition de troubles de la vision d'une durée de plus de 3 jours	4.20%	4.200%
	Warner et al. [36]	USA	1986-1998	Nouvelle apparition de perte visuelle ou de troubles visuels plus de 30 jours après une chirurgie non cardiaque	1/125,234 patients	0.001%
	Roth et al. [37]	USA	1988-1992	Lésion oculaire après une chirurgie non oculaire	0.06%	0.060%
Lésion aux dents	Warner et al[38]	USA	1987-1997	Lésions dentaires qui demandent une intervention du dentiste dans les 7 jours post anesthésie	1/4,537 patients	0.022%
	Newman et al[25]	USA	1989-2003	Consultation pour lésion dentaire	1/2073 anesthésies	0.048%
MOYENNE						0.46%

*pas compté dans la moyenne car issu d'un registre de plaintes donc n'incluant pas les événements où rien ne s'est passé

En regroupant l'ensemble des risques de complications, le taux moyen auquel un patient peut s'attendre est d'environ **1 cas sur 220** (0.46%). Ce taux de complication s'étend de lésions mineures telles des lésions sur les dents à des lésions plus graves comme des atteintes des nerfs.

1.3.2.5 Les incidents en anesthésie

La notion d'incident précise qu'un événement de caractère secondaire, généralement fâcheux, survient au cours de l'anesthésie et implique des risques de morbidité, voire de décès. Cela présuppose une intervention extérieure (un acteur de l'anesthésie ou un équipement) influençant le cours de l'acte anesthésique, sans être directement associable à une erreur.

1.3.2.5.1 Type d'incidents pouvant se produire en anesthésie

Une étude [12], déjà citée, portant sur les réclamations de 1995 à 2007 faites au National Health Service (NHS) comprenant également les reports d'incidents liés à l'anesthésie montre que **2,5% de toutes les réclamations concernaient l'anesthésie**. Sur 841 revendications pertinentes, 366 (44%) étaient liées à l'anesthésie régionale, 245 (29%) à l'anesthésie obstétricale, 164 (20%) à une anesthésie inadéquate, 95 (11%) à des dommages dentaires, 71 (8%) en rapport avec les voies respiratoires (à l'exclusion des dommages dentaires), 63 (7%) liés aux anesthésiques (sauf allergie), 31 (4%) aux allergies liées aux anesthésiques, 31 (4%) au positionnement du patient, 29 (3%) aux problèmes respiratoires (autres que ceux liés à la voie respiratoire proprement dite), 26 (3%) au consentement, 21 (2%) aux voies veineuses centrales et 18 (2%) aux voies veineuses périphériques.

Les catégories cliniques avec le plus grand nombre de plaintes sont liées à l'anesthésie loco-régionale, à l'anesthésie obstétricale, aux anesthésies inadéquates, aux dommages dentaires et aux voies respiratoires.

Les catégories qui entraînent les coûts globaux les plus élevés étaient l'anesthésie loco-régionale, l'anesthésie obstétricale et les incidents relatifs aux voies aériennes.

1.3.2.5.2 Place des risques de décès parmi les incidents dus à l'anesthésie

Une étude récente [11] déjà évoquée portant sur une base de données de l'association des assurances des patients danois rapportant des cas de plainte apporte une estimation. Dans cette base de données, 27971 plaintes de 1996 à 2004 incluant l'ensemble des spécialités médicales y ont été repertoriées. Parmi celles-ci, 1256 (4.5%) étaient en relation directe avec l'anesthésie. Dans ce sous-ensemble, **24 (1.91%) cas de décès y ont été rapportés dont 8 étaient en relation avec une erreur médicamenteuse soit 33% des cas de décès**.

Évidemment, le pourcentage de cas de décès rapporté ne peut pas servir directement de comparaison avec d'autres études car il est calculé à partir d'une

base de recueil d'incidents, donc de cas altérés qui ne tiennent pas compte des cas où l'intervention s'est déroulée normalement. Cette étude permet de situer la proportion de mort par rapport aux incidents liés à l'anesthésie.

1.3.2.6 Types de risques médicaux en anesthésie menant au décès ou non

Selon une étude effectuée dans les hôpitaux des Pays-Bas [18], les décès étaient dus à 52% à des problèmes cardiovasculaires et à 10% à des problèmes respiratoires.

Dans une étude plus récente [39] basée sur 1231 rapports d'événements indésirables survenus en Australie pendant des anesthésies entre 1999 et 2003, les dégâts touchant à l'instrumentation de la voie aérienne ont été les plus fréquemment annoncés, comprenant 261 incidents (21.8 %).

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

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

Une synthèse de 3 études sur le risque anesthésique menées en Australie et aux Etats-Unis [40] conclut que les dommages respiratoires représentaient la plus grande part des cas de blessures dues à l'anesthésie.

Il a été constaté que des dégâts mortels ou des lésions cérébrales s'étaient produits pour 85% des cas à cause d'incidents respiratoires et il a été considéré que 72 % étaient évitables [41].

Ainsi, il apparaît globalement que **les systèmes physiologiques à risque** pour les patients pendant l'anesthésie sont **le système cardiovasculaire et le système respiratoire**. Du fait qu'une proportion conséquente de ces incidents peut mener au décès et est **considérée comme évitable** il paraît important pour les anesthésistes de focaliser les mesures pour la gestion du risque dans les actes qui touchent ces 2 systèmes (par exemple entraînement répété en simulateur, établissement de procédures et audit de celles-ci).

1.3.2.7 Prévention du risque médical par les anesthésistes

Quelques stratégies mises au point par les anesthésistes pour réduire les risques médicaux sont exposées ci-dessous.

1.3.2.7.1 Réponse clinique à un incident critique

Afin qu'un incident critique, une erreur humaine ou une panne de matériel n'aboutisse pas à un événement indésirable, une réponse adéquate doit prendre effet.

Le défi pour l'anesthésiste est d'identifier le problème aussitôt que possible et de déployer rapidement les mesures correctrices adéquates.

Pour ce faire, des algorithmes diagnostiques et décisionnels sont utilisés. Leur construction doit, tout d'abord, se concentrer sur des problèmes fréquents et considérer seulement ensuite des événements rares. A titre d'exemple l'algorithme Runciman « COVER ABCD » [42-43] peut être cité (Figure 18). Cet algorithme de gestion de crise pendant une anesthésie, a pour but de fournir une façon systématique de réagir pendant le stress d'une situation urgente afin de pouvoir, le plus rapidement possible, prendre les meilleures décisions. Bien évidemment, de multiples algorithmes ou stratégies ont vu le jour, depuis qu'il est considéré primordial que la qualité et la sécurité en anesthésiologie soient intégrées dans la pratique quotidienne.

Crisis Management Algorithm—Memorize and Practice: An Explanation of Each Cue in the Mnemonic COVER ABCD

C1	Circulation	Establish adequacy of peripheral circulation (rate, rhythm, and character of pulse). If pulseless, institute cardiopulmonary resuscitation (CPR). The core algorithm must still be completed as soon as possible.
C2	Color	Note saturation. Examine for evidence of central cyanosis. Pulse oximetry is superior to clinical detection and is recommended. Test probe on own finger, if necessary, while proceeding with O ₁ and O ₂ .
O1	Oxygen	Check rotameter settings, ensure inspired mixture is not hypoxic.
O2	Oxygen analyzer	Adjust inspired oxygen concentration to 100% and note that only the oxygen flowmeter is operating. Check that the oxygen analyzer shows a rising oxygen concentration distal to the common gas outlet.
V1	Ventilation	Ventilate the lungs by hand to assess breathing circuit integrity, airway patency, chest compliance, and air entry by “feel,” careful observation, and auscultation. Also inspect capnography trace.
V2	Vaporizer	Note settings and levels of agents. Check all vaporizer filler ports, seatings, and connections for liquid or gas leaks during pressurization of the system. Consider the possibility of the wrong agent being in the vaporizer.
E1	Endotracheal tube	Systematically check the endotracheal tube (if in use). Ensure that it is patent with no leaks or kinks or obstructions (see suggested protocol in <i>Anaesth Intensive Care</i> 1993;21:615). Check capnograph for tracheal placement and oximeter for possible endobronchial position. If necessary, adjust, deflate cuff, pass a catheter, or remove and replace.
E2	Elimination	Eliminate the anesthetic machine and ventilate with self-inflating (e.g., Ambu®) bag with 100% oxygen (from alternative source if necessary). Retain gas monitor sampling port, but be aware of possible problems.
R1	Review monitors	Review all monitors in use (preferably oxygen analyzer, capnograph, oximeter, blood pressure, electrocardiograph, temperature and neuromuscular junction monitor). For proper use, the algorithm requires all monitors to have been correctly sited, checked, and calibrated.
R2	Review equipment	Review all other equipment in contact with or relevant to the patient (e.g., diathermy, humidifiers, heating blankets, endoscopes, probes, prostheses, retractors, and other appliances).
A	Airway	Check patency of the nonintubated airway. Consider laryngospasm or presence of foreign body, blood, gastric contents, or nasopharyngeal or bronchial secretions.
B	Breathing	Assess pattern, adequacy, and distribution of ventilation. Consider, examine, and auscultate for bronchospasm, pulmonary edema, lobar collapse, and pneumo- or hemothorax.
C	Circulation	Repeat evaluation of peripheral perfusion, pulse, blood pressure, electrocardiograph, and filling pressures (where possible) and any possible obstruction to venous return, raised intrathoracic pressure (e.g., inadvertent peak end-expiratory pressure) or direct interference to (e.g., stimulation by central line) or tamponade of the heart. Note any trends on records.
D	Drugs	Review intended (and consider possible unintended) drug or substance administration. Consider whether the problem may be a consequence of an unexpected effect, a failure of administration, or wrong dose, route, or manner of administration of an intended or “wrong drug.” Review all possible routes of drug administration.

Figure 18 : L'algorithme Runciman « COVER ABCD » tiré du Longnecker Chapitre 3: Safety and Quality [44]

1.3.2.7.2 Contrôle des fonctions vitales [13]

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

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

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

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

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

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

1.3.2.8 Limite de l'évaluation des risques en anesthésiologie [42]

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

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

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

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

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

1.3.2.9 Conclusion sur les risques et erreurs en anesthésie

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

L'erreur médicamenteuse est une des erreurs les plus sensibles pouvant se produire en anesthésiologie. Ses caractéristiques seront développées dans ce travail (voir 1.3.3) car ces notions s'inscrivent directement dans la logique de cette thèse.

1.3.3 L'erreur médicamenteuse

Les prestations de soins ne sont pas infaillibles et contrairement à une idée naïve de la situation, ce domaine génère une quantité d'erreurs considérables. L'erreur est un problème global qui provoque de graves préjudices au système de santé tant sur le plan humain que sur le plan financier. Les erreurs sont fréquentes dans la plupart des systèmes de soins et sont une cause de mortalité [8, 45, 46]. Suite à plusieurs rapports sur le sujet des erreurs médicales, l'attention du public a été attirée par l'importance de la sécurité des patients au regard des erreurs générées par le système de santé. Toutefois, à ce jour, il existe peu de preuves que la sécurité des patients s'est améliorée [47]. Par exemple, dans les unités de soins intensifs (SI), les patients sont exposés en moyenne à 1,7 erreur par jour [48] et presque tous souffrent d'une potentielle erreur à risque vitale à un moment donné de leur séjour [49].

1.3.3.1 L'erreur médicamenteuse dans le processus médicamenteux

Le processus pour administrer une dose unique d'un médicament à un patient exige l'exécution correcte de 80 à 200 étapes individuelles [50]. Ce processus médicamenteux peut être découpé en quatre grandes étapes: la prescription, la transcription, la préparation et l'administration. Une erreur peut survenir à n'importe quel point de ce processus. Une erreur médicamenteuse est une erreur dans le processus médicamenteux qui peut engendrer des conséquences négatives ou non pour le patient [51].

Une hiérarchie de fréquence existe dans les erreurs à l'intérieur du processus médicamenteux.

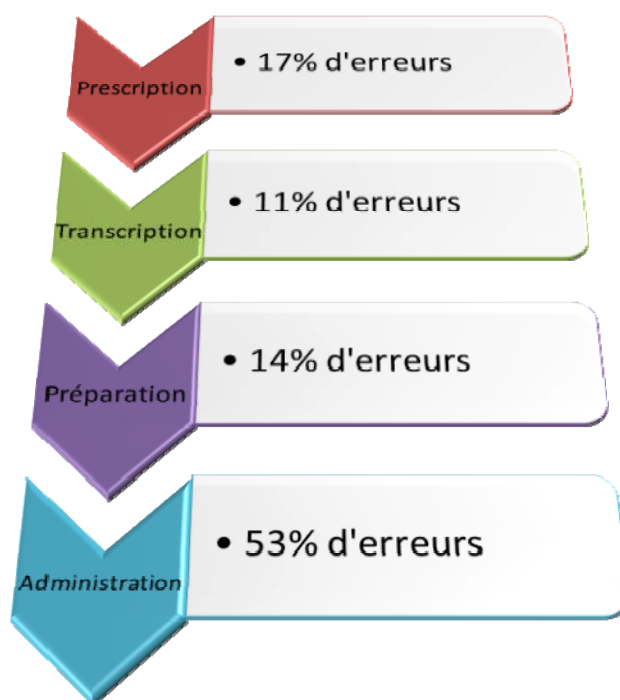


Figure 19 : Pourcentage d'erreurs dans les étapes du processus médicamenteux [52]

Plus l'erreur survient tôt dans le processus médicamenteux, plus elle est susceptible d'être interceptée avant d'atteindre le patient [53].

L'étape d'administration semble être particulièrement vulnérable aux erreurs à cause d'un manque de contrôle du système sur cette étape. En effet, la plupart des médicaments sont administrés par une seule personne [54] et **cet acte se trouve en bout de chaîne** impliquant l'impossibilité de pouvoir corriger une éventuelle erreur.

Les erreurs de transcription sont des erreurs généralement attribuées à l'écriture manuscrite, notamment lors d'utilisation d'abréviation, de mauvaises interprétations d'unité ('mg' pour 'mcg'), et d'erreurs liées à la lecture (lisibilité par exemple d'un fax, petitesse des caractères, etc...).

Les erreurs de préparation se produisent essentiellement lorsqu'il y a une différence entre la quantité ou la concentration de médicaments prescrites et ce qui est réellement préparé et administré (voir 1.3.4.4). Il est important de ne pas oublier que les erreurs de préparation comprennent aussi la problématique de confusion entre spécialités (préparer un médicament en utilisant une autre spécialité). Le standard de l'industrie pour les préparations pharmaceutiques tolère une différence sur la concentration cible pouvant aller jusqu'à 10 % [55].

1.3.3.2 Comment et où les erreurs médicamenteuses apparaissent [56]

Une revue de la littérature sur le sujet des erreurs médicamenteuses, permet de faire le point sur les raisons pour lesquelles ces erreurs surviennent et dans quels contextes elles apparaissent préférentiellement.

Certaines tâches sont intrinsèquement sujettes à l'erreur. Par exemple, les tâches qui ne sont pas familières à l'opérateur ou exécutées dans un contexte de pression.

Les tâches qui exigent le calcul d'une dose ou des dilutions, sont particulièrement sensibles à l'erreur.

Les tâches de prescription, de préparation et d'administration des médicaments sont compliquées et sont effectuées dans un environnement complexe; des erreurs peuvent survenir à chacune des nombreuses étapes et le taux d'erreur pour l'ensemble du processus est donc élevé.

Le taux d'erreur augmente lorsque les professionnels de santé sont inexpérimentés, inattentifs, se précipitent, sont distraits, fatigués ou déprimés; les chirurgiens orthopédiques et les infirmières semblent être plus susceptibles de faire des erreurs médicamenteuses que les autres professionnels de la santé.

Les taux d'erreurs médicamenteuses dans un hôpital sont plus élevés dans les départements de pédiatrie et les unités de soins intensifs qu'ailleurs.

Les taux d'erreurs médicamenteuses semblent être plus élevés chez les très jeunes ou les très vieux patients.

Les antibiotiques par voie intraveineuse sont les médicaments les plus couramment impliqués dans les erreurs médicamenteuses dans les hôpitaux.

L'informatisation réduit efficacement les taux d'erreurs. Toutefois, il n'est pas clair si elle peut sauver des vies de par son intervention dans le cas d'erreurs rares et dangereuses issues du processus médicamenteux.

La psychologie cognitive permet de poser les bases de la compréhension de l'erreur humaine, en avançant des théories sur la conscience, la mémoire, l'attention et l'exécution des actions.

Elle a apporté des bases indispensables pour comprendre les causes racines des erreurs médicamenteuses et ainsi d'appréhender la maîtrise du risque en médecine de manière générale mais également en anesthésiologie.

1.3.3.2.1 Les « pièges à erreur » (Error traps)

Les « pièges à erreur » (Error traps) sont des erreurs connues qui apparaissent de manière récurrente [57]. Comme si certains événements amenaient toujours le même potentiel d'erreur.

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

Certains médicaments sont considérés comme des pièges à erreur. L'analyse d'une base de données d'erreurs médicamenteuses a révélé que les médicaments les plus généralement impliqués dans les erreurs étaient l'héparine, l'adrénaline, le chlorure de potassium et la lidocaïne [58]. Cette étude met en avant le fait que quelques médicaments sont intrinsèquement plus nuisibles que d'autres. Il est important de noter que ces 4 médicaments sont utilisés en anesthésiologie.

De même, une voie fréquemment utilisée en anesthésiologie, la voie intrathécale [59] est également considérée comme un piège à erreur, à cause de médicaments administrés, par erreur, via cette voie et inversement à cause des médicaments destinés à la voie intrathécale qui sont administrés par erreur en intraveineux.

Les perfusions de médicaments sont également des pièges à erreur [60] [61], car les erreurs ont plus d'opportunités de survenue dans ce mode d'administration, en comparaison avec les administrations en bolus. Ceci notamment, en raison de la vitesse d'administration, du dosage, et des incompatibilités entre médicaments administrés qui sont autant de facteurs de risque supplémentaires laissant des opportunités aux erreurs.

1.3.3.2.2 Le rôle de l'environnement

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

Dans le domaine des soins, la situation n'est pas aussi tranchée. En effet, une étude d'observation [60], portant sur les erreurs médicamenteuses, a attribué ces dernières : au manque de connaissance, à une mauvaise communication, à des prescriptions incomplètes, illisibles ou verbales, à des erreurs de préparations, à des erreurs de transcriptions et à des problèmes avec des pompes d'infusion. Les seuls facteurs exogènes mentionnés étaient la charge de travail excessive et l'absence d'un système de rapport d'incident efficace.

1.3.3.2.3 Le rôle du personnel

Une étude d'observation spécifiquement conçue pour établir la cause des erreurs médicamenteuses des médicaments administrés par voie intraveineuse, portant sur deux hôpitaux en Angleterre, a relevé des impairs considérables dans la culture de sécurité au niveau du personnel [62]. Plus de la moitié des administrations de médicaments a été associée à une erreur et la plupart d'entre elles était des violations délibérées des directives stipulant que les bolus devaient être injectés en plus de 3-5 min. Pour justifier cet écart, les infirmières estimaient que les directives étaient inopportunes et rallongeaient considérablement le temps dédié à l'administration du médicament.

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

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

Cette étude soulève la question intéressante de l'adéquation (ou non) de la transgression des directives. En anesthésiologie, la plupart des bolus intraveineux s'administre en moins de 3 minutes [57].

Il ressort d'une revue de la littérature **que 80 % des erreurs médicamenteuses dans les hôpitaux sont causés par l'erreur humaine**, le reste étant des erreurs dues à des équipements [57].

L'inexpérience pourrait augmenter les erreurs médicamenteuses mais apparemment seulement au niveau de la prescription, car des études ont montré qu'il n'y avait aucune corrélation significative avec l'ancienneté des soignants en ce qui concerne les calculs de doses [57].

1.3.3.3 Classification des erreurs médicamenteuses

Une erreur est un échec dans l'exécution d'une action prévue. Cependant, bien que certains types d'erreur aient été définis [10], la nomenclature dans ce domaine est multiple. Aussi, dans le cadre de ce travail, seules les définitions les plus pertinentes ont été retenues.

James Reason a développé un système, maintenant bien reconnu, pour la classification de l'erreur humaine, basé sur les observations issues de secteurs industriels reconnus très fiables comme l'aviation et le nucléaire [10]. Il décrit avec « le modèle du fromage suisse » (Figure 17) la chaîne de causalité d'erreurs quand une série d'événements apparemment mineurs se combine par hasard pour produire un accident.

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

Il est important de distinguer les défaillances actives et latentes. La défaillance active se produit au niveau de l'opérateur et ses effets se produisent presque immédiatement. C'est pourquoi elle est nommée parfois erreur de première ligne. Les défaillances latentes sont des conditions imposées par l'environnement dans lequel évoluent les personnes.

1.3.3.3.1 Les défaillances actives

Les défaillances actives sont des actes de nature dangereuse commis par des gens qui sont directement en contact avec le patient. Elles peuvent avoir des origines diverses (Figure 20).

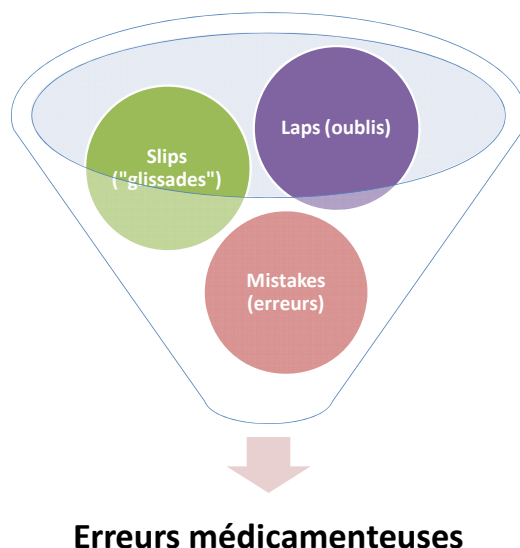


Figure 20 : Types de défaillances actives

1.3.3.3.1.1 Erreur de type glissade « Slips »

Une erreur de type glissade résulte d'un échec dans l'exécution d'une action, bien que le plan pour l'exécuter était adéquat. Il est dit que ces erreurs se produisent pendant l'exécution de tâches automatisées qui n'exigent ni de contrôle conscient, ni la résolution d'un problème. Par exemple, le fait d'écrire l'année précédente sur un formulaire à la place de la nouvelle année peu de temps après le nouvel an est une erreur de ce type. La reprise d'une perfusion arrêtée d'héparine avec saisie d'un mauvais débit de perfusion, bien que la personne connaisse le bon réglage est un « slip ».

1.3.3.3.1.2 Erreur de type oublis « Laps »

La distinction entre une erreur de type glissade et de type oublis est subtile. Ces erreurs impliquent des troubles de la mémoire et ne peuvent être reconnues que par la personne qui les commet, un exemple étant l'oubli d'administrer la prophylaxie antibiotique avant l'opération. Oublier de redémarrer une perfusion d'héparine après une intervention chirurgicale est un « laps ».

1.3.3.3.1.3 Erreurs à proprement dit « Mistakes »

Ce type d'erreurs arrive quand un plan est inadéquat. Les « mistakes » sont des erreurs basées sur la connaissance (incluant la perception, le jugement, l'inférence, et l'interprétation) qui se produisent en raison de mauvais processus de pensée ou d'analyse.

L'opérateur est conscient du problème et commence à réfléchir pour le résoudre. Du fait que l'intervention de l'opérateur est limitée par ses capacités cognitives et de concentration une erreur arrive. Un exemple d'erreur de raisonnement serait la prescription d'un médicament sans prendre en compte les contres indications de celui-ci. La prescription d'héparine chez un patient diagnostiqué avec une thrombopénie induite par l'héparine relève de la notion de «mistake ». Des erreurs de calculs pour préparer une dilution d'un médicament est un autre exemple de ce type d'erreur.

1.3.3.3.1.4 Erreurs d'omission ou erreur de commission [49]

Les erreurs peuvent également être classées comme erreurs d'omission ou erreurs de commission. Les erreurs d'omission sont à part des autres types d'erreurs et définies comme un échec de l'exécution d'une action appropriée. Un exemple de ce type d'erreur est le fait que les patients reçoivent la moitié seulement des soins qu'ils seraient censés recevoir [63]

1.3.3.3.2 Les défaillances latentes

Les défaillances latentes peuvent être comparées à des agents pathogènes résidant dans le système et pouvant contribuer à la survenue de défaillances actives.

Un système est un ensemble d'éléments interdépendants agissant les uns avec les autres pour réaliser un objectif commun. Les éléments peuvent être humains (médecins, infirmières, administrateurs, etc...) et non-humains (équipements, technologies, processus, etc...). Un résultat est obtenu d'un système par le biais des relations qui lient tous ses éléments. Quand de grands systèmes sont mis en échec (par exemple, l'opération de la fausse jambe d'un patient ou l'ablation de la matrice de la fausse patiente), cela est dû à de multiples défauts latents qui se manifestent ensemble dans une interaction imprévue, créant une série d'événements dans lesquels les défauts croissent et se développent. Leur accumulation résulte en un accident.

Des facteurs situationnels (la fatigue, les médicaments, l'alcool, le stress, et l'activité multiple) [64-66] impactant directement sur l'attention et la cognition des soignants, sont des exemples classiques de défaillances latentes.

Les défaillances latentes tendent à être éliminées du contrôle direct de l'opérateur et incluent des problématiques comme une installation inadéquate, un entretien défectueux de l'équipement, de mauvaises décisions de gestion, le manque d'expérience et de formation, et surtout des organisations mal structurées et/ou mal dirigées. En effet, au niveau du management des ressources humaines, les institutions qui demandent à leur personnel d'effectuer des tâches en-dessous ou au-delà de leurs compétences habituelles risquent, paradoxalement, d'introduire des contraintes de temps inhabituelles, de la fatigue, et d'impacter sur le moral de leur personnel, avec la résultante de voir baisser la qualité du travail. Toutes ces conditions sont propices à générer des erreurs.

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

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

La découverte des défaillances latentes, leurs corrections et la diminution de leurs étendues sont susceptibles d'avoir un plus grand effet sur la sécurité des systèmes que des efforts pour réduire les erreurs actives à l'endroit où elles se produisent [10].

Les conditions latentes qui mènent aux erreurs médicamenteuses font partie de beaucoup de problèmes cachés qui contribuent à l'échec du système. Ces conditions restent latentes jusqu'à ce qu'une erreur humaine active les révèle sous forme d'erreur et qu'elles conduisent (peut être) par extension, à un accident (Figure 21).

L'analyse des conditions de survenue d'accidents dans d'autres domaines que la santé montre que **les conséquences d'une erreur seraient moins graves en l'absence d'erreurs latentes [10].**

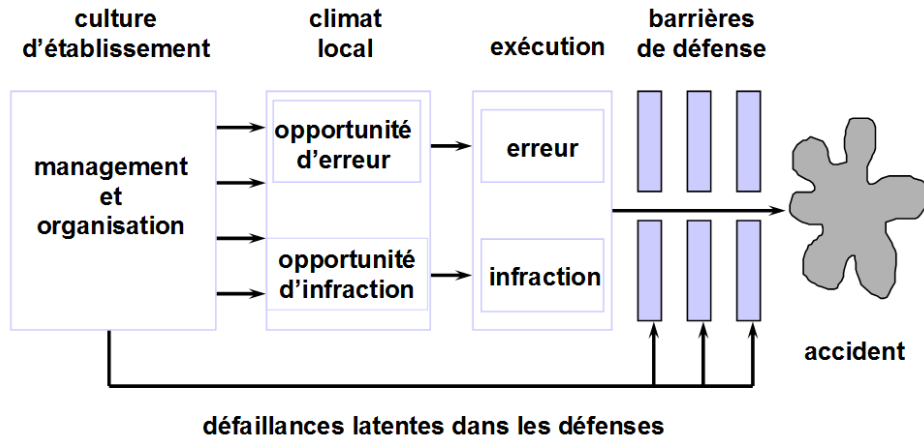


Figure 21 : Comment un accident arrive

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

1.3.3.4 La fréquence des erreurs médicamenteuses

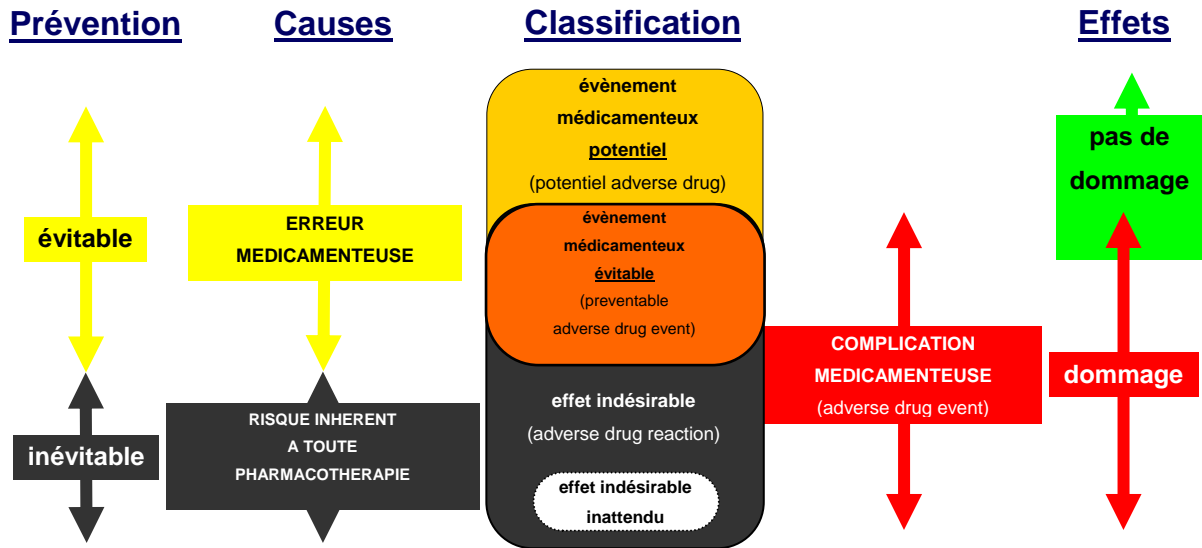
L'incidence des erreurs médicamenteuses est très variable car elle dépend des paramètres cliniques mesurés, de la population de patients considérée, du « design » d'étude appliqué. Ainsi, la réponse à cette question ne peut pas être précise. Les erreurs semblent se produire **dans environ 5.7% des administrations et des préparations des médicaments à l'hôpital [52].** Parmi les adultes gravement malades admis aux soins intensifs, le taux d'erreurs médicamenteuses varie de 1,2 à 947 erreurs pour 1000 journées d'hospitalisation de soins intensifs avec une médiane de 106 erreurs pour 1000 journées d'hospitalisation aux soins intensifs [67].

1.3.3.5 Les conséquences des erreurs médicamenteuses

Les erreurs médicamenteuses sont une cause importante de morbidité et de mortalité chez les patients. Dans ce contexte, il est important d'introduire la notion d'évènement indésirable médicamenteux (ou « adverse drug event » ADE) [68] qui décrit une réaction nocive et non souhaitée d'un médicament, se produisant aux posologies usuelles. L'effet indésirable médicamenteux est un risque inhérent à la pharmacothérapie, en principe non évitable. L'étude des effets indésirables est généralement le rôle de la pharmacovigilance.

Si, un médicament est administré alors que le bénéfice/risque est connu pour être défavorable, cet événement devient évitable et change de catégorie : **il devient une erreur médicamenteuse.**

Le schéma ci-dessous (Figure 22) présente les divers types de complications liées à l'utilisation du médicament.



D'après P. Muff 2005

Figure 22 : Place de l'erreur médicamenteuse et ses implications

Il y a des études qui permettent de faire le pont entre les erreurs médicamenteuses et les ADE (Figure 23).

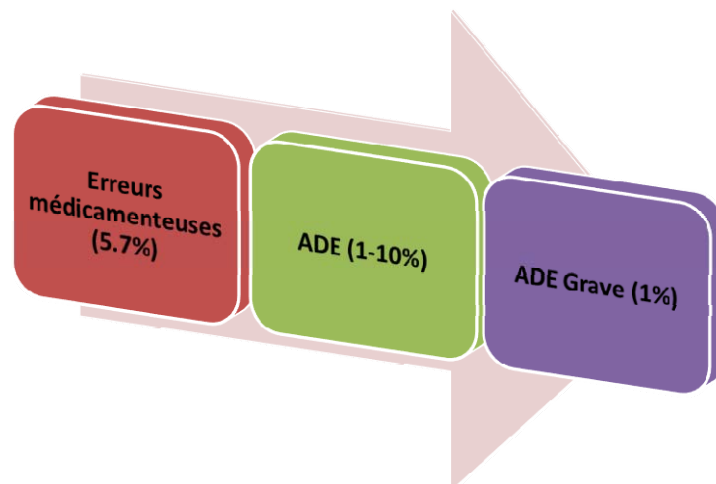


Figure 23 : Relation entre les ADE et les erreurs médicamenteuses dans un processus médicamenteux normal [52-53, 69]

Aux soins intensifs, une spécialité proche de l'anesthésiologie, un cinquième (19%) des erreurs médicamenteuses compromet le pronostic vital et près de la moitié (42%) est d'une importance clinique suffisante pour demander des soins vitaux supplémentaires [60].

Les décès, l'aboutissement le plus tragique de ces événements, ne sont que la pointe de l'iceberg. L'impact humain et la charge sociétale sont encore plus grands car de nombreux patients même après de coûteux séjours prolongés à l'hôpital ne retrouvent jamais pleinement leur santé d'avant l'incident. Enfin, l'impact psychologique des erreurs ne doit pas être ignoré [70].

Les erreurs érodent la confiance du patient, de sa famille et du public envers le système de santé. Les souvenirs d'erreurs peuvent hanter les équipes soignantes sur plusieurs années [71].

Les conséquences économiques sont également élevées. Bates et ses collègues ont estimé en 1995 [70] que, dans les hôpitaux américains, le **coût annuel des erreurs médicamenteuses graves était de 2,9 millions de dollar par hôpital** et qu'une baisse de 17% de l'incidence de ces erreurs entraînerait des économies de 480,000\$ par hôpital.

1.3.4 L'erreur médicamenteuse en anesthésiologie

Les anesthésistes utilisent un nombre conséquent de médicaments pendant l'anesthésie, qui ont un très fort impact sur les fonctions vitales des patients. Comme expliqué précédemment, toute utilisation de médicaments entraîne un risque d'erreur. Dans le contexte de l'anesthésie, à la différence d'autres spécialités médicales, une telle erreur peut voir ses effets néfastes se déployer très rapidement avec un risque élevé de développer des dégâts sérieux, voir dramatiques. C'est pourquoi, ce sujet a toujours été au centre des préoccupations des anesthésistes et est le cœur de la réflexion du présent travail.

1.3.4.1 La fréquence des erreurs médicamenteuses en anesthésiologie

L'incidence de l'erreur médicamenteuse en anesthésie est incertaine; toutefois, une étude prospective sur 55426 opérations a montré que des erreurs sont survenues dans 63 cas (**0,11 %**) [72].

Une autre étude, a utilisé un système de rapports d'incidents anonymes pour établir les causes (et la fréquence) des erreurs médicamenteuses en anesthésie dans deux hôpitaux de Nouvelle-Zélande [73]. Les taux de réponse étaient élevés et les données rassemblées comptaient près de 8000 anesthésies. Le taux d'erreur rapporté a été de **0,75 %**.

Il est intéressant de noter que **la plupart des anesthésistes disent avoir été impliqués au moins une fois dans une erreur médicamenteuse**, bien que la majorité de ces erreurs aient été sans conséquences [74].

Globalement, s'il est estimé que 5 médicaments sont administrés en moyenne par anesthésie, la fréquence des erreurs médicamenteuses par administration serait de 1 sur 10000 à 1 sur 1000 [75]. Ainsi, en utilisant les données de la littérature et **dans le pire des cas les erreurs médicamenteuses en anesthésiologie** se produisent à un **taux situé entre 1 et 0.1% .**

Ce chiffre peut paraître surprenant au regard d'autres spécialités médicales. Ceci peut être expliqué par le fait que les données sur l'erreur médicamenteuse en anesthésiologie sont principalement issues d'études épidémiologiques basées sur des revues de cas ou sur questionnaire, ce qui fournit des données moins directes qu'une étude observationnelle sur le terrain. Dans d'autres disciplines proches de l'anesthésie il est toutefois possible de trouver quelques compléments d'information sur l'erreur médicamenteuse.

1.3.4.1.1 La place des erreurs médicamenteuses dans les erreurs médicales en réanimation

Les erreurs médicamenteuses représentent **61% des erreurs médicales graves en réanimation** [76] aux soins intensifs, une spécialité proche de l'anesthésiologie. Ces erreurs ne sont pas nouvelles dans la pratique des soins, cependant celles-ci sont depuis cette dernière décennie plus systématiquement déclarées et analysées.

Evidemment, cela n'est pas directement comparable avec ce qui se produit pendant une anesthésie, mais cela met en lumière que l'acte de réanimation souvent entrepris par les anesthésistes, par exemple en extra-hospitalier ou dans les unités des soins intensifs/urgence, est clairement à risque d'erreur médicamenteuse.

1.3.4.1.2 Les ADE (Adverse Drug Event) en anesthésiologie

En utilisant des combinaisons de rapports d'incidents, il est extrapolé 1 % d'erreurs médicamenteuses causant un ADE [73] en anesthésiologie. Toutefois, ces chiffres sont encore contestés et l'estimation actuelle serait plutôt à la hausse.

1.3.4.1.3 Les conséquences des erreurs médicamenteuses en anesthésiologie

Selon l'étude australienne déjà citée [77], qui a analysé 896 incidents dus à des erreurs médicamenteuses, la conséquence de ces événements était une morbidité mineure dans 105 cas (11.7 %), une morbidité grave dans 42 cas (4.7 %), le réveil pendant l'anesthésie dans 40 incidents (4.4 %) **et la mort dans trois cas (0.3 %).**

1.3.4.1.3.1 La fréquence des erreurs médicamenteuses parmi les incidents entraînant le décès en anesthésie

L'étude citée précédemment [11] portant sur une base de données de l'association des assurances des patients danois montre que, parmi les 24 cas de décès rapportés, 4 sont en relation avec une erreur médicamenteuse directe et 4 autres sont en relation avec la pompe d'administration des médicaments, ce qui peut être considéré également comme une erreur médicamenteuse. Ainsi, **un tiers des décès accidentels en anesthésie serait lié à des erreurs médicamenteuses.**

1.3.4.1.3.2 Place de l'erreur médicamenteuse dans les incidents critiques en anesthésie [78]

Une étude récente dans un pays en voie de développement (Pakistan) utilisant des rapports d'incidents portant sur la période allant de 1997 à 2002 montre que sur 44874 anesthésies, 768 incidents critiques ont été décelés, dont **165 (21 %) concernaient des erreurs médicamenteuses.** La majorité de ces erreurs ont été en relation avec des problèmes de surdosages, d'effets secondaires et de mauvaise sélection de seringues.

Parmi ces erreurs médicamenteuses, 76 % ont été classées comme évitables. Les incidents à haut risque ont représenté 10 % de toutes les erreurs médicamenteuses.

1.3.4.2 Les types d'erreurs médicamenteuses en anesthésiologie

Dans l'étude de Webster [73] citée précédemment, les erreurs les plus fréquentes étaient des erreurs de doses (20 %) et de substitutions de médicaments (20 %).

La plupart des erreurs (63 %) ont impliqué les médicaments administrés en bolus intraveineux.

Une autre étude australienne, [77], extrait les causes de 896 incidents dus à une erreur médicamenteuse durant l'anesthésie. Les erreurs dans la préparation des seringues et des médicaments de manière générale ont représenté 452 incidents (50.4 %). L'usage erroné des équipements ou la défaillance impliquant une erreur médicamenteuse ont représenté 234 incidents (26.1 %). Une voie d'administration incorrecte a été observée dans 126 incidents (14.1 %). Les erreurs dans la communication concernant les médicaments étaient la cause de 35 incidents (3.9%).

Dans une étude japonaise rétrospective [79] portant sur des rapports d'incidents récoltés pendant une période de huit ans, 25 % des erreurs étaient dues à un surdosage, 23 % concernaient une substitution d'une seringue par une autre et 21 % étaient dus à une omission d'administration de médicaments.

Globalement, il ressort que ces types d'erreurs ont des incidences similaires entre les différentes études (Figure 24) renforçant de fait la valeur de ces informations. Il est à noter que les erreurs lors de la préparation des médicaments semblent constituer la plus grande part des erreurs médicamenteuses en anesthésiologie. C'est pourquoi, **il est impératif de sécuriser cette partie du processus, c'est ce que le présent travail va s'attacher à accomplir.**

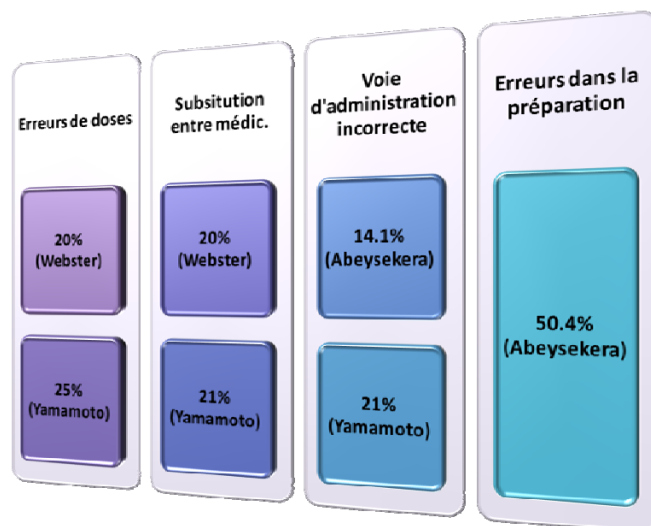


Figure 24 : Répartition des types d'erreurs médicamenteuses en anesthésiologie [80] [73] [79]

1.3.4.3 Les facteurs contributifs dans les erreurs en anesthésiologie

1.3.4.3.1 Facteurs généraux et spécifiques à l'anesthésie contribuant à l'augmentation des risques médicamenteux

Le fait d'administrer des **médicaments puissants** qui portent en eux le risque de produire des sérieux dégâts sur l'intégrité de la personne ou qui peuvent impliquer des décès lorsqu'ils sont administrés en surdosage ou sans instrument de maintien des fonctions vitales, est le risque intrinsèque de l'anesthésie.

De plus, **l'administration de plusieurs médicaments à haut risque sur une période très courte augmente la probabilité d'erreurs [81].**

L'environnement en tant que tel peut également être inducteur de risque, par le **stress et l'urgence des situations.**

Le fait **qu'une seule personne (en général) soit responsable** de la prescription, la dispensation, le monitoring et l'administration des anesthésiques, au contraire d'un traitement dans les étages (revue des traitements par des infirmières ou des pharmaciens) est également un facteur contributif.

1.3.4.3.2 Les défaillances latentes comme agents contributifs aux défaillances en anesthésie

Les défaillances latentes concernent en anesthésie **92 % des causes de défaillances** [82].

1.3.4.3.3 Les facteurs favorisant les erreurs

L'étude de Webster [73] conclut que les principaux facteurs contribuant aux erreurs sont :

- l'inattention
- la hâte
- l'erreur dans l'étiquetage
- une communication inadéquate
- la fatigue

1.3.4.3.4 Les facteurs diminuant les erreurs

Webster conclut également que les facteurs réduisant ces événements défavorables sont :

- l'expérience antérieure de l'anesthésiste
- la formation
- l'équipement vérifié
- les moniteurs capables de détecter l'incident

1.3.4.3.5 Les facteurs environnementaux contribuant aux erreurs

Dans une enquête australienne [83] réalisée sur 2000 cas d'anesthésie, les erreurs dues à l'environnement concernaient à :

13 % des problèmes d'équipement

11 % des problèmes de pression de production

11 % des problèmes d'inexpérience ou de supervision

9 % des problèmes de communication

1.3.4.3.6 Les facteurs liés aux équipements

Les anesthésistes deviennent de plus en plus dépendants d'équipements sophistiqués, qui ont été impliqués dans 7 à 40 % des incidents [57].

Les causes sont à rechercher dans la familiarisation, l'expérience et l'éducation et donc dans la maîtrise de ces équipements par le personnel, ainsi que dans l'ergonomie du matériel, plutôt que dans sa fiabilité.

Les conséquences de ce genre d'erreurs en anesthésiologie peuvent être graves, plusieurs erreurs fatales ont été rapportées lors d'administrations inadéquates d'opioïdes en raison de problèmes d'équipements [57].

1.3.4.3.7 Les médicaments les plus impliqués dans les erreurs

Dans la pratique quotidienne de l'anesthésie, un plateau standard contenant plusieurs médicaments est généralement préparé avant chaque intervention chirurgicale.

1.3.4.3.7.1 Les médicaments standards utilisés en pratique

Le plateau standard (plateau servant de support pour déposer les seringues, utilisé un peu partout en anesthésiologie) de médicaments, lors des opérations en électives chez les adultes, se compose en général, au minimum de 4 seringues injectables. Ces 4 seringues comprennent un inducteur, un curare, un opiacé et un parasymphaticolytique. Souvent, de l'éphédrine et du suxamethonium sont ajoutés en plus sur le plateau.

1.3.4.3.7.2 Les curarisants dans les erreurs en anesthésie

L'étude de Webster [73] relève que les médicaments les plus fréquemment impliqués étaient les curarisants, suivis des opioïdes. Yamamoto, pour sa part, conclut que les médicaments les plus fréquemment impliqués dans ces erreurs étaient les antibiotiques et les curarisants [79].

Une étude canadienne [84] qui rend compte d'une enquête entreprise durant 687 anesthésies, révèle **que 85 %** des participants à cette enquête ont expérimenté une fois une erreur médicamenteuse et que parmi ces erreurs, la plus commune impliquait **des problèmes avec les curarisants**.

D'autres études confirment le fait que les curarisants sont les médicaments les plus souvent impliqués dans les incidents en anesthésie [77-78].

Cette classe pharmacologique a impliqué des erreurs aussi bien au niveau de la sélection des médicaments, que pendant sa préparation ainsi qu'au niveau de l'administration [73] [80]. Les conséquences ont été en général une prolongation de la sédation et l'utilisation d'antidote pour antagoniser les effets des curares.

Cette classe pharmacologique est clairement à risque et des actions visant à améliorer leur sécurité d'utilisation doivent être entreprises en priorité.

1.3.4.4 Les risques et erreurs lors de la préparation de médicaments en anesthésiologie

Cette partie sur les erreurs de **préparation** est particulièrement importante pour le sujet qui occupe ce présent travail, puisque l'un de ses objectifs principaux est de sécuriser cette étape en anesthésiologie.

La littérature permet de rendre compte de l'impact des erreurs de préparation des médicaments en anesthésiologie. Dans l'étude déjà citée de Abeyekera [80], il est possible de ressortir quelques informations (Figure 25). Chaque pourcentage est exprimé par rapport au nombre de rapports totaux répertoriés dans la base de donnée « Australian Incident Monitoring Study ».

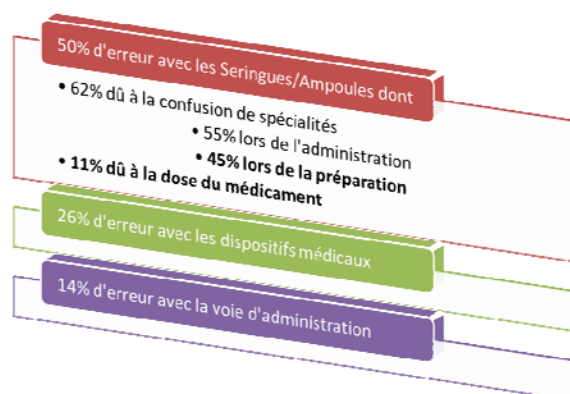


Figure 25 : Répartition des erreurs médicamenteuses en anesthésiologie y compris les erreurs de préparation [80]

Les erreurs d'origine médicamenteuse dans un contexte de médicaments à usage parentéral, comme cela est en général le cas en anesthésiologie, peuvent se commettre essentiellement à 2 étapes (Figure 26), au niveau des erreurs de préparation (ou de reconstitution) et au niveau des erreurs d'administration.

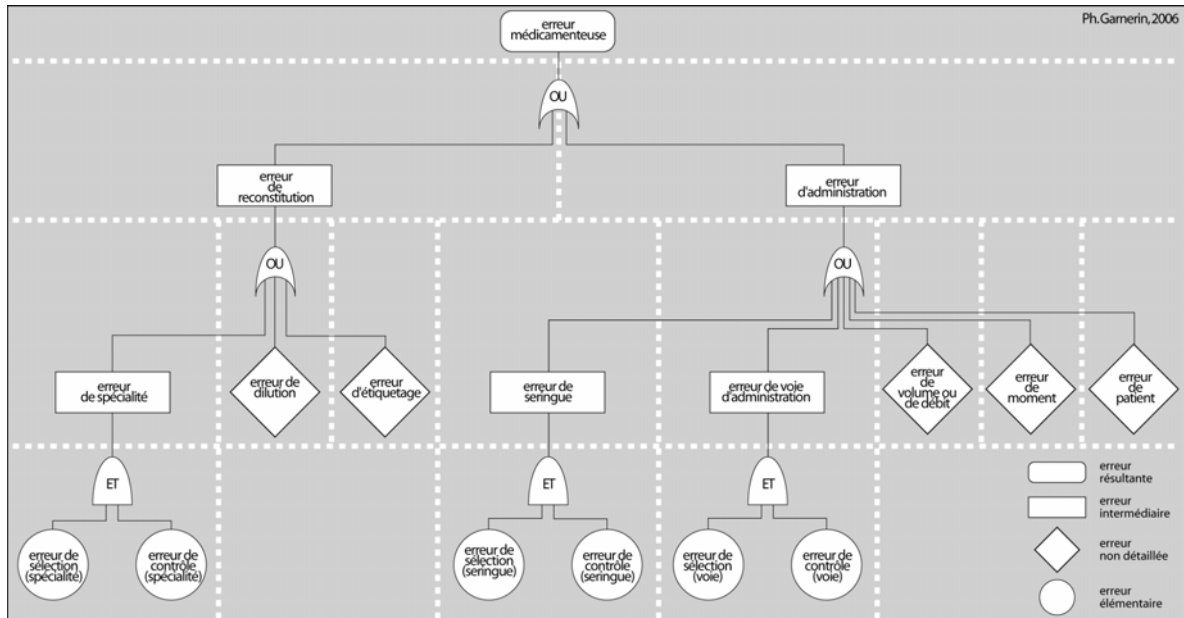


Figure 26 : Les différentes combinaisons d'erreur conduisant à l'erreur médicamenteuse [75].

Une étude [85] réalisée aux Hôpitaux Universitaires de Genève dans des conditions expérimentales standardisées rend compte de manière précise des types d'erreurs de préparation. Des médecins anesthésistes (n=28) ont dû préparer 22 seringues à partir de 10 plateaux d'anesthésie contenant entre 10 et 16 ampoules. Ces anesthésistes, ainsi que des infirmières (n=30), ont également dû résoudre 22 calculs de doses, de dilution et de conversion d'unités. Cette étude a montré un taux moyen d'erreur de préparation de 6.5 %, dont 52 % d'erreurs dues à la dilution, 28 % d'erreurs de sélection et 20 % d'erreurs de quantité (Figure 27). Le taux moyen d'erreur de calculs était de 10.4% pour les médecins anesthésistes et de 26.7% pour les infirmières.

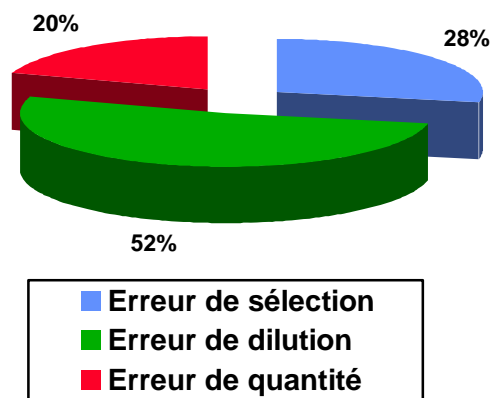


Figure 27 : Répartition du taux des différents types d'erreur de préparation des médicaments en anesthésiologie [85]

1.3.4.4.1 Erreurs de doses pendant la préparation des médicaments

Dans une autre étude prospective analysant la préparation de perfusions d'acétylcystéine [86], il est mis en lumière que 37 % des perfusions seulement se trouvaient dans les limites des ± 10 % de la valeur cible, que **61 % se trouvaient dans les limites des ± 20 %**, que **91 % se trouvaient dans les limites des ± 50 %**. Dans **1,63 % des cas, la dose était supérieure au double** ou inférieure à la moitié de la valeur cible.

Dans une autre étude prospective conduite en néonatalogie et aux soins intensifs de pédiatrie sur des perfusions de morphine [61], il ressort que **65 % des perfusions avaient un dosage au-delà de 10 %**, et que **6 % des perfusions avaient une erreur de dosage d'un facteur 2** (supérieur ou inférieur) par rapport à la cible escomptée. Du fait de la répartition normale de la distribution, l'auteur conclut que cette répartition est due à un effet cumulatif d'erreurs aléatoires plutôt qu'à un biais systématique.

Une étude portant sur le dosage de methotrexate [87] en perfusions passées sur 24h relève que **23 % des préparations avaient un taux en dehors des 10 % réglementaires**.

Dans une étude récente [88] portant sur la préparation de 464 perfusions de morphine impliquant 1767 mesures de volume à l'aide de seringues, **34,7 % des perfusions de morphine** montraient une erreur par rapport à la **concentration cible ($\geq 10\%$)** et **7,8 % présentaient des différences de 2 fois supérieures**.

Une autre étude récente [89] portant sur le dosage d'un total de 149 seringues de plusieurs types de médicament (midazolam, insuline, noradrenaline, dopamine, potassium et magnésium), rapporte **que 4% des seringues** (6 seringues de magnésium) contenaient **4 à 5 fois le dosage** cible et que la majorité des dosages du reste des seringues étaient au-delà de la cible des 10%. Il est avancé l'hypothèse que les fortes différences de dosages du magnésium sont l'effet d'une erreur de conversion entre les millimoles et les grammes.

Ci-dessous est présenté un tableau résumé des études sur le dosage des médicaments (Tableau 5). Une moyenne des résultats trouvés dans la littérature pour chaque tranche d'imprécision en pourcentage, depuis le 100% (dosage cible) est présentée dans ce tableau. Cela permet d'avoir une approximation de ce qui peut être attendu dans la pratique.

Tableau 5 : Résumé des études de dosage sur les médicaments [61, 86-89]

Etude	$\pm 10\%$	$\pm 10-20\%$	$\pm 20-50\%$	$\pm 50-100\%$	$> \pm 100\%$
Ferner et coll. (dosage acetylcystéine)	37%	61%		9%	
Parshuram et coll. (dosage morphine en néonat. et soins intensifs ped.)	30%	65%			6%
Parshuram et coll. (dosage morphine environnement expérimental)	pas précisé	35%			8%
Parshuram et coll. (dosage methotrexate)	pas précisé	23%			
Wheeler et coll. (dosage 6 diff médicaments aux soins intensifs)	pas précisé				4%
Moyenne	34%	46%		9%	6%

Pas précisé : l'information n'est soit pas claire, soit pas fournie par l'étude

1.3.4.4.1.1 Causes des erreurs de doses

L'étude expérimentale portant sur les perfusions de morphine [88], associe un taux d'erreurs à chaque étape de la préparation de la manière suivante :

- 4,9 % lors du calcul de volume
- 2,5 % lors des arrondis de calcul
- 1,6 % lors des mesures de volume
- 1,6 % lors du mélange la solution mère dans la poche du médicament

De plus, l'auteur relève que l'utilisation des **calculatrices était associée avec un plus faible taux d'erreurs** pour le calcul des doses et que **la préparation de petites doses était plus à risque d'erreurs que les grandes doses**. Cela recoupe d'autres informations sur les erreurs médicamenteuses (voir 1.3.3.2) et laisse supposer que le secteur de l'anesthésiologie le plus à risque en matière d'erreur sur les doses est la pédiatrie.

1.3.4.4.1.2 Facteurs contributifs en matière d'erreur de préparations sur le dosage [80]

Selon Abeysekera les facteurs psychologiques et environnementaux contribuant majoritairement aux erreurs de préparations (y compris étiquetage et échange entre 2 seringues) de seringues ou des poches en anesthésiologie sont les suivants :

- l'inattention
- la distraction
- la présentation inadéquate des spécialités
- la fatigue
- le manque de communication adéquate

Il est intéressant de noter que ces facteurs sont similaires à ceux qui contribuent aux erreurs en anesthésiologie de manière générale (voir 1.3.4.3.3).

Les **erreurs d'étiquetage** sont principalement dues à **la présentation inadéquate des spécialités**, à de **l'inattention**, et à **la hâte** dans l'accomplissement de la tâche.

Le fait de produire une erreur **en intervertissant deux seringues** est principalement causé par de **l'inattention, la hâte, et la distraction**.

Selon Parshuram [88] 4 facteurs ont une influence statistiquement significative sur le taux d'erreurs de dosage :

- le fait que peu de perfusions sont préparées durant la semaine
- le nombre d'années **d'expérience** de la personne qui prépare
- l'utilisation de **solutions concentrées**
- la préparation de **petits volumes**

Ces quelques études montrent que les erreurs de préparation au niveau de la dose sont fréquentes et que leur survenue serait favorisée par la fatigue, la hâte et en fin de compte l'inattention. Les causes qui semblent en être l'origine relèvent de la formation, de lacune en matière de calculs, et de manque d'habitude face à une préparation donnée.

Pour améliorer la sécurité de préparation des médicaments injectables, il est suggéré par l'auteur de ce travail, de disposer de préparations prêtes à l'emploi ou de fournir des protocoles qui décrivent la marche à suivre pour préparer un médicament donné. Ces deux sujets seront abordés dans le cadre de ce travail.

Il est à noter qu'aucune des études citées pour le dosage, n'est spécifique au domaine de l'anesthésiologie. Il sera donc intéressant, dans le cadre du présent travail, de déterminer si ces données sont transposables à cette spécialité médicale.

1.3.4.4.2 Erreurs d'étiquetage des seringues en anesthésie

Le code couleur d'étiquetage des seringues/poches en anesthésiologie est maintenant utilisé de routine afin de réduire les erreurs d'administration.

Une étude française [90] portant sur un audit d'observation sur site et une évaluation par questionnaire a montré que 14,3 % des seringues n'étaient pas étiquetées malgré l'utilisation de code couleur internationaux et la majorité de celles-ci concernait le propofol. De plus, 17,1% des seringues avaient une étiquette manquant de clarté ou de précision (concentration, unité, dénomination, dose totale).

Le code couleur est un bon outil mais ne semble pas être garant d'une sécurité totale, en matière d'identité du produit. Cette constatation renforce le fait que des médicaments déjà étiquetés et prêts à l'emploi avec le code adéquat pourraient être une étape de plus vers l'amélioration de la sécurité.

1.3.4.4.3 Risque de contamination microbienne des préparations médicamenteuses en anesthésiologie

L'administration parentérale de médicaments contaminés [91-98] par des micro-organismes peut entraîner des infections nosocomiales, ce qui contribue à la morbidité et à la mortalité [99-101] iatrogène. Par conséquent, les techniques d'asepsie utilisées pour manipuler les médicaments durant la préparation et l'administration par voie parentérale doivent impérativement minimiser le risque de contamination microbiologique.

Les techniques d'asepsie seules ne peuvent pas garantir qu'un médicament préparé soit au final exempt de contamination microbienne. Cependant, dans les unités de soins qui n'ont pas d'environnement contrôlé pour préparer des médicaments stériles, c'est la seule barrière envisageable contre les contaminations. Une amélioration possible pourrait être que les médicaments intraveineux soient tous préparés dans un environnement contrôlé (p.ex. à la pharmacie [102]), où le risque de contamination serait réduit à des niveaux très bas.

Toutefois, cela est difficile, en raison de la logistique extrêmement complexe à mettre en place autour de ces préparations (par exemple, pouvoir délivrer un médicament dans les 30 minutes).

Pour réduire le risque de contamination microbienne, plusieurs recommandations sont formulées, comme les normes de bonnes pratiques de fabrication (Good Manufacturing Practice) [103-104]. Il est possible d'y trouver des conseils relatifs à la préparation des médicaments intraveineux.

Tout médicament intraveineux préparé « à l'étage », dans un environnement exempt d'un contrôle rigoureux de la contamination, doit être utilisé immédiatement ou détruit de manière appropriée. La logique de la préparation extemporanée s'appuie sur l'idée que même si la préparation en question est contaminée par des microbes, le fait d'être utilisé rapidement empêche une croissance de ces derniers et donc réduit les risques de développement d'une infection grave.

Une des grandes différences entre les produits préparés « à l'étage » et en zone à atmosphère contrôlée, c'est que les produits préparés aseptiquement peuvent être stockés avant utilisation, impliquant la possibilité de fabriquer des lots avec la mise en place d'un ensemble d'analyses garantissant la qualité chimique et microbiologique du produit (contrôle qualité).

1.3.4.4.3.1 Etudes qui rendent compte des contaminations dans les préparations injectables

En dehors des articles sur les contaminations du propofol, les études qui déterminent le taux de contamination des médicaments préparés par les anesthésistes sont relativement rares. Seules deux études portant sur le domaine de la contamination de préparation en anesthésiologie sont présentées ici.

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

Une étude [105] a évalué la contamination microbiologique de six médicaments préparés en seringues en anesthésie : le thiopental, le suxamethonium, l'éphédrine, l'atropine, la lidocaïne et l'ocytocine. Un total de 756 seringues a été préparé par les anesthésistes pendant une période de 8 jours. Les prélèvements se sont effectués en choisissant aléatoirement 42 seringues de chacun des 6 médicaments aux jours 0, 4 et 8 de l'expérience. Un test de stérilité a été appliqué sur ces différents échantillons. Sur 756 seringues évaluées, **aucune contamination** n'a pu être mise en évidence.

Pour apprécier l'intégrité et la stérilité des contenants, une seconde étude [106] a évalué la stérilité et la concentration de plusieurs produits (adrénaline, atropine, lidocaïne, suxamethonium et éphédrine) préparés dans des seringues en plastique au cours d'une période de 30 jours. Les médicaments ont été préparés par différents soignants et laissés à température ambiante non protégés de la lumière pendant toute la durée de l'étude. Les seringues ont été échantillonnées aléatoirement après 7, 14, 21 et 30 jours. Un total de 86 seringues a été collecté. La concentration et la stérilité de l'atropine, de l'éphédrine et de la lidocaïne ont été déclarées conformes pendant toute la période d'étude. Le suxamethonium et l'adrénaline n'ont pu être testés **mais toutes les solutions sont restées stériles** pendant respectivement 30 et 14 jours. Les données étaient incomplètes pour l'adrénaline.

La troisième étude [107] s'est attachée à déterminer le risque de contamination bactérienne avec un modèle de simulation de seringues préparées pour l'administration continue de médicaments intraveineux par des infirmières du service de soins intensifs. Ainsi, ces médicaments, fabriqués avec les procédures standards acceptées dans le service de soins intensifs, ont été comparés avec des seringues préparées par des préparateurs en pharmacie travaillant dans des conditions aseptiques standards.

Cette étude a été menée dans les services de soins intensifs de 6 hôpitaux. 650 seringues préparées avec des ampoules de 10 ml et 100 seringues préparées à partir de fioles de 50 ml à bouchon en caoutchouc ont été récupérées dans les unités de soins intensifs. 100 seringues préparées avec des ampoules de 10ml et 100 seringues préparées avec des fioles de 50 ml ont été préparées par les préparateurs en pharmacie. La turbidité de ces préparations, mises en culture pendant 7 jours à 37 C°, a été utilisée comme critère de positivité. **Un taux de contamination moyen de 22 %** (résultats allant de 7 % à 44 % selon les hôpitaux) a été observé pour les seringues **préparées à partir des ampoules** de 10ml chez les infirmières des services de soins intensifs, contre seulement 1 % pour les seringues préparées de manière similaire à la pharmacie. Dans 75 % des cas, les seringues étaient contaminées par des coques gram + (staphylococcus dans 12% des cas). Le taux de contamination des **seringues préparées avec les fioles** était inférieur, soit **2 %** dans les services de soins intensifs et 0 % pour la pharmacie.

Ces quelques études suggèrent que le **taux de contamination serait relativement faible dans un cadre de préparation en anesthésiologie** au contraire de ce qui a été observé aux soins intensifs. Cela peut paraître surprenant du fait de la faible différence de pratique de préparation entre ces 2 spécialités. Une hypothèse qui pourrait peut être expliquer cette différence est l'environnement de travail des anesthésistes. Les blocs opératoires étant des enceintes contrôlées d'un point de vue de l'hygiène, de l'habillement, et des taux de contamination de l'air (p. ex. air filtré sur filtres HEPA) et des surfaces de travail, il est possible d'imaginer que cela ait un effet sur les contaminations des préparations. Ce point est intéressant et doit faire l'objet d'une étude plus approfondie. **L'impact de l'environnement sur les contaminations microbiennes des préparations fera l'objet d'une investigation plus poussée dans ce travail.**

Il paraît **également utile de confirmer ou d'infirmer le faible taux de contamination** suggéré par la littérature, en anesthésiologie, par la conduite d'une étude de plus grande ampleur, en analysant un grand nombre d'échantillon (du fait du faible taux présumé de contamination) sur une longue période (à la différences des études décrites ci-dessus), dans les différentes sous-spécialités de l'anesthésiologie (obstétrique, pédiatrie, neurologie, urgence, etc..). **Une étude de ce type fera partie de ce travail.**

1.3.4.4.3.2 Problématique des contaminations du propofol

Pour pouvoir cerner la problématique de la contamination des médicaments en anesthésiologie, il est utile d'examiner le cas du propofol pour lequel de nombreux cas sont décrits. Comme le principe de préparation du propofol (Figure 28) n'est pas très différent de celui des autres médicaments, les idées relevées dans les articles concernant cet anesthésique permettent d'appréhender les notions de base sur la contamination dans ces milieux particuliers que sont les salles d'opération et les sas d'anesthésie.



Figure 28 : Préparation du propofol (ici pas de bouchon : risque de contamination !?)

Une multitude de cas rapportant des contaminations des préparations de propofol par des germes retrouvés sur des anesthésistes qui ont préparé ou utilisé le propofol, sont décrits dans la littérature [92, 95, 105, 108-118]. Il est intéressant de noter que plusieurs types de micro-organismes, comme des bactéries, des virus et des champignons, étaient impliqués dans ces contaminations. Les conséquences cliniques n'étaient pas négligeables. Des épisodes de septicémies, d'endophtalmies et de chocs septiques ont été décrits.

Dans un premier article [109], est décrite la contamination par *Klebsiella pneumoniae* (septicémie) de 4 patients en postopératoire. Ce germe après enquête est retrouvé à la fois dans le sang des patients et le vial de propofol.

Dans un second article [110], la contamination de 4 patients suite à une contamination extrinsèque du propofol par du *Candida Albicans* est décrite.

Ces épisodes survenaient généralement après un intervalle de deux à six jours postopératoires, ce qui péjorait la situation.

1.3.4.4.3.2.1 Exemples de pratiques à risque avec le propofol

Tirés de cette même littérature il est possible de trouver des exemples de pratiques à risque concernant l'utilisation du propofol, qui sont totalement extrapolables à tout autre médicament utilisé en anesthésiologie :

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

1.3.4.4.3.3 Hypothèses sur la contamination du propofol [118]

L'émulsion de propofol semble être particulièrement sensible face aux contaminations, car elle ne contient pas d'agent conservateur, au contraire de certains autres anesthésiques intraveineux. Certaines conditions physicochimiques présentes dans l'émulsion de propofol, par exemple le pH (entre 4 et 7 selon les formulations), sont favorables à une croissance bactérienne. De plus, l'émulsion lipidique contenant de l'huile de soja, du glycérol et du phosphatide d'œuf (dérivé de la lécithine) est un support nutritionnel favorable à la croissance bactérienne, en cas de contamination.

In vitro, de nombreux micro-organismes (staphylocoques, bacille G-) se développent dans ce milieu et des études montrent qu'à partir d'un faible inoculum de *Staphylocoque aureus* (10-100 CFU/ml) à 34°C, 5 log sont retrouvés après 24 h [114]. Toutefois, il existe un délai (« lag time ») de **6h avant une augmentation significative** de l'inoculum (augmentation inférieure au double) à 25°C. Ce délai est une phase de latence durant laquelle les microorganismes se préparent à passer dans une autre phase, appelée phase exponentielle. Après initiation de la croissance, **le temps de doublement est de 3 h à 25°C.**

Ce phénomène est la raison qui impose le délai d'utilisation du propofol (de sa préparation en seringue et la fin de son administration) de 8h [119].

L'Intralipid®, la phase lipidique du propofol, présente des effets en rapport avec une diminution de l'activité du système immunitaire (plusieurs théories expliquent cela mais le sujet est encore controversé) favorisant ainsi les infections [114].

1.3.4.4.3.4 Préparation des seringues et points faibles de cette manipulation

Les principaux objets utilisés en anesthésiologie pour la préparation des médicaments sont les seringues, car elles sont également utilisées pour préparer les poches à perfusion.

1.3.4.4.3.4.1 Préparation des seringues et des poches de perfusion

Cette opération de préparation est composée de plusieurs étapes :

1. La préparation commence par le déballage des médicaments et pour les ampoules en verre, le bris du col de celles-ci.
2. La seringue est ensuite déballée et connectée à une aiguille qui vient d'être extraite de son emballage. Cet ensemble sert ensuite à ponctionner le médicament dans une ampoule de médicaments, soit avec la seringue déjà conditionnée avec du diluant préalablement prélevé (généralement du NaCl 0.9% pour effectuer une dilution), soit avec une seringue vide directement dans l'ampoule elle-même.
3. L'aiguille qui a servi à remplir la seringue peut être gardée sur le bout de la seringue comme une sorte de bouchon ou jetée.
4. Pour éliminer des bulles et ajuster les volumes, l'anesthésiste doit obligatoirement introduire un peu d'air dans sa seringue, ce qui lui permet de « décoller les bulles » et de les faire fusionner en une bulle plus grande pour ensuite la chasser.
5. Avant que la seringue soit prête à être utilisée, le capuchon de l'aiguille est replacé sur l'aiguille si celle-ci est restée sur la seringue ou un véritable bouchon est connecté sur cette seringue.

6. Pour la préparation des poches de perfusion, les étapes sont identiques, la différence réside dans le fait qu'à la fin le volume contenu dans la seringue est injecté dans une poche de diluant.

1.3.4.4.3.4.2 Points faibles de la préparation

Ces étapes très concrètes présentent différents points faibles [120-121], **c'est pourquoi dans le cadre de ce travail ces différentes étapes seront analysées, et ceci pour en comprendre l'impact sur les préparations** effectuées en anesthésiologie. Ci-dessous sont listés des points qui demanderaient une évaluation plus en profondeur.

1. Le bris des ampoules peut engendrer le risque d'introduire des particules de verre dans le médicament en préparation.
2. L'introduction d'air dans les seringues, pour ajuster les volumes et pour éliminer les bulles d'air, est une source potentielle de contamination. En effet, bien que l'air des sas d'anesthésie soit relativement propre, ce milieu n'est de loin pas exempt de particules et de micro-organismes.
3. Le fait de toucher des parties de la seringue en contact avec la solution stérile (ex. le bout de la seringue), soit avec les doigts de la personne qui prépare, soit avec un objet non stérile de l'environnement immédiat (p. ex. plateau de stockage des seringues) est une maladresse possible dans la pratique de tous les jours. Un risque d'introduction de microorganismes dans la solution médicamenteuse existe alors. Ce risque peut être augmenté si les mesures d'asepsie de base (par exemple : port de gants désinfectés, désinfection du septum, désinfection des surfaces, etc...) ne sont pas adéquates.
4. Le dépôt des seringues ou des aiguilles déballées sur des surfaces non décontaminées est aussi à risque.

1.3.4.4.3.5 Considérations sur les contaminations microbiologiques des préparations

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

La contamination d'une préparation par un micro-organisme peut induire, après le passage dans la circulation sanguine, une complication infectieuse.

La gravité de cette contamination est directement dépendante :

- du type de micro-organismes qui infecte le patient ;
- de l'inoculum (qui est entre autre dépendant du délai entre la contamination du produit et le moment de l'injection, il rend compte de la croissance des microorganismes) ;
- du terrain clinique (patient immunodéprimé, patient ayant reçu des antibiotiques en prémédication, patient déjà contaminé, patient greffé, etc...) ;
- du site d'infection (endroit où le système immunitaire est plus actif ou moins actif) .

Il est également important de souligner que certains types de milieux sont plus propices à la croissance microbologique que d'autres (voir 1.3.4.4.3.2).

Pour donner un exemple contraire, citons le thiopental [122-123] qui présente une action bactériostatique (notamment à cause de son pH alcalin) et qui au contact d'une contamination microbologique pourra limiter la croissance de l'inoculum.

La température optimale pour l'incubation de la majorité des microorganismes est comprise entre 25°C et 35°C.

Au réfrigérateur (2 à 8°C), la multiplication des microbes est stoppée ou ralentie. Or la plupart des médicaments après préparation sont entreposés dans un plateau et laissé à température ambiante proche des 25°C.

1.3.4.4.3.6 La croissance microbienne [124]

Un rappel sur les principes de base de la croissance microbienne (Figure 29) n'est pas inutile, car cela permet de discuter des délais potentiels entre le moment de la contamination d'une préparation et son administration.

1. Tout débute par une phase de latence avant que se produise une division cellulaire. Cette phase permet aux microorganismes de se préparer à la phase de division en synthétisant les éléments nécessaires à celle-ci.
2. Ensuite, la croissance entre dans une phase exponentielle. Lorsque des microorganismes se développent dans un système fermé, comme c'est naturellement le cas, la croissance n'est exponentielle que pendant quelques générations seulement.
3. Ensuite, une phase stationnaire survient, du fait de la limitation des nutriments et de l'accumulation de déchets. Pendant cette phase, il peut y avoir un équilibre entre la multiplication et la mort cellulaire ou simplement un arrêt de la division.
4. La dernière phase est la phase de mortalité et de décroissance, survenant lorsqu'un changement nuisible pour ces organismes se produit dans leur environnement.

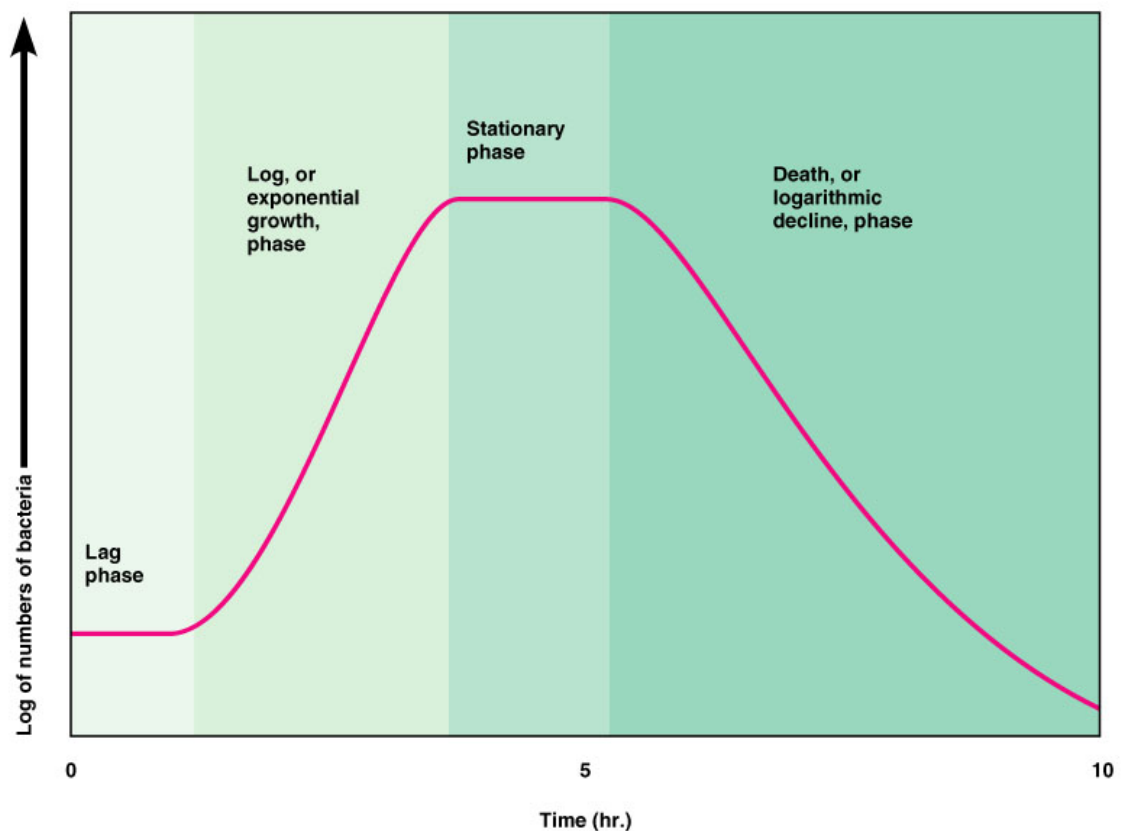


Figure 29 : La courbe de croissance microbienne

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

1.3.4.4 Risque de contamination particulaire des préparations médicamenteuses en anesthésiologie

L'injection de particules de verre issues des ampoules de verre (Figure 30) peut non seulement être la cause de phlébite mais aussi de lésions aux poumons, et aux différents organes (voir 1.3.4.4.1). C'est pourquoi, dans les pays occidentaux, l'utilisation d'ampoules en verre est progressivement réduite au profit des vials.

Une contamination particulaire peut également être due à une dissolution incomplète d'un médicament sous forme de lyophilisat ou être la conséquence d'une précipitation consécutive à une incompatibilité entre deux médicaments ayant été mélangés.

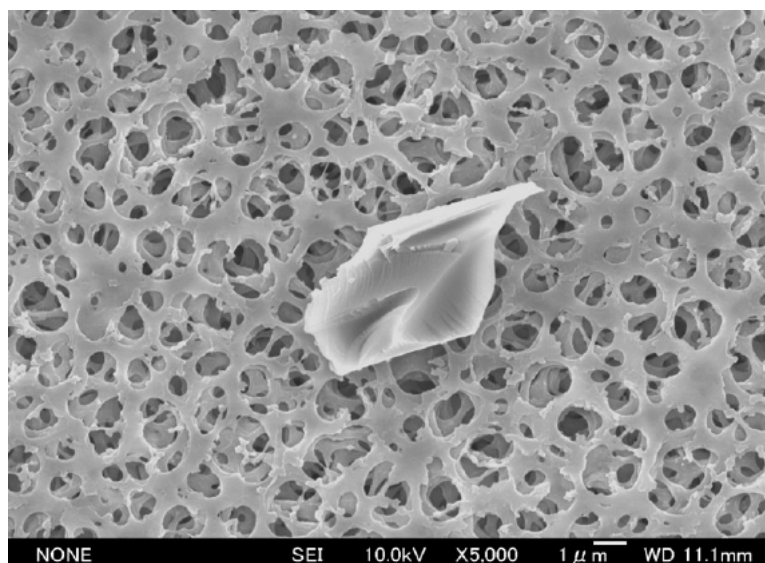


Figure 30 : Particule de verre trouvée dans une solution à perfuser (tiré de Yorioka [125])

1.3.4.4.1 Risque clinique des particules [126-135]

Pour des raisons évidentes, aucune étude expérimentale concernant les particules n'a été effectuée sur les êtres humains. Il n'existe donc pas de preuves établies du potentiel de nuisance de ces particules sur l'organisme humain.

Il a toutefois été démontré chez l'animal que l'administration intraveineuse de particules peut mener à des complications incluant thrombus pulmonaire, micro emboles, phlébite, granulome, silicose et inflammation.

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

Au niveau des poumons, du fait du retour veineux au cœur droit et du passage de ce sang dans les petits capillaires pulmonaires de diamètre moyen d'environ 10 à 12 μm , les particules de diamètres supérieurs à 10 μm seraient à risque de provoquer des emboles, en raison de leur taille, mais aussi de leur rigidité.

1.3.4.4.2 Particules de verre dans les perfusions intraveineuses

La plupart des études sur le sujet des contaminations particulaires concluent pratiquement toujours que les préparations préparées depuis des ampoules et des fioles multidoses sont contaminées par des particules [94, 126, 128].

Une étude japonaise, qui évaluait la teneur en particules de solutions préparées à partir d'ampoules de verre, en comparaison avec des seringues prêtes à l'emploi fournit plusieurs résultats intéressants et permet de faire le point de situation sur les particules présentes dans les solutions intraveineuses. Le nombre moyen de particules par millilitre est décrit dans le tableau (Tableau 6) suivant :

Tableau 6 : Moyenne de particules/mL dans différentes solutions intraveineuses [125]

Infusion	Particles greater than			
	1.3 μm	5 μm	10 μm	50 μm
Fluids admixed with potassium chloride in a glass ampoule ($n=60$)	758.4* (388—1560)	20.9* (5—44)	9.9* (2—43)	2.9* (0—9)
Fluids admixed with potassium chloride in a pre-filled syringe ($n=63$)	158.6 (98—299)	6.5 (1—22)	1.8 (0—11)	0
Fluids admixed with sodium chloride in a glass ampoule ($n=66$)	736.1* (379—1009)	23.9* (9—65)	10.6* (2—28)	2.5* (0—6)
Fluids admixed with sodium chloride in a pre-filled syringe ($n=15$)	179.2 (128—245)	7.6 (3—16)	3.2 (0—7)	0
Fluids admixed with dobutamine hydrochloride in glass ampoules ($n=30$)	1884.5 (1001—3890)	29.4 (15—56)	11.1 (2—30)	3.2 (1—8)
Dobutamine hydrochloride in pre-filled syringes ($n=10$)	178.9 (160—199)	2.6 (0—6)	0	0

* $p < 0.0001$.

Comme il est possible de le voir dans cette étude, toute préparation faite à partir d'ampoules de verre est fortement contaminée par des particules, au contraire de préparation prête à l'emploi.

Ainsi, comme le souligne l'auteur de cet article, **l'utilisation de préparations de médicaments prêts à l'emploi (ready-to-use RTU) est une solution efficace pour lutter contre la contamination provoquée par des débris de verre.**

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

1.3.4.4.3 Les normes de la pharmacopée pour les contaminations particulières

Les pharmacopées éditent des normes à ne pas dépasser lors de la fabrication industrielle ou hospitalière de médicaments injectables.

Selon la pharmacopée européenne 6 [136], les normes sont les suivantes :

- les solutions pour perfusions ou solutions injectables conditionnées en récipients de contenance nominale supérieure à 100 mL ne doivent pas avoir plus de 25 particules *par millilitre* pour les particules de taille supérieure ou égale à 10 μm et plus de 3 particules *par millilitre* pour les particules de taille supérieure ou égale à 25 μm ;
- les solutions pour perfusions ou solutions injectables conditionnées en récipients de contenance nominale inférieure à 100 mL, ne doivent pas avoir, *par récipients*, plus de 6000 particules de taille supérieure ou égale à 10 μm et plus de 600 particules de taille supérieure ou égale à 25 μm ;
- les solutions injectables au mirage, doivent être exemptes de particules visibles à l'œil nu.

Bien que seules les préparations réalisées dans le cadre d'une unité de production soient formellement concernées par ces exigences, ces normes peuvent être, sur le plan de la sécurité, appliquées par analogie aux médicaments préparés dans les unités de soins et au bloc opératoire.

Dans le cas des préparations récoltées en anesthésiologie, cela signifie que les poches à perfusion doivent satisfaire à la première norme, et que les seringues doivent satisfaire la deuxième norme. Toutes les préparations doivent respecter la troisième norme.

1.3.4.5 Erreurs d'administration de médicaments en anesthésie

Une étude sud-africaine [137] basée sur des questionnaires relève que **94 % des anesthésistes interrogés admettent avoir administré un mauvais médicament ou le bon médicament mais au mauvais site d'administration** durant leur carrière. Parmi ceux-ci, 22,6 % admettent avoir rencontré une telle situation **au moins à quatre occasions**. Sur la totalité des mauvaises administrations de médicaments rapportées, 48 % concernaient des curarisants (23% de suxamethonium et 25% de curarisant non-dépolarisant). L'échange d'une seringue de suxamethonium avec du fentanyl a été l'erreur la plus commune (12,2 %). 14% des incidents annoncés impliquaient l'administration erronée de médicaments vasoactifs.

Les causes contribuant aux incidents incluaient par ordre décroissant, les échanges entre seringues (40 %), l'identification erronée des médicaments (27,1 %), la fatigue (14,1 %), les distractions (4,7 %), et un étiquetage inadéquat des seringues (4,7 %) (Figure 31).

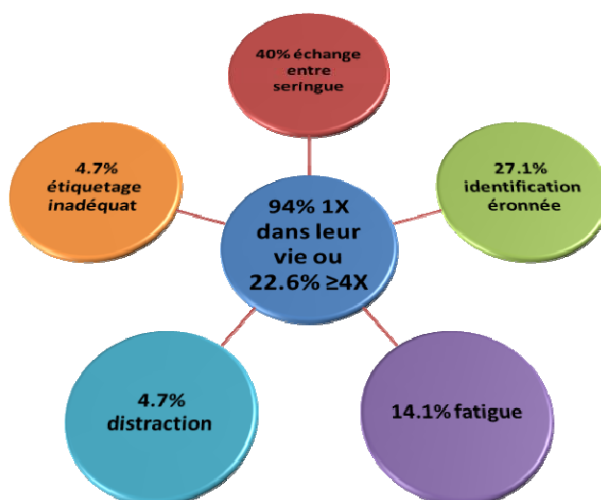


Figure 31 : Causes des erreurs d'administration en anesthésiologie [137]

1.3.5 Recommandations pour contrer l'erreur médicamenteuse

Pour apporter des solutions ou des barrières face à l'erreur médicamenteuse en anesthésiologie, plusieurs sources littéraires ont émis des recommandations.

1.3.5.1 Recommandations de Jensen [138]

Une revue systématique de la littérature, qui synthétise 98 références traitant des problématiques d'erreurs médicamenteuses en relation avec les injectables durant l'anesthésie, a conduit à la recommandation de quelques stratégies de préventions des erreurs classées par leur niveau d'évidence et donc leur force de recommandation.

Quatre qualificatifs soulignent la force de recommandation par ordre décroissant: fortement recommandée, recommandée, potentiellement recommandée, pas claire. Le tableau (Tableau 7) ci-dessous résume ces stratégies et leur force de recommandation.

Tableau 7: Stratégies et recommandations pour prévenir les erreurs médicamenteuses lors de la préparation des médicaments en anesthésie par Jensen et al. 2004

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

1.3.5.2 Recommandations de la NHS modifiées [139]

Un autre article [139] extrait d'un texte du département de la santé britannique « Building a safer NHS for patients : improving medication safety. A report by the Chief Pharmaceutical Officer » (2004), propose également des recommandations pour réduire le risque d'erreur médicamenteuse en anesthésie.

Ce document comporte quelques recommandations similaires à celles de Jensen et al. 2004:

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

1.3.5.3 Recommandations générales pouvant améliorer la sécurité de l'usage des médicaments en anesthésiologie adapté de Merali 2008 [140]

Le tableau ci-dessous décrit des problèmes pouvant être rencontrés dans la pratique et les solutions pouvant être mises en place (Tableau 8).

Tableau 8 : Exemple de problèmes médicamenteux et de mesures correctrices [140]

Problèmes médicamenteux	Recommandations	Applications dans un hôpital
Informations des patients		
Anamnèse médicamenteuse incomplète (ex allergie médicamenteuse)	Ajouter des champs pouvant être remplis lors de l'enregistrement de pré-admission	Formulaires comportant ces champs. Réconciliation médicamenteuse
Information médicamenteuse		
Action pharmaceutique pas fournie en routine dans les salles d'opération	Mettre a disposition des pharmaciens	1 pharmacien à 100% est engagé
Communication sur les prescriptions		
Un grand nombre d'informations tourne autour d'abréviations (verbal et écrit) à risque de confusion	Elimination de l'utilisation des abréviations dangereuses et des expressions approximatives	Changement dans les formulaires utilisés
Les doses, la fréquence, et la voie d'administration inadéquatement écrites	Utilisation d'un logiciel de prescription (CPOE) [141]	Utilisation d'un tel logiciel avec intégration des aides à la décision
Etiquetage des médicaments, conditionnement, et information		
Spécialités qui changent sans que l'équipe soignante soit informée	Amélioration de la communication	En application
Plateau et chariot d'anesthésie non standardisés	Plateau standardisé	En application
Seringues mal libellées et préparations inadéquatement préparées	Etiqueter tous les médicaments et utilisation d'étiquetage standardisé	Politique, check-list [142] et étiquetage en développement
Standardisation des médicaments, stockage et distribution		
Produits toxiques stockés près des produits destinés aux patients	Evaluation des besoins et ségréguer les produits toxiques des autres produits	En application
Médicaments sélectionnés et préparés dans l'unité avec des contrôles limités et peu d'asepsie	Augmentation des médicaments déjà prêts à l'emploi	Opioides pour administration épidurale préparés à la pharmacie
Curarisants pas adéquatement ségrégués dans le stock	Ségrégation et zone de stockage dédiée aux curarisants	En application
Utilisation de conditionnements multi-usages avec informations incomplètes et pauvres au niveau du « design »	Utilisation de doses uniques et de distributeurs de médicaments	Utilisation d'un distributeur de médicaments
Environnement et flux de travail		
Chariots d'anesthésies encombrés	Optimaliser les préparations faites à l'avance	---

1.3.5.4 Recommandations de la SFAR [75]

Les événements médicamenteux indésirables évitables, avérés ou potentiels doivent pouvoir être déclarés et faire l'objet d'une analyse détaillée, de préférence interdisciplinaire. L'ensemble de la démarche conduite par la structure, doit être documentée, et les preuves de son existence apportées.

1.3.5.4.1 Prévention des erreurs de reconstitution

- Des dispositions destinées à limiter les perturbations lors des tâches de préparation des médicaments devraient être prises.
- Contrôler de manière active des informations notées sur le conditionnement, par une lecture attentive. Cette nécessité doit être périodiquement rappelée.
- Le choix des médicaments d'anesthésie devrait être restreint au strict nécessaire et faire l'objet d'une concertation incluant les médecins anesthésistes et le pharmacien de l'établissement.
- Le stock disponible de chaque spécialité doit être restreint au minimum. Un système de rangement clair, commun à l'ensemble des sites de travail, incluant armoires, chariots d'urgence, tables d'anesthésie et plateaux devrait être adopté.
- Les médicaments et les concentrations disponibles devraient être limités aux seuls médicaments régulièrement utilisés.
- Les similitudes de forme, de couleur et de dénomination entre les spécialités présentes sur un lieu de travail devraient être systématiquement identifiées, signalées et, si possible, éliminées.
- Les utilisateurs devraient être informés de tout changement affectant les médicaments mis à disposition.
- Le retour éventuel des médicaments non utilisés pendant les interventions vers leur lieu de rangement initial étant une source d'erreur, cette étape doit également être prise en compte dans la réflexion générale sur la prévention des erreurs de spécialité.

1.3.5.4.2 Prévention des erreurs de dilution

- La prévention des erreurs de dilution repose sur la rédaction et l'application de protocoles de préparation des médicaments, si possible communs à la structure d'anesthésie et aux autres structures de soins aigus de l'institution.
- Ces protocoles devraient préciser les modalités de reconstitution du médicament, la concentration du médicament (exprimée par exemple en mg/mL, µg/mL, UI/mL), le volume à préparer ainsi que celui de la seringue utilisée.
- En accord avec le pharmacien de l'établissement, ces protocoles précisent les associations médicamenteuses utilisables dans la structure et la durée de conservation des préparations.
- Le recours à des médicaments prêts à l'emploi réalisés par l'industrie pharmaceutique ou par la pharmacie de l'institution devrait être encouragé.

1.3.5.4.3 Prévention des erreurs d'étiquetage

- La prévention des erreurs d'étiquetage nécessite que chaque médicament soit reconstitué et étiqueté (voir 1.3.5.4.5) au cours d'une seule séquence de gestes par la même personne, sans interruption ni changement de lieu.

1.3.5.4.4 La prévention des erreurs de voie d'administration

- Contrôler activement le point d'insertion de la voie, une mesure dont la nécessité doit être périodiquement rappelée.
- Les voies d'administration doivent être identifiées à l'aide d'étiquettes mentionnant explicitement leur nature. Ces étiquettes devraient être apposées à proximité du patient et de tous les points d'entrée de la voie.
- La présence de robinets sur les cathéters et tubulures destinés à l'anesthésie loco-régionale devrait être évitée.
- Le recours à des systèmes physiques de limitation des erreurs, fondés sur une connectique différente (détrompeurs) en fonction de la voie d'administration, ainsi qu'à des cathéters de couleur et/ou de forme différentes (ex : hélicoïdal), devrait être considéré.

1.3.5.4.5 La prévention des erreurs de seringues

- La prévention des erreurs de seringues utilisées pour l'administration directe ou continue repose en premier lieu, de manière active, sur le contrôle par lecture attentive des informations notées sur l'étiquette. Cette nécessité doit être périodiquement rappelée.
- Les seringues sont systématiquement étiquetées. L'étiquette doit être apposée de manière à être lisible sans masquer les graduations de la seringue. L'utilisation d'une seringue sur laquelle manque soit le nom de la spécialité, soit sa concentration doit être prohibée.
- Un système uniforme d'étiquetage des seringues doit être mis en place au sein de la structure. Ce système doit en particulier comprendre des étiquettes autocollantes pré-imprimées mentionnant la dénomination commune internationale (DCI) et un emplacement libre réservé à la mention de la concentration du médicament dont l'unité est pré-imprimée.
- Le système d'étiquetage des seringues doit s'appuyer sur les codes internationaux de couleurs et de trames correspondant aux différentes classes pharmacologiques.
- La combinaison variable de caractères minuscules et majuscules comme moyen supplémentaire d'éviter les confusions entre les seringues devrait être considérée (ex : DOBUTamine, DOPAmine, ATROpine, aPROTIline).
- A l'exception des médicaments de l'urgence, les médicaments dont l'utilisation pendant l'anesthésie n'est pas certaine, ne devraient pas être préparés à l'avance.
- Plusieurs concentrations du même médicament ne devraient pas être simultanément disponibles sur un même plateau d'anesthésie
- Les seringues préparées devraient être rangées dans les plateaux selon un plan prédéfini, commun à toute la structure.
- Les plateaux d'anesthésie devraient être protégés et porter la date et l'heure de préparation ainsi que l'identification du préparateur.

1.4 Administration de médicaments incompatibles sur une même voie : le cas du propofol

Le propofol est utilisé massivement dans tous les services d'anesthésiologie du monde, pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale [143-144]. Or, dans certains cas, le propofol peut être administré avec d'autres médicaments sur une même voie intraveineuse. Cette façon de faire peut engendrer la survenue d'une incompatibilité entre cette émulsion et les autres médicaments.

La forme galénique du propofol, l'émulsion lipidique, est particulièrement instable et elle peut facilement se coalescer (se séparer en 2 phases), notamment lors d'un contact avec un autre médicament, et ainsi produire des globules huileux qui peuvent, dans le sang, conduire à des embolies graisseuses.

1.4.1 Chimie du propofol

Pour bien comprendre la forme galénique du propofol, il est important de rappeler quelques caractéristiques chimiques bien particulières du propofol [145] [146].

1.4.1.1 Lipophilie

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

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

Le propofol est peu soluble dans l'eau à pH physiologique, raison pour laquelle ce principe actif doit être formulé en émulsion eau dans huile pour pouvoir être perfusé.

La structure chimique du propofol est un diisopropyl 2,6-phénol (Figure 32):

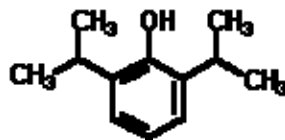


Figure 32 : Structure chimique du propofol

1.4.2 Forme galénique du propofol [147-151]

Le propofol en tant que principe actif est incorporé dans une phase huileuse dispersée dans l'eau de type Intralipid®.

L'émulsion de propofol est constituée d'huile de soja, de dérivés de la lécithine, de glycérol (pas toujours), d'eau pour injectable et, selon la spécialité, elle peut comporter de l'EDTA ou du métabisulfite de sodium [152].

La stabilité de l'émulsion repose principalement sur les charges négatives des lécithines disposées autour des gouttelettes lipidiques dispersées. Ce mécanisme sera expliqué en détail plus loin (voir 1.4.4.3.1).

1.4.3 Les émulsions

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

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

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

1.4.3.1 Caractéristiques des émulsions

Les émulsions sont des formes galéniques qui sont classées dans les systèmes dispersés. Elles sont composées d'un système hétérogène constitué de deux liquides non miscibles, l'un étant dispersé dans l'autre sous forme de gouttelettes appelées aussi globules.

Le diamètre de ces derniers est généralement supérieur à 0.1 μm .

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

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

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

Les molécules stabilisant ces émulsions (voir 1.4.4.3), ne servent qu'à lutter contre cette tendance mais, à long terme, une émulsion montre toujours une augmentation de la taille des globules.

1.4.3.2 Types d'émulsion

Les émulsions (Figure 33) sont composées d'une phase aqueuse, d'une phase huileuse, et d'un émulgateur qui permet la cohésion entre ces deux phases :

- Une émulsion eau dans huile (E/H ou W/O pour « water in oil ») est composée d'une phase aqueuse dispersée dans une phase huileuse.
- Une émulsion huile dans eau (H/E ou O/W pour « oil in water ») est composée d'une phase huileuse dispersée dans une phase aqueuse.

Les particules du liquide divisé constituent la phase dispersée ou interne, et le liquide au sein duquel les gouttelettes sont dispersées représente la phase continue ou externe.

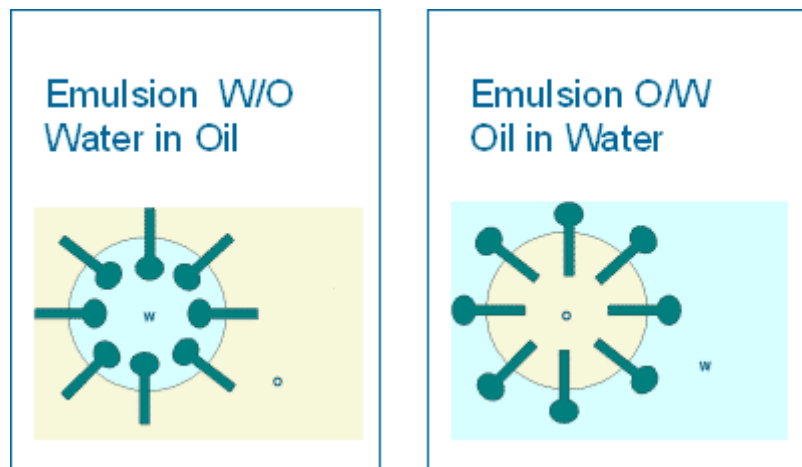


Figure 33 : Types d'émulsion

1.4.3.3 L'instabilité des émulsions

L'instabilité est la tendance normale des émulsions et elle est caractérisée par différents états (Figure 34).

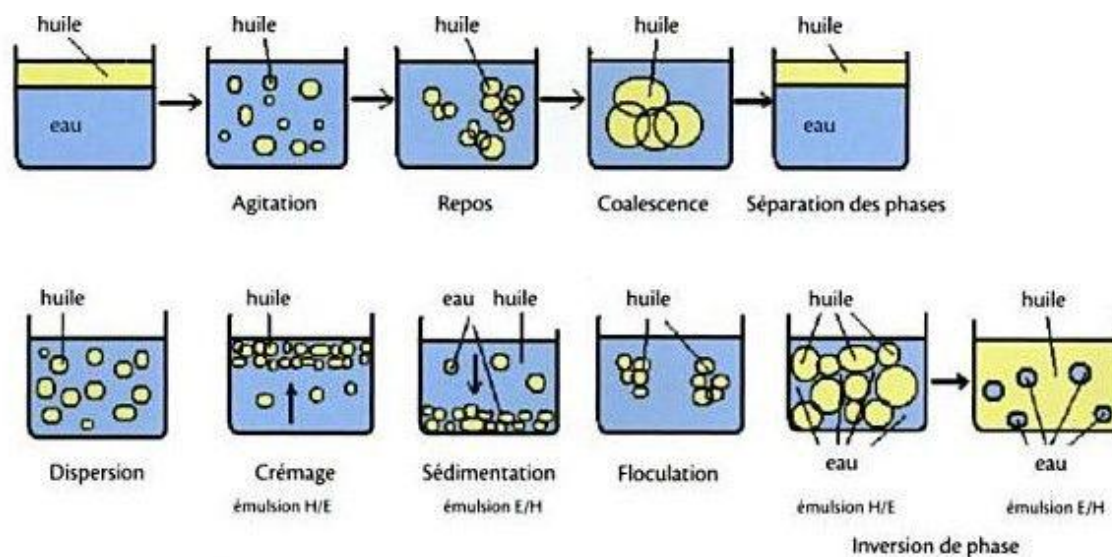


Figure 34 : Phénomènes d'instabilité des émulsions

1.4.3.3.1 Processus réversibles

Le crémage et la sédimentation de la phase dispersée sont dus à la différence de densité entre la phase dispersée et la phase dispersante.

La vitesse du crémage et de la sédimentation suit la loi de Stokes. Le crémage ou la sédimentation se traduisent par le rassemblement des globules vers le haut ou respectivement vers le bas du récipient considéré.

La floculation qui provient de l'association des gouttelettes en floculats est caractérisée par l'état de proximité des gouttelettes qui ne sont alors stabilisées que par un mince film de phase dispersante et de stabilisant. Cet état ne conduit pas nécessairement à la coalescence.

La floculation, le crémage et la sédimentation sont réversibles, notamment si l'émulsion est redispersée par agitation.

1.4.3.3.2 Processus irréversibles

Les 3 états suivants sont irréversibles et mènent à la rupture de l'émulsion.

1. La coalescence est un procédé irréversible de fusion des globules dont le résultat est la rupture du film situé entre la phase continue et la phase dispersée. Une fois que ces gouttelettes fusionnent ensemble (coalescence), il y a formation de gouttelettes de taille supérieure. A partir de cette limite, le changement dans l'émulsion est irréversible et entraîne l'instabilité physicochimique de l'émulsion, et peut amener sa destruction complète (Figure 35).



Figure 35 : Incompatibilité du propofol et coalescence de l'émulsion

2. L'inversion de phase est un phénomène par lequel des émulsions, contenant une grande quantité de phase dispersée, peuvent s'inverser et faire que cette phase devienne dispersante.
3. Le mûrissement d'Oswald est un état irréversible caractérisé par la formation de grosses gouttelettes au détriment des petites.

1.4.4 Les émulsions lipidiques injectables [143,148-149,153-157]

En plus de la particularité de la forme galénique, les émulsions injectables possèdent quelques particularités sur le métabolisme qui en font des médicaments injectables à part :

- elles fournissent une source d'énergie non négligeable à l'organisme, le pouvoir calorique des lipides étant de 9 kcal/g (contre 4 kcal/g pour les glucides) cet effet, doit être pris en considération lors de l'utilisation du propofol au long cours (soins intensifs) ;
- les lipides perfusés par l'intermédiaire de ces émulsions ne sont retrouvés ni dans les urines, ni dans les fèces, ce qui permet de penser qu'ils sont soit utilisés en totalité, soit stockés ;

1.4.4.1 Composition des émulsions injectables

Les émulsions lipidiques injectables sont généralement constituées d'huiles végétales purifiées dispersées dans l'eau grâce à des émulsionnants naturels ou synthétiques.

Ces émulsions H/E n'ayant pas d'effet osmotique, différents produits tels que le glycérol, le sorbitol, le xylitol ou le glucose peuvent être ajoutés afin de les rendre isotoniques.

1.4.4.2 La phase huileuse

Le véhicule principal, l'huile, provient à l'heure actuelle des huiles végétales obtenues à partir de graines de cotonnier (malvacées), soja (légumineuses), de sésame (pédaliacées) et d'olive (oléacées).

Ces huiles de composition chimique complexe sont essentiellement formées de triglycérides divers et d'une forte proportion d'acides polyinsaturés essentiels en n-6 et n-3 (mélange acide linoléique et linoléique pour l'huile de soja et acide linoléique seul pour les autres).

Après purification, elles sont débarrassées de la majorité des acides gras libres, des phospholipides, des stérols et des tocophérols (souvent réajoutés ensuite car ils sont utiles pour leurs propriétés antioxydantes).

Dans **les émulsions de propofol c'est l'huile de soja** qui est généralement utilisée.

1.4.4.3 L'émulsifiant

Le choix de l'émulsifiant est crucial dans ce type de préparation, car il doit permettre l'obtention d'émulsions stables et bien tolérées par l'organisme.

Pour ce type de produits, il est important que les globules lipidiques que les émulsifiants forment soient les plus proches de composés physiologiques (chylomicrons) pour qu'ensuite ces globules soient métabolisés dans l'organisme en dérivés non toxiques.

Dans les préparations commerciales, les meilleurs candidats (naturels) utilisés sont les lécithines, les copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène (synthétique).

Les lécithines sont les émulsifiants utilisés dans les formulations de propofol.

1.4.4.3.1 Les lécithines

L'utilisation de lécithines naturelles comme agent émulsifiant (Figure 36) a amené un progrès majeur dans les formes modernes de propofol, par rapport aux premières formulations instables et associées à des toxicités. Ces nouveaux agents se sont avérés être non toxiques et très efficaces comme émulsifiants d'émulsions parentérales.

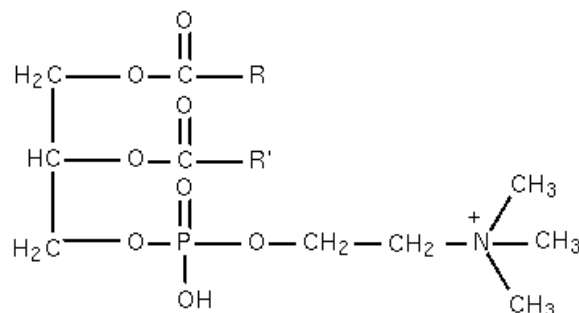


Figure 36 : Formule de la lécithine (phosphatidylcholine)

Les lécithines sont des glycérophospholipides (ou glycérophosphatides). Ces lipides sont composés d'acides gras et de glycérol, ainsi que d'acide orthophosphorique sous forme d'acide glycérophosphorique.

Il existe principalement deux lécithines : celle de soja et celle d'œuf.

L'émulsion de propofol utilise des dérivés de la lécithine d'œuf, les phosphatides d'œuf pour 2 raisons :

- une meilleure résistance des émulsions a été observée si les émulsions sont préparées avec ces composés naturels plutôt qu'avec de la lécithine pure ;
- la toxicité de la lécithine d'œuf est moindre par rapport à celle de soja.

Les phosphatides sont amphotères et comportent à la fois une charge positive due à la fonction basique (ammonium quaternaire) de la choline et une charge négative due à la fonction orthophosphorique .

C'est cet attribut principal qui est capable d'apporter une grande stabilité à l'émulsion parentérale, en disposant notamment, des charges négatives aux surfaces des gouttelettes d'huile et en communiquant ainsi une charge négative nette (potentiel Zeta) aux gouttelettes individuelles.

Ce phénomène permet ainsi la répulsion électrostatique par une action mutuelle entre gouttelettes voisines et confère de fait la stabilité physicochimique à l'émulsion.

Cette charge superficielle électrostatique (Figure 37) se trouve idéalement dans la gamme de -30 à -50 mV [158]. La zone d'instabilité du potentiel zéta se situe entre -25 mV et 25 mV [159].

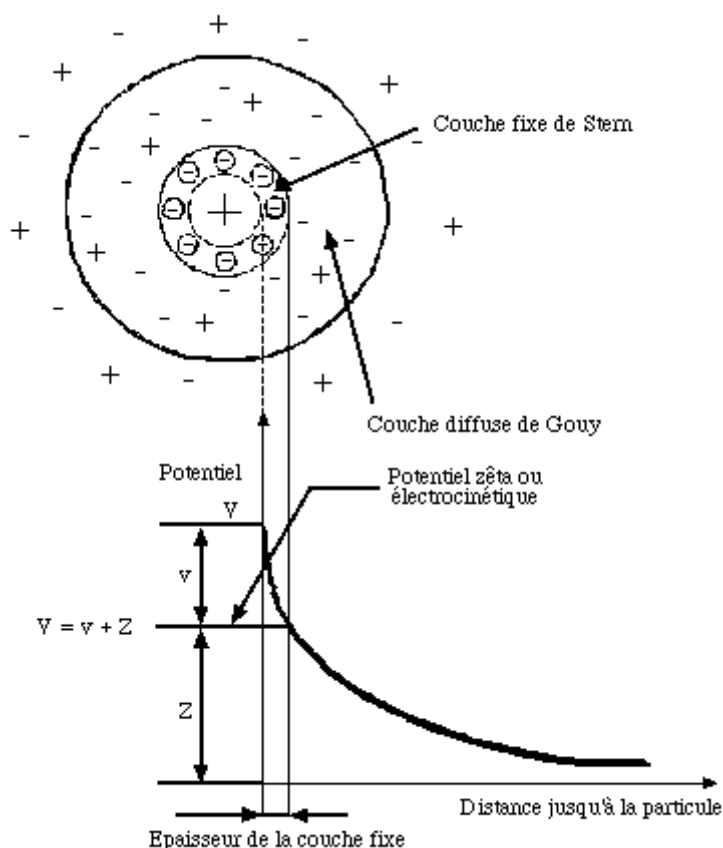


Figure 37 : Double couche et potentiel zêta. Cas d'une particule chargée positivement

Comme déjà relevé plus haut **l'ajout d'un médicament chargé dans l'émulsion amènerait une instabilité dans l'émulsion par changement dans le potentiel Zéta.**

1.4.4 Particularités propres aux émulsions injectables

Selon la pharmacopée américaine (USP) [55], les émulsions lipidiques injectables doivent être en phase externe aqueuse, exemptes de pyrogènes, stériles et dans la mesure du possible isotoniques au sang.

Elles ne doivent pas présenter de signe de séparation de phase et doivent avoir un aspect uniforme après agitation.

Les préparations lipidiques injectables ne doivent pas être additionnées de substances antimicrobiennes, sauf exception justifiée, et le diamètre des globules de la phase dispersée ne doit pas dépasser 5 μm [148, 158, 160]. Cette limite est donnée par l'USP (dans son chapitre 729 [161]).

Ainsi, la norme USP s'intéresse à 2 critères dans la distribution des globules :

- le diamètre moyen des globules (MDD=mean droplet diameter)
- le pourcentage de volume de diamètre de globule de taille $> 5 \mu\text{m}$ (PFAT₅)

la limite supérieure pour le MDD est inférieure à 500 nm et dans le cas des PFAT₅ la limite supérieure est inférieure à 0.05 %

Cette valeur de $5 \mu\text{m}$ a une signification physiologique. Les plus petits des vaisseaux sanguins de l'organisme, tels les capillaires, ont des diamètres compris entre 4 et $9 \mu\text{m}$. Ainsi, les globules de taille supérieure à $5 \mu\text{m}$ ont la possibilité de produire un effet obstructif sur ces petits vaisseaux, avec toutes les conséquences néfastes que cela implique (embolie graisseuse).

Dans la majorité des émulsions injectables commerciales la taille des gouttelettes de lipide est inférieure à $0.5 \mu\text{m}$ [158].

1.4.5 Incompatibilité du propofol avec d'autres médicaments

Outre les problèmes dus à sa stabilité chimique [162] et microbiologique, le propofol pose des problèmes d'incompatibilités physico-chimiques, lorsqu'il entre en contact avec d'autres médicaments durant l'administration.

L'incompatibilité peut conduire à une instabilité [163]:

- de la molécule active (propofol ou médicament co-administré), avec des phénomènes de précipitation ou de dégradation [164]
- de la forme galénique, avec rupture de l'émulsion [165-167]. (Figure 35)

C'est ce dernier phénomène qui devra faire l'objet d'une étude dans ce travail.

Plusieurs incompatibilités sont rapportées dans la littérature [164] [167-175]. Certaines sont prévisibles en raison de la charge positive des molécules (aminoglucoside, certains curares, calcium, etc...). Des études montrent des incompatibilités qui conduisent au crémage après 24h avec des cations trivalents et divalents, tel le magnésium ou le calcium [149].

1.4.5.1 Causes d'incompatibilités avec l'émulsion

Comme déjà expliqué l'instabilité d'une émulsion se traduit (entre autre) par un grossissement du diamètre globulaire, ce qui à terme va mener à la rupture de l'émulsion et, en cas d'administration, possiblement causer un embolisme.

Ce grossissement dépend [149]:

- du pH
- de l'oxydation
- de la force ionique
- de la température
- de la quantité de triglycérides émulsionnés
- du rapport triglycéride/phospholipide (TG/PL)

Les 3 seuls facteurs influençant l'émulsion de propofol, par l'adjonction d'un médicament, sont les 3 premiers facteurs de déstabilisation. C'est donc l'influence du médicament administré concomitamment avec le propofol, qui par l'intermédiaire de ces facteurs, va déterminer le degré d'incompatibilité avec le propofol.

1.4.5.1.1 Incompatibilités à cause du pH

La lécithine est un élément clé de la stabilité de l'émulsion de propofol et tout médicament déstabilisant les charges de celle-ci est susceptible de rompre l'émulsion.

L'ionisation des phosphates polaires de la lécithine, responsables de la stabilité, est optimisée à un pH situé entre 6,0 et 9,0, qui est la gamme typique pour pratiquement toutes les formes d'émulsions de lipides injectables actuelles (gamme recommandée également par l'USP). Ceci est très important pour notre travail, car des médicaments injectables possédant des pH en dehors de ces limites pourraient être injectés en même temps que le propofol.

Les acidités inférieures à 6.0 réduisent énormément la charge superficielle négative répulsive des gouttelettes lipidiques de la phase interne. Les gouttelettes s'agrègent et s'unissent progressivement quand le pH s'approche de 3,2, aboutissant à la croissance des globules en deçà de la limite 5 µm [153]. Le pH de 3,2 correspond au point isoélectrique approximatif de la lécithine.

Il est intéressant de noter que des formulations d'émulsions de propofol contenant du métabisulfite de sodium ont un pH de 4,6 à 6,6. Ce conservateur, pour exercer son action antioxydante et antimicrobienne, doit être transformé en acide sulfureux et en dioxyde sulfuré (les formes actives) et requiert pour ce faire un pH acide [176].

A cause de ce mécanisme, les émulsions de propofol formulées avec ce conservateur sont moins stables que celles qui n'en comportent pas [176].

1.4.5.1.2 Incompatibilités à cause de l'oxydation

Les produits oxydants ou comportant des additifs oxydants peuvent également provoquer des incompatibilités avec le propofol, en raison de réactions d'oxydo-réduction qui transforment la molécule de propofol proprement dite, en produits de dégradations [177]. Ces produits agissent ensuite comme des facteurs d'instabilité susceptibles de casser l'émulsion.

1.4.5.1.3 Incompatibilités avec changement dans la force ionique

Ce phénomène est le plus classique[159] pour la déstabilisation des émulsions. Comme expliqué ci-dessus (voir 1.4.3), une diminution de la charge nette présente sur les globules, diminue la répulsion qui empêche leur coalescence spontanée. Ce type de phénomène peut se produire, par mise en présence avec le propofol, de médicaments avec des charges positives susceptibles de neutraliser progressivement la charge négative de surface des globules. Ceci peut aboutir au grossissement des globules de lipide, avec potentiellement au bout d'un certain temps une rupture de phase.

1.4.6 Toxicité clinique des globules de grandes tailles sur la physiologie humaine

Comme il a été expliqué, l'instabilité d'une émulsion implique principalement une augmentation de la taille des gouttelettes par fusion de ces dernières entre elles.

Ces globules introduits dans la circulation sanguine peuvent être toxiques pour le patient [178-186]. L'impact clinique de ces globules est difficile à mettre en évidence, car aucune étude n'a pu être menée sur l'être humain et la littérature ne peut être précise sur ce sujet.

De manière générale, du fait de leur déformabilité, ces globules n'ont pas la même tendance que les particules solides à boucher les petits vaisseaux sanguins [184, 187-189], mais ils peuvent s'accumuler graduellement. Ainsi, le seuil de toxicité est relativement haut comparé à ce qui est estimé pour les particules solides de taille similaire.

Il est difficile de faire le lien entre les globules de grandes tailles et les effets cliniques néfastes de ceux-ci. Cela est d'autant plus difficile si le patient se trouve dans un état critique (soins intensifs), car les effets de ces globules sont difficilement dissociables des comorbidités dues à l'état du patient. Toutefois, il est légitime de se poser la question du devenir de patient avec un foramen ovale perméable recevant des globules graisseux d'un volume conséquent [190-193].

A travers une révision des recommandations pour les émulsions injectables, l'USP reconnaît à ces émulsions instables un risque embolique potentiel [194].

Du point de vue de l'expérimentation animale, les risques de perfuser des émulsions de lipides injectables instables chez les cobayes [179] et chez les rats [155, 180] ont été démontrés. Les effets toxiques mis en évidence dans ces études sont d'ordre pulmonaire et hépatique.

Le propofol comporte la même base lipidique que les lipides utilisés pour les alimentations parentérales, appelé « Intralipid® ». Il existe quelques cas rapportés dans la littérature de problèmes majeurs liés, à l'instabilité de ces émulsions. Un premier cas fait état d'une embolie graisseuse consécutive à l'injection d'une émulsion lipidique [186].

1.5 La sécurité en anesthésiologie

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

L'acceptation du risque évolue avec le temps. Par exemple, en 1952 la mortalité anesthésique était de 1 sur 2000. À cette époque, plus de patients succombaient à l'anesthésie qu'à la poliomyélite mais, malgré cela, la population décida de collecter plutôt de l'argent pour la recherche contre la poliomyélite que pour la recherche en faveur de la sécurité anesthésique [42]. Bien sûr, depuis lors, l'anesthésie est devenue plus sûre.

1.5.1 L'anesthésiologie et la sécurité [42]

Aux États-Unis, l'anesthésiologie est reconnue comme la spécialité médicale la plus développée sur les questions concernant le domaine de la sécurité [195]. Plusieurs effets ont contribué à cet état de fait :

- l'anesthésie est devenue plus complexe et technologique, les cliniciens travaillant en anesthésiologie savent que l'anesthésie peut être dangereuse et mener à des conséquences gravissimes ;
- dans les années 1970 à 80, le coût des assurances des anesthésistes pour couvrir les fautes professionnelles aux États-Unis a fortement augmenté. Cela a eu pour effet de galvaniser ces professionnels de la santé à agir sur le sujet de la sécurité ;
- des « opinions leaders » forts sont apparus et ont fait admettre que la sécurité des patients était imparfaite et comme pour tout autre problème médical, cela nécessitait d'être étudié pour y apporter des améliorations et pour augmenter la sécurité pour les patients ;

1.5.2 Évolution de l'anesthésiologie vers la sécurité [42, 195-196]

L'anesthésiologie est une science médicale qui a beaucoup évolué, et aujourd'hui il est communément admis que l'anesthésie est beaucoup plus sûre qu'auparavant. Plusieurs facteurs ont permis cette évolution, parmi ceux-ci voici les plus importants :

- la relation de l'anesthésiologie avec la technologie
- l'utilisation de dispositifs médicaux sécurisés
- l'adoption de guidelines
- l'approche systémique de la sécurité
- la formation

1.5.2.1 Relation de l'anesthésiologie avec la technologie

Au fil du temps, l'anesthésiologie est devenue plus en lien avec la technologie. Les anesthésistes sont devenus experts du contrôle, en temps réel, des fonctions vitales des patients (tant électroniquement que via l'examen physique).

Des technologies comme l'électrocardiographie, l'oxymétrie de pouls, la capnographie (l'analyse du CO₂ dans le gaz exhalé) sont devenues des standards en anesthésiologie et il est possible de penser que celles-ci ont contribué considérablement à la sécurité.

L'apport des nouvelles technologies a révolutionné la gestion des patients. Tel est, par exemple, le cas du laryngoscope à fibre optique qui a permis une meilleure prise en charge de patients connus avec des difficultés anatomiques à l'intubation.

1.5.2.2 Dispositifs médicaux sécurisés

Au cours des années, les fabricants d'équipements d'anesthésie ont observé les erreurs humaines qui ont mené à des accidents en anesthésiologie, comme la lecture incorrecte des débitmètres ou les cas de connexions erronées de tuyaux sur des connecteurs.

Les fabricants se sont adaptés progressivement et pour réduire au minimum la survenue de telles erreurs, ils fournissent, à l'heure actuelle, des dispositifs médicaux plus sécurisés qui empêchent physiquement les erreurs d'être commises.

Par exemple, des connecteurs de gaz qui empêchent un tuyau de gaz ou un cylindre d'être installé au mauvais site (détrompeurs).

1.5.2.3 Standardisation

Une stratégie adoptée par les anesthésistes a été de promulguer des standards et des « guidelines » pour fournir des conseils sur le diagnostic, la gestion et le traitement de situations cliniques spécifiques (voir 1.3.2.7).

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

Tout acte qui dévie des standards de base de l'anesthésie doit être considéré comme risqué indépendamment du résultat, c'est-à-dire même si l'anesthésie s'est déroulée normalement. Cependant, de nos jours, ces standards de sécurité varient de pays en pays et assez souvent au sein d'un même pays et même parmi les hôpitaux.

Ces guidelines peuvent être explicites et publiées ou implicites et incorporées dans des approches communément admises. Les guidelines explicites sont publiées non seulement par des sociétés professionnelles régionales et nationales, mais aussi par des organisations certifiées, comme la commission commune sur l'accréditation de l'organisation des soins aux Etats-Unis [42]. Ces standards d'anesthésie couvrent typiquement les procédures de base (par exemple contrôle de la saturation en oxygène du sang périphérique pendant l'anesthésie générale) et ils énumèrent les fonctions des équipements. Assez souvent ils traitent aussi de la qualification requise pour le personnel d'anesthésie.

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

Il est clair qu'il existe une grande variation dans les pratiques, qui dépend des expériences locales ou de certaines personnalités. Ces pratiques ne sont pas nécessairement basées sur des études scientifiques [42].

1.5.2.4 Approche systémique de la sécurité

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

Les anesthésistes ont été des leaders dans la façon d'appréhender la sécurité du point de vue du système mais aussi du point de vue des individus. A partir de 1987, le travail de Charles Perrow et la théorie de James Reason sur le modèle des erreurs latentes ont été utilisés dans les réflexions en anesthésiologie [195].

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

Une approche systémique dans le domaine de l'anesthésiologie pourrait concerner :

- l'analyse de la compliance des soignants avec les standards ;
- les réponses cliniques à des incidents critiques ;
- les processus décisionnels ;
- les événements critiques et leurs conséquences ;

1.5.2.5 La formation

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

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

Les avantages de ce simulateur [195] sont les suivants :

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

1.5.3 Analyse rétrospective d'un événement critique ou d'un résultat défavorable [42, 57, 195,197]

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

Deux problèmes se posent lors de l'utilisation de cette approche. D'une part, le jugement a tendance à être sous l'influence des résultats. En cas de résultat positif l'erreur est considérée moins grave que dans le cas d'une issue plus dramatique, alors que l'erreur est objectivement la même. D'autre part, les complications les plus évitables ont généralement plus d'une cause et il n'est pas suffisant de trouver un coupable individuel pour pouvoir expliquer les dysfonctionnements.

Ainsi, une autre façon de fonctionner serait de partir du principe que l'incident est dû à une défaillance du système et qu'il pourrait survenir à nouveau, avec un autre collaborateur, si les causes racines ne sont pas éliminées. Le concept de l'analyse des causes racines est maintenant bien établi en anesthésiologie.

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

A long terme, la contribution la plus importante de l'anesthésiologie à la sécurité des patients est peut être la légitimation de la sécurité et son institutionnalisation faisant ainsi de ce sujet une préoccupation d'entreprise. Il existe même maintenant des études qui mesurent la culture sécurité des hôpitaux [198].

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

1.6 Apport de la pharmacie hospitalière à la sécurisation du processus médicamenteux en anesthésiologie

La pharmacie hospitalière, spécialisation de compétence pharmaceutique à l'environnement hospitalier, constitue l'une des orientations de la profession de pharmacien. Elle a pour objet la mise à disposition appropriée de produits pharmaceutiques, et de compétence relative aux médicaments en tenant compte des aspects cliniques, sécuritaires et économiques, aux patients ainsi qu'à tous les prestataires de soins

Ses prestations dans le cadre interdisciplinaire d'institutions bénéficiant d'une pharmacie dédiée, incluent l'usage sûr, rationnel et économique d'agents thérapeutiques pour le bien et au bénéfice des patients.

En rapport avec la sécurisation du processus médicamenteux, deux grands axes se dégagent de cette spécialité.

Tout d'abord, un concept axé sur l'information, l'interaction avec les soignants et l'élaboration de projets en rapport avec l'usage sûr et adéquat des médicaments, l'assistance pharmaceutique de manière générale ou encore plus spécialisée la pharmacie clinique.

Et lorsqu'un concept autour de la sécurisation du processus médicamenteux demande l'élaboration d'un médicament particulier indisponible sur le marché du médicament sous une forme adéquate, l'axe de la production hospitalière entre en jeu.

1.6.1 L'assistance pharmaceutique dans une perspective de sécurisation du processus médicamenteux

L'assistance pharmaceutique réside dans un ensemble de services visant à optimiser la qualité du processus d'utilisation des médicaments et à contribuer à un usage rationnel des médicaments.

Un autre concept très proche de l'assistance pharmaceutique, la pharmacie clinique, relevé ci-dessus comme une stratégie ayant démontré un potentiel de réduction des erreurs médicamenteuses et de gains économiques [67, 199-203], est une spécialité de la pratique de la pharmacie. Son objectif est d'assurer aux patients un usage sûr et adéquat des médicaments par l'application de connaissances portant directement sur la clinique qui concerne de près le patient et d'activités spécifiques dans les soins aux patients.

Ces deux spécialités qui regroupent un grand nombre de similarités, ont des champs d'application dans l'utilisation sûre, efficace, rationnelle des produits de santé, en optimisant de près ou de loin les traitements des patients, en évaluant l'aspect clinique, économique et sécuritaire des stratégies thérapeutiques, en prévenant autant que possible la iatrogénie médicamenteuse, en développant des vigilances sanitaires et en dispensant adéquatement de l'information scientifique aux professionnels de santé (et aux patients).

Dans la pratique, des collaborations entre ces spécialités et l'anesthésiologie peuvent contribuer à un travail commun visant à améliorer la sécurité, en agissant sur plusieurs problématiques concrètes comme les emballages des spécialités qui prêtent à confusion, la commande de produits mieux adaptés pour l'anesthésiologie (p.ex. au niveau des dilutions, présentations, pharmacologies), etc...

1.6.2 La production hospitalière au service de la sécurisation du processus médicamenteux

S'il est communément admis que la production de médicaments pour lesquels des équivalents existent sur le marché n'a plus de raison d'être en milieu hospitalier, de nombreux besoins justifient le maintien d'un outil de production performant et polyvalent.

Pour se justifier, une production doit répondre à l'un des 3 critères suivants :

1. Médicaments non disponibles, qui peuvent n'avoir jamais existé sur le marché, avoir été retirés du marché ou présenter un approvisionnement difficile ou impossible. Dans ces cas, une source d'approvisionnement à l'étranger est tout d'abord recherchée, avant d'envisager une production interne. Un retrait du marché pour des raisons de sécurité ne justifie généralement pas la mise en place d'une production, au contraire du retrait d'un médicament orphelin pour des raisons économiques.

2. Médicaments disponibles, mais pas sous une forme adaptée, qui nécessitent une production interne pour répondre aux besoins de la clinique et aux exigences de qualité et de sécurité. Quelques exemples non exhaustifs de raisons justifiant ces adaptations peuvent être cités :
 - a. Dosage non adapté, p.ex. à la pédiatrie ou à la gériatrie
 - b. Risque d'erreur lors de la préparation (p.ex. nécessité de dilution, notamment en situation d'urgence)
 - c. Risque de contamination microbienne lors de la préparation, notamment pour des voies d'administration à haut risque (intrathécal, intra-ophtalmique)
 - d. Produit toxique, devant être manipulé dans une enceinte protégée (ex. cytostatiques)
3. Médicaments pour la recherche, dans le cadre d'essais cliniques, activité qui prend de plus en plus d'importance.

Ainsi, les médicaments pouvant être fabriqués par une pharmacie hospitalière peuvent s'insérer dans les catégories suivantes:

- Production en série : dans ce cas, la production hospitalière joue le rôle de fournisseur interne pour le stock de la pharmacie centrale de l'hôpital. L'article est commandé par les unités de soins de la même manière que les produits du commerce.
- Production individualisée : dans ce cas, la production hospitalière répond à une prescription unique d'un médecin pour un patient donné. Les exemples les plus classiques sont:
 - Nutrition parentérale pédiatrique (raison : mélange complexe à haut risque d'erreur et de contamination en cas de préparation dans les services) ;
 - Cytostatiques (raison : produit toxique pour le manipulateur et à haut risque pour le patient en cas d'erreur de dosage) ;
 - Prescriptions magistrales stériles et non-stériles (ex.: capsule pédiatrique, injectables pour patients immunodéprimées) (raison : mélange de produit ou dosage nécessaire, mais non disponible dans le commerce ou assurer l'asepsie). Une prescription magistrale devenant fréquente peut aboutir à la mise en place d'une production en série, si la stabilité du produit le permet.

1.6.2.1 Contraintes de la production hospitalière en général et plus particulièrement en Suisse

Durant ces dernières années, les exigences en termes de niveau de qualité ont fortement augmenté, en particulier depuis l'entrée en vigueur de la loi sur les produits thérapeutiques (LPT) en 2000. Actuellement, une autorisation cantonale est suffisante pour produire des médicaments sur prescription magistrale (= individuelle) et en petite série, tandis qu'une autorisation délivrée par Swissmedic est nécessaire pour les grandes séries, les médicaments pour essais cliniques et les médicaments fabriqués ou analysés pour des tiers. Les normes de bonnes pratiques de fabrication (BPF) industrielles (PIC/S) [104] s'appliquent aux structures qui possèdent une autorisation de Swissmedic (en Suisse équivalent dans les autres pays), ce qui permet de garantir un haut niveau de qualité.

Compte tenu des besoins évidents de produire des médicaments en milieu hospitalier et de l'obligation de disposer d'un système de gestion de la qualité de haut niveau, il est judicieux d'imaginer une coordination des activités au niveau national. Jusqu'en 2008, le contexte légal rendait très difficile la production de médicaments pour d'autres hôpitaux, mais ce problème devrait être résolu dès 2010, dans le cadre d'une révision de la LPT. Dès lors, la stratégie devrait être de maintenir une production de proximité dans tous les hôpitaux pour les préparations magistrales (y.c. cytostatiques) et de centraliser dans quelques centres d'excellence les productions en série, ce qui permettrait de garantir la qualité et de standardiser/uniformiser les préparations dans les hôpitaux. Cette vision rapprocherait la Suisse du modèle français, à l'exception du fait que nos voisins ont décidé de confier la tâche de production en série à la seule Pharmacie centrale de l'AP-HP (Assistance publique - Hôpitaux de Paris), tandis qu'en Suisse il est imaginé un concept de répartition des productions de série entre les différents hôpitaux universitaires.

1.6.2.2 Production en sous-traitance

Pour être exhaustif dans la présentation de la production hospitalière en Suisse, il est nécessaire de mentionner la possibilité de sous-traiter des productions à quelques entreprises plus ou moins spécialisées dans la manufacture à façon. Il n'est pas imaginable de sous-traiter totalement les productions de série, en raison de quantités trop faibles pour certains produits, de stabilités limitées, de formes galéniques particulières et d'un risque de dépendance trop grand qui pourrait mettre les pharmacies hospitalières en péril à terme, en fonction de l'évolution de ces entreprises. Un juste équilibre entre sous-traitance et production interne est donc toujours nécessaire à maintenir.

1.6.2.3 Locaux et ressources

La production hospitalière demande, à l'instar de toute activité spécialisée, des équipements, des structures, et des ressources spécifiques. La discussion dans les détails de tous les points sort largement du cadre de ce travail mais, à titre informatif, il est utile de rappeler que l'activité de production hospitalière s'appuie sur des exigences très strictes de qualité et d'organisation. Les textes de référence en la matière s'appuient sur les différentes pharmacopées [136] et les textes issus des milieux experts et spécialisés du niveau de l'industrie pharmaceutique.

Globalement, les principaux locaux et équipements pouvant composer une structure de production et de contrôle-qualité peuvent être:

- salle non-classée BPF pour les préparations non-stériles individuelles ou en petites quantités ;
- salle blanche classe BPF D pour le conditionnement de médicaments non stériles en série ;
- salle blanche classe BPF C pour la préparation de solutions stériles avec stérilisation finale (remplisseuse d'ampoule, remplisseuse de flacon, autoclave à chaleur humide). Cette salle peut également contenir un isolateur avec stérilisation initiale au peroxyde d'hydrogène pour le conditionnement des seringues (CIVAS) ;
- local pour la préparation des chimiothérapies, avec une partie logistique et une salle blanche classe BPF C équipée de postes de sécurités biologiques de classe III à pression négative ;
- salle blanche classe BPF B pour la préparation aseptique de produits non toxiques, équipée de flux laminaires horizontaux ;

- salle blanche classe BPF B pour la préparation aseptique de produits toxiques (autres que les cytostatiques), équipée de flux laminaires verticaux. Ce local peut également être utilisé pour les tests de stérilité ;
- laboratoire de contrôle-qualité, équipé de techniques d'analyses chimiques de base et séparatives (HPLC, EC) et microbiologiques.

Les ressources humaines attribuées aux activités de fabrication doivent être essentiellement de deux ordres :

- orienté vers le management, la réalisation de projets et la recherche & développement ;
- orienté vers la routine et l'accomplissement des tâches au quotidien.

Toute personne évoluant et travaillant au sein de la production hospitalière nécessite d'être formée spécifiquement en adéquation avec les différentes tâches particulières à cette spécialité et sensibilisée à l'aspect de l'assurance qualité et plus spécifiquement des BPF.

1.6.3 Développement de médicaments injectables prêts à l'emploi (CIVAS) par les pharmacies hospitalières

La pharmacie hospitalière et plus spécifiquement la production hospitalière, a la capacité de développer des médicaments injectables prêts à l'emploi appelé également CIVAS (CIVAS=Centralized IntraVenous Additive Service). Bien qu'initialement le terme de CIVAS désignait uniquement une unité de la pharmacie spécialisée dans la reconstitution des médicaments intraveineux, actuellement, par abus de langage, ce mot désigne également une préparation prête à l'emploi.

Ces préparations visent à améliorer la sécurité d'utilisation de molécules très actives, et du fait des mesures de qualité mises en œuvre autour de la production de ces dernières, éliminent le risque d'erreurs de dilution et de contamination microbienne.

Du fait des moyens et des ressources conséquentes à mobiliser pour ce type de production (étude de stabilité à long terme et production de lot conséquent pour fournir les services de soins), ce type de solution de production ne peut se concevoir que dans une perspective de plus-values importantes [204-206]. Ainsi, l'objectif affiché de ce type de développement est directement ciblé sur la sécurisation des processus médicamenteux à haut risque, comme il est possible d'en rencontrer dans les spécialités médicales que sont l'anesthésiologie, les soins intensifs et les urgences.

1.6.3.1 Les CIVAS [207-210]

Les CIVAS sont des préparations pharmaceutiques, conditionnées généralement sous forme de seringues ou de poches de perfusion, prêtes à l'emploi (Figure 38). Dans le contexte de la pharmacie hospitalière, cette forme de présentation commence à être de plus en plus produite pour divers services dont la pédiatrie, l'ophtalmologie, les soins intensifs et l'anesthésiologie.



Figure 38 : Exemples de présentation de seringues prêtes à l'emploi (CIVAS)

La production d'un CIVAS doit apporter une plus-value pour le service qui utilisera cette préparation. En anesthésiologie aux HUG (Hôpitaux Universitaires de Genève), une étude effectuée par un infirmier anesthésiste illustre toute la problématique qu'ont les soignants avec les préparations de seringues notamment au regard de la péremption et l'asepsie de celles-ci [211]. Dans la même étude, l'auteur utilise un questionnaire pour recueillir l'avis de ses collègues.

Il en résulte que 82% des anesthésistes interrogés sont favorables aux CIVAS, et dans 65% des cas, la motivation est liée aux problèmes d'asepsie.

1.6.3.1.1 Les raisons d'un CIVAS

Comme expliqué (voir 1.3.3) ci-dessus, des accidents ont lieu suite à des erreurs médicamenteuses.

Avec les CIVAS, la préparation des médicaments peut être significativement améliorée et amener une réduction globale de l'erreur médicamenteuse.

Les médicaments injectables, généralement destinés à traiter des pathologies aiguës, comportent des étapes de préparation à risque [85] comme la dilution des principes actifs, et la détermination des vitesses de perfusion en rapport avec le dosage du médicament préparé.

Comme vu plus haut (voir 1.3.4.4.3), plusieurs sources font état de contaminations [94, 96, 212] de préparations médicamenteuses dans les unités de soins.

Après toute préparation, il faut étiqueter les seringues et les poches de perfusion. Cette étape est connue pour être une source de problèmes, en cas d'oubli ou d'erreur [80].

Dans le cas de préparations prêtes à l'emploi comme les CIVAS, la préparation est « industrialisée » à la pharmacie, ce qui garantit la qualité du contenu de la seringue, sur le plan du dosage et de la stérilité, compte tenu de l'environnement de travail, du suivi strict des bonnes pratiques de fabrication et du contrôle final de chaque préparation. De plus, un étiquetage standardisé peut être mis en place.

La standardisation des doses et des pratiques en produisant un CIVAS est un autre effet intéressant et bénéfique sur les erreurs [213-214]. Le fait que des changements s'opèrent dans les habitudes des prescripteurs ou chez les soignants, par exemple en favorisant l'utilisation du CIVAS au détriment de la molécule « cousine » proche d'un point de vue thérapeutique mais non produite sous forme de CIVAS, est souvent rencontré dans la pratique. Cela est dû à « l'effet de facilitation », les utilisateurs vont choisir le médicament qui est déjà prêt plutôt qu'un autre à préparer. Il faut

toutefois, être attentif à cet effet car cela peut faire augmenter grandement la production du CIVAS en question.

L'aspect économique peut également rentrer en ligne de compte, la centralisation de la fabrication d'un médicament permettant parfois de faire des économies, tout d'abord en temps (donc en salaire horaire), et ensuite en matériel. Pour les médicaments coûteux, les CIVAS permettent de réaliser des économies, compte tenu de l'optimisation de l'utilisation des fioles qu'ils permettent.

1.6.3.1.2 Les bénéfices potentiels d'un CIVAS [208] [215]

Les bénéfices d'un CIVAS peuvent être résumés par les points suivants. Les CIVAS permettent :

- d'administrer des médicaments par la méthode correcte et aux dosages appropriés avec un étiquetage adéquat ;
- de produire un médicament de qualité, selon les bonnes pratiques de fabrications (BPF ou GMP) et d'apporter une assurance sur la stabilité, le dosage et la stérilité du médicament ;
- de conditionner le médicament en une forme prête à l'emploi impliquant pour les soignants de ne pas perdre de temps pour la préparation et donc de favoriser une administration de médicament au moment adéquat. Cela peut être un facteur d'amélioration de la compliance des soignants face aux guidelines ;
- d'améliorer l'ergonomie, les contrôles, et les stocks des pharmacies (d'étages ou des blocs opératoires) ;
- d'apporter une standardisation des concentrations des médicaments et des modes d'administration.

1.6.3.1.3 Les désavantages sécuritaires potentiels d'un CIVAS [208]

Plusieurs éléments doivent être maîtrisés lors de la production de CIVAS, faute de quoi certains problèmes pourront survenir. Il faut :

- les moyens nécessaires à la mise en place d'une structure de production (ressources matérielles et humaines pour préparer des CIVAS) ;
- les exigences de fabrication, et les normes GMP ;

- une bonne planification de la production pour ne pas tomber en rupture de stock ;
- des locaux pour la distribution et le stockage des médicaments CIVAS ;
- des possibilités de récupération et de réutilisation de préparations CIVAS inutilisées pour éviter de jeter inutilement ces médicaments ;
- être conscient des difficultés de contenter toutes les unités notamment celles exigeants des médicaments peu communs sous forme prête à l'emploi dans de très courts délais ;
- pouvoir parfois prendre en compte dans la formulation du CIVAS des doses individualisées (par exemple pour la pédiatrie) .

1.6.3.2 Stabilité des préparations CIVAS

Le facteur limitant dans la fabrication des CIVAS réside dans le manque de données appropriées sur la stabilité au long cour [216-217] des principes actifs conditionnés sous forme de CIVAS.

Les locaux et les équipements de préparations aseptiques de la plupart des grands hôpitaux habilités à produire des CIVAS observent la législation en vigueur et préparent les CIVAS dans des environnements contrôlés et validés où la stérilité peut être garantie. Dans ces circonstances, la date d'expiration n'est pas liée à la conservation microbiologique, mais dépend uniquement des propriétés chimiques de la préparation.

Ces informations peuvent parfois être trouvées dans la littérature, mais les données sont peu abondantes, bien qu'une augmentation claire du nombre de publications sur le sujet ait été observée ces dernières années, notamment sous l'impulsion de quelques groupes de recherches [218--223].

Dans certains cas, les auteurs n'ont déterminé la stabilité que sur une courte période de temps (quelques heures à quelques jours), rendant les données peu utiles pour le développement de produits à longue durée de conservation.

Il est également très important d'être prudent en évaluant des données tirées de la littérature, si le but est de les extrapoler à une l'élaboration d'un médicament CIVAS prêt à l'emploi.

1.6.3.2.1.1 Stabilité du principe actif face à la température

La température joue un rôle prépondérant dans la stabilité des principes actifs.

Les hautes températures accélèrent la dégradation des molécules alors que les basses températures ou la température ambiante permettent en général une conservation adéquate des médicaments. Les études de la littérature menées à une certaine température ne peuvent être extrapolées pour une autre température.

1.6.3.2.1.2 Stabilité du principe actif en fonction de la concentration

La stabilité d'une molécule peut varier en fonction de la concentration de la solution. Par exemple, l'ampicilline est moins stable à plus hautes concentrations qu'à concentrations plus basses [224-225]. Cela est dû à une polymérisation causée par « la collision entre molécules » qui est directement proportionnelle à la concentration. Si la teneur est plus faible, cet effet est fortement atténué.

Cet exemple souligne qu'il est également hasardeux de faire une extrapolation d'une concentration à une autre depuis une étude de la littérature.

1.6.3.2.1.3 Stabilité du principe actif en fonction de la lumière

Ce paramètre doit être testé, car certains principes actifs peuvent être labiles face à la lumière. Cela sous-entend que le CIVAS à développer devra être testé soit dans un emballage qui le protège de lumière, soit être stocké à dessein dans un endroit à l'abri de la lumière. L'atropine, qui est souvent formulée sous forme de CIVAS, est par exemple très labile à la lumière. La recommandation faite aux services est que ce médicament, une fois sorti de son emballage, doit être utilisé et qu'il ne doit pas séjourner trop longtemps à la lumière sous peine de devoir être jeté.

1.6.3.2.1.4 Stabilité du principe actif en fonction du contenant

Le relargage du plastique (ou d'autres matières et molécules rentrant dans composition de ces plastiques) des seringues ou des poches à perfusion, l'absorption sur ces matières, les incompatibilités avec celles-ci sont autant de paramètres de stabilité à évaluer lorsque un CIVAS est formulé. Par exemple, le docetaxel [226] est très stable dans un contenant en polyoléfine avec une stabilité de 4 semaines, mais instable dans un contenant en PVC (polyvinyl chloride) avec 5 jours de stabilité.

1.6.3.2.1.5 Stabilité du principe actif en fonction du diluant

Le diluant a une grande importance pour la préparation des médicaments, car plusieurs phénomènes chimiques en rapport avec le diluant utilisé peuvent jouer un rôle dans la dégradation des principes actifs. Celui-ci peut, par exemple, être plus ou moins acide (comme le glucose 5%) ou peut apporter des atomes potentiellement nucléophiles (comme l'anion chlorure dans le NaCl 0.9%). Ainsi, le carboplatine est très instable dans du NaCl 0.9% [227] en raison de la quantité relativement élevée d'anions chlorures réagissant (attaque nucléophile) avec le carboplatine.

1.6.3.3 Tester la stabilité d'un nouveau CIVAS

Au vu des possibles divergences face aux données trouvées sur la stabilité des principes actifs mis en conditionnement de CIVAS, de l'obligation de tester la stabilité des principes actifs par rapport aux matériaux des contenants, et de la plus-value de sécurité qui est fournie s'il est possible de prouver la stabilité d'un nouveau CIVAS, il est souvent nécessaire d'effectuer soi-même une étude qui démontre la stabilité, de la molécule à développer, au cours du temps.

Pour évaluer la stabilité, il est possible de s'inspirer d'un protocole issu de l'ICH (International Conference on Harmonisation) [228] qui traite des procédures à appliquer pour la stabilité de nouveaux médicaments.

Pour évaluer la stabilité adéquatement, les études sont conduites sur le médicament dans sa présentation finale, c'est-à-dire à la concentration prévue, dans le diluant choisi et dans son contenant.

1.6.3.3.1 Les températures testées

La stabilité d'un produit est fortement tributaire de la température, c'est la raison pour laquelle l'évaluation de la stabilité à 2 ou 3 températures différentes permet de donner une bonne appréciation de l'instabilité d'une préparation (Figure 39, Figure 40)

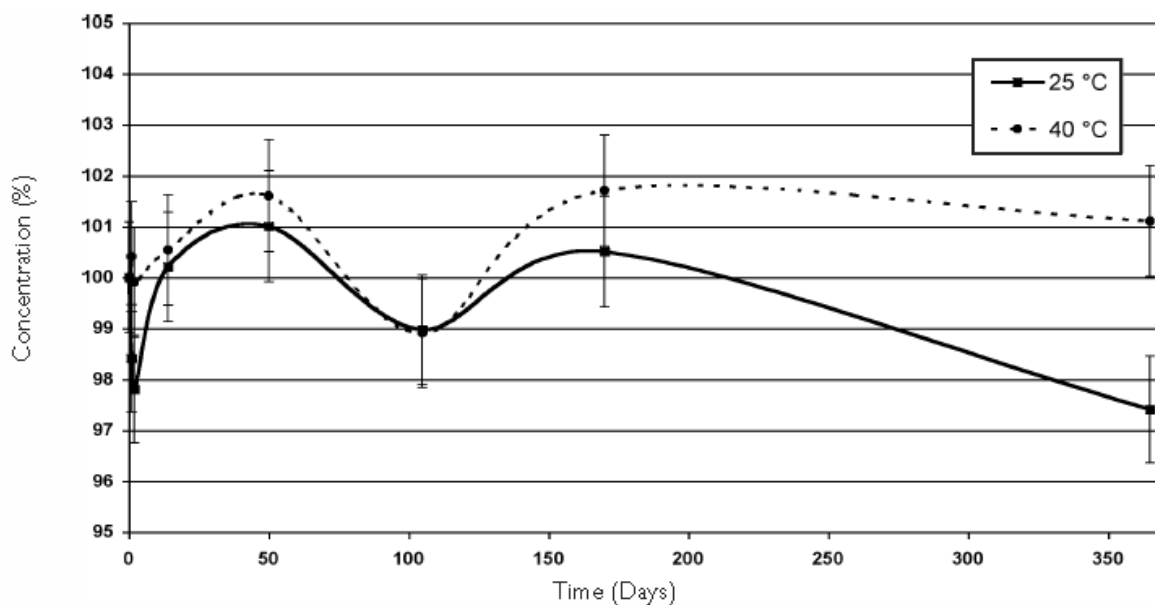


Figure 39 : Stabilité d'une seringue prête à l'emploi d'éphédrine 20mg dans 2ml sur 12 mois à 25°C et à 40°C [229]

De manière générale, l'influence de la température sur la vitesse de dégradation permet, par extrapolation, de prédire la stabilité d'un médicament à une température donnée (souvent à température élevée). À cet effet, il est utile de se baser sur la dépendance existant entre la constante de vitesse et la température, exprimée par la loi d'Arrhénius (Équation 2).

$$k = Ae^{\frac{-E_a}{R.T}}$$

* k, le coefficient de vitesse

* T, la température en ° Kelvin

* R, la constante des gaz parfaits (valeur usuelle $R = 8,315 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$) ;

* E_a l'énergie d'activation d'Arrhenius donnée en $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$

Équation 2 : La loi d'Arrhénius

Les températures choisies sont habituellement de 4°C (stockage au réfrigérateur), 25°C (stockage à température ambiante) et 40 °C (test de dégradation accélérée).

La dégradation du produit sera suivie par le dosage fait à intervalles réguliers dans les lots de médicaments des trois températures données.



Figure 40 : Le CIVAS kétamine testé à 3 températures différentes

1.6.3.3.2 Les tests effectués

Pour évaluer la stabilité, plusieurs tests sont effectués sur les trois lots conditionnés à trois températures différentes au cours de toute la période de l'étude de stabilité. Trois catégories de tests leur sont appliquées.

- La première catégorie de tests s'attache à déterminer les potentielles contaminations microbiologiques, en utilisant le test de stérilité et le test de la limule pour les endotoxines ;
- La deuxième catégorie de tests évalue l'aspect chimique de la préparation, en effectuant le dosage du principe actif et en déterminant le pH ;
- La troisième catégorie de tests s'occupe de la teneur particulaire, avec une inspection visuelle et un comptage particulaire ;

1.6.3.3.3 La méthode analytique

Pour permettre le dosage du principe actif et ainsi déterminer la stabilité au cours du temps, il est nécessaire d'avoir une méthode analytique validée pour le principe actif considéré.

La mise au point et la validation de la méthode analytique **est le facteur limitant de ces études de stabilité**. En effet, le temps investi pour trouver une méthode adéquate peut être relativement long. Cela dépend premièrement du principe actif et de ses propriétés chimiques et deuxièmement de la littérature de chimie analytique disponible sur le principe actif considéré.

Pour que cette méthode soit adéquate et validée, il faut entre autre, qu'elle soit sélective, sensible, fidèle, reproductible, robuste, rapide et qu'elle discrimine le principe actif de ses produits de dégradation. En outre, pour toute méthode analytique, il faut que la molécule candidate ne soit pas trop labile dans les conditions standards (température ambiante, à la lumière, en milieu aqueux, etc....), ce qui dans le cas contraire, risquerait de compliquer fortement le développement et l'utilisation en routine de la méthode analytique.

L'utilisation d'un protocole [230] pour la validation de méthode analytique, comme celui publié par la SFSTP (Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques) est pour la mise au point de méthode validée, d'une très grande aide et une systématique pour valider une méthode analytique utilisable pour une étude de stabilité.

1.6.3.3.4 Produits de dégradation

L'identification des produits de dégradation d'un principe actif donné peut être faite de deux manières.

Premièrement, par une recherche de littérature et deuxièmement par un test de stress effectué sur le médicament.

Ce test permet d'identifier les produits de dégradation probables, qui peuvent à leur tour aider à établir les voies de dégradation et la stabilité intrinsèque de la molécule mère.

Ceci est fort utile pour permettre la validation de la méthode analytique qui permettra le dosage du principe actif tout au long de ce test de stérilité. En effet, pour être adéquate, cette méthode devra être capable de discriminer le principe actif de ses différents produits de dégradation.

La nature du test de stress dépendra du type de médicament analysé.

En règle générale, la procédure consiste à mettre la molécule en contact, tour à tour, avec un acide fort, une base forte, de l'eau oxygénée concentrée et de porter pour chacun de ces mélanges, l'éprouvette, à une température avoisinant les 100°C (bain-marie) pendant 1h.

1.7 Synthèse

L'anesthésiologie, dont l'activité essentielle est l'anesthésie générale des patients dépend fortement des médicaments pour mener à bien cette activité.

Parmi les différents médicaments utilisés pendant l'anesthésie une part importante appartient à la classe des injectables intraveineux. Ceux-ci sont, dans la routine, préparés avant chaque intervention.

L'anesthésie générale comporte des risques de différents types. Outre les risques chirurgicaux ou en lien avec les pathologies du patient, des risques dus à l'utilisation des médicaments ou du matériel d'anesthésie sont présents pendant une opération.

Le risque de mortalité imputable exclusivement à une anesthésie générale a beaucoup évolué à travers les âges. Aujourd'hui, il est possible d'estimer cette mortalité à 1 cas sur une valeur allant de 100000 à 1 million.

Pour induire un état d'anesthésie générale, les médicaments, impactent fortement sur les différents systèmes biologiques de l'individu. Cet état de fait, implique que toute erreur au niveau de la préparation ou de l'administration de ces médicaments injectables peut mener à de graves conséquences pour le patient anesthésié.

Bien que d'autres spécialités médicales montrent des taux beaucoup plus élevés, l'incidence des erreurs médicamenteuses en anesthésiologie s'élèverait à 0,1 % soit 1 cas sur 1000. Ce chiffre, issu de la littérature, est probablement sous-estimé.

Parmi l'ensemble des erreurs médicamenteuses s'inscrivent les erreurs de préparation des médicaments. Ce taux s'élève à 6.5 % répartis en 52 % d'erreurs dues à la dilution, 28 % d'erreurs de sélection et 20 % d'erreurs de quantité.

La préparation des médicaments injectables est connue pour être à risque au niveau de la préservation de l'asepsie. En outre, ce processus, peut comporter différents types de manipulations, comme la reconstitution des médicaments ou/et la dilution de ceux-ci. Encore une fois, cela peut être à risque en raison des imprécisions et des calculs engendrés par ces étapes de préparation.

Concernant le risque de contamination des préparations, les taux relevés dans la littérature s'échelonnent de 22 % en moyenne (étude aux soins intensifs) à environ 0% (en anesthésiologie).

Des études menées sur les préparations de médicaments injectables, réalisées par les soignants, montrent des écarts conséquents entre la concentration ciblée par la personne préparant le médicament et ce que contient réellement la préparation. Globalement, environ 50 % seulement des préparations sont conformes et le reste est réparti dans des écarts s'échelonnant entre 20% et 100 % au-delà de la cible avec pour des concentrations 2 fois supérieures un taux de environ 4%.

Dans un domaine proche de la préparation des médicaments, il y a l'administration de médicaments durant l'opération. Pendant cette étape, un des médicaments les plus utilisés, le propofol, peut être administré conjointement avec d'autres molécules. Ce médicament, formulé en émulsion lipidique intraveineuse, une forme sensible aux changements physico-chimiques, est à risque de présenter des incompatibilités pendant cette période d'administration, se traduisant, en pratique, en risque embolique pour le patient anesthésié.

Pour sécuriser ce processus de préparation des médicaments, plusieurs réponses peuvent être amenées.

Tout d'abord, de multiples recommandations se focalisant sur l'entier du processus médicaments en anesthésiologie, avec des réflexions sur des parties bien concrètes de celui-ci, ont vu le jour dans la littérature récente.

Pour bien sécuriser cette partie, il est essentiel de l'incorporer dans l'intégralité de son environnement. Ainsi, des approches plus systémiques de la sécurité en anesthésiologie sont également décrites et démontrent leur impact en étant adoptées de plus en plus dans la culture des anesthésistes.

Concernant le processus de préparation des médicaments proprement dit, mais également dans le processus médicamenteux de manière plus globale, la pharmacie hospitalière peut être une source conséquente de sécurité.

L'assistance pharmaceutique ou la pharmacie clinique appuie l'essentiel de leurs actions sur le concept de la sécurité et la plus-value économique, tout d'abord pour les patients et ensuite pour les soignants.

La production hospitalière de médicaments, est un autre volet de la pharmacie hospitalière, pouvant apporter une forte plus-value à la sécurisation des processus. Cette dernière, peut répondre d'une manière très efficace à la sécurisation de la préparation des médicaments, en développant et en mettant à disposition du service d'anesthésiologie, des médicaments prêts à l'emploi (CIVAS) déjà conditionnés en seringue. Du fait de la production de ces médicaments, dans des salles blanches avec un contrôle final du dosage et de la stérilité du produit, sous l'égide des normes de « bonnes pratiques de fabrication », la préparation des médicaments et donc le processus de préparation du médicament candidat pour cette forme médicamenteuse, est totalement sécurisé.

Ainsi, pour amener une contribution sécuritaire au processus de préparation des médicaments en anesthésiologie, plusieurs points pourraient être considérés et seront développés dans ce travail.

Des informations sur la façon dont sont préparés les médicaments en anesthésiologie, avec des données plus affinées sur les taux de contamination et le dosage réel des médicaments, préparés tous les jours en anesthésiologie, seraient très utiles pour comprendre les risques inhérents au processus de préparation des médicaments en anesthésiologie.

Des données sur les manipulations à risque lors de ce processus, effectuées tous les jours dans cette spécialité médicale et leurs impacts sur l'asepsie des préparations peuvent également apporter des informations complémentaires intéressantes pour aider à cerner les manipulations vraiment risquées.

Trouver ensuite des réponses satisfaisantes pour sécuriser ce processus apporterait une réelle plus-value en terme de sécurité aux anesthésistes.

A côté de la partie de préparation des médicaments, il serait intéressant de déterminer si le propofol administré conjointement avec d'autres médicaments peut être incompatible ou non.

1.8 Bibliographie

1. Miller RD, *Miller's anesthesia* 2005 Elsevier/Churchill Livingstone, .
2. Barash, P.G., *Clinical Anesthesia* 5 Ed ed. 2006: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Roewer, N. and H. Thiel, *Atlas de poche d'anesthésie*, ed. Médecine-Sciences. 2003: Flammarion.
4. Schorderet and coll., *Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. 3ème ed. 1998: Frison-Roche Slatkine.
5. Lüllmann H, *Color Atlas of Pharmacology*. 2005: Thieme.
6. Brunton, L.L., et al., *25. General Anesthetics*, in *Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics*. 2007, McGraw-Hill Professional.
7. Goodman, I. and A. Gillman, *Manual of Pharmacology & therapeutics*. 2008: McGraw-Hill Companies.
8. Kohn, L., J. Corrigan, and M. Donaldson, *To err is human. Building a safer health system*, ed. I.o. médecine. 2000, Washington DC: National Academy Press.
9. Webster, C.S., *The nuclear power industry as an alternative analogy for safety in anaesthesia and a novel approach for the conceptualisation of safety goals*. *Anaesthesia*, 2005. **60**(11): p. 1115-22.
10. Reason, J., *Human error: models and management*. *Br Med J*, 2000. **320**: p. 768-70.
11. Hove, L.D., et al., *Analysis of deaths related to anesthesia in the period 1996-2004 from closed claims registered by the Danish Patient Insurance Association*. *Anesthesiology*, 2007. **106**(4): p. 675-80.
12. Cook, T.M., et al., *Litigation related to anaesthesia: an analysis of claims against the NHS in England 1995-2007*. *Anaesthesia*, 2009. **64**(7): p. 706-18.
13. Pearce, W., *The Risks of Anaesthesia*. *The Medicine Journal*, 2001. **43**(10).
14. Lienhart, A.M.D., et al., *Survey of Anesthesia-related Mortality in France*. *Anesthesiology*, 2006. **105**(6): p. 1087-1097.
15. Li, G.M.D.D.P.H., et al., *Epidemiology of Anesthesia-related Mortality in the United States, 1999-2005*. *Anesthesiology*, 2009. **110**(4): p. 759-765.
16. Newland, M.C., et al., *Anesthetic-related cardiac arrest and its mortality: a report covering 72,959 anesthetics over 10 years from a US teaching hospital*. *Anesthesiology*, 2002. **97**(1): p. 108-15.
17. Lagasse, R.S., *Anesthesia safety: model or myth? A review of the published literature and analysis of current original data*. *Anesthesiology*, 2002. **97**(6): p. 1609-17.
18. Arbous, M., D. Grobbee, and J.V. Kleef, *Mortality associated with anaesthesia : A qualitative analysis to identify risk factors*. *Anaesthesia*, 2001. **56**: p. 1141-53.
19. Eagle, C.C. and N.J. Davis, *Report of the Anaesthetic Mortality Committee of Western Australia 1990-1995*. *Anaesth Intensive Care*, 1997. **25**(1): p. 51-9.
20. Davis NJ, *Anaesthesia related mortality in Australia 1994-1996. Report of the Committee convened under the auspices of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists*. 1999: Capitol Press,.
21. Irita, K., et al., *Critical events in the operating room among 1,440,776 patients with ASA PS 1 for elective surgery Abstract (Article in Japanese)*. *Masui*, 2005. **54**(8): p. 939-48.
22. Kawashima, Y., et al., *Anesthesia-related mortality and morbidity over a 5-year period in 2,363,038 patients in Japan*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003. **47**(7): p. 809-17.
23. Biboulet, P., et al., *Fatal and non fatal cardiac arrests related to anesthesia*. *Can J Anaesth*, 2001. **48**(4): p. 326-32.

24. Morray, J.P., et al., *Anesthesia-related cardiac arrest in children: initial findings of the Pediatric Perioperative Cardiac Arrest (POCA) Registry*. *Anesthesiology*, 2000. **93**(1): p. 6-14.
25. Newland, M.C., et al., *Dental injury associated with anesthesia: a report of 161,687 anesthetics given over 14 years*. *J Clin Anesth*, 2007. **19**(5): p. 339-45.
26. Cheney, F.W., et al., *Nerve injury associated with anesthesia: a closed claims analysis*. *Anesthesiology*, 1999. **90**(4): p. 1062-9.
27. Sebel, P.S., et al., *The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study*. *Anesth Analg*, 2004. **99**(3): p. 833-9, table of contents.
28. Warner, M.A., et al., *Ulnar neuropathy in surgical patients*. *Anesthesiology*, 1999. **90**(1): p. 54-9.
29. Warner, M.A., M.E. Warner, and J.T. Martin, *Ulnar neuropathy. Incidence, outcome, and risk factors in sedated or anesthetized patients*. *Anesthesiology*, 1994. **81**(6): p. 1332-40.
30. Alvine, F.G. and M.E. Schurrer, *Postoperative ulnar-nerve palsy. Are there predisposing factors?* *J Bone Joint Surg Am*, 1987. **69**(2): p. 255-9.
31. Warner, M.A., et al., *Lower-extremity motor neuropathy associated with surgery performed on patients in a lithotomy position*. *Anesthesiology*, 1994. **81**(1): p. 6-12.
32. Sandin, R.H., et al., *Awareness during anaesthesia: a prospective case study*. *Lancet*, 2000. **355**(9205): p. 707-11.
33. Liu, W.H., et al., *Incidence of awareness with recall during general anaesthesia*. *Anaesthesia*, 1991. **46**(6): p. 435-7.
34. Ranta, S.O., et al., *Awareness with recall during general anesthesia: incidence and risk factors*. *Anesth Analg*, 1998. **86**(5): p. 1084-9.
35. Warner, M.E., et al., *Perioperative visual changes*. *Anesthesiology*, 2002. **96**(4): p. 855-9.
36. Warner, M.E., et al., *The frequency of perioperative vision loss*. *Anesth Analg*, 2001. **93**(6): p. 1417-21, table of contents.
37. Roth, S., et al., *Eye injuries after nonocular surgery. A study of 60,965 anesthetics from 1988 to 1992*. *Anesthesiology*, 1996. **85**(5): p. 1020-7.
38. Warner, M.E., et al., *Perianesthetic dental injuries: frequency, outcomes, and risk factors*. *Anesthesiology*, 1999. **90**(5): p. 1302-5.
39. Aders, A. and H. Aders, *Anaesthetic adverse incident reports: an Australian study of 1,231 outcomes*. *Anaesth Intensive Care*, 2005. **33**(3): p. 336-44.
40. Petty, W., M. Kremer, and C. Biddle, *A synthesis of the Australian patient safety foundation anesthesia incident monitoring study, the American society of anesthesiologists closed claims project, and the American association of nurse anesthetists closed claim study*. *AANA J*, 2002. **70**(3): p. 193-202.
41. Larson, S. and L. Jordan, *Preventable adverse patient outcomes: a closed claims analysis of respiratory incidents*. *AANA J*, 2001. **69**(5): p. 386-92.
42. Gravenstein, J.S., *Safety in anesthesia*. *Der Anaesthetist* 2002. **9**: p. 754-59.
43. Padley A, *Crisis Management*, in *Westmead Pocket Anaesthetic Manual*, M.-H. Professional, Editor. 2004. p. 152-160.
44. Longnecker, D., *Anesthesiology*. 2008, New York: Mc GrawHill Medical.
45. Breckenridge, A., *Report of the working party on the addition of drugs to intravenous infusion fluids*. 1976: London.
46. Beaney, A. and J. Goode, *A risk assessment of ward based preparation of parenteral medicines*. *Hospital Pharmacist* 2003. **10** p. 306-8.
47. Leape, L.L. and D.M. Berwick, *Five years after To Err Is Human: what have we learned?* *Jama*, 2005. **293**(19): p. 2384-90.

48. Donchin, Y., et al., *A look into the nature and causes of human errors in the intensive care unit*. Crit Care Med, 1995. **23**(2): p. 294-300.
49. Pronovost, P.J., et al., *Defining and measuring patient safety*. Crit Care Clin, 2005. **21**(1): p. 1-19, vii.
50. *Pharmacy-nursing shared vision for safe medication use in hospitals: Executive summary session*. Am J Health Syst Pharm, 2003. **60**(10): p. 1046-52.
51. Leape, L.L., *Preventing adverse drug events*. Am J Health Syst Pharm, 1995. **52**(4): p. 379-82.
52. Krahenbuhl-Melcher, A., et al., *Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature*. Drug Saf, 2007. **30**(5): p. 379-407.
53. Bates, D., *Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events*. JAMA, 1995. **274**: p. 29-34.
54. Calabrese, A.D., et al., *Medication administration errors in adult patients in the ICU*. Intensive Care Med, 2001. **27**(10): p. 1592-8.
55. Pharmacopeia, U.S., in *The United States Pharmacopeia 32th NF 27*. 2009, United Book Press: Rockville.
56. McDowell, S.E., H.S. Ferner, and R.E. Ferner, *The pathophysiology of medication errors: how and where they arise*. Br J Clin Pharmacol, 2009. **67**(6): p. 605-13.
57. Wheeler, S.J. and D.W. Wheeler, *Medication errors in anesthesia and critical care*. Anaesthesia 2005. **60**: p. 257-273.
58. Edgar, T., D. Lee, and D. Cousins, *Experience with a national medication error reporting program*. American journal of hospital pharmacy, 1994. **51**: p. 1335-8.
59. Fernandez, C.V., et al., *Intrathecal vincristine: an analysis of reasons for recurrent fatal chemotherapeutic error with recommendations for prevention*. J Pediatr Hematol Oncol, 1998. **20**(6): p. 587-90.
60. Tissot, E., C. Cornette, and P. Demoly, *Medications errors at the administration stage in an intensive care unit*. Intensive care medicine, 1999. **25**: p. 353-9.
61. Parshuram, C.S., et al., *Discrepancies between ordered and delivered concentrations of opiate infusions in critical care*. Crit Care Med, 2003. **31**(10): p. 2483-7.
62. Taxis, K. and N. Barber, *Causes of intravenous medication errors: an ethnographic study*. Quality and safety in health care, 2003. **12**: p. 343-7.
63. McGlynn, E.A., et al., *The quality of health care delivered to adults in the United States*. N Engl J Med, 2003. **348**(26): p. 2635-45.
64. Beckmann, U., et al., *Problems associated with nursing staff shortage: an analysis of the first 3600 incident reports submitted to the Australian Incident Monitoring Study (AIMS-ICU)*. Anaesth Intensive Care, 1998. **26**(4): p. 396-400.
65. Lockley, S.W., et al., *Effect of reducing interns' weekly work hours on sleep and attentional failures*. N Engl J Med, 2004. **351**(18): p. 1829-37.
66. Landrigan, C.P., et al., *Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units*. N Engl J Med, 2004. **351**(18): p. 1838-48.
67. Kane-Gill, S. and R.J. Weber, *Principles and practices of medication safety in the ICU*. Crit Care Clin, 2006. **22**(2): p. 273-90, vi.
68. *OMS: Organisation Mondiale de la Santé*; Available from: <http://www.who.int/fr/>.
69. Bates, D.W., et al., *Relationship between medication errors and adverse drug events*. J Gen Intern Med, 1995. **10**(4): p. 199-205.
70. Bates, D.W., *Drugs and adverse drug reactions: how worried should we be?* Jama, 1998. **279**(15): p. 1216-7.

71. Christensen, J.F., W. Levinson, and P.M. Dunn, *The heart of darkness: the impact of perceived mistakes on physicians*. J Gen Intern Med, 1992. **7**(4): p. 424-31.
72. Fasting, S. and S.E. Gisvold, *Adverse drug errors in anesthesia, and the impact of coloured syringe labels*. Can J Anaesth, 2000. **47**(11): p. 1060-7.
73. Webster, C., et al., *The frequency and nature of drug administration error during anaesthesia*. Anaesthesia and Intensive Care, 2001. **29**: p. 494-500.
74. Orser, B., R. Chen, and D. Yee, *Medication errors in anesthetic practice: a survey of 687 practitioners*. Can J Anesth, 2001. **48**: p. 139-46.
75. Garnerin, P., et al., *[Preventing medication errors during anaesthesia. Recommendations]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2007. **26**(3): p. 270-3.
76. Rothschild, J.M., et al., *The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care*. Crit Care Med, 2005. **33**(8): p. 1694-700.
77. Abeysekera, A., et al., *Drug error in anesthetic practice: a review of 896 reports from the Australian incident monitoring study database*. Anaesthesia, 2005. **60**(3): p. 220-7.
78. Khan, F. and M. Hoda, *Drug related critical incidents*. Anaesthesia, 2005. **60**(1): p. 48-52.
79. Yamamoto, M., S. Ishikawa, and K. Makita, *Medication errors in anesthesia: an 8-year retrospective analysis at an urban university hospital*. J Anesth, 2008. **22**(3): p. 248-52.
80. Abeysekera, A., et al., *Drug error in anaesthetic practice: a review of 896 reports from the Australian Incident Monitoring Study database*. Anaesthesia, 2005. **60**(3): p. 220-7.
81. Orser, B.A., *Medication safety in anesthetic practice: first do no harm*. Can J Anaesth, 2000. **47**(11): p. 1051-4.
82. Lagasse, R., et al., *Defining quality of perioperative care by statistical process control of adverse outcomes* Anesthesiology, 1995. **82**(5): p. 1181-8.
83. Runciman, W.B., et al., *The Australian Incident Monitoring Study. System failure: an analysis of 2000 incident reports*. Anaesth Intensive Care, 1993. **21**(5): p. 684-95.
84. Orser, B.A., R.J. Chen, and D.A. Yee, *Medication errors in anesthetic practice: a survey of 687 practitioners*. Can J Anaesth, 2001. **48**(2): p. 139-46.
85. Garnerin, P., et al., *Measuring human-error probabilities in drug preparation: a pilot simulation study*. Eur J Clin Pharmacol, 2007. **63**(8): p. 769-76.
86. Ferner, R.E., et al., *Random and systematic medication errors in routine clinical practice: a multicentre study of infusions, using acetylcysteine as an example*. Br J Clin Pharmacol, 2001. **52**(5): p. 573-7.
87. Parshuram, C.S., et al., *Occurrence and impact of unanticipated variation in intravenous methotrexate dosing*. Ann Pharmacother, 2006. **40**(5): p. 805-11.
88. Parshuram, C.S., et al., *Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication*. CMAJ, 2008. **178**(1): p. 42-8.
89. Wheeler, D.W., et al., *Variability in the concentrations of intravenous drug infusions prepared in a critical care unit*. Intensive Care Med, 2008. **34**(8): p. 1441-7.
90. GOLFIER L, et al., *Évaluation de l'étiquetage des seringues contenant les médicaments utilisés en anesthésie = Assessment of the labelling of syringes containing anaesthetic medicine* Risques & qualité en milieu de soins, 2007. **3**: p. 159-166.
91. Magee, L., et al., *Anaesthetic drugs and bacterial contamination*. Eur J Anaesthesiol Suppl, 1995. **12**: p. 41-3.

92. Nichols, R.L., *Bacterial Contamination of an Anesthetic Agent*. N Engl J Med 1995. **333**: p. 184-185.
93. Paris, I., et al., *Microbial growth tests in anti-neoplastic injectable solutions*. J oncol pharm practice, 2005. **11**(7): p. 7-12.
94. Plott, R.T., *Atrogenic contamination of multidose vials in simulated use*. Arch Dermatol, 1990. **126**: p. 1441-4.
95. Wachowski, I., *The Growth of Microorganisms in Propofol and Mixtures of Propofol and Lidocaine*. Anesth Analg, 1999. **88**: p. 209-12.
96. Archibald, L., *E. cloacae, P aeruginosa microbial infections, traced to intrinsic contamination of dextrose multidose vials*. J. Pediatr 1998. **133**: p. 640-4.
97. Quercia, R.A., et al., *Bacteriologic contamination of intravenous infusion delivery systems in an intensive care unit*. Am J Med, 1986. **80**(3): p. 364-8.
98. Austin, P.D. and M. Elia, *A systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of aseptically prepared doses in different environments*. J Pharm Pharm Sci, 2009. **12**(2): p. 233-42.
99. Christensen, M.L., et al., *Parenteral nutrition associated with increased infection rate in children with cancer*. Cancer, 1993. **72**(9): p. 2732-8.
100. Miller, P.J. and B.M. Farr, *Morbidity and mortality associated with multiple episodes of nosocomial bloodstream infection: a cohort study*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1989. **10**(5): p. 216-9.
101. Rusmin, S., M.B. Althausen, and P.P. DeLuca, *Consequences of microbial contamination during extended intravenous therapy using inline filters*. Am J Hosp Pharm, 1975. **32**(4): p. 373-7.
102. Akers, M., G. Wright, and K. Carlson, *Sterility testing of antimicrobial-containing injectable solutions prepared in the pharmacy*. Am J Health Syst Pharm, 1991. **48**(11): p. 2414-8.
103. ISO, *Salles propres et environnements maîtrisés apparentés, in 14644-1*, ISO, Editor. 1999.
104. *GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS, P.I.C.-O. SCHEME*, Editor. 2004: Geneva.
105. Driver, R.P., *Sterility of Anesthetic and Resuscitative Drug Syringes Used in the Obstetric Operating Room*. Anesth Analg, 1998. **86**(5): p. 994-997.
106. Wagner, D.S., et al., *Potency and sterility of anesthetic drugs in obstetric anesthesia*. Int J Obstet Anesth, 2002. **11**(4): p. 252-4.
107. van Grafhorst, J.P., et al., *Unexpected high risk of contamination with staphylococci species attributable to standard preparation of syringes for continuous intravenous drug administration in a simulation model in intensive care units*. Crit Care Med, 2002. **30**(4): p. 833-6.
108. Bennett, S.N. and al, *Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, Propofol*. N Engl J Med, 1995. **333**: p. 147-54.
109. Veber, B., *Severe Sepsis after intravenous Injection of Contaminated Propofol*. Anesthesiology, 1994. **80**: p. 712.
110. McNeil, M., *Postsurgical Candida albicans Infections Associated with an Extrinsicly Contaminated Intravenous Anesthetic Agent*. J.Clin.Microbiol, 1999. **37**: p. 1398- 1403.
111. Massari, M., *Transmission of Hepatitis C Virus in a Gynecological Surgery Setting*. J.Clin.Microbiol, 2001. **39**: p. 2860.
112. Yu, H.-P., *Pseudomonas Cepacia Induced Septic Shock after Propofol- a case report*. Acta Anaesthesiol Sin, 2000. **38**: p. 53-56.

113. Kuehnert, M., *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among patients undergoing electroconvulsive therapy traced to breaks in infection control and possible extrinsic contamination by propofol. *Anesth Analg*, 1997. **85**(2): p. 420-5.
114. Langevin, P.B., *Growth of Staphylococcus aureus in Diprivan and Intralipid*. *Anesthesiology*, 1999. **91**: p. 1394-1400.
115. Crowther, J., *Growth of Microorganisms in Propofol, Thiopental, and a 1:1 Mixture of Propofol and Thiopental*. *Anesth Analg*, 1996. **82**(3): p. 475-478.
116. Magee, L., *Anesthetic drugs and bacterial contamination*. *European Journal of Anaesthesiology*, 1995. **12** (suppl.12): p. 41-43.
117. Berry, C.B., *Growth of micro-organisms in solutions of intravenous anaesthetic agents*. *Anaesthesia*, 1993. **48**: p. 30-32.
118. Veber, B., *Infectious complications of the use of Diprivan. Precautions of administration*. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1994. **13**: p. 457-59.
119. Compendium, *Compendium suisse des médicaments*. 2010: Documed.
120. Trissel, L.A., et al., *Effect of two work practice changes on the microbial contamination rates of pharmacy-compounded sterile preparations*. *Am J Health Syst Pharm*, 2007. **64**(8): p. 837-41.
121. Thomas, M., M.D. Sanborn, and R. Couldry, *I.V. admixture contamination rates: traditional practice site versus a class 1000 cleanroom*. *Am J Health Syst Pharm*, 2005. **62**(22): p. 2386-92.
122. Haws, J., et al., *The chemical stability and sterility of sodium thiopental after preparation* *Anesth Analg*, 1998. **86**(1): p. 208-13.
123. Sosis, M., B. Braverman, and E. Villaflor, *Propofol, but not thiopental, supports the growth of candida albicans*. 1995. **81**(1): p. 132-4.
124. Prescott, L., J. Harley, and D. Klein, *Microbiologie*, ed. D.B. Université. 2003, Bruxelles: De Boeck.
125. Yorioka, K., et al., *Particulate and microbial contamination in in-use admixed intravenous infusions*. *Biol Pharm Bull*, 2006. **29**(11): p. 2321-3.
126. Lye, S. and N. Hwang, *Glass particle contamination is it here to stay ?* *Anaesthesia*, 2003. **58**: p. 93-94.
127. Preston, S. and K. Hegadoren, *Glass contamination in parenterally administered medication*. *Journal of advanced nursing*, 2004. **48**(3): p. 266-270.
128. EOQC. *Visible and subvisible particles in parenteral products*. 1985: European organization for quality control
129. DeLuca, P.P., et al., *Filtration and infusion phlebitis: a double-blind prospective clinical study*. *Am J Hosp Pharm*, 1975. **32**(10): p. 1001-7.
130. Schroeder, H.G. and P.P. DeLuca, *Particulate matter assessment of a clinical investigation on filtration and infusion phlebitis*. *Am J Hosp Pharm*, 1976. **33**(6): p. 543-6.
131. Falchuk, K.H., L. Peterson, and B.J. McNeil, *Microparticulate-induced phlebitis. Its prevention by in-line filtration*. *N Engl J Med*, 1985. **312**(2): p. 78-82.
132. Turco, S.J. and N.M. Davis, *Detrimental effects of particulate matter on the pulmonary circulation*. *Jama*, 1971. **217**(1): p. 81-2.
133. Walpot, H., et al., *[Particulate contamination of infusion solutions and drug additives within the scope of long-term intensive therapy. 1. Energy dispersion electron images in the scanning electron microscope-REM/EDX]*. *Anaesthesist*, 1989. **38**(10): p. 544-8.
134. Walpot, H., et al., *[Particulate contamination of infusion solutions and drug additives in the framework of long-term intensive therapy. 2. An animal model]*. *Anaesthesist*, 1989. **38**(11): p. 617-21.

135. Puntis, J.W., et al., *Hazards of parenteral treatment: do particles count?* Arch Dis Child, 1992. **67**(12): p. 1475-7.
136. *Pharmacopée européenne - 6ème Édition*, EDQM. 2007, Strasbourg.
137. Gordon, P.C., R.L. Llewellyn, and M.F. James, *Drug administration errors by South African anaesthetists--a survey*. S Afr Med J, 2006. **96**(7): p. 630-2.
138. Jensen, L.S., et al., *Evidence-based strategies for preventing drug administration errors during anaesthesia*. Anaesthesia, 2004. **59**: p. 493-504.
139. Beverley, A., M. Orser, and R. Byrick, *Anesthesia-related medication error: time to take action*. Can J Anesth, 2004. **51**(8): p. 756-60.
140. Merali, R., et al., *Medication safety in the operating room: teaming up to improve patient safety*. Healthc Q, 2008. **11**(3 Spec No.): p. 54-7.
141. Shamliyan, T.A., et al., *Just what the doctor ordered. Review of the evidence of the impact of computerized physician order entry system on medication errors*. Health Serv Res, 2008. **43**(1 Pt 1): p. 32-53.
142. Tromp, M., S. Natsch, and T. van Achterberg, *The preparation and administration of intravenous drugs before and after protocol implementation*. Pharm World Sci, 2009. **31**(3): p. 413-20.
143. Castot, M., *Duration of anaesthesia and mode of administration of Diprivan*. Ann Fr Anesth Reanim, 1994. **13**: p. 510-13.
144. Viviani, X., *Modes of administration of Diprivan*. Ann Fr Anesth Reanim, 1994. **13**: p. 524-27.
145. Baker, M.T. and M. Naguib, *Propofol: the challenges of formulation*. Anesthesiology, 2005. **103**(4): p. 860-76.
146. Farinotti, R., *Physicochemical interactions and mode of storage of Diprivan*. Ann Fr Anesth Réanim, 1994. **13**: p. 453-456.
147. Denoël, A., F. Jaminet, and A. Moës, *Formes liquides et systèmes dispersés Tome II*. Pharmacie galénique. Vol. 2. 1981, Liège: Les presses universitaires de Liège.
148. Hir, A.L., *Abrégé de pharmacie galénique*, ed. Abreges. 1997, Paris: Masson.
149. Puisieux, F. and M. Seiller, *Agents de surface et émulsions (les systèmes dispersés, I)*. Galenica, ed. T.e. Documentation. Vol. 5. 1983, Paris: Lavoisier.
150. Florence, A. and D. Whitehill, *The formulation and stability of multiple emulsions*. International Journal of Pharmaceutics, 1982. **11**: p. 277-308.
151. Schubert, H. and H. Armbruster, *Principles of formation and stability of emulsions*. International chemical engineering, 1992. **32**(14-28).
152. Kibbe, A., *Handbook of pharmaceutical Excipients*, ed. A.P. Association. 2000, Londres: Washington-Pharmaceutical Press 407-410.
153. Washington, C., *The stability of intravenous fat emulsions in total parenteral nutrition mixtures*. Int J Pharm, 1990. **66**(1-21).
154. Denoël, A. and F. Jaminet, *Pharmacie Galénique : Suture - objets de pansement - Injectables Tome IV*. Vol. 4. 1974, Liège: Presses universitaire de Liège.
155. Driscoll, D., J. Dunbar, and A. Marmarou. *Toxicological significance of parenteral drug emulsions and large-diameter tails: a comparison of propofol formulations*. in *American society of anesthesiologists annual meeting*. 2003. San Fransisco.
156. Davis, S. and e. al, *Medical and pharmaceutical applications of emulsions*. Encyclopedia of emulsion technology. Vol. 2. 1985, New York: Beecher P. 159-238.
157. Driscoll, D., *Intravenous lipid emulsions*. Nutr Clin Pract, 2001(16): p. 215-8.

158. Driscoll, D.F., et al., *Physicochemical assessments of parenteral lipid emulsions: light obscuration versus laser diffraction*. Int J of Pharmaceutics, 2001. **219**: p. 21-37.
159. Washington, C., et al., *The electrokinetic properties of phospholipid-stabilized fat emulsion*. Int J Pharm, 1989. **54**: p. 191-7.
160. USP. *United States Pharmacopeia. Injectable lipid emulsion. Proposed monograph. in process revision*. in Pharm Forum. 2003.
161. *Chapter <729>: Globule size distribution in lipid injectable emulsions*. 33 ed NF 28 ed, ed. T.U.S. pharmacopeia. Vol. 24 (Chapter 729). 2009, Rockville: Pharmacopeial Convention.
162. Han, J., S.S. Davis, and C. Washington, *Physical properties and stability of two emulsion formulations of propofol*. Int J Pharm, 2001. **215**(1-2): p. 207-20.
163. Chernin, E.L. and B. Smiler, *Any propofol compatibility study must include an emulsion stability analysis*. Anesth Analg, 2000. **91**(5): p. 1307-8.
164. Trissel, L., *Handbook on injectable drugs 11th edition*. american society of health-system pharmacists inc. 2003: Bethesda MD.
165. Husson, E., et al., *Compatibility of parenteral drugs with commercialized total parenteral admixture during simulated Y-site infusion*. Nutrition clinique et métabolisme, 2003. **17**: p. 72-79.
166. Husson, E., et al., *Compatibility of parenteral drugs with commercialized total parenteral admixtures: injection of drug inside the admixture*. Nutrition clinique et métabolisme, 2003. **17**: p. 8-14.
167. Masaki, Y., M. Tanaka, and T. Nishikawa, *Physicochemical compatibility of propofol-lidocaine mixture*. Anesth Analg, 2003. **97**(6): p. 1646-51.
168. Boka, W.H. and D.A. Lubarsky, *Compatibility of etomidate, thiopental sodium, and propofol injections with drugs commonly administered during induction of anesthesia*. Am J health-syst Pharm, 1995. **52**: p. 997-9.
169. Trissel LA, Gilbert DL, and Martinez J, *Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y-site administration*. Am J Health-Syst Pharm, 1997 **54** (Jun 1): p. 1287-1292.
170. Lamontagne, C., D. Brouillette, and J.-F. Hardy, *Incompatibility of propofol emulsion with anesthetic drugs*. Anesthesiology, 1998. **89**(6).
171. Hadzija, B.W. and D.A. Lubarsky, *Compatibility of etomidate, thiopental sodium, and propofol injections with drugs commonly administered during induction of anesthesia*. Am J Health Syst Pharm, 1995. **52**(9): p. 997-9.
172. Michaels, M.R., G.L. Stauffer, and D.P. Haas, *Propofol compatibility with other intravenous drug products: two new methods of evaluating IV emulsion compatibility*. Ann Pharmacother, 1996. **30**(3): p. 228-32.
173. Iserl, P.R., et al., *Compatibility of propofol, fentanyl, and vecuronium mixtures designed for potential use in anesthesia and patient transport*. J Clin Anesth, 1996. **8**(4): p. 329-36.
174. Trissel, L.A., D.L. Gilbert, and J.F. Martinez, *Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y-site administration*. Am J Health Syst Pharm, 1997. **54**(11): p. 1287-92.
175. Pranker, R.J. and R.D. Jones, *Physicochemical compatibility of propofol with thiopental sodium*. Am J Health Syst Pharm, 1996. **53**(21): p. 2606-10.
176. Driscoll, D.F., J.G. Dunbar, and A. Marmarou, *Fat-globule size in a propofol emulsion containing sodium metabisulfite*. Am J Health Syst Pharm, 2004. **61**(15): p. 1276-80.
177. Micromedex, *CD 2009*. 2009.
178. Douketis, J.D., et al., *Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism*. Jama, 1998. **279**(6): p. 458-62.

179. Driscoll, D., et al., *Tissue damage from unstable fat globules in the reticuloendothelial system (RES) organ of guinea pigs following a 24-hour all in-one infusion*. Clin Nutr, 2002. **21(suppl 1)** 63: p. 50.
180. Driscoll, D., et al., *Hepatic indicators of inflammation following the infusion of pharmaceutically unstable all-in-one mixtures in rats*. Clin Nutr, 2003. **22(suppl 1)** S16-7, O-59.
181. Driscoll, D.F., et al., *Hepatic indicators of oxidative stress and tissue damage accompanied by systemic inflammation in rats following a 24-hour infusion of an unstable lipid emulsion admixture*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2009. **33**(3): p. 327-35.
182. Driscoll, D.F., P.R. Ling, and B.R. Bistrion, *Pathological consequences to reticuloendothelial system organs following infusion of unstable all-in-one mixtures in rats*. Clin Nutr, 2006. **25**(5): p. 842-50.
183. Driscoll, D.F., et al., *Pathological consequences from the infusion of unstable lipid emulsion admixtures in guinea pigs*. Clin Nutr, 2005. **24**(1): p. 105-13.
184. El-Ebiary, M., A. Torres, and J. Ramirez, *Lipid deposition during the long-term infusion of propofol*. Crit Care Med, 1995. **23**: p. 1928-30.
185. Estebe, J., *From fat emboli to fat embolism syndrome*. Ann Fr Anesth Reanim, 1997. **16**(2): p. 138-51.
186. Estebe, J. and Y. Malledant, *Fat embolism after lipid emulsion infusion*. Lancet, 1991. **16**;337(8742): p. 673.
187. Hill, S., et al., *Fatal microvascular emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution*. J Parenter Enteral Nutr., 1996. **20**: p. 81-7.
188. Jasnosz, K., J. Pickeral, and S. Graner, *Fat deposits in the placenta following maternal total parenteral nutrition with intravenous lipid emulsion*. Arch Pathol Lab Med, 1995. **119**: p. 555-7.
189. Driscoll, D., M. Bacon, and B. Bistrion, *The effects of filtration on lipid particle size distribution in total nutrient admixtures*. J Parenter Enteral Nutr., 1996. **20**: p. 296-301.
190. Etchells, E.E., et al., *Fatal cerebral fat embolism associated with a patent foramen ovale*. Chest, 1993. **104**(3): p. 962-3.
191. Holmes, D.J., et al., *Patent foramen ovale, systemic embolization and closure*. Curr Probl Cardiol, 2004. **29**(2): p. 56-94.
192. Homs Riera, M., et al., *[Fat embolism with neurologic dysfunction during hip arthroplasty in a patient with a patent foramen ovale]*. Rev Esp Anesthesiol Reanim, 2009. **56**(8): p. 525.
193. Leeson, P., et al., *Patent foramen ovale closure before orthopedic trauma surgery to reduce risk of recurrent systemic fat embolism*. J Trauma, 2008. **65**(2): p. 467-9.
194. USP. *United States Pharmacopoeia. Globule size distribution in intravenous emulsions*. in Pharm Forum. 1998.
195. Gaba, D.M., *Anaesthesiology as a model for patient safety in health care*. BMJ, 2000. **320**: p. 785-788.
196. Sfez, M. and M. Serezat, *Risk management in anesthesia*. Ann Fr Anesth Reanim, 2001. **20**(10): p. 196-201.
197. Boelle, P.Y., et al., *Voluntary reporting system in anaesthesia: is there a link between undesirable and critical events?* Qual Health Care, 2000. **9**(4): p. 203-9.
198. Pronovost, P., et al., *Evaluation of the culture of safety: survey of clinicians and managers in an academic medical center*. Qual Saf Health Care, 2003. **12**: p. 405-410.

199. Bond, C.A. and C.L. Raehl, *Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed antimicrobial prophylaxis in surgical patients*. Am J Health Syst Pharm, 2007. **64**(18): p. 1935-42.
200. Bond, C.A. and C.L. Raehl, *Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates*. Pharmacotherapy, 2007. **27**(4): p. 481-93.
201. Bjornson, D.C., et al., *Effect of pharmacists on health care outcomes in hospitalized patients*. Am J Hosp Pharm, 1993. **50**(9): p. 1875-84.
202. Boyko, W.L., Jr., et al., *Pharmacist influence on economic and morbidity outcomes in a tertiary care teaching hospital*. Am J Health Syst Pharm, 1997. **54**(14): p. 1591-5.
203. Montazeri, M. and D.J. Cook, *Impact of a clinical pharmacist in a multidisciplinary intensive care unit*. Crit Care Med, 1994. **22**(6): p. 1044-8.
204. Pang, F.J., *Nurses like centralized I.V. additive service*. Hosp Manage, 1970. **110**(2): p. 50-3.
205. Ravin, R.L., J.R. Gilbert, and J.A. Comiskey, *Two-year appraisal of a centralized I.V. additive service*. Hospitals, 1967. **41**(2): p. 88-92 passim.
206. Skolaut, M.W., *Long-term benefits of a centralized I.V. additive service*. Am J Hosp Pharm, 1968. **25**(9): p. 536-7.
207. Griffiths, W. and B. Matthey. *CIVAS: pour en savoir plus 2002*.
208. Needle, R. and T. Sizer, *The CIVAS handbook*. 1998, London: Pharmaceutical Press.
209. Allwood, M.C., *Practical guides. I: Central intravenous additive services*. J Clin Pharm Ther, 1994. **19**(3): p. 137-45.
210. Baker, B., *Aspects of product stability in central intravenous additive services*. Hosp pharm, 1997. **4**: p. 37-8.
211. Widmer, E., *Péremption et contamination des médicaments du plateau standard d'anesthésie préparés à l'avance*. 2004, HUG département APSIC Anesthésiologie: Genève.
212. Garfhorst, J.V., et al., *Unexpected high risk of contamination with staphylococci species attributable to standard preparation of syringes for continuous intravenous drug administration in a simulation model in intensive care units*. Crit Care Med, 2002. **30**(4): p. 833-6.
213. Larsen, G.Y., et al., *Standard drug concentrations and smart-pump technology reduce continuous-medication-infusion errors in pediatric patients*. Pediatrics, 2005. **116**(1): p. e21-5.
214. Bullock, J., et al., *Standardizing IV infusion medication concentrations to reduce variability in medication errors*. Crit Care Nurs Clin North Am, 2006. **18**(4): p. 515-21.
215. Vipond, A. and W.d. Mello, *Drug used in anaesthetic emergencies: current practice and a cost analysis of prefilled syringes*. Anaesthesia, 2000. **55**(3): p. 303.
216. Gupta, V.D., *Stability of Ketamine Hydrochloride injection after reconstitution in water for injection and storage in one ml tuberculin polypropylene syringes for pediatric use*. Int. J. Pharm. Compound, 2002. **6** (#4): p. 316-317.
217. Schmid, R., et al., *The stability of a ketamine-morphine solution*. Anesth Analg, 2002. **94**: p. 898-900.
218. Francois, J.H., et al., *Effect of freezing, long-term storage and microwave thawing on the stability of a mixture of diclofenac and sodium bicarbonate in glucose 5% polyolefin bags*. Ann Pharm Fr, 2009. **67**(6): p. 427-32.
219. Hecq, J.D., et al., *Effect of freezing, long-term storage, and microwave thawing on the stability of ketorolac tromethamine*. Ann Pharmacother, 2005. **39**(10): p. 1654-8.

220. Hecq, J.D., et al., *Effect of the freezing conditions and microwave thawing power on the stability of cefuroxime in dextrose 5% infusion polyolefin bags at 4 degrees C*. Ann Pharmacother, 2005. **39**(7-8): p. 1244-8.
221. Georget, S., et al., *Stability of refrigerated and frozen solutions of tropisetron in either polyvinylchloride or polyolefin infusion bags*. J Clin Pharm Ther, 1997. **22**(4): p. 257-60.
222. Henn, S., et al., *Stability of methacholine chloride in isotonic sodium chloride using a capillary electrophoresis assay*. J Clin Pharm Ther, 1999. **24**(5): p. 365-8.
223. Phaypradith, S., et al., *[Stability of dilute solutions of ganciclovir sodium (Cymevan) in polypropylene syringes and PVC perfusion bags]*. J Pharm Belg, 1992. **47**(6): p. 494-8.
224. Savello, D.R. and R.F. Shangraw, *Stability of sodium ampicillin solutions in the frozen and liquid states*. Am J Hosp Pharm, 1971. **28**(10): p. 754-9.
225. Bundgaard, H., *Polymerization of penicillins: kinetics and mechanism of di- and polymerization of ampicillin in aqueous solution*. Acta Pharm Suec, 1976. **13**(1): p. 9-26.
226. Thiesen, J. and I. Kramer, *Physico-chemical stability of docetaxel premix solution and docetaxel infusion solutions in PVC bags and polyolefine containers*. Pharm World Sci, 1999. **21**(3): p. 137-41.
227. Benjji, B., et al., *Stability and compatibility of cisplatin and carboplatin with PVC infusion bags*. J Clin Pharm Ther, 1994. **19**(2): p. 95-100.
228. ICH, *Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2)*. 2003, ICH.
229. Griffiths, W., et al., *The stability of ready-to-use (RTU) ephedrine hydrochloride in polypropylene syringes for use in maternal hypotension*. EJHP Science, 2005. **11**(5): p. 107 - 110.
230. Caporal-Gauthier J, et al., *Guide to analytical validation. Report of an SFSTP commission.II. Examples of application*. STP pharma pratiques, 1992. **2**(4): p. 227-239.
231. Ing, H., et al., *Can the sterility testing of a solution can be easy and inexpensive?* Le pharmacien hospitalier, 2003. **38**(154): p. 155-60.
232. Adnet, F., S. Borron, and F. Lapostolle, *The safety of rapid sequence induction*. Anesthesiology, 2002. **96**(2): p. 517.
233. Adnet, F., et al., *Stability of succinylcholine solutions stored at room temperature studied by nuclear magnetic resonance spectroscopy*. Emerg Med J, 2007. **24**(3): p. 168-9.
234. Adnet, F., L. Lemoyec, and F. Lapostolle, *[On the thermostability of succinylcholine]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2000. **19**(5): p. 436-7.
235. Fleury-Souverain, S., et al., *Use of capillary electrophoresis coupled to UV detection for a simple and rapid analysis of pharmaceutical formulations in a quality control laboratory in a hospital pharmacy*. EJHP Science, 2009. **15**(3): p. 53-60.
236. Nussbaumer, S., et al., *Determination of suxamethonium in a pharmaceutical formulation by capillary electrophoresis with contactless conductivity detection (CE-C(4)D)*. J Pharm Biomed Anal, 2009. **49**(2): p. 333-7.
237. Bonnabry, P., et al., *Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process*. Int J Qual Health Care, 2006. **18**(1): p. 9-16.
238. Bonnabry, P., et al., *Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions*. Qual Saf Health Care, 2005. **14**(2): p. 93-8.

239. Bonnabry, P., et al., *A risk analysis method to evaluate the impact of a computerized provider order entry system on patient safety*. J Am Med Inform Assoc, 2008. **15**(4): p. 453-60.
240. Baird, D.R., et al., *Post-operative endophthalmitis: the application of hazard analysis critical control points (HACCP) to an infection control problem*. J Hosp Infect, 2001. **49**(1): p. 14-22.
241. Grout, J.R., *Preventing medical errors by designing benign failures*. Jt Comm J Qual Saf, 2003. **29**(7): p. 354-62.

PARTIE 2

Résumé de thèse

2 Résumé de thèse

2.1 Introduction

Comme expliqué durant la partie introductive, l'anesthésiologie est une discipline médicale qui se trouve profondément et intimement liée à la notion de risque, essentiellement en raison de l'impact de son activité principale, l'anesthésie générale, sur l'état du patient. En effet, cette dernière, est un acte qui influence profondément les fonctions vitales de l'organisme humain.

L'état d'anesthésie générale est en quelque sorte un « état proche de la mort », duquel chaque patient revient, dans la très grande majorité des cas, indemne. Dans cet état, toute erreur peut impacter (malgré le soutien des fonctions vitales pendant l'anesthésie) très lourdement sur le patient. Les risques en anesthésiologie sont parfois de provoquer des blessures légères, mais d'autres fois de causer des blessures graves voire le décès.

Ces conséquences extrêmement néfastes sont, quand elles se produisent, directement et indubitablement associables soit à l'état du patient, soit à la chirurgie subie par le patient, soit à l'anesthésie, notamment, quand l'incident a un rapport avec les médicaments. En tant que pharmacien hospitalier, c'est dans ce domaine que notre travail va se concentrer.

En outre, les notions d'urgence et d'action directe sur les processus vitaux du patient avec les risques qui leurs sont associés sont des caractéristiques inhérentes de l'anesthésie générale. En cas de problème, l'anesthésiste doit réagir très vite pour rectifier la situation et éviter d'éventuelles séquelles postopératoires. Cette atmosphère d'urgence et de stress est évidemment une source non négligeable de défaillances actives. Dans ces conditions où les capacités cognitives et la motricité fine (effets classiques du stress sur la physiologie humaine) de l'anesthésiste peuvent être altérées, une augmentation du risque d'erreurs est concevable.

L'instrument principal qui permet de générer l'état d'anesthésie est essentiellement le médicament. Parmi ceux-ci, les gaz et les médicaments injectables sont largement utilisés en anesthésiologie.

Pour les anesthésistes, les médicaments parentéraux sont de manière imagée « l'extension de leurs cinq doigts ». C'est par le truchement de ces médicaments qu'il est possible d'agir de manière fine, coordonnée, et ajustée au type de « terrain médical » présenté par le patient et ainsi de mener à bien une anesthésie générale sûre, et présentant un minimum de risque pour le patient.

Sans les classiques médicaments pour l'anesthésie générale, il est bien évident que l'anesthésiste ne pourrait pas faire grand-chose. Ainsi, l'anesthésiologie, peut-être plus que tout autre discipline médicale, est fortement tributaire des médicaments injectables et des risques liés à leurs utilisations.

Une partie importante du risque lié aux médicaments de l'anesthésie est corrélée à la préparation des médicaments. Ce processus important est fractionné en plusieurs étapes, qui aboutissent à l'obtention d'un produit fini conditionné en poche de perfusion ou en seringue, prêt à être administré au patient.

Les étapes qui composent ce processus consistent en général, en une première phase de sélection du médicament à préparer, suivie d'une à plusieurs étapes de transferts de volume avec une seringue et une aiguille. La première étape peut générer des erreurs de sélection du médicament et les étapes suivantes des erreurs de dilution. Si ces dernières sont effectuées en milieu non clos, un risque important de contamination de type particulière ou microbiologique peut se surajouter.

Une étude [85] réalisée en anesthésiologie aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) portant sur des médecins et infirmiers anesthésistes (N=28) dans des conditions expérimentales standardisées rend compte de manière précise des types d'erreurs de préparation. Cette étude a montré un taux moyen d'erreur de préparation de 6.5 %, dont 52 % d'erreurs dues à la dilution, 28 % d'erreurs de sélection et 20 % d'erreurs de quantité.

Ces préparations sont effectuées par des personnes spécialisées en anesthésiologie (médecins anesthésistes et infirmier(e)s anesthésistes), qui doivent souvent composer la préparation de leurs médicaments, par rapport aux spécialités médicales dans lesquelles ils pratiquent.

Cela requiert une grande capacité d'adaptation, les médicaments pouvant être préparés de manière différente ou avec des principes actifs différents, en fonction du type de patient considéré (patient obstétrique, pédiatrique, cardiaque, polytraumatisé, etc...). Cette diversité dans les préparations peut être une autre source génératrice de d'erreurs.

La préparation des médicaments étant un acte fréquent en anesthésiologie, des erreurs médicamenteuses survenant à ce niveau du processus d'utilisation du médicament, même avec un faible taux d'apparition, représentent un risque non négligeable de défaillance du processus, avec des conséquences qui peuvent être graves pour les patients.

2.2 Objectifs et structure de la thèse

Le présent travail a pour objectif :

- de bien comprendre le déroulement de l'ensemble du processus de préparations des médicaments en anesthésiologie et d'en déterminer les points à sécuriser ;
- de déterminer l'impact de ces risques de défaillance dans la pratique de tous les jours ;
- d'apporter des solutions permettant d'améliorer la sécurité du processus de préparations des médicaments en anesthésiologie.

Pour bien appréhender un processus et tenter ensuite d'y appliquer des mesures correctives de sécurisation, il est important de structurer le travail en trois phases principales.

La première est une phase d'observation, qui a pour but essentiel de comprendre l'ensemble du processus, tel qu'il se déroule dans sa pratique quotidienne, et de le comparer avec des standards reconnus, afin de mettre en évidence ses points forts et ses points pouvant être améliorés. Les standards de comparaison sont les normes utilisées communément en production hospitalière, issues des « bonnes pratiques de fabrication ».

Cette première phase permettra de faire le pont avec la deuxième phase qui consistera essentiellement à affiner certaines observations afin de concrétiser et de rendre compte de l'impact de ces points à sécuriser sur la pratique. Des méthodologies de quantification et de simulation seront utilisées durant cette phase.

La troisième phase concernera la mise en place de solutions concrètes permettant de contrer les risques et les erreurs présents dans le processus.

Une quatrième phase complémentaire terminera ce travail, qui traitera cette fois non plus de la préparation des médicaments mais de leur administration. Elle fait suite à la phase d'observation effectuée dans les sas d'anesthésie et plus précisément d'observations complémentaires (non répertoriées) lors d'administration de médicaments, où un besoin d'information sur la compatibilité du propofol avec d'autres médicaments a été identifié.

Pour bien comprendre la logique de cette thèse, le Figure 41 résume les différentes parties du travail et les relations existantes entre elles.

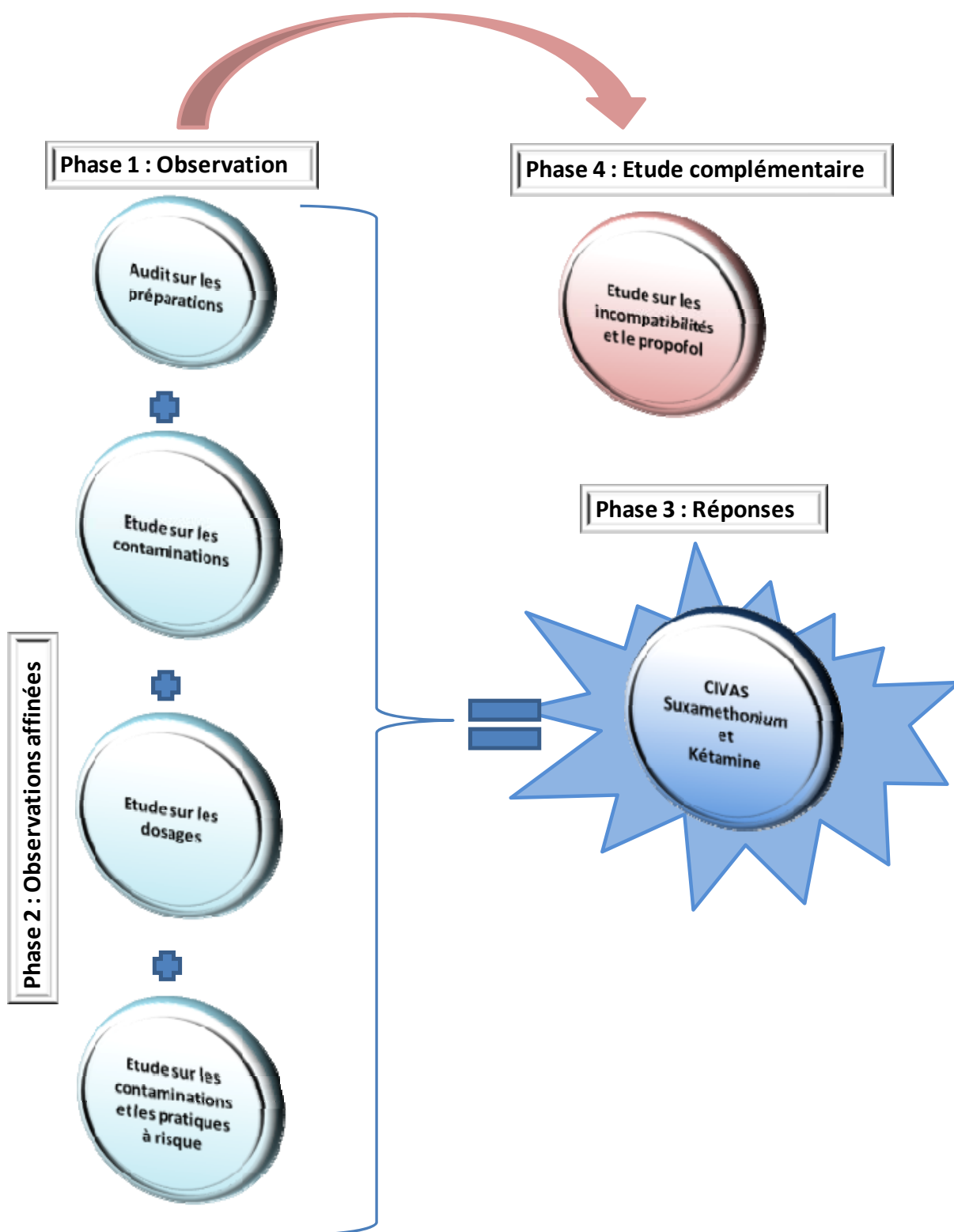


Figure 41 : Résumé des différentes parties de la thèse et leurs relations entre elles

2.3 Observation des pratiques de préparation des médicaments en anesthésiologie

2.3.1 But

La première partie du travail a consisté en une description de la réalité concrète du terrain, dans les sas d'anesthésie, à travers un audit réalisé sur le processus de préparation des médicaments.

2.3.2 Méthode

Une grille de récolte standardisée a été développée. Elle se composait de 20 points relatifs :

- à l'asepsie
- au risque d'erreur de dosage ou de sélections de spécialités pour préparer des médicaments
- à la gestion des médicaments

Les observations ont eu lieu avant l'intervention chirurgicale, dans les différents blocs opératoires des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG). Les données ont été recueillies par un seul observateur, l'auteur, qui était présent dans le sas d'anesthésie au cours de la préparation de médicaments intraveineux.

La règle était de ne pas intervenir, quand une anomalie aux bonnes pratiques de préparations des médicaments était détectée, sauf si cette dernière pouvait mener à un événement indésirable.

2.3.3 Résultats

Durant cet audit, 44 séances d'observation sur site ont été réalisées sur la période de janvier à mai 2005.

Le temps moyen d'une observation était de 90 minutes.

Les lieux observés ont été à 25% le bloc opératoire principal de notre hôpital (bloc non spécialisé dédié à l'ensemble des spécialités chirurgicales), à 11% le bloc pour les interventions de type ambulatoire, à 23% le bloc des urgences, à 20% le bloc de pédiatrie, à 16% le bloc de gynécologie et à 5 % le bloc dédié à l'urologie.

Lors de chaque séance, la préparation d'une moyenne de 5 médicaments a été observée.

Le taux global de conformité des 20 points observés est résumé ci-dessous (Figure 42). Les résultats varient de 0% (présence d'un protocole de préparation) à 100% (habillage conforme).

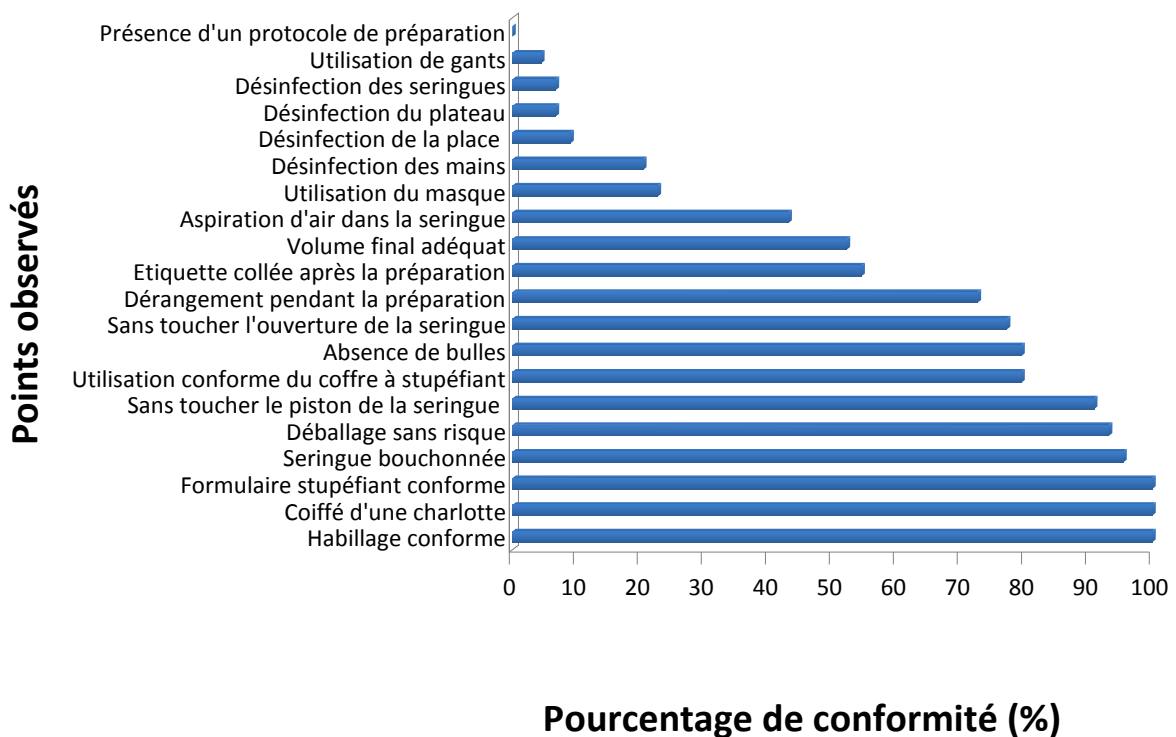


Figure 42 : Résultats de l'audit d'observation (n=44)

2.3.4 Conclusions

Une première catégorie de points observés a mis en évidence des lacunes relatives à l'asepsie lors de la préparation des médicaments intraveineux.

Parmi ces points, il y a ceux qui concernent les mesures usuelles imposées par l'environnement de travail (salle d'opération) qui sont toujours appliqués (utilisation de vêtements adaptés et de charlotte pour les cheveux), des mesures plus spécifiques (utilisation de gants, ou de masque lors de la préparation) ou d'actions plus rarement observées (pas de désinfection des mains (80%), pas de nettoyage de la place de travail (91%)).

Ces précautions particulières font partie des recommandations usuelles pour réduire le risque de contamination microbienne, mais l'impact réel de ces manques d'asepsie sur la contamination des préparations est difficile à estimer.

Suite à cette observation, il a été décidé d'entreprendre une étude (voir 2.4) visant à mesurer le taux de contamination microbiologique réellement présent dans ces médicaments préparés par les anesthésistes dans les conditions observées lors de l'audit.

Un deuxième groupe d'observations, comme le fait que les anesthésistes touchent régulièrement le bout des seringues (environ 23% des cas), que à environ 50% des cas l'aspiration d'air non stérile lors de la préparation des seringues est observée ou encore, que les seringues sont déposées sans bouchon sur les plateaux (environ 5 % des cas), sont des situations préoccupantes qui méritent une investigation plus poussée pour comprendre l'impact de ces pratiques sur la stérilité des préparations. Ces points seront évalués dans une expérience présentée plus loin (chapitre 2.6).

Une troisième catégorie de points observés est centrée sur le risque de préparer un médicament à une concentration erronée ou sur le risque de confusion avec un autre médicament au moment de la sélection du produit à préparer. Pour éviter les erreurs (calculs par exemple) dans la préparation de médicaments, les pharmaciens d'hôpitaux utilisent des protocoles individuels pour la préparation de chaque médicament, dans lesquels chaque étape de préparation est clairement décrite.

Dans cette étude, l'utilisation de ce type de protocole pour préparer les médicaments n'est jamais observée, ce qui signifie que la préparation se fait, à priori, sans aucune aide standardisée. Cela n'exclut pas que ces protocoles existent, mais ils ne sont pas utilisés lors de la préparation des médicaments.

Dans notre hôpital, les anesthésistes travaillent dans les différentes spécialités de l'anesthésiologie. Cela implique une adaptation à des pratiques multiples, à des posologies différentes selon le type de patient considéré (en pédiatrie par exemple) et à différents principes actifs. Dans ce contexte, l'utilisation de protocoles pourrait augmenter la sécurité durant la préparation des médicaments.

Même si les variations de volume ont été relativement souvent observées dans les seringues, elles sont probablement sans conséquence pour les patients dans le cas d'une seringue sans dilution. Toutefois, lorsque la seringue a servi au transfert de fluides, une légère différence de dilution peut avoir lieu par phénomène de dilutions consécutives, un impact conséquent sur la déviation de la concentration finale par rapport à la concentration cible du médicament.

Ceci est d'autant plus vrai dans le cas des doubles dilutions, relativement fréquentes en pédiatrie ou dans le cas d'une reconstitution suivie d'une dilution comme lors de la préparation du thiopental.

Ainsi, ces observations relatives au dosage final du médicament doivent pouvoir être appréhendées en termes de conséquences. C'est pourquoi, un volet de ce travail sera consacré au dosage des préparations réalisées en anesthésiologie (voir 2.5).

Finalement, les étiquettes ont été appliquées après la préparation des médicaments dans plus de 50% des cas. Lorsque des perturbations se produisent (27% des cas) pendant la préparation des médicaments, affaiblissant la concentration mentale ou créant la distraction, un risque de confusion peut se produire entre deux préparations semblables sans étiquette présentes l'une à côté de l'autre sur la place de travail.

Cet audit a permis de mettre en lumière que pendant la préparation des médicaments, il peut y avoir des déviations générant des risques au niveau de l'hygiène, des erreurs de dosages et de confusions entre les spécialités. Ces différents points doivent être investigués à travers différentes études utilisant d'autres approches méthodologiques.

2.4 Etude de la contamination microbiologique et particulaire dans les préparations en anesthésiologie

2.4.1 But

Pour faire suite à l'audit portant sur les préparations en anesthésiologie et plus particulièrement aux lacunes d'hygiène et aux manipulations à risque constatées au regard de l'asepsie, il est essentiel d'investiguer l'influence réelle de ces dernières sur la contamination des seringues et poches préparées tous les jours en anesthésiologie.

2.4.2 Méthode

Les échantillons analysés dans cette étude sont des préparations destinées à la voie intraveineuse. Ces objets ont tous été collectés en fin d'opération et seuls ceux qui étaient inutilisés et intacts ont été inclus dans l'analyse. Ils ont été récoltés chaque jour pendant 8 mois dans tous les domaines de spécialité de l'anesthésiologie. Toutes les seringues et les poches ont été divisées en 2 groupes d'échantillons. Le premier groupe a servi à mettre en évidence la contamination microbienne et le second a été utilisé pour l'analyse de la contamination particulaire.

2.4.2.1 Méthode pour l'analyse des contaminations microbiologiques

La contamination microbiologique a été évaluée en utilisant un test de stérilité, développé et validé à la Pharmacie des HUG [231]. Les objets récoltés ont été analysés avec 2 bouillons de culture (THIO et CASO) et incubés respectivement pendant 7 jours à 32-35°C et 7 jours à 20-25°C. L'apparition d'une turbidité ou de particules visibles ont été les critères permettant d'affirmer la positivité d'une contamination microbiologique de l'échantillon. Dans les cas positifs, les échantillons ont subi une analyse supplémentaire afin de déterminer l'identité du microbe contaminant.

2.4.2.2 Méthode pour l'analyse des contaminations particulaires

En raison des petits volumes de solution récoltés, l'analyse des échantillons n'a pas pu être réalisée à l'aide d'un compteur de particules automatique. La méthode utilisée a été l'analyse au microscope des particules décrites dans la Pharmacopée Européenne 6ème édition [136].

Du fait de la sensibilité de cette analyse, de multiples précautions ont été prises pour éviter des contaminations extrinsèques. Par exemple, toutes les analyses ont été effectuées sous flux laminaire horizontal avec un opérateur portant des habits limitant fortement la génération des particules (gants, charlotte, masque et habits stériles).

Le contenu de chaque objet a été filtré sur filtre 0,22 µm afin de retenir toutes les particules. Afin d'éviter les artefacts (précipitations de diverses molécules en solution), chaque filtre a ensuite été rincé avec de l'eau exempte de particules.

Chaque filtre a été individuellement inspecté sous grossissement de 10 à 60 fois.

Les critères de limites d'acceptation de la contamination particulaire étaient ceux décrits dans la Pharmacopée Européenne 6ème édition : pour les préparations inférieures à 100 mL, la limite est de ne pas dépasser un total de 3000 particules de taille ≥ 10 µm et de 300 de taille ≥ 25 µm.

2.4.3 Résultats

828 préparations (93% de seringues, 3% de poches, 4% de poches pour administration intra-artérielle) ont été analysées.

Quatre échantillons (0,5%) se sont révélés contaminés par des staphylocoques coagulases négatifs. Deux d'entre eux étaient des seringues de propofol, un était une seringue d'atropine et le dernier une seringue de fentanyl.

Dans l'étude sur la contamination particulaire, 133 préparations (94% de seringues, 6% de poches) ont été analysées. Des particules ont été trouvées dans 29% des préparations. Toutefois, les taux de contamination se sont révélés être inférieurs aux limites de la Pharmacopée Européenne pour la teneur particulaire des solutions parentérales.

2.4.4 Conclusions

La préparation des formes injectables est une tâche difficile, qui ne devrait en principe être effectuée que dans des conditions adéquates (bonnes pratiques de fabrication) permettant d'assurer la stérilité du mélange médicamenteux final. Lors d'une telle opération de fabrication, l'introduction de particules rigides (p.ex. de verre ou d'élastomère) est à éviter autant que possible. Une réponse potentielle à cet état de fait serait de centraliser ces préparations à la pharmacie ou de conditionner ces injectables en préparation prête à l'emploi.

Cette étude met en évidence un taux de contamination microbiologique de 0,5%, ce qui est relativement faible en comparaison avec d'autres études (voir 1.3.4.4.3.1). Toutefois, si on extrapole ce taux à l'activité de préparation de médicaments intraveineux dans le service d'anesthésiologie de notre hôpital (125'000 préparations par an), cela représente deux préparations contaminées pouvant être administrées à un patient chaque jour. Même si le risque d'une bactériémie iatrogène chez les patients ne peut être pas extrapolé à partir de notre conception d'étude, le fait que les médicaments soient généralement préparés plusieurs heures avant leur utilisation implique un risque de multiplication importante des bactéries, ce qui augmente le risque de conséquences significatives pour les patients.

Il est également intéressant de noter que le propofol a été impliqué dans deux cas de préparations contaminées. Le risque de contamination de cette émulsion de lipides ayant un fort potentiel de croissance microbienne est bien connu (plusieurs cas rapportés de contamination de préparations de propofol dans la littérature) et il est intéressant de noter que ce produit se trouve impliqué dans les cas de contamination de cette étude.

Bien qu'il soit difficile de faire le lien entre ces taux de contamination et les lacunes observées durant l'audit, un renforcement des procédures dans le domaine de l'asepsie devrait être encouragé.

Ces données mettent en évidence une proportion importante de préparations contaminées par des particules, mais avec des taux ne dépassant jamais les spécifications de la Pharmacopée Européenne. Par conséquent, la contamination particulaire ne semble pas être une préoccupation majeure pour la sécurisation du processus des médicaments en anesthésiologie. Si une réflexion doit toutefois être menée, des solutions pour minimiser les particules existent, comme par exemple l'utilisation de filtres en ligne ou d'aiguilles filtre, qui réduisent le risque d'exposition des patients aux particules rigides et flexibles.

2.5 Etude sur le dosage des principes actifs dans les préparations en anesthésiologie

2.5.1 But

Cette étude fait suite à l'audit conduit en anesthésiologie, qui évaluait les risques de dilutions et de reconstitutions erronées, ainsi que le risque de confusion lors de la sélection entre deux produits pour la préparation des médicaments. Dans cette étude, l'objectif est de rendre compte concrètement des divergences entre ce qui est attendu comme préparation finale en terme de concentration de principe actif et ce qui est réellement préparé tous les jours en anesthésiologie.

2.5.2 Méthode

Les échantillons analysés dans cette partie de l'étude étaient des seringues de principe actif, préparées tous les jours, de 4 molécules représentant chacune des 4 classes pharmacologiques principales de l'anesthésiologie (un anesthésique général, un opioïde, un anesthésique local et un curarisant).

Les médicaments sélectionnés étaient le thiopental, le fentanyl, la lidocaïne et l'atracurium, tous relativement faciles à récolter et adaptés à une analyse chimique quantitative avec un détecteur UV-visible.

En outre, ils couvrent les différentes techniques de préparation des médicaments injectables :

- le fentanyl et l'atracurium nécessitent différentes dilutions pour être utilisés chez l'adulte ou le patient pédiatrique ;
- le thiopental est un lyophilisat qui doit être reconstitué par l'ajout d'une solution saline pour être ensuite dilué jusqu'à une concentration appropriée ;
- la lidocaïne est un produit prêt à l'utilisation, ne nécessitant ni dilution, ni reconstitution, mais un simple prélèvement depuis l'ampoule.

Les seringues ont été recueillies chaque jour pendant 8 mois dans les différentes spécialités de l'anesthésie, mais une plus grande proportion de récolte a été effectuée en pédiatrie en raison de la grande utilisation des dilutions dans cette spécialité.

Les préparations ont ensuite été conservées à 4 ° C et analysées dans un intervalle de temps excluant les risques de dégradation des principes actifs (étude de stabilité préliminaire et données de la littérature). Les seringues sans étiquette, partiellement utilisées ou stockées pendant une période de temps supérieure à la validation de la stabilité ont été exclues de l'étude.

Les dosages des quatre médicaments ont été réalisés, pour chaque molécule, avec une méthode UV-visible, qui a été développée et validée.

Pour chaque principe actif, la longueur d'onde maximale (λ_{max}) a été déterminée en fonction de la concentration des échantillons analysés (dilutions effectuées pour produire le médicament final) et du domaine de linéarité établi.

L'analyse des données s'appuie sur les recommandations de la Pharmacopée Européenne qui établit qu'une déviation de la dose déclarée est conforme jusqu'à la limite de $\pm 10\%$ de la concentration cible.

Nous avons considéré que la divergence était consécutive à une erreur à partir de $\pm 100\%$ de la concentration cible, bien que, dans la réalité, des écarts plus petits puissent avoir pour origine une erreur plutôt qu'une simple imprécision. La raison de cette limite est l'importance de l'écart avec la concentration cible et l'impossibilité d'expliquer celui-ci par l'addition de l'imprécision des dilutions successives.

Dans ces cas, la préparation a été réanalysée une seconde fois, le lendemain, pour confirmer cet écart et un spectre UV d'identité a été réalisé sur l'échantillon en question, pour s'assurer que l'écart ne provenait pas d'une erreur de sélection entre deux substances différentes lors de la préparation.

2.5.3 Résultats

Cinq cents seringues ont été recueillies dans deux lieux, le bloc opératoire principal (33%) et le bloc opératoire de pédiatrie (67%).

L'ensemble des échantillons récoltés se composait de 150 seringues avec 4 concentrations différentes de fentanyl (50, 25, 20, 10 µg/mL), 50 seringues avec 3 concentrations différentes de thiopental (50, 25, 5 mg/mL), 150 seringues avec 3 concentrations différentes d'atracurium (5, 2.5, 1 mg/mL) et 150 seringues de la même concentration de lidocaïne (10 mg/mL). Les résultats détaillés sont illustrés dans le tableau et la figure ci-dessous (Tableau 9, Figure 43).

Tableau 9 : Distribution des imprécisions dans l'étude sur le dosage

Préparations	N	Proportion de préparations (%)				
		± 10%	± 10-20%	± 20-50%	± 50-100%	± > 100%
Concentration cible						
Fentanyl						
Dilutions depuis solution 50µg/mL						
10µg/mL	91	27%	20%	24%	11%	18%
20µg/mL	7	14%	0%	43%	29%	14%
25µg/mL	9	33%	22%	11%	11%	22%
50µg/mL	43	95%	0%	0%	5%	0%
Total	150	47%	13%	17%	10%	13%
Thiopental						
Reconstitution depuis un vial de poudre de 500 mg suivis d'une dilution à 5mg/mL						
5mg/mL	5	20%	20%	20%	20%	20%
25mg/mL	41	24%	32%	37%	7%	0%
50mg/mL	4	75%	25%	0%	0%	0%
Total	50	28%	30%	32%	8%	2%
Atracurium						
Dilutions depuis solution 10mg/mL						
1mg/mL	5	20%	40%	40%	0%	0%
2.5mg/mL	113	84%	12%	4%	0%	0%
5mg/mL	32	79%	11%	7%	0%	4%
Total	150	81%	13%	6%	0%	1%
Lidocaïne						
Pas de dilution 10mg/mL						
10 mg/mL	150	99%	0%	0%	1%	0%
Total	150	99%	0%	0%	1%	0%
Distribution globale	500	71%	11%	10%	4%	4%

N= nombre de préparations

% d'imprécision de dilution

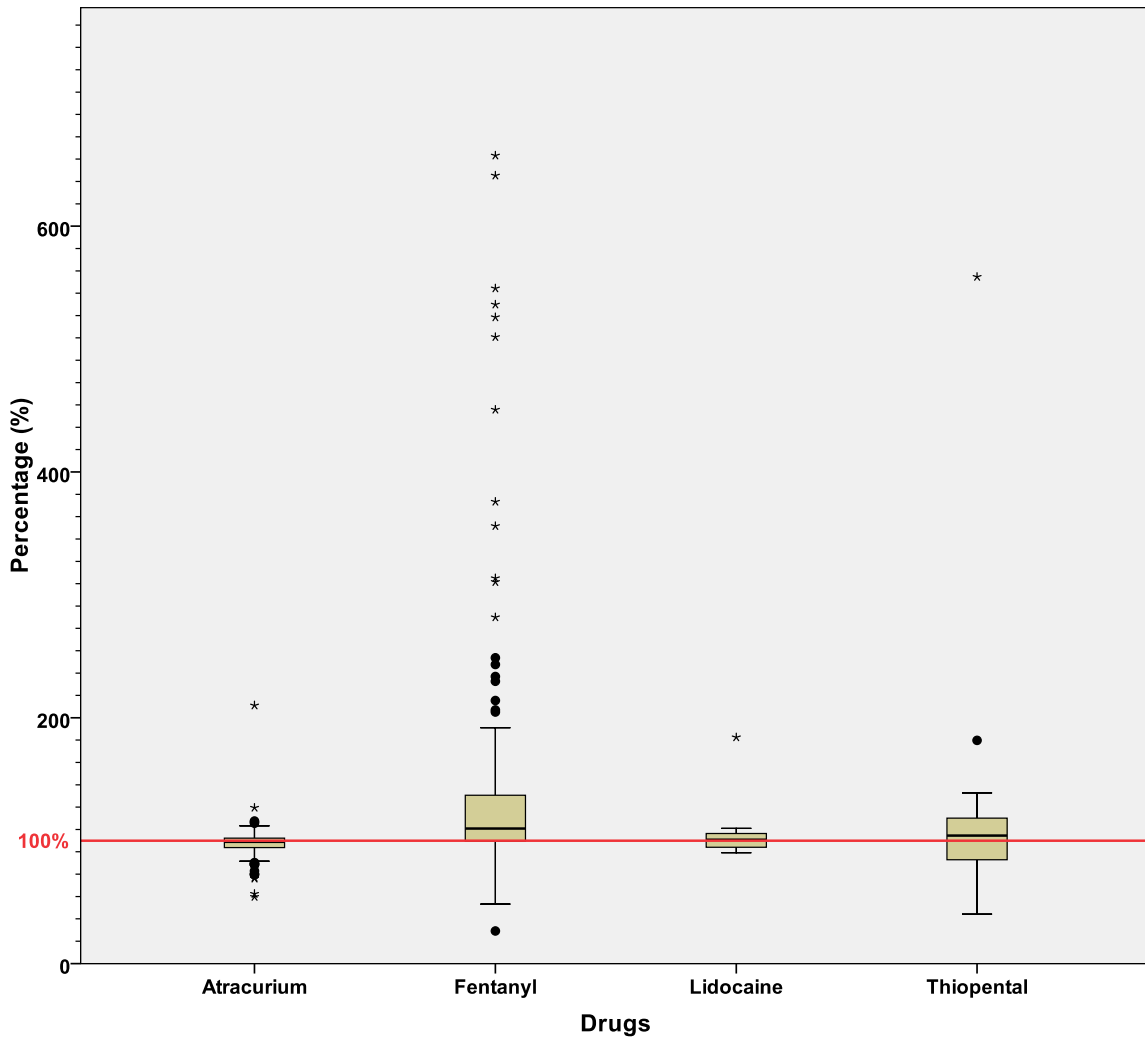


Figure 43 : Box plot de la distribution des différents dosages mesurés pour les 4 médicaments N= 500 (150 fentanyl, 150 atracurium, 50 thiopental, 150 lidocaïne) mis en perspective par rapport à la concentration cible

2.5.4 Conclusions

Cette étude montre que 71% des préparations récoltées sont dans la limite de $\pm 10\%$ de la pharmacopée européenne, que 11% sont entre 10% et 20% de la dose cible, que 10% se trouvent entre 20% et 50%, que 4% se situent entre 50% et 100% et que 4% sont au-delà de $\pm 100\%$ de la dose cible.

Ces résultats montrent que les imprécisions sont fréquentes, jusqu'à 30% avec de larges plages d'imprécision par rapport à la concentration cible.

Les préparations de thiopental avec ses 3 concentrations différentes montrent le taux de dilution le plus dispersé avec seulement 28% des préparations dans la limite des 10%.

Le fentanyl, avec ses 4 dosages différents, a le plus grand nombre de préparations en dessus de 2 fois la concentration cible avec un taux de 13%.

Les résultats montrent un taux plus élevé d'imprécisions et d'erreurs lorsque :

- des dilutions inhabituelles sont préparées (fentanyl 25 µg/mL: 22% au-delà de $\pm 100\%$ (n = 7), le thiopental 5 mg/mL: 20% (n = 5)) ;
- les préparations présentent une dilution inhabituelle (atracurium 1 mg/mL : seulement 20% dans les 10% autorisé) ;
- il y a une forte dilution par rapport à la spécialité initiale (résultats au-delà du double, fentanyl 10 µg/mL: 18% (n = 91), 20 µg/mL: 14% (n = 7)).

Le cas du fentanyl est intéressant, car il montre une répartition des imprécisions relativement étendue et un taux important d'erreurs sur les grandes dilutions. Ce constat pourrait s'expliquer de deux manières : la faible quantité de principe actif présent dans la seringue et la grande variété des dilutions. De plus, différents types de dilution impliquent plus de calculs et donc un risque accru d'erreur.

Dans le cas de la lidocaïne, qui a été utilisée comme molécule modèle pour comparer toute les dilutions/reconstitutions, une seringue contenait une concentration trop élevée. Ceci s'explique par une confusion très probable entre les ampoules de 1% et de 2% de lidocaïne.

D'un point de vue clinique, il est difficile d'évaluer l'impact de ces différences par rapport aux doses ciblées sur la santé des patients ou sur leur qualité de récupération après l'anesthésie.

Un impact plus grave sur la santé des patients pourrait être attribué aux 4% des préparations qui montrent une concentration de 2 fois supérieure à la concentration cible. Selon notre appréciation du processus de préparations des médicaments, ce type d'écart est considéré comme une erreur de dilution et n'est plus la résultante d'une imprécision lors de la préparation.

Ce taux met en lumière que le risque de se tromper pendant le processus de préparation des médicaments est présent à une fréquence assez élevée de 4 %.

Ce type d'erreur peut généralement se produire dans deux cas de figure : lorsqu'il y a un oubli dans la dilution ou lorsque la dilution est correcte mais que les calculs sont faux.

2.6 L'influence des manipulations à risques dans différents environnements sur la contamination microbiologique

2.6.1 But

Il est difficile d'extrapoler l'impact des manipulations à risque observées durant l'audit sur la stérilité finale des préparations. Ces manipulations sont, par exemple, le fait de toucher le bout de seringues, avec les doigts ou avec une surface (le plateau transportant les seringues dans les blocs opératoires), ou encore l'introduction d'air dans les seringues pour égaliser les volumes et chasser les bulles d'air.

Ces différentes manipulations à risque peuvent se dérouler dans des zones où l'air est plus ou moins contaminé (salles blanches, sas d'anesthésie, unité de soins classique), ce qui, à priori, a une influence directe sur le risque de contamination microbiologique. C'est pourquoi, il est important de prendre en compte ces différents environnements et de tester les manipulations à risque dans ceux-ci.

2.6.2 Méthode

Des tests de remplissage aseptique (« media-fill tests ») ont été utilisés pour étudier l'influence de ces différents environnements et des manipulations à risque sur la contamination microbienne.

Des seringues ont été préparées par remplissage avec du bouillon de trypticase de soja CASO (stérile et fertile, c'est à dire exempte de toute contamination initiale et validé quant à sa capacité à révéler les principaux pathogènes dans les seringues utilisés), par toujours le même opérateur, dans trois différents environnements, en testant à chaque fois quatre manipulations à haut risque aseptique et une manipulation contrôle de remplissage simple (le blanc de référence).

Les trois environnements testés comprenaient un flux laminaire horizontal classé A (ISO 5) dans une salle blanche classée B, un sas d'anesthésie (équivalent à une classe C / ISO 7), et une unité de soin classique (non classée).

Les manipulations à risque étaient :

- un contact du bout de la seringue de 3 secondes avec des doigts non-gantés et non-décontaminés ;
- un contact du bout de la seringue de 3 secondes avec un objet de l'environnement direct de préparation (table, plateau, etc...) ;
- l'introduction de l'air ambiant dans la seringue ;
- une exposition à l'air libre de la seringue sans bouchon pendant 10 minutes.

Pour chaque combinaison entre environnement et manipulation, 100 seringues ont été remplies.

Pour chaque préparation, 5 mL de bouillon ont été prélevés dans une bouteille de 100 mL, avec une seringue de 10 mL.

Après application des conditions décrites ci-dessus, les seringues ont été incubées pendant 7 jours à 25 ± 1 °C et 7 autres jours à 32 ± 0.2 °C.

A la fin de la période d'incubation, l'analyse des seringues s'est effectuée directement à la lumière incandescente.

Le critère de positivité a été, toute turbidité ou présence de particules visibles dans la solution.

Un test de Fisher a été utilisé pour l'analyse statistique entre les types de manipulations à risque et entre les différents environnements.

Le degré de contamination de chaque environnement de préparation a été mesuré à l'aide de deux techniques :

- l'application, sur les surfaces environnant la préparation, de plaques de contact à l'agar ;
- l'utilisation d'un compteur de particules automatique fonctionnant durant toute la période de préparation des seringues.

2.6.3 Résultats

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 10 et Tableau 11).

Parmi les 1500 seringues préparées dans trois environnements différents, aucune seringue produite dans la salle blanche ne contenait de micro-organismes. Par contre, 6% de celles préparées dans le sas d'anesthésie, et 16% dans l'unité de soin étaient contaminés ($p < 0,0001$).

Concernant les manipulations à risque, seules les seringues touchées par leur bout avec un objet ou les doigts montrent des taux de contaminations significatifs ($p < 0,0001$).

Tableau 10 : Taux de contamination de seringue par environnement et types de manipulations

Environnement	Simple remplissage	Aspiration d'air dans la seringue	Seringue avec bout à l'air libre	Bout de la seringue touche les doigts	Bout de la seringue touche un objet	Total de seringues contaminées en %
Salle Blanche (classe A)	0	0	0	0	0	0
Bloc opératoire	0	0	1	24	3	6
Unité de soin	0	0	1	10	67	16
Total (%)	0	0	1	11	23	7

N=nombre de seringues =1500

Tableau 11 : Contamination particulaire et microbiologique par environnement

Environnement	Moyenne \pm écart-type Nbre Particules/m ³ (N = 8 par site)		Moyenne \pm écart-type Nbre Colony-Forming Units/plaque (25 cm ²) (N= 20 plaques par site)
	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$	
Salle blanche	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Sas d'anesthésie	56,626 \pm 17, 173	2,908 \pm 673	2 \pm 5
Unité de soins	1,644,537 \pm 62, 466	16,430 \pm 19, 541	10 \pm 5

N=nombre d'objet

2.6.4 Conclusions

Un environnement contrôlé, comme la salle blanche a un effet indiscutable sur la contamination microbiologique.

L'effet du sas d'anesthésie qui est également un environnement contrôlé apporte une diminution des contaminations par rapport à l'environnement de l'unité de soin qui est le plus chargé en particules et donc en potentielles contaminations (les particules transportent les microbes).

Des taux élevés de contamination microbiologique sont retrouvés dans les cas où le bout de la seringue touche des surfaces non stériles (doigts ou objets de l'environnement). En revanche, un faible taux de contamination est associé avec l'exposition de ces seringues à l'air ou lors d'aspiration de l'air à l'intérieur de la seringue.

2.7 Mise au point de deux seringues prêtes à l'emploi (CIVAS) de kétamine et de suxamethonium

2.7.1 But

L'élaboration de médicaments conditionnés en seringues prêtes à l'emploi, fabriqués dans une structure répondant aux exigences des bonnes pratiques de fabrication, est une réponse pertinente à l'ensemble des risques mis en évidence dans les études composant ce travail. Ainsi, les risques de contamination (particulaire et microbiologique) et le risque de mauvaise dilution ou de mauvaise sélection de spécialité pendant la préparation sont écartés avec l'utilisation d'une seringue prête à l'emploi. Du fait de l'amélioration de l'étiquetage et du conditionnement du produit, le risque de confusion entre deux seringues lors de l'administration est également diminué.

Ces seringues déjà préparées diminuent le travail des soignants et réduisent les coûts pour les unités de soins, car elles ne doivent pas être préparées à l'avance et ensuite jetées en cas de non-utilisation (majorité des cas pour le suxamethonium).

Bien évidemment, l'élaboration de ces médicaments en forme prête à l'emploi est une démarche relativement coûteuse en temps et en ressources. C'est pourquoi, il est indispensable de bien sélectionner les molécules candidates.

La kétamine à visée antalgique a été sélectionnée comme candidate, car plusieurs cas de dilution inappropriée ont été recensés en salle de réveil de notre établissement, menant parfois à des conséquences graves (réintubation).

La principale raison qui a mené à ces événements indésirables était la dilution de 10 fois pour préparer la kétamine depuis la forme usuellement utilisée en anesthésie générale, en une forme indiquée pour l'antalgie post-opératoire.

Un facteur favorisant cette erreur est le fait que l'utilisation de cette molécule en antalgie est plutôt rare et que les soignants, par manque d'habitude, confondent le mode de préparation de la kétamine pour l'antalgie avec celui de l'indication principale de la kétamine, l'anesthésie générale.

Le suxaméthonium [177, 232-234] est une molécule utilisée dans un contexte d'intubation en urgence, impliquant de fait une mise à disposition immédiate (= prête à être injectée) du médicament et une préparation irréprochable du point de vue de la qualité.

Actuellement, cette molécule doit être préparée par précaution avant la plupart des anesthésies générales et, comme les cas d'urgence sont rares, ces préparations sont la plupart du temps jetées. Ceci génère des pertes inutiles en termes de temps investi et de pertes financières. Le fait que cette molécule soit souvent citée dans la littérature comme un des médicaments les plus impliqués dans les erreurs médicamenteuses en anesthésie (voir 1.3.4.3.7.2) est un argument de plus en faveur de la mise en forme prête à l'emploi.

2.7.2 Méthode

Pour s'assurer de la stabilité de ces deux médicaments dans leurs conditionnements finaux, il est essentiel de mener une étude de stabilité sur une grande période.

Plus le médicament est stable longtemps, plus il est approprié pour une industrialisation de sa production hospitalière.

Une telle étude se déroule en général sur 1an et évalue la stabilité du médicament dans son conditionnement final (la seringue) par l'intermédiaire de 5 paramètres :

- Le dosage : pour mettre en évidence la dégradation du principe actif au cours du temps et la présence de produits de dégradation ;
- La stérilité : pour s'assurer que le conditionnement final conserve sa stérilité tout le long de l'étude ;
- Les endotoxines : également pour s'assurer de la stérilité et de l'imperméabilité du conditionnement ;
- Les particules : pour mettre en évidence un relargage du conditionnement ou une précipitation des composants de la solution (principe actif, diluant) ;
- Le pH : pour mettre en évidence des changements apparaissant au cours du temps dans la solution (par exemple production de produits de dégradation).

Le point clé d'une étude de stabilité est la disponibilité d'une méthode analytique validée, qui est utilisée pour déterminer la dégradation du produit tout le long de l'étude de stabilité. L'électrophorèse capillaire a été la méthode analytique sélectionnée pour la quantification des principes actifs et de leurs produits de dégradation. En effet, cette méthode séparative s'applique bien au contrôle qualité des formulations pharmaceutiques [235].

La mise au point des formules (Tableau 12) de ces deux molécules a dû tenir compte de la dose usuelle administrable pour un bolus adulte mais également d'un volume et d'une dilution adéquate pour l'administration de bolus en pédiatrie.

Tableau 12 : Formules des deux seringues prête à l'emploi

Forme prête à l'emploi	Formule
CIVAS de kétamine	1 mg/mL dans 10mL de NaCl 0.9%
CIVAS de suxamethonium	10 mg/mL dans 10mL de NaCl 0.9%

Pour chacune de ces molécules, l'étude de stabilité s'est déroulée sur un même lot, divisé en trois groupes correspondant à trois températures distinctes, 4, 25 et 40 °C. Le fait d'utiliser trois températures différentes a permis de mieux caractériser le profil de stabilité des molécules et a permis de choisir la température de conservation la plus adéquate.

2.7.2.1 Méthode pour la forme prête à l'emploi de kétamine

Concernant la kétamine, la méthode analytique a totalement été mise au point par l'auteur de ce travail (Tableau 13, Tableau 14).

Tableau 13 : Paramètres principaux pour la méthode d'analyse du CIVAS de kétamine par électrophorèse capillaire

Paramètres	Conditions
Capillaire	Silice fondue de 50 µm de diamètre interne et 48.5 cm de long
Conditionnement du capillaire avec BGE avant une analyse	Application d'une pression de 1 bar pendant 2 min
Injection de l'analyte	Application d'une pression de 50 mbars pendant 5 s
Conditions de séparation	Application d'une tension positive (détection cathodique) de 30 kV (rampe de 0 à 30 kV en 30 s) Température 25C°
Détection UV	200 nm

Tableau 14 : Paramètres de validation de la méthode de dosage de la kétamine par électrophorèse capillaire

	Résultats pour la kétamine
Coefficient de corrélation (R²) FR et PA	0.997/0.998
Recouvrement et intervalle de confiance	99.40 ±0.69%
Précision intra-jour	CV =0.60%
Précision inter-jour	CV =1.97%

PA = principe actif seul FR = forme reconstituée CV = coefficient de variation

2.7.2.2 Méthode pour la forme prête à l'emploi de suxamethonium

Pour le suxamethonium, la méthode analytique choisie a été développée et validée préalablement par une autre doctorante du service [236].

2.7.3 Résultats

2.7.3.1 Résultats pour la kétamine

Les figures et tableau ci-dessous (Tableau 15, Figure 44, Figure 45) montrent l'évolution des paramètres de la kétamine aux différentes températures au cours du temps.

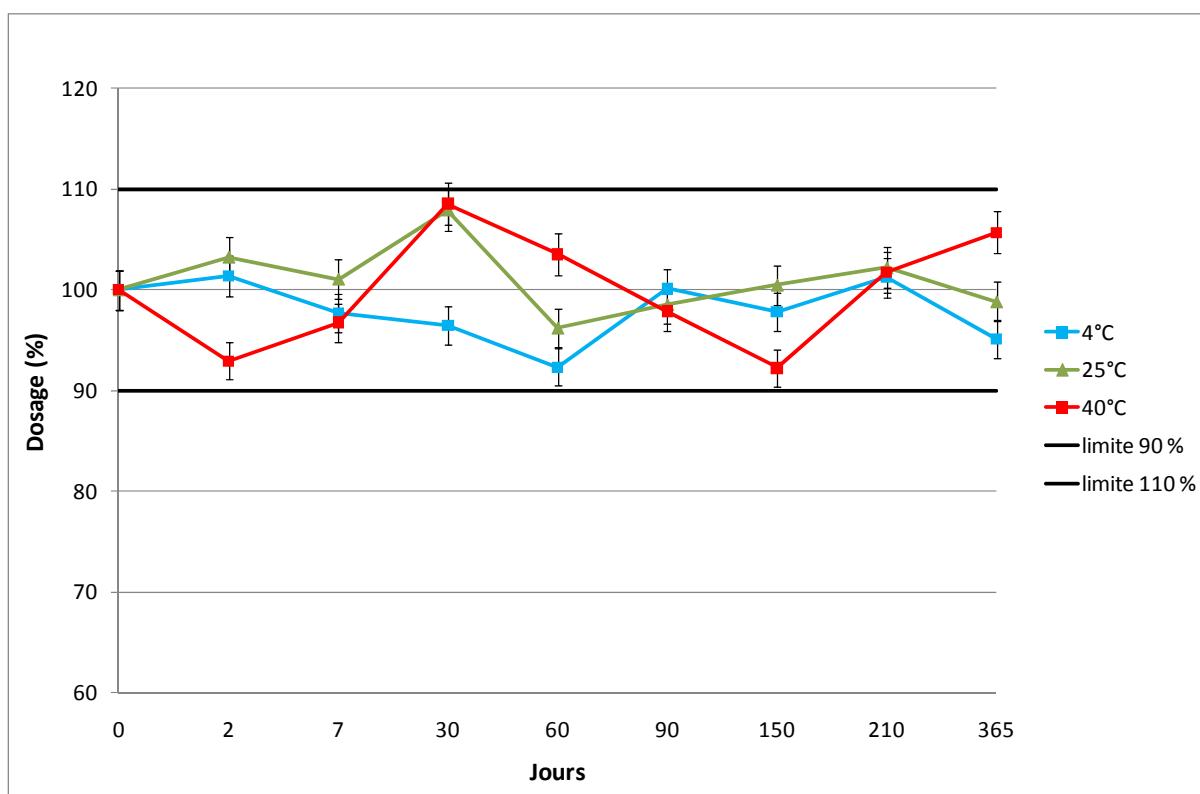


Figure 44 : Concentration de la kétamine dans les seringues CIVAS à différentes températures au cours du temps

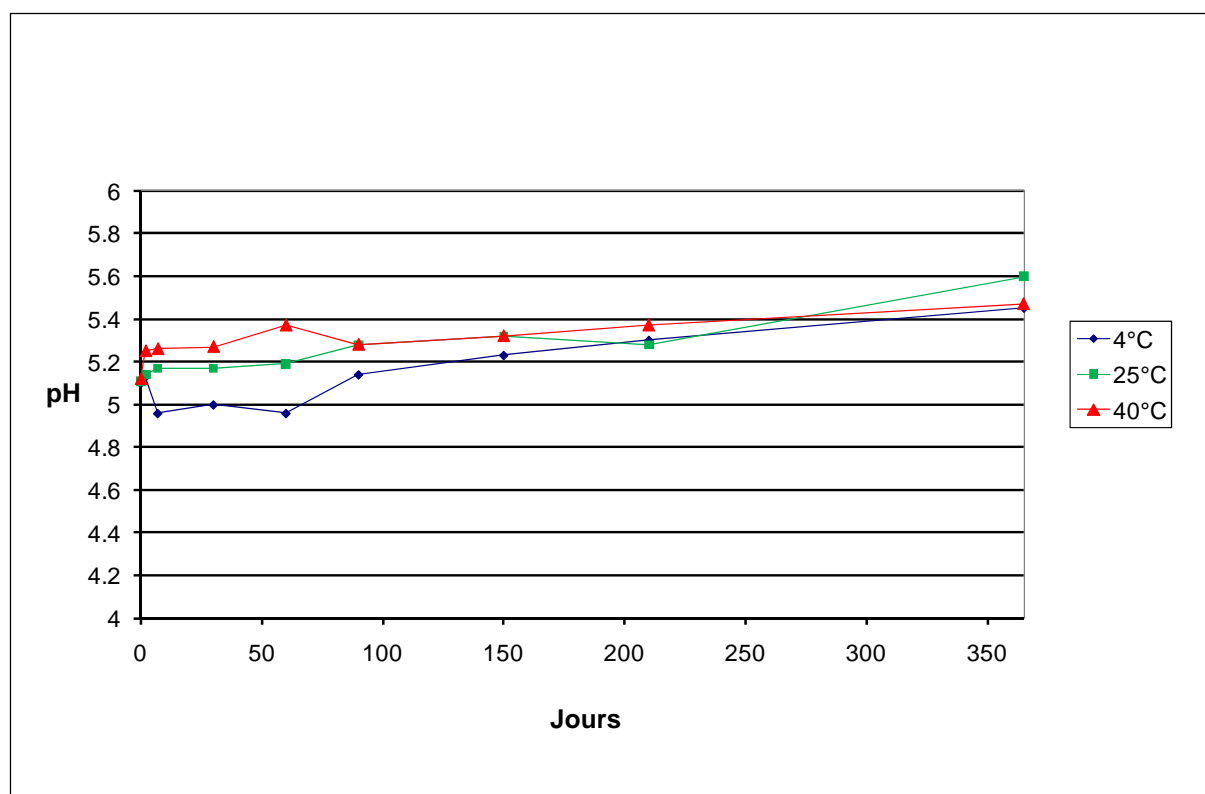


Figure 45 : Evolution du pH du CIVAS de kétamine au cours du temps

Tableau 15 : Résultats du comptage particulaire pour le CIVAS de kétamine (chaque point est la moyenne de 3 mesures)

Jours	4°C		25°C		40°C	
	Nb part \geq 10 μ m/10mL	Nb part \geq 25 μ m/10mL	Nb part \geq 10 μ m/10mL	Nb part \geq 25 μ m/10mL	Nb part \geq 10 μ m/10mL	Nb part \geq 25 μ m/10mL
0	5.1	0.2	3.2	0.7	2.2	0.7
2	2.3	0.7	0.3	0	15.3	0
7	10	0	6.7	0.2	21	0.1
15	33.5	0	20	0	27	0.5
30	6.7	0.7	0.7	0	2.7	0.7
60	1.7	0	3.3	0	1.7	0
150	1.2	0	0	0	0	0
210	4.4	0	13.3	2	0.7	0
365	4.6	0.3	0.7	0	8	1

Concernant la stérilité et la teneur en endotoxines, tous les tests se sont montrés négatifs pour les 3 températures considérées à tous les temps testés.

2.7.3.2 Résultats pour le suxamethonium

Les figures et tableau ci-dessous (Figure 46, Figure 47, Tableau 16) montrent l'évolution des paramètres du suxamethonium à différentes températures au cours du temps.

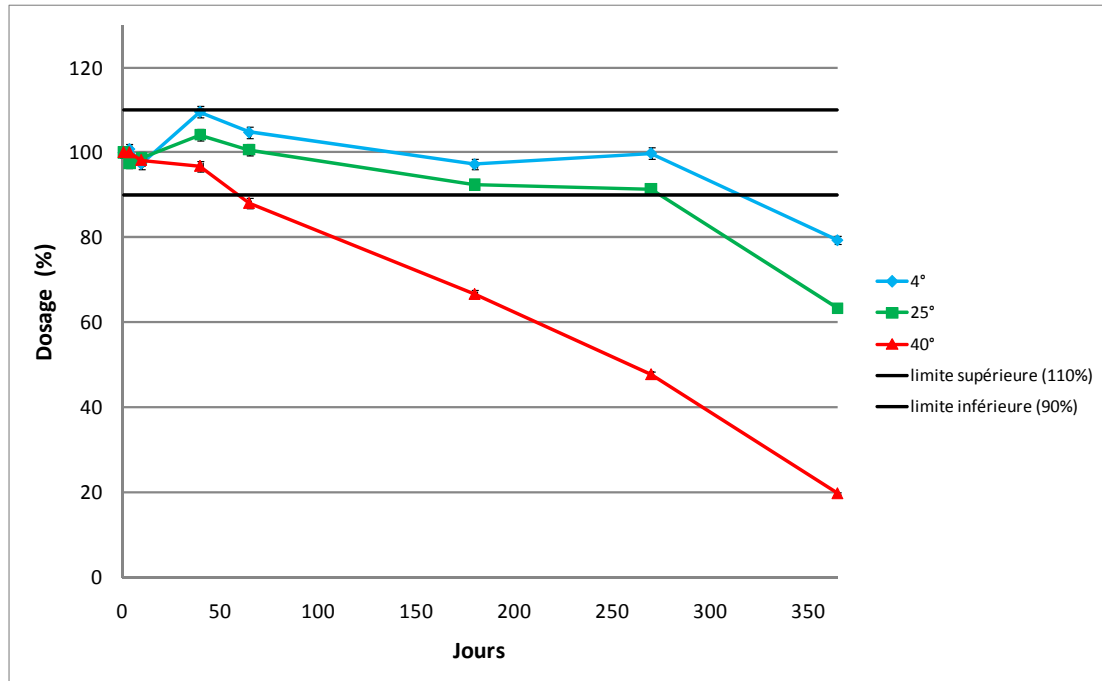


Figure 46 : Dosage de la solution du CIVAS de suxamethonium au cours du temps

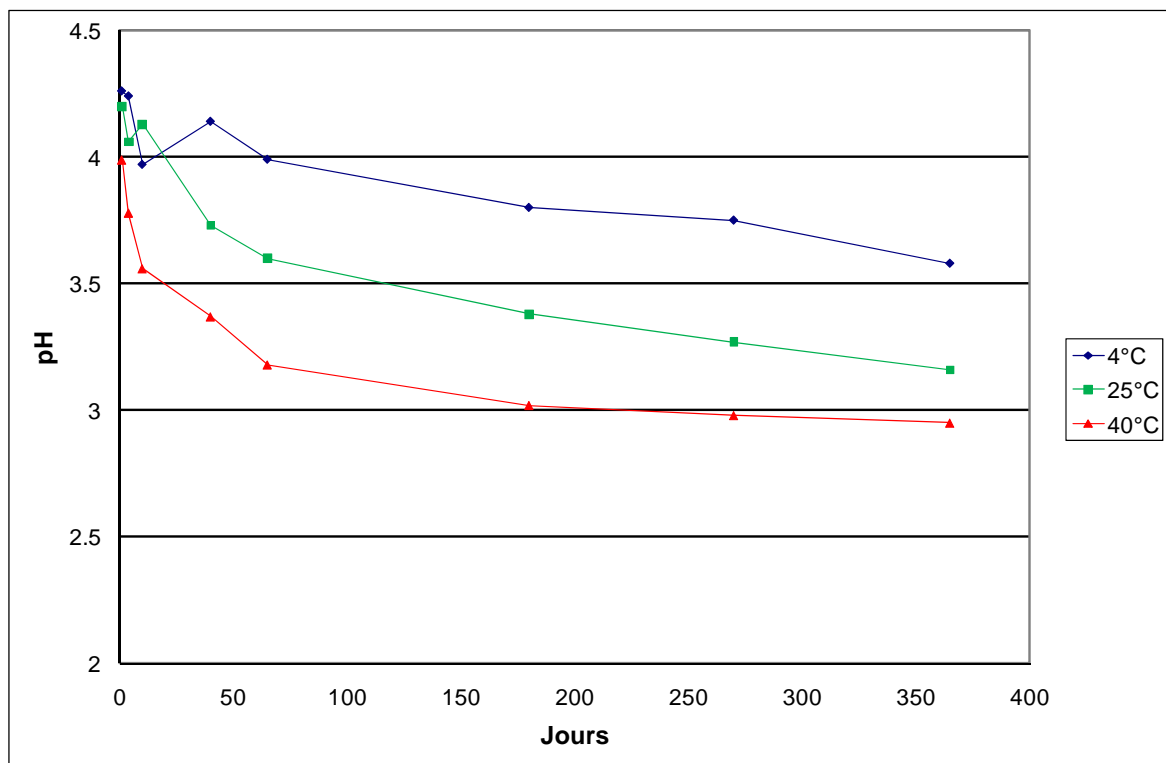


Figure 47 : pH de la solution de CIVAS de suxamethonium au cours du temps

Tableau 16 : particules de la solution de CIVAS de suxamethonium au cours du temps (chaque point est la moyenne de 3 mesures)

Jours	4°C		25°C		40°C	
	Nb part \geq 10 μ m/10mL	Nb part \geq 25 μ m/10mL	Nb part \geq 10 μ m/10mL	Nb part \geq 25 μ m/10mL	Nb part \geq 10 μ m/10mL	Nb part \geq 25 μ m/10mL
1	120	10	40	0	30	0
7	210	0	160	0	60	10
15	0	0	20	0	40	0
60	0	0	230	0	2040	0
141	200	120	1440	280	4210	70
180	0	300	220	280	1200	390
270	0	0	0	0	0	0
365	0	0	0	0	0	0

Concernant la stérilité et la teneur en endotoxines, tous les tests se sont montrés négatifs pour les 3 températures considérées à tous les temps testés.

2.7.4 Conclusion

Au vu des paramètres testés, la stabilité de la kétamine et du suxamethonium conditionnés en seringue prête à l'emploi est de respectivement 1 an à température ambiante et 9 mois au frigo.

Le CIVAS de kétamine est très stable, car il reste dans les limites des 10% même dans les conditions de dégradation des 40°C.

Le CIVAS de suxamethonium est en revanche moins stable, car il reste dans les limites des 10% que pendant 9 mois. De plus, même si la solution reste dans la limite, à 25°C, un pic de produit de dégradation (choline) apparaît à 9 mois (voir 6). C'est la raison qui motive le choix d'une stabilité à 9 mois au frigo. Toutefois, comme le paramètre de stabilité le plus important, le dosage est dans les limites de la pharmacopée, même si ce CIVAS est sorti pendant une période relativement courte à température ambiante, ce qui est usuel notamment pendant les opérations, sa date de péremption n'en sera pas affectée.

Ces deux seringues prêtes à l'emploi sont maintenant disponibles pour l'anesthésiologie et présentent des stabilités suffisantes pour pouvoir répondre de manière optimale aux besoins de ce service, tout en garantissant une production efficiente par grands lots.

Ces deux formes prêtes à l'emploi sont une réponse très efficace aux risques inhérents à toutes préparations de médicaments en anesthésiologie. Ce type de démarche améliore globalement la sécurité et la qualité de l'utilisation des médicaments en anesthésiologie.

2.8 Compatibilité physique de l'émulsion de propofol avec 32 médicaments

2.8.1 But

Le propofol est un médicament lipophile formulé sous forme d'une émulsion injectable lipidique huile dans eau. L'administration parentérale concomitante (dite en Y) de médicaments avec le propofol induit un risque de rupture de l'émulsion, nommée alors incompatibilité avec le propofol et le médicament en question.

La rupture de l'émulsion permet aux mini globules de s'agréger ensemble et d'ainsi produire des plus grandes gouttelettes lipidiques. Celles-ci lors de l'administration du propofol aux patients sont à risque de produire des embolies. C'est pour évaluer quels médicaments sont à risque de produire ce phénomène avec le propofol que la compatibilité physique de l'émulsion de propofol a été testée avec 32 médicaments communément utilisés avec cet inducteur anesthésique.

2.8.2 Méthode

Des médicaments couramment utilisés en anesthésiologie ont été sélectionnés pour être testés en mélange avec le propofol (Disoprivan®).

Pour tester les incompatibilités, les échantillons analysés étaient préparés en un mélange statique de rapport 1 :1 en volume entre le propofol et les médicaments testés (à concentrations usuelles). Les échantillons ont été analysés à 0, 60 et 120 min.

L'évaluation de la compatibilité s'est faite par quatre méthodes complémentaires :

- la granulométrie de l'émulsion analysée avec un Master-sizer S (n=10/médicaments) ;
- le potentiel zeta mesuré avec un Zetasizer 3000HS (n = 10/ médicaments) ;
- le pH déterminé avec un pHmètre (n = 3/ médicaments) ;
- l'aspect visuel observé au microscope optique (n = 3/ médicaments).

n= le nombre d'échantillons testés

Un système de notation a été élaboré pour classer les médicaments testés en 4 catégories en fonction des résultats obtenus pour chaque médicament dans les 4 types d'évaluations:

- compatible
- probablement compatible
- probablement incompatible
- incompatible

Chaque évaluation donnait un nombre maximal de points (10 pour la taille des globules et le potentiel zeta et 3 pour le pH et l'aspect visuel) se rapportant à leur capacité de rendre compte de la rupture de l'émulsion. Le nombre de points correspondait au nombre d'échantillons dans lesquels un changement a été observé. Les changements dans les émulsions étaient qualifiés comme tel, à chaque fois en comparaison au propofol seul, et si les critères résumés dans le Tableau 17 étaient vérifiés:

Tableau 17 : Critère d'incompatibilité avec l'émulsion de propofol

TECHNIQUE	CRITERE	COMMENTAIRES
Granulométrie	Quantité de globules de taille > 5 µm	Il faut au moins 1% de différence de ces globules de taille > 5 µm par rapport au propofol seul.
Potentiel Zéta	> -25 mV	Le potentiel zéta positif ou neutre favorise la coalescence
pH	< 3.5	Cette valeur est le pH moyen de déstabilisation des charges électriques de l'émulgateur (lécithine) de l'émulsion
Microscopie	Présence de globules de grande taille : nombre >1	Signes visuelles évidents de rupture de l'émulsion

En parallèle, une courbe de titrage de l'émulsion de propofol par rapport au pH, évaluant tout le long de la titration, à la fois les changements dans le potentiel zéta et dans la granulométrie de l'émulsion, a été menée sur un Zetasizer nano ZS pour déterminer la sensibilité de l'émulsion de propofol au regard d'une variation de pH.

2.8.3 Résultats

Sur les 32 médicaments testés, 8 ont été déclarés incompatibles avec le propofol, 11 probablement incompatibles, 8 probablement compatibles, et 5 compatibles (Figure 48).

	Firme et numéro de lot	Microscopie	pH	Potentiel Zeta	Taille globules	Note Total
Médicament incompatible						
Amikacine 50mg/ml	6F13104-03/09 Bristol-Myers Squibb SA, 6340 Baar	3	0	10	10	20
CaCl2 75mg/ml	PDS/7-684-02/10 Pharmacy of University hospital of Geneva	3	0	10	10	23
Gentamycin 60mg/1,5ml	6AMKCO1A01 ESSEX Chemie AG, 6000 Luzern	2	0	10	10	22
HCl 72,5 mg/ml	4024296-12/06 B/Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen	2	3	10	10	25
MgSO4 100mg/ml	A04075-07/08 Dr. G. Bichsel, 3800 Interlaken	1	0	10	10	21
MgSO4 500mg/ml	A05065-06/08 Dr. G. Bichsel, 3800 Interlaken	3	0	10	10	23
Vancomycin 50mg/ml	4042611H-11/08 Sandoz Pharmaceuticals AG, 6312 Cham	3	3	10	10	26
Dopamin 25mg/ml	07008-03/09 SINTETICA S.A., 6850 Mendrisio	1	3	0	10	14
Médicament probablement incompatible						
Adrenalin 1mg/ml	A01117-11/09 Dr. G. Bichsel, 3800 Interlaken	0	3	0	7	10
Ciprofloxacine 2mg/ml	KP045E2-05/10Bayer (Schw eiz) AG, Zürich	1	0	0	10	11
Dobutamin 5mg/ml	W28-12/08 Fresenius Kabi (Schw eiz) AG, 6731 Stans	1	3	0	7	11
Lidocain 20mg/ml	FE256-05/07 AstraZeneca, 6301 Zug	1	0	0	6	7
Phénytoïn 50mg/ml	435057-07/09 Desitin Pharma GmbH, 4410 Liestal	1	0	0	8	9
Suxamétoïnium 50mg/ml	10390633-09/09 Nycomed Pharma AG, 8600 Dübendorf	0	0	8	3	11
Vecuronium 2mg/ml	204964-03/09 Organon AG, 8808 Pfäffikon SZ.	2	0	0	5	7
Ganciclovir 50mg/1ml	B1434B01-02/11 Roche Pharma (Suisse) SA, 4153 Reinach	0	0	0	6	6
Metronidazole 5mg/ml	PDS/6-1144- 09/09 Pharmacy of University hospital of Geneva	0	0	0	5	5
Midazolam 5mg/5ml	F0111-06/09 Roche Pharma (Suisse) SA, 4153 Reinach	0	0	0	5	5
Médicament probablement compatible						
Atropin 1mg/ml	4016/5-06/10 Amino ag, 5432 Neuenhof	0	0	2	2	4
Ceftriaxon 50mg/ml	B1699-12/10 Roche Pharma (Suisse) SA, 4153 Reinach	0	0	0	2	2
Ephedrin HCL 10mg/ml	A11038 -03/11 Dr. G. Bichsel, 3800 Interlaken	0	0	0	1	1
Flucoxacillin 50mg/ml	70187-05/07 GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee	0	0	0	1	1
Meropenem 50mg/ml	1A06K13-1-09/10 AstraZeneca AG, 6301 Zug	0	0	0	1	1
Nitroglycerin 1mg/ml	5055502-02/11SCHWARZ PHARMA AG, 4142 Münchenstein	0	0	0	1	1
Phényléphrin HCL 10mg/ml	A09087-08/08 Dr. G. Bichsel, 3800 Interlaken	0	0	0	2	2
Thiopental 50mg/ml	48436TF01-12/09 Ospedala ag, Hünenberg.	0	0	0	3	3
Triméthoprim/sulfaméthoxazol 400/80mg/5ml	F0068-03/12Roche Pharma (Schw eiz) AG, 4153 Reinach	0	0	1	0	1
Médicament compatible						
Amoxicilline/Acide clavulanic 1,2g/20ml	79923-07/09 GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee	0	0	0	0	0
Water for injection	A05063-02/10 Dr. G. Bichsel, 3800 Interlaken	0	0	0	0	0
Fentanyl 50ug/ml	07096-05/10 SINTETICA S.A., 6850 Mendrisio	0	0	0	0	0
Furosemid 40mg/4ml	E110-01/10 Aventis Pharma AG, 8048 Zürich	0	0	0	0	0
Noradrenalin 1mg/ml	07170-11/09 SINTETICA S.A., 6850 Mendrisio	0	0	0	0	0

Figure 48: Résultats globaux et notation du type d'(in)compatibilité avec l'émulsion de propofol

Le point d'inflexion de la courbe de titration de pH du propofol se situe à 2.58 (Figure 49).

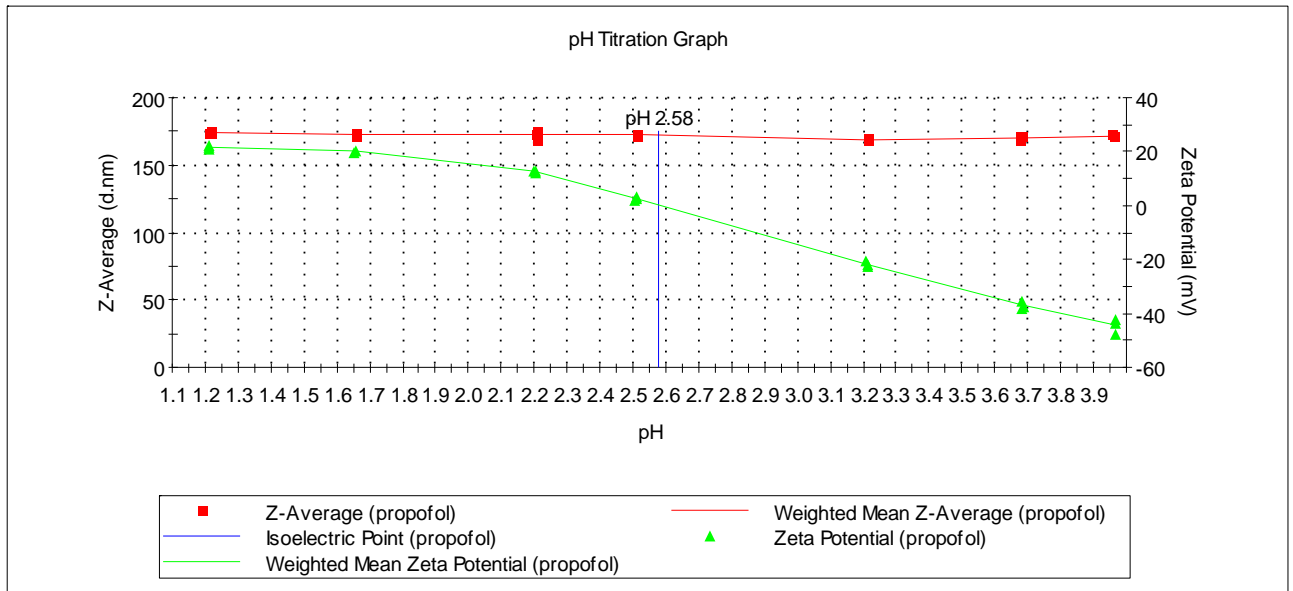


Figure 49 : Graphique de la titration du propofol par le pH et point isoelectrique

2.8.4 Conclusions

Cette étude a investigué la compatibilité de l'émulsion de propofol (Disoprivan®) pendant 120 minutes avec un grand nombre de médicaments fréquemment co-administrés, par le biais de quatre paramètres complémentaires.

Parmi les 32 médicaments étudiés, 8 ont été clairement incompatibles (amikacine 50 mg/mL, CaCl₂ 75mg/mL, Gentamicin 60mg/1.5mL, HCl 72,5 mg/mL, Dopamine 25mg/mL, MgSO₄ 100mg/mL, MgSO₄ 500mg/mL, Vancomycine 50 mg/mL) et 5 étaient clairement compatibles (Amoxicilline / Acide clavulanique 1.2 g, Fentanyl 50 µg/mL, Furosémide 40mg/4mL, noradrénaline 1 mg/mL, eau pour injection). Onze médicaments ont été classés comme probablement incompatibles et ne doivent pas être administrée conjointement avec du propofol, et neuf ont été jugées probablement compatibles et pourraient être combinés avec du propofol si aucune autre alternative n'existe ou si la situation clinique l'exige. Tous les médicaments avec un pH acide et plus particulièrement les médicaments ayant un pH inférieur à 2,58 sont à risque de rompre l'émulsion de propofol. Les recommandations issues de cette étude doivent être diffusées auprès des anesthésistes et appliquées dans leur pratique quotidienne, pour assurer une administration sûre de l'émulsion de propofol.

2.9 Conclusions et perspectives de la thèse

2.9.1 Conclusions

Ce travail portant sur les préparations des médicaments en anesthésiologie a débuté par un état des lieux dans les sas d'anesthésie, avec une mise en lumière d'un certain nombre de non-conformités en relation avec l'asepsie et les dilutions des médicaments.

De ce constat, plusieurs études ont été menées pour affiner et mieux comprendre l'impact de ces non-conformités sur la préparation de ces médicaments.

La première étude s'est attachée à déterminer le taux de contamination particulière et microbiologique des préparations préparées quotidiennement en anesthésiologie.

La deuxième étude a consisté à déterminer le dosage final de seringues préparées tous les jours dans cette spécialité médicale.

Du fait de la mise en évidence de pratiques à risque lors de l'audit, une troisième étude a cherché à évaluer l'impact que celles-ci pouvaient avoir sur la contamination microbienne des préparations effectuées par les anesthésistes.

Après la mise en évidence de différents types de risque, une solution a été apportée par le développement de seringues prêtes à l'emploi de stabilité suffisante pour répondre aux besoins de l'anesthésiologie.

En parallèle une étude a été menée sur le risque d'incompatibilité que pourrait présenter l'administration conjointe de médicaments avec l'émulsion de propofol.

L'ensemble de ce travail permet de relever les points suivants :

- pendant la préparation des médicaments des lacunes au niveau de l'asepsie ont été observées, avec des taux de fréquence conséquents (jusqu'à 90 %)
- la préparation des médicaments est également à risque au niveau des erreurs de sélection et de dilution des médicaments, ceci en raison de l'absence de protocole pendant les préparations (100% des cas), des étiquettes appliquées après la préparation des médicaments (50% des cas) et de différences de volumes observées dans certaines seringues préparées (50% des cas)
- les préparations en anesthésiologie sont contaminées par des microbes à la hauteur de 0,5 % et par des particules dans un tiers des cas (mais avec des tailles et en nombre conformes à la Pharmacopée Européenne)
- le dosage de 71 % des préparations préparées par les anesthésistes sont dans les limites des 10 % (par rapport à la concentration cible) exigés par la Pharmacopée Européenne, sur les 29 % restants 4 % présentent le double de concentration par rapport à la concentration cible
- les manipulations à risque de contamination lors de la préparation des médicaments sont : le fait de toucher le bout de la seringue, avec un objet ou, avec les doigts de la personne qui prépare
- les environnements contrôlés (salle blanche, sas d'anesthésie) présentent moins de risques pour préparer des médicaments (au niveau de la contamination microbienne)
- la stabilité de la seringue de kétamine prête à l'emploi est de 1 année à température ambiante et la stabilité de la seringue prête à l'emploi de suxamethonium est de 9 mois au frigo
- l'émulsion de propofol présente des incompatibilités physiques de type rupture d'émulsion avec 8 des 32 médicaments testés et est clairement compatible avec 5 des médicaments testés, le reste des médicaments étant classé dans les deux catégories intermédiaires : probablement compatibles, ou probablement incompatibles

2.9.2 Perspectives

Les perspectives de ce travail sont multiples, en voici quelques-unes :

- mener des analyses de risques de type AMDEC [237-239] ou HACCP [240] sur certaines parties critiques du processus médicamenteux en anesthésiologie
- structurer l'ensemble des risques sous forme d'arbre des pannes [241]
- implémenter des protocoles dans les lieux de préparation des médicaments avec une étude mesurant l'effet de cette action
- étudier la contamination d'autres types de préparation (plus rare à récolter) issue de l'anesthésiologie (comme des montages de seringues de propofol avec plusieurs tubulures pour les IRM pédiatriques)
- doser l'ensemble des médicaments préparés en anesthésiologie afin de détecter ceux qui sont le plus à risque d'entraîner des erreurs de dosage
- identifier, étudier et développer d'autres préparations prêtes à l'emploi
- étudier l'impact pharmaco-économique des formes prêtes à l'emploi
- élaborer la mise au point d'une forme prête à l'emploi de propofol
- implémenter la technologie des codes-barres pour la préparation des médicaments en anesthésiologie et mettre en évidence la plus-value que cette technologie peut avoir
- étudier l'impact des facteurs sociaux, organisationnels et ergonomiques dans le processus médicamenteux pour détecter les défaillances actives
- mener une étude similaire à celle effectuée sur le propofol mais avec l'étomidate, le propofol 2 %, ou encore un propofol mis sur le marché par un autre fabricant
- mener une étude sur la partie administration des médicaments en anesthésiologie

3 Multifacet assessment of safety in drug preparation in anaesthesiology

PARTIE 3

**« Observation des pratiques de
préparation des médicaments en
anesthésiologie »**

Submitted to the Anesthesiology journal in January 2010

Multifacet assessment of safety in drug preparation in anaesthesiology

Cyril Stucki ^{1,2}, Anna-Maria Sautter, PhD ¹, Adriana Wolff MD ³, Sandrine Fleury-Souverain PhD¹, Pascal Bonnabry, PhD ^{1,2}

Authors

¹Pharmacy, University Hospitals of Geneva, Switzerland

²School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland

³Service of Anaesthesiology, University Hospitals of Geneva, Switzerland

Address for correspondence:

Cyril Stucki

Pharmacy

University Hospitals of Geneva

Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4

CH-1211 Geneva 14

Switzerland

Tél: + 41 22 382 39 80

Fax: + 41 22 382 39 40

E-mail: cyril.stucki@hcuge.ch

Internet: <http://pharmacie.hug-ge.ch>

In anaesthesiology, syringes are prepared by staff, thereby causing a risk of preparation error and microbial or particle contamination. To understand the potential impact of these risks, it is useful to qualitatively and quantitatively assess their incidence during the drug preparation process. Based on the result, corrective measures can be implemented to improve the safety.

ABSTRACT

Background

The use of intravenous drugs in anaesthesiology is associated with critical risks, such as wrong drug, wrong dosage and microbial contamination. Many intravenous therapies are prepared in advance, anticipating the need for an urgent administration during operation. Following stringent guidelines for drug preparation can help reduce the risk of error, but they are not generally observed in all hospitals.

Objective

The objective of this study is to assess the safety of intravenous drug preparation in anaesthesiology, by auditing the global procedure as well as analysing the quality of prepared syringes.

Methods

An observational audit method, based on a 20-point checklist, was formulated to provide the most reliable data. The observer was present in the operating room during the preparation of drugs. Among others, points observed were related to asepsis and to the risk of wrong drugs/dosage errors. Unused syringes were collected and analysed for their sterility (sterility test) and particle contamination (microscopic determination method). The quantification of drug content was carried out in four drugs (fentanyl, thiopental, atracurium and lidocaine) using validated UV-vis method.

Results

The audit highlighted some measures systematically applied during the preparation of drugs such as the use of clothes for operations rooms. On the other hand, several procedures were rarely executed such as the use of gloves or hands disinfection. The protocol to guide the preparation was never observed. The labelling of the syringe after the preparation or air drawn up into the syringe to adjust volumes was observed in approximately 50% of the cases. In 828 preparations tested for sterility, 4 (0.5%) were found to be contaminated. Twenty-nine percent of the 133 preparations tested for particle contamination were positive, but values never exceeded the pharmacopoeia limits. Five-hundred syringes were quantitatively analysed: 150 fentanyl, 150 atracurium, 150 lidocaine and 50 thiopental. Globally, 71% of the preparations were in the range of $\pm 10\%$ of the targeted concentration, 11% in $\pm 10-20\%$, 10% in $\pm 20-50\%$, 4% in $\pm 50-100\%$ and 4% out of $\pm 100\%$ (considered as an error). The highest discrepancy was found in two syringes, with a fentanyl content of 640%.

Conclusion

This multifaceted study allowed for a clear evaluation of the actual practices and a quantification of risks. Improvements could be implemented by associating the manufacturing of pre-filled ready-to-use syringes by the pharmacy under GMP conditions and the use of preparation protocol for intravenous drugs reconstituted in the anaesthesiology department.

KEY WORDS

anaesthesiology, drug preparation, medication error, microbiological contamination, particle contamination, intravenous drug

INTRODUCTION

A report of the Institute of Medicine suggested that at least 44,000 and perhaps as many as 98,000 Americans die each year in hospitals as a result of medical errors (1). Over 7000 lives are lost due to medication errors, defined as any preventable event that may cause, or lead to, inappropriate medication or patient harm while the medication is in the control of the health care professionals (2). The errors include prescribing, dispensing, preparing, medication administration error (MAE) and patient compliance errors. The process of preparing intravenous (IV) drugs is complex and therefore, errors can frequently occur. This may happen during the dissolution of lyophilised powder or during the dilution or fluid transfer from the original vial or ampoule into the final administration container (a syringe or an infusion bag). These preparation steps offer multiple opportunities for error, especially because they are mostly based on human reliability. Thirty years ago, Breckenridge investigated the preparation and administration of IV medication on hospital wards in the United Kingdom (UK) (3). In his report, lack of information and guidelines were emphasised, as well as inadequate prescription, which resulted in poor quality of care.

In anaesthesiology, intravenous therapies usually need to be prepared in advance before administration in the operating rooms. These rooms although equivalent to an ISO 8 class (4) and benefiting from filtered air and a positive pressure, cannot obviously be considered to be clean rooms. Therefore, this environment is potentially loaded with particles and microbes, and the practice of preparing intravenous drug in advance without aseptic conditions raises questions of drug contamination (5) (6). Such practice might adversely affect patient safety, especially when patients are immunodeficient (and when the germ is highly resistant, e.g. MRSA), when contaminated drugs have a high potential of growth (e.g. propofol, etomidate) or when the delay between the preparation and the administration is significant. Nosocomial bloodstream infections due to infusion therapy are known as an important cause of morbidity and mortality in hospital (7-10).

Most syringes, containing drugs for continuous intravenous administration, are prepared by using ampoules or vials and, when necessary, infusion fluids. Differences in preparation of syringes from ampoules compared to vials involve manipulations and the possibility of directly exposing the contents of the ampoule to environmental factors, like air or hands. During the preparation of drugs, anaesthetists break glass ampoules and can thus contaminate the preparation with foreign bodies. The literature confirms that glass contamination does occur on opening single-dose ampoules (11) and that intravenous administration of glass particles may lead to complications including pulmonary thrombi and micro-emboli (12-13), infusion phlebitis, end-organ granuloma formation and inflammation.

The drugs used during an operation are very powerful and act forcefully on the vital function of the body. To ensure patient safety, the right drug of right dose must be administered and therefore it is essential that no errors occur during the preparation, either on the active ingredient, or its quantity. In an experimental study, a 6.5% rate of error was determined during the preparation of syringes by anaesthetists, with dilution errors (3.4%) and selection errors (1.8%) being the major sources (14).

In anaesthesiology, lack of appropriate labelling is a frequent error (15-17) which can also lead to medication error (e.g. switches between two syringes).

All these data confirm the high risk of error during the preparation of drugs in anaesthesiology and support the need for a more accurate evaluation of the sources of problems during the preparation.

OBJECTIVE

The objective of this study is to assess the safety of intravenous drug preparation procedure in anaesthesiology, by means of three different experiments:

Audit of drug preparation practices by anaesthetists;

Analysis of the microbial and particulate contaminations of intravenous preparations;

Quantitative measurement of active ingredients in finished preparations.

METHODS

Audit of drug preparation practices

Data collection

The observational audit method was preferred over the self-report of medication errors or the questionnaire survey method as it has been shown to provide the most reliable data (17-20). The observations were made in the morning, just before the scheduled surgical operations. Data were collected by a single observer (CS), who was present in the operating theatre during the preparation of intravenous drugs. The observation was performed based on a pre-established 20-point checklist related to asepsis (Appendix 1), to the risks of errors (wrong doses/drugs) (Appendix 2) and to the quality and management (Appendix 3). The applied rule was not to interfere when a discrepancy from the good practice was detected unless it was the source of an adverse event.

Appendix 1: Audited points with regard to asepsis

Observed points	Comments
<i>Cap of syringe</i>	A sterile needle (with cap) is used to fill the syringe. The application of this needle on the tip of the syringe would be hazardous. The fingers can touch the tip of the syringe. This point is noted as leading to microbial contamination, typically when fingers are in contact of the syringe tip for a longer period (more than 5 seconds).
<i>Unpacking</i>	Needles and syringes should not be unpacked and left on the working place for a long time before being connected together. This might introduce particles or micro-organisms into the empty syringe. 20 seconds or more is considered as a risky unpacking.
<i>Syringe piston</i>	Syringe piston should not be touched on its whole body, especially when backward and forward motion occurs many times. A microbial contamination can take place and penetrate inside the syringe. Longer manipulation (20 seconds) of the whole body of the piston, followed by backward and forward motion is noted.
<i>Air draw up</i>	Several stages require contaminated air (contaminated environment) suction into the syringe, for example to remove air bubbles or to adjust volume. Only a volume of air more than half of the syringe total volume is noted on the checklist.
<i>Syringe disinfection</i>	Syringe disinfection at the end of the preparation is important because syringes are carried into the operating room where asepsis is applied.
<i>Hand disinfection</i>	Hands are known as the best vector of microbial contamination. Hand disinfection with a hydro-alcoholic solution is recommended before any aseptic procedure.
<i>Metallic tray disinfection</i>	Drugs are stored in a metal tray which should be disinfected, considering its use in the operating room (aseptic place).
<i>Working place disinfection</i>	To decrease the risks of contamination during drug preparation, working place should be disinfected.
<i>Clothes</i>	Non-conformities with usual cloth standards in operating room are noted.
<i>Cap</i>	Cap is required in the operating theatre. However, it is possible that several anaesthetists do not wear a cap for many reasons. Hair generates a large amount of particles. The use of a cap can reduce the overall microbial charge. When people prepared drugs without cap, it was noted.
<i>Face mask</i>	Mask can be worn on the mouth or on the neck. Particles generated from the mouth while talking or from beard are normally effectively retained by this device. The observer noted if the mask is not applied on the mouth during the preparation.
<i>Gloves</i>	Gloves reduce the contamination risks. The observer noted if anaesthetists wore (non-sterile) gloves or not.
<i>Syringe closed</i>	The use of needles as cap can raise some problems. Sometimes, because of clumsiness or of surliness this disconnection between the syringe and the needle can be observed. By this way it could increase the risks of contamination.

Appendix 2: Audited points with regard to wrong drugs and wrong doses

Observed points	Comments
<i>Protocol of preparation or SOP (standard operating procedure)</i>	Use of protocol or SOP during drug preparation are well known to improve the safety in anaesthesiology (15-16). The observer carries out two controls. First of all, he looks actively in the operating room for the presence of SOP. If not present, he asks a nurse if she knows the existence of such a protocol. If both results are negative, it is considered that there is no protocol.
<i>Disturbances</i>	Disturbances can lead to risks of errors in drug preparation. Talking during preparation, physical contact (which visibly disturbs the anaesthetist), noise (which visibly keeps the anaesthetist from focusing) are considered as disturbances and are notified.
<i>Labelling during the preparation</i>	Colour code labelling is a standard practice in our hospital. Label should be stuck on preparation before filling syringe with drugs. If the labelling is applied after drug preparation, errors could increase because it is very difficult to distinguish which syringe contains which drug.
<i>Air bubbles in drug preparations</i>	Air bubbles in the drug solution could imply embolism risks in patient's blood circulation. In addition, presence of bubbles allows us to appreciate the overall quality of drug preparation. The volume of air considered (visually) significant is 10% of the total syringe volume.
<i>Suitable volume of drug preparation</i>	Observations of right total volume are not relevant in case of a preparation without dilution. In other cases, it changes the dose. Differences > 10% of the considered volume are noted.

Appendix 3 : Audited points with regard to drug quality and management

Observed points	Comments
<i>Narcotic form</i>	Narcotic form filling is a mandatory administrative task for narcotic management. Sometimes this sheet is not adequately filled and in this case it must be noted.
<i>Narcotic safe</i>	Each operation theatre has a narcotic safe. This safe is opened only to take a narcotic drug for preparation. Observer noted if the safe is open for a long time (more than 20 minutes) before or after this period.

Data analysis

Data collected during observations were entered into a computer software spreadsheet application (Excel 2003). Frequency of conformity to good practice was determined for each observed point and a classification established.

Microbial and particulate contaminations of intravenous preparations

Sample collection

Samples analysed in this part of the study were unused intravenous preparations collected at the end of operations. Syringes and bags were picked every day during 8 months in every speciality of anaesthesiology. All the materials were checked for integrity and used syringes/bags or samples with an evidence of loss of asepsis (absence of caps) were excluded. All other syringes and bags were divided after each harvest into two sample groups. The first sample group comprising 80% of the selected sample was used for the microbial contamination analysis while the rest was used for the particle contamination analysis.

Microbial contamination :

The microbial contamination was assessed by a sterility test.

Broths

Two broths were used, according to specifications of the European Pharmacopoeia (EP) 6th Edition:

CASO broth (Tryptic Soy Broth Merck, Darmstadt, Germany). Suspend 30 g in 1 litre of demineralised water and autoclave (15 min at 121 °C); pH 7.3 ± 0.2 at 25°C.

THIO broth (Thioglycolate Broth Merck, Darmstadt, Germany). Suspend 29 g in 1 litre of demineralised water and autoclave (15 min at 121 °C); pH 7.1 ± 0.2 at 25°C.

Sterility test

The tests were performed according to a method developed and validated by our quality control laboratory (21). Tested syringes and bags were prepared with both THIO and CASO broths, incubated for 14 days at 32-35°C and 20-25°C, respectively. To avoid the bias of antimicrobial activity of drugs, filters were systematically rinsed with a 0.9% NaCl sterile solution in accordance with EP recommendation. Turbidity in broth was used as the criterion for bacterial contamination. When a positive growth was identified, it was confirmed by the presence of the microorganism species by our bacteriology laboratory.

Particle contamination:

Small volumes of solution prevented analysis by an automatic counter and therefore microscopic determination method described in the EP 6th edition was used. During the assay, precautions were taken to avoid an extrinsic contamination (artefact). The microscope was placed in a horizontal laminar airflow hood and the operator wore suitable clothes, sterile gloves, cap, face mask, and sterile water was used for rinsing filters.

The content of each syringe or bag was expelled onto individual filters (47 mm diameter, 0.22 µm GS type Millipore S.A. France) through a buchner funnel attached to the vacuum. Before the analysis, the filter was rinsed with 0.22 µm filtered particulate free water to avoid artefacts (e.g. salts and drug precipitations). Each filter was visually inspected under 10× and 60× optical magnifications. The acceptance limits were determined according to the specifications of the EP (for preparation < 100 mL, the limits are ≤ 3000 for particle size ≥10 µm and ≤ 300 for particle size ≥ 25 µm).

Quantitative measurement of active ingredients in finished preparations

Sample collection

Samples analysed in this part of the study were unused syringes of four test drugs collected at the end of operations. The selected drugs were fentanyl, thiopental, lidocaine and atracurium, which are common in anaesthesiology and are suitable for the validated UV-visible analysis. These drugs represent classic pharmacologic classes used during anaesthesia (narcotic analgesia, general anaesthetic, local anaesthetic, neuromuscular-blocking agent). Moreover, they cover different preparation techniques: fentanyl and atracurium require various dilutions to be used in adult or paediatric patients, lyophilised thiopental has to be reconstituted by addition of a saline solution and therefore diluted up to a suitable concentration, and lidocaine is a ready-to-use solution, requiring neither dilution nor fluid addition, but a simple withdrawal from the ampoule into the syringe.

Syringes were picked every day during 8 months in the different specialities of anaesthesiology including paediatric where many dilutions are applied. The preparations were stored at 4°C and analysed in a time interval excluding any degradation of active ingredients, according to preliminary drug stability studies

(7 days at ambient temperature for fentanyl, lidocaine and thiopental, and 4 days at ambient temperature for atracurium).

Syringes without label, those that were partially used, or stored for a period beyond the stipulated time were excluded.

Drug dosage

The dosage of the four drugs was validated by the UV-visible method (Table 1). For each active ingredient, the maximum wave length (λ_{max}) was determined according to the concentration of the analysed samples and the absorbance linearity domain. A solution of 0.9% NaCl was used as background for all drugs, as it constitutes their usual dilution media.

Table 1: Validation results for drugs analysed by UV-vis method

	Fentanyl citrate	Atracurium besilate	Thiopental sodium	Lidocaine hydrochlorid
Fixed wave length	207 nm	280 nm	299.4 nm	263 nm
Determination coefficients for std and rf (r^2)	0.995/0.997	0.998/0.996	0.988/0.989	0.988/0.990
Mean recovery and confidence interval*	99±6%	101±2%	101±4%	99±2%
Intra-day precision (CV) RSD	2.7%	0.7%	1.4%	1.2%
Day-to-day precision (CV)	3.0%	1.3%	2.0%	1.2%

Key: std: standard, rf: reconstituted formulation, r^2 : determination coefficients, CV: coefficient of variation

*($N = 15$, $t_{(0.05; N-1)} = 2.145$)

Data analysis

According to the pharmacopoeia recommendations, a deviation from the declared dosage up to 10% can be considered as acceptable. When a deviation >10% of the targeted concentration was measured, a dilution discrepancy or a wrong drug error was considered. It was assumed that dilution discrepancies up to ±100% of the targeted concentration were mostly due to an imprecision problem and to an error (e.g. wrong calculation, or dilution oversight) over this limit.

When discrepancies were > ±100% and considered as an error, the preparation was analysed a second time the next day to confirm the deviation and an UV spectra was recorded to ensure the drug identity.

RESULTS

Audit of drug preparation practices

Forty-four observation sessions were organised between January and May 2005. The average observation duration was 90 minutes. Observations were carried out in the main operation theatre (48%), in the emergency unit (23%), in paediatric (20%), gynaecology (16%) and urology departments (5%). For each observation session, an average of 5 drug preparations was observed.

The overall compliance rates to the 20 points are summarised in Figure 1. Results varied from 0 (use of a protocol related to drug preparation) to 100% (suitable clothes).

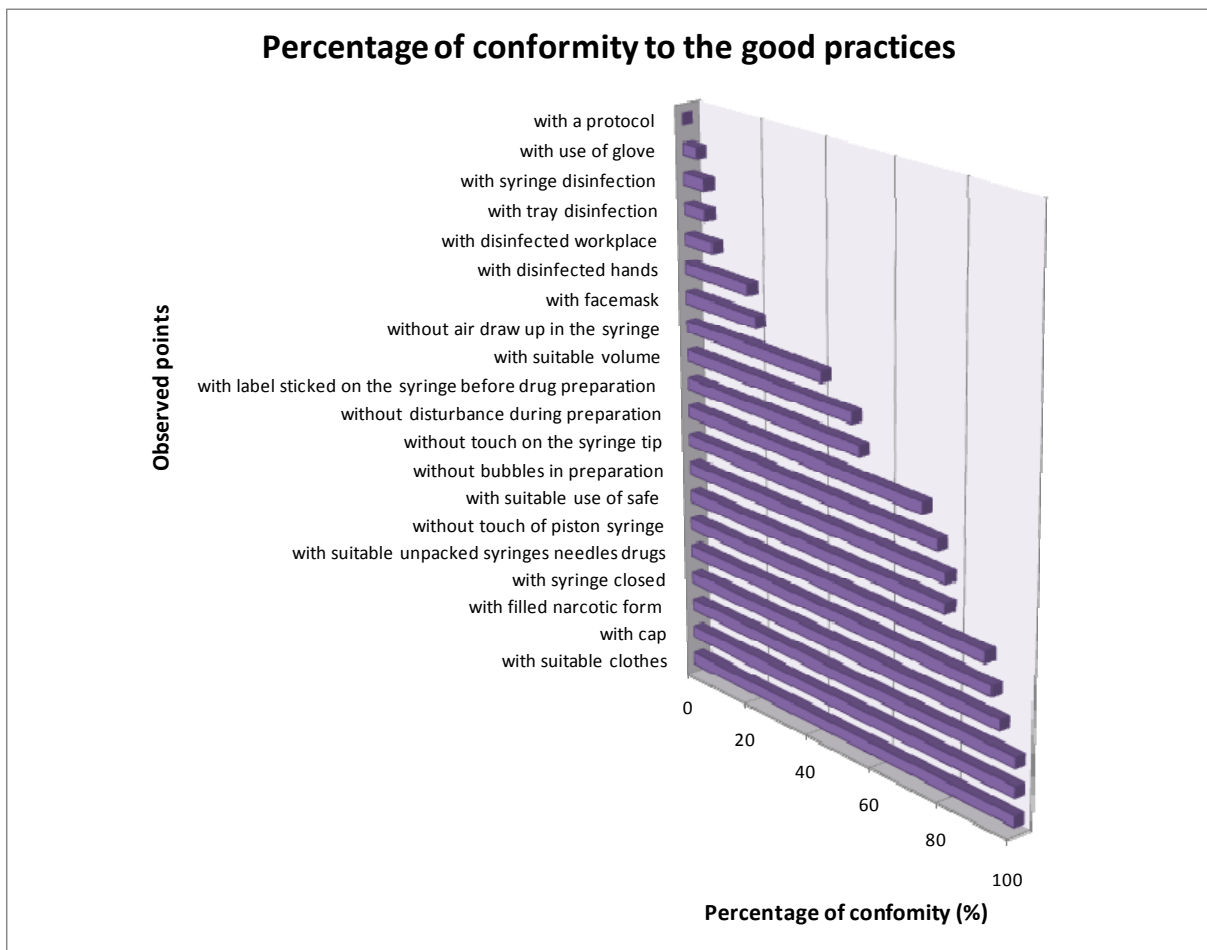


Figure 1: Audit of drug practices: percentage of conformity to the good practices (n=44)

Microbial and particulate contaminations of intravenous preparations

For the microbial contamination study, 828 preparations (93% syringes, 3% bags, 4% bags for intra-arterial administration) were assessed. They were collected in the main operating theatre (54%), in the emergency unit (24%), in gynaecology (11%), paediatrics (10%) and radiology units (1%).

Four samples (0.5%) were found to be contaminated with coagulase-negative staphylococci. Two of them were syringes of propofol, one was a syringe of atropine and the last was a syringe of fentanyl.

In the particulate contamination study, 133 preparations (94% syringes, 6% bags) were analysed. Particle content was found in 29% of the preparations, but all contamination rates were less than the limits specified in the EP.

Quantitative measurement of active ingredients in finished preparations

For the quantitative measurement of active ingredients, 500 syringes were collected from the main operating theatre (33%) and the paediatrics department (67%). The pool consisted of 150 syringes with four different concentrations of fentanyl (50, 25, 20, 10 µg/mL), 50 syringes with three different concentrations of thiopental (50, 25, 5 mg/mL), 150 syringes with three different concentrations of atracurium (5, 2.5, 1 mg/mL) and 150 syringes of the same concentration of lidocaine (10 mg/mL).

When results from all syringes were combined, a mean concentration of $114.3 \pm 65.4\%$ (mean \pm SD) of the targeted concentration was measured (Figure 2).

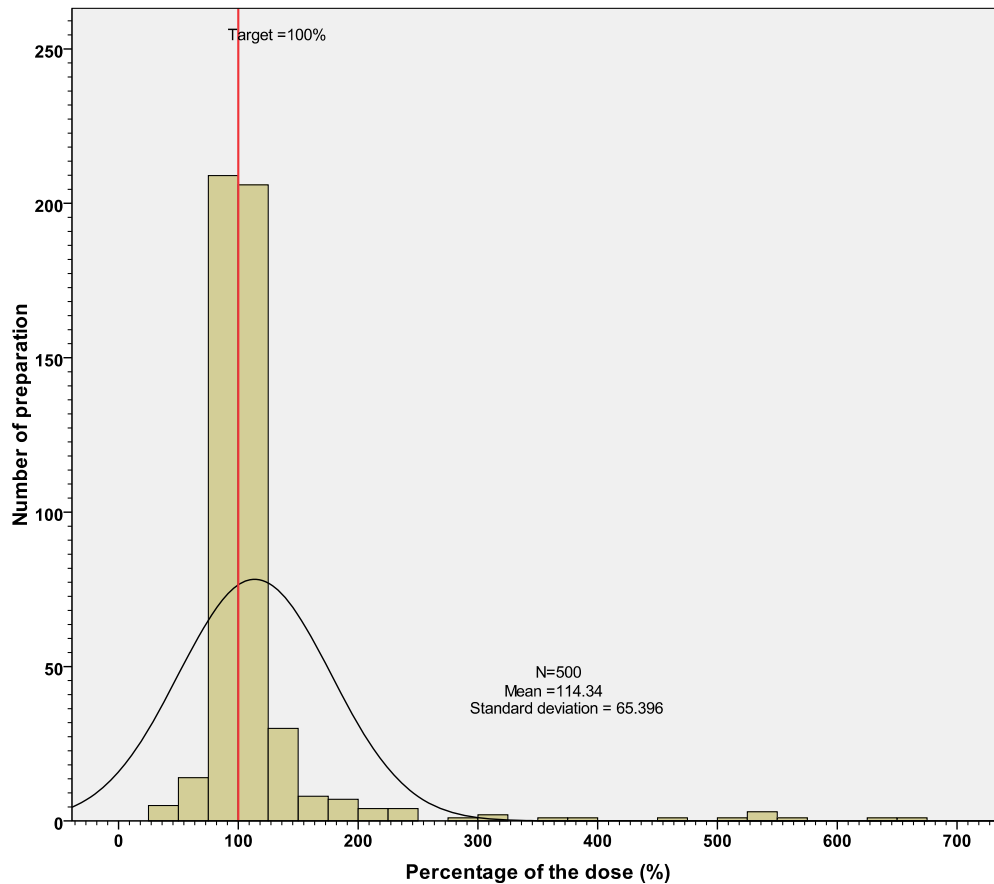


Figure 2: Global frequency histogram of measured concentrations from the collected syringes (all drugs combined)

Globally, 71% of the preparations were in the range of $\pm 10\%$ of the targeted concentration (=EP limit), 11% in $\pm 10-20\%$, 10% in $\pm 20-50\%$, 4% in $\pm 50-100\%$ and 4% in $> \pm 100\%$ (Table 2). Thiopental preparations had a higher global rate of dilution imprecision, with only 28% of preparations in the $\pm 10\%$ limit.

Table 2: Distribution of measured precisions in drug dosages

Preparation	N	Proportion of preparation				
		±10%	±10-20%	±20-50%	±50-100%	>± 100%
Targeted concentration		±10%	±10-20%	±20-50%	±50-100%	>± 100%
Fentanyl						
Dilution from a 50 µg/ml solution						
10 µg/ml	91	27%	20%	24%	11%	18%
20 µg/ml	7	14%	0%	43%	29%	14%
25 µg/ml	9	33%	22%	11%	11%	22%
50 µg/ml	43	95%	0%	0%	5%	0%
Total fentanyl	150	47%	13%	17%	10%	13%
Thiopental						
Reconstitution from a 500 mg powder vial and then diluted in the 5 mg/ml concentration						
5 mg/ml	5	20%	20%	20%	20%	20%
25 mg/ml	41	24%	32%	37%	7%	0%
50 mg/ml	4	75%	25%	0%	0%	0%
Total thiopental	50	28%	30%	32%	8%	2%
Atracurium						
Dilution from a 10 mg/ml solution						
1 mg/ml	5	20%	40%	40%	0%	0%
2.5 mg/ml	117	84%	12%	4%	0%	0%
5 mg/ml	32	79%	11%	7%	0%	4%
Total atracurium	150	81%	13%	6%	0%	1%
Lidocaine						
10 mg/ml solution (no dilution)						
10 mg/ml	150	99%	0%	0%	1%	0%
Total lidocaine	150	99%	0%	0%	1%	0%
Global distribution	500	71%	11%	10%	4%	4%

N= number of preparation

A larger number of fentanyl preparations were $>\pm 100\%$ of the target concentration (13%) (Figure 3).

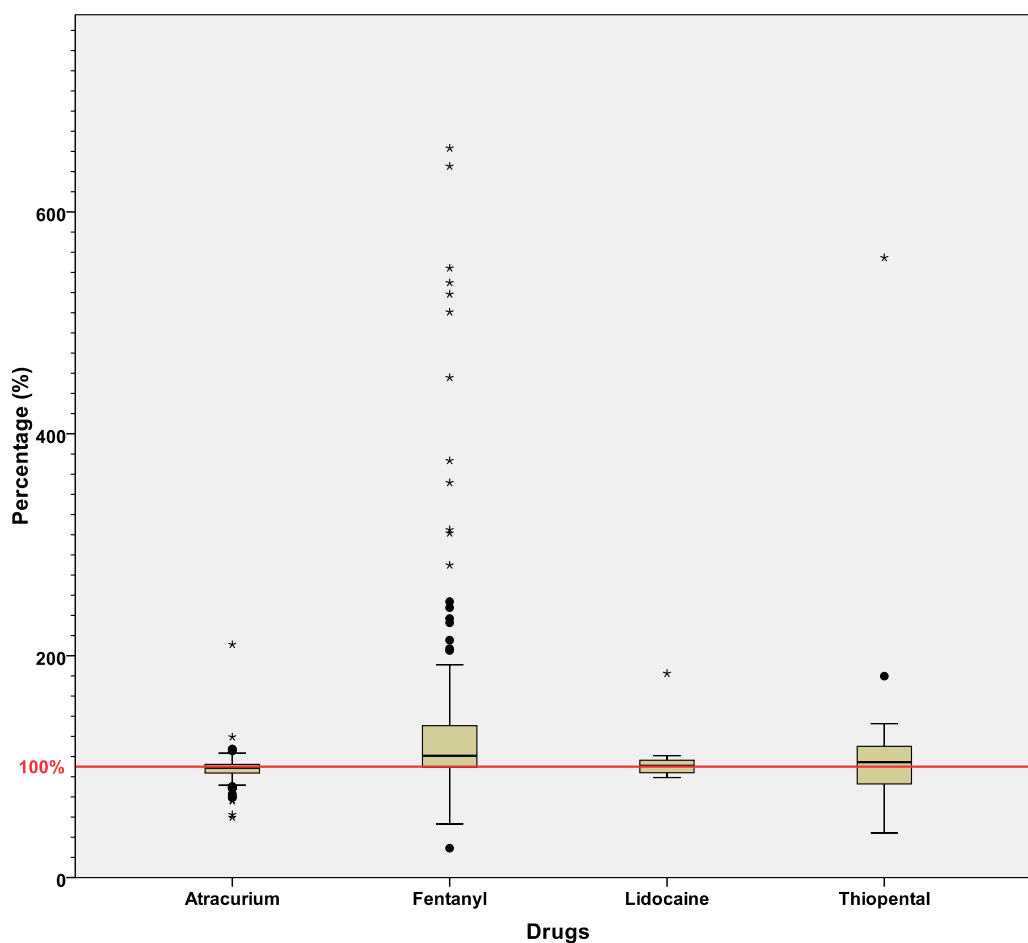


Figure 3: Box plot of the distribution of the different dosages measured for each of the four drugs, N= 500 (150 fentanyl, 150 atracurium, 50 thiopental, 150 lidocaine), in comparison with the targeted concentration

DISCUSSION

Audit of drug preparation practices

A first category of points observed focused on aseptic precautions during intravenous drug preparation. While global wearing measures (suitable clothes and caps) pertaining to work in an operating theatre are always applied, specific measures (gloves, mask) or action (no hand disinfection (80%), no workplace cleaning (91%)) are seldom observed. These specific precautions are known to reduce the risk of microbial contamination, but the real impact of lack of these is difficult to estimate. We recently studied the impact of risky aseptic manipulation on intravenous drug contamination, by means of media-fill CASO broth (22). We concluded that a contact of a non-sterile object with the syringe tip was at high risk to cause a contamination, with mean rates of 24% for fingers and 3% for surfaces. Non-sterile air drawn up in syringe is observed in about 50% of cases. In our previous study with media-fill, this action did not lead to syringe contamination and can be considered as low risk.

A second category of points observed focused on the risk of preparation errors (wrong dose or wrong drug). To avoid error in drug preparation, hospital pharmacists use protocols in which each preparation step is clearly described. In our study, it was found that such protocol was never observed. However, this does not imply that these protocols do not exist but that they are not used during drug preparation. In our hospital, physicians work in different specialities of anaesthesiology. This implies an adaptation to different practices, different dosages (paediatric for example) and different drugs. In this context, the use of protocols could increase the safety during drug preparation.

The labels were applied after the drug preparation in more than 50% of cases. When disturbance occurs during the preparation of several drugs, it leads to incorrect labelling. This incurred risk is much more direct and maybe more dangerous for patients than a possible drug contamination. The literature shows that wrong labelling or delayed labelling can lead to fatal consequences (15-16).

Syringes contaminated with air bubbles or filled with an incorrect final volume are observed in about 50% of the cases. The quantity of air introduced in the preparation is moderate and is probably without significant hazard to patients.

Even though variations in volume were often observed, it was probably inconsequential for patients in the case of syringe without dilution. When syringe is used for fluid transfer to make a dilution, slight difference can impact more deeply the final drug dose. As shown in the third part of this study, imprecision frequently occurs in the final dosage of syringes, suggesting the importance of this point.

Disturbances occur in 27% of cases. This point was observed because it was assumed that disturbance impacts the anaesthetist concentration and contributes to a risk of error. Ideally, it would be necessary to prepare drugs in a quiet place out of the streams of persons, materials and patients.

Microbial and particulate contaminations of intravenous preparations

The preparation of intravenous dosage forms is a difficult task and should ideally be performed by qualified personnel under laminar airflow conditions in a dedicated compounding environment to ensure the sterility and integrity of the final admixture. Although sterility can be achieved under these conditions, the introduction of rigid particulates (i.e. glass, elastomeric enclosures and precipitates) must also be avoided whenever possible. Although there have been numerous investigations on the potential for drug solutions to support the growth of microorganism, few studies ((23) (24) (6)) have addressed the risk of syringes or bags contamination when prepared in anaesthesia environment, which significantly differ from the ideal situation described above. Two of these studies were carried out in the anaesthesiology department and one in an ICU department and, even if these studies are not directly comparable, the microbial contamination rate was found to be lower in the anaesthesiology department (22% vs 0%). Our results confirm this tendency. Explanations of this difference could be found in the working environment, anaesthetists work in a controlled environment (ISO 8) while nurses in ICU work in an uncontrolled environment that is more risky to prepare sterile drugs (22) .

Microbial contamination of drugs depends on the rate of contamination during syringe preparation, the effects of bactericidal agents in the initial drug vial solution (before dilution) and the native antimicrobial properties of drugs (i.e. thiopental sodium (25), lidocain hydrochloride (26)). This risk of false negative was avoided by a systematic rinsing of filters with a sterile 0.9% NaCl solution during the sterility test and the results can be considered to be an exact reflection of the reality.

The 0.5% contamination rate can be extrapolated to the intravenous preparation activity of the anaesthesiology department in our hospital (125,000 preparations per year) and this represents two contaminated preparations potentially administered to a patient every day. This highlights a non-negligible risk of microbial contamination, even if the risk of an iatrogenic induced bacteraemia in patients cannot be extrapolated from our study design. However, as drugs are commonly prepared several hours before their use, this allows for a significant bacteria multiplication and increases the risk of adverse consequences on patients.

It is also interesting to note that propofol was involved in two cases of contaminated preparations. The high sensitivity of this lipid emulsion to microbial growth is well known (27-29) and is once again underlined by this study. These results can be connected to the poor compliance to the aseptic procedures observed in the first part of the study, and a reinforcement of procedures and education in this specific area should be encouraged.

Our data provides evidence of a significant proportion of preparations contaminated with particles but with low levels, never surpassing EP specifications. Consequently, particulate contamination is not expected to be a major hazard to health and corrective measures to limit this factor should not be the priority in the process of drug preparation in our anaesthesiology department. However, if solutions to minimise particle administration are desired, the use of in-line filters can reduce the exposure to both rigid and flexible particles, but with an increased risk of pump alarm. Other filtration devices, such as filter needles, can also reduce exposure to glass fragments during ampoule withdrawal.

Quantitative measurement of active ingredients in finished preparations

Our results show that imprecision is frequent, with only two-third of preparation conforming to the specification ($\pm 10\%$). It is obvious that some observed dose differences can have an impact on patient health or on recovery after anaesthesia. More specifically, serious impacts on patient health could be the consequence of the 4% of preparations which contains more than two times the targeted concentration. In our study, they were considered to be related to a dilution error and not simply to an imprecision. These errors generally occur when there is an oversight in the dilution or when dilution calculations are wrong.

Our results show a higher rate of errors when unusual dilutions are prepared (fentanyl 25 µg/mL: 22% (n=7), thiopental 5 mg/mL: 20% (n=5)) or when products are highly diluted (fentanyl 10 µg /mL: 18% (n=91), 20 µg /mL: 14% (n=7)).

Fentanyl results show a large repartition with major imprecision and dilution errors. This could be explained by the very low amount of drug in the syringe and the large variety of dilution, implying multiple calculations and an increasing risk of making a mistake. The high rate of imprecision in the 1 mg/mL atracurium preparation is probably due to the 10 times dilution from the 10 mg/mL ampoule used to prepare this medication. Dilution beyond a certain limit decreases the accuracy. The 1% imprecision observed in lidocaine preparation cannot be caused by a dilution error but by a switch between 1% and 2% lidocaine ampoules.

It is interesting to note that our results are comparable to the 6.5% error rate measured by Garnerin et al. in experimental conditions (14). In this study, anaesthetists were in a quiet place and had time to calculate and prepare drugs, which was not the case in the present study where anaesthetists prepared drug with a high rate of disturbance (about 30%), tiredness, stress etc... In the study of Ferner et al. (30), the authors analysed the preparation of acetylcysteine bags, only 37% of preparations conformed to the $\pm 10\%$ limit, 39% of them had a concentration $>20\%$ of the target and 9% were $>50\%$.

In another prospective study in neonatal and paediatric intensive care unit on morphine infusions (31), it appears that 65% of infusions had a dosage outside the $\pm 10\%$ limit and 6% of infusions had a dosage error of two times more or less compared to the expected concentration. Finally, a study on the dosage of methotrexate infusions (32) emphasised a rate of 23% of dosages outside of $\pm 10\%$. In a recent study (33) on the preparation of 464 morphine bags, 34.7% showed an error from the target concentration ($\geq 10\%$) and 7.8% had a difference > 2 times from the target.

These data are comparable to the results of the present study and confirm a high rate of imprecision during drug preparation and a global risk of dilution error of the order of 5%.

Global discussion

The different parts of our study have objectively measured the risk related to drug preparation in anaesthesiology. The imprecision, the risk of errors as well as microbial contamination are significant, the latter being particularly dangerous when drugs are prepared in advance. To reduce these risks, standardised dilutions of stable drugs can be manufactured in the pharmacy department. The precision of drug dosage and the sterility can therefore be guaranteed by the application of Good Manufacturing Practices (GMP), and particularly by the use of production protocol, work in clean rooms, specific education of operators, and final chemical and microbiological quality controls. In our hospital pharmacy we have implemented a centralised intravenous additive service (CIVAS) and have progressively developed several ready-to-use syringes (e.g. ephedrine, phenylephrine, atropine, ketamine, suxamethonium), with stability durations between 6 and 12 months (34) (35).

Even if an industrialisation strategy is progressively deployed, some intravenous drugs will always continue to be prepared in the anaesthesiology department. The safety of this process has an improvement potential and corrective measures, such as the implementation of standardised preparation protocol including aseptic measures, should be considered.

CONCLUSION

This multifaceted study allowed for a clear evaluation of actual practices and a quantification of several risks. Widely accepted procedures for preparing intravenous admixtures in anaesthesiology led to a microbial contamination rate of 0.5%, a 29% rate of preparation error $>\pm 10\%$ of the targeted concentration and a 4% rate of dosage error, leading to significant risks for patients.

To manage these problems, improvement solutions could be implemented by associating the manufacturing of pre-filled ready-to-use syringes by the pharmacy under GMP conditions and the use of preparation protocol for intravenous drugs reconstituted in the anaesthesiology department.

REFERENCES

1. Kohn LT CJ, Donaldson M,. To err is human: building a safer health system. Washington, DC: National Academy Press. 2000.
2. Reports A. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55 165–6.
3. Breckenridge A. Report of the working party on the addition of drugs to intravenous fluids. . London Department of Health1976 Contract No.: 76
4. ISO 14698. Cleanrooms and associated controlled environments -- Biocontamination control -- Part 1: General principles and methods. 2003.
5. Magee L, Godsiff L, Matthews I, Farrington M, Park GR. Anaesthetic drugs and bacterial contamination. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 1995 Nov;12:41-3.
6. Garfhorst JV, Foudraine N, Nootboom F, Crombach W, Oldenhof N, Doorne HV. Unexpected high risk of contamination with staphylococci species attributable to standard preparation of syringes for continuous intravenous drug administration in a simulation model in intensive care units. *Crit Care Med.* 2002;30(4):833-6.
7. Quercia RA, Hills SW, Klimek JJ, McLaughlin JC, Nightingale CH, Drezner AD, et al. Bacteriologic contamination of intravenous infusion delivery systems in an intensive care unit. *The American journal of medicine.* 1986 Mar;80(3):364-8.
8. Cevik MA, Yilmaz GR, Erdinc FS, Ucler S, Tulek NE. Relationship between nosocomial infection and mortality in a neurology intensive care unit in Turkey. *The Journal of hospital infection.* 2005 Apr;59(4):324-30.
9. Christensen ML, Hancock ML, Gattuso J, Hurwitz CA, Smith C, McCormick J, et al. Parenteral nutrition associated with increased infection rate in children with cancer. *Cancer.* 1993 Nov 1;72(9):2732-8.
10. Miller PJ, Farr BM. Morbidity and mortality associated with multiple episodes of nosocomial bloodstream infection: a cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1989 May;10(5):216-9.
11. Yorioka K, Oie S, Oomaki M, Imamura A, Kamiya A. Particulate and microbial contamination in in-use admixed intravenous infusions. *Biol Pharm Bull.* 2006 Nov;29(11):2321-3.
12. Lye S HN. Glass particle contamination is it here to stay ? . *Anaesthesia* 2003;58:93-4.

13. Preston S HK. Glass contamination in parenterally administered medication. *Journal of advanced nursing*. 2004 48(3):266-70.
14. Garnerin P, Pellet-Meier B, Chopard P, Perneger T, Bonnabry P. Measuring human-error probabilities in drug preparation: a pilot simulation study. *European journal of clinical pharmacology*. 2007 Aug;63(8):769-76.
15. Beverley A, Orser M. Anesthesia- related medication error: time to take action *Can J Anesth* 2004 51 (8):756-60.
16. Wheeler SJ, Wheeler DW. Medication errors in anaesthesia and critical care *Anaesthesia* 2005 60 257-73.
17. Abeysekera A, Bergman IJ. Drug error in anaesthetic practice: a review of 896 reports from the Australian Incident Monitoring Study database. *Anaesthesia* 2005 60 (3):220-7.
18. Dean B, N. B. Validity and reliability of observational methods for studying medication administration errors *Am J Health Syst Pharm* 2001;58 54-9.
19. Flynn EA, Barker KN, Pepper GA, al. e. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. . *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:436-46.
20. Allan EL, KN. B. Fundamentals of medication errors research. *Am J Hosp Pharm* 1990;47 555-71.
21. Ing H, Saadi J, Dharan S, Griffith W, P. B. Can the sterility testing of a solution can be easy and inexpensive? *Le pharmacien hospitalier* 2003;38(154):155-60.
22. Stucki C, Sautter AM, Favet J, Bonnabry P. Microbial contamination of syringes during preparation: the direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality. *Am J Health Syst Pharm*. 2009 Nov 15;66(22):2032-6.
23. Driver RP. Sterility of Anesthetic and Resuscitative Drug Syringes Used in the Obstetric Operating Room. *Anesth Analg*. 1998;86(5):994-7.
24. Wagner D, Naughton N, Pierson C, Michel T. Potency and sterility of anesthetic drugs in obstetric anesthesia. *Int J Obstet Anesth*. 2002;11(4):252-4.
25. Sosis M, Braverman B, Villaflor E. Propofol, but not thiopental, supports the growth of candida albicans. 1995;81(1):132-4.
26. Wachowski I. The Growth of Microorganisms in Propofol and Mixtures of Propofol and Lidocaïne. *Anesth Analg*. 1999;88:209-12.

27. Kim CH, Lewis DE, Kumar A. Bacterial and fungal growth in intravenous fat emulsions. *Am J Hosp Pharm.* 1983 Dec;40(12):2159-61.
28. Jarvis WR, Highsmith AK. Bacterial growth and endotoxin production in lipid emulsion. *Journal of clinical microbiology.* 1984 Jan;19(1):17-20.
29. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, Arduino MJ, Villarino ME, Perrotta DM, et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *The New England journal of medicine.* 1995 Jul 20;333(3):147-54.
30. Ferner RE, Langford NJ, Anton C, Hutchings A, Bateman DN, Routledge PA. Random and systematic medication errors in routine clinical practice: a multicentre study of infusions, using acetylcysteine as an example. *British journal of clinical pharmacology.* 2001 Nov;52(5):573-7.
31. Parshuram CS, Ng GY, Ho TK, Klein J, Moore AM, Bohn D, et al. Discrepancies between ordered and delivered concentrations of opiate infusions in critical care. *Crit Care Med.* 2003 Oct;31(10):2483-7.
32. Parshuram CS, Dupuis LL, To T, Weitzman SS, Koren G, Laupacis A. Occurrence and impact of unanticipated variation in intravenous methotrexate dosing. *Ann Pharmacother.* 2006 May;40(5):805-11.
33. Parshuram CS, To T, Seto W, Trope A, Koren G, Laupacis A. Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. *CMAJ.* 2008 Jan 1;178(1):42-8.
34. Stucki C, Fleury-Souverain S, Sautter A-M, Sadeghipour F, Bonnabry P. Development of ready-to-use ketamine hydrochloride syringes for safe use in post-operative pain. *EJHP Science.* 2008;14(1):14-8.
35. Griffiths W, Ing H, Fleury-Souverain S, Kern C, Matthey B, Sadeghipour F, et al. The stability of ready-to-use (RTU) ephedrine hydrochloride in polypropylene syringes for use in maternal hypotension. *EJHP Science.* 2005;11(5):107 - 10.

4 Microbial contamination of syringes during preparation: The direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality

PARTIE 4

« L'influence des manipulations à risques dans différents environnements sur la contamination microbiologique »

Article Published in the American Journal of Health-System Pharmacy (AJHP)

Microbial contamination of syringes during preparation: The direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality

CYRIL STUCKI, ANNA-MARIA SAUTTER, JOCELYNE FAVET, AND PASCAL BONNABRY

The preparation of sterile injectable preparations frequently necessitates a drug transfer or dilution step from a vial to the final syringe or bag. When the preparation is not performed in an aseptic environment, it is recommended that the drug be administered rapidly after reconstitution to avoid microbial contamination.¹ However, in some situations, drugs are prepared ahead of time and stored until they are needed. For instance, anesthesiologists often prepare syringes containing anesthesia-induction agents, neuromuscular blockers, and resuscitative drugs before they are used in surgical procedures.

The practice of storing drugs in hospital-filled syringes raises questions related to drug safety (i.e., might such storage adversely affect drug potency and allow for microbial growth of any contaminants introduced during preparation?). It is well-known that the contamination of syringes may increase the risk

Purpose. The direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on prepared syringes was evaluated.

Methods. Media-fill testing was used to estimate potential microbial contamination. Syringes were prepared in three different environments using four different uncontrolled high-risk manipulations. The three environments included an International Organization for Standardization (ISO) class 5 horizontal laminar-airflow hood in an ISO class 6 cleanroom (in accordance with *United States Pharmacopeia [USP]* chapter 797), an ISO class 7 drug preparation area of an operating room, and an uncontrolled decentralized pharmacy in a ward. For each combination of environment and manipulation, 100 syringes were filled by a single operator. The four high-risk manipulations used included simple filling of syringes with trypticase soy broth, three-second contact by the ungloved fingers of the operator with the hub of the syringe, three-second contact between an object and the hub of the syringe, and exposure of the filled syringes to ambient air for 10 minutes.

Results. Of the 1500 syringes prepared in three different environments, none pro-

duced within the cleanroom contained microorganisms, 6% were contaminated in the operating room, and 16% were contaminated in the ward ($p < 0.0001$). Certain high-risk manipulations were associated with a significant increase in the contamination of the surrogate syringes, including exposure to nonsterile ambient air and nonsterile objects or fingers ($p < 0.0001$).

Conclusion. High contamination rates were measured when the hub of syringes touched nonsterile environmental surfaces and fingers, whereas the drawn-air manipulation was associated with a lower risk of contamination. Working within a properly operating unidirectional airflow primary engineering control in an ISO class 5 cleanroom in accordance with *USP* chapter 797 requirements was demonstrated to be the best way to avoid bacterial or fungal contamination of injectable drugs directly resulting in patient infections.

Index terms: Aseptic areas; Compounding; Contamination; Injections; Laminar flow; Pharmacy, hospital; Standards; Syringes

Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66:2032-6

CYRIL STUCKI, PHARM.D., is Hospital Pharmacist; ANNA-MARIA SAUTTER, PH.D., is Hospital Pharmacist, Pharmacy, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland; JOCELYNE FAVET, PH.D., is Microbiologist and Teacher, Biology Department; AND PASCAL BONNABRY, PH.D., is Professor, Pharmacy Department, University of Geneva, Geneva, Switzerland.

Address correspondence to Dr. Stucki at the Pharmacy, Univer-

sity Hospitals of Geneva, Pharmacie des HUG, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1211 Geneva 14, Switzerland (cyril.stucki@hcuge.ch).

The authors have declared no potential conflicts of interest.

Copyright © 2009, American Society of Health-System Pharmacists, Inc. All rights reserved. 1079-2082/09/1102-2032\$06.00.

DOI 10.2146/ajhp070681

of infection, and several serious cases of such infection have been reported in the literature.²⁻¹³ To minimize the risk of end-product contamination, *United States Pharmacopeia (USP)* chapter 797 requirements limit the storage of drugs in prefilled syringes to a one-hour period.¹⁴

The two main factors that contribute to microbial contamination of drugs are the cleanliness of the work environment and the competency and care of the operator; however, no published data have quantified their respective impact. There is growing awareness that when proper procedures are followed, the provision of ready-to-use syringes can reduce the risk of dilution errors¹⁴⁻¹⁸ and that reduction of the contamination risks associated with the preparation of these drugs by competent personnel in cleanrooms, as an alternative to ward environments, is needed.¹⁹

During drug preparation, a variety of improper manipulations may compromise sterility, resulting in potential contamination of the end-product. Although both commonsense and operator training in aseptic technique for compounded sterile preparations (CSPs) clearly recommend against careless or non-standard manipulations, such practices do occur. In a previous study, we collected and tested unused syringes containing CSPs in our operating rooms and observed a 0.5% rate of contamination.²⁰ These data suggested that two syringes prepared in our hospital could be contaminated every day. This led our team to more thoroughly investigate the sources of potential contamination. The objective of this study was to estimate the probability of microbial contamination of syringes during preparation by simulating syringe-filling operations in three common hospital environments.

Methods

Media-fill testing was used to

estimate potential microbial contamination. A surrogate media-fill challenge incorporating a sterile trypticase soy broth^a (TSB) from a 100-mL vial was used to fill the test syringes.^b The TSB was received with the manufacturer's certificate of analysis, and the product's growth promotion and inhibition in closed syringes were validated in accordance with *USP* chapter 71 by inoculating the TSB with 10² colony-forming units (CFU)/mL of *Pseudomonas aeruginosa*,^c *Staphylococcus aureus*,^d *Bacillus subtilis* (spores),^e *Candida albicans*,^f and *Aspergillus niger*.^g Successful positive controls were those that demonstrated positive growth of the test inoculum in the TSB within three days (for bacteria) or five days (for fungi). To establish positive growth, each test syringe was compared to control samples. Transfer from a vial to syringes was simulated by substituting TSB for a drug. In this exercise, 5 mL of TSB was withdrawn from a 100-mL vial and injected into a 10-mL syringe. Five milliliters of filtered air was aseptically added to each syringe through a sterile 0.22- μ m air filter in order to support the potential growth of aerobic contaminants. The syringes were then sealed with a Luer-Lok cap. In accordance with *USP* chapter 797, these syringes were incubated for seven days at a mean \pm S.D. temperature of 25 \pm 1 °C and for seven more days at 32 \pm 0.2 °C.

After 14 days, all samples were analyzed by direct examination with incandescent electric light, and positive contamination was declared when any turbidity of the growth medium was observed. Syringes were prepared in three different environments employing four different uncontrolled high-risk manipulations. For each combination of environment and manipulation, 100 syringes were filled by a single operator. This operator received training on aseptic preparation techniques validated through individual media-fill tests.

The three testing environments were (1) an International Organization for Standardization (ISO) class 5 horizontal laminar-airflow hood in an ISO class 6 cleanroom, (2) an ISO class 7 drug preparation area of an operating room, and (3) an uncontrolled decentralized pharmacy in a ward. Air particulate contamination of the three sites was determined with a discrete particle counter (DPC).^h This DPC is annually calibrated by the manufacturer in accordance with international standards. The DPC was employed to estimate the total airborne particulate contamination burden as ≥ 0.5 - and ≥ 5.0 - μ m particles per cubic meter. Concomitant aerobiological testing was not conducted.

Four common high-risk manipulations were investigated in this study, and the results were correlated with a simple filling of syringes with TSB. This exercise was considered the baseline contamination risk. This operation consisted of aseptically withdrawing 5 mL of TSB from a 100-mL vial with a sterile 10-mL syringe and a sterile spike. One-hundred syringes were filled in this manner for each of the environments and conditions tested. A total of 1500 surrogate syringes were produced by a single operator to limit variability due to technique. During the first high-risk manipulation, the TSB was aspirated into the syringe and left uncovered, exposing the content to air. This manipulation is often observed in a ward or operating room to adjust the volume of a drug in or to remove air bubbles from a syringe. After filling the syringe with TSB, 5 mL of air was drawn into the syringe three times using the plunger. The second exercise evaluated the risk of contamination after three seconds of contact by the operator's ungloved fingers with the hub of the syringe. This manipulation clearly compromises sterility; however, this kind of manipulation can accidentally occur. The third exercise simulated contact

between an object and the hub of the syringe. During this exercise, each contact, lasting three seconds, was made with the following objects normally located within the representative environments: the walls and floor of the laminar-airflow hood in the cleanroom, trays usually used by anesthetists to store the syringes in the operating room, and nearby objects such as a table or vials in the ward. Contamination rates of the surfaces used for the contact were estimated with a microbial Rodac surface-contact plate count using a casein-peptone soymeal-peptone agar plate.¹ While this manipulation is strictly forbidden during drug preparation, it was used to demonstrate the result of contact between syringes and surfaces, which could occur in certain situations (e.g., when the protective cap or needle is accidentally disconnected). The fourth high-risk manipulation investigated was the undisturbed exposure of the filled syringes to ambient air for 10 minutes. This potential breach of sterility occurs when the cap or needle is separated from the syringe body (i.e., during a disturbance or shifting of syringes). Fisher's exact test was performed to determine if significant differences existed among the different environments and high-risk manipulations.

Results

The viability of microbes present

in the test syringes was confirmed by the inoculation test. In all cases, growth was visible after three days. Of the 1500 syringes prepared in three different environments, none prepared in the cleanroom contained microorganisms, 6% were contaminated in the operating room, and 16% were contaminated in the ward ($p < 0.0001$) (Table 1). These results correlated with the amount of airborne particulate matter measured (Table 2). The contamination in the laminar-airflow hood was null, whereas the drug preparation area of the operating room had particulate level requirements for an ISO class 7 cleanroom, and the ward was an ISO class 8 cleanroom. Certain high-risk manipulations were associated with a significant increase in the contamination of the surrogate syringes ($p < 0.0001$). No contamination was observed when the syringes were simply filled controls or when air alone was drawn into the syringe. When the syringes were exposed to nonsterile ambient air for 10 minutes, a contamination rate of 1% was observed. Comparatively high rates of contamination were observed when contact occurred with nonsterile objects or fingers. Contact of the syringe lumen with an object in the operating room and the ward resulted in contamination rates of 3% and 67%, respectively, correlating with the number of CFUs revealed by plate counts for each environment (Table

2). In situations where the syringe lumen contacted the ungloved fingers of the operator, contamination rates of 24% and 10% were observed in the operating room and the ward, respectively.

Discussion

Although the resistance of drug solutions to the growth of bacteria and fungi has been previously investigated, few studies have assessed the risk of microbial contamination during the standard preparation of syringes in a clinical environment.^{21,22} The current study was performed to estimate the risk of contamination when syringes were prepared with high-risk manipulations and stored in an operating room or a ward. Microbial contamination of syringes containing sterile media correlates with both the rate of environmental contamination (i.e., air and surfaces) and the occurrence of high-risk manipulations. An ISO class 5 cleanroom is a highly aseptic environment, and our study confirms the efficacy of this level of control when proper equipment and well-developed procedures are in place. None of the syringes prepared in the cleanroom were contaminated by microorganisms, even after sustaining contact with previously disinfected surfaces of the horizontal laminar-airflow hood or sterile gloves.

This study illustrates the importance of proper handling of drugs

Table 1. Rates of Syringe Contamination by Environments and Types of Manipulation (n = 1500)

Environment ^a	% Contamination by Type of Manipulation					Total % Contaminated Syringes
	Simple Filling	Air Introduced Into Syringe	Syringe Without Cap	Syringe Tip in Contact With Fingers	Syringe Tip in Contact With Object	
Cleanroom ^b	0	0	0	0	0	0
Operating room	0	0	1	24	3	6
Ward	0	0	1	10	67	16
Total %	0	0	1	11	23	7

^an = 100 for each condition and type of manipulation; the total number of syringes tested was 1500.

^bHorizontal laminar-airflow hood in International Organization for Standardization class 5 cleanroom.

Table 2.

Microbial and Particulate Contamination Rates by Environment

Environment	Mean \pm S.D. No. Particles/m ³ (n = 8 per site)		Mean \pm S.D. No. Colony-Forming Units/Agar Plate Count (25 cm ²) (n = 20 plates per site)
	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\geq 5 \mu\text{m}$	
Cleanroom ^a	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Operating room	56,626 \pm 17, 173	2,908 \pm 673	2 \pm 5
Ward	1,644,537 \pm 162, 466	16,430 \pm 19, 541	10 \pm 5

^aHorizontal laminar-airflow hood in International Organization for Standardization class 5 cleanroom.

in an appropriate environment when an extended period of storage is expected (i.e., in an operating room) or when a highly sensitive administration route is involved (i.e., intrathecal). Results from the other environments tested confirm a higher risk but also demonstrate a much larger rate of contamination when the syringe hub touched a nonsterile surface than when contact with ambient air occurred. No bacterial growth was observed in syringes that were simply filled, which was expected, as a single fluid transfer is not considered a high-risk manipulation.

Although uncontrolled or poorly controlled air is commonly thought to be a source of contamination, our results indicate that direct aerobiological contamination is rare. The small volume (5 mL) of air introduced through the hub of the syringe, as well as the relative cleanliness of the testing environments, may explain these results. However, when the unprotected syringe comes into contact with nonsterile ambient air for an extended period of time, contamination is possible, though not frequent. Therefore, as a best practice, it is recommended to systematically cover syringes and needles with a sterile cap as soon as dose preparation is completed. Contact between the hub of the syringe and an object resulted in a high rate of contamination in the operating room and in the least clean environment, the ward. Similarly, we found a high rate of microbial contamination

when the ungloved fingertip came into contact with the hub of the syringe. Both of these types of breaks in aseptic technique are considered high risk, and health care workers must be made aware of this fact during their training and education.

Simple measures can be applied to reduce these risks, such as those defined in *USP* chapter 797.¹⁴ The best practice is to discard syringes whenever contact with any surface accidentally occurs. It should be possible to establish a formal link among airborne particle counts, the number of CFUs per plate, and syringe contamination results, but in our study, the number of environmental controls was too few. However, there appears to be a clear correlation among these variables in the cleanroom, the operating room, and the ward. The growth medium we used supports the development of a large number of microbial species; however, it does not promote growth of all organisms, a factor that may have slightly diminished the actual results.

Our study did not reveal any surprising results but illustrated the extent of the risk associated with the practices surveyed, allowing us to better understand the level of risk that these manipulations pose and the direct effect of sterility in the compounding environment on end-product quality. These data are useful to sensitize health care workers to this pivotal issue during their training and to demonstrate the advantages of compounding sterile preparations in

cleanrooms in accordance with *USP* chapter 797 and other standards.

Conclusion

High contamination rates were measured when the hub of syringes touched nonsterile environmental surfaces and fingers, whereas the drawn-air manipulation was associated with a lower risk of contamination. Working within a properly operating unidirectional airflow primary engineering control in an ISO class 5 cleanroom in accordance with *USP* chapter 797 requirements was demonstrated to be the best way to avoid bacterial or fungal contamination of injectable drugs directly resulting in patient infections.

^aTSB-TS, BioMérieux SA, chemin de l'Orme Marcy l'Étoile France, lot 44011.

^bKlerpack Shield, Medicure, Aldershot, United Kingdom, lot 4109SW5D.

^cAmerican Type Culture Collection, Manassas, VA, ATCC 9027.

^dAmerican Type Culture Collection, ATCC 6538P.

^eAmerican Type Culture Collection, ATCC 6633.

^fAmerican Type Culture Collection, ATCC 10231.

^gAmerican Type Culture Collection, ATCC 16404.

^hMet One Skan, Basel, Switzerland.

ⁱHeipha Diagnostika, Eppelheim, Germany.

References

1. Simmons BP, Hooton TM, Wong ES et al. Centers for Disease Control guidelines on infection control: guidelines for prevention of intravascular infections. Atlanta: Centers for Disease Control; 1981. PB84-923403.
2. Taxis K, Barber N. An ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ*. 2003; 326:684-7.
3. Gonzalez S, Miller D, Murphy SP. Maintenance of sterility in 1-mL polypropylene syringes. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007; 64:1962-4.
4. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med*. 1995; 333:147-54.
5. Crowther J, Hrazdil J, Jolly DT et al. Growth of microorganisms in propofol, thiopental, and a 1:1 mixture of propofol and thiopental. *Anesth Analg*. 1996; 82: 475-8.
6. Kettaneh A, Weill FX, Poilane I et al. Septic shock caused by *Ochrobactrum anthropi* in an otherwise healthy host. *J Clin Microbiol*. 2003; 41:1339-41.

7. Harbarth S, Sudre P, Dharan S et al. Outbreak of *Enterobacter cloacae* related to understaffing, overcrowding, and poor hygiene practices. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999; 20:598-603.
8. Yu HP, Tang GJ, Liaw WJ et al. *Pseudomonas cepacia* induced septic shock after propofol—a case report. *Acta Anaesthesiol Sin.* 2000; 38:53-6.
9. Wachowski I, Jolly D, Hrazdil J et al. The growth of microorganisms in propofol and mixtures of propofol and lidocaine. *Anesth Analg.* 1999; 88:209-12.
10. Thomas M, Sanborn MD, Couldry R. I.V. admixture contamination rates: traditional practice site versus a class 1000 cleanroom. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005; 62:2386-92.
11. Trissel LA, Gentempo JA, Anderson RW et al. Using a medium-fill simulation to evaluate the microbial contamination rate for USP medium-risk-level compounding. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005; 62:285-8.
12. Trissel LA, Ogundele AB, Ingram DS et al. Using medium-fill simulation to establish a benchmark microbiological contamination rate for low-risk-level compounding. *Am J Health-Syst Pharm.* 2003; 60:1853-5.
13. McConaghy P, McCallum J, McCaughey W. Contamination of opioids during preparation for regional anaesthesia. *Anaesthesia.* 1996; 51:1079-80. Letter.
14. Pharmaceutical compounding—sterile preparations (general information chapter 797). In: The United States pharmacopeia, 27th rev., and The national formulary, 22th ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2004.
15. Hecq JD. Centralized intravenous additive service (CIVAS). Implementation manual for Belgian hospital pharmacists. Brussels: Beroepsvereniging van de Vlaamse ziekenhuisapothekers-Association belge des pharmaciens hospitaliers; 1999.
16. Cousins DH. Centralized intravenous additive service. Implementation manual. London: Pharmaceutical Press; 1990.
17. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. *Am J Health-Syst Pharm.* 2000; 57:1150-69.
18. Cadman B. Reducing the risk of IV drug administration in critically ill patients. *Hosp Pharm.* 1999; 6:213-8.
19. Van Grafhorst JP, Foudrain NA, Nooteboom F et al. Unexpected high risk of contamination with staphylococci species attributable to standard preparation of syringes for continuous intravenous drug administration in a simulation model in intensive care units. *Crit Care Med.* 2002; 30:833-6.
20. Stucki C, Sautter AM, Bonnabry P. Contribution à l'amélioration de la sécurisation du processus du médicament en anesthésiologie. pharmacie.hug-ge.ch/ens/mas/diplome_cs.pdf (accessed 2005 Dec).
21. Joubert KE, Picard J, Sethusa M. Inhibition of bacterial growth by different mixtures of propofol and thiopentone. *J S Afr Vet Assoc.* 2005; 76:85-9.
22. Vidovich MI, Peterson LR, Wong HY. The effect of lidocaine on bacterial growth in propofol. *Anesth Analg.* 1999; 88:936-8.

5 Development of ready-to-use ketamine hydrochloride syringes for safe use in post- operative pain

PARTIE 5

« Mise au point d'une seringue prête à l'emploi (CIVAS) de kétamine »

Article Published in the European Journal of Hospital Pharmacy-Science (EJHP-
Science)

Development of ready-to-use ketamine hydrochloride syringes for safe use in post-operative pain

M Cyril Stucki, PharmD¹; Sandrine Fleury-Souverain, PhD²; Anna-Maria Sautter, PhD³; Farshid Sadeghipour, PhD⁴; Pascal Bonnabry, PhD⁵

ABSTRACT

Study objectives: To increase safety in use of ketamine. This would be achieved by introducing a ready-to-use (RTU) intravenous syringe of ketamine hydrochloride, which would be prepared under aseptic conditions in the hospital pharmacy, for post-operative pain.

Methods: The chemical stability of ketamine hydrochloride solution (1 mg/mL) in 0.9% sodium chloride was determined at 4°C, 25°C and 40°C by means of a stability-indicating capillary electrophoresis method. Changes in pH and the presence of non-visible particulate matter were measured throughout the study. Sterility testing was performed to check the integrity of the syringes.

Results: The loss in potency was less than 8% after 12 months at the three temperatures, and no degradation products were detected. The pH values did not change appreciably and the syringe contents remained sterile throughout the study. Each syringe fulfilled all *US Pharmacopeia* criteria in terms of non-visible particles.

Conclusion: RTU syringes of ketamine hydrochloride with a shelf life of one year can be manufactured and supplied by the hospital pharmacy for use in post-operative pain. This product will help reduce the risk of dilution errors and lead to significant economic advantages.

KEYWORDS

Ketamine, drug stability, central intravenous additive service (CIVAS), RTU, analgesia, post-operative pain

INTRODUCTION

Ketamine is a general anaesthetic for human and veterinary use. It is often termed a dissociative anaesthetic because unlike with the conventional ones, patients

appear detached from their surroundings, and their eyes remain open. The brand name of the hydrochloride salt is Ketalar. Pharmacologically, this drug is very similar to other dissociative anaesthetics, such as phencyclidine. However, ketamine suppresses respiration much less than most other available anaesthetics, and is therefore still used in human medicine as a first-choice anaesthetic for patients with an unknown medical history, e.g. traffic accident victims, in paediatrics and in other types of minor surgery.

Ketamine, like phencyclidine, acts primarily as a non-competitive antagonist of the NMDA receptor, which opens in response to binding of the neurotransmitter glutamate. The NMDA receptor mediates the analgesic effects of ketamine at low doses, which mainly take place in the hippocampal formation and in the prefrontal cortex. Ketamine can be used in small doses as an analgesic, particularly for the treatment of pain associated with movement, neuropathic pain, and to relieve acute pain. When used in small doses, the psychotropic side effects, e.g. hallucinations, are less apparent and more easily managed than those of benzodiazepines.

When used in sub-anaesthetic doses, ketamine causes analgesia without loss of consciousness and can thus be used for the treatment of pain [1-4]. This type of analgesia is

Contact for correspondence: M Cyril Stucki, PharmD
Pharmacy Department
University Hospitals of Geneva
24 Rue Micheli du Crest
CH-1211 Geneva 14, Switzerland
Tel: +41 22 382 39 74
Fax: +41 22 382 39 40
cyril.stucki@hcuge.ch
www.hcuge.ch/Pharmacie

¹ Pharmacy Department, University Hospitals of Geneva, Switzerland

² Head of Quality Control, Pharmacy Department, University Hospitals of Geneva, Switzerland

³ Clinical Pharmacy, Pharmacy Department, University Hospitals of Geneva, Switzerland

⁴ Head of Production, Pharmacy Department, University Hospitals of Geneva, Switzerland

⁵ Head of Pharmacy, Pharmacy Department, University Hospitals of Geneva, Switzerland

Received: 13 April 2007; revised manuscript received: 2 May 2008; accepted: 6 May 2008

used in recovery rooms and is usually reserved for patients who are resistant or allergic to opioids. Until recently, at the University Hospitals of Geneva (HUG) [5], ketamine syringes were prepared extemporaneously by anaesthetists or nursing staff. The preparation of a syringe of ketamine consists of a 10-fold dilution of Ketalar from the normal doses used in anaesthesia, i.e. 10 or 50 mg/mL, to a recommended analgesic dose of 1 mg/mL. Preparations under such conditions can introduce dilution errors [6] and/or increase the risk of infection [7-9].

In the past three years, three incidents have occurred in our hospital because of ketamine dilution errors. In December 2003, an anaesthetist forgot a dilution step, resulting in the administration of 60 mg of ketamine instead of the 7 mg prescribed. During the injection, the patient entered a state of deep drowsiness, causing the anaesthetist to realise the mistake and stop the procedure. Fortunately, the patient did not suffer any medical problems as a result of this error. In July 2005, a patient operated on for sigmoidectomy was administered morphine, paracetamol and ketorolac (all intravenously) for analgesia, but continued to experience pain. Ketamine was then prescribed to improve the analgesia: the 42-kg patient was given 45 mg of ketamine. Such a dose is appropriate for anaesthesia and was administered instead of the analgesic dosage, i.e. 4.5 mg. This caused immediate respiratory failure, myosis and an 84% saturation. Resuscitative measures were quickly applied and the patient fortunately recovered without notable consequences other than a prolonged stay in the recovery room. A third incident involving a similar dilution error took place more recently.

The aim of this study was to develop a RTU ketamine syringe for use in post-operative pain, with a long shelf-life and prepared under aseptic and good manufacturing practice (GMP) conditions to improve the safe administration of this drug. The analytical method selected for this work was a capillary electrophoresis coupled to UV detection (CE-UV) method. The choice of this technique was mainly based on its low organic solvent consumption, low capillary cost, the high efficiency and the faster method development compared with liquid chromatography. Moreover, CE-UV is particularly suitable for the analysis of small basic compounds with chromophore groups, such as ketamine.

MATERIAL AND METHODS

Material and chemical products:

Polypropylene syringes: KlerpackTM BD/3325382 Ref KSY15010 Shield Medicare tamper-evident caps: TEC 1000 B (B.Braun, Melsungen, Germany).

Ketamine hydrochloride Ph Eur: (Fagron GmbH Co, Germany), batch number 0505A432, expiry date: 09 2009.
Procaine hydrochloride Ph Eur: (Hänseler, Herisau, Switzerland), batch number 2001070326, expiry date: 04 2007.

Sodium chloride 0.9% solution: (Bischel, Switzerland).

Tris (trishydroxymethylaminomethane) for pH buffer: (Fluka AG, Switzerland).

Phosphorous acid concentrated: (Fluka AG, Switzerland).

Preparation of syringes for the stability study

An injection solution was prepared that contained 0.9% sodium chloride in water and 1 mg/mL of ketamine hydrochloride. The solution was sterilised by filtration (Millipore 20 Millipack Gamma Gold 0.22 µm) and 10 mL was transferred into 10 mL polypropylene syringes under a horizontal laminar-airflow hood in a GMP class B clean room. The syringes were closed using tamper-evident caps and stored at either $4 \pm 2^\circ\text{C}$, $25 \pm 2^\circ\text{C}$ or $40 \pm 2^\circ\text{C}$. The solutions were analysed at eight different time points: immediately after preparation (day 0), after day 2 and day 7, and after one, three, five, seven and 12 months.

Capillary electrophoresis (CE) analysis

CE instrumentation and conditions

Our method was adapted from those of Cherkaoui and Veuthey [10]. The CE system was an HP^{3D}-CE apparatus (Agilent, Waldbronn, Germany) equipped with a diode array detector. A CE Chemstation (Agilent Technologies) was used for CE control, data acquisition and handling. Separations were performed in a fused silica capillary (BGB Analytik AG, Böckten, Switzerland) with an inner diameter of 50 µm and a total length of 48.5 cm (distance to UV detector: 40 cm). Experiments were carried out in cationic mode, i.e. anode at the inlet and cathode at the outlet, by applying a constant voltage of 30 kV with an initial ramping of 1 kV/s. The capillary was maintained at 25°C, samples were injected by pressure (50 mbar for 10 s), and UV detection was recorded at 200 nm. The background electrolyte solution was a 50 mM tris-phosphate buffer set at pH 2.5. Before initial use, the capillary was sequentially washed with methanol, 1 M HCl, water and background electrolyte (BGE) for five minutes each. Between analyses, the capillary was flushed with BGE for two minutes.

Validation of the CE method

The capillary electrophoresis method was validated according to French Society of Pharmaceutical Science and Technology guidelines [11] before applying it to the stability study of the RTU ketamine hydrochloride solution. Standard (std) and reconstituted formulation (rf) solutions at five different ketamine hydrochloride concentrations

(60, 80, 100, 120, and 140 µg/mL) were prepared daily and used to test for linearity and accuracy. In addition, six replicate solutions, each one of 100 µg/mL (corresponding to the 10-fold dilution of 100% ketamine hydrochloride present in the formulation), were prepared daily and used to determine the precision of the dilution method. Validation results are summarised in Table 1. Slopes and intercepts were not significantly different between rf and std samples (t tests), and intercepts were not significantly different from 0 (t test). All statistical tests were positive, thus verifying the linearity and accuracy of the method. Furthermore, the tests yielded good determination coefficients (r^2), and adequate recovery and precision values (Table 1). Therefore, the method was accepted for determining ketamine hydrochloride concentrations in RTU intravenous polypropylene syringes.

Stability-indicating method

To rule out possible interference of degradation products during the ketamine hydrochloride determination, 1 mL of a 1 M sodium hydroxide solution and 1 mL of a 1 M hydrochloric acid solution were added to 1 mL of the ketamine hydrochloride mother solution (1 mg/mL). The solutions were heated at 100°C in a water bath for two hours. In order to check the absence of decomposition products eluting under the analyte peak, the peak height/area ratio was compared at two different detection wavelengths (200 and 220 nm) with a pure ketamine hydrochloride standard.

Sample preparation during the stability study

Stock solutions containing 1 mg/mL of ketamine hydrochloride and 1 mg/mL of procaine hydrochloride (internal standard (IS)) were prepared in distilled water. Standard samples were prepared by diluting the stock solutions in distilled water to obtain a ketamine concentration rang-

ing from 60-140 µg/mL and a procaine concentration of 100 µg/mL. The 1 mg/mL ketamine hydrochloride assay solution (syringe) was diluted in distilled water to obtain a final concentration of 100 µg/mL. As with the calibration samples, procaine hydrochloride was added to the assay solution as an internal standard (final concentration of IS = 100 µg/mL).

Sterility testing

The tests were performed using a method developed and validated by the quality control laboratory in the HUG pharmacy department [12]. This test is based on the use of standard disposable syringes and classic 0.22 µm membrane filters (fit for aseptic purposes) to retain hypothetical microbes on the membrane. Then a liquid CASO (casein-peptone soymeal-peptone) broth is introduced to the same syringe by the same filter but through the outside filter tip to allow microbe re-suspension and growth. One syringe at each of the three storage temperatures, i.e. $4 \pm 2^\circ\text{C}$, $25 \pm 2^\circ\text{C}$ and $40 \pm 2^\circ\text{C}$, was tested for sterility on days 0, 2 and 7, and after one, three, five, seven and 12 months.

Endotoxin (LAL) detection

The tests were performed using the method in the *US Pharmacopeia* for endotoxin detection. One syringe at each of the three storage temperatures was tested for endotoxin at eight different time intervals (see Sterility testing).

pH determination

The pH of the solutions stored at the three different temperatures was measured at each time interval with a glass electrode pH meter (Metrohm model 691, Herisau, Switzerland). Before each measurement, the pH meter was calibrated at pH 4.01 and 7.00.

Non-visible particulate matter

A HIAC Royco counter (SKAN, Allschwil, Switzerland) with a HRLD-50 sensor module (serial number 95080045) was used for the particle count determination. Three runs were carried out, and particle counts were performed at each time interval on 10 mL samples obtained from syringes at the three storage temperatures.

RESULTS

Only the ketamine hydrochloride peak was seen on the electropherograms of the acid and base degraded samples. The ratio values of the analyte peak after base decomposition of a fresh ketamine hydrochloride standard solution were 0.98 and 1.01 at 200 and 220 nm, respectively. For acid decomposition, ratio values were 0.98 and 1.01 at 200 and 220 nm, respectively. These results confirm the

Table 1: Validation results for ketamine hydrochloride analysed by capillary electrophoresis coupled to UV detection

	Ketamine hydrochloride
Determination coefficients for std and rf (r^2)	0.997/0.998
Mean recovery and confidence interval*	$99.40 \pm 0.69\%$
Intra-day precision (CV)	0.60%
Day-to-day precision (CV)	1.97%
Key: std: standard, rf: reconstituted formulation, r^2 : determination coefficients, CV: coefficient of variation, *(N = 15, $t_{(0.05; N-1)} = 2.145$)	

purity of the analyte peak. Figure 1 depicts a typical electropherogram of RTU ketamine hydrochloride solution in 0.9% NaCl after 12 months at 25°C. The solutions were considered stable if the drug levels remained higher than 90% of the original concentration at the time of preparation. The results confirmed the stability of these solutions as the ketamine concentration remained above 95% after 12 months at 4°C, 25°C and 40°C (Figure 2). The pH varied slightly during the study for all three temperature regimes by, on average, 0.5 pH units at 4°C, 0.5 pH units at 25°C and 0.4 pH units at 40°C. However, these changes had no effect on the assay results. Similar variations have already been observed during stability studies of several active ingredients in ampoules, and are therefore not expected to be related to leakage from the syringes. The sterility tests and endotoxin tests were found to be negative in all cases. Furthermore, the syringes fulfilled all *US Pharmacopeia* criteria in terms of non-visible particles in all cases: the admixture remained clear without visible particulate matter throughout the study period. The absence of significant

water loss through the syringe walls was visually verified, by controlling the volume of each tested sample. However, no gravimetric test was carried out.

DISCUSSION

The objective in developing a RTU ketamine syringe was to ensure the best possible safety for the patient. There are two main reasons why RTU ketamine syringes contribute to the safety of the preparation of ketamine for administration in post-operative pain.

First, this method ensures proper aseptic conditions during the preparation of syringes, thereby reducing the risk of microbiological contamination. This contrasts with previous occasions when ketamine syringes were prepared in hospital wards or operating rooms, increasing the risk of contamination. A recent study (unpublished data) examining microbiological contamination in preparations prepared by anaesthetists showed that 0.5% of drugs prepared in the anaesthesiology unit of our hospital were contaminated by microbes, illustrating that asepsis is sometimes compromised. This can occur either during aseptic production and/or during storage, because of a loss of syringe integrity. Microbial contamination is a risk inherent to aseptic production, which must be minimised by strict application of GMPs. These include regular environmental controls, initial and continuing education of operators and process validation through media-fill simulations as shown in a recent study [13]. In our study, syringe integrity was demonstrated by the negative results of the sterility tests.

Second, RTU ketamine syringes prevent dilution errors during ketamine preparation, which was our primary motivation for designing these syringes. The global error rate for drug preparation in anaesthesia is 5% [14]. It has therefore been essential to improve patient safety by reducing errors in ketamine preparation. Our experience has shown that no incidents have been declared after the use of nearly 30,000 RTU syringes (containing atropine, phenylephrine, ephedrine, insulin, isoprenaline or vancomycin) over the past three years in our hospital. Furthermore, since RTU ketamine syringes are prepared by the hospital pharmacy staff, this allows for the production of standardised labels and packaging. A standardised coloured labelling scheme (in agreement with international standards) and a standardised packaging of sealed boxes can both increase the safe use and quality of this drug.

To the best of our knowledge, all previously published stability studies involving ketamine hydrochloride in syringes have been carried out only for periods of up to one month [15], which is too short to ensure suitable batch

Figure 1: Typical electropherogram of ketamine HCl in NaCl 0.9% at 25°C after 12 months

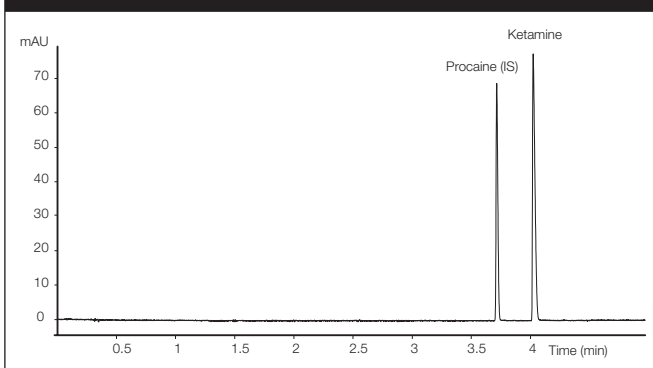
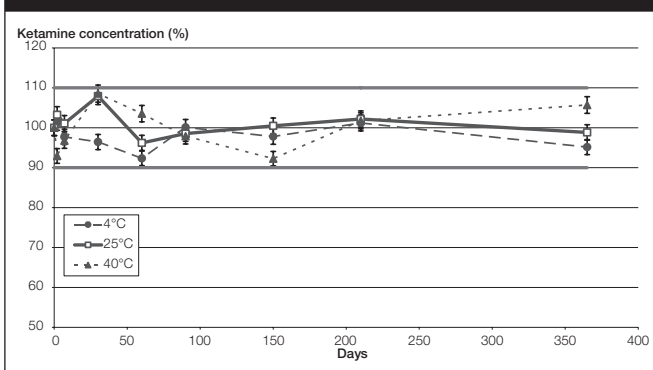


Figure 2: Stability of ketamine HCl 1 mg in 1 mL of a 0.9% sodium chloride solution in polypropylene syringes for a period of 12 months at 4°C, 25°C and 40°C



production and appropriate storage. If ketamine solutions are only stable for this short time period, syringes in both ward stocks and at the bedside can quickly expire, which means that numerous batches would be necessary, increasing the chances of contamination. For these reasons, we carried out a long-term study, and the results showed that the ketamine hydrochloride solution remains stable after 12 months, even under accelerated degradation conditions (40°C).

From an economic standpoint, RTU ketamine syringes are profitable for three main reasons. First, it costs Euros 7 to prepare a 1 mg/mL ketamine syringe using 1mL from a 10 mg/mL Ketalar ampoule, i.e. Euros 6 for the Ketalar ampoule, most of which is discarded, and Euros 2 for the syringe, cap, needle and some NaCl 0.9% solution for dilution. In contrast, a RTU ketamine syringe only costs Euros 3 to prepare. For 2,000 RTU ketamine syringes produced in a year, the savings would amount to Euros 8,000. Second, because RTU ketamine syringes increase safety and decrease the chance of error, their use can decrease the average duration of a patient's hospital stay. This can especially hold true for drugs like ketamine,

because a potential overdose can strongly depress vital organs, which would require expensive procedures, such as resuscitation measures, in an intensive care unit. From this viewpoint, the savings are indirect. Third, unused RTU syringes in their original unopened carton boxes can be returned to stock and made available for other patients. This reduces costs because of waste.

CONCLUSION

Ready-to-use ketamine syringes supplied by the hospital pharmacy and stored in the anaesthesiology unit were found to be stable at room temperature and in accelerated degradation conditions for at least twelve months, with no significant loss in potency. Their long shelf-life allows for an optimised use of production batches. Furthermore, the availability of pre-filled syringes reduces the risks of errors and/or microbiological contamination. The preparation of RTU syringes of ketamine can also provide a means to decrease the overall cost of health care, and save time for hospital staff.

Disclosure

Nothing to disclose.

REFERENCES

1. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004603.
2. Roewer N, Thiel H. *Atlas de poche d'anesthésie*. Paris: Flammarion; 2003.
3. Schorderet M. *Pharmacologie: des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. 3rd ed. Paris, Genève: Frison-Roche, Slatkine, 1998.
4. Annetta MG, lemma D, Garisto C, et al. Ketamine: new indications for an old drug. *Curr Drug Targets*. 2005;6(7):789-94.
5. Griffiths W. Formulating IV drugs for neonatal intensive care. *Hosp Pharm Eur*. 2003;10:78-80.
6. Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ*. 2003; 326: 684-8.
7. Beaney AM, Goode J. A risk assessment of the ward-based preparation of parenteral medicines. *Hospital Pharmacist* 2003;10:306-8.
8. Van Grafhorst JP, Foudraïne NA, Nooteboom RF, et al. Unexpected high risk contamination with *Staphylococci* species attributed to standard preparation of syringes for continuous intravenous drug administration in a simulation model in intensive care units. *Crit Care Med*. 2002;30:833-6.
9. Vonberg RP, Gastmeier P. Hospital-acquired infections related to contaminated substances. *J Hosp Infect*. 2007;65(1):15-23. Epub 2006 Dec 4.
10. Cherkaoui S, Veuthey J-L. Use of negatively charged cyclodextrins for the simultaneous enantioseparation of selected anesthetic drugs by capillary electrophoresis-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*. 2002;27(3-4):615-26.
11. Caporal-Gautier J, Nivet JM, Algranti P, et al. Guide to analytical validation. Report of an SFSTP commission. I. Methodology. *STP Pharma pratiques*. 1992;2(4):205-26.
12. Ing H, Saadi JF, Dahran S, et al. Le contrôle de la stérilité d'une solution peut-il être simple et peu coûteux? Can sterility testing of a solution be easy or inexpensive? *Le Pharmacien Hospitalier*. 2003;38:154-8.
13. De Giorgi I, Sadeghipour F, Favet J, Bonnabry P. Sterility validity period of vials after multiple sampling under vertical laminar airflow hood. *J Oncol Pharm Pract*. 2005;11(2):57-62.
14. Garnerin P, Pellet-Meier B, Chopard P, et al. Measuring human-error probabilities in drug preparation: a pilot simulation study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(8): 769-76.
15. Gupta VD. Stability of ketamine hydrochloride injection after reconstitution in water for injection and storage in 1-mL tuberculin polypropylene syringes for pediatric use. *Int J Pharm Compound*. 2002;6(4):316-7.

6 Development of ready-to-use succinylcholine dihydrochloride syringes for safe use in general anesthesia

PARTIE 6

« Mise au point d'une seringue prête à l'emploi (CIVAS) de suxamethonium »

Article Submitted in the European Journal of Hospital Pharmacy-Science (EJHP-
Science) in January 2010

Development of ready-to-use succinylcholine syringes for safe use in general anesthesia

Cyril Stucki, PharmD¹; Susanne Nussbaumer, PharmD²; Anna-Maria Sautter, PhD³; Farshid Sadeghipour, PhD⁴; Sandrine Fleury-Souverain, PhD⁵; Pascal Bonnabry, PhD⁶

1 Pharmacist, Pharmacy, University Hospitals of Geneva, Switzerland

2 Quality Control Pharmacist, Pharmacy, University Hospitals of Geneva, Switzerland

3 Pharmacist, Pharmacy, University Hospitals of Geneva, Switzerland

4 Head of Production, Pharmacy, University Hospitals of Geneva, Switzerland

5 Head of Quality Control, Pharmacy, University Hospitals of Geneva, Switzerland

6 Head of Pharmacy, Pharmacy, University Hospitals of Geneva and Associate Professor, School of pharmaceutical sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Switzerland

Correspondence:

Cyril Stucki

Pharmacy

University Hospitals of Geneva

Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4

CH-1211 Geneva 14

Switzerland

Tél: + 41 22 382 39 80

Fax: + 41 22 382 39 40

E-mail: cyril.stucki@hcuge.ch

Internet: <http://pharmacie.hug-ge.ch>

ABSTRACT

Study objectives: To increase safety in the use of succinylcholine chloride (SUC) during anesthesia, by providing a ready-to-use (RTU) intravenous syringe. This preparation should be developed and produced according to good manufacturing practices.

Methods: The chemical stability of SUC solution (10mg/mL) in 0.9% sodium chloride was determined at 4°C, 25°C, and 40°C by a capillary electrophoresis method. pH and nonvisible particulate matter were measured throughout the study. Sterility testing including endotoxin analysis was also performed.

Results: The solution stored at 40°C was stable during 40 days. The loss in potency was less than 10% after 9 months at 4°C and 25°C. At 9 months, a degradation product (choline) appeared in the 25°C samples, and its concentration reached 8.6% of the total peak area. After 1 year, losses in potency at 4°C, 25°C, and 40°C were 19%, 66%, and 79%, respectively.

During the study, the pH diminished from 4.0–4.3 at the beginning to 3.6, 3.2, and 2.9 after 1 year at 4°C, 25°C, and 40°C, respectively. The sterility and endotoxin tests were negative in all cases and Pharmacopeia criteria in terms of nonvisible particles were always fulfilled.

Conclusion: RTU syringes of SUC with a 9 month period can be manufactured. Due to a pH decrease and the appearance of degradation products, we recommend the storage at 4°C. However, periods of storage at 25°C can be supported without any reduction of the expiry date. This product will reduce the risk of dilution errors and lead to significant economical advantages.

KEYWORDS

Suxamethonium, Succinylcholine chloride, drug stability, centralised intravenous additive service (CIVAS), ready-to-use syringe, anaesthesia, risk management

INTRODUCTION

Succinylcholine chloride is an ultrashort acting depolarizing skeletal muscle relaxant indicated as an adjunct to general anesthesia, to facilitate endotracheal intubation, and to provide skeletal muscle relaxation during surgery. Succinylcholine is also used as the sole muscle relaxant during electroconvulsive therapy.

The mechanism of action of succinylcholine involves a "persistent" depolarization of the neuromuscular junction. This substance combines with the cholinergic receptors of the motor end plate mimicking the effect of acetylcholine but without being rapidly hydrolyzed by acetylcholinesterase. Binding to the nicotinic acetylcholine receptor results in opening of the receptor's nicotinic sodium channel and leads to sodium movements into the cell. This results in a disorganized depolarization of the motor end plate. Succinylcholine causes profound muscle relaxation resulting in respiratory depression to the point of apnea.

The optimum dose varies among individuals ranging from 0.3 to 1.1 mg/kg for adults. Onset of flaccid paralysis is rapid (less than 1 minute after IV administration), and with single administration lasts approximately 4 to 6 minutes, a duration sufficient to allow endotracheal intubation. However, very large doses may result in more prolonged blockade.

Succinylcholine is a quaternary amine usually used in its bromide, chloride, or iodide form. The parenteral formulations are acidic (pH \approx 3.5) and should not be mixed with alkaline solutions having a pH greater than 8.5.

In a retrospective survey of 896 incidents relating to drug error in anaesthetic practice reported to the Australian Incident Monitoring Study, 50.4% were related to the drug preparation step. [1]. The drugs most commonly involved were neuromuscular blocking agents and among them succinylcholine was in the first position. Furthermore, to be prepared for the potential need of an emergency intubation, succinylcholine is prepared daily in our anaesthesiology department before each general anaesthesia. Most of the time, this preparation is not used and is discarded implying a consequent financial loss for the hospital (approximately 60 syringes representing 83€ each day). These safety and economic considerations have stimulated us to think of an improvement solution.

The aim of this study was to develop a ready-to-use (RTU) succinylcholine syringe for use in general anaesthesia, with a long shelf life and prepared under aseptic and good manufacturing practice (GMP) conditions to improve the safe administration of this drug.

MATERIAL AND METHODS

Material and chemical products

Polypropylene syringes: Klerpack™ BD/ 3325382 Ref KSY15010 (Shield Medicure, UK)

Tamper-evident caps: TEC 1000 (BBraun, Germany)

Succinylchloride chloride: Ph. Eur. (Fagron, France)

Potassium chloride: Ph. Eur. (Hänseler, Switzerland)

Sodium chloride 0.9% solution : (Bichsel, Switzerland)

Tris (trishydroxymethylaminomethane): (Fluka AG, Switzerland)

Acetic acid concentrated : (Fluka AG, Switzerland)

Preparation of syringes for the stability study

An injection solution was prepared containing 0.9% sodium chloride in water and 10 mg/mL of succinylcholine chloride. The solution was sterilized by filtration (Millipore® 20 Millipack Gamma Gold 0.22 µm) and 10 mL was transferred into 10 mL polypropylene syringes under a horizontal laminar-airflow hood in a GMP class B cleanroom. The syringes were closed using tamper-evident caps and stored at either $4 \pm 2^\circ\text{C}$, $25 \pm 2^\circ\text{C}$, or $40 \pm 2^\circ\text{C}$. The solutions were analyzed at 8 different time points: immediately after preparation (day 1), after 4, 10, 40, 65, 180, 270, and 365 days.

Capillary electrophoresis (CE) analysis

CE instrumentation and conditions

We used a method developed in our laboratory; the article on this method has been previously published by Nussbaumer et al. [2]. The CE system was a CE apparatus (Agilent, Waldbronn, Germany) equipped with a contactless conductivity detector (CE-C4D) (Innovative Sensor Technologies GmbH, Strasshof, Austria). A CE ChemStation (Agilent) was used for CE control and data handling, and a C4DTracemon (Innovative Sensor Technologies) was used for conductivity detector control and data acquisition.

Separations were performed in a fused silica capillary from BGB Analytik AG (Böckten, Switzerland) with an inner diameter of 50 μm and a total length of 64.5 cm (distance to C4D detector: 50 cm). Experiments were carried out in cationic mode (i.e. anode at the inlet and cathode at the outlet) by applying a constant voltage of 30 kV with an initial ramping of 1 kV/s. The capillary was maintained at 25°C, samples were injected by pressure (40 mbar for 10 seconds), and conductivity detection was recorded. The background electrolyte solution was a 100 mM Tris-acetate buffer set at pH 4.2 and acetonitrile (90:10, v/v). The presence of acetonitrile in the background electrolyte (BGE) allowed a reduction of succinylcholine adsorption on the capillary wall. Before initial use, the capillary was sequentially washed with methanol, 0.1 M NaOH, water, methanol, 0.1 M HCl, water and BGE for 5 minutes each. Between analyses, the capillary was flushed with BGE for 3 minutes. Under these conditions, a complete separation between succinylcholine, sodium ions, and the main degradation product (choline) was achieved in less than 4 minutes. The CE-C4D method was validated, and trueness values between 98.8% and 101.1% were obtained with repeatability and intermediate precision values of 0.7–1.3% and 1.2–1.6%, respectively. Therefore, this method was found appropriate for pharmaceutical formulations containing suxamethonium and degradation products.

Validation of the CE method

The CE method was validated according to the French Society of Pharmaceutical Science and Technology (SFSTP) guidelines [3]. Details about the validation and statistical analysis were described in the publication of Nussbaumer et al. [2].

Stability-indicating method

To study the separation of succinylcholine and its degradation products, samples with succinylcholine and the main degradation products (choline, succinylmonocholine, succinic acid) were prepared in NaCl 0.9%. With the used method, these compounds did not interfere with the succinylcholine analysis [2].

Sample preparation during the stability study

Stock solutions containing 10 mg/mL of succinylcholine hydrochloride and 10 mg/mL of potassium chloride (internal standard (IS)) were prepared using distilled water. Standard samples were prepared by diluting the stock solutions in distilled water to

obtain a succinylcholine concentration ranging from 160 to 240 µg/mL and a potassium chloride concentration of 400 µg/mL. The 10 mg/mL succinylcholine hydrochloride assay solution (syringe) was diluted in distilled water to obtain a final concentration of 200 µg/mL. As with the calibration samples, potassium chloride was added to the assay solution as an internal standard (final concentration of IS = 400 µg/mL).

Sterility testing

The tests were performed using a method developed and validated by our quality control laboratory [4]. Three syringes stored at each of the three temperatures (i.e. $4 \pm 2^\circ\text{C}$, $25 \pm 2^\circ\text{C}$, and $40 \pm 2^\circ\text{C}$) were tested for sterility on days 1, 4, 10, 40, 65, 180, 270, and 365 days.

Endotoxin (LAL) detection

The tests were performed using the method provided in the US Pharmacopeia for endotoxin detection [5]. Three syringes at each of the three storage temperatures were tested for endotoxin content at the eight different time intervals (see Sterility testing).

pH determination

The pH of three syringes stored at each of the three different temperatures was measured at each time interval with a glass electrode pH meter (Metrohm model 691, Herisau, Switzerland). Before each measurement, the pH meter was calibrated at pH 4.01 and 7.00.

Nonvisible particulate matter

A HIAC Royco counter (SKAN, Allschwil, Switzerland) with a HRLD-50 sensor module (serial no. 95080045) was used for the particle count determination. Three runs were carried out, and particle counts were performed at each time interval on 10 mL samples obtained from syringes maintained at the three storage temperatures. US Pharmacopeia standards on particulate matter contamination were applied to assess tested samples [6].

RESULTS

Figure 1 depicts a typical electropherogram of RTU succinylcholine chloride solution made of 10mg/mL in 0.9% NaCl after 12 months at 4°C with the three main peaks: succinylcholine chloride, potassium chloride (IS), and sodium chloride.

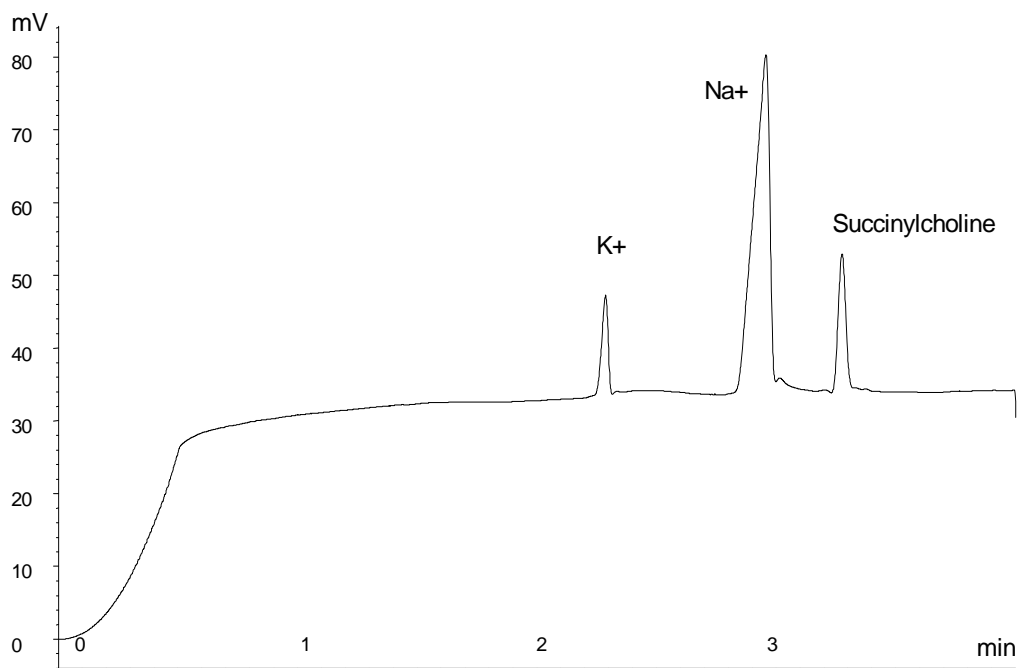


Figure 1: Typical electropherogram of succinylcholine dihydrochloride (succinylcholine dihydrochloride solution 10mg/mL in 0.9% NaCl after 12 months at 4°C)

The solutions were considered stable if the drug levels remained higher than 90% of the original concentration at the time of preparation. The solution stored at 40°C was stable for 40 days, whereas the concentration of those kept at 4°C and 25°C remained above 90% for 9 months (Figure 2).

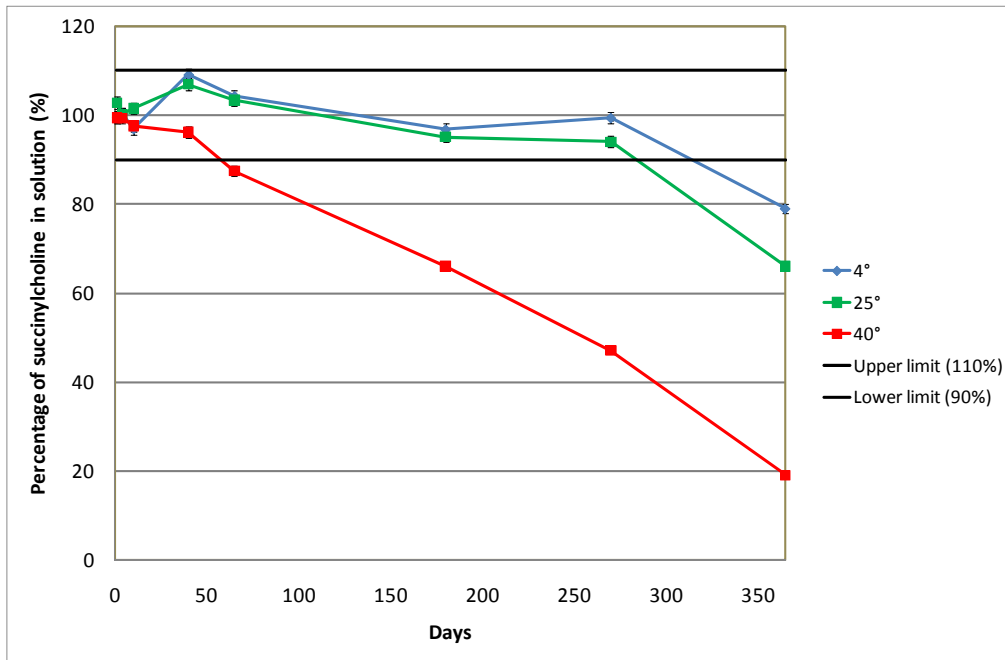


Figure 2: Stability of succinylcholine dihydrochloride 10mg/mL in NaCl 0.9% in polypropylene syringes for a period of 12 months at three temperatures.

During the first 6 months, only the succinylcholine chloride peak was detectable on the electropherograms of the syringes stored at 25°C and 4°C. At 9 months, a degradation product (choline) appeared in the 25°C samples (Figure 3), and its concentration reached 8.6% of the total peak area. After 1 year, losses in potency at 4°C, 25°C, and 40°C were 21%, 34%, and 81%, respectively.

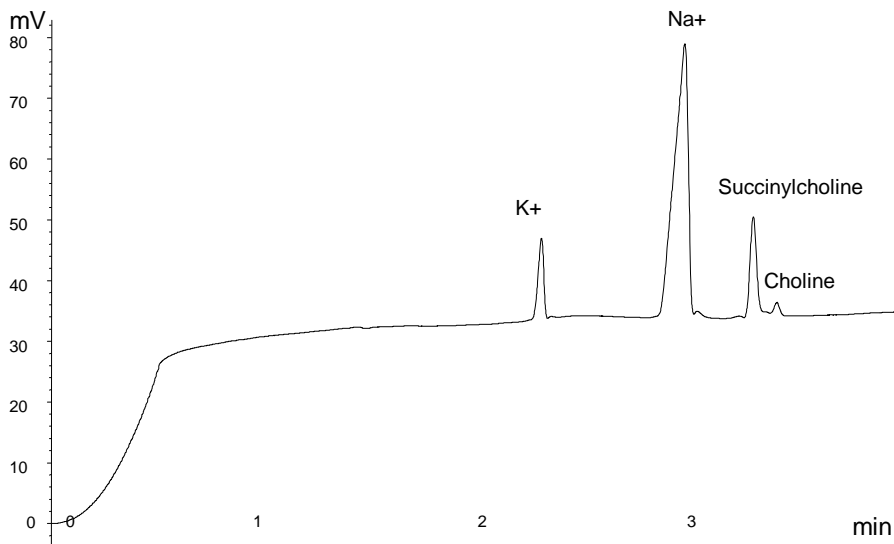


Figure 3 : Succinylcholine dihydrochloride electropherogram with degradation product Choline peak (succinylcholine dihydrochloride solution 10mg/mL in 0.9% NaCl after 9 months at 25°C)

The pH diminished slightly during the study from 4.0–4.3 at the beginning to 3.6, 3.2, and 2.9 after 1 year at 4°C, 25°C, and 40°C, respectively (Figure 4).

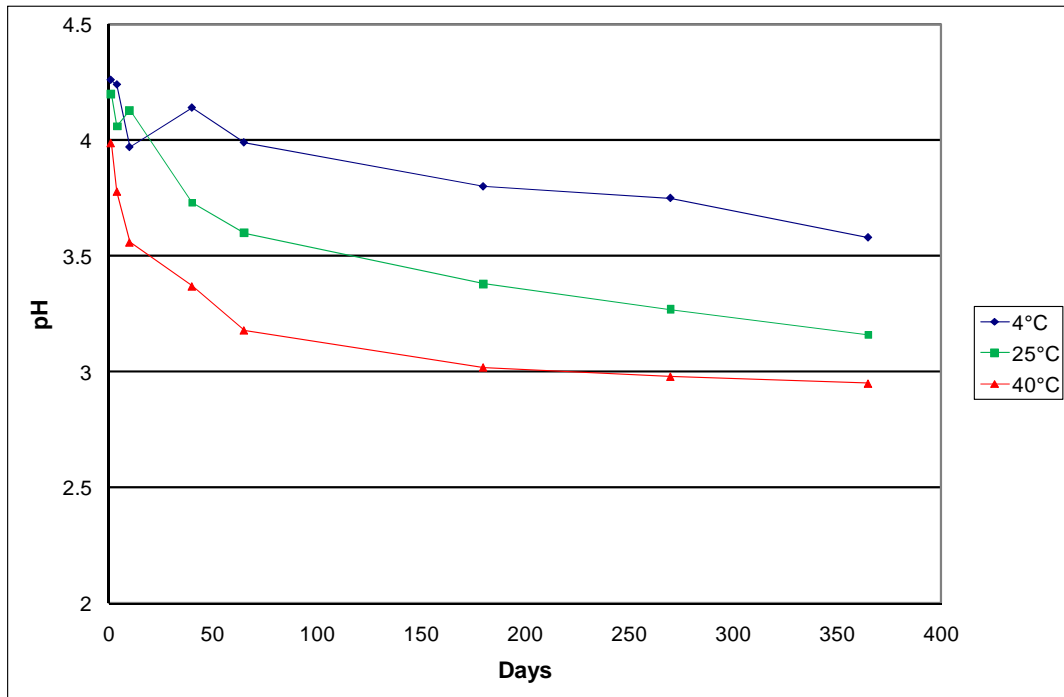


Figure 4. pH of succinylcholine dihydrochloride 10mg/mL in NaCl 0.9% in polypropylene syringes for a period of 12 months at three temperatures

The sterility and endotoxin tests were found to be negative in all cases. The admixture remained clear without visible particulate matter throughout the study period. Furthermore, all tested syringes fulfilled US Pharmacopeia criteria in terms of nonvisible particles.

DISCUSSION

The objective in developing a RTU succinylcholine syringe was to ensure the best possible safety for the patient. As already emphasized in a previous article published on a RTU ketamine syringes [7], the RTU succinylcholine syringe contributes to the safety in two ways. Firstly, because of manufacturing in aseptic conditions according to the GMP, the risk of microbiological contamination is reduced. Secondly, RTU succinylcholine syringes prevent dilution errors during preparation, which was our primary motivation for designing this new preparation. This is of significant importance, because the global error rate for drug preparation in anaesthesiology was measured to be 5% [8].

Our development contributes to an improvement of patient safety by reducing errors in succinylcholine preparation. This industrial production method has proven to be very safe and no incidents have been declared after the use of nearly 72, 000 RTU syringes (containing atropine, phenyleprine, ephedrine, insuline, isoprenaline, ketamine or vancomycine) over the last 6 years in our hospital. Furthermore, as RTU succinylcholine syringes are prepared by the hospital pharmacy, this allows for the production of standardized labels and packaging. A standardized coloured labelling scheme (in agreement with international standards) and a standardized packaging of sealed boxes may both increase the safety and quality of this drug.

As for other RTU injectable products, it is of interest to have the longest possible shelf life, especially for succinylcholine, to optimize the production, the distribution, and the storage processes. With this objective, we carried out a long-term stability study and the results showed that the succinylcholine chloride solution remained chemically stable for 9 months, under refrigerated conditions (4°C) and at ambient temperature (25°C). Tests with methylene blue were carried out on the syringes used in this study, and the results show that these devices are totally impervious. This validates that the syringe dosage is not influenced by water evaporation and thus the chemical analysis during the 1 year period are accurate and exact.

Previously published stability studies involving succinylcholine chloride in solution have been carried out. For 20 and 50 mg/mL succinylcholine solutions at room temperature, a recent study has found a stability duration of up to 8.3 and 4.8 months, respectively [9–10]. A stability study of a 10mg/mL succinylcholine preparation compounded in vials with preservative [9] showed a stability for up to 5 months at room temperature and at least for 2 years at 4°C. In this study, succinylcholine solution protected from light or exposure to light had no significant differences in stability. Succinylcholine RTU solution prepared in this hospital pharmacy is however protected from light in a sealed cardboard box.

All these data are coherent with our results that bring new information on the stability of this active ingredient in syringes at three different temperatures. Our study provides actualized data, using capillary electrophoresis, a method suitable to simply and rapidly analyze pharmaceutical formulations in hospitals [11]. With this technique, the analysis time could be reduced by a factor of two to three in

comparison with conventional techniques as HPLC. Moreover, it could represent a significant improvement not only for economical reasons (expensive LC columns are substituted by cheaper fused-silica capillaries) but also for ecological reasons (low consumption of organic solvents).

According to the Boehm et al.[12] study, the pH range at which a maximal stability of succinylcholine is obtained is between 3.75 and 4.5 for unbuffered solution. At this pH range, succinylcholine degradation is independent of hydrolysis rate (zero order kinetics). In our study, the pH are maintained (Figure 4) in the range of 3.75–4.5 up to 30 days at 25°C and up to 9 months at 4°C. As a precaution, we recommend storing succinylcholine RTU at 4°C to minimize the degradation occurring during long-term storage of solutions. This decision is reinforced by the appearance of a degradation product in significant amounts at 9 months at 25°C. However, succinylcholine concentrations remained over 90% after 9 months at 25°C and we concluded that short storage at ambient temperature during operation will not affect the shelf-life of the 9-month syringes. We recommend storing again the unused syringes in the refrigerator.

From an economic standpoint, RTU succinylcholine syringes are profitable for three main reasons. First, succinylcholine is always prepared before a general anaesthesia and most of the syringes are discarded at the end of the operation. Unused RTU syringes in their original unopened carton boxes can be returned to stock and made available for other patients. This reduces costs because of wastage and we estimated the saving to 20'000 syringes (27700 €) per year in our hospital.

Second, as RTU succinylcholine syringes decrease the risk of error, we could hypothesize indirect savings consecutive to a reduction of mistakes. This may especially be important for drugs similar to succinylcholine, because a potential overdose may strongly depress vital organs, which would require expensive procedures, such as resuscitation in an intensive care unit.

Third, it is obvious that the time the anaesthetist staff previously spends in succinylcholine syringe preparation before anaesthesia can be saved for other activities allowing indirect cost savings.

CONCLUSION

Ready-to-use succinylcholine 10 mg/mL syringes supplied by the hospital pharmacy and stored in the anaesthesiology unit were found to be stable at 4°C and at room temperature for 9 months with no significant loss in potency. Due to a more marked pH decrease in solutions stored at higher temperature and the appearance of degradation products, we recommend by precaution to store the syringes at 4°C. However, periods of storage at ambient temperature can be supported without any reduction of the expiry date.

The long shelf life of these preparations are compatible with an efficient production of batches and the availability of pre-filled syringes of highly active injectable drugs should be encouraged in hospitals as part of a global strategy to improve the safety of drugs use.

REFERENCES

1. Abeysekera, A., et al., *Drug error in anaesthetic practice: a review of 896 reports from the Australian Incident Monitoring Study database*. *Anaesthesia*, 2005. **60**(3): p. 220-7.
2. Nussbaumer, S., et al., *Determination of suxamethonium in a pharmaceutical formulation by capillary electrophoresis with contactless conductivity detection (CE-C(4)D)*. *J Pharm Biomed Anal*, 2009. **49**(2): p. 333-7.
3. Caporal-Gautier J, et al., *Guide to analytical validation. Report of an SFSTP commission.II. Examples of application*. *STP pharma pratiques* 1992. **2**(4): p. 227-239.
4. Ing H, et al., *Le contrôle de la stérilité d'une solution peut-il être simple et peu coûteux ?*. *Le Pharmacien Hospitalier* 2003. **38**: p. 155-160.
5. Pharmacopeia, U.S., *Chapters <85> Bacterial endotoxins test* T.U.S.P.t.N. 27, Editor. 2009, United Book Press: Rockville.
6. Pharmacopeia, U.S., *Chapter <788> Particulate matter in injections* in *The United States Pharmacopeia 32th NF 27*. 2009, United Book Press: Rockville. p. 310-12.
7. Stucki, C., et al., *Development of ready-to-use ketamine hydrochloride syringes for safe use in post-operative pain*. *EJHP Science*, 2008. **14**(1): p. 14-18.
8. Garnerin P, et al., *Measuring human-error probabilities in drug preparation: a pilot simulation study*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007. **63**(8): p. 769-76.
9. Schmutz, C.W. and S.F. Muhlebach, *Stability of succinylcholine chloride injection*. *Am J Hosp Pharm*, 1991. **48**(3): p. 501-6.
10. Adnet, F., et al., *Stability of succinylcholine solutions stored at room temperature studied by nuclear magnetic resonance spectroscopy*. *Emerg Med J*, 2007. **24**(3): p. 168-9.
11. Fleury-Souverain, S., et al., *Use of capillary electrophoresis coupled to UV detection for a simple and rapid analysis of pharmaceutical formulations in a quality control laboratory in a hospital pharmacy*. *EJHP Science*, 2009. **15**(3): p. 53-60.
12. Boehm, J.J., D.M. Dutton, and R.I. Poust, *Shelf life of unrefrigerated succinylcholine chloride injection*. *Am J Hosp Pharm*, 1984. **41**(2): p. 300-2.

7 Physical compatibility of the propofol emulsion with 32 drugs used in anaesthesiology

PARTIE 7

« Compatibilité physique de l'émulsion de propofol avec 32 médicaments »

Article Submitted in the American Journal of Health-System Pharmacy (AJHP) in
February 2010

PHYSICAL COMPATIBILITY OF THE PROPOFOL EMULSION WITH 32 DRUGS USED IN ANAESTHESIOLOGY

Cyril Stucki ^{1,3}, Anna-Maria Sautter, PhD ¹, Pascal Bonnabry, PhD ^{2,3}

¹ Hospital Pharmacist, Pharmacy, University Hospital of Geneva, Switzerland

² Hospital Pharmacist, Head of Pharmacy, Pharmacy, University Hospital of Geneva, Switzerland

³ School of pharmaceutical sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland

Address for correspondence:

Mr. Cyril Stucki

Pharmacy

University Hospitals of Geneva

Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4

CH-1211 Geneva 14

Switzerland

Tél: + 41 22 382 39 80

Fax: + 41 22 382 39 40

E-mail: cyril.stucki@hcuge.ch

Internet: <http://pharmacie.hug-ge.ch>

Introductory sentence

Propofol is an emulsion used daily in anaesthesiology to carry out operations under general anaesthesia, as well as in intensive care units for deep sedation of patients. During the intravenous administration of propofol, many drugs can potentially be co-administered by the same vascular access. In case of incompatibility, the propofol emulsion can break and form large lipid droplets which can get infused into the patient's bloodstream.

This study assessed the stability of the propofol emulsion when mixed with different drugs that are commonly co-administered. The final objective is to give validated recommendations to the clinicians.

ABSTRACT

Purpose:

The propofol is a lipophilic drug manufactured as a lipid emulsion. The concomitant administration of other intravenous drugs with propofol induces a risk of emulsion breaking and raises the possibility of infusing large lipid droplets into the patient's bloodstream. This situation might lead to fat pulmonary embolism and cause serious injury to patient's health.

The objective of the study was to assess the physical compatibility of propofol emulsion with 32 drugs commonly co-administered in anaesthesiology in order to give validated recommendations to clinicians.

Methods:

Tested drugs in usual concentrations were statically mixed in a proportion of 1:1 with propofol emulsion (Disoprivan®). Samples were analysed at 0, 60, and 120 min. Compatibility evaluation included lipid globule-size analysis (MasterSizer S long bed), zeta potential measurement (Zetasizer 3000HSq), pH determination and visual inspection by polarized light microscopy. A scoring system was developed to classify drugs into 4 grades (compatible, probably compatible, probably incompatible, and incompatible), according to the results of the tests. Finally, a pH titration curve was established to determine the propofol sensitivity to pH variation (Zetasizer Nano ZS).

Results:

The propofol emulsion had a mean globule diameter of 160–190 nm. The isoelectric point was determined to be pH 2.58 and values under this cut-off have a high risk to destabilize the emulsion.

Among the tested drugs, 8 were incompatible with propofol (amikacin 50 mg/mL, CaCl₂ 75 mg/mL, gentamycin 60mg/1.5mL, hydrochloric acid 72.5 mg/mL, dopamine 25 mg/mL, MgSO₄ 100 mg/mL, MgSO₄ 500 mg/mL, vancomycin 50 mg/mL), 11 were probably incompatible, 8 were probably compatible, and 5 were clearly compatible (amoxicillin/clavulanic acid 1.2 g, fentanyl 50 µg/ml, furosemide 40mg/4ml, noradrenalin 1mg/ml, Water for Injection).

Conclusions:

The risk of emulsion breaking has been confirmed, especially with acidic drugs. Recommendations regarding the possibility to co-administer tested drugs with propofol can be given, and only drugs classified as compatible or probably compatible should be infused on the same administration line.

KEY WORDS

drug incompatibility, propofol, intravenous drug, anaesthesiology, emulsion

INTRODUCTION

Propofol (2,6-diisopropylphenol) has many characteristics of an ideal i.v. anaesthetic agent, including a rapid, smooth induction of anaesthesia and rapid clearance from the body. This drug is widely used for the induction and maintenance of general anaesthesia in adults and children and for the sedation of intubated, mechanically ventilated patients in intensive care units.

As many other anaesthetic agents, propofol is poorly soluble in water, having a calculated partition coefficient (Log P calc) of 3.83 and lacking in solubilization through salt formation. As a result, it is formulated as an oil-in-water emulsion in which the dispersed phase is composed of soya oil containing the dissolved propofol. Lecithin is used as emulsifying agent, to obtain an emulsion having a mean droplet diameter of 150–200 nm (1).

Patients receiving propofol may also need various other drugs via Y-site administration including supportive care drugs, electrolytes, anti-infectives, muscle relaxants, analgesics and so on. Physical incompatibilities between propofol and these other agents or components of their formulations may lead to different types of emulsion instability (2): flocculation where the particles form clumps, creaming where the particles concentrate towards the surface of the mixture while staying separated, and breaking and coalescence where the particles coalesce and form an irreversible layer of liquid. Obviously all these instability mechanisms dramatically increase the globule size of the lipid part of the emulsion.

Emulsions intended for intravenous use should have an extremely small droplet size and be highly stable, as large droplets placed in the circulation may lodge in the pulmonary capillaries and could potentially lead to an embolism (3-4). The exact size at which this phenomenon becomes important is widely debated but several pharmacopoeias have established an upper limit on particulates in parenterals at 5 μm (5). Larger globule sizes have been associated with fatal pulmonary embolism or various pathological consequences (4, 6-9). Propofol and intravenous feeding lipid emulsions such as Intralipid® are formulated to have particle sizes much smaller than this limit; this parameter, in the absence or presence of potentially incompatible drugs, can be assessed in vitro (4, 10-11).

Propofol emulsion systems are charge-stabilized with a zeta potential (ZP) of -40 to -50 mV at a pH range of 4.5–6.4. As a result, propofol emulsion shows excellent stability in normal use. However, any factor which increases the zeta potential may lead to instability and the resultant formation of large oil droplets. Positively charged electrolytes and agents modifying pH are important destabilizing factors (12-13). As a result, pH and zeta potential are two important parameters to assess propofol emulsion stability.

Other authors have previously studied the compatibility of propofol with drugs. However, these studies have either not specifically focused on the emulsion incompatibility (14-15) or studied the incompatibility with a single drug (16),(17-19).

OBJECTIVE

The objective of this study was to determine the compatibility of the propofol emulsion with a large number of frequently co-administered drugs, in order to give validated recommendations to clinicians.

METHODS

General procedure

Disoprivan[®], (AstraZeneca, batch R6111A-06/09) 20 mL vials, was used as the source of propofol for this study. As some authors reported that the mixing of an i.v. fluid in an administration set with a secondary additive from a Y injection site occurs in a 1:1 ratio (20), 1 mL of propofol 10 mg/mL admixture was gently stirred with 1 mL of each individually tested drug solutions at their usual concentrations. The drugs were introduced in colourless 10 mL borosilicate glass screw-cap culture decontaminated tubes with polypropylene caps.

First, each mixture (propofol + drug) was visually inspected to detect the presence of free oil in the container.

In the absence of visible breakage of the emulsion, the samples were analyzed by four widely accepted techniques:

- the globule size distribution was measured by a laser diffraction technique;
- the zeta potential was measured by a laser Doppler velocimetry in an electric field technique;
- the pH was measured with a classical glass electrode;
- the physical appearance was observed with a polarized light microscope.

The globule size distribution, zeta potential and pH measurement techniques are helpful in objectively evaluating the physicochemical stability of an emulsion. The fourth technique helps to confirm the results, but it is not reliable as it depends on the interpretation by an investigator.

To avoid artefacts, all measurements were compared in parallel with the results obtained with propofol emulsion alone. Except propofol, which could not be filtered, all sample solutions were 0.22 μ m filtered to eliminate potential glass particles before the test. Vials with powders or dilutions were combined with 0.22- μ m filtered deionized water.

All fluid transfers were aseptically performed with suitable materials (sterile syringe and needle, 0.22 μ m filtered air, etc.).

Propofol and the tested solution were mixed in the tube at T0 min and reversed every 10 min and just before the analyses. All measurements were carried out for each tested drug at 0, 60 and 120 min.

Globule size distribution

The globule size distribution was measured with a laser diffraction technique (MasterSizer S long bed; Malvern Instrument Ltd., Malvern, UK) by using a 2.4 mm active beam length, which had a 300F lens in the range of 0.05–900 μm and a MS1 small volume dispersion unit system. The background was also measured, with deionized water as the dispersant. To ensure that no emulsion breakage arise because of the assay, dilution rates and mixer module speed were validated. The prepared samples were added to the dispersant in the system at a validated speed rotation (1000-1500 rd/min) and at suitable concentrations, ranging from 10% to 20% obscuration. The globule size distribution was measured by a polydisperse analysis mode and calculated by 3NAD (approximation of olive oil in water) as a presentation mode. Four globule size diameters were used to determine the distribution size expressed either in percentage of a globule with a size higher of a given cut-off ($D > 1.06$ or $4.88 \mu\text{m}$) or in microns (D_{average} and D_{maximum}). Ten samples of each mixing were analysed using this method.

Zeta potential

The zeta potential is a measure of the electrostatic forces due to charges carried by emulsion globules. These forces are repulsive in the propofol emulsion and prevent globule coalescence. Zeta potentials were measured using a Malvern Instruments Zetasizer 3000HSa, which is based on laser Doppler velocimetry in an electric field. Values quoted are the average of four measurements. The instrument was validated using the manufacturer's polystyrene microsphere transfer standard (-50 ± 5 mV, batch N°130601/S Malvern standards). Ten samples were analysed for each drug.

pH

A Metrohm pH meter (model 691, Herisau, Switzerland) with a glass electrode was used to measure pH. The meter was checked and calibrated against standard pH = 4.01 and 7.00 buffers (Metrohm no. 6.2307.100 and no. 6.2307.110). The electrode was thoroughly rinsed and its calibration was checked after every individual sample in order to avoid errors due to electrode oil contamination. Three samples were analysed for each drug.

The isoelectric point of the propofol emulsion was determined with a Zetasizer Nano ZS (Malvern instrument Ltd., Malvern, UK). The measurement of zeta potential and globule size as a function of pH was carried out with an MPT-2 autotitrator (Malvern instrument Ltd.). Propofol emulsion was mixed (same procedure as above) with 1mL of water for injection buffered at each pH unity from 1 to 12 with a different proportion of HCl/NaOH. The isoelectric point at which the zeta potential equalled to 0 was determined as the pH value. This procedure was repeated 3 times and the mean value was calculated.

Physical appearance

The physical appearance of the emulsions was observed via polarized light microscopy (Nikon Optiphot-2 microscope) with an objective micrometer (objectives: Nikon Plan 10X PH DL, 20X PH 2 DL, 40X PH 3 DL with Nikon 1.25 Phase Contrast Condenser and Nikon 77 mm Circular Polarizer). The micrographs of globules were acquired with a magnifying power of 300X. All measurements were performed in triplicate at room temperature with 1 observation by sample. Each sample was simply classified on a two category scale, whether an obvious emulsion breakage was observed or not. The method was applied to 3 samples for each tested drug.

Data analysis

To classify the tested drugs, a quotation system was developed. Globule size distribution and zeta potential were heavily quoted from 1 to 10 due to a high risk of emulsion breakage when changes were detected with these techniques. Changes were considered significant when the zeta potential raised above -25 mV (21-23) and when at least one of the size diameter values ($D > 1.06 \mu\text{m}$ (%), $D > 4.88 \mu\text{m}$ (%), D_{average} and D_{maximum}) increased to more than 1% compared to normal values for propofol emulsion alone. Each destabilized emulsion sample counted as 1 point (e.g. if 7 samples were destabilized and 3 were stable, a quotation of 7 was reported).

pH and physical appearance were quoted from 1 to 3 corresponding to the number of samples with a pH <3.5 (the destabilization value cited in the literature for a surfactant like lecithin (24)), or in which visual signs of emulsion breakage appeared with a value >1 (0 = globule normal, 1= presence of a few abnormal size globules, 2=presence of massive abnormal size globules, 3= apparent emulsion breaking),

respectively. The weightage given to these two methods was lower than that given for globule size distribution and zeta potential. Indeed, the signs of emulsion break are difficult to report by microscopy and the reliability of this method is poor. Moreover, pH is important to evaluate the risk of incompatibility but is not a direct measurement of the emulsion state.

Each drug was classified into four grades, based on the investigator practice and the global assessment of each drug mixed with propofol. When the sum of quotation for the four tests exceeded 11, the drug was considered to be clearly incompatible with propofol. On the contrary, when the score was 0, the drug was judged to be compatible. In between, the drug was considered to be probably incompatible when the quotation was in the range 7–11 and probably compatible when it was in the range 1–6.

RESULTS

The study generated an extensive array of data. Mean values for the globule size distribution, zeta potential, pH, and physical appearance for each tested drugs are summarized in 7 figures (Figures 1–7).

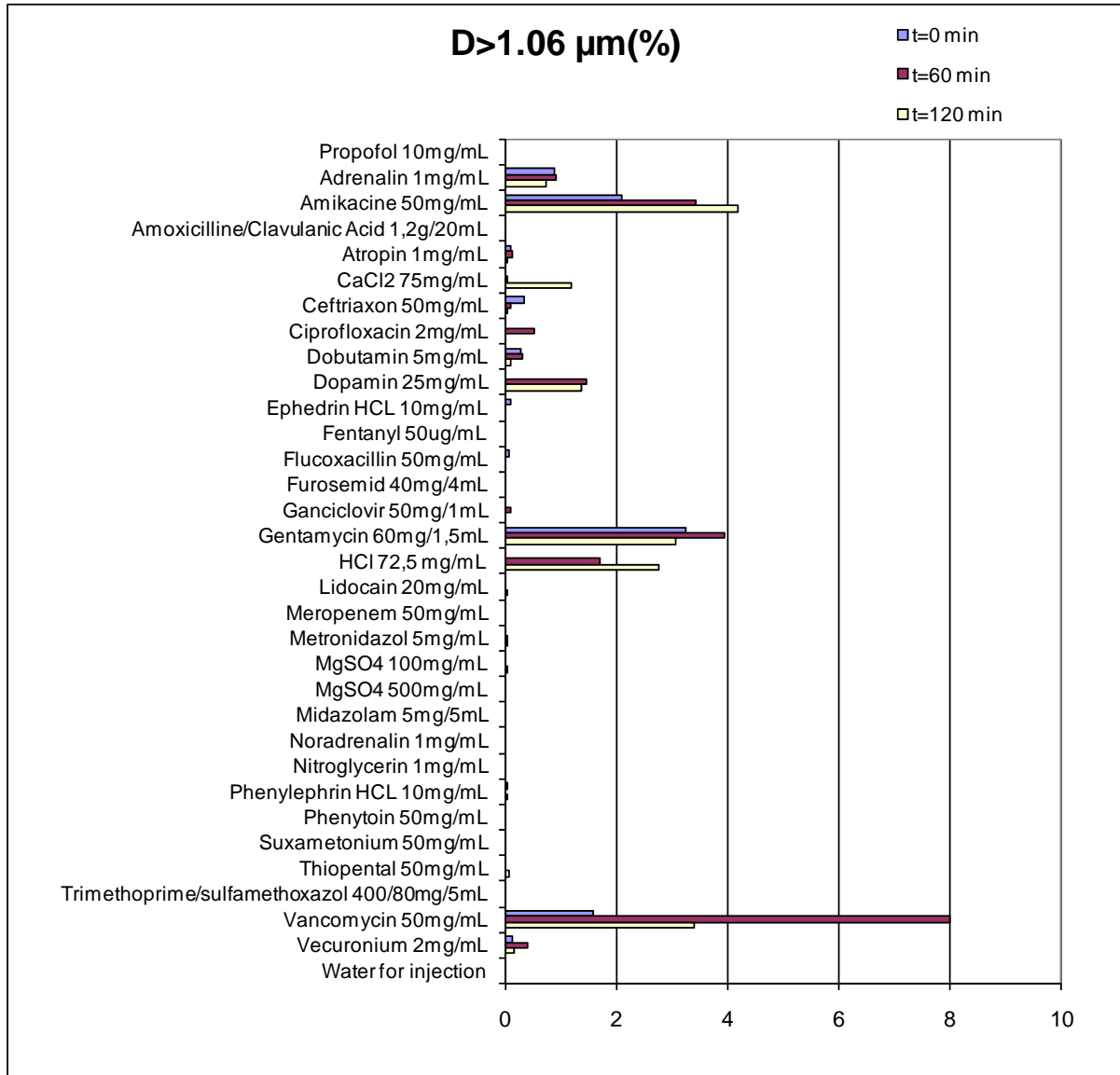


Figure 1 : Mean results of percentage of diameter >1.06 µm for globule size distribution of each tested drug

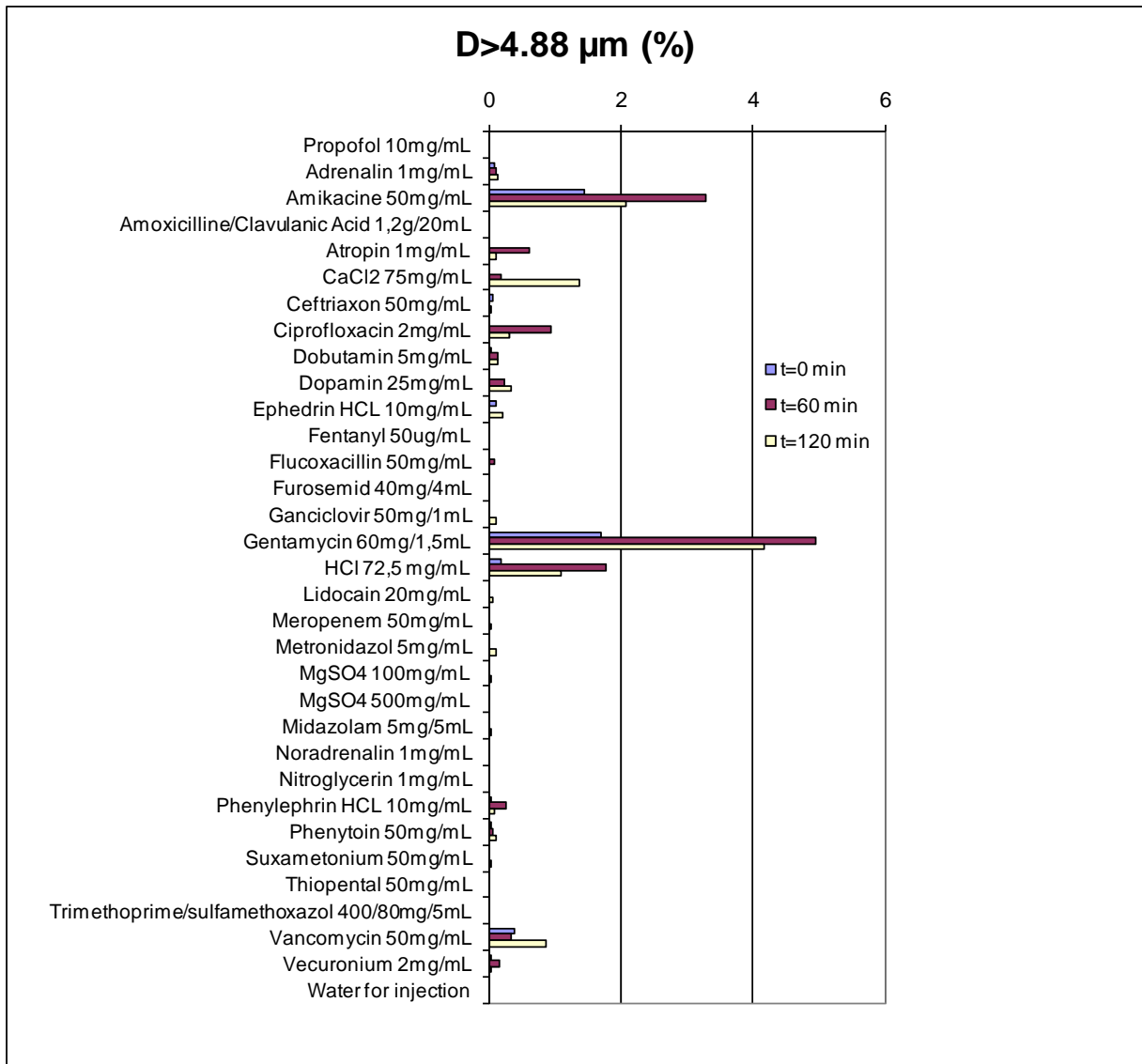


Figure 2 : Mean results of percentage diameter >4.88 μm for globule size distribution of each tested drug

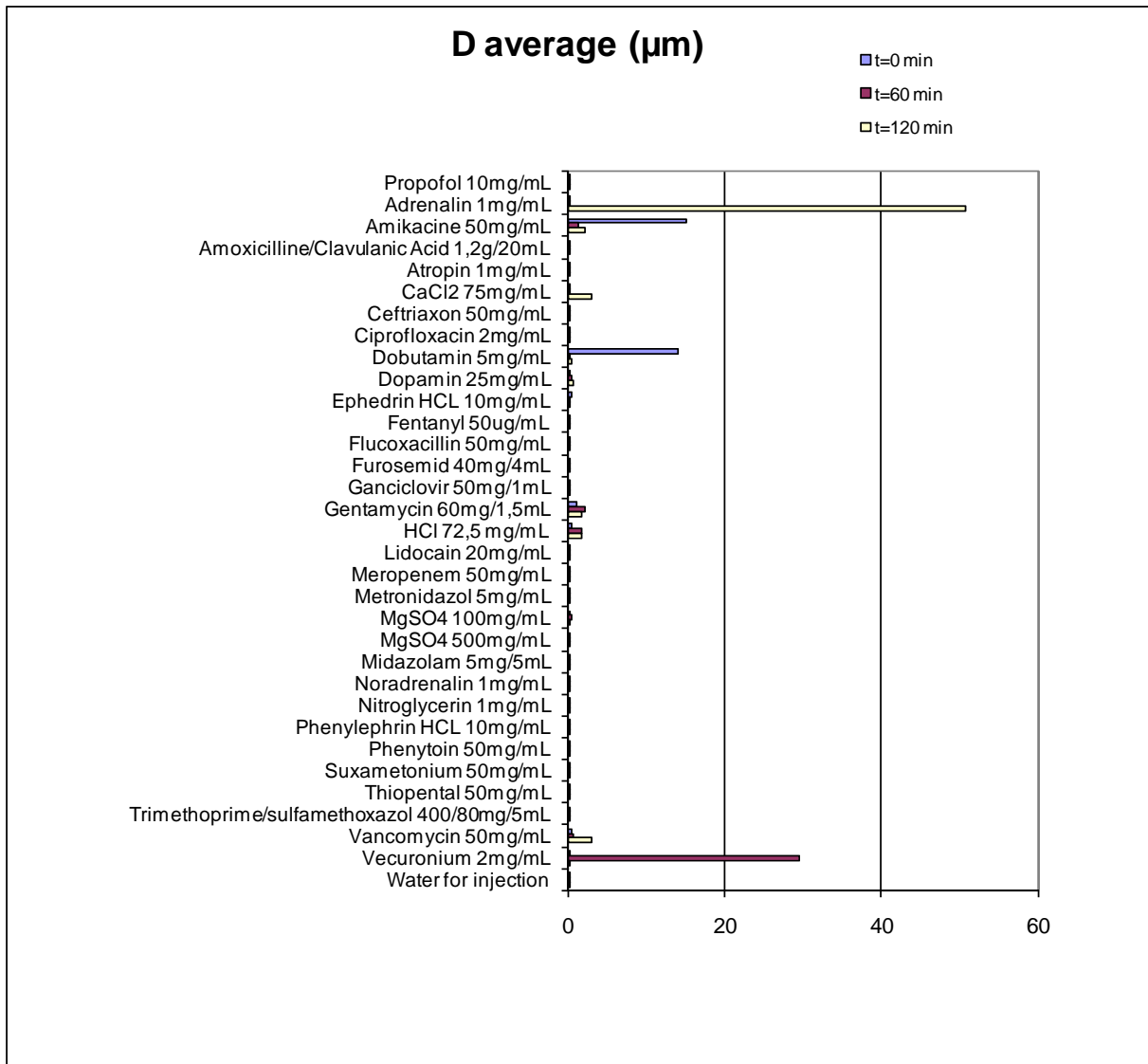


Figure 3 : Mean results of average diameter for globule size distribution of each tested drugs

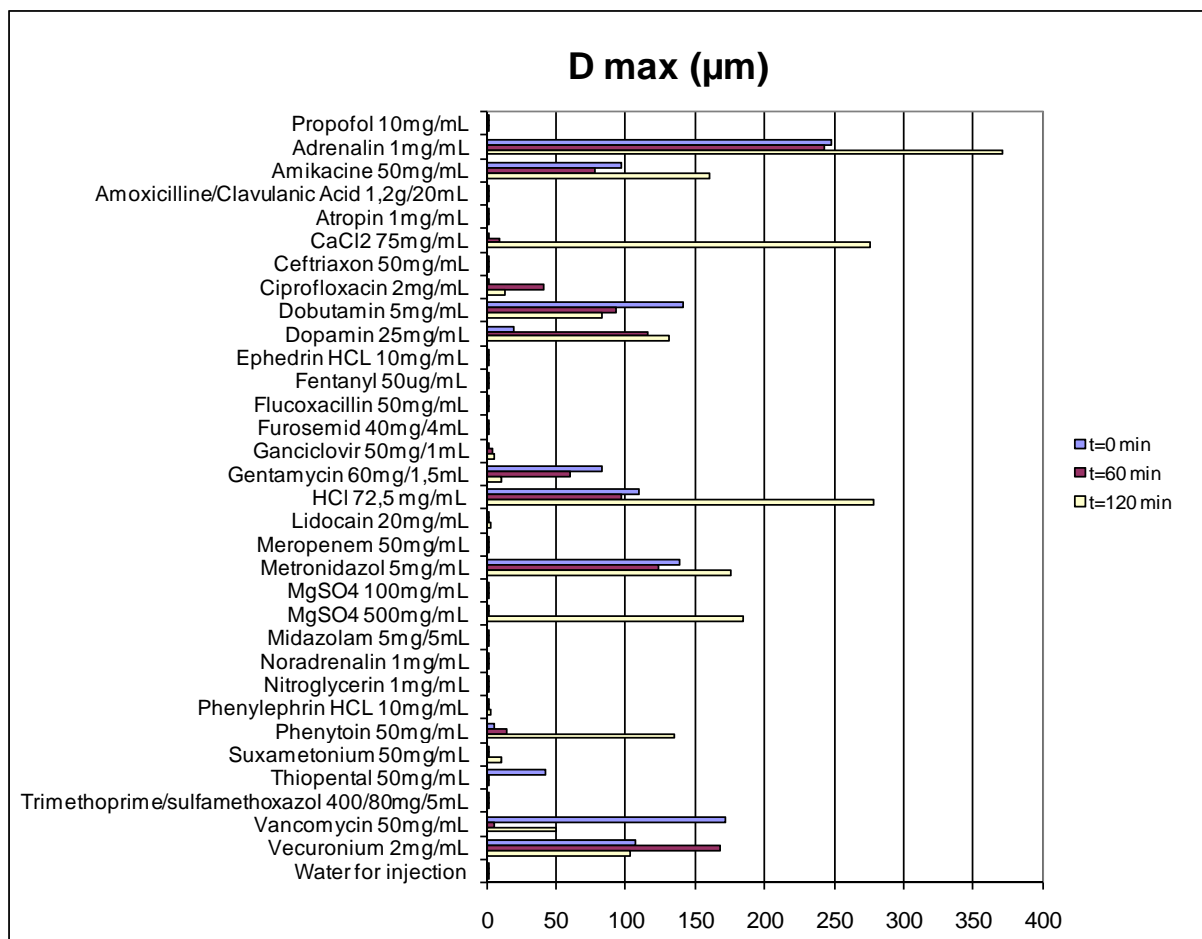


Figure 4 : Mean results of maximum diameter for globule size distribution of each tested drug

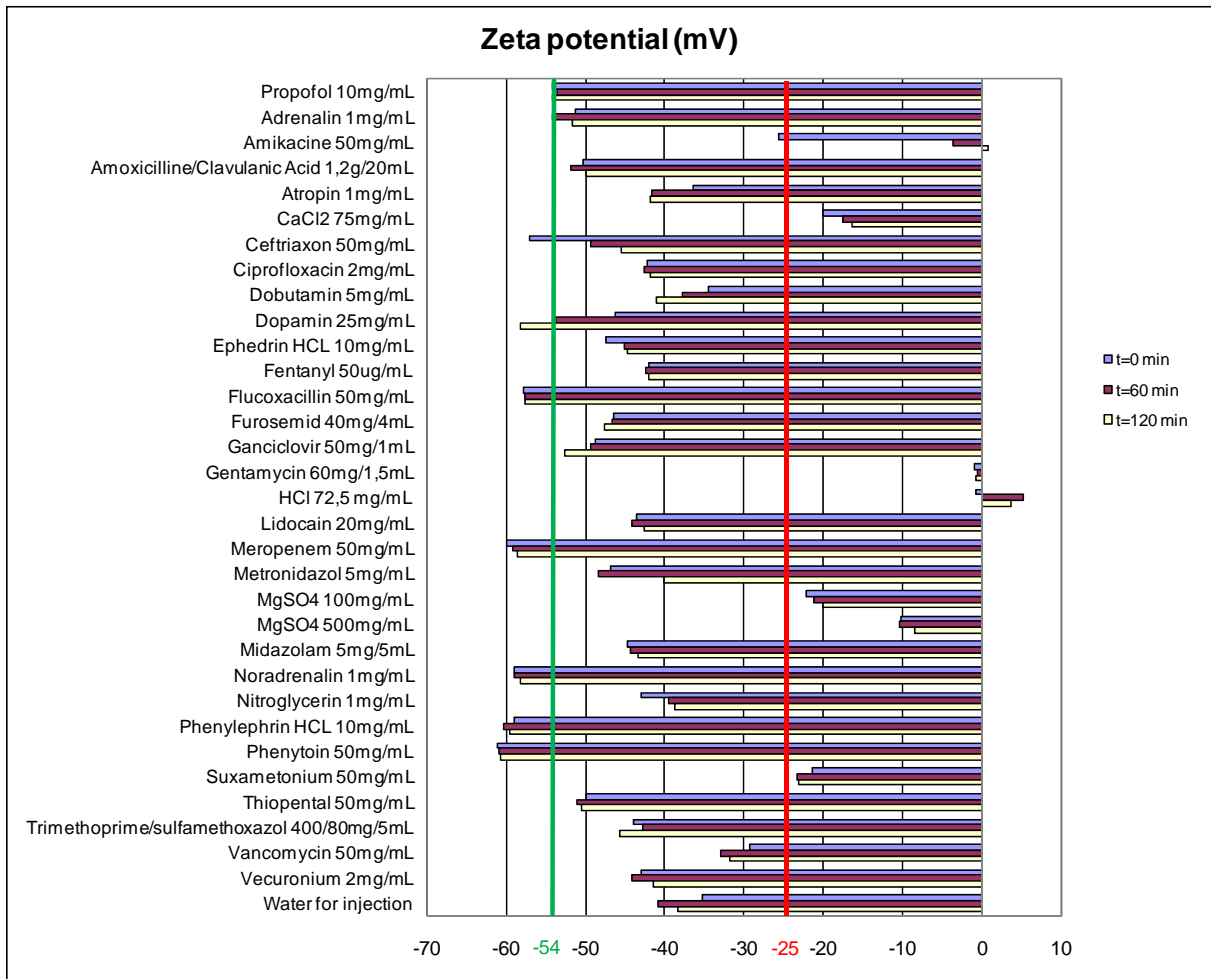


Figure 5 : Mean results of Zeta potential for each tested drug

----: -54mV limit: mean of zeta potential value of propofol

----: -25mV limit: limit value of zeta potential where propofol is considered at risk for emulsion break

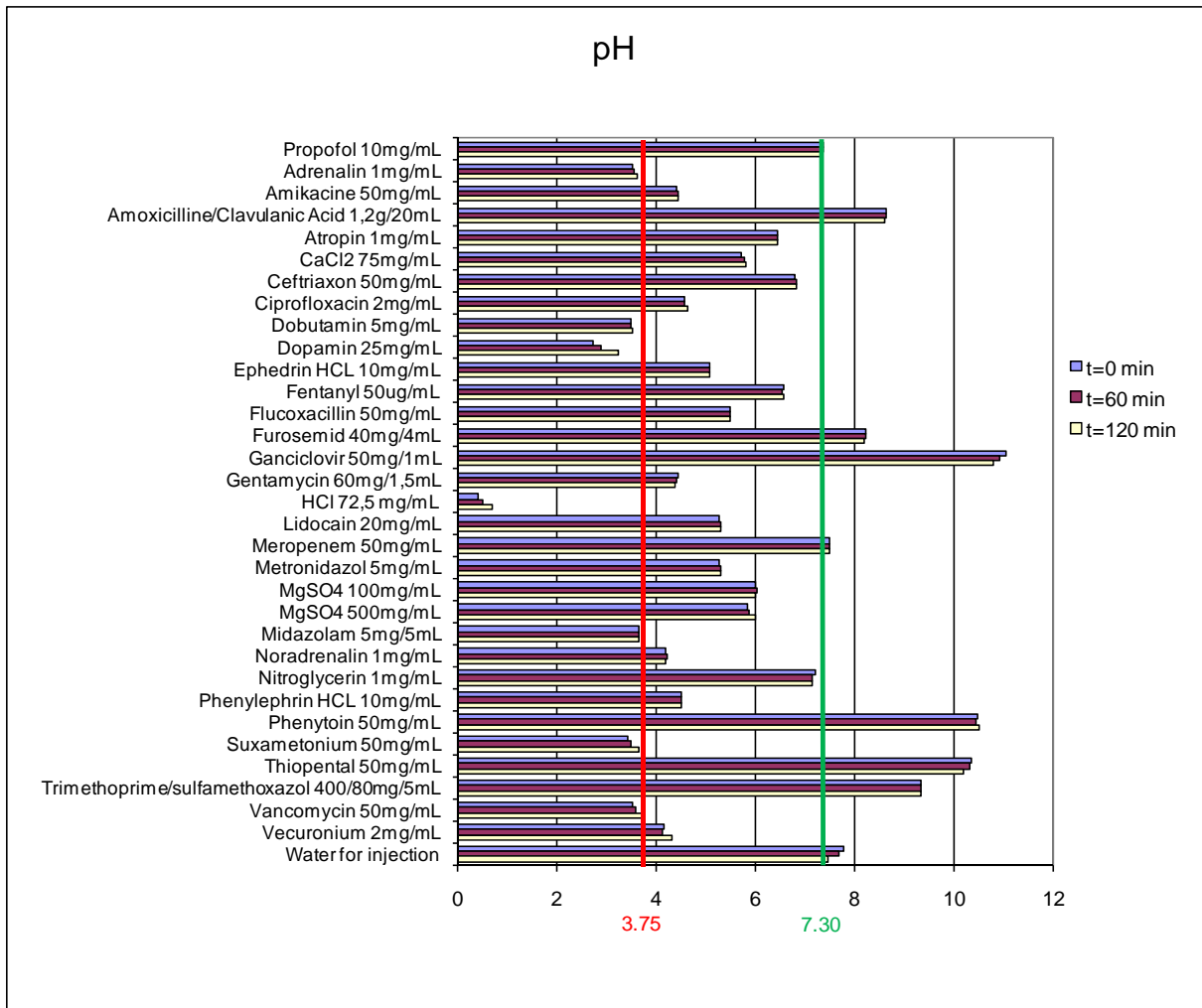


Figure 6 : Mean results of pH for each tested drug

---: 7.3 pH limit: mean of propofol pH value

---: 3.75 pH limit: pH value where propofol is considered at risk for emulsion break

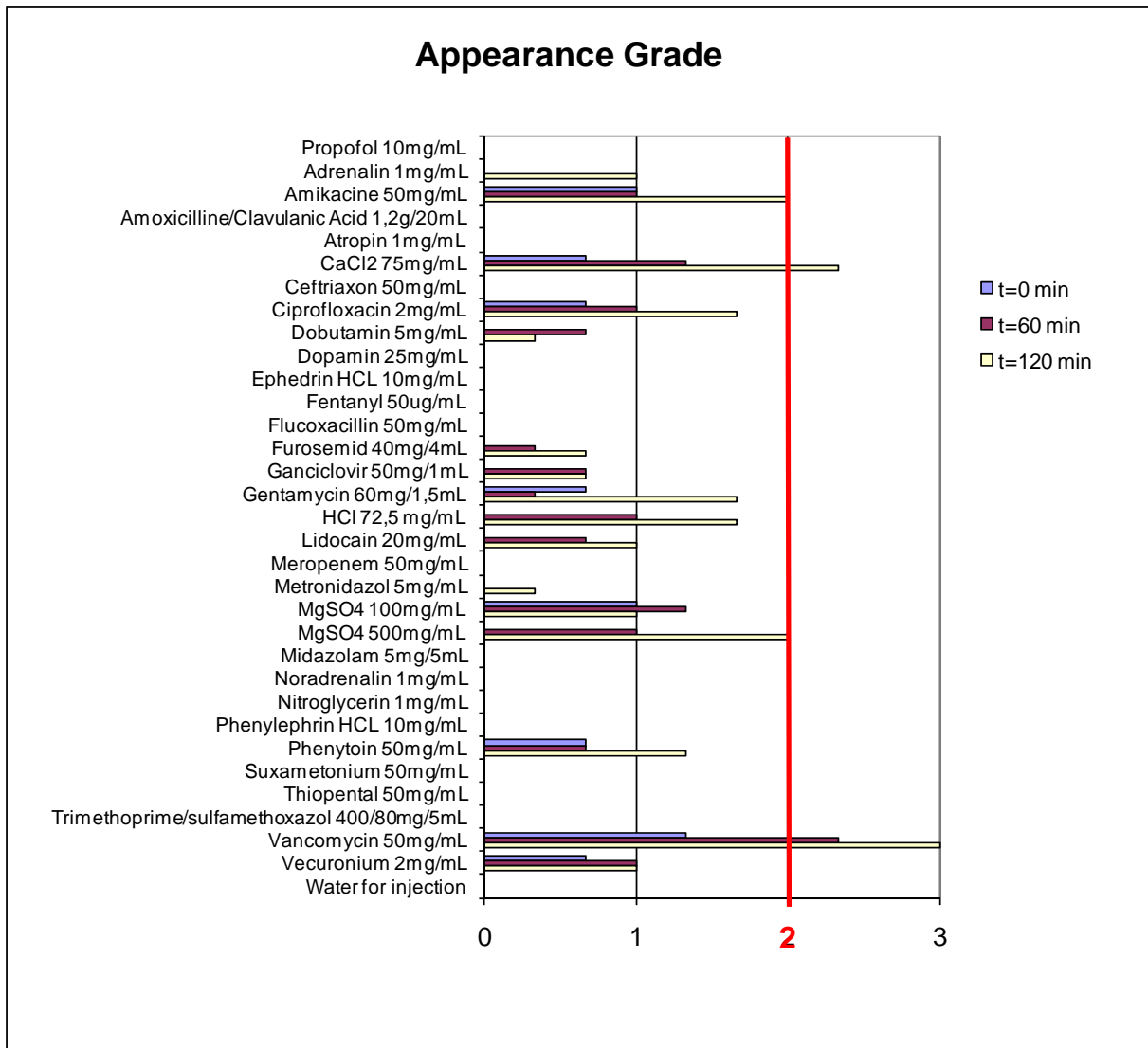


Figure 7 : Mean results of physical appearance for each tested drugs

0 = globule normal, 1= presence of a few abnormal size globules, 2=presence of massive abnormal size globules, 3= apparent emulsion breaking

---: limit value: grade value where propofol is considered at risk of emulsion break

The experiment with the Zetasizer Nano ZS established the pH titration curve of propofol isoelectric point at 2.58 (Figure 8).

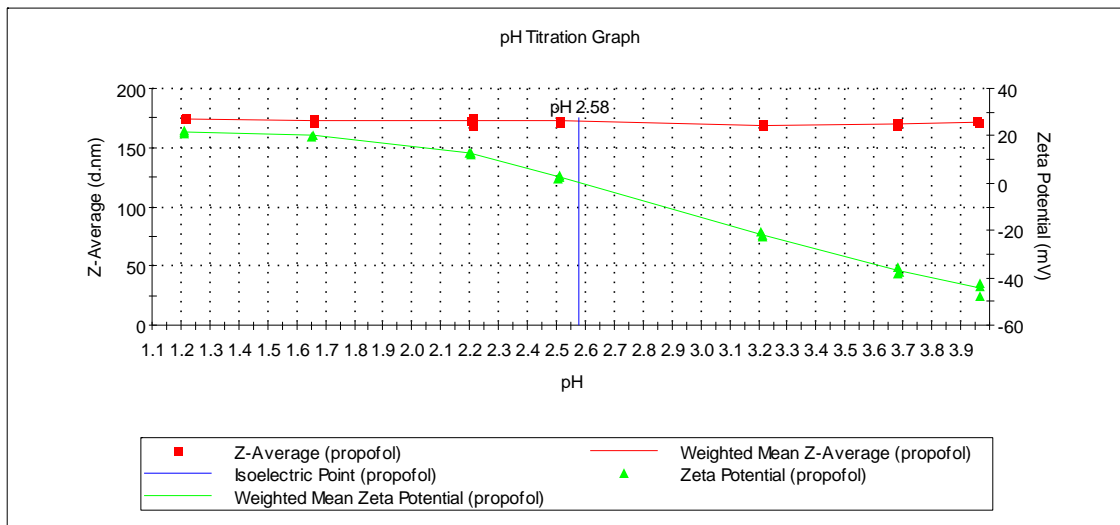


Figure 8 : pH titration curve of propofol

The incompatibility risks assigned by the quotation system are summarized in Table 1. Propofol injectable emulsion was determined to be compatible during 120 minutes with 5 of the 32 drugs tested (amoxicillin/clavulanic acid 1.2g/20mL, fentanyl 50µg/mL, furosemide 40mg/4mL, Noradrenalin 1mg/mL, Water for Injection). Eight drugs were clearly incompatible (amikacin 50mg/mL, CaCl₂ 75mg/mL, gentamycin 60mg/1.5mL, hydrochloric acid 72.5 mg/mL, dopamine 25mg/mL, MgSO₄ 100 mg/mL, MgSO₄ 500 mg/mL, vancomycin 50mg/mL), including visual precipitation and oiling out of cracked emulsions. These drugs impacted strongly on the zeta potential, globule size and pH of the propofol emulsion. In between, 8 drugs were probably compatible during 120 minutes and 11 drugs were probably incompatible with the propofol emulsion.

Table 1 : Global results with quotation of (in)compatibility with propofol emulsion

		Physical appearance	pH	Zeta potential	Globule size	Total quotation
Incompatible Drugs						
Amikacine 50mg/mL	6F13104-03/09 Bristol-Myers Squibb SA, 6340 Baar	3	0	10	10	20
CaCl ₂ 75mg/mL	PDS/7-684-02/10 Pharmacy of University hospital of Geneva	3	0	10	10	23
Gentamycin 60mg/1,5mL	6AMKCO1A01 ESSEX Chemie AG, 6000 Luzern	2	0	10	10	22
HCl 72,5 mg/mL	4024Z96-12/06 B/Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen	2	3	10	10	25
MgSO ₄ 100mg/mL	A04075-07/08 Dr. G. Bichsel, 3800 Interlaken	1	0	10	10	21
MgSO ₄ 500mg/mL	A05065-06/08 Dr. G. Bichsel, 3800 Interlaken	3	0	10	10	23
Vancomycin 50mg/mL	4042611H-11/08 Sandoz Pharmaceuticals AG, 6312 Cham	3	3	10	10	26
Dopamin 25mg/mL	07008-03/09 SINTETICA S.A., 6850 Mendrisio	1	3	0	10	14
Probably Incompatible Drugs						
Adrenalin 1mg/mL	A01117-11/09 Dr. G. Bichsel, 3800 Interlaken	0	3	0	7	10
Ciprofloxacin 2mg/mL	KP045E2-05/10Bayer (Schw eiz) AG, Zürich	1	0	0	10	11
Dobutamin 5mg/mL	WI28-12/08 Fresenius Kabi (Schw eiz) AG, 6731 Stans	1	3	0	7	11
Lidocain 20mg/mL	FE256-05/07 AstraZeneca, 6301 Zug	1	0	0	6	7
Phenytoin 50mg/mL	435057-07/09 Desitin Pharma GmbH, 4410 Liestal	1	0	0	8	9
Suxametonium 50mg/mL	10390633-09/09 Nycomed Pharma AG, 8600 Dübendorf	0	0	8	3	11
Vecuronium 2mg/mL	204964-03/09 Organon AG, 8808 Pfäffikon SZ.	2	0	0	5	7
Ganciclovir 50mg/1mL	B1434B01-02/11 Roche Pharma (Suisse) SA, 4153 Reinach	0	0	0	6	6
Metronidazol 5mg/mL	PDS/6-1144- 09/09 Pharmacy of University hospital of Geneva	0	0	0	5	5
Midazolam 5mg/5mL	F0111-06/09 Roche Pharma (Suisse) SA, 4153 Reinach	0	0	0	5	5
Probably Compatible Drugs						
Atropin 1mg/mL	4016/5-06/10 Amino ag, 5432 Neuenhof	0	0	2	2	4
Ceftriaxon 50mg/mL	B1699-12/10 Roche Pharma (Suisse) SA, 4153 Reinach	0	0	0	2	2
Ephedrin HCL 10mg/mL	A11038 -03/11 Dr. G. Bichsel, 3800 Interlaken	0	0	0	1	1
Flucoxacilin 50mg/mL	70187-05/07 GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee	0	0	0	1	1
Meropenem 50mg/mL	1A06K13-1-09/10 AstraZeneca AG, 6301 Zug	0	0	0	1	1
Nitroglycerin 1mg/mL	5055502-02/11SCHWARZ PHARMA AG, 4142 Münchenstein	0	0	0	1	1
Phenylephrin HCL 10mg/mL	A09087-08/08 Dr. G. Bichsel, 3800 Interlaken	0	0	0	2	2
Thiopental 50mg/mL	48436TF01-12/09 Ospedalia ag, Hünenberg.	0	0	0	3	3
Trimethoprim/sulfamethoxazol 400/80mg/5mL	F0068-03/12Roche Pharma (Schw eiz) AG, 4153 Reinach	0	0	1	0	1
Compatible Drugs						
Amoxicilline/Clavulanic Acid 1,2g/20mL	79923-07/09 GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee	0	0	0	0	0
Water for injection	A05063-02/10 Dr. G. Bichsel, 3800 Interlaken	0	0	0	0	0
Fentanyl 50ug/mL	07096-05/10 SINTETICA S.A., 6850 Mendrisio	0	0	0	0	0
Furosemid 40mg/4mL	E110-01/10 Aventis Pharma AG, 8048 Zürich	0	0	0	0	0
Noradrenalin 1mg/mL	07170-11/09 SINTETICA S.A., 6850 Mendrisio	0	0	0	0	0

Discussion

The propofol emulsion has a mean globule diameter of 160–190 nm. The globule size needs to be restricted within this range even when drugs are administered together with the parenteral emulsions for clinical purposes. Moreover, changes appearing in the globule size reveal emulsion destabilization, thus, propofol incompatibility.

According to the pH titration curve, acidic drugs and especially drugs with a pH lower than 2.6 are considered at high risk for destabilizing the propofol emulsion. In spite of this result, we kept the <3.5 cut-off value proposed by the literature for the pH experiment, to take into account as a safety margin.

During the 2-hour test period, propofol was found to be physically compatible in combination with 5 of the 32 tested drugs. These combinations did not exhibit globule size increase, significant zeta potential change, significant physical appearance modification or acidic pH at risk for the propofol stability. It means that these drugs can be safely administered together with propofol emulsion in a Y site.

Propofol was clearly incompatible with 8 of the drugs combined with this intravenous emulsion. Incompatibilities included visible emulsion destabilization, significant change in zeta potential, increase of the globule size distribution, or a reduction of pH at risk for the propofol emulsion stability. Propofol should never be in contact with these drugs during its administration. We considered MgSO₄ 100 mg/mL to be incompatible with propofol, which is in contradiction with some literature data (14). The reason could be a lack of sensitivity in this previously published study, as the techniques used to characterize lipid emulsion (focused on particulate content, use of centrifugation to separate lipid phase and determination carried out by visual inspection under fluorescent light, Tyndall beam) were less performing than the more recent ones we used.

For many drugs, it was difficult to conclude because of the variation in the results obtained with the different tests or between the repeated samples. For example, the globule size measurement could suggest signs of instability in some samples, coupled or not with an increased zeta potential. For this reason, we decided to categorize these products into two sub-categories of drugs - probably compatible and probably incompatible - depending on the frequency at which signs of instability appeared.

Drugs considered probably incompatible had at least one abnormal test in at least 50% of the samples. Most of the time, a high number of samples showed an elevation in globule size distribution. Often, signs of instability were suggested by 2 different testing methods. As strong elements were in favour of incompatibility, these drugs were considered at risk for propofol stability and should not be combined in practice.

Drugs considered probably compatible showed an occasional increase in globule size and/or zeta potential with no other sign of instability. The physical appearance was unchanged and the pH always remained >3.5 . Even if these results could be partly due to artefacts (e.g. Mastersizer mathematical model's wrong extrapolations), the precaution principle suggests to be cautious and to combine these drugs with propofol only when no other administration ways are conceivable.

Several techniques have been described for the measurement of globule size in emulsions. Laser diffraction technique has been widely used to measure the globule size of parenteral emulsions. However, this method is difficult to handle and reproducibility is poor due to the dependency of the sample portion analysed. For these reasons, it is important to repeat the analysis with a sufficient number of samples and to use complementary methods to ensure the reliability of the results. The zeta potential is a measure of the electrostatic forces due to charges carried by emulsion globules. These forces are repulsive and prevent globule coalescing. This method provides indirect measures of the quality of globule size but data are reliable and allow detecting slightly changes in the emulsion. These two sensitive tests were completed by a pH measurement and a microscopic evaluation of the visual appearance, which are two classical complementary methods. The discrepancy in some results is certainly not only related to analytical matter, but is probably the sign of a variation in emulsion behaviour when it is mixed with another drug. These systems are known to be unstable, and the final result can vary, especially when the conditions are close to the limits of stability.

Owing to these limitations, we had to classify some drugs in intermediate categories. Even if this practice was non intended at the starting of the study, we believe it represents a good way to take into account the variability observed in the results. At the end, the recommendations can be applied to the practice and will help anaesthesiologists to manage drug mixing with propofol.

This study was performed with a specific type of propofol emulsion, Disoprivan®, and the results cannot be extrapolated to other commercial brands. However, this product is widely used around the world and our results could be applied in a large number of hospitals.

Conclusion

Many drugs may be administered simultaneously with propofol by anaesthetists during an operation. Several studies have previously investigated the compatibility of the propofol emulsion with other drugs, but their scale was most of the time small. In our study, the compatibility of the propofol emulsion (Disoprivan®) was assessed during a 120-minute period with a large number of frequently co-administered drugs, by the way of four complementary, well validated methods.

Among the 32 tested drugs, 8 were clearly incompatible (amikacine 50 mg/mL, CaCl₂ 75 mg/mL, gentamycin 60 mg/1.5mL, hydrochloric acid 72.5 mg/mL, dopamine 25mg/mL, MgSO₄ 100 mg/mL, MgSO₄ 500 mg/mL, vancomycin 50 mg/mL) and 5 were clearly compatible (amoxicillin/clavulanic acid 1.2g, fentanyl 50µg/mL, furosemide 40 mg/4mL, noradrenalin 1 mg/mL, Water for Injection). Eleven drugs were classified as probably incompatible and should not be administered with propofol, and nine were considered probably compatible and could be combined with propofol only when no other administration ways are conceivable.

All drugs with an acidic pH, and especially drugs with a pH lower than 2.58, were particularly at risk for propofol emulsion break.

The recommendations issued from this study must be spread to the anaesthesiologists and implemented in their daily practice to ensure a safe administration of drugs with the propofol emulsion.

Acknowledgement

We thank the laboratory of pharmaceuticals from the School of pharmaceutical sciences, University of Geneva, for their help in the lipid analyses methodology and instrumentation. Our special thanks to Mrs Florence Delie for her support. We also thank Instrumat SA for loaning the Zetasizer Nano ZS.

References

1. Baker MT, Naguib M. Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology*. 2005 Oct;103(4):860-76.
2. Denoël A JF, Moës A. . Formes liquides et systèmes dispersés Liège: Les presses universitaires de Liège; 181.
3. Driscoll DF, Dunbar JG, Marmarou A. Fat-globule size in a propofol emulsion containing sodium metabisulfite. *Am J Health Syst Pharm*. 2004 Jun 15;61(12):1276-80.
4. Driscoll DF, Bhargava HN, Li L, Zaim RH, Babayan VK, Bistran BR. Physicochemical stability of total nutrient admixtures. *Am J Health Syst Pharm*. 1995 Mar 15;52(6):623-34.
5. Pharmacopeia US. Chapter<729>, Globule size distribution in lipid emulsions The United States Pharmacopeia 32th NF 27. Rockville: United Book Press; 2009. p. 283-5.
6. Koster VS KP, Lange R, Talsma H. . Particle size in parenteral fat emulsions, what are the true limitations? . *Int J Pharm*. 1996;134:235-8.
7. Driscoll DF, Ling PR, Andersson C, Bistran BR. Hepatic indicators of oxidative stress and tissue damage accompanied by systemic inflammation in rats following a 24-hour infusion of an unstable lipid emulsion admixture. *Jpen*. 2009 May-Jun;33(3):327-35.
8. Driscoll DF, Ling PR, Bistran BR. Pathological consequences to reticuloendothelial system organs following infusion of unstable all-in-one mixtures in rats. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2006 Oct;25(5):842-50.
9. Driscoll DF, Ling PR, Quist WC, Bistran BR. Pathological consequences from the infusion of unstable lipid emulsion admixtures in guinea pigs. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2005 Feb;24(1):105-13.
10. Driscoll DF, Ling PR, Bistran BR. Physical stability of 20% lipid injectable emulsions via simulated syringe infusion: effects of glass vs plastic product packaging. *Jpen*. 2007 Mar-Apr;31(2):148-53.
11. Jihong Han SSD, Clive Washington. Physical properties and stability of two emulsion formulations of propofol *International Journal of Pharmaceutics*. 2001 215:207-20.
12. Washington C. The electrokinetic properties of phospholipid-stabilized fat emulsions :Droplet mobility in mixed electrolytes. *Int J Pharm*. 1990b;58:13-7.

13. Washington C. The electrokinetic properties of phospholipid-stabilized fat emulsions. 3. Interdroplet potentials and stability ratios in monovalent electrolytes. *Int J Pharm.* 1990c;64:67-73.
14. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez J. Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health-Syst Pharm.* 1997 54 (Jun 1):1287-92.
15. Trissel LA. Drug compatibility differences with propofol injectable emulsion products. *Critical care medicine.* 2001 Feb;29(2):466-8.
16. Park JW, Park ES, Chi SC, Kil HY, Lee KH. The effect of lidocaine on the globule size distribution of propofol emulsions. *Anesthesia and analgesia.* 2003 Sep;97(3):769-71.
17. Paw HG, Garrood M, Fillery-Travis AJ, Rich GT. Thiopentone and propofol: a compatible mixture? *European journal of anaesthesiology.* 1998 Jul;15(4):409-13.
18. Willman EV, Andolfatto G. A prospective evaluation of "ketofol" (ketamine/propofol combination) for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Annals of emergency medicine.* 2007 Jan;49(1):23-30.
19. Nemeč K, Germ E, Schulz-Siegmund M, Ortner A. The effect of nimodipine, fentanyl and remifentanyl intravenous products on the stability of propofol emulsions. *Die Pharmazie.* 2009 Feb;64(2):94-7.
20. Allen LV, Jr., Stiles ML. Compatibility of various admixtures with secondary additives at Y-injection sites of intravenous administration sets. Part 2. *American journal of hospital pharmacy.* 1981 Mar;38(3):380-1.
21. Washington C CA, Christy N, Davis SS. The electrokinetic properties of phospholipid-stabilized fat emulsions. *Int J Pharm.* 1989;54:191-7.
22. Husson E. C-MS, Hadj-Salah E., Séguier JC, Brossard D.. Compatibility of parenteral drugs with commercialized total parenteral admixtures during simulated Y-site infusion *Nutrition clinique et métabolisme.* 2003;17:72-9.
23. Husson E. C-MS, Hadj-Salah E., Séguier JC, Brossard D.. Compatibility of parenteral drugs with commercialized total parenteral admixtures : injection of drug inside the admixtures. *Nutrition clinique et métabolisme.* 2003;17:8-14.
24. Washington C. The stability of intravenous fat emulsions in total parenteral nutrition mixtures. *Int J Pharm.* 1990;66(1-21).

PARTIE 8

Conclusions et perspectives générales

8 Conclusions et perspectives générales

8.1 Conclusions

Au travers de ce travail, plusieurs sujets concernant principalement la préparation des médicaments en anesthésiologie, et secondairement leur administration, ont été abordés et analysés.

Une première partie de ce travail a consisté à établir l'état des lieux de la préparation des médicaments en anesthésiologie, par l'intermédiaire d'un audit basé sur une grille de récolte standardisée. De ce premier volet, plusieurs points ont été mis en lumière, comme des lacunes relatives à l'asepsie, des manipulations à risque pendant la préparation des médicaments et des manques dans l'organisation du travail pouvant favoriser la survenue d'erreurs de préparation.

De cette première source d'information, plusieurs études ont ensuite été menées dans le but d'affiner l'ensemble de ces observations.

Pour rendre compte de l'influence des lacunes relatives à l'asepsie, une deuxième étude a porté sur la contamination microbiologique des préparations effectuées «sur le terrain». De cette étude, il en a résulté que 0,5 % des préparations sont contaminées par des micro-organismes et qu'environ un tiers des préparations sont contaminés par des particules. Ce dernier point est moins préoccupant, car la teneur en particules ne dépassait pas les limites fixées par la pharmacopée européenne.

La conduite d'une troisième étude spécifiquement centrée sur le dosage des médicaments préparés «sur le terrain» a permis de mieux cerner les conséquences des insuffisances pouvant favoriser des erreurs de dosage relevées dans l'état des lieux. Il en découle que 71% des préparations sont conformes en termes de dosage et se trouvent dans la fourchette de ± 10 % de différence par rapport au dosage ciblé, valeur tolérée par la pharmacopée européenne. Toutefois, il est également souligné que les 29 % restants sont en dehors de cette marge de tolérance avec des écarts parfois très significatifs pouvant aller au-delà de 2 fois la dose cible dans 4% des cas.

Bien que ces différences, par rapport à la concentration cible puissent être interprétées comme des imprécisions plus ou moins graves, cette dernière valeur est interprétée, selon nos critères, comme une estimation du taux d'erreur de dilution lors de la préparation des médicaments en anesthésiologie.

La quatrième étude s'attache à caractériser la portée des manipulations à risque sur le risque de contamination microbiologique lors de la préparation des médicaments. Pour ce faire, des seringues exposées à différents types de manipulations à risque et d'environnements de préparation ont été remplies avec des bouillons de culture permettant de révéler la présence de micro-organismes. Cette partie du travail a relevé que le fait de toucher le bout de la seringue, de quelque manière que ce soit, est fortement à risque de contaminer celle-ci, au contraire d'autres manipulations supposées à risque comme le fait de laisser une seringue à l'air libre sans bouchon ou comme le fait d'introduire de l'air dans la seringue au contact de la solution stérile. En outre, cette étude a confirmé le fait que des environnements contrôlés diminuent le risque de contaminer les préparations.

La cinquième partie de ce travail cherche à trouver une solution simple et efficace à l'ensemble des risques cités ci-dessus. Elle est divisée en deux études de stabilité pour la mise au point de deux seringues prêtes à l'emploi de suxamethonium et de kétamine. Ces deux médicaments, produits selon les bonnes pratiques de fabrication dans une structure de type industriel, sont une réponse adéquate à l'ensemble des problématiques de préparation relevées durant ce travail en anesthésiologie. La mise à disposition de ces deux médicaments au service d'anesthésiologie permet en outre de diminuer la charge quotidienne de préparations de médicaments dans ce service. La stabilité déterminée pour la kétamine est de 1 an à température ambiante et pour le suxamethonium de 9 mois au frigo. Ce dernier peut être toutefois sorti à température ambiante sans que cela change sa date de péremption.

La sixième partie de ce travail ne s'est pas concentrée sur la préparation des médicaments mais plutôt sur l'administration d'un des médicaments les plus utilisés en anesthésiologie, le propofol. Ce médicament, mis à disposition sous une forme galénique bien particulière, l'émulsion intraveineuse, peut présenter des incompatibilités lors de son administration concomitante avec d'autres médicaments.

Ces incompatibilités pouvant mener à des risques d'embolisme chez le patient, il a été jugé utile, d'investiguer cette problématique de manière approfondie.

Du fait de la complexité de caractérisation des incompatibilités dans les émulsions et pour rendre compte avec le maximum de pertinence des conséquences d'une incompatibilité sur la structure de l'émulsion de propofol, plusieurs techniques ont été utilisées conjointement. De l'ensemble des résultats issus de ces techniques, les médicaments co-administrés avec le propofol ont été classés en quatre catégories : incompatibles, probablement incompatibles, probablement compatibles, compatibles. Ainsi, 8 médicaments ont été déclarés incompatibles avec le propofol, 11 probablement incompatibles, 8 probablement compatibles, et 5 compatibles. Ces résultats aideront les praticiens à mettre en place des schémas d'administration sécurisés du propofol.

8.2 Perspectives

Ce travail, s'appuyant sur une problématique importante de l'anesthésiologie qui est la sécurisation du processus médicamenteux, ne répond qu'à quelques aspects de cette problématique, principalement en rapport avec la préparation des médicaments et secondairement avec leur administration. Il est évident que de multiples autres parties de ce processus, en rapport avec la préparation des médicaments ou non, seraient à investiguer en vue d'optimiser la sécurité. Quelques idées en rapport avec la préparation des médicaments sont exposées ci-dessous.

Une analyse prospective des risques de type AMDEC [237-238] (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) pourrait être entreprise sur le processus de la préparation du médicament en anesthésiologie. Elle permettrait d'apporter la notion de sévérité (et de détectabilité) aux fréquences observées de contaminations et d'imprécisions relevées dans ce travail. Elle permettrait également d'identifier le plus objectivement possible les parties du processus les plus à risque, tout en permettant de prendre conscience des défaillances possibles. En complément, le processus de préparation des médicaments pourrait être modélisé sous forme d'arbre des pannes [241], en se basant sur les fréquences observées dans cette étude. Dans la même idée, une autre méthode de gestion des risques comme l'HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point) [240] pourrait être utilisée dans le concept du processus médicamenteux en anesthésiologie

L'implémentation de protocoles dans les lieux de préparations des médicaments, avec une étude mesurant les effets de cette action (avant-après) pourrait apporter des éléments nouveaux sur la sécurité. Sous une forme légèrement différente, il pourrait être séduisant de fournir aux anesthésistes, à la place de protocoles, des étiquettes pré-imprimées spécifiques à la préparation à effectuer comportant les étapes de préparations du médicament. Cette dernière démarche est actuellement en cours au sein de notre institution.

Une étude de contamination sur d'autres types de préparations plus rares à récolter, comme les dispositifs d'administration de propofol dans les IRM (seringues avec un montage de plusieurs tubulures mises bout à bout) ou les systèmes de contre-pression pour monitoring intraartériel (appelés « tête de pression » préparés avec un flex de NaCl 0.9% contenant de l'héparine) pourrait apporter des données complémentaires à l'étude sur les contaminations.

Une autre étude sur le dosage de l'ensemble des médicaments préparés en anesthésiologie permettrait de cibler, parmi l'éventail des molécules utilisées par les anesthésistes, lesquelles sont les plus à risque. Celle-ci devrait non seulement cibler la concentration finale, mais également observer toutes les étapes de préparation, afin de mieux comprendre l'origine des imprécisions et des erreurs de dilution. Les résultats d'une telle étude apporteraient certainement des pistes d'amélioration et d'autres molécules candidates au développement de formes prêtes à l'emploi.

Il serait intéressant de continuer à identifier d'autres molécules candidates pour la mise en conditionnement prêt à l'emploi. Les points importants pour rendre cette démarche optimale étant de bien sélectionner la molécule, de bien choisir la formulation en conditionnement prêt à l'emploi, et de mener une étude de stabilité adéquate. De plus, une étude sur les gains de sécurité et une analyse pharmaco-économique de l'utilisation des formes prêtes à l'emploi en anesthésiologie pourrait apporter des informations sur la réelle pertinence de cette forme dans la pratique.

Bien que le propofol en seringue existe déjà sur le marché, il est parfois nécessaire de préparer des petites doses de propofol en seringue. La mise au point d'une telle forme prête à l'emploi de propofol éviterait que les anesthésistes prennent le risque de contaminer le propofol lors de la préparation de ce type de seringue. Cependant, cette préparation constituerait un défi compte tenu de la grande sensibilité du produit à l'oxygène.

L'utilisation de la technologie des codes-barres sur les différents identifiants du médicament à préparer jusqu'à son administration pourrait apporter une plus-value sécuritaire conséquente. Une étude évaluant l'impact de cette technologie dans cet environnement bien particulier, que sont les blocs opératoires, permettrait de mettre en évidence la sécurisation gagnée et les nouveaux risques amenés avec cette technologie.

Une étude portant sur des facteurs sociaux, organisationnels, et ergonomiques influençant les erreurs lors de la préparation des médicaments permettrait peut-être de déceler des défaillances latentes dans l'environnement des anesthésistes, ce qui permettrait ensuite d'y apporter des mesures correctrices.

Une étude similaire à celle menée sur le propofol mais avec l'etomidate, un autre anesthésique général formulé sous forme d'émulsion, pourrait amener une amélioration lors de l'administration de cette molécule. Dans la même idée, une étude similaire pourrait se faire avec le propofol à 2% ou avec des propofol mis sur le marché par d'autres fabricants.

Une façon de mieux sécuriser le processus des médicaments serait de mener une étude sur l'autre grande partie du processus qui concerne les médicaments, l'administration des médicaments. Cela signifierait l'observation des médicaments d'anesthésiologie, de l'induction anesthésique au réveil du patient, en passant par l'intervention chirurgicale. En plus d'observer la problématique des contaminations, d'autres sujets pourraient être investigués comme les incompatibilités entre médicaments et les pratiques à risque lors de l'utilisation des médicaments.

A l'issue de ce travail, force est de constater que la sécurité d'utilisation des médicaments en anesthésiologie est un réel défi, que doivent relever chaque jour les professionnels de cette discipline. Une approche systématique et un travail interdisciplinaire constructif sont toutefois d'excellents moyens de mieux comprendre les risques et d'implémenter progressivement des solutions d'amélioration.