Université de Nantes-UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques

Année 2021 N° 2021-124

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(Arrêté du 17 juillet 1987)

Et

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDE SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE

(Décret 88-996 du 19 octobre 1988)

Drugcam® un système d'analyse vidéo « in process » : Quel impact sur la maitrise de gestion des risques et le management de la performance en unité de production de médicaments cytotoxiques ?

Soutenue publiquement le 11 octobre 2021

Par **Amélie Andrieu**

née le 04 mai 1991 à Poitiers

Président du jury :

Mme. Christine BOBIN-DUBIGEON *pharmacien, MCU-HDR Université de Nantes*

Membres du jury :

M. Frédéric LAGARCE *pharmacien, PU-PH Université d'Angers - CHU Angers*

M. Erwin RAINGEARD *directeur et pharmacien CHD Vendée*

Mme. Amandine LASSALLE-DIGUET *codirecteur et pharmacien CHD Vendée*

REMERCIEMENTS

A Madame le Maître de conférences Christine Bobin-Dubigeon,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse et pour tout l'intérêt que vous porterez à ce travail. Recevez l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le professeur Frédéric Lagarce

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de faire partie de ce jury, en souvenir de mon passage au CHU d'Angers, je vous prie de trouver ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance.

A mon directeur de thèse Monsieur Erwin Raingeard

Je tiens tout particulièrement à te remercie pour la confiance que tu m'as accordé en me confiant ce sujet si riche en connaissances. Je te remercie pour ton accompagnement, ta bonne humeur, ta disponibilité et le temps que tu as consacré pour m'accompagner dans ce travail de fin d'étude.

A Madame le Docteur Amandine Lassalle-Diguet

Je te remercie d'avoir accepté la codirection de ce travail. Ton soutien et ton accompagnement m'a été d'une précieuse aide. Merci pour tes relectures et tes conseils qui m'ont aidé à mener à bien ce travail.

A l'équipe de pharmacotechnie du CHD Vendée

Ce travail n'aurait pas été possible sans vous, merci pour votre participation, votre bonne humeur et votre soutien moral.

C'est un réel plaisir de travailler au sein de cette équipe.

A ma Famille

J'adresse ma reconnaissance particulière à mes parents, à mon frère et ma sœur ainsi qu'à mes grands-parents, pour leur soutien et pour l'accompagnement au quotidien depuis le début de mes études.

A mon frère et ma sœur, encore dans les études : que la force soit avec vous !!

A Nicolas

Je suis tellement reconnaissante du soutien que tu as pu m'apporter. Tu as été mon pilier et tu as toujours su me réconforter dans les moments de doutes. C'est ta fierté et tes encouragements qui m'ont fait avancer.

A Victoire

A ma binôme de TP : merci d'avoir été présente tout au long de ces années de fac, merci pour ton soutien tes encouragements durant cette année charnière. C'est maintenant à mon tour de te soutenir pour l'écriture de ta thèse, tu peux compter sur moi !

A tous mes co-internes :

Je suis reconnaissante envers tous mes co-internes rencontrés, merci pour les agréables moments partagés, pour vos partages de connaissances, de conseils et d'astuces afin d'appréhender au mieux les stages d'interne et le métier de pharmacien.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 2

Table des matières 4

Index des figures 6

Index des tableaux 8

Table des annexes 9

Liste des abréviations 10

Introduction 11

Première partie : Drugcam® un outil de contrôle « in process » de la préparation des chimiothérapies injectables 12

I. Les préparations des chimiothérapies injectables : une activité à risque 13

1. Contexte réglementaire 13
2. La gestion des risques : une étape obligatoire 14
3. Risques et facteurs influençant 17

II. Le contrôle en production : une étape critique 26

1. Définition du contrôle et aspect réglementaire 26
2. Les différents types de contrôle de préparation 26
3. Intérêt de Drugcam® comme moyen de contrôle : enjeux et risques associés 29
4. Choix de la méthode de contrôle au CHD Vendée au travers d'une étude d'impact 32

III. Présentation de l'unité de production et de l'outil Drugcam® 33

1. Le service de pharmacotechnie au CHD Vendée 33
2. Présentation de l'outil de contrôle Drugcam® 39
3. Forces et faiblesses de l'outil Drugcam® lors de sa mise en place : Analyse SWOT (Strenght, Weaknesses, Opportunites and Threats) 49

Deuxième partie : Drugcam® et son impact dans la sécurisation de l'étape de préparation des chimiothérapies injectables 52

I. Objectif de l'étude 53

II. Matériel et méthode 53

1. Analyse de risque AMDEC CARTORISK® 2021 53
2. Description des anomalies identifiées par Drugcam® 59
3. Analyse des réponses au questionnaire des centres utilisateurs de Drugcam® 64

III. Résultats ... 65
1. Analyse de risque AMDEC CARTORSIK® 2021 ... 65
2. Description des anomalies identifiées par Drugcam® ... 76
3. Analyse des réponses au questionnaire des centres utilisateurs de Drugcam® ... 81

IV. Interprétation ... 86

Troisième partie : Impact de Drugcam® comme outil de gestion de performance ... 91

I. Objectifs de l'étude ... 92
1. Généralités ... 92
2. Objectifs de l'étude ... 95

II. Matériel et méthode ... 96
1. Analyse descriptive à partir de la base brute Drugcam® ... 96
2. Analyse statistique de l'erreur par visualisation d'un échantillon de vidéos de préparations en anomalies ... 97
3. Analyse de l'impact de Drugcam® dans la gestion de la performance dans d'autres unités de production ... 99

III. Résultats ... 99
1. Analyse descriptive à partir de la base brute Drugcam® ... 99
2. Analyse statistique de l'erreur par visualisation d'un échantillon de vidéos de préparations en anomalies ... 116
3. Analyse de l'impact de Drugcam® dans la gestion de la performance dans d'autres unités de production ... 122

IV. Interprétation : Drugcam® un outil de supervision des erreurs de préparation ? ... 126

Conclusion et perspectives ... 130

Bibliographie ... 131

Annexes ... 145

Signatures ... 158

Résumé ... 159

Abstract ... 160

INDEX DES FIGURES

Figure 1: Facteurs pouvant influencer la fiabilité et donc la performance d'un système(39) ..18
Figure 2: Relation entre le stress et la performance humaine(46) 19
Figure 3: Modélisation des facteurs influençant le comportement de sécurité de l'homme(51) 20
Figure 4: Evolution des causes d'accident depuis 1960 (65).....21
Figure 5: AMDEC 2015 et impact des moyens de maitrise en place 32
Figure 6: Plan de la salle de préparation.....34
Figure 7: Evolution de l'activité de production des chimiothérapies au CHD Vendée.....36
Figure 8: Répartition de l'activité par service sur l'année 2020 37
Figure 9: Evolution de l'activité sur les sites CHLVO, FLC et les HAD Vendée.....38
Figure 10: Flux logistiques associés aux sites extérieurs.....38
Figure 11: Les différents modules DC® et l'interface avec CHIMIO®.....39
Figure 12: Présentation de l'équipement DC®.....40
Figure 13: Etapes de vérification par le module DC Assist®.....42
Figure 14 : Etape de présentation du flacon en erreur et étape de correction sur le module DC Assist® 43
Figure 15: Ajout d'étapes manuelles pour les étapes de purge de NaCl dans une poche vide dans le cadre de la préparation du cetuximab 44
Figure 16: Libération sur le module DC Control® 45
Figure 17: Exemple de préparations sans anomalie et avec anomalies lors de l'étape de libération sur DC Control® 46
Figure 18: Indexation manuelle(IM) avec levée de verrou obligeant une vérification à postériori 47
Figure 19: Paramétrage du 5FU 5G avec un code GTIN 48
Figure 20: Paramétrage du flacon d'irinotecan sans présence de code barre 48
Figure 21: Cartographie du processus de production des chimiothérapies en 6 étapes 54
Figure 22: Objectif de l'AMDEC.....58
Figure 23: Notion d'issue de l'anomalie 60
Figure 24: Exemple de bruit de fond: passage de la tubulure devant la caméra et mise en erreur de l'étape de présentation du flacon 61
Figure 25: Exemple de non-respect de la chronologie de DC Assist® avec présentation du flacon au lieu du conditionnement d'administration.....62
Figure 26: Préparation du cetuximab nécessitant l'emploi d'IM avec l'ajout d'étape de purge de NaCl 63
Figure 27: Erreur de volume prélevé 8.6mL au lieu de 8.4mL 63

Figure 28: AMDEC 2018 et 2021 ..... **65**

Figure 29: AMDEC 2021 processus de réalisation de la préparation cotation des risques avant et après réduction **69**

Figure 30: Processus de libération pharmaceutique cotation des risques avant et après réduction **73**

Figure 31: Evolution de la criticité résiduelle des risques associés au processus de réalisation de la préparation sur les années 2015,2018 et 2021 ..... **75**

Figure 32: Evolution de la criticité résiduelle des risques associés au processus de libération pharmaceutique sur les années 2015, 2018 et 2021 ..... **76**

Figure 33: Répartition des anomalies en fonction de leur nature et de la source de l'anomalie **77**

Figure 34: Issues des anomalies **79**

Figure 35: Répartition des erreurs en fonction de leur nature **80**

Figure 36: Répartition des centres en fonction de leur production annuelle, de l'ancienneté vis à vis de l'outil et du taux de production réalisée sous DC® **82**

Figure 37: Estimation par les centres de l'anomalie rencontrée la plus fréquemment **84**

Figure 38: Estimation de la fréquence de survenue d'erreurs de préparation et de l'erreur la plus fréquemment rencontrée **84**

Figure 39: La maison du Lean **94**

Figure 40: *Les différents types de préparations* **96**

Figure 41: Impact de l'expérience préparateur sur l'évolution du taux de préparations sans anomalie (P+) et (P-) **100**

Figure 42: Impact de l'expérience préparateur sur le taux de préparations sans anomalie **102**

Figure 43: Evolution du pourcentage de préparations sans anomalie (P+) et (P-) en fonction de la charge d'activité journalière **104**

Figure 44: Impact du temps de préparation et du nombre d'étape sur le taux de préparations sans anomalie (P+) et (P-) **107**

Figure 45: Répartition des temps de préparation par molécule à partir d'un box plot **109**

Figure 46 : Impact de l'expérience préparateur sur le temps de préparation **111**

Figure 47: Impact de la nature de la molécule sur le pourcentage de préparations sans anomalie (P+) et (P-) **113**

Figure 48 : Impact de la charge de production par molécule sur le taux de préparations sans anomalie **115**

Figure 49: Répartition des erreurs identifiées sur les préparations avec IM mais non détectées en anomalies par DC® sur décembre 2020 ..... **122**

Figure 50: Estimation de l'impact de l'expérience préparateur sur le risque de survenue d'erreurs de préparation **124**

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1: Synthèse des principales méthodes d'analyse de risque(31) **16**

Tableau 2: Critère de comparaison DC/double contrôle visuel **31**

Tableau 3: Statuts des étapes clés dans le module DC Control® **45**

Tableau 4: Enjeux et risques associés à DC® sous forme d'une analyse SWOT **50**

Tableau 5: Cotation de la gravité **55**

Tableau 6: Cotation de la fréquence **56**

Tableau 7: Cotation de la détectabilité **56**

Tableau 8: Echelle de criticité et niveaux de risque **57**

Tableau 9: Processus de préparation, identification de nouvelles causes **66**

Tableau 10: Moyens de maitrise et cotation du processus de réalisation de la préparation **67**

Tableau 11: Processus de libération de la préparation, identification de nouvelles causes **70**

Tableau 12: Moyens de maitrise et cotation du processus de libération pharmaceutique **72**

Tableau 13: Chiffres concernant la production de janvier et décembre 2020 et nombre d'anomalies/erreurs associées **77**

Tableau 14 : Répartition des anomalies de volume en fonction du type de seringue utilisée (hors bruit de fond) **78**

Tableau 15: Répartition des erreurs en fonction de l'écart par rapport au volume théorique et du volume de la seringue utilisée **80**

Tableau 16 : Synthèse des réponses du questionnaire concernant la maitrise des risques par DC® et l'émergence de nouveaux risques **85**

Tableau 17: Répartition des préparations sans anomalie sur la base brute DC® **99**

Tableau 18: Paramètres statistiques d'aide pour la détermination des catégories de charge d'activité **105**

Tableau 19 : Paramètres statistiques d'aide à la détermination des trois temps de préparation **108**

Tableau 20: Récapitulatif de l'étude **116**

Tableau 21: Répartition du nombre d'erreurs et du nombre de préparations en anomalies par préparateur **117**

Tableau 22: Tableau de contingence χ^2 impact de l'expérience préparateur **118**

Tableau 23: Tableau de contingence χ^2 impact de la charge d'activité **119**

Tableau 24: Tableau de contingence χ^2 impact du temps de préparation **120**

Tableau 25: Tableau de contingence χ^2 impact de l'emploi de l'indexation manuelle **121**

Tableau 26: Dérives de pratique et actions correctives en place **124**

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1*: Fiche processus pharmacotechnie* **145**

Annexe 2 : Variables directement exploitables de la base brute DC® **147**

Annexe 3: Questionnaire Google Forms® envoyés aux centres **149**

Annexe 4: Etiquette présentée en cas d'oubli de présentation de seringue pleine **153**

Annexe 5: Détails des prélèvements surfaciques réalisés dans le service de pharmacotechnie du CHD Vendée en 2018(74) **154**

Annexe 6: Diagramme de Henry, test de normalité des variables erreurs de préparation et préparations en anomalies **156**

Annexe 7: Rappel sur la distribution des quartiles **157**

LISTE DES ABREVIATIONS

AFNOR : Association Française de NormalisationVBI
ALARM : Association of Litigation And Risk Management
AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leur Effet et de leur Criticité
ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APR : Analyse Préliminaire des Risques
ARS : Agence Régionale de Santé
ASHP : American Society of Health-system Pharmacists
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPP : Bonnes Pratiques de Préparation
CHD Vendée : Centre Hospitalier Départemental Vendée
CHFLC : Centre Hospitalier Fontenay-Le-Comte
CHLVO : Centre Hospitalier Loire-Vendée-Océan
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CMR : Cancérogènes, Mutagènes, Reprotoxiques
COVID19 : COronaVIrus Disease appeared in 2019
CREX: Comités de Retour d'Expérience
CSP : Code de la santé publique
DC® : Drugcam®
DCI : Dénomination commune internationale
DM : Dispositif médical
EPI : Equipements de Protection Individuelle
ETP : Equivalent Temps Plein
FIA : Analyse par Injection en Flux Continu
GTIN : Global Trade Item Number
HAD : Hospitalisation A Domicile
HAS : Haute Autorité de Santé
HAZOP : L'Hazard Analysis Critical Control Point
HPLC : High Performance Liquid Chromatography
HPST : Hôpital, Patients, Santé, Territoires
HPTLC : High Performance Thin-Layer Chromatography
HSE : Hygiène Sécurité Environnement
IM : Indexation manuelle
INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
IR : Infrarouge
ISO : International Organization for Standardization
IWRS : Interactive Web Response System
KPI : Key Performance Indicator
NIOSH : National Institut of Occupationnal safety and Health
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PSM : Poste de Sécurité Microbiologique
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
RMM : Revue de contrat de Mortalité Morbidité
SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique
SHAM : Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles
SWOT : Strenght, Weaknesses, opportunites and threats
TSM : Taux Standardisé de la population Mondiale
UMA : Unité de médecine ambulatoire
UV : Ultraviolet
VBI : Valeurs Biologiques d'Interprétation
ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION

Depuis 2004, le cancer est la première cause de mortalité prématurée chez l'homme en France avant les maladies cardiovasculaires, en effet depuis 30 ans le nombre global de nouveaux cas de cancer est en augmentation chaque année en raison du vieillissement de la population. En parallèle l'évolution de la mortalité est en diminution depuis 1990 avec l'arrivée de nouvelles thérapeutiques et de la mise en place de programme de prévention avec notamment les dépistages(1). Dans l'arsenal thérapeutique de lutte contre le cancer, les chimiothérapies sont des préparations médicamenteuses incontournables au côté de l'immunothérapie, de la radiothérapie et de la chirurgie.

Les molécules utilisées sont des médicaments à risques du fait de leur marge thérapeutique étroite, de leur toxicité, et de la nécessité de maintenir leur stérilité jusqu'à l'administration au patient déjà fragilisé par son traitement et sa pathologie(2). Ces risques sont présents à toutes les étapes du circuit, de la prescription à l'administration, aussi bien pour les patients que pour le personnel manipulant. Dans ce contexte, de nombreuses recommandations ont été émises par les autorités sanitaires avec pour objectifs de protéger le patient, le personnel, et l'environnement.

Aujourd'hui, la fabrication des chimiothérapies injectables doit répondre à un certain nombre de critères et respecter les exigences des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) dictées par l'Agence Nationale de Santé et du Médicament (ANSM)(3). La centralisation de la préparation dans les unités de reconstitution de chimiothérapies a été une mesure incontournable pour la prévention des erreurs médicamenteuses et de l'exposition du personnel aux cytotoxiques. Cependant, les erreurs de fabrication liées aux facteurs humains existent. De nombreuses méthodes de contrôle de la préparation des cytotoxiques se sont développées pour assurer la qualité et la sécurité de la prise en charge des patients atteints de cancer.

Depuis Juin 2018, le service de pharmacotechnie du Centre Hospitalier Départemental Vendée (CHD Vendée) sécurise son processus de fabrication des chimiothérapies injectables par une méthode de contrôle vidéonumérique appelée Drugcam® (DC®). La première partie de ce travail consistera à présenter l'unité de pharmacotechnie ainsi que l'outil DC® et les raisons motivant le choix de ce système de contrôle. Dans la seconde partie l'objectif de ce travail sera d'évaluer l'impact de DC® dans la gestion des risques après trois années d'installation par la réalisation d'une analyse de risque par la méthode Analyse des Modes de Défaillances, de leur Effet et de leur Criticité (AMDEC). Enfin, l'objectif de la 3ème partie sera d'identifier des indicateurs prédictifs de survenue d'erreurs de préparation et d'évaluer DC® comme outil de gestion de la performance.

PREMIERE PARTIE : DRUGCAM® UN OUTIL DE CONTROLE « IN PROCESS » DE LA PREPARATION DES CHIMIOTHERAPIES INJECTABLES

I. Les préparations des chimiothérapies injectables : une activité à risque

1. Contexte réglementaire

Le terme chimiothérapie est une combinaison de deux mots grecs « khêméia » et « thérapéia » qui signifient respectivement « chimio » et « traitement ». Elle fait partie des 4 traitements anti-cancéreux possibles avec la chirurgie, la radiothérapie, et la thérapie biologique (immunothérapie et thérapie génique)(4,5). Compte tenu du mécanisme d'action non sélectif, les cytotoxiques ont une action cancérogène, mutagène et reprotoxique (CMR) sur l'ensemble des cellules de l'organisme catégorisant ces médicaments comme « dangereux »(6,7).

Dans les années 1980, les préparations des chimiothérapies injectables étaient réalisées dans les unités de soin par le personnel soignant. La mise en évidence de toxicité chez le personnel travaillant en contact de ces préparations a permis de revoir les pratiques (8,9). Dès lors la production centralisée des chimiothérapies a été centralisée dans des unités de la pharmacie à usage intérieur (PUI) pour sécuriser le processus de production. Cette centralisation est devenue obligatoire pour les établissements de santé depuis le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments(10). En effet comme l'indique la circulaire n°019 du 19 juillet 1997 concernant la manipulation des médicaments anticancéreux en milieux hospitalier ainsi que les BPP(3), la manipulation de produit toxique doit être réalisée dans des locaux dédiés, avec le port d'équipements de protection individuelle appropriés (EPI).

En France, la réglementation encadrant la protection des travailleurs contre les risques CMR est défini par le décret n°2001-97 du 1ier février 2001(11). Ce décret mentionne notamment les règles particulières de prévention de ce risque ainsi que le suivi médical des travailleurs. L'exposition professionnelle au risque chimique doit être évaluée dans chaque unité selon le décret N°2009-1570 du 15 décembre 2009 relatif au contrôle du risque chimique sur les lieux de travail(12).

Au niveau Européen, la notion de protection du personnel est décrit dans le guide de recommandation aux cytotoxiques 2016(13) et encadrée par deux directives visant à promouvoir l'amélioration de la sécurité et de la santé au travail: la directive 98/24/CE du 7 avril 1998 concerne la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur les lieux de travail et plus précisément la directive 2004/37/CE du 29 avril 2004 concerne la protection des travailleurs contre les risques liés à « l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail » (14).

Les BPP, en plus du risque d'exposition professionnelle, introduisent le risque pour le patient et émettent des spécifications requises concernant la préparation des chimiothérapies injectables(3). Les erreurs médicamenteuses concernant les cytotoxiques ont des répercussions sérieuses(15), obligeant comme indique l'arrêté du 6 avril 2011 une gestion du management de la qualité visant à assurer la sécurité de la prise en charge médicamenteuse(16). La iatrogénie médicamenteuse est

évoquée dans le Programme National pour La Sécurité des Patients (2013-2017)(17) et encadrée par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique(18).

Selon l'article L6113-3 du code de la santé publique et dans un contexte d'amélioration continue, établissements de santé publics et privés doivent faire l'objet d'une procédure externe d'évaluation dénommée certification(19). La certification de la qualité des soins, mission confiée à la Haute Autorité de santé (HAS), fait intervenir une procédure indépendante de l'établissement et vise à évaluer le niveau de sécurité des soins délivrés aux patients(20).

La gestion des risques par les établissements de santé est rendue obligatoire par de nombreux textes réglementaires. Elle a été introduite par l'ordonnance N°96-346 du 24 avril 1996 au sein du système de santé français : la certification des établissements de santé a pour objectif d'évaluer la qualité et la sécurité des soins dispensés (HAS2014b)(21). S'ajoute la loi Hôpital, Patients, Santé, Territoires (HPST) du 21 juillet 2009 exigeant à une PUI l'élaboration et la mise en œuvre d'une politique d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins avec la mise en place d'une gestion des risques afin d'anticiper les événements indésirables liés à l'activité(22). Afin d'encadrer la gestion des risques dans les établissements de santé, le circulaire DHOS/E2/E4 n°2004-176 du 29 mars 2004 établit des « recommandations pour la mise en place d'un programme de gestion des risques afin d'aider les établissements dans leur démarche de sécurisation de la prise en charge du patient »(23).

2. La gestion des risques : une étape obligatoire

A. Définition

De nombreuses études ont analysé les événements indésirables liés aux soins et stipulent que ce sont des événements plutôt fréquents, pouvant présenter une gravité importante et qui peuvent être la cause d'un « manque de culture commune de sécurité »(24).

La mise en place d'un programme de gestion des risques a pour but d'assurer la sécurité liée à la prise en charge des patients en diminuant le risque de survenue d'évènements indésirables associés aux soins. Cette démarche est entreprise à partir d'une politique institutionnelle et d'un programme d'actions évolutif, établis selon les risques spécifiques de l'établissement et les priorités retenues(25). Les enjeux de santé publique sont nombreux : enjeux humains (patients, et professionnels de santé), enjeux stratégiques, enjeux techniques, organisationnels, économiques et financiers(26).

La préparation des chimiothérapies anticancéreuses est un processus intervenant dans la prise en charge des patients atteints de cancer, et conditionne l'efficacité de la prise en charge et la sécurité du patient. Du fait de l'évolution des pratiques et du volume d'activité hospitalière que représentent les chimiothérapies, la sécurisation du circuit du médicament doit entrer dans une politique d'amélioration continue. De nombreux retours d'expériences décrivent des événements

indésirables comme des erreurs médicamenteuses liées à la préparation(27,28) et des risques professionnels liés à la manipulation de ces médicaments dangereux(6). Une sécurisation du circuit de production des chimiothérapies par la mise en place d'un programme de gestion des risques doit donc être entreprise.

B. Les différentes méthodes de gestion des risques

Deux objectifs sont fixés par la gestion des risques : la prévention permet d'agir en amont afin de diminuer la fréquence des événements indésirables, et la protection permet d'agir en aval pour diminuer la gravité potentielle des événements indésirables par la mise en place des moyens de maitrise.

Face à ces objectifs, la gestion des risques présente 4 étapes :

- Identifier les risques
- Evaluer et hiérarchiser les risques en fonction de leurs impacts
- Définir un plan d'action face aux risques non acceptables
- Gérer les risques résiduels

Pour effectuer une analyse de risque deux types d'approches sont possibles. L'approche à postériori se base sur les événements indésirables qui sont survenus et cherche à identifier les causes pour empêcher qu'ils se reproduisent. Dans cette approche plusieurs méthodes existent telles que la réalisation de Comités de Retour d'Expérience (CREX), de diagramme causes/effets, d'arbre de défaillances, la méthode Association of Litigation And Risk Management (ALARM), et la Revue de contrat de Mortalité Morbidité (RMM). Ce sont des méthodes déductives durant lesquelles les causes sont déterminées à partir des conséquences des situations à risques. L'identification des risques à priori a pour objectif d'anticiper au maximum la survenue d'événements indésirables éventuels. Il existe trois grandes méthodes : l'AMDEC, l'Analyse Préliminaire des Risques (APR) et L'Hazard Analysis Critical Control Point (HAZOP) (29). Ces méthodes sont inductives, les conséquences sont déterminées à partir des causes(30) (*Tableau 1*).

Type de méthode	Nom de la méthode	Objectif de la méthode	Facilité de mise en œuvre	Niveau de hiérarchisation
Inductive	APR	Identifier les dangers d'une installation ou d'un procédé et d'évaluer le potentiel de chacun à engendrer un accident	+++	Risques d'une installation dans sa globalité
	AMDEC	Evaluer les effets d'événements provoqués par chaque mode de défaillance des composants du système	+++	Risques des sous-systèmes d'une installation
	HAZOP	Evaluer les dérives des paramètres d'une installation en vue d'en identifier les causes et les conséquences	++	Risques des sous-systèmes d'une installation
	Arbre des événements	Déterminer, à partir d'une défaillance du système, l'enchainement d'événements pouvant en découler	+	Conséquences d'un événement
Déductive	Arbre des défaillances	Déterminer les enchainements ou combinaisons d'événements pouvant conduire à un événement redouté a priori	+	Causes d'un événement
Mixte	Nœud papillon	Combinaison, pour un même événement redouté, d'un arbre des défaillances et d'un arbre des événements	+	Causes et conséquences d'un événement

***Tableau 1**: Synthèse des principales méthodes d'analyse de risque*(30)

L'analyse de risque doit permettre d'avoir une vue d'ensemble des risques, de les hiérarchiser, d'en faire prendre conscience aux équipes et de les remettre en question afin d'améliorer le processus(31). La méthode d'analyse choisie doit donc être intuitive pour permettre une bonne compréhension par l'ensemble du groupe de travail.

Pour mener à bien une analyse de risque, l'ensemble des risques d'un processus doivent être identifiés tels que les risques liés à l'environnement, aux facteurs humains, et les risques intrinsèques à la nature du travail à effectuer.

3. Risques et facteurs influençant

A. Définition du risque

Le terme « risque » provient du terme « risco » ou « rischio », apparu au XIII^{e} siècle et utilisé dans le cadre d'expéditions commerciales pour définir le risque encouru lors de l'utilisation de transports maritimes. Littré définit le risque à partir du XVII^{e} siècle comme étant le « péril dans lequel entre l'idée de hasard » en associant la notion de « danger » et de « probabilité » au risque(32).

Une des premières approches de la notion de risque a été conduite par le sociologue allemand Ulrich Beck qui met en parallèle le risque et le progrès. Le progrès était considéré dès le XIX^{ème} par les sociétés industrielles comme source de richesse mais une prise de conscience identifie que la modernité peut être génératrice de menaces et d'insécurité(33).

La notion de risque est définie par l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS) comme étant « une désignation à la fois d'une possibilité de survenue d'un danger et en même temps les conséquences potentielles occasionnées par ce danger. Dans le premier cas, la définition met l'accent sur la source du risque, dans le second, elle se focalise sur la cible exposée au risque »(34).

J.Reason, met en parallèle la notion de risque et d'erreur à travers sa représentation du « fromage suisse » et émet l'idée que « chaque organisme est un modèle complexe faisant intervenir de nombreux acteurs et ressources ayant des faiblesses mais aussi des forces en matière de sécurité ». Deux types d'erreurs sont ainsi définis : les erreurs patentes ayant des conséquences directes sur le patient et les erreurs latentes n'ayant pas d'impact direct sur le patient mais pouvant entrainer un risque de survenue d'erreurs patentes. Il définit ainsi les erreurs comme « des séquences planifiées d'activités mentales ou physiques qui ne parviennent pas à atteindre l'objectif désiré, quand ces échecs ne peuvent être attribués à l'intervention du hasard » (35).

Dans le domaine de l'aéronautique, les recherches menées par la National Aeronautics and Space Administration (NASA) sur les accidents d'aviation révèlent que 70% d'entre eux impliquent des erreurs humaines(36). La production des chimiothérapies fait intervenir les mêmes types de contraintes que l'aviation telle que l'obligation de résultat et de sécurité, le travail sous contrainte de temps et la gestion du stress plaçant l'homme au centre de ces activités à risques.

B. La fiabilité et l'erreur humaine

Fiabilité et erreur humaine sont, selon J-Reason « les deux faces d'une même pièce de monnaie : c'est par le moyen des erreurs que l'on apprécie et quantifie le degré de défaillance ou de fiabilité humaine. La fiabilité humaine désigne l'étude des défaillances humaines afin d'évaluer les influences des erreurs humaines sur la sécurité et la productivité » (37). Rasmussen définit l'erreur humaine en lien avec le travail comme étant « la contrepartie négative de l'activité humaine, susceptible de conduire à une défaillance du système »(38). On appelle erreur humaine toute erreur

commise par l'homme et dépendante de facteurs humains. Deux grandes catégories d'erreurs sont retrouvées : les erreurs de routine correspondant à 80% des erreurs et les erreurs de connaissances qui se séparent elles-mêmes en deux catégories : les erreurs de contexte (10 à 15% du total des erreurs) avec des connaissances exactes employées dans le mauvais contexte et les erreurs par manque de connaissance (moins de 2%)(37).

a. Facteurs humains et performance

L'étude des facteurs humains s'intéresse aux relations entre les hommes et la technologie en se basant sur les comportements pour créer des environnements professionnels dans un souci de performance d'un système(39) (*Figure 1*).

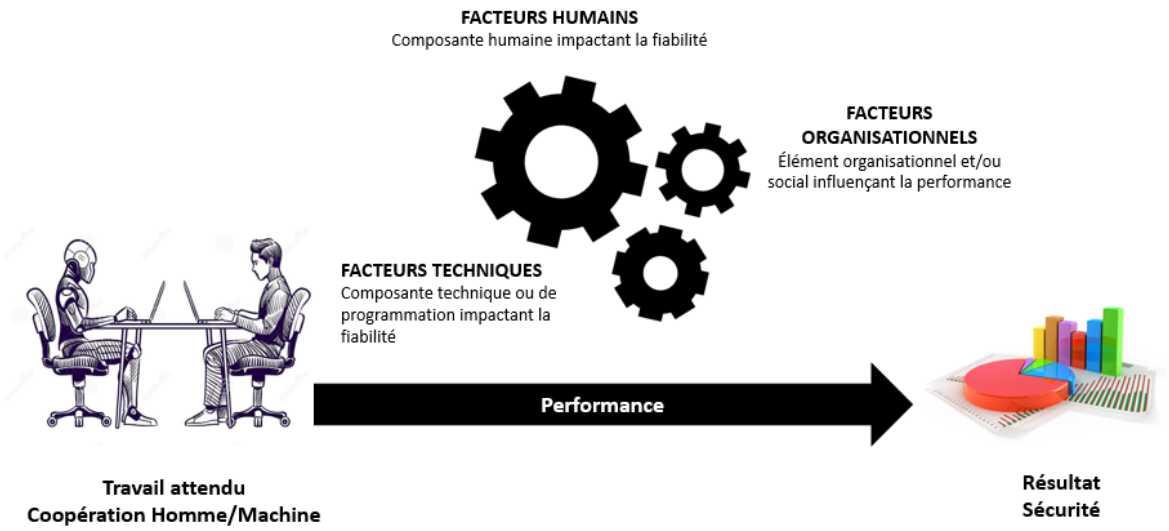


***Figure 1:** Facteurs pouvant influencer la fiabilité et donc la performance d'un système*(39)

Parmi les facteurs humains, deux grandes catégories sont retrouvées(40,41) :

- Facteurs liés aux relations entre les individus : défaut d'organisation, de coordination d'une équipe, de communication, défaut de procédures claires connues et validées et l'environnement
- Facteurs liés aux individus : facteurs physiologiques (fatigue, faim), facteurs psychologiques externes (stress, surcharge de travail, manque de considération, alcool, situation personnelle), facteurs psychologiques internes (personnalité, comportement, motivation, apprentissage, raisonnement, jugement et prise de décision)

L'homme est sensible à différents facteurs tel que la fatigue, en effet une privation de sommeil pendant 24h peut avoir les mêmes conséquences qu'une alcoolémie d'environ 1g/L sur les performances(42–44). Cette fatigue cérébrale est aussi rencontrée lorsqu'une personne est en l'hypoglycémie.

Le milieu du travail apparait comme un système créateur de stress psychologique important pour l'homme qui dépend notamment de l'organisation du service, de l'environnement de travail et de l'ambiance(45). Le comportement de l'homme vis-à-vis du stress dépend de la capacité de gestion de chacun. Elle peut être à la fois bénéfique pour mobiliser les ressources pour gérer les situations mais aussi néfaste pour la performance quand elle est exprimée en excès (effet réducteur de la pensée, effet de régression avec oubli des apprentissages les plus récents, excès de précipitation) (46) Des études canadiennes étudient l'impact d'une surcharge de travail sur les salariés ainsi que sur les entreprises et montre que les capacités cognitives, psychologiques et physiques sont diminuées. Le surmenage peut être accompagné d'une augmentation du stress et de la fatigue avec un risque important pour la santé des travailleurs et un risque d'absentéisme. A l'inverse, lorsque l'activité est faible : il est montré que les salariés sont moins concentrés sur les taches à effectuer(47) (Figure 2).

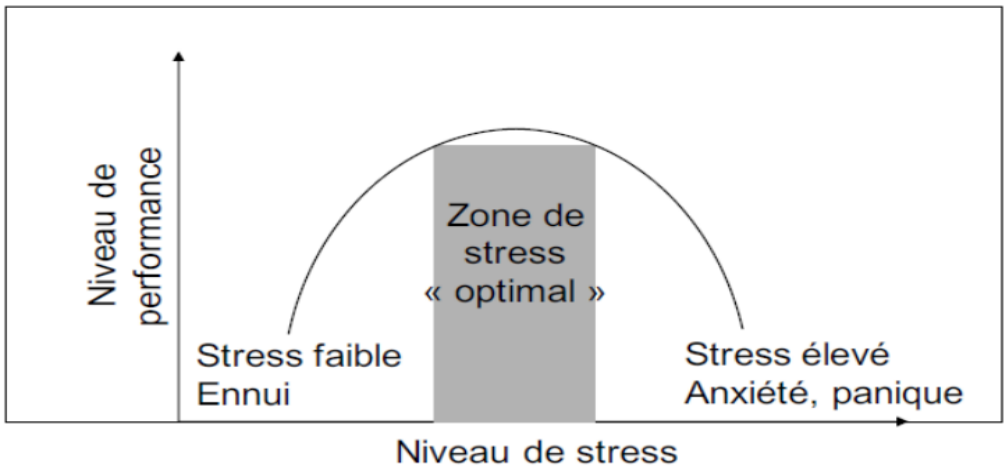


***Figure 2*: Relation entre le stress et la performance humaine(46)**

Les capacités humaines telles que la motivation, la mémorisation, le raisonnement et la prise de décision sont des caractéristiques variables, impactant fortement le rapport au travail et à l'équipe(48–50). La conduite intelligente correspond à un niveau mental concrétisé par le comportement, l'adaptation et la capacité d'un opérateur de prévoir des effets de sa propre conduite(51).

Les interdépendances causales entre les facteurs influençant le comportement de sécurité de l'homme peuvent être modélisées sous forme d'un diagramme (Figure 3)(51,52). Deux catégories de facteurs sont représentées, les facteurs ayant une influence directe sur le comportement de sécurité (précision, sentiment d'auto-efficacité, conduite intelligente, motivation et stress) et les facteurs ayant une influence indirecte en agissant sur les premiers facteurs (relations humaines, l'équilibre physiologique, la reconnaissance, les compétences acquises, facteurs ergonomiques, la fatigue etc.).

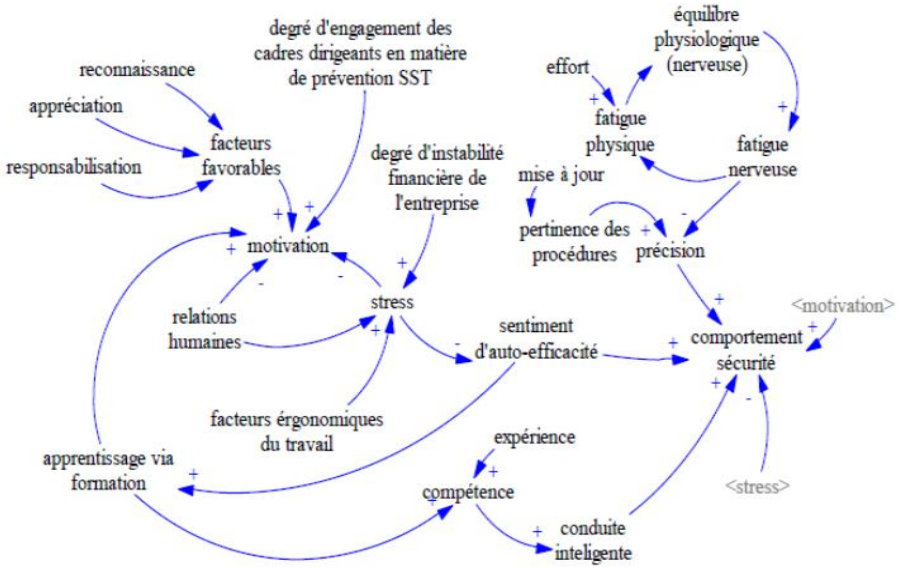


***Figure 3**: Modélisation des facteurs influençant le comportement de sécurité de l'homme*(51)

Ainsi l'homme apparait comme un système complexe dans son fonctionnement dépendant à la fois de ses caractéristiques intrinsèques, de son état physiologique et de l'environnement dans lequel il évolue. De ce fait, comparé à l'intelligence artificielle, il est peu prévisible avec une performance individuelle variable. Cependant il possède des atouts que les machines ne disposent pas comme la possibilité de s'adapter aux situations non prévues et de les appréhender grâce à ses capacités de raisonnement.

b. *Facteurs environnementaux et impact de l'interaction Homme-Machine*

Le développement des nouvelles technologies a entrainé l'émergence de l'intelligence artificielle modifiant les organisations et obligeant les professionnels à partager des taches avec les outils de progrès technique. L'intelligence artificielle a permis à l'homme de se décharger des tâches peu

gratifiantes et parfois dangereuses pour mobiliser sa capacité de réflexion sur des taches plus intéressantes. Le terme « robot » vient du mot tchèque « robota » qui signifie « travail, corvée »(53).

Dans une situation de collaboration, selon Onnash et al : « Les humains et les robots travaillent sur des objectifs et des sous-objectifs communs, qui sont attribués en fonction de la situation pendant la collaboration et se déroulent dans le même espace de travail » (54). La bonne réalisation de ces taches dépend « de la qualité de la communication entre ces deux protagonistes, nécessitant une bonne maitrise des interfaces hommes-machines »(55). L'objectif pour une collaboration réussie entre l'homme et la machine est d'identifier des facteurs contribuant à cette bonne entente. Le robot doit en effet répondre aux exigences, aux besoins et aux perspectives de l'utilisateur pour être accepté par celui-ci(56,57). Différents aspects comme la confiance, l'apparence, l'anthropomorphisme et l'acceptation jouent un rôle primordial dans l'interaction homme-machine(54,58–60). La recherche de l'impact des émotions humaines pendant l'interaction avec la machine a été étudiée et montre que les émotions négatives telles que la frustration qui survient lorsqu'une personne n'arrive pas à atteindre l'objectif souhaité, malgré des tentatives répétées, conditionne la bonne coopération entre les deux protagonistes(60,61).

Les neuroscientifiques s'intéressent aux mécanismes fonctionnels et biologiques sous-jacents à l'interaction homme-machine (62,63). Des études récentes d'IRM fonctionnelle cérébrale mettent en évidence un engagement moindre des régions cérébrales spécifiques jouant un rôle dans la cognition sociale quotidienne lors d'interaction homme-robot par rapport à l'interaction homme-homme(64). Le comportement social humain apparait donc différent lorsque celui-ci interagit avec l'homme ou un robot.

Les causes d'accident ont été étudiées depuis 1960, période à laquelle les accidents étaient majoritairement liés aux équipements. Puis par la suite la tendance s'est inversée avec un risque lié aux facteurs humains. Une nouvelle cause est identifiée depuis les années 90 avec une analyse de l'impact de l'organisation sur le risque de survenue d'accident en plaçant l'homme et la machine au cœur de cette organisation (65) (*Figure 4*).

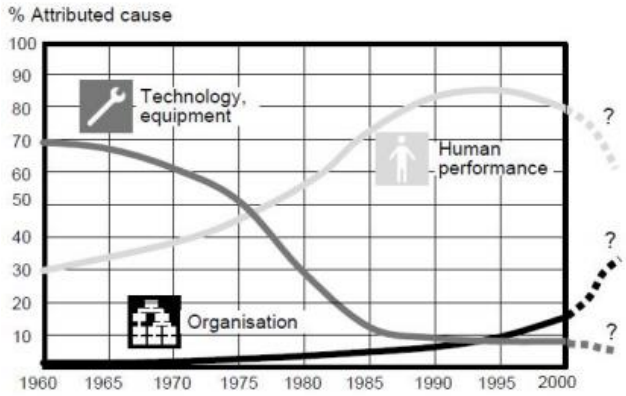


***Figure 4**: Evolution des causes d'accident depuis 1960* **(65)**

Dans un objectif de sécurisation du circuit du médicament, l'informatisation de la prescription a permis de diminuer de 55% des effets indésirables médicamenteux(66). Une étude observationnelle prospective sur les erreurs induites par un logiciel de prescription informatisée dans un service de gériatrie a été réalisée: sur un total de 2930 médicaments prescrits, 117 erreurs ont été répertoriées comprenant 107 erreurs induites par la technologie. Parmi les 107 erreurs, 102 erreurs étaient liées à des interactions homme-machine en raison d'entrées erronées ou d'informations incomplètes renseignées dans le logiciel. Cette observation suggère que 4 patients sur 100 seraient touchés par une erreur liée à une nouvelle technologie comme un logiciel de prescription et que dans 96% des cas cette erreur est liée à l'interaction homme-machine(67).

Actuellement en milieu hospitalier, l'intelligence artificielle est présente sous différentes formes avec un objectif commun de sécuriser la prise en charge du patient: logiciels de prescription, bras robotisés en chirurgie, la sérialisation des médicaments, système de contrôle des chimiothérapies injectables etc. La présence de ces nouvelles technologies dans les services nécessite de réévaluer l'organisation et d'accorder un intérêt particulier à l'impact de l'interaction homme-machine sur la gestion des risques.

C. La préparation des chimiothérapies injectables, une étape à risque

Les médicaments cytotoxiques font partie des médicaments dangereux. Leur manipulation est un processus complexe et à haut risque dont les conséquences peuvent être potentiellement graves pour le patient, le manipulateur et l'environnement(6). Trois risques sont identifiés à la préparation des chimiothérapies injectables :

- Risque de contamination microbiologique de la préparation
- Risque chimique vis-à-vis du personnel manipulant la chimiothérapie (infirmière et préparateur)
- Risque d'erreur de préparation et iatrogénie médicamenteuse

a. Risque microbiologique

Selon les monographies des préparations parentérales et d'essais de stérilité (chapitre 2.6.1) de la pharmacopée Européenne : «toutes préparations injectables doivent être stériles et apyrogènes »(68). En l'absence d'essai de stérilité réalisable sur chaque préparation, la stérilité est garantie par la maîtrise du processus de préparation, dans un environnement maîtrisé en répondant aux exigences des BPP(3).

La garantie de stérilité dans ces conditions repose sur un ensemble d'éléments : « La garantie de la stérilité est assurée par le respect d'un ensemble de conditions et de paramètres couvrant en particulier la qualification des installations et des équipements, la qualité des matières premières et des articles de conditionnement, la validation et la maîtrise des procédés de préparation et de stérilisation, les contrôles microbiologiques et particulaires de l'environnement et la formation

initiale et continue du personnel. L'essai de stérilité appliqué à la préparation terminée est considéré comme le dernier d'une série de contrôles permettant de garantir la stérilité ». Certains sont sous la responsabilité des entreprises pharmaceutiques(3):

- Les matières premières utilisées pour la préparation de médicaments stériles doivent répondre aux spécifications de la pharmacopée concernant la contamination microbiologique initiale et les endotoxines bactériennes
- Les solvants de reconstitution
- Les dispositifs médicaux qui sont utilisés comme conditionnements finaux

Dans l'impossibilité de réaliser une stérilisation finale sur les préparations de chimiothérapies, le procédé de préparation aseptique est réalisé soit en système clos soit en système ouvert associé à une filtration stérilisante. Les éléments garantissant la stérilité du produit final sont sous la responsabilité du pharmacien de l'unité de production : la formation du personnel (habillage, comportement, bonnes pratiques de manipulation), la qualification des installations (présence de sas, traitement et taux de renouvellement de l'air, maintien de la surpression, etc.), la qualification des équipements (isolateurs, hottes à flux d'air laminaire, etc.), les contrôles périodiques d'environnement (microbiologiques et particulaires) répondant aux normes des zones à atmosphère contrôlé(ZAC) et le nettoyage des surfaces. La fabrication des préparations doit être réalisée en classe A(ISO 5). L'environnement immédiat doit relever de la classe D si la fabrication est réalisée sous isolateur (ISO 8) ou de la classe C ou B si la préparation est réalisée sous hotte à flux d'air laminaire (ISO 7 ou 6)(3).

La sécurisation des étapes de production associée aux installations permettent de réduire le risque de contamination de la préparation et donc d'infections bactériennes ou fongiques chez des patients déjà fragilisés par les chimiothérapies(2). Les équipements ont un second objectif de limiter le risque d'exposition du personnel aux cytotoxiques.

b. Le risque d'exposition aux cytotoxiques

Les cytotoxiques par leur mécanisme d'action non sélectif agissent sur l'ensemble des cellules saines ou malades capables de se diviser. Cette action non sélective est responsable de toxicité chez le patient avec l'apparition d'effets indésirables mais peut aussi être responsable d'effet nocif chez le personnel exposé(69). Le National Institut of Occupationnal safety and Health (NIOSH) identifie l'exposition aux cytotoxiques comme un risque professionnel et qualifie les cytotoxiques de médicaments dangereux(6).

Le risque d'exposition est présent sur l'ensemble du circuit du médicament : réception des matières premières, stockage, préparation, dispensation et transport, administration et gestion des déchets et des excrétas des patients(6,70). Ainsi de nombreux professionnels sont exposés tels que les préparateurs, pharmaciens, infirmiers, aide-soignants, magasiniers, aides en pharmacie, agents d'entretiens etc.

Quatre voies d'expositions sont possibles selon le produit manipulé. La voie d'exposition la plus fréquente est la voie cutanée par contact direct(71). Les contaminations de surface peuvent en être l'origine puisque certaines études relatent que des traces de cytotoxiques ont été retrouvées au sein des pharmacies et des unités de soin(6,72,73). La seconde voie d'exposition possible est l'inhalation de gouttelettes, de particules ou de vapeur(74), en effet certaines molécules comme le cyclophosphamide et le fluorouracile sont des molécules volatiles(74–76). La troisième voie d'exposition possible est l'exposition par ingestion avec manuportage d'objets ou de mains souillés par les cytotoxiques(70). La dernière voie d'exposition est l'exposition accidentelle intraveineuse par piqûre qui se déroule lors de préparation des chimiothérapies injectables(77).

Les risques pour la santé sont dépendants de plusieurs facteurs tels que la nature du produit, la concentration du produit, la toxicité intrinsèque, la quantité du produit en contact direct, sa dispersion dans l'air et son temps d'exposition(3). Un toxicité aigüe est possible mais reste exceptionnelle grâce aux EPI(78). Une toxicité chronique peut être rencontrée lors d'expositions indirectes de faibles doses mais répétées par le biais d'objets souillés notamment. Cette exposition peut entrainer au long terme des effets irréversibles de type mutagènes et cancérogènes(6,7). Des risques concernant la reproduction sont aussi décrits(6).

Afin de limiter l'exposition du personnel aux cytotoxiques des mesures préventives doivent être entreprises(3,70,79) comme le port des EPI, la formation des professionnels de santé sur les bonnes pratiques de manipulation de médicaments dangereux, un nettoyage efficace des surfaces, une maitrise de la gestion des déchets et excrétas, et l'éviction des femmes enceintes et allaitantes des zones contaminées. De ce fait, les directives européennes du 16 janvier 2019 portant sur la modification de la directive 2004/37/CE concernant « la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail » recommandent l'utilisation d'un système clos afin de réduire l'exposition du travailleur au plus bas niveau(80).

c. La iatrogénie médicamenteuse

Une erreur médicamenteuse est définie par le Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) comme un « écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique du patient ». Chaque étape du circuit du médicament peut être à risque d'erreurs : prescription, dispensation, analyse pharmaceutique des ordonnances, préparation, stockage, dispensation, administration, suivi thérapeutique du patient mais aussi ses interfaces, telles que les transmissions ou les transcriptions(81).

Selon l'HAS (Haute Autorité de Santé), l'erreur médicamenteuse peut être de trois natures différentes(82) :

- Erreur avérée : administration d'un médicament erroné, d'une dose incorrecte, emploi de la mauvaise voie d'administration ou selon le mauvais schéma thérapeutique
- Erreur potentielle : erreur interceptée avant l'administration du produit au patient
- Erreur latente (risque d'erreur) : observation représentant un danger potentiel pour le patient

Les patients recevant des chimiothérapies sont considérés comme des personnes vulnérables du fait de leur état fragilisé par le traitement. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la vulnérabilité comme la « probabilité qu'une personne soit plus gravement affectée que la normale par une substance, soit en raison d'une sensibilité aux effets de ces substances, ou suite à une exposition plus importante que la moyenne »(83). Du fait de la marge thérapeutique étroite des produits de chimiothérapies et la vulnérabilité des patients atteints de cancer, une erreur de prescription, de préparation ou d'administration peut avoir des conséquences graves aussi bien en termes de toxicité et d'effets indésirables que de succès thérapeutique(84,85).

Une étude rétrospective a révélé que les agents antinéoplasiques étaient la deuxième cause d'erreurs médicamenteuses mortelles (15.4%), après les médicaments du système nerveux central (26.9%)(86). L'analyse de la littérature rapporte un taux d'erreurs médicamenteuses liées aux chimiothérapies d'environ 4%(27,28). Les erreurs médicamenteuses peuvent avoir différentes origines comme des erreurs de prescription dont le taux d'erreur est évalué entre 65% et 91% ou des erreurs de préparation(27,84).

Une analyse prospective du taux d'erreur sur 22138 chimiothérapies injectables a été menée par un CHU français en 2011 établissant un taux d'erreurs médicamenteuses à 2% (449 préparations). Parmi ces erreurs : 97% étaient des erreurs potentielles (interceptées avant l'administration au patient) tandis que les 3% restant étaient des erreurs avérées. Le taux d'erreur lié à l'étape de préparation est évalué à 0.12% avec 26 erreurs(84). D'autres études retrouvent des taux d'erreurs de préparation allant jusqu'à 4%(84,87,88).

Le processus de fabrication des préparations des chimiothérapies injectables comprend de nombreuses étapes à risques du fait de la complexité du système et du nombre important d'intervenants. Selon les BPP, les préparations doivent répondre aux exigences de stérilité et d'apyrogénicité mais aussi aux exigences de conformité par la mise en place d'un moyen de contrôle(3).

II. Le contrôle en production : une étape critique

1. Définition du contrôle et aspect réglementaire

Le contrôle des préparations permet de répondre aux exigences de la règle des 5B de l'HAS (administration au Bon patient, la Bonne molécule, à la Bonne dose, sur la Bonne voie d'administration et au Bon moment)(89).

Les méthodes de contrôle de préparation des chimiothérapies employées peuvent être très différentes d'un centre hospitalier à un autre et actuellement aucun consensus n'existe. Cependant chaque méthode doit répondre aux exigences des bonnes pratiques de préparation BPP en vigueur actuellement dans la version de 2007 : « Une préparation n'est entreprise que si la pharmacie possède les moyens appropriés spécifiques pour la réaliser et la contrôler » , qui sont opposables selon l'article L 5121-5 du CSP (Code de la Santé publique)(3).

Les exigences des BPP s'articulent autour de trois grands axes(3) : les matières premières chapitre 1.3.4, le contrôle qualité chapitre 2.1 et la libération pharmaceutique chapitre 1.5.4. Il est indiqué que « La nature de chaque matière première utilisée, ainsi que sa masse ou son volume, doivent être vérifiés indépendamment, soit par un moyen adapté et validé d'enregistrement automatique direct sur le contenant, soit par une seconde personne qualifiée au sens du code de la santé publique » et que chaque contrôle doit être tracé dans le dossier de préparation. La réalisation de la préparation fait intervenir la notion de contrôle qualité des matières premières et de la préparation à réaliser : « Les contrôles font partie des bonnes pratiques de préparation. Ils garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que toutes les matières premières, tous les articles de conditionnement et toutes les préparations sont libérés pour l'utilisation dès lors que leur qualité a été jugée satisfaisante ». Dans la mesure du possible, l'étape de contrôle doit être réalisée par une personne différente que celle réalisant la préparation : « l'activité de contrôle est indépendante de l'activité de préparation, pour autant que les effectifs de la structure le permettent » Le dernier axe expose la notion responsabilité pharmaceutique dans la libération pharmaceutique « Un pharmacien désigné de la pharmacie […] est le seul apte à procéder à la libération (acceptation ou refus) des préparations terminées au vu des données enregistrées »

Les textes réglementaires permettent l'utilisation d'une grande variété de méthodes de contrôle incluant le double contrôle visuel comme méthode par défaut.

2. Les différents types de contrôle de préparation

La réglementation actuelle impose la réalisation d'un contrôle mais sans statuer la méthode de contrôle à utiliser et sans obligation de réalisation de l'uniformité de teneur par dosage analytique sur des molécules pourtant toxiques à index thérapeutique étroit(90). On distingue plusieurs catégories de moyens de contrôle : les contrôles réalisés en cours de préparation ou « in process »

(double contrôle visuel, contrôle gravimétrique, contrôle vidéo) et les contrôles réalisés sur le produit fini ou « post process » (analytique ou visuel).

La méthode de référence définie par l'ANSM et l'American Society of Health-system Pharmacists (ASHP) est le double contrôle visuel(91). C'est une méthode relativement simple à mettre en place puisqu'elle ne nécessite pas de matériel supplémentaire(92). Au cours de la préparation, une deuxième personne s'assure de la concordance entre la préparation et le mode opératoire présent sur la fiche de préparation. Le double contrôle visuel vérifie plusieurs étapes comme la nature et le volume du principe actif, du solvant de reconstitution, du solvant de dilution, le conditionnement et l'étiquetage.

Le contrôle de la préparation finie est ensuite effectué par un pharmacien avant dispensation qui vérifie la concordance entre la préparation et la fiche de fabrication (nom patient, dénomination commune internationale (DCI), dose, service, conditionnement, choix de la tubulure et dispositifs associés et l'aspect de la préparation).

La méthode de contrôle par gravimétrie permet, par la connaissance de la densité du produit, d'évaluer la dose injectée par la pesée de la préparation avant puis après injection du produit. La balance est interfacée avec un système informatique pour permettre l'enregistrement des données. La balance peut être soit placée à l'intérieur de l'isolateur pour assurer un contrôle « in process » soit à l'extérieur pour assurer un contrôle « post process »(93). CATO® pour Computer Aided Therapy For Oncology est un logiciel autrichien permettant une prise en charge globale du processus de préparation de la prescription médicale à la libération pharmaceutique et pouvant inclure le système gravimétrique comme moyen de contrôle(94). Ce logiciel associée au contrôle par pesée, permet l'identification de la nature des produits par code barre. La fiche de fabrication est dématérialisée avec des instructions de préparation qui apparaissent sur l'écran indiquant les différentes étapes à suivre avec les étapes de contrôle de pesée. Le contrôle par pesée se fait à toutes les étapes de la vérification de la reconstitution des flacons à l'injection finale dans la poche de solvant. Tous les types de préparation peuvent être prises en charge par le logiciel (principe actif solide, solution prêt à l'emploi, seringue, poche de perfusion, infuseur)(95).

Le contrôle analytique permet un contrôle physico-chimique du cytotoxique en vérifiant la nature et la concentration en principe actif. Il se fait sur la préparation terminale en pré ou post-libératoire. Il existe trois grands procédés : la chromatographie, le contrôle par injection en flux continue (FIA) et la spectrométrie. La chromatographie permet la séparation des constituants d'un mélange basée sur un processus de migration différentielle(96,97). Deux techniques se distinguent : la chromatographie sur couche mince (HPTLC) et la chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Les applications fonctionnelles de la chromatographie sont larges(98,99) et cette méthode a montré son intérêt dans le contrôle des chimiothérapies(98,100). Le contrôle par injection en flux continue (FIA) permet l'analyse d'un petit échantillon de la préparation (100µL) injecté dans un fluide en mouvement et transporté vers un détecteur qui enregistre les variations des paramètres physico-chimiques de l'échantillon(101).

La spectrométrie est l'étude des variations des grandeurs spectrales qui résultent de l'interaction d'une molécule avec un rayonnement. Elle regroupe différentes méthodes selon le spectre utilisé pour analyser les préparations de cytotoxiques : spectre de l'ultraviolet (UV) (185-400nm), du rayonnement visible (400-700nm) et de l'infrarouge (IR) (700-1500nm) (95,102). La spectrométrie Raman est, comme la spectrométrie d'absorption, basée sur la vibration des liaisons entre atomes d'une même molécule correspondant à des transitions permises entre différents niveaux d'énergie vibrationnelle. Cependant la nature des processus d'interaction est différente. En effet les molécules bombardées vont emmètre un rayonnement contenant des photons de même fréquence que ceux du rayonnement incident mais aussi des photons de fréquences différentes : il s'agit de l'effet Raman(103). Les spectrophotomètres peuvent être aussi utilisés comme détecteurs pour les méthodes chromatographiques(96).

Le dernier moyen de contrôle existant est la vidéo-surveillance qui par le biais de caméras installées au niveau de l'isolateur ou du poste de sécurité microbiologique (PSM) permettent de visualiser la préparation sous forme de film ou de photographies. Il existe notamment comme premier procédé la numérisation par capture de photographies. Ce procédé a déjà fait ses preuves dans plusieurs établissements et nécessite une validation pharmaceutique à postériori(104–106). En effet lors de la préparation, des photos sont prises par déclenchement à l'aide d'une pédale par le préparateur à chaque étape de la préparation. C'est ensuite lors de libération que le pharmacien vérifie les photos qui sont enregistrées et archivées informatiquement. Un second procédé consiste à enregistrer le film en continu avec une résolution suffisante pour que le pharmacien puisse vérifier en direct les étapes de la préparation(104). Le dernier procédé est le contrôle vidéonumérique qui apparait en 2009 avec une première évaluation de la faisabilité d'un contrôle libératoire « in process » de préparations cytotoxiques, testée au Centre Hospitalier de La Rochelle(95,107). En 2012 le premier prototype du projet Drugcam® (DC) a été mis au point et permet l'identification en temps réel des étapes à risques de la préparation(92,95,108,109).

Un état des lieux des pratiques de contrôle des préparations de chimiothérapies a été réalisé en France(110) et en Europe(111) en 2011 et 2013. L'analyse des études montre une prédominance du contrôle en cours de fabrication (pour 87 à 94% selon les études) avec l'emploi pour la majorité du double contrôle visuel (87% à 94% des unités employant un contrôle en cours de fabrication, selon les études). A l'inverse, le contrôle par gravimétrie et vidéonumérique été très peu utilisé. Le contrôle sur préparations finies (allant de 11% à 40% selon les études) étaient principalement réalisé dans les unités de production disposant des installations nécessaires tels que des laboratoires de contrôle pour le réaliser(102,110). Depuis 2013 aucun recensement des méthodes de contrôle en France n'a été réalisé, cependant les pratiques ont évolué depuis. En effet à l'heure actuelle on dénombre 60 établissements utilisant DC® avec une production estimée à 1 million de préparations sécurisées sur 2021(112).

De nombreuses techniques sont actuellement commercialisées pour le contrôle des préparations des cytotoxiques. Comme évoquées dans l'analyse menée par le Centre Hospitalier Universitaire

(CHU) d'Angers et l'hôpital Georges-Pompidou à Paris « les méthodes de contrôle des chimiothérapies sont basées sur des techniques différentes mais aucune n'est présumée idéale » (113). Lors de la mise en place d'une méthode de contrôle, les hôpitaux se basent sur différents critères de choix afin de conclure à la faisabilité d'une méthode de contrôle adaptée à leur structure.

3. Intérêt de Drugcam® comme moyen de contrôle : enjeux et risques associés

Le choix d'une méthode de contrôle doit prendre en compte de nombreux facteurs tels que la faisabilité de mise en place, les modalités d'action, la rapidité d'action, la performance, la traçabilité, et l'exposition du personnel.

La faisabilité de la mise en place de DC® a été démontrée et cette méthode représente une alternative lorsque les effectifs ne permettent pas d'assurer un double contrôle optimal(95). Il apparait que ce système de contrôle offre plusieurs avantages comme la simplicité d'utilisation, la reproductibilité et une exhaustivité des résultats. C'est une méthode non destructive qui permet de conserver la totalité de la préparation par rapport au contrôle analytique. Le contrôle des essais cliniques est possible par l'outil et le support vidéo peut constituer un outil pédagogique pour la formation du personnel(95,107).

DC® tout comme le double contrôle visuel permet un contrôle en temps réel des étapes de préparation : nature DCI et solvant, volume DCI et solvant, conditionnement d'administration et identitovigilance. L'utilisation de DC® est très similaire dans son procédé à la reconnaissance visuelle mais présente l'avantage d'automatiser les étapes à contrôler et d'éviter l'oubli de présentation d'une étape à risque. DC® bloque le déroulement de la préparation lorsqu'un oubli est réalisé et lorsqu'une erreur est décelée. La correction de l'erreur est donc effectuée en temps réel et permet également de limiter les pertes financières pour non-conformité de la préparation. En effet sur 2015 au CH de La Rochelle, 31 erreurs de doses ont été arrêtées par l'outil et corrigées en temps réel(92,114).

Une étude d'évaluation de la performance de DC® a été réalisée en 2015 par le centre hospitalier de La Rochelle et l'institut Paoli Calmettes de Marseille dont l'objectif a été d'évaluer la reconnaissance des flacons et des volumes de différents modèles de seringues par DC® par une approche qualitative et quantitative(92,115). L'analyse qualitative concerne cent vingt flacons différents et dévoile une exactitude de plus de 98% sur l'ensemble des tests réalisés. La sensibilité est de 100% pour 84.2% des flacons testés et d'au moins 97% pour l'ensemble des tests réalisés. Seulement vingt-huit faux négatifs ont été détectés pour 12 0000 identifications. La spécificité de la détection a été de 100% pour tous les flacons. DC® est donc capable de reconnaitre tous les flacons y compris ceux des essais cliniques. Concernant l'analyse quantitative de lecture de volume de seringue, 2.1% d'erreurs ont été rapportées avec 93% correspondant à des erreurs non significatives (<5%). Une limite de l'outil a été mise en évidence pour les seringues de 1mL avec des volumes inférieurs à 0.13mL pour lesquelles des erreurs significatives ont été observées (>5%).

La comparaison de la performance entre le double contrôle visuel et DC® en activité réelle de production a été étudiée par le centre hospitalier de La Rochelle en 2016(92). L'étude conclut à une supériorité de l'assistance vidéonumérique avec un taux d'erreur de 0.17% comparé à 4% pour le double contrôle visuel. L'erreur se portant sur un volume de 47mL demandé sur une seringue de 50ml pour un volume réel de la seringue de 48ml engendrant un écart de -2.08% par rapport à la dose théorique, ce qui reste dans les limites de tolérance acceptable (<5%).

Le temps de préparation sous DC® a été évalué au sein de l'URC de La Rochelle avec une médiane de fabrication estimée à 4 minutes et 30 secondes. Par comparaison avec le double contrôle visuel, il apparait que les préparations complexes telles que les infuseurs sont plus longues tandis qu'un gain de temps apparait pour les préparations simples représentant une majorité de leur activité(92). DC apparait comme un système de contrôle efficace permettant de réduire l'interruption de tâche des préparateurs présente au cours d'un double contrôle visuel(104–106). En effet DC® permet de reconnaitre en 0.5 seconde l'étape présentée, permettant au préparateur de ne plus attendre un collègue pour effectuer son contrôle(108). Cependant DC® fait intervenir par son fonctionnement une étape de libération en post-production, qui demande un temps supplémentaire pharmaceutique par rapport au double contrôle. Cette modification de l'organisation du service doit être prise en compte pour éviter de rallonger les délais de mise à disposition des préparations.

DC® en enregistrant la vidéo de la préparation permet de conserver une traçabilité complète. Cette méthode offre la possibilité de constituer une collecte de preuves numériques facilement consultables en cas d'expertise médico-légale. Elle permet de visualiser les erreurs et d'en identifier les origines pour effectuer des actions correctives(92).Actuellement aucune étude étudiant le risque d'exposition du personnel sous DC® n'a été réalisée. Il apparait cependant que tout comme le double contrôle visuel, le contrôle sous DC® ne fait pas intervenir de prélèvement direct de la préparation et donc limite le risque d'exposition aux cytotoxiques(92). Les différents critères discutés sont repris dans le tableau ci-dessous (***Tableau 2***). Les icones « + » signifient action « favorable » et les icones « - » signifient action « défavorable » pour les catégories étudiées

	Action sur l'étape de préparation (115)	Action sur l'étape de libération pharmaceutique (115)	Traçabilité (124)	Perte en cas de non-conformité de la préparation (114)	Exposition du personnel (92)	Performance (101)	Rapidité d'action (108)
Double contrôle visuel	⊕	⊕	± Dépendante de facteurs humains	⊖	⊕	⊖	⊕
Contrôle vidéo-numérique DC®	⊕	⊕ Ajout d'une étape de libération sur le module DC Control®	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕ Temps de détection 0.5sec

***Tableau 2**: Critères de comparaison DC/double contrôle visuel*

L'impact organisationnel, budgétaire et le risque d'exposition aux cytotoxiques sont les trois grands axes qui ont guidé l'unité de pharmacotechnie du CHD Vendée dans le choix de la méthode de contrôle à mettre en place.

4. Choix de la méthode de contrôle au CHD Vendée au travers d'une étude d'impact

Une étude d'impact a été réalisée en 2015 au CHD Vendée par la mise en place d'une analyse de risque sur le processus de production des chimiothérapies injectables. Cette étude a permis de mettre en évidence 5 défaillances inacceptables par la méthode AMDEC CARTORISK de la Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles (SHAM)(116). Ces 5 défaillances sont réparties sur 4 étapes du processus de production (Figure 5)(117):

- Préparation du plateau : erreur de médicament/nombre de flacon
- Réalisation de la préparation : préparation non conforme, erreur d'étiquetage
- Libération de la préparation : défaut de détection d'erreur de préparation
- Délivrance aux services de soin : repréparation

Face à l'insuffisance des moyens de maitrise en place, le service de pharmacotechnie a décidé de changer de méthode de contrôle en remplaçant le double contrôle visuel par DC®. En effet DC® semblait être une action corrective pertinente en offrant des améliorations pour 4 modes de défaillances identifiés (erreur de médicament/nombre de flacons, préparation non conforme, erreur d'étiquetage, défaut de détection d'erreur de préparation). En parallèle la mise en place de DC® permettait de ne pas majorer la criticité d'autres défaillances jugées acceptables comme l'exposition du personnel.

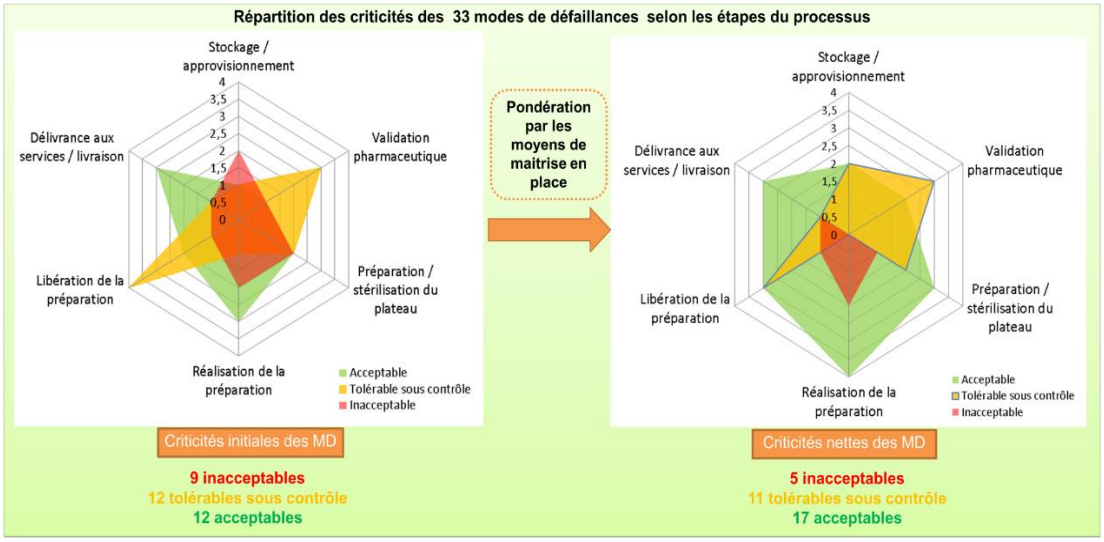


Figure 5: AMDEC 2015 et impact des moyens de maitrise en place

Face à l'intérêt du contrôle vidéonumérique décrit dans la littérature et l'analyse prometteuse de l'impact organisationnel de DC® sur les problématiques identifiées, le service de pharmacotechnie du CHD Vendée décide d'installer DC® en juin 2018.

Au cours du mois de juin 2018 seulement 7% de la production été réalisée sous DC®. Une année après son installation le taux de production sous DC s'est élevé à 79% et à l'heure actuelle, presque la totalité de nos préparations sont réalisées avec ce système de contrôle (99%) dont les essais cliniques et des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU).

III. Présentation de l'unité de production et de l'outil Drugcam®

1. Le service de pharmacotechnie au CHD Vendée

A. Présentation du service

Le CHD Vendée est un établissement de santé public multi-sites (La Roche/Yon, Montaigu, Luçon) composé de 1673 lits.

Le service de pharmacotechnie se trouve à proximité des hôpitaux d'onco-hématologie de jour et dispose d'une zone à atmosphère contrôlée ZAC de classe D avec trois isolateurs double poste et un isolateur monoposte. Les isolateurs sont en surpression (classe A) et sont tous équipés du système DC® (*Figure 6*).

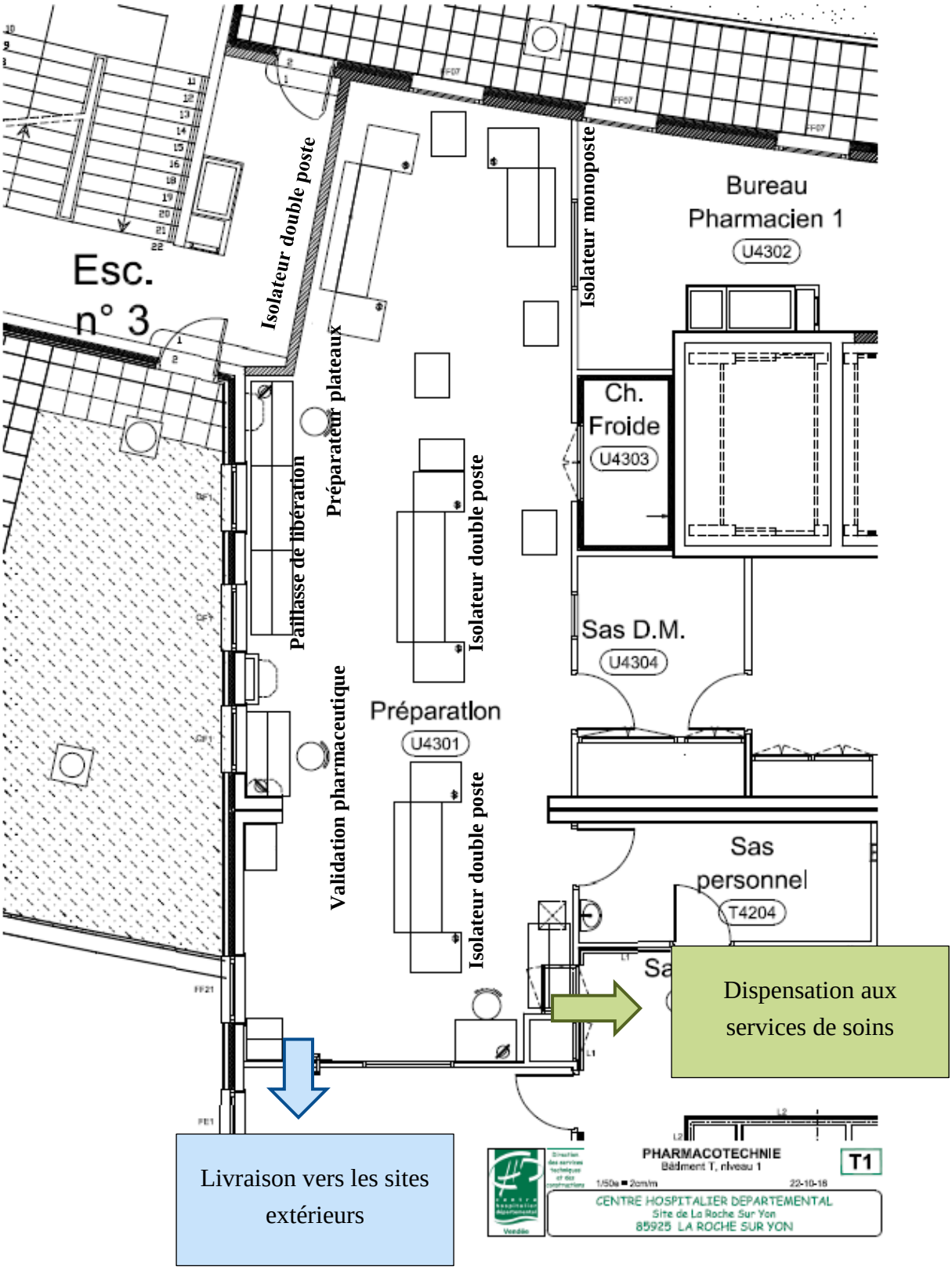


Figure 6: Plan de la salle de préparation

Le service de pharmacotechnie est ouvert de 8h à 17h en semaine sans astreinte le week-end et mobilise :

- 7.5 équivalents temps plein (ETP) préparateurs avec 5 postes dédiés à la manipulation et 2 postes chargés de la préparation des plateaux
- 1.5 ETP préparateurs pour la dispensation de l'ensemble des essais cliniques du site
- 3.5 ETP pharmaciens et 1 ETP interne en pharmacie avec 2 pharmaciens responsables de la routine quotidiennement (validation, libération pharmaceutique, recherche clinique)
- 1.5 ETP d'aide en pharmacie avec 1 poste gérant l'approvisionnement et un poste gérant les dispensations et les envois vers les sites extérieurs
- 1 ETP d'agent d'entretien

Dans le cadre de la démarche qualité entreprise par le CHD Vendée, le service de pharmacotechnie est certifié ISO 9001 : V15 depuis 2013.

B. L'activité de production

En France, les cancers représentent la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme. Entre 2010 et 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer a augmenté de 6 060 chez l'homme et de 23 053 chez la femme en lien avec l'augmentation du vieillissement de la population. Cependant le taux standardisé (TSM : proportion de personnes développant un cancer) a baissé chez les hommes et tend de se stabiliser chez les femmes grâce à des diagnostics réalisés à des stades plus précoces, à des évolutions thérapeutiques majeures et à des améliorations de la prise en charge des cancers(1).

Pour faire face à une hausse de prise en charge par les services d'oncologie du CHD Vendée, le service de pharmacotechnie a vu sa production de chimiothérapies injectables augmentée de 24 824 à 37 417 préparations annuelles entre 2012 et 2019 soit une évolution de 50.7%. En 2020 une décroissance de l'activité s'observe en raison de la crise sanitaire COVID19. Les prévisions sur 2021 calculées à partir des 6 premiers mois de l'année annonce une production de 38 253 préparations annuelles (*Figure 7*).

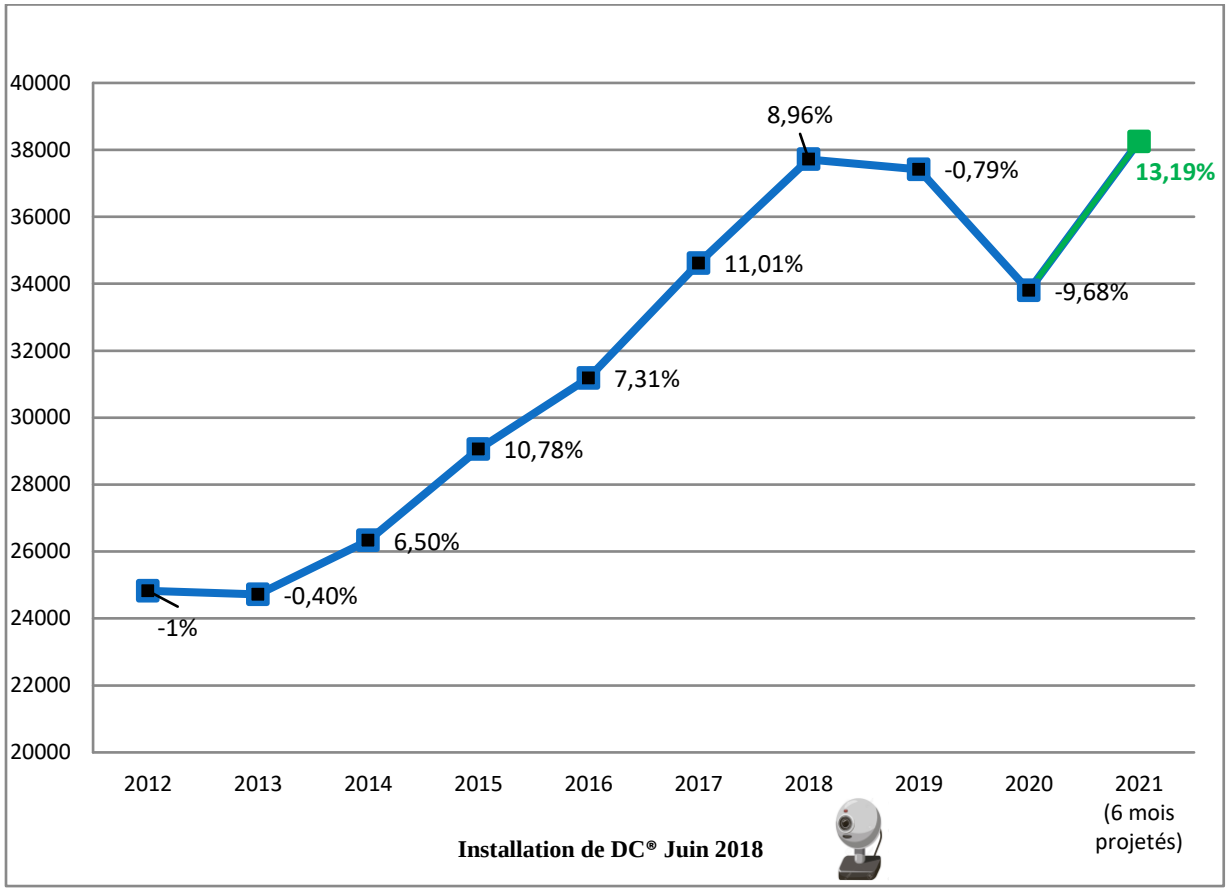


Figure 7: Evolution de l'activité de production des chimiothérapies au CHD Vendée

Face aux besoins grandissant, le CHD s'adapte en restructurant les hôpitaux de jour d'oncohématologie et de gastro-entérologie en 2011 et en développant l'activité oncologique vers les sites extérieurs (Luçon, Montaigu, Challans, Fontenay-Le-Comte, les Hospitalisation à domicile (HAD)).

Sur l'année 2020, 84.8% de l'activité totale concerne les services présents sur le site de la Roche/Yon dont la majorité est destinée à l'hôpital de jour d'oncohématologie et de gastroentérologie (58%). Arrivent en seconde position, les services d'hospitalisation d'oncohématologie et de gastroentérologie représentant 14.9% de l'activité totale puis la pneumologie (10.8%). D'autres services tels que la pédiatrie, unité de médecine ambulatoire, la neurologie, la réanimation et l'urologie représentent la plus faible part de l'activité (0.7%) (*Figure 8*).

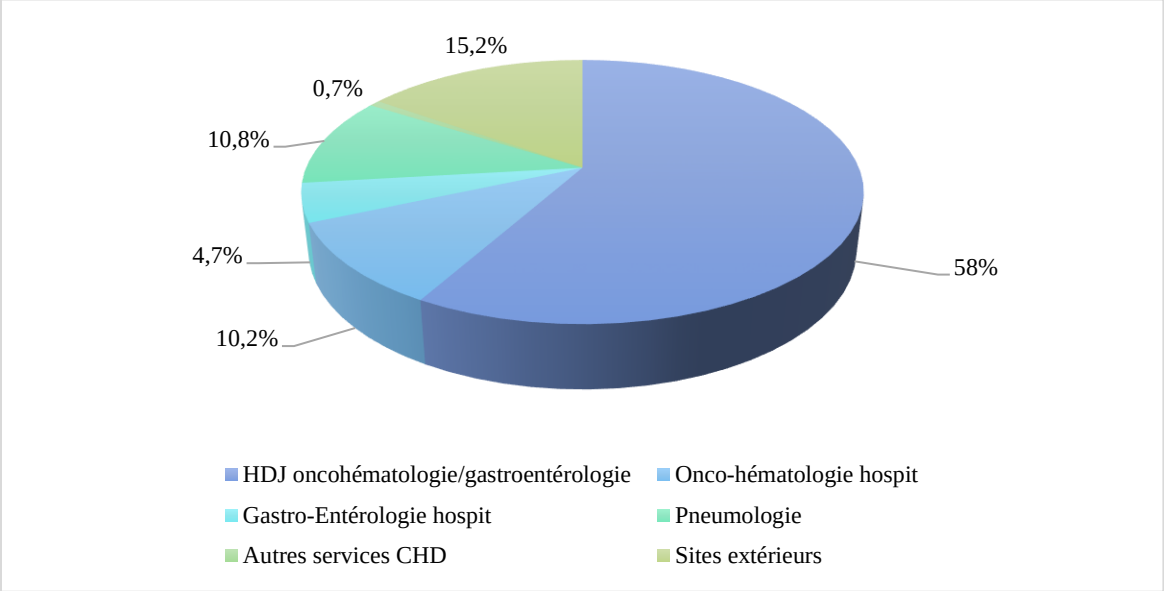


***Figure 8:** Répartition de l'activité par service sur l'année 2020*

L'activité des sites extérieurs correspond à 15.2% de l'activité totale avec deux types de sites :

- Sites distants appartenant au même établissement CHD Vendée : Luçon et Montaigu représentant 2.7% de l'activité totale
- Etablissements associés : le Centre Hospitalier Loire Vendée Océan de Challans (CHLVO), le Centre Hospitalier de Fontenay-Le-Comte (CHFLC) et les HAD Vendée représentant 12.5% de l'activité totale

En effet face à une augmentation des besoins sur l'ensemble du territoire vendéen et en l'absence de possibilité de préparer des chimiothérapies sur site, les établissements associés s'engagent dans des contrats de sous-traitance validés par l'Agence Régionale de Santé (ARS). Entre 2012 et 2019, l'activité correspondante à ces sites a doublé (13% en 2019 contre 6.5% en 2012) obligeant l'unité de pharmacotechnie à adapter sa capacité de production (acquisition de nouveaux isolateurs, adaptation de l'effectif) tout en maintenant la sécurisation et la qualité de la production (mise en place du système de contrôle DC®)(*Figure 9, Figure 10)*.

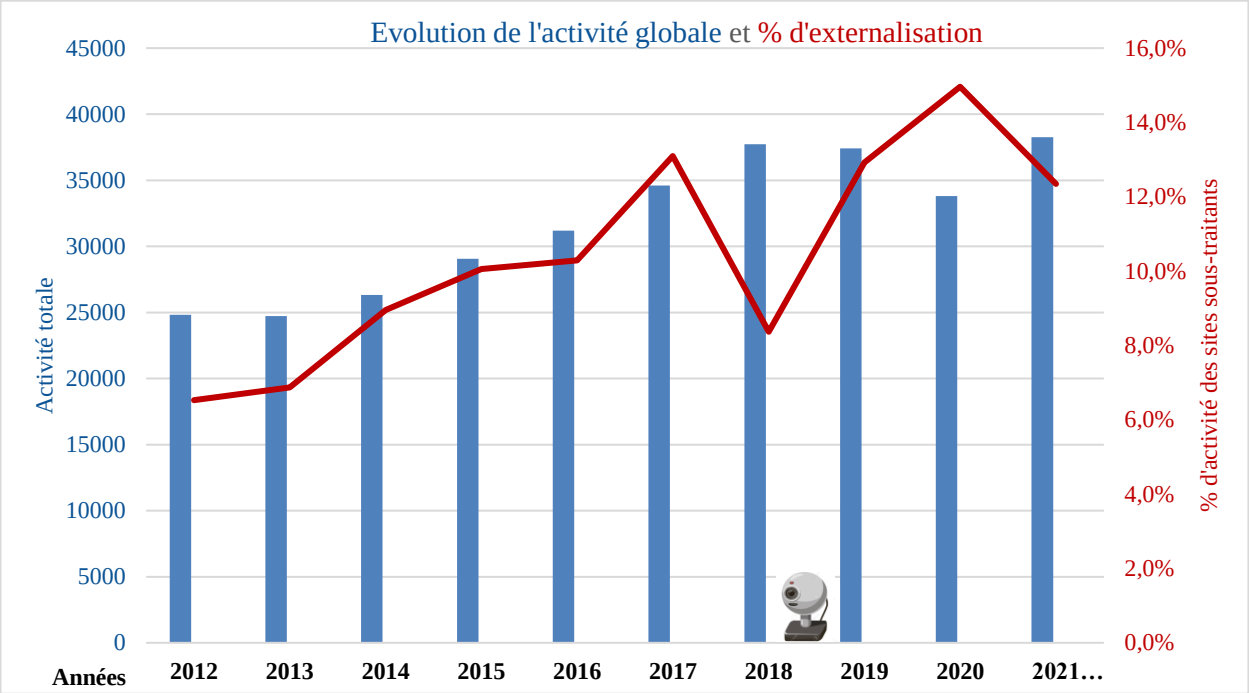


Figure 9: Evolution de l'activité sur les sites CHLVO, FLC et les HAD Vendée

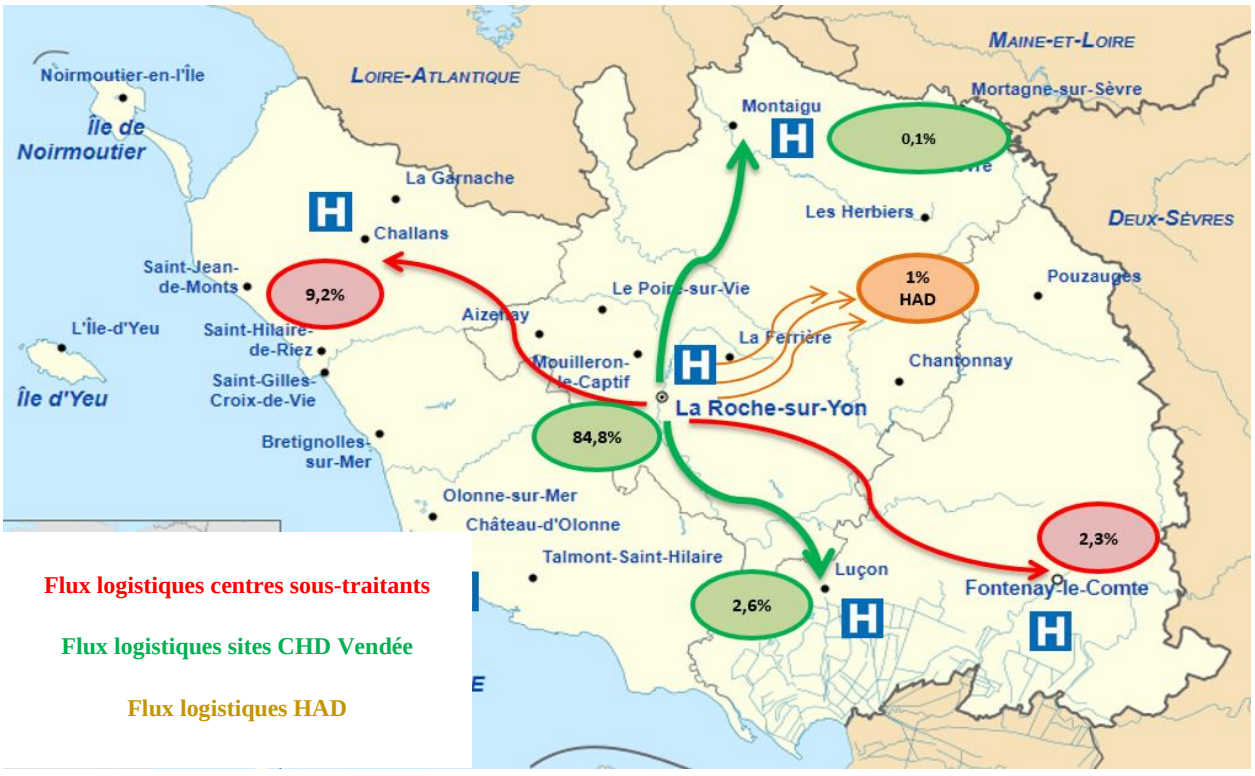


Figure 10: Flux logistiques associés aux sites extérieurs

Depuis les années 90, le CHD Vendée a développé son activité de recherche clinique en mettant en place une unité de recherche clinique. Cette unité, certifiée ISO9001:2015 depuis juillet 2018, travaille en collaboration avec la PUI et notamment la pharmacotechnie pour les préparations d'anticancéreux injectables. En effet sur l'année 2020, les essais cliniques ont représenté 4% de l'activité totale de production avec 24 essais cliniques actifs. La préparation d'anticancéreux injectables dans le cadre d'un protocole de recherche clinique doit répondre aux exigences dictées par les bonnes pratiques de préparation(3) dans le respect du protocole de recherche clinique et des bonnes pratiques cliniques. Ainsi la mise en place de DC® dans l'unité s'avère répondre aux exigences des BPP(3) en contrôlant les étapes à risques de la préparation des molécules en essais cliniques et en assurant une traçabilité optimale par l'enregistrement des vidéos(95,107).

2. Présentation de l'outil de contrôle Drugcam®

La société EUREKAM a mis sur le marché en 2014 le système de contrôle vidéonumérique « in process » DC®. Cette solution de contrôle permet de coupler un logiciel de reconnaissance avec un système de capture vidéo pour la détection d'erreurs de préparation en temps réel(108).

L'outil couple deux modules communicants entre eux et interfacés avec le logiciel de prescription CHIMIO® pour assurer les contrôles en cours et en post production (*Figure 11*) :

- Drugcam Assist® permet le contrôle des préparations « per processus » pour une détection à priori des erreurs
- Drugcam Control® permet le contrôle à postériori lors de la libération possible par l'enregistrement de la préparation sous forme de vidéo. Les vidéos des préparations sont archivées pendant 12 mois sur le module Control et les rapports de libération en format Pdf sont conservés sans limite de durée.

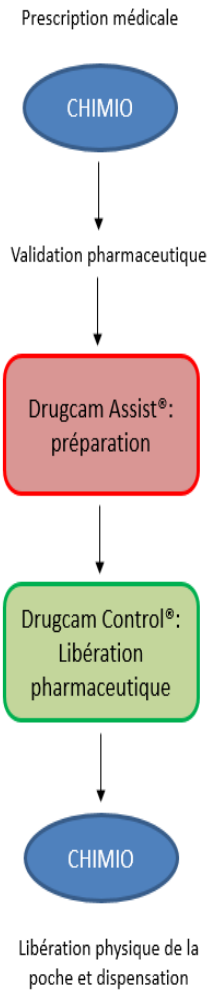


Figure 11: Les différents modules DC® et l'interface avec CHIMIO®

A. Matériel nécessaire

Le système de contrôle DC est un système numérique qui nécessite l'installation pour chaque poste d'une unité centrale informatique reliée à un écran à l'extérieur de l'isolateur. L'écran permet la dématérialisation de la fiche de fabrication avec la liste des étapes à suivre sur le module DC Assist®. Les actions que les préparateurs peuvent être amenés à réaliser se font à l'aide d'une souris placée dans l'isolateur.

DC® est équipé de trois caméras par poste de travail positionnées à l'extérieur de l'isolateur et fixées à la paroi. La première caméra est la caméra de scène, positionnée en hauteur et qui filme l'ensemble du plan de travail. Les deux autres caméras A et B sont présentes dans un boitier positionné entre les deux mains du préparateur et permettent de filmer un plan serré pour la reconnaissance des objets. La caméra A est une caméra à petite focale fixe permettant l'identification de gros objets tandis que la caméra B à grande focale fixe permet l'identification de petits objets (petits flacons et seringues inférieures à 3mL) (*Figure 12*). Les 2 films sont synchronisés pour permettre l'interprétation des images prises par les 2 caméras simultanément.

Figure 12: Présentation de l'équipement DC®

A l’intérieur de l’isolateur, un support de présentation doit être utilisé pour placer les objets afin de permettre une bonne reconnaissance par DC®. Un deuxième support de présentation est nécessaire pour l’activation de la caméra B à grande focale.

B. Module Drugcam Assist®

DC Assist® est dédiée à l’assistance et au contrôle en temps réel de la fabrication des préparations au travers d’une fiche de fabrication virtualisée avec un guidage pas à pas. En effet DC Assist® permet de dématérialiser la fiche de fabrication qui prend la forme de scénario de préparation comprenant des étapes à suivre pour mener à bien la préparation telles que l'identité du patient, le conditionnement d’administration, la DCI, les volumes prélevés et injectés (***Figure 13***)

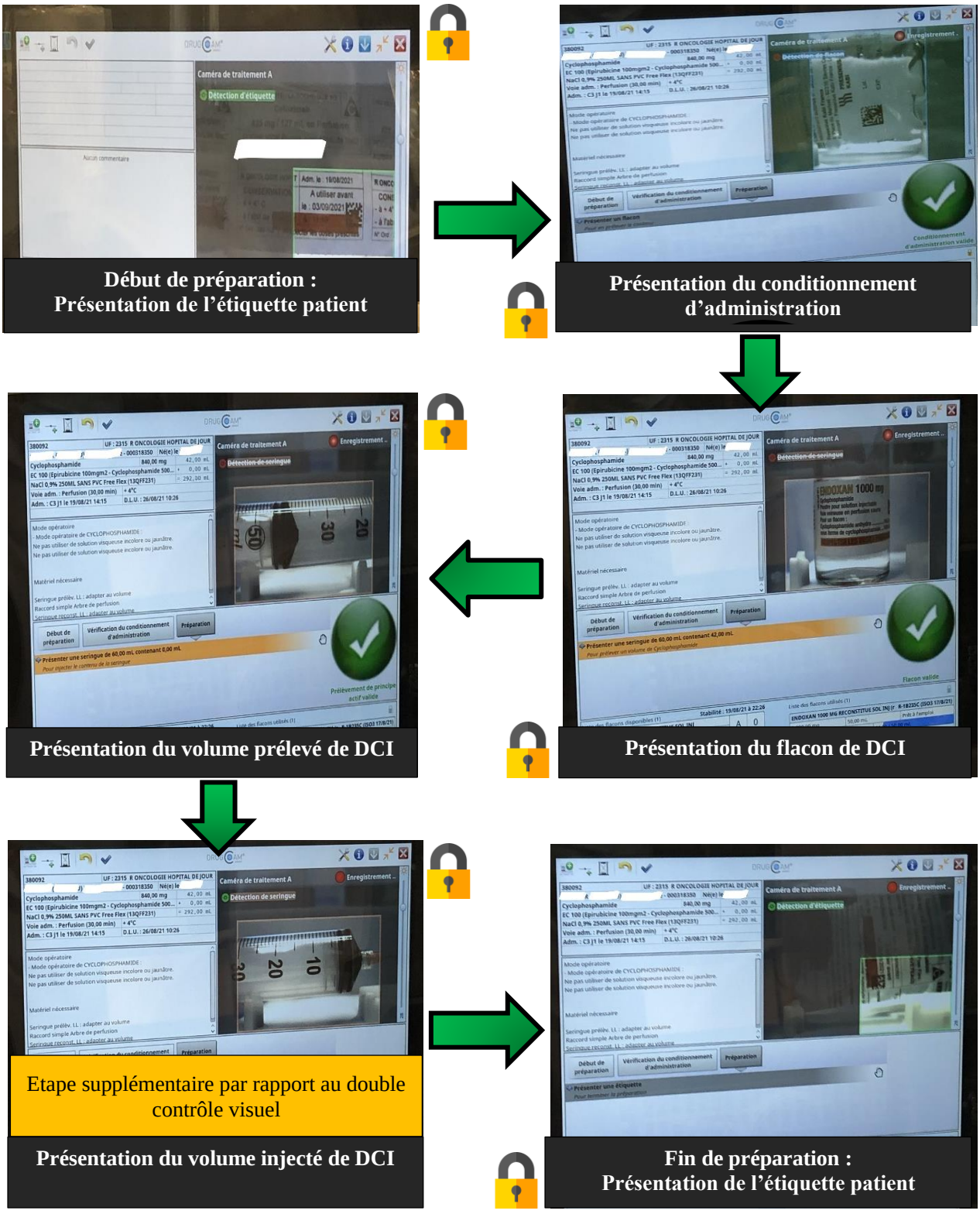


Figure 13: Etapes de vérification par le module DC Assist®

D'autres étapes sont prévues dans le scénario Assist® quand elles sont nécessaires comme la vérification de la nature et des volumes de solvant de reconstitution pour les flacons lyophilisats et les ajustements de volume de solvant quand un retrait ou un ajout doit être effectué dans le conditionnement d'administration.

En comparaison avec le double contrôle visuel, une étape supplémentaire de présentation de la seringue vide après injection des volumes (DCI ou solvant) est prévue lors du contrôle sous DC®.

Lorsqu'une erreur est réalisée, DC® bloque la préparation et signale la nature de l'erreur. Une étape de correction est nécessaire pour la reprise de la fabrication (*Figure 14*).

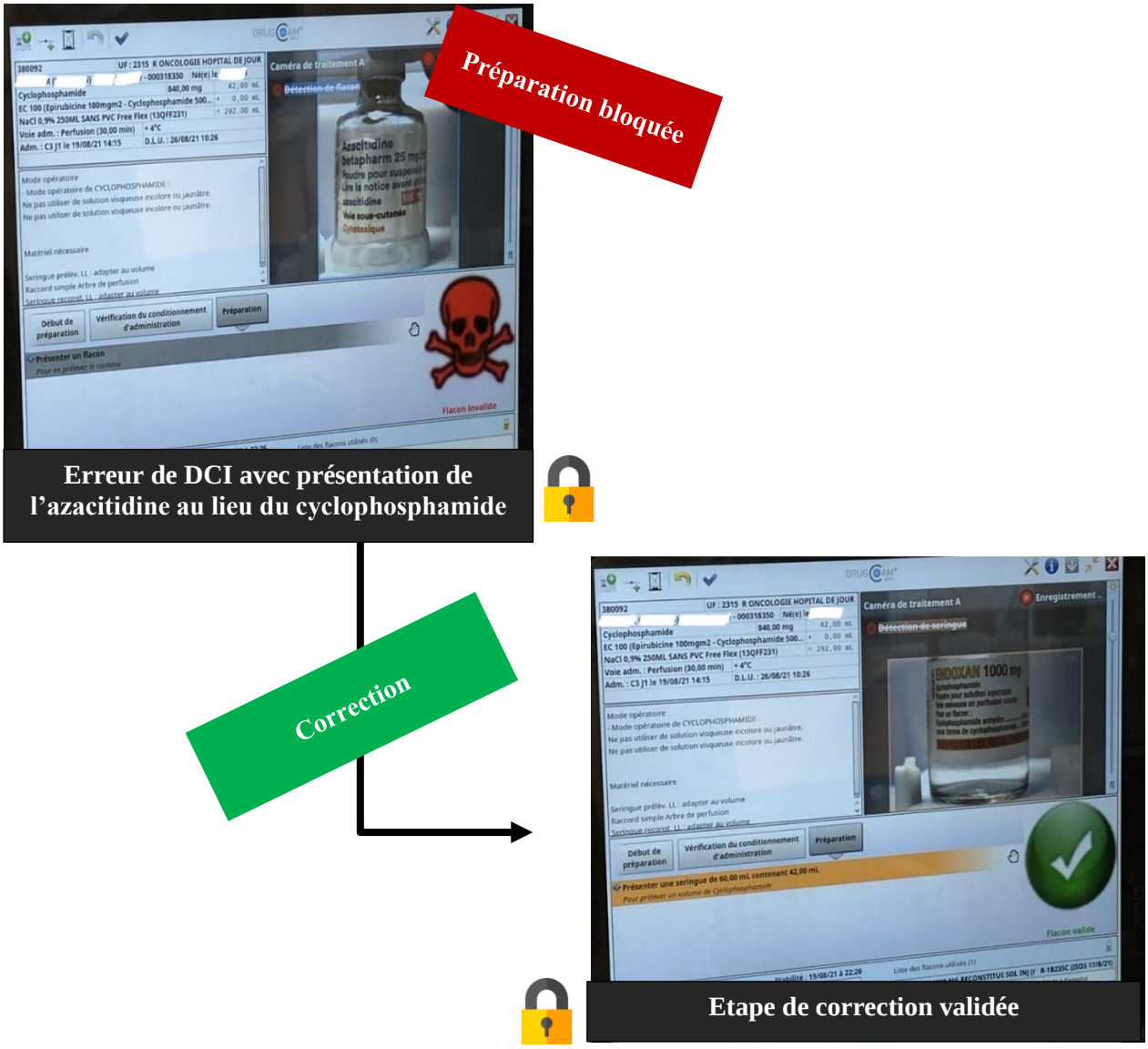
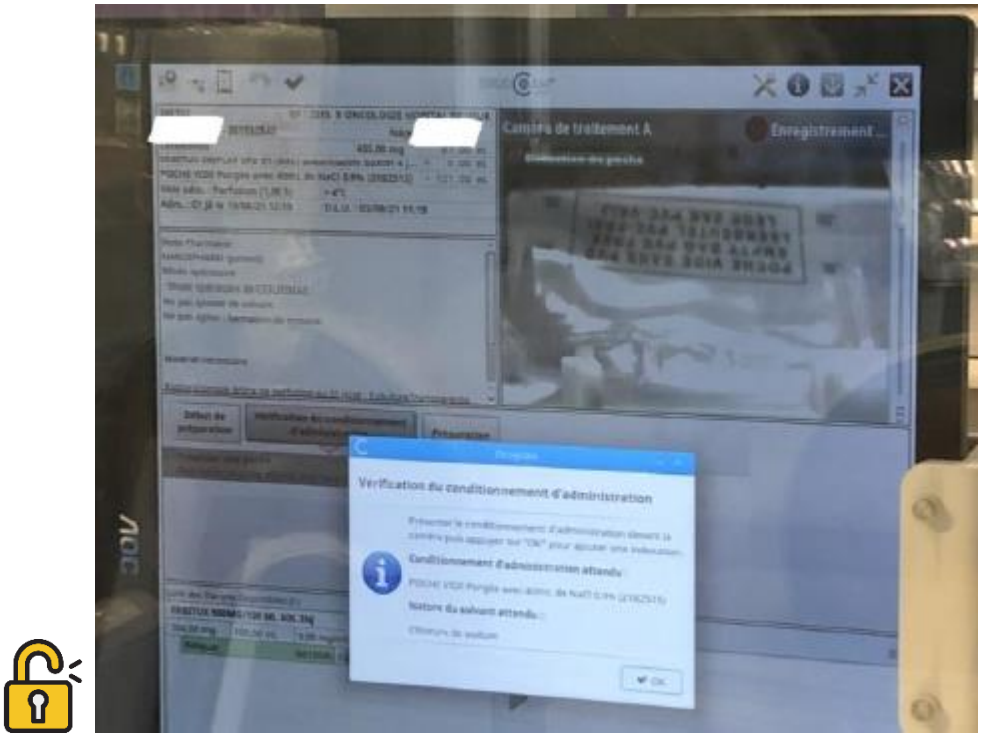


Figure 14 : Etape de présentation du flacon en erreur et étape de correction sur le module DC Assist®

On appelle indexation manuelle (IM), une action manuelle effectuée par le préparateur lorsqu'il force DC® à poursuivre la préparation malgré la présence d'une anomalie détectée. L'emploi d'IM entraine une levée de verrou avec un retour en autonomie du préparateur. Elles peuvent apparaitre notamment lors d'un défaut de paramétrage dans la base suite à un changement de marché ou suite à une importation d'un produit en rupture. Certaines préparations imposent l'utilisation de l'IM pour l'ajout d'étapes non prévues par le scénario DC Assist® (*Figure 15*).



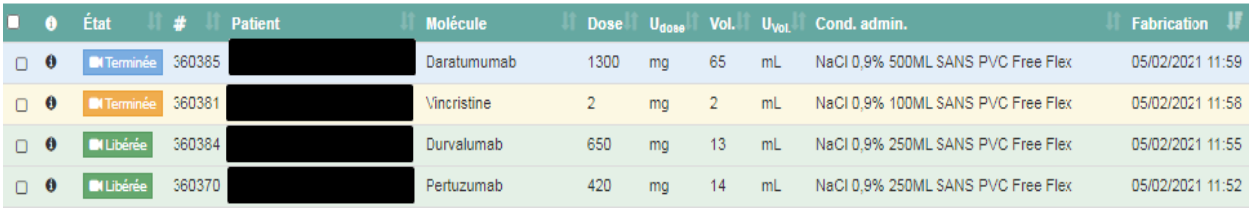
<u>Figure 15</u>: Ajout d'étapes manuelles pour les étapes de purge de NaCl dans une poche vide dans le cadre de la préparation du cetuximab

C. <u>Le module Drugcam Control®</u>

L'utilisation de DC® comme moyen de contrôle scinde la libération en deux temps différents, une libération sur le module DC Control® puis une libération visuelle avant dispensation. Un temps supplémentaire est donc nécessaire par rapport au double contrôle visuel dans cette étape du processus de production.

Ce module est utilisé lors de la libération des préparations par les personnes habilitées et permet de consulter l'état d'avancement de celles-ci. Ce module est accessible par une plateforme Web et permet de valider à posteriori la conformité de la préparation. Il existe 3 états différents de préparations terminées (*<u>Figure 16</u>*) :

- La préparation est terminée et s'est déroulée sans détection d'anomalies et sans indexations manuelles : elle apparait en bleue et la libération de la préparation se réalise sans avoir besoin de vérifier la préparation. Une libération en lot sans passer par le détail de la préparation est possible.
- La préparation est terminée et DC® a détecté une anomalie ou une/des indexation(s) manuelle(s) : elle apparait en orange, la libération oblige une vérification et peut nécessiter une levée de doute sur des étapes rejetées ou sans contrôles automatisés
- La préparation est terminée et libérée : elle apparait en verte



	État	#	Patient	Molécule	Dose	U_{dose}	Vol.	$U_{Vol.}$	Cond. admin.	Fabrication
	Terminée	360385	[redacted]	Daratumumab	1300	mg	65	mL	NaCl 0,9% 500ML SANS PVC Free Flex	05/02/2021 11:59
	Terminée	360381	[redacted]	Vincristine	2	mg	2	mL	NaCl 0,9% 100ML SANS PVC Free Flex	05/02/2021 11:58
	Libérée	360384	[redacted]	Durvalumab	650	mg	13	mL	NaCl 0,9% 250ML SANS PVC Free Flex	05/02/2021 11:55
	Libérée	360370	[redacted]	Pertuzumab	420	mg	14	mL	NaCl 0,9% 250ML SANS PVC Free Flex	05/02/2021 11:52

***Figure 16*: Libération sur le module DC Control®**

La libération est paramétrable en fonction des organisations internes et des souhaits de chaque centre. Dans notre unité seuls les pharmaciens et les internes sont autorisés à libérer les préparations terminées sur le module DC Control®. En parallèle le profil pharmacien à accès à d'autres fonctionnalités comme le paramétrage dans la base de données.

Les étapes clés contrôlées par DC Assist® sont caractérisées par plusieurs types d'informations retrouvés en libération sur DC Control® avec notamment des icônes et des couleurs regroupés dans le tableau ci-dessous (*Tableau 3*):

	Etape valide
	Etape invalide, une anomalie a été repérée
	Etape nécessitant une validation manuelle : pour toutes les étapes non reconnues par DC Assist® ayant fait l'objet d'IM et toutes les étapes suivant une étape en anomalie
Couleur de l'onglet **gris**	Couleur par défaut
Couleur de l'onglet **rouge**	Etape en anomalie
Couleur de l'onglet **orange**	Etape suivant une étape en anomalie, nécessitant une vigilance accrue, la validation de l'étape est obligatoire pour la libération

***Tableau 3*: Statuts des étapes clés dans le module DC Control®**

Ces informations permettent d'identifier les étapes nécessitant une vérification à postériori lors de la libération (*Figure 17*)

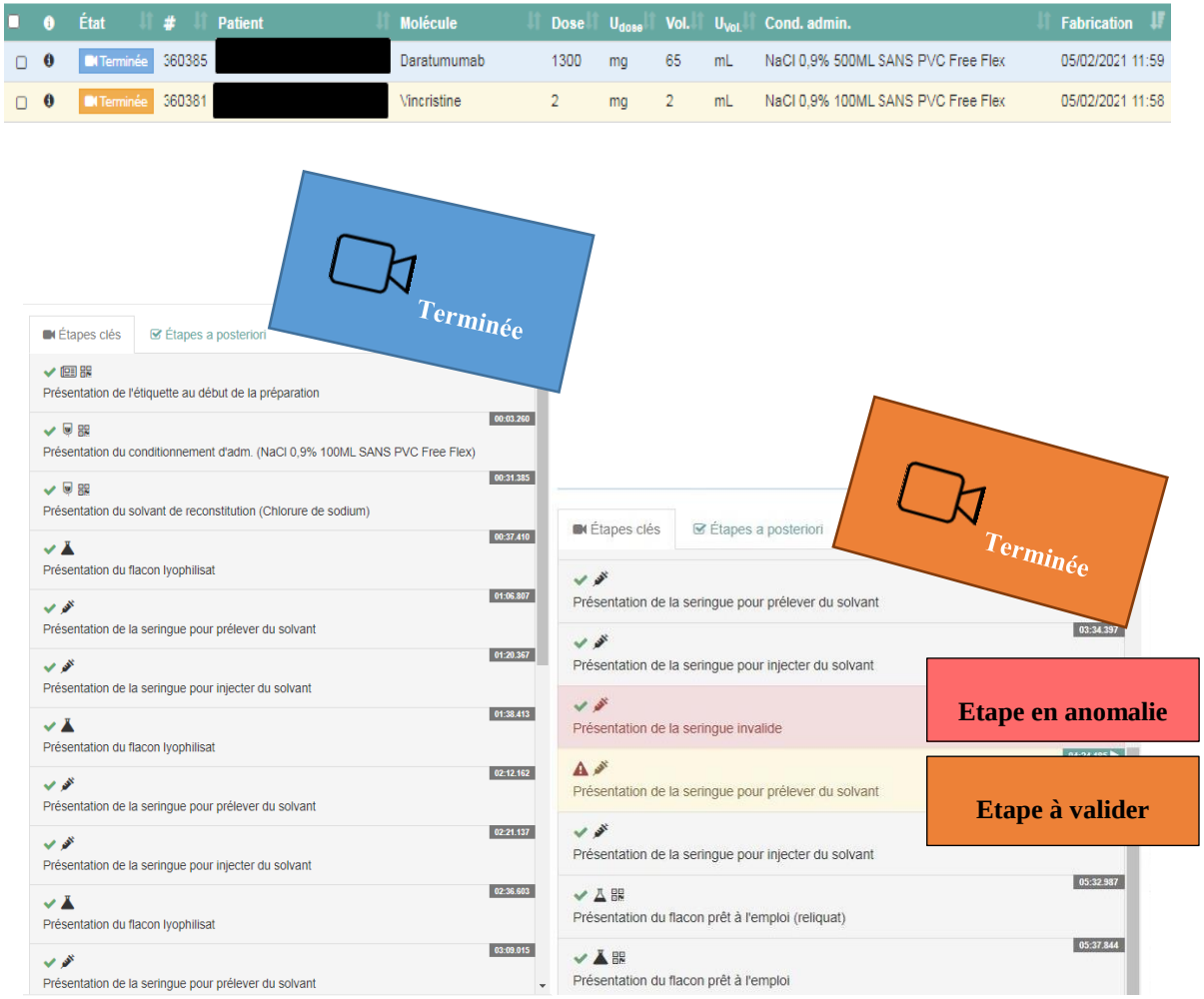


***Figure 17:** Exemple de préparations sans anomalie et avec anomalies lors de l'étape de libération sur DC Control®*

L'étape de vérification peut faire intervenir la mise en place d'une méthode de levée de doute afin de déceler une réelle erreur de préparation (vérification de l'étape en anomalie, vérification par visionnage de la vidéo, questionner le préparateur, cohérence des reliquats)

L'utilisation d'IM induit nécessairement un contrôle à postériori lors de la libération pour sécuriser la levée de verrou effectuée lors de la préparation (*Figure 18*)

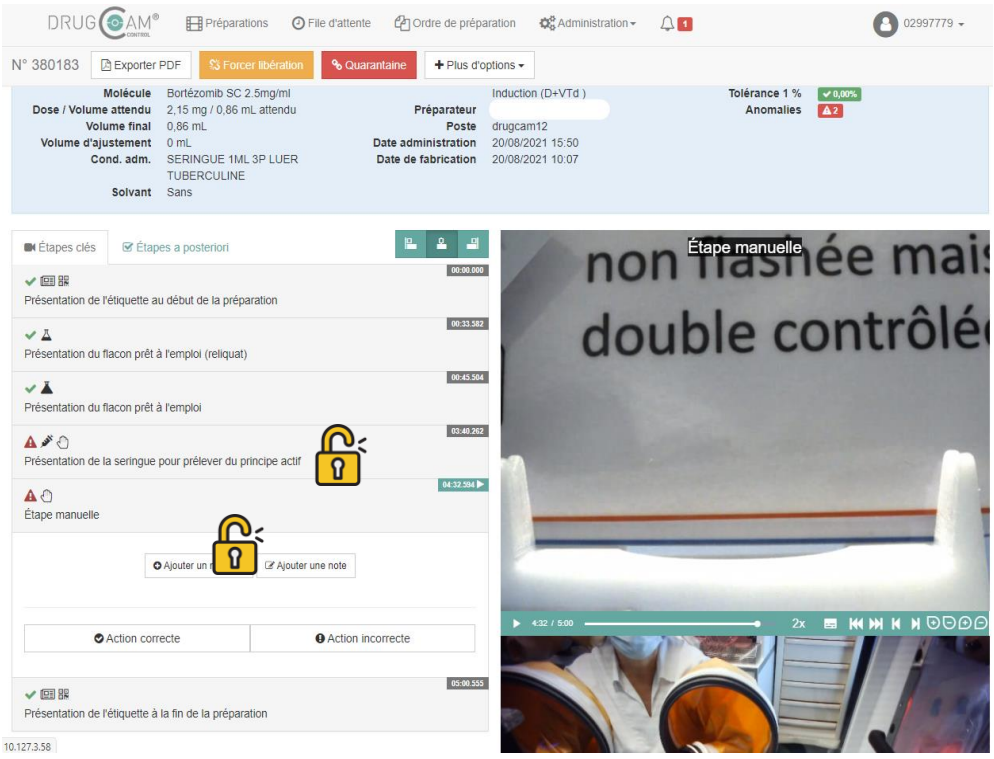


Figure 18: Indexation manuelle(IM) avec levée de verrou obligeant une vérification à postériori

D. Le paramétrage Drugcam®

Le paramétrage de la base de données dans le module DC Control® permet de gérer les données pour assurer le bon fonctionnement de DC® à travers les différents modules. Différentes catégories de données sont configurables comme les conditionnements d'administration, solvants, flacons et les seringues. Concernant les flacons, deux modes de reconnaissance sont paramétrables :

- Si le flacon comporte un code barre, la reconnaissance est paramétrée par détection de ce celui-ci. On extrait du code barre, soit un GTIN(Global Trade Item Number) composé de 13 ou 14 caractères soit un code interne au fournisseur (*Figure 19*).
- Si le flacon ne comporte pas de code barre, la reconnaissance se fait par reconnaissance de l'étiquette « produit » préalablement enregistrée dans la base de données du module DC Control® (*Figure 20*)

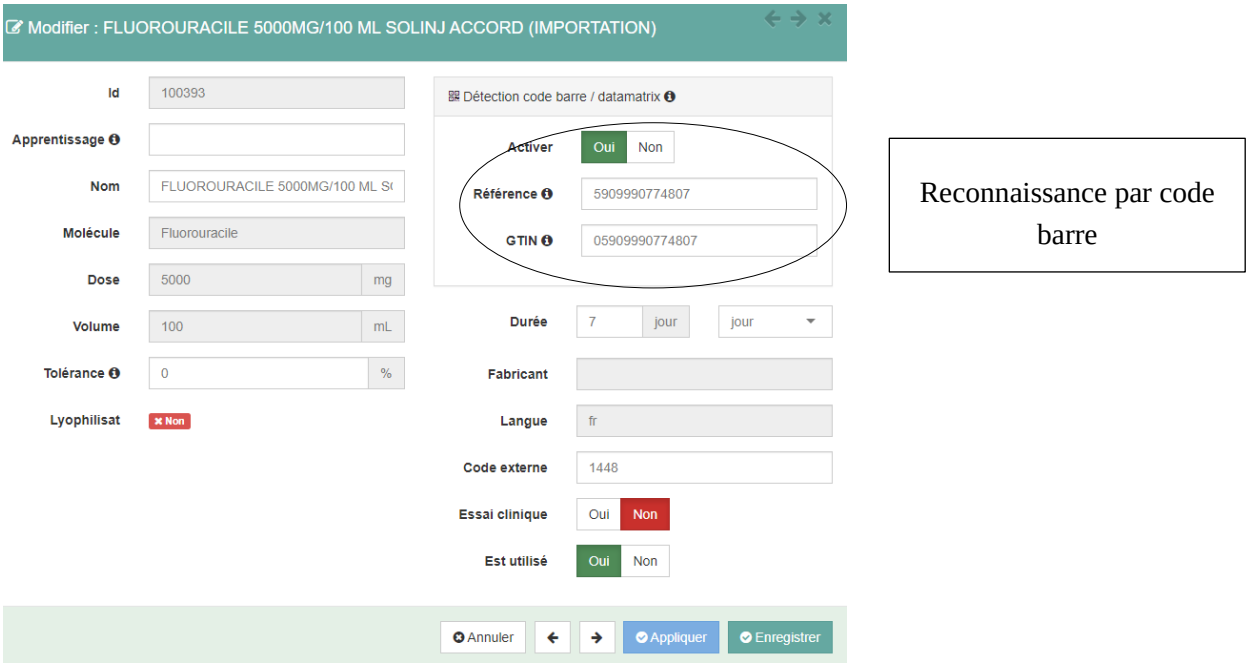


Figure 19: Paramétrage du 5FU 5G avec un code GTIN

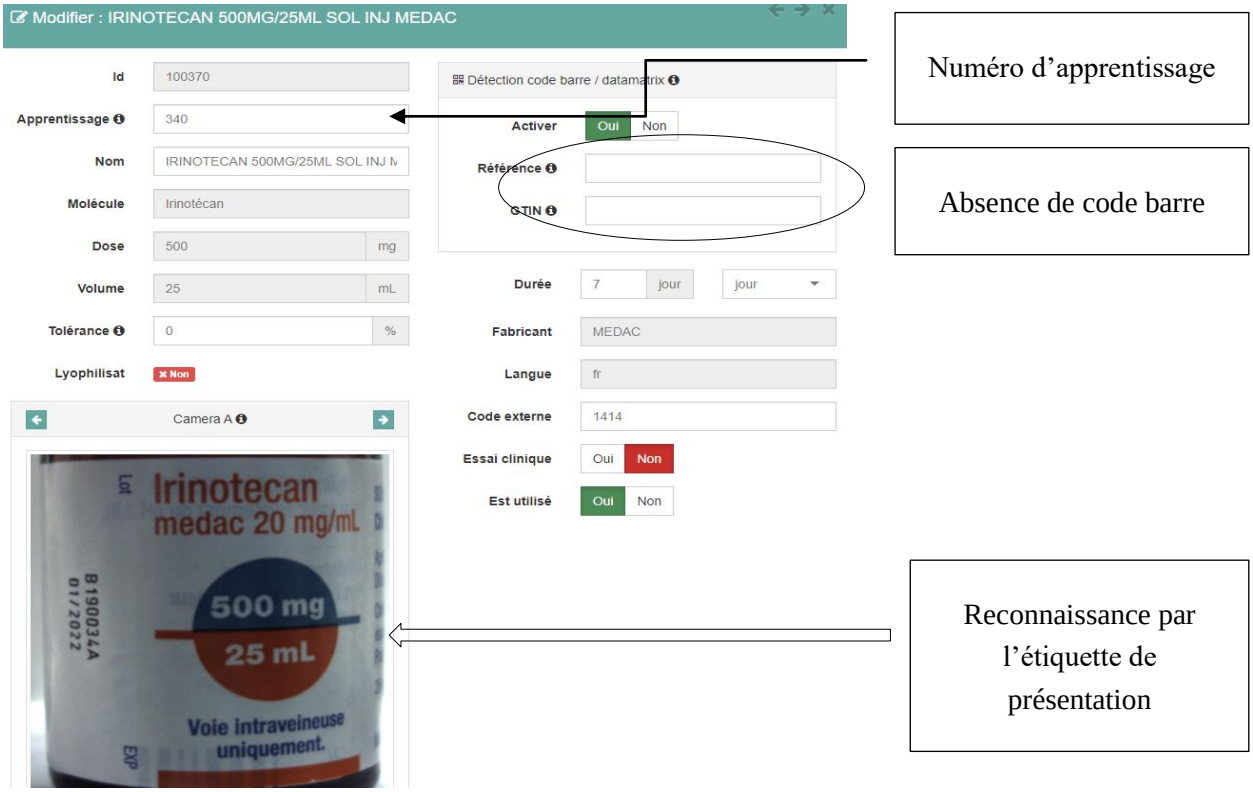


Figure 20: Paramétrage du flacon d'irinotecan sans présence de code barre

Pour les flacons reconnus par les caractères présents sur l'étiquette, une base de données doit être constituée par Eurekam® qui centralise la gestion des « apprentissages ». Ainsi pour tout flacon absent de cette base un apprentissage du flacon est nécessaire et possible sur le module DC vial Learning®. La réalisation d'un film permettra à l'éditeur de sélectionner des images de référence

pour mettre à jour la base de données. La fiche produit est ensuite reliée à un numéro d'apprentissage pour définir l'image de référence qui servira à l'identification du flacon. Lors de la préparation, si plusieurs modes de reconnaissance sont disponibles, le préparateur a la possibilité de changer le mode de reconnaissance.

Concernant les conditionnements d'administration comme les poches ou solvants de reconstitution, ils sont reconnus par leurs data-matrix après paramétrage sur le module DC Control®.

Les différents types de seringues sont enregistrés par Eurekam® dans le module Control®. Elles sont paramétrées en fonction du type de seringue (Luer lock), de leur volume, et de leur fabricant.

En l'absence d'élément d'identification visuel ou code barre (exemple des poches vides, des diffuseurs ou des cassettes) l'IM sera demandée au préparateur afin de permettre un contrôle et/ou une levée de doute systématique lors de la libération. De même un défaut de paramétrage lié à un nouveau produit ou un changement dans les caractéristiques contrôlées engendre une incapacité pour DC® à le reconnaitre et entrainera l'utilisation d'IM par le manipulateur pour poursuivre la préparation. La levée de verrou par l'IM entraine une absence de contrôle « in process » et oblige un contrôle à posteriori avec un risque de non détection de l'erreur ou bien de destruction de la préparation.

3. Forces et faiblesses de l'outil Drugcam® lors de sa mise en place : Analyse SWOT (Strenght, Weaknesses, Opportunites and Threats)

La matrice SWOT est un outil d'analyse stratégique et d'aide à la décision : « elle combine l'étude des forces et des faiblesses d'une option avec celle des opportunités et des menaces de son environnement afin d'aider à la prise de décision entre plusieurs solutions possibles. C'est un outil qui contribue à l'étude de la pertinence et de la cohérence d'une action future. Cette méthode peut être utilisée dans le cadre de la préparation de la prise de décision, pour que le décideur puisse analyser une problématique en tenant compte des 4 critères. Elle est également utile dans le cadre d'une évaluation, en formalisant les points positifs et négatifs d'une solution et en identifiant les répercussions de son application »(118).

Nous avons appliqué l'analyse SWOT à la mise en place de DC® pour lister les forces de l'outil et identifier de possibles faiblesses en lien avec son fonctionnement et le matériel associé (*Tableau 4*).

Contrôle « in process » sur des étapes sensibles de la préparation

Coût

Facilité de mise en place et d'utilisation

Sans mobilisation de préparateur supplémentaire

Fiable

Pas de maintenance préventive

Pas d'exposition aux cytotoxiques directe

Essais cliniques et ATU paramétrables

Très bonne traçabilité (vidéo entière enregistrée)

Pas de contrôle du produit fini

Besoin d'un contrôle libératoire par le pharmacien

Paramétrage continu nécessaire

Formation initiale et continue à la bonne utilisation de l'outil

Dépendant du système information (nécessite d'avoir une procédure dégradée)

Difficulté de reconnaissance pour les molécules colorées

Outil permettant une extraction des données propres à chaque vidéo

Format numérique et données de préparation exploitables, indicateurs, performance de l'unité?

Outil utilisable pour la formation des préparateurs aux BBP et pour le suivi ?

Outil évolutif et paramétrable

Encombrement du plan de travail avec le socle

Exposition du personnel à réévaluer avec les nouvelles pratiques

Relation homme/robot : excès de confiance envers l'outil ? acceptabilité du préparateur à travailler avec ?

Temps pharmacien supplémentaire nécessaire ?

Retard de production ?

Formation initiale et continue et déviation de pratique ?

Tableau 4: Enjeux et risques associés à DC® sous forme d'une analyse SWOT

L'installation de DC® dans le service présente de nombreuses forces comme celle d'apporter une meilleure fiabilité au contrôle en diminuant l'impact des facteurs humains par rapport au double contrôle visuel(92). En effet la sécurisation de la préparation se fait sur toutes les étapes dites à risques et permet de guider le préparateur à travers un scénario. Son installation et sa prise en main reste intuitive et permet de ne pas mobiliser de personnel supplémentaire pour assurer un double contrôle visuel. De cette manière l'intelligence artificielle, par rapport au double contrôle visuel, décharge l'homme d'une activité chronophage et à risque d'erreurs du fait du caractère répétitif du

contrôle et du risque d'interruptions de tache. De plus la vérification en cours de production permet de limiter les coûts suite à une perte de préparations non conformes et apporte de la fluidité au contrôle. La capacité de pouvoir consulter la préparation à distance permet une traçabilité optimale pour les essais cliniques et peut être exploitable comme support de formation initiale et continue des préparateurs.

En parallèle, quelques limites doivent être explorées comme l'importance du paramétrage, les risques liés à l'IM par une levée de verrou, l'interaction Homme-Machine, les délais de mise à disposition avec une étape supplémentaire en libération, les enjeux associés à la levée de doute, l'encombrement du plan de travail et les risques d'accident de travail associés. Les faiblesses ainsi que leurs impacts sur l'organisation de l'unité seront explorés à l'aide d'une analyse de risque dans la seconde partie.

Par son format numérique, l'outil nous offre l'opportunité d'exploiter les données correspondantes aux préparations et elles seront utilisées pour évaluer la place de l'outil en tant qu'outil de management de la performance de l'unité dans la troisième partie de ce travail.

DEUXIEME PARTIE : DRUGCAM® ET SON IMPACT DANS LA SECURISATION DE L'ETAPE DE PREPARATION DES CHIMIOTHERAPIES INJECTABLES

I. Objectif de l'étude

Le circuit de préparation des chimiothérapies injectables comporte une succession d'étapes sensibles qui nécessitent de connaitre et de maitriser les risques afin de prévenir les évènements indésirables. L'analyse des évènements indésirables et des non conformités depuis 2018 (163 au total) isolent 66 situations dans lesquelles DC® intervient directement ou indirectement (mauvaise gestion des reliquats, non-respect de la chronologie, mauvais montage de la tubulure ou absence de purge, piqure et exposition du personnel, retard de préparation, identitovigilance…).

Pour illustrer ce point, un évènement indésirable évalué par un CREX a décrit : une erreur de préparation d'oxaliplatine à 130 mg d'un patient « A » réalisée avec les indications dans DC Assist® d'une préparation d'un patient « B » recevant la même molécule avec une dose de 115mg. L'origine de cet évènement a été le déclenchement manuel de la fiche de préparation sous DC Assist® sans détection automatique de l'étiquette patient. L'erreur a finalement été détectée par le préparateur par le blocage de DC® lors de l'étape de contrôle de l'étiquette en fin de préparation et par l'impossibilité du lancement de la seconde préparation présente sur une autre enceinte de préparation. A travers l'étude de ces non-conformités, il apparait que DC® permettrait d'améliorer la maitrise de certains risques mais qu'il pourrait être aussi à l'origine de nouvelles sources de risques par la modification des pratiques et de l'interaction de l'homme avec ce nouvel outil de contrôle. L'objectif de cette partie sera d'identifier et d'évaluer les impacts de DC® sur le processus de production à distance de son installation.

L'évaluation de l'impact de DC® sur la gestion des risques a été réalisée à l'aide trois méthodes :

- Une analyse de risque type AMDEC CARTORISK® réalisée en 2021
- Une analyse des anomalies identifiées par DC® par visionnage de 8 semaines de production
- Une analyse des réponses d'un questionnaire transmis à un ensemble d'unités centralisées de production de chimiothérapies injectables équipées de DC® en production

II. Matériel et méthode

1. Analyse de risque AMDEC CARTORISK® 2021

La gestion des risques est une démarche essentielle pour améliorer la qualité et la sécurité des soins en établissement de santé. La méthode jugée la plus adaptée par la littérature est l'AMDEC(30,119). En effet cette méthode est intuitive et facile à mettre en place au sein d'un service de production. Elle permet d'avoir une vue d'ensemble des risques, de les hiérarchiser, d'en faire prendre conscience aux équipes afin d'améliorer le processus de production(120).De plus il s'agit d'une des méthodes d'analyse du risque à priori préconisée par l'HAS et recommandées par l'Institute for Healthcare Improvement (121). L'HAS positionne l'AMDEC parmi les démarches préventives en 2ème intention après une analyse de processus(25).

La méthode retenue au CHD Vendée et validée en réunion par le groupe de travail est l'AMDEC modifiée CARTORISK® créée par la SHAM(116). Elle a été choisie car cette méthode intègre à l'AMDEC l'élaboration de la cartographie des risques pour une analyse des risques par étape du processus et intègre l'évaluation de l'efficacité des moyens de maitrise en place.

Cette analyse de risque initiée en 2015 a été réalisée tous les trois ans au sein de l'unité de production de chimiothérapies du CHD Vendée. L'AMDEC réalisée en 2021 a pour objectif d'évaluer l'impact de DC® et de la mettre en perspectives avec les deux autres analyses de risque réalisées :

- 2015 : Avant l'installation de DC®
- 2018 : A l'installation de DC®
- 2021 : Après trois années d'installation et d'utilisation de DC®

A. Cartographie des risques et constitution d'un groupe de travail

L'analyse des processus est un prérequis indispensable aux méthodes d'analyse des risques comme l'AMDEC. La méthode CARTORISK® permet une cartographie des processus en étapes (*Figure 21*)

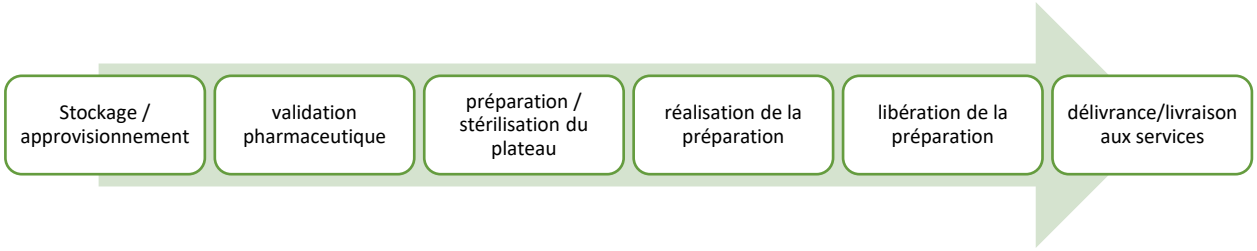


Figure 21: Cartographie du processus de production des chimiothérapies en 6 étapes

Pour chaque étape, des fiches descriptives ont été créés pour définir les sous étapes, les acteurs, la finalité et les facteurs de réussite (Annexe 1).

Le groupe de travail pluridisciplinaire a été constitué de membres expérimentés de chaque profil de poste, l'objectif étant, par le brainstorming, d'obtenir des points de vue diversifiés en faisant intervenir es corps de métier de l'unité de production.

Au total 8 séances d'une durée comprise entre 1h et 1h30 ont été réalisées :

- Une séance pour la présentation de la méthode
- Deux séances pour l'identification des modes de défaillance et de nouvelles causes
- Deux séances pour déterminer la criticité brute de chaque mode de défaillance
- Deux séances pour l'identification des moyens de maitrise actuels, leur cotation et la réévaluation de la criticité (criticité résiduelle)
- Une séance pour l'identification des mesures correctives à mettre en place

B. Identification des modes de défaillance et criticité

L'étape suivante a consisté à identifier les différents modes de défaillance ou risques pour chaque étape du processus de production, puis d'analyser les causes racines de leurs survenues. Chaque mode de défaillance est coté sur la base de trois critères :

- La Gravité (G) (*Tableau 5*): impact d'une défaillance du système sur le patient, sur l'organisation ou économiquement
- La Fréquence de survenue (F_{brute}) (*Tableau 6*) : occurrence d'un mode de défaillance sur une période
- La Détectabilité (D) (*Tableau 7*) : capacité de détection du système permettant d'éviter la survenue d'un mode de défaillance

Note	Niveau	Gravité	Organisationnelle
1	Mineur	Sans conséquences ou ennui léger	Pas de retard (livraison< 1h30)
4	Modéré	Peut affecter le patient	Retard<2h
7	Majeur/grave	Atteinte du patient ou prise en charge modifiée	Retard>2h
9	Catastrophique inadmissible	Atteinte majeur voir décès du patient	Reprogrammation/annulation

Tableau 5: Cotation de la gravité

Note	Niveau	Fréquence	Détails
1	Rare	Pas d'occurrence connue	Inférieur à 1 évènement par an
4	Peu probable	Documenté mais peu fréquent	1 évènement par an à 1 par trimestre
7	Probable	Documenté et fréquent	> à 1 par trimestre et < à toutes les semaines
9	Très probable à certaine	Erreur pratique certaine	Toutes les semaines à tous les jours

Tableau 6: Cotation de la fréquence

Note	Détectabilité	Détails
1	Facilement détectable	Système détectera toujours l'erreur
4	Moyennement détectable	Probabilité modérée de détection
7	Difficilement détectable	Probabilité basse de détection
9	Très difficilement/indétectable	Détection impossible dans le système

Tableau 7: Cotation de la détectabilité

Les différentes échelles ayant permis de définir ces valeurs de cotation ont été élaborées par le groupe de travail. Pour chaque mode de défaillance, la criticité brute (C) a été calculée par cette formule :

$$C_{Brute} = G \times F_{brute} \times D$$

De cette échelle de criticité brute, découlent trois niveaux selon l'acceptabilité du risque (*Tableau 8*):

		Fréquence x gravité									
		Acceptable en l'état		**Tolérable sous contrôle**			**Inacceptable**				
		1	4	7	9	16	28	36	49	63	81
Détectabilité	9	**9**	**36**	**63**	**81**	**144**	**252**	**324**	**441**	**567**	**729**
	7	**7**	**28**	**49**	**63**	**112**	**196**	**252**	**343**	**441**	**567**
	4	**4**	**16**	**28**	**36**	**64**	**112**	**144**	**196**	**252**	**324**
	1	**1**	**4**	**7**	**9**	**16**	**28**	**36**	**49**	**63**	**81**

Niveaux de risque	Criticité
N≤49	Acceptable en l'état
49<N≤196	Acceptable sous contrôle
252>N	Inacceptable

Tableau 8: Echelle de criticité et niveaux de risque

Le classement des modes de défaillance par criticité permet de hiérarchiser les actions correctives à mener selon l'acceptabilité du risque. L'objectif étant de diminuer la criticité des risques « inacceptables » et « tolérables sous contrôle » par le biais d'actions correctives, à l'inverse aucune mesure préventive n'est apportée pour les risques « acceptables en l'état » (*Figure 22*).

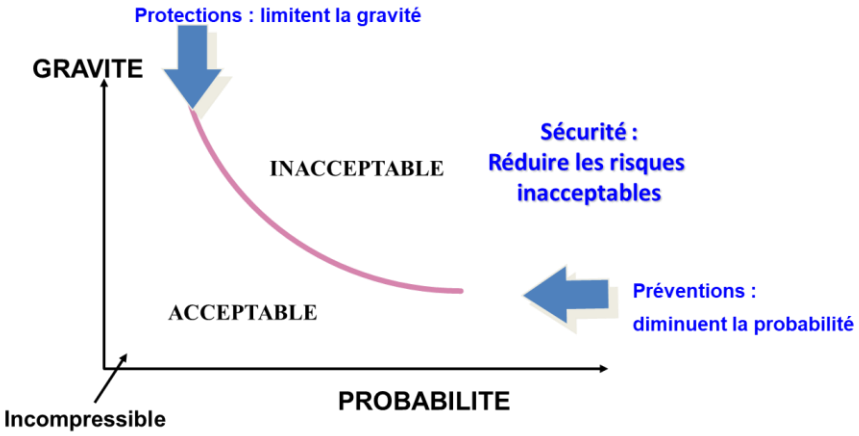


Figure 22: Objectif de l'AMDEC

C. Mesure de l'efficacité des moyens de maitrise en place et criticité résiduelle

Pour chaque mode de défaillance, les moyens de maitrise actuels ont été identifiés et cotés en fonction de leur efficacité permettant de définir une criticité résiduelle. Cette cotation dépend de 4 facteurs :

- La pertinence du moyen de maitrise
- La fiabilité de la réalisation
- La supervision
- La traçabilité

Chaque paramètre est côté selon leur présence ou non :

- Oui =1
- Partiellement=0.5
- Non=0

Si la somme de ces 4 paramètres est supérieure à 2.5, la valeur de fréquence est réduite d'un niveau. Par exemple une fréquence de cotation 9 sera réduite à 7 si son moyen de maitrise est considéré comme efficace avec un score supérieur à 2.5. La criticité résiduelle, est donc calculable en multipliant la nouvelle fréquence ($F_{résiduelle}$) avec la gravité (G) et la détectabilité (D) :

$$\mathbf{C_{Brute} = G \times F_{brute} \times D \rightarrow C_{résiduelle} = G \times F_{résiduelle} \times D}$$

Des actions correctives ont été proposées pour les modes de défaillance gardant une criticité supérieure à 49 (seuil d'acceptabilité du risque) pour permettre d'améliorer leur maitrise.

2. Description des anomalies identifiées par Drugcam®

A. Analyse de vidéos de préparations par visionnage

La seconde phase de l'analyse de risque a été d'identifier les différents types d'anomalies détectées par DC® par la visualisation complète des vidéos de préparations sur deux mois de production. Cette étude est rendue possible par la conservation des vidéos et des décisions sur le module Control de DC®.

Une extraction de la base de données de production DC® de juin 2018 à janvier 2021 a été nécessaire pour notre étude. Cette base trace pour chaque préparation, les 38 variables présentées dans le tableau en *Annexe 2*.

Certaines variables sont isolées car jugées pertinentes pour cette étape de l'analyse comme la présence d'anomalie par étape, la présence d'IM, le nombre d'étapes dans le scénario de la préparation, la date de préparation, l'identifiant préparateur, la molécule préparée, le temps de préparation et le type de conditionnement. A partir de ces paramètres, trois types de préparation ont été définies :

- Préparation sans anomalie et sans IM (P+)
- Préparation sans anomalie mais pouvant comporter une/des IM (P-)
- Préparations avec anomalies: DC® détecte une/des anomalie(s) lors de la préparation

L'objectif de l'analyse des vidéos est d'identifier les différents types d'anomalies, leur incidence et leurs causes racines. Pour faciliter cette analyse, les préparations nécessitant systématiquement une IM liée à la présence d'étapes sans possibilité technique de reconnaissance automatisée de l'objet ont été exclues :

- Les préparations d'essais cliniques ou ATU (la molécule est fournie par le promoteur et sans conditionnement commercial)
- Les préparations intégrant un conditionnement ne présentant pas d'élément de reconnaissance automatisé paramétrable (ex : infuseurs, poches vides et cassettes).
- Les préparations présentant des étapes non prévues par le scenario mais nécessitant un contrôle (ex : étape de remplissage d'une poche vide pour réalisation d'une purge)

La période d'analyse s'étend sur un total de 8 semaines réparties entre le 6 et 31 janvier puis entre le 1ier et 29 décembre et totalise 4316 préparations. Les différents types d'anomalies ont été définis au préalable pour orienter l'étude autour de 4 axes descriptifs : la répartition des anomalies en fonction de leur nature et de leur cause, l'emploi d'IM, et la répartition des erreurs en fonction de leur nature.

B. Les différents types d'anomalies

Afin d'assurer l'homogénéité de l'analyse et son exploitation, une définition des différents types d'anomalies rencontrées a été constituée avant de débuter l'exploitation des données. Cinq notions d'anomalies sont ainsi définies :

- Le bruit de fond
- Le mésusage
- La mauvaise détection
- Le défaut de paramétrage
- L'erreur de préparation

Une préparation en « anomalie » détectée par DC® peut contenir plusieurs anomalies. Pour chaque anomalie, deux issues sont possibles : l'issue automatique et l'issue manuelle (*Figure 23*). On nomme issue automatique lorsque l'étape de correction est reconnue par le module Assist de DC® et issue manuelle lorsque celle-ci nécessite une intervention manuelle par IM pour continuer la préparation.

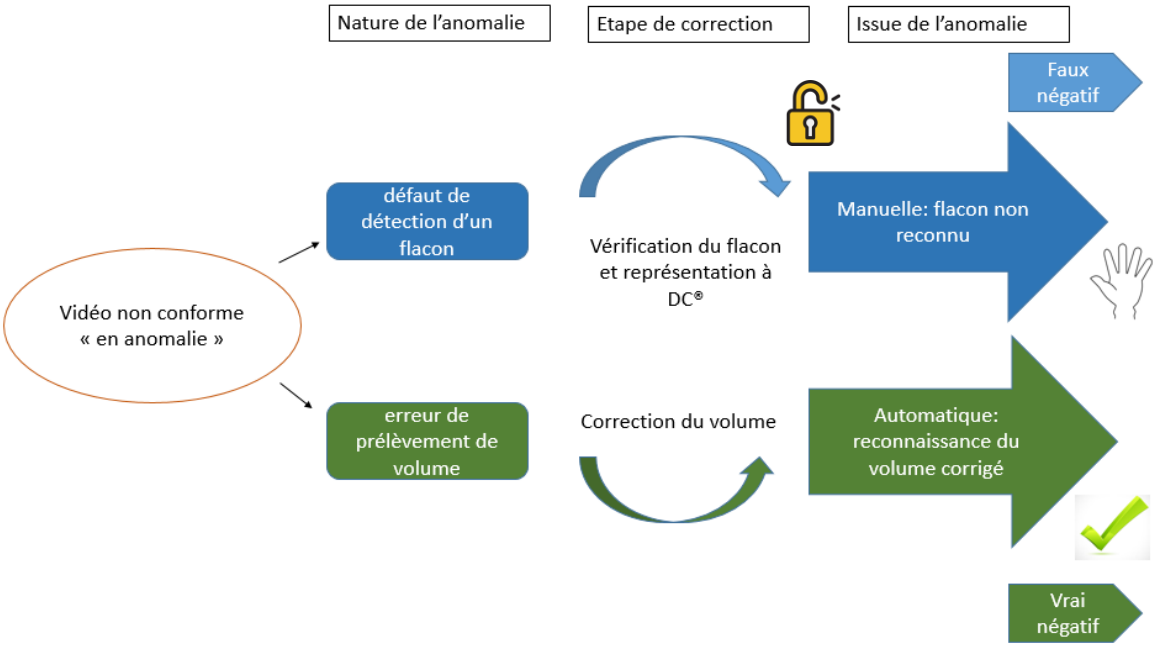


Figure 23: Notion d'issue de l'anomalie

Dans les deux cas de figure, la libération nécessite une vérification de l'étape en anomalie. DC® n'étant pas capable de différencier l'erreur des autres anomalies par lui-même, le module Control® demande une levée le doute pour statuer sur la nature de l'anomalie :

- Si l'anomalie est une erreur elle est statuée « vrai négatif ». Le paramétrage par défaut au sein de notre service est le « vrai négatif ». Si le pharmacien n'apporte aucune rectification lors de la libération, DC® enregistre systématiquement une erreur à chaque anomalie détectée
- Si l'anomalie n'est pas une erreur, elle est statuée « faux négatif »

a. Le bruit de fond

On considère une anomalie comme étant un bruit de fond quand DC Assist® reconnait à tort un objet passant devant la caméra. L'étape suivante du scénario apparait donc en anomalie (*Figure 24*).

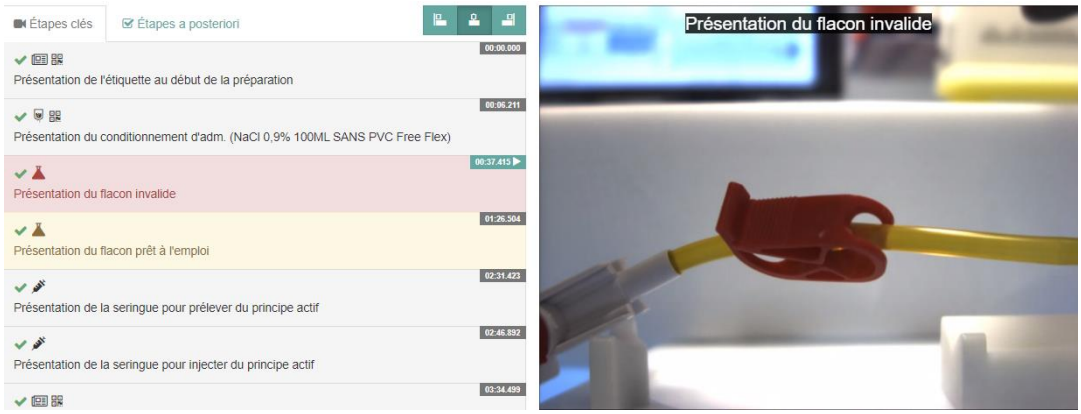


Figure 24: Exemple de bruit de fond: passage de la tubulure devant la caméra et mise en erreur de l'étape de présentation du flacon

b. Le mésusage

Le mésusage correspond à une déviation de pratique du préparateur par rapport à ce qui est attendu dans le scénario DC Assist®. Un total de 6 situations de mésusage a été catégorisé lors de l'analyse des vidéos :

- Chronologie non respectée (*Figure 25*): les étapes du scénario ne sont pas suivies dans l'ordre
- Séquence de gestion d'un reliquat non cohérent par rapport à la fiche de fabrication : rajout d'un flacon non prévu ou suppression d'un reliquat dans le cadre du non-respect de la chronologie des fiches de fabrication
- Mode de reconnaissance non respecté : caméra de traitement erronée ou défaut de présentation du code barre

- Défaut d'utilisation du matériel : non utilisation du socle de présentation DC® pour la présentation des objets
- Mode de présentation ne permettant pas la détection des éléments de reconnaissance de l'objet (exemple graduations de la seringue non visibles, luminosité ne permettant pas un contraste suffisant, piston de la seringue non visible etc.)
- Non retrait de l'objet après validation de l'étape : double détection et mise en anomalie de l'étape suivante

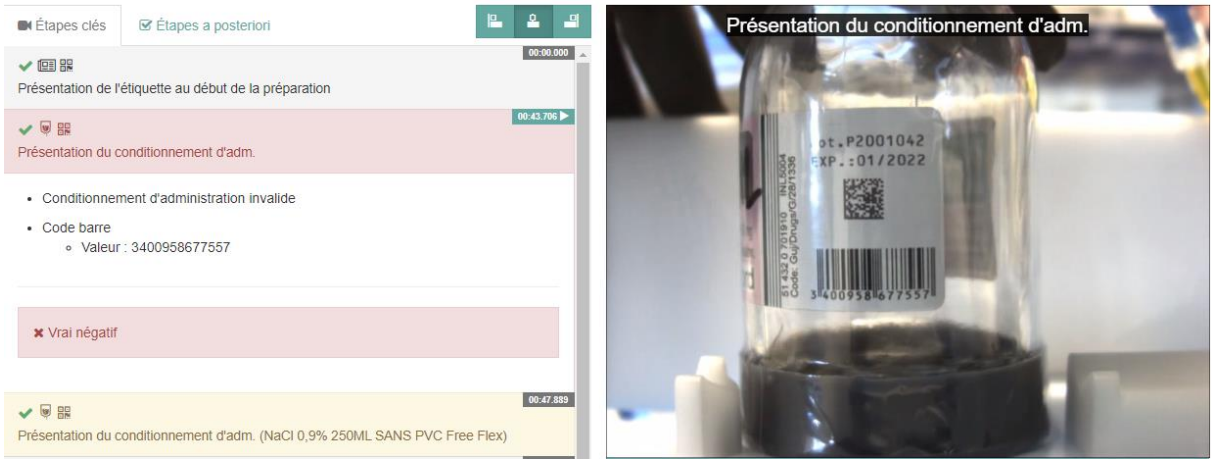


***Figure 25**: Exemple de non-respect de la chronologie de DC Assist® avec présentation du flacon au lieu du conditionnement d'administration*

c. *Défaut de paramétrage*

Les défauts de paramétrage ont pour conséquence l'utilisation d'indexations manuelles pour pallier une impossibilité de reconnaissance par DC Assist® de l'objet présenté. Ils surviennent pour différentes raisons :

- Préparation complexe et scénario DC Assist® non adapté à la préparation (étape non prévue dans le scénario) (*Figure 26*)
- Absence de mode reconnaissance automatique paramétré (exemple poche vide de conditionnement, infuseur, cassette)
- Seringues ou flacons non paramétrés dans la base locale ou dans la base de données d'EUREKAM®

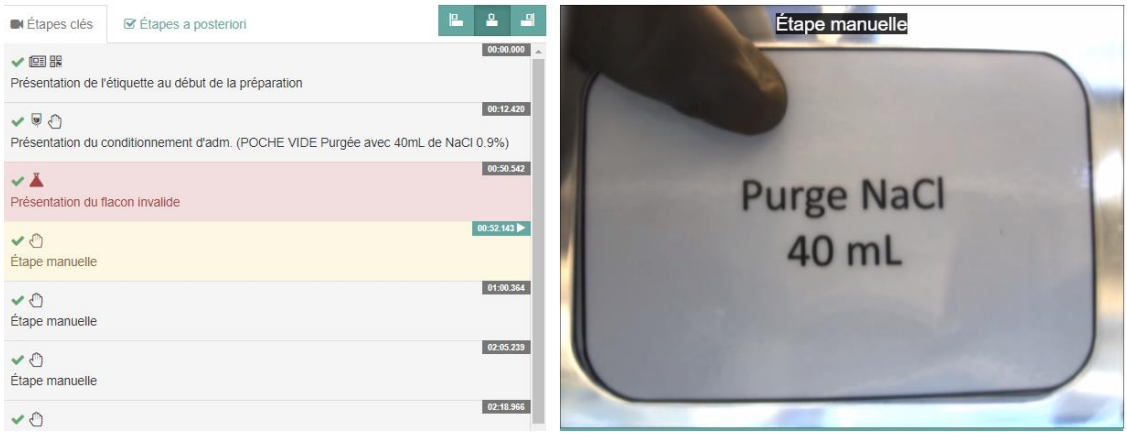


***Figure 26**: Préparation du cetuximab nécessitant l'emploi d'IM avec l'ajout d'étape de purge de NaCl*

d. Les erreurs de préparation

Les erreurs sont les anomalies pouvant porter préjudice aux patients. Visuellement, 6 catégories d'erreurs ont été identifiées regroupant des erreurs de natures qualitatives et quantitatives :

- Erreur de Flacon (DCI, laboratoire ou dosage non conforme)
- Erreur de conditionnement d'administration (poche simple, duoperf)
- Erreur de solvant de reconstitution des flacons lyophilisats (glucose, NaCl, EPPi, solvant spécifique)
- Erreur de volume prélevé avec un volume prélevé non conforme au volume théorique demandé (*Figure 27*)
- Erreur d'étiquette
- Omission de présentation

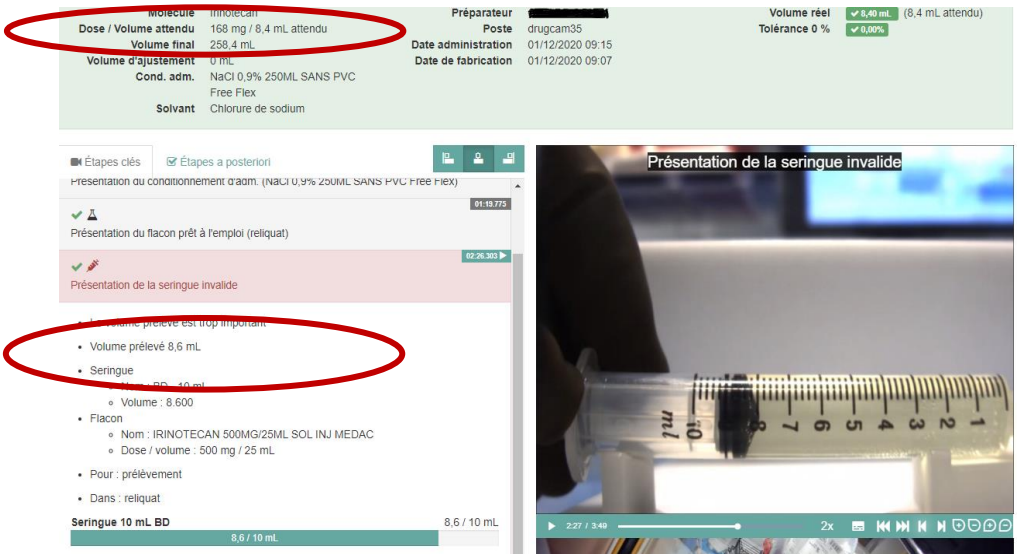


***Figure 27**: Erreur de volume prélevé 8.6mL au lieu de 8.4mL*

3. Analyse des réponses au questionnaire des centres utilisateurs de Drugcam®

Pour compléter l'analyse de risque en lien avec la mise en place de l'outil DC®, nous avons souhaité comparer les éléments de mise en œuvre à d'autres centres. Un questionnaire GOOGLE forms® a été envoyé à 44 centres français utilisant DC® en ciblant les critères jugés à risques.

Ce questionnaire comporte 30 questions avec 3 thématiques différentes (*Annexe 3*). Une première partie a permis d'évaluer les pratiques en routine et de décrire les éléments d'activité et d'organisation de chaque unité. Une seconde partie a permis d'évaluer l'utilisation de DC® en routine. Une troisième partie s'est concentrée sur l'évaluation de l'impact organisationnel de l'outil en termes de gestion des risques. Pour ce questionnaire nous avons retenu l'utilisation principalement de questions ouvertes pour limiter une possible influence sur les réponses et maximiser le retour d'informations. Lors de l'analyse des réponses en cas de doute et pour limiter le biais d'interprétation sur certaines questions, les centres ont été recontactés afin de récupérer des informations complémentaires.

III. Résultats

1. Analyse de risque AMDEC CARTORSIK® 2021

La réalisation de l'AMDEC 2021 sur l'ensemble du processus de la production des chimiothérapies injectables a permis de déterminer par étape le nombre de risques acceptables, tolérables sous contrôle et inacceptables. La comparaison avec l'analyse de risque réalisée en 2018 montre une augmentation des risques inacceptables sur les deux étapes de « réalisation de la préparation » et « libération pharmaceutique » (*Figure 28*). L'étude explore spécifiquement ces deux étapes du processus de production pour évaluer la part de DC® dans cette évolution.

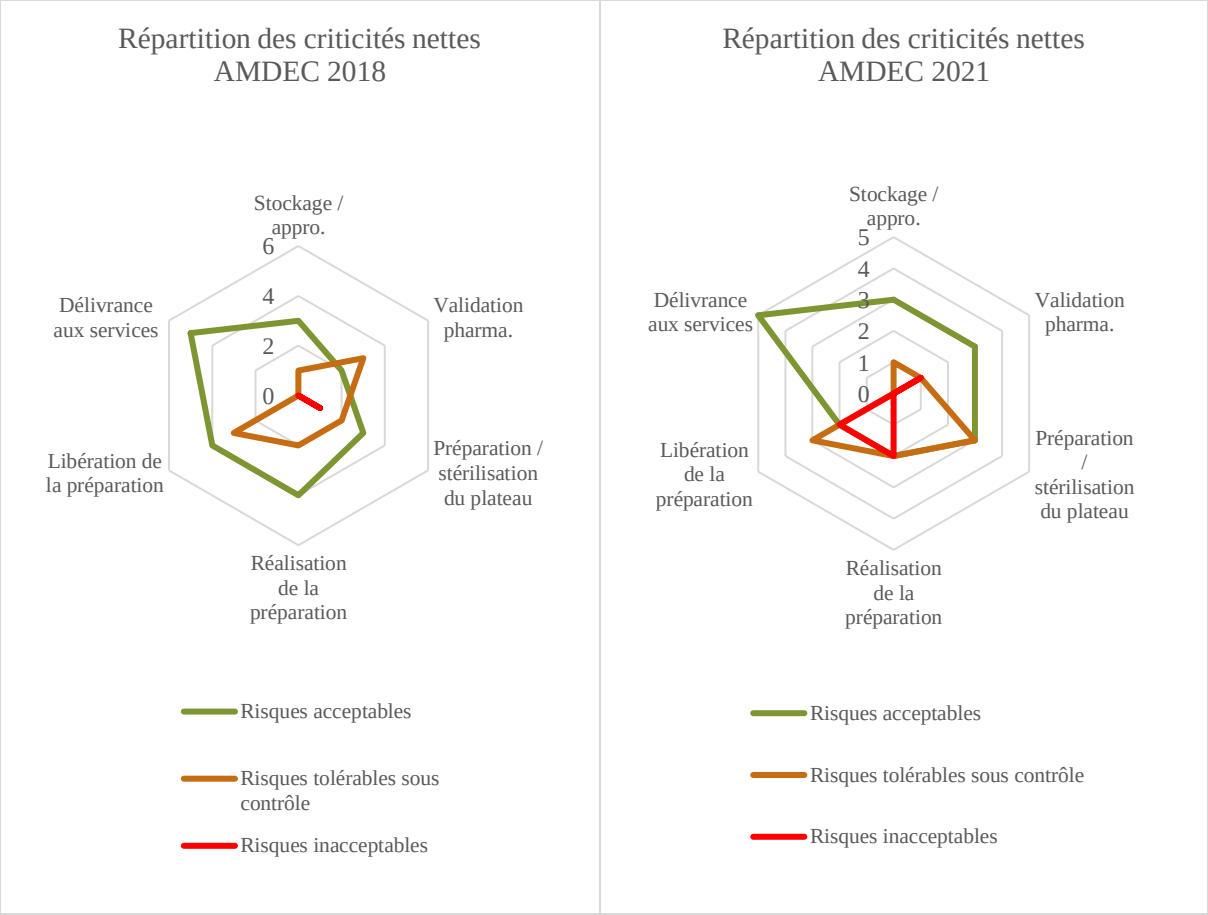


Figure 28: AMDEC 2018 et 2021

A. Processus de réalisation de la préparation

a. Identification de nouvelles causes

Le processus de réalisation de la préparation se décompose en 6 modes de défaillances (R16 à R21) détaillés dans le tableau ci-dessous (*Tableau 9*).

Risque R	Causes	Causes profondes
R16 : Accident de travail (piqure ou exposition)	Modification de la perception de la préparation	Encombrement du plan de travail : présence du socle de présentation
	Contamination du plan de travail	Nouvelles pratiques de manipulation
	Compétition/Anxiété	Temps de préparation affiché
R17 : Préparation non conforme	Erreur de produit, ou dispositif médical associé (DM)	Déviation de pratique avec diminution de la vérification des plateaux, Non paramétrage des DM dans DC® IM à répétition
	Erreur avec utilisation du mauvais solvant de reconstitution	Habitude de l'emploi des IM sans vérification de l'objet montré
	Erreur avec utilisation du mauvais conditionnement d'administration	Matériel non détectable : non paramétrable dans DC®
R18 : Erreur d'étiquetage	Démarrage manuelle de la préparation (souris)	Mésusage
R19 : Retard de préparation	Manque matériel	Déviation de pratique : Absence de vérification des plateaux
	Pas de priorisation de préparation	Déviation de pratique : diminution de l'affichage des fiches de fabrication Non utilisation de l'option de priorisation dans DC®
R20 : préparation non réalisée	*Pas de causes identifiées en lien avec DC®*	
R21 : Contamination microbiologique / dé-stérilisation de l'enceinte	Contamination microbiologique par le matériel DC® (souris, socle...)	Mauvaise gestion/nettoyage du matériel

***Tableau 9:** Processus de préparation, identification de nouvelles causes*

L'analyse de risque a permis l'identification de nouvelles causes que nous avons pu regroupées en trois grands axes. Le premier axe est le risque de piqure et d'exposition du personnel qui est à réévaluer puisque la mise en place de l'outil apporte du nouveau matériel dans l'isolateur (socle, souris, support). En effet le socle de présentation peut être à l'origine d'un encombrement du plan de travail et peut diminuer la visibilité du manipulateur lors de la préparation. De plus, DC® en apportant de nouvelles pratiques avec l'ajout d'étapes de vérification supplémentaires comme la présentation de la seringue vide injectée, modifie la gestuelle représentant un risque supplémentaire de contamination chimique de l'enceinte.

Le second axe regroupe les déviations de pratiques telles que la diminution de l'affichage des fiches de fabrication et du contrôle des plateaux avec des risques de retard de préparation ou de

préparations non conformes (exemple : oubli de matériel, mauvaise gestion des reliquats, non-respect de la chronologie de la production etc.)

Le dernier axe regroupe les risques liés à IM. En effet l'IM systématique de certains objets non reconnus par DC®, peut conduire à un manque de vigilance vis-à-vis de l'objet présenté. Parmi eux figurent des conditionnements d'administrations (baxter, poche vide) qui ne disposent pas d'éléments discriminants et automatisables rendant le paramétrage dans DC Assist® impossible, et les solvants ou certains flacons avec des détections aléatoires (exemple EPPI, cetuximab...).

b. *Criticité et moyens de maitrise*

Après avoir identifié de nouvelles causes en lien avec DC®, la cotation brute des modes de défaillance a été évaluée et permet de regrouper les risques selon le seuil d'acceptabilité (*Tableau 10*) :

- 3 risques non acceptables (accident de travail, préparation non conforme et retard de préparation)
- 2 risques tolérables sous contrôle (préparation non réalisée, contamination/dé-stérilisation de l'enceinte)
- 1 risque acceptable (Erreur d'étiquetage)

ETAPE	R	RISQUE	G	F	D	Score	Moyens de maitrise	Fréquence après moyens de maitrise	SCORE résiduel
Réalisation de la préparation	R16	Accident travail	9	7	7	441	Formation initiale Entretien/bionettoyage isolateur	7	441
	R17	Préparation non conforme	9	7	4	252	Contrôle "in process" (DRUGCAM) Contrôle des spécialités, volumes, solvants, conditionnement d'administration Si anomalie, levée de doute par le pharmacien Libération physique	4	144
	R18	Erreur d'étiquetage	9	1	1	9	Identitovigilance assurée par Drugcam®, Scan de la poche en libération physique	1	9
	R19	Retard de préparation	4	9	7	252	Fiche de fabrication avec indication de l'ordre de préparation, disponibilité des isolateurs, heure d'administration dans CHIMIO®	9	252
	R20	Préparation non réalisée	9	4	4	144	Point téléphonique avec le service, liste de fermeture des salles, Liste des préparations affichées sur tous les écrans de préparations (Durgcam®+ CHIMIO®)	1	36
	R21	Contamination / Déstérilisation de l'enceinte	7	7	4	196	Désinfection à chaque ouverture de poste Vérification des paramètres - Intégrité (Gants - Manchettes) Standardisation du stockage matériel Test de fuite à chaque stérilisation générale Contrôle Microbiologiques, ménage isolateur 2 maintenances préventives	4	112

***Tableau 10:** Moyens de maitrise et cotation du processus de réalisation de la préparation*

Le premier mode de défaillance inacceptable qui a été identifié est l'accident de travail ou l'exposition du personnel. Ce risque présente une gravité importante et une mauvaise détectabilité du fait de l'inexistence de matériel pour le quantifier quotidiennement et de l'absence de seuil de toxicité définit actuellement. La fréquence a été évaluée à « probable » car le personnel de l'unité est régulièrement exposé que ce soit indirectement par des vapeurs de cytotoxiques ou plus rarement par piqûre (Huit cas de piqures ont été relevées depuis la mise en place de l'outil par l'analyse des non-conformités). Les moyens de maitrise n'ont pas été estimés assez importants pour diminuer la criticité de ce risque.

Le second mode de défaillance qui a été catégorisé inacceptable est le risque de préparation non conforme dont la gravité a été estimée importante avec une fréquence évaluée à « tous les jours ». Ces erreurs de préparation sont relativement bien détectées par DC contrôlant les étapes dites à risques (DCI, volume, solvant, conditionnement, identité patient). Ce moyen de maitrise associé à la libération physique pharmaceutique abaisse la criticité afin de rendre le risque tolérable sous contrôle.

Le dernier mode de défaillance inacceptable est le risque de retard de préparation dont la fréquence a été estimée à « tous les jours » et peu détectable. Les moyens de maitrise actuels (indication des horaires sur CHIMIO®, suivi des écrans d'activité CHIMIO® et DC) ne suffisent pas à abaisser la criticité de ce risque, s'expliquant par l'émergence de déviations de pratique avec une perte de la priorisation de la production.

Le mode de défaillance préparation non réalisée passe d'un état tolérable sous contrôle à un statut acceptable. Cette évolution s'explique par l'efficacité des moyens de maitrise comme les points réguliers entre le service et les unités de soin, l'accès aux plannings des services et les suivis des écrans d'activité (CHIMIO® et DC®).

Le risque d'erreur d'étiquetage a été jugé acceptable puisque maitrisé par DC® avec un contrôle de l'identitovigilance.

Ainsi après évaluation de la criticité résiduelle par l'analyse des moyens de maitrise actuels, une mise en place d'actions préventives doit être menée de manière prioritaire sur les modes de défaillance inacceptables tels que l'exposition du personnel et les retards de préparation (*Figure 29*).

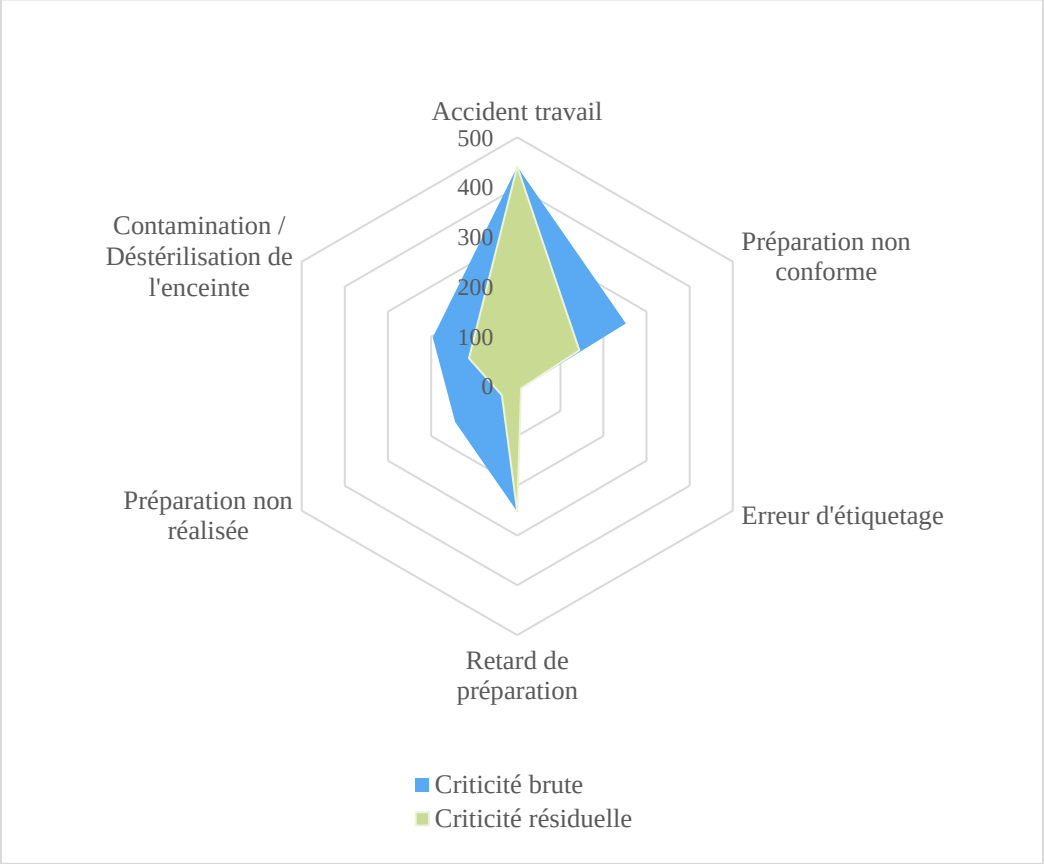


***Figure 29:** AMDEC 2021 processus de réalisation de la préparation cotation des risques avant et après réduction*

B. Processus de libération de la préparation

a. Identification de nouvelles causes

Le processus de libération pharmaceutique de la préparation a été décomposé en 7 modes de défaillance (R22 à R28) détaillés dans le tableau ci-dessous (*Tableau 11*).

Risque R	Causes	Causes profondes
R22 : Défaut de détection d'erreur de préparation	Erreur non détectée par DC®	Oubli de présentation d'une étape critique Etape non planifiées par le scénario
	Utilisation massive d'IM	Défaut de détection de certains objets, défaut de paramétrage
	Mésusage : Non-respect de la chronologie DC Assist®	Scénario incohérent avec la pratique, relation complexe homme/machine
	Présentation d'un objet mais utilisation d'un autre	Disjonction entre le moment de la préparation et de la présentation
	Erreur de montage et de DM associés	Absence de paramétrage des DM
R23 : Altération de la préparation	Mauvaise gestion des reliquats Mauvaise conservation de la préparation ou flacon	Mésusage : Non-respect de la chronologie de production Non identification des DLU et des conditions de stockage dans DC®
	Erreur sur le solvant de reconstitution	Potence avec deux solvants Scénario DC® non cohérent
R24 : Retard d'administration	Délai de libération augmenté	Indexations manuelles multiples Absence de priorisation de libération dans Control®
	Non détection d'un défaut de préparation ou de montage	Absence de paramétrage des DM
R25 : Non administration	Défaut de préparation ou de montage en fin de journée	Absence de paramétrage des DM
R26 : Administration au mauvais patient	*Pas de causes identifiées en lien avec DC®*	
R27 : Non-respect de la séquence d'administration	Non-priorisation lors de la libération	Libération aléatoire sur Control®
R28 : Exposition du personnel	Modification des pratiques	Présence du Socle Ajout d'étapes supplémentaires dans le scénario

Tableau 11: Processus de libération de la préparation, identification de nouvelles causes

L'analyse de risque permet de déterminer plusieurs changements en lien avec la mise en place de DC®. La libération se dissocie en deux étapes avec une étape de libération obligatoire sur le module Control® avant de pouvoir libérer physiquement la préparation. Plus la vidéo comportera d'IM, plus elle nécessitera du temps d'analyse pour réaliser la levée de doute avec un risque d'erreur d'interprétation.

Pour certaines préparations, la chronologie dictée par le module Assist de DC® est différente de la chronologie habituelle de manipulation. Par exemple DC® peut demander de présenter un objet puis un second avant d'indiquer d'effectuer une action sur le premier objet. Cette disjonction entre le moment de la préparation et de la présentation de l'objet peut avoir comme conséquence l'utilisation d'IM lorsque la chronologie de la préparation a été perdue. Le recours à l'IM est aussi observé en cas de mauvaise gestion des reliquats, conséquence du non-respect de l'ordre de production (rajout de flacon ou suppression de reliquat quand prévu mais non nécessaire).

La non-exhaustivité des informations présentes sur la fiche de fabrication dématérialisée DC® nécessite l'affichage de la fiche de fabrication papier en parallèle comme source d'informations complémentaires. Depuis la mise en place de DC®, on assiste à une diminution de l'utilisation de ces fiches de fabrication papier qui, associée à la non-utilisation de la priorisation de la production, peut participer à des retards de dispensation ou de non-respect de la séquence d'administration. Evènement pouvant être accentué par le fait que la libération se réalise en deux temps (une libération sur DC® et une libération physique sur CHIMIO®) en faisant intervenir deux personnes.

Certains éléments de préparation ne font pas l'objet de contrôle par DC® comme le matériel de perfusion (oubli de filtre, non clampage de la tubulure, oubli de purge, oubli de bouchon obturateur, mauvaise tubulure associée…). Les risques associés sont la fuite de la poche, l'exposition des infirmières aux cytotoxiques ou une administration non optimale de la chimiothérapie. Ces erreurs peuvent être détectées lors de la préparation ou lors de l'étape de libération physique qui impose un risque de destruction de la préparation ou de retard de préparation. De plus les déviations de pratique telles que la diminution de la lecture de la fiche de fabrication et la diminution du contrôle des plateaux, augmentent leur fréquence d'occurrence.

La problématique concernant l'exposition du personnel aux cytotoxiques a aussi été soulevée dans ce processus puisque si les modifications de pratiques entrainent une contamination des préparations sortantes, de manière indirecte le sas de sortie ainsi que la paillasse de libération seront contaminées

b. *Criticité et moyens de maitrise*

Après avoir identifié de nouvelles causes en lien avec DC®, la cotation brute des modes de défaillance a été évaluée et permet de regrouper les risques selon leur niveau de criticité (*Tableau 12*) :

- 2 risques inacceptables (altération de la préparation et exposition du personnel)
- 3 risques tolérables sous contrôle (défaut de détection d'erreur de préparation, retard d'administration et non-respect de la séquence d'administration)
- 2 risques acceptables (Non administration et administration au mauvais patient)

ETAPE	R	RISQUE	G	F	D	SCORE	Moyens de maitrise	fréquence après moyens de maitrise	SCORE résiduel
Libération de la préparation	R22	Défaut de détection d'erreur de préparation	*9*	*4*	*4*	*144*	*Contrôle des préparations à l'aide de l'outil Drugcam®, libération par deux pharmaciens différents*	4	*144*
	R23	Altération de la préparation	9	4	7	252	Bordereau de dispensation+ fiche de fab avec les modalités de conservation de la préparation (Données CHIMIO®) Tableau de gestion des modes de conservation (liste des DCI), contrôle des plateaux, CHIMIO® bloquant les périmés et les problèmes de stabilité, mirage à la libération, vérification des solvants par Drugcam®	4	252
	R24	Retard de administration	7	7	4	196	Aide du préparateur pour la libération Visibilité des poches à libérer sur CHIMIO® et Drugcam® 2 pharmaciens en routine, agenda MO et phien	4	112
	R25	Non administration	9	1	4	36		1	36
	R26	Administration au mauvais patient	9	4	1	36	Vérification par l'aide en pharmacie de la corrélation Bordereau de livraison et préparation , scan de la poche et contrôle à la réception dans le service	4	36
	R27	Non respect de la sequence administration	4	4	4	64	Chronologie Chimio protocole visible en dispensant traitement entier/patient envoyé dans un même isolateur, plan de ttt imprimé par IDE	4	64
	R28	Exposition du personnel	7	7	7	343	Contrôle de l'absence de fuite (Check list de contrôle), nettoyage télephone, kit de casse,CAT en cas d'incident, formation, matériobigilance, nettoyage iso et salle, qualification personnel, habillage, test biométrologique et environnementaux	7	343

Tableau 12: Moyens de maitrise et cotation du processus de libération pharmaceutique

L'altération de la préparation est estimée d'une gravité importante et très peu détectable. Quatre causes peuvent en être l'origine : utilisation de flacons périmés, utilisation du mauvais solvant de reconstitution, mauvaise conservation de la préparation et la mauvaise gestion des reliquats. En effet une dégradation des reliquats liée à une conservation inappropriée ou à un mauvais report des DLU (dates limites d'utilisation) sur les flacons peut être à l'origine d'erreurs de préparation. De

plus même si DC® permet de vérifier la nature du reliquat utilisé, les déviations de pratique conduisant à une mauvaise gestion des reliquats entrainent régulièrement l'utilisation d'indexations manuelles pouvant aboutir à un risque d'erreurs de préparation. DC® est un moyen de maitrise insuffisant concernant le risque « d'altération de la préparation » car il ne permet pas de vérifier la dégradation du produit contrairement à une méthode analytique.

L'exposition du personnel est inconnue actuellement car non supervisée en routine. Les moyens de maitrise tels que les EPI, la qualification du personnel, la réalisation de tests bio-métrologiques et environnementaux, le bio-nettoyage de la salle et des isolateurs n'ont pas été estimés suffisants pour abaisser la criticité. Ces deux risques inacceptables (altération de la préparation et risque d'exposition du personnel) sont les deux risques pour lesquels des actions correctives devront être menées prioritairement.

Pour les trois modes de défaillance tolérables sous contrôle de nombreux moyens de maitrise sont en place. DC® intervient en tant que moyens de maitrise actuels pour deux de ces risques (défaut de détection d'erreur de préparation et retard d'administration) en contrôlant les étapes dites à risques et en permettant de suivre la production à l'aide de l'écran d'activité (*Figure 30*).

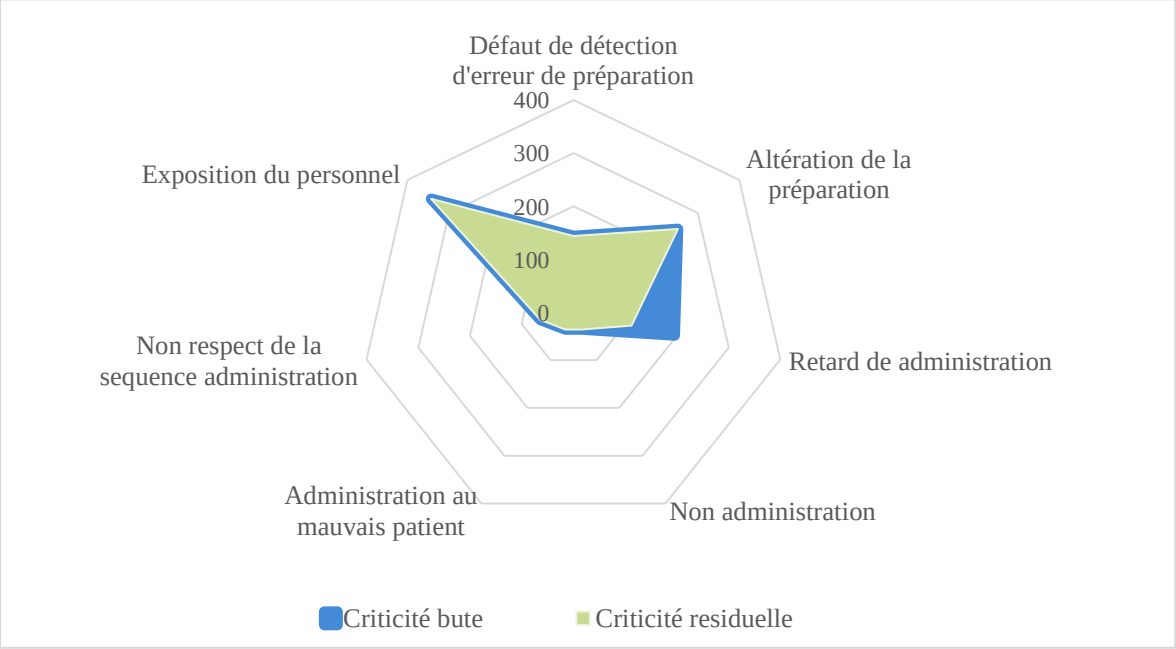


***Figure 30**: Processus de libération pharmaceutique cotation des risques avant et après réduction*

L'analyse a fait apparaitre deux modes de défaillance acceptables, le risque de « non administration » dont la fréquence a été estimée à rare du fait de l'utilisation des plannings et des écrans d'activité CHIMIO® et DC®. En effet tous les postes de manipulation peuvent voir simultanément sur DC Assist® la liste des préparations en attente de réalisation évitant un éventuel oubli de préparation. Le risque « d'administration au mauvais patient » est apparu comme très détectable et maitrisé avec une libération automatique sur CHIMIO® (scan de l'étiquette patient).

Le dernier contrôle est réalisé lors de la dispensation avec une vérification de la cohérence entre le bon de livraison et l'étiquette patient.

C. Impact de Drugcam® dans la maitrise de risque : quelles sont les évolutions depuis 2015

Initialement le choix de la méthode de contrôle avait été réalisé pour répondre à des défaillances identifiées sur le processus de préparation en 2015. Une comparaison des trois AMDEC réalisées sur les années 2015,2018 et 2021, a permis d'étudier l'impact de DC sur les enjeux de sécurisation et d'identifier les limites de l'outil après trois années d'utilisation.

Concernant l'étape de préparation, la comparaison des trois graphiques illustre l'intérêt de cet outil dans la sécurisation de la réalisation de la préparation avec la disparition de deux risques inacceptables : le risque d'erreur d'étiquetage et le risque de préparation non conforme. Néanmoins, une dégradation de deux modes de défaillances apparaît également: le risque d'exposition du personnel et de retard de préparation (*Figure 31*).

***Figure 31**: Evolution de la criticité résiduelle des risques associés au processus de réalisation de la préparation sur les années 2015,2018 et 2021*

Sur les étapes de libération pharmaceutique, une amélioration de l'adressage des préparations aux patients et de la détection des « erreurs de préparation » depuis la mise en place de l'outil ont été observées. La détection d'erreur de préparation passe d'un état inacceptable en 2015 à un état acceptable avec la mise en place de DC®. Cependant l'AMDEC 2021 a permis de réévaluer la cotation de ce risque qui devient alors tolérable sous contrôle avec l'identification de dérives de pratiques. Depuis 2015, deux risques sont apparus « inacceptables » tels que l'exposition du personnel et l'altération de la préparation. Le risque d'altération de la préparation était déjà une problématique soulevée en 2018, mais peu en 2015. L'arrivée de DC® ne permet pas son amélioration, du fait des déviations de pratique émergentes telles que le non-respect des priorités de préparation (*Figure 32*).

***Figure 32**: Evolution de la criticité résiduelle des risques associés au processus de libération pharmaceutique sur les années 2015, 2018 et 2021*

2. Description des anomalies identifiées par Drugcam®

Dans cette seconde phase de l'analyse, une étude des anomalies identifiées sur DC® a été réalisée sur la période du 6 au 31 janvier puis du 1ier au 29 décembre 2020. Un total de 4 316 préparations a été réalisé avec 896 préparations détectées en anomalies par DC® (*Tableau 13*)

Nombre total de préparations réalisées sous DC®	4 316
Nombre de préparations en anomalies visionnées	896
Nombre total d'anomalies (plusieurs anomalies possibles sur une même vidéo)	1037
Nombre de préparations avec erreurs	133
Nombre d'erreurs totales (plusieurs erreurs possibles sur une seule vidéo)	142

Tableau 13: Chiffres concernant la production de janvier et décembre 2020 et nombre d'anomalies/erreurs associées

L'analyse des vidéos a permis d'établir un taux d'anomalie à 24% (1037 anomalies pour 4316 préparations) et un taux d'erreur de 3.3% (142 erreurs identifiées visuellement pour 4316 préparations).

A. Répartition des anomalies en fonction de leur nature et de la source

Une analyse descriptive a permis de définir la répartition des anomalies en fonction de leur nature (erreur, paramétrage, bruit de fond, mésusage, mauvaise détection) et en fonction de l'objet apparaissant en « anomalie » (flacon, seringue, conditionnement d'administration, solvant, étiquette patient) (*Figure 33*).

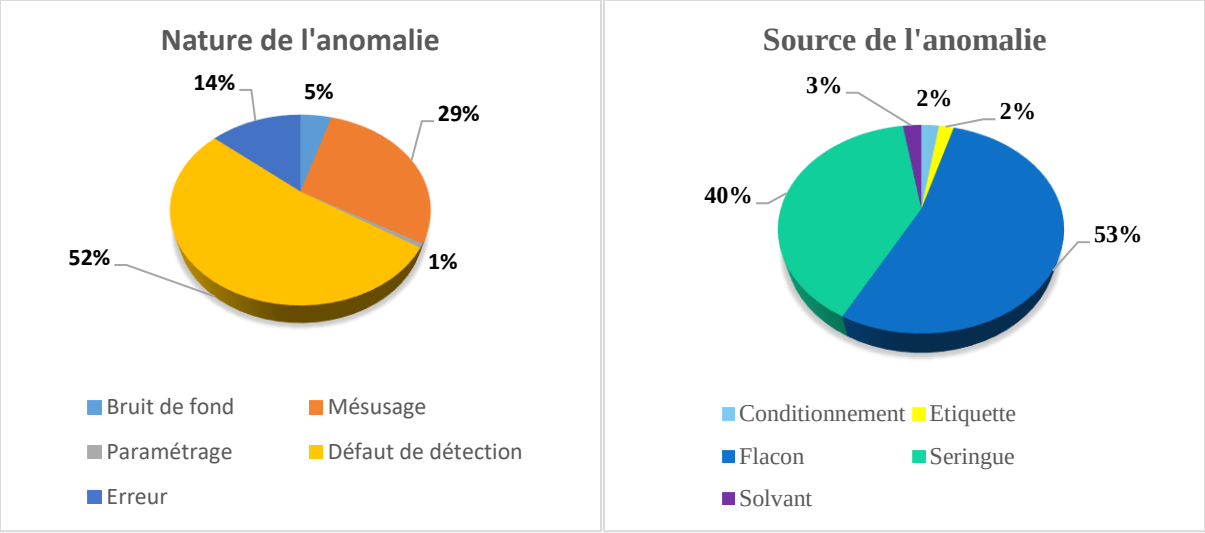


Figure 33: Répartition des anomalies en fonction de leur nature et de la source de l'anomalie

L'anomalie prépondérante retrouvée est le défaut de détection correspondant à 52% des anomalies (540/1037). L'analyse des vidéos a permis d'identifier des défauts de reconnaissance récurrents de flacons pour cinq molécules: le pémétrexed, l'irinotecan, la gemcitabine, le cetuximab, et le cyclophosphamide. La méthode de reconnaissance pour ces molécules est commune et fait

intervenir la reconnaissance par l'étiquette de présentation du flacon du fait de l'absence de code-barres.

Les seringues sont la deuxième cause de défaut de détection. En effet 47% des anomalies concernant les seringues sont liées à des mauvaises détections (195 /413). Les problèmes de reconnaissance sont majoritaires sur les seringues de 1mL puis de 50mL. (*Tableau 14*)

Seringue utilisée	1mL	2mL	3mL	5mL	10mL	20mL	30mL	50mL	Total
Erreur	**1**	**1**	**0**	**1**	**25**	**8**	**11**	**70**	**117**
Défaut de détection	**66**	**2**	**6**	**4**	**24**	**18**	**23**	**52**	**195**
Mésusage	**9**	**0**	**3**	**1**	**22**	**5**	**3**	**51**	**94**
Paramétrage	**0**	**3**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3**
Total	**76**	**6**	**9**	**6**	**71**	**31**	**37**	**173**	**409**

Tableau 14 : Répartition des anomalies de volume en fonction du type de seringue utilisée (hors bruit de fond)

Le mésusage est la seconde anomalie la plus fréquente représentant 29% des anomalies (300/1037). Trois situations de mésusage sont rencontrées :

- Utilisation non adaptée du portoir pour l'activation de la caméra B de reconnaissance de petits objets
- Utilisation du socle de présentation comme support pour réaliser la purge de la poche : mise en anomalie de l'étape suivante de présentation du flacon
- Choix erroné de la méthode de présentation du flacon ou de la seringue

La troisième anomalie la plus fréquente est l'erreur de préparation avec 142 erreurs sur 1037 anomalies identifiées (14%) et un taux d'erreur calculé à 3.3% (142 erreurs sur un total de 4316 préparations). L'analyse des erreurs sera détaillée dans la partie (2C). Trois anomalies sont liées à un défaut de paramétrage et concerne la seringue de 2mL qui n'est pas paramétrée dans la banque de données « seringues » par EUREKAM®.

B. Indexations manuelles et issues des anomalies

Les anomalies ont été réparties en fonction de leurs issues automatiques ou manuelles (*Figure 34*).

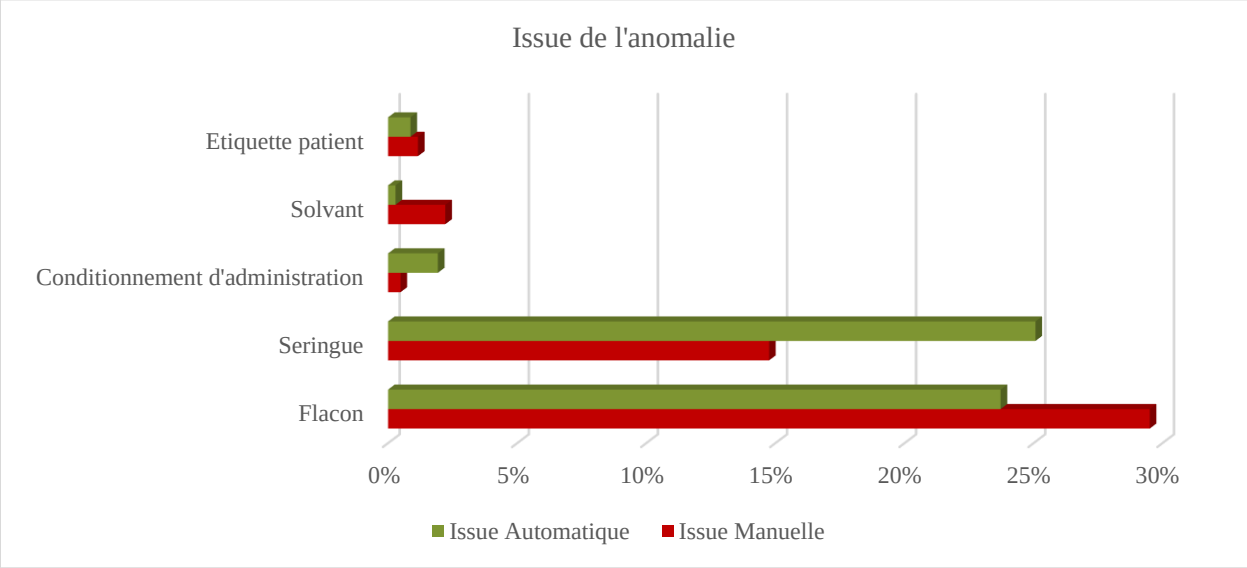


Figure 34: Issues des anomalies

L'étape de correction suivant la détection d'une anomalie implique dans 52% des cas une issue automatique sécurisant ainsi l'étape de reconnaissance (538/1037 anomalies totales). Cette issue est suivie de près pa

L'issue manuelle apparait majoritaire pour les flacons (30 % vs 24% en automatique) et les solvants (2% vs 0% en automatique) s'expliquant par des difficultés de reconnaissance avec l'absence ou le manque de lisibilité des codes-barres. Même si une étape de correction est entreprise en présentant de nouveau le flacon, dans la majorité des cas, les flacons devront être indexés manuellement.

L'issue automatique apparait majoritaire pour les seringues avec une étape de correction reconnue par le module Assist de DC® (25% vs 15% manuelles). Cette observation s'explique par le fait que les anomalies liées aux seringues sont majoritairement liées à des mauvais placements de la seringue sur le socle rendant les graduations peu visibles et que le repositionnement suffit à la reconnaissance. Les erreurs de volume concernant les seringues correspondant à 28% des anomalies (117 / 413). Lorsque cette erreur de volume est corrigée, l'étape de correction est, dans la majorité des cas, reconnue automatiquement.

Les anomalies correspondantes aux étiquettes patients sont, principalement, des erreurs liées à des oublis de présentation de l'étiquette (62%). En effet c'est lorsque DC® bloque la clôture de la préparation et surtout le début de la préparation suivante que le préparateur se rend compte de l'oubli, l'obligeant à indexer manuelle pour débloquer la situation.

C. Répartition des erreurs

L'analyse des vidéos a permis d'étudier la répartition des erreurs en fonction de leur nature (*Figure 35*). La majorité des erreurs concerne des erreurs de prélèvement de volume qui

représentent 51% des erreurs (73/142). Selon la pharmacopée européenne une marge de +/- 10% par rapport à la dose cible est un critère de qualité acceptable pour une chimiothérapie(122). Du point de vue clinique, il n'existe pas de réglementation concernant la précision des doses de chimiothérapies mais la tolérance de 5% est considérée comme acceptable(123). Dans l'analyse des vidéos 41% des seringues sont présentées avec une erreur de volume considérée comme significative (>5%).

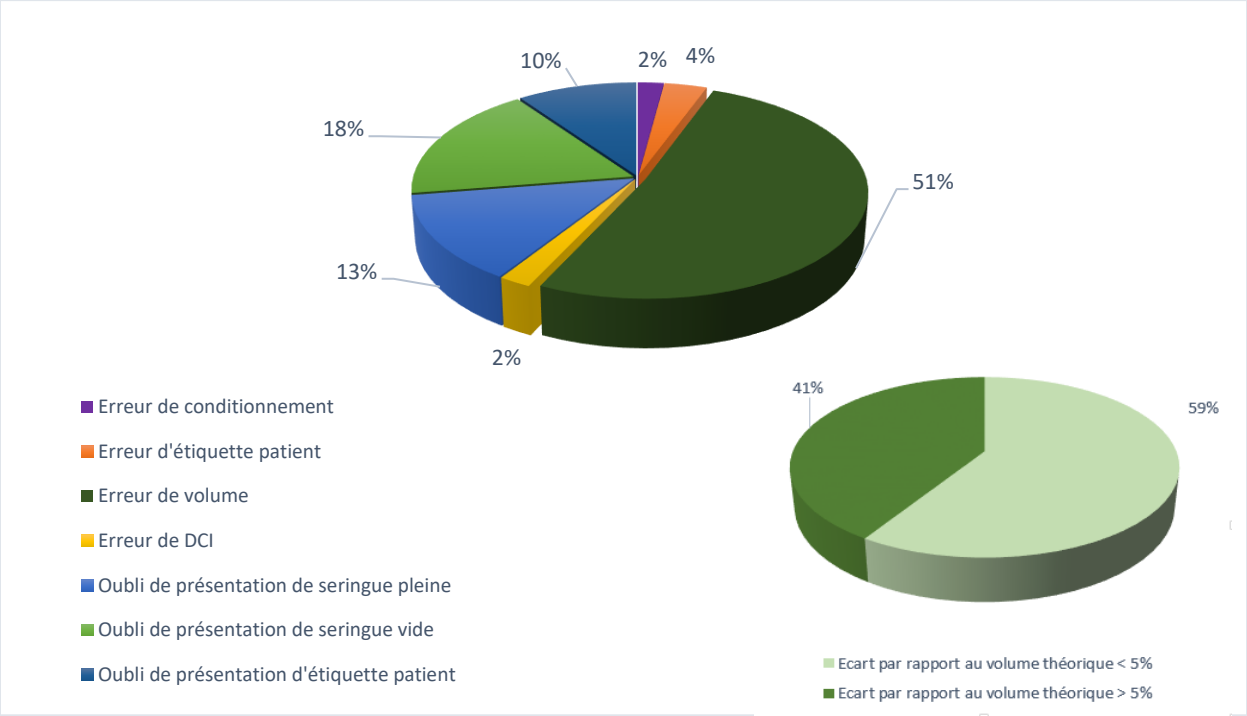


***Figure 35:** Répartition des erreurs en fonction de leur nature*

La majorité des erreurs de prélèvement concernent les seringues de 50mL puis de 10mL (*Tableau 15*).

Volume de la seringue	1mL	2mL	3mL	5mL	10mL	20mL	30mL	50mL	Total
Ecart < 5%	**0**	**0**	**0**	**0**	**16**	**2**	**5**	**20**	**43**
Ecart > 5%	**1**	**0**	**0**	**0**	**4**	**2**	**1**	**22**	**30**
Total	**1**	**0**	**0**	**0**	**20**	**4**	**6**	**42**	**73**

***Tableau 15:** Répartition des erreurs en fonction de l'écart par rapport au volume théorique et du volume de la seringue utilisée*

L'omission de présentation d'une étape prévue par DC Assist® correspond à 41% des erreurs (58/142). Trois types d'oublis ont été observés :

- L'oubli de présentation de la seringue pleine attestant du volume prélevé
- L'oubli de présentation de la seringue vide attestant de l'injection dans la poche
- L'oubli de présentation de l'étiquette patient en fin de préparation pour clôturer la préparation

La majorité des oublis (18%) correspond à des oublis de présentation de seringues vides qui surviennent lorsque la seringue est jetée avant la présentation à DC®. L'oubli de présentation de seringue pleine est aussi rencontré lorsque l'injection du volume dans la poche est réalisée avant la présentation à DC® et représente 13% des erreurs.

Les erreurs de présentation d'une DCI erronée (3/142 erreurs), d'une étiquette patient ne correspondant pas à la préparation (5/142 erreurs) et d'un mauvais conditionnement d'administration (3/142 erreurs) correspondent aux erreurs les moins fréquentes 8%.

Ainsi par cette analyse, la diversité des anomalies rencontrées illustre des causes probables de nouveaux risques émergents discutés, au préalable, dans l'analyse de risque. Afin de compléter cette analyse, d'autres unités utilisant DC® ont été questionnées afin d'évaluer l'impact organisationnel de l'outil sur leur service.

3. Analyse des réponses au questionnaire des centres utilisateurs de Drugcam®

A. Présentation des unités

Sur les 44 centres de préparation français publics/privés équipés en production par DC® sollicités, 20 résultats de questionnaires ont été analysés. Plusieurs profils de centres se différencient en fonction de 3 critères (*Figure 36*) :

- Le taux de production annuel avec une production plus ou moins conséquente (moins de 20 000 préparations, entre 20 000 et 35 000 préparations, plus de 35 000 préparations)
- De l'ancienneté vis-à-vis de l'utilisation de l'outil (inférieur ou égal à 1 an, entre 1 an et 3 ans, supérieur à 3 ans)
- Le pourcentage de préparations réalisées sous DC (taux de production)

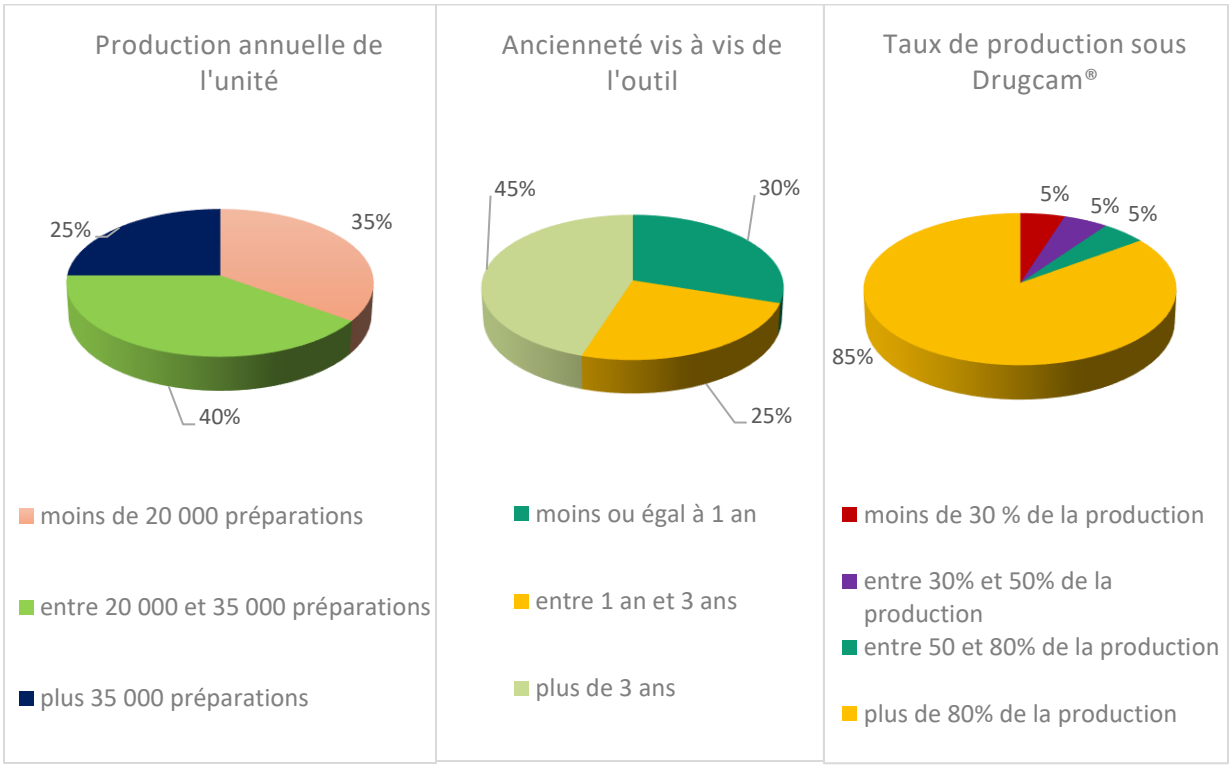


***Figure 36**: Répartition des centres en fonction de leur production annuelle, de l'ancienneté vis à vis de l'outil et du taux de production réalisée sous DC®*

Des profils très variés ont été retrouvés concernant le taux de production annuel et l'ancienneté vis-à-vis de DC®. Pour 45% des centres, l'installation de DC® date de plus de 3 ans. Pour 85 % des centres, plus de 80% de la production est réalisée sous DC®, cependant 4 types de préparations ne sont pas réalisées sous DC®:

- Les seringues multiples (exemple azacitidine)
- Les modes opératoires complexes (exemple cetuximab)
- Les essais cliniques et ATU
- Les produits colorés du fait de lectures compliquées par DC Assist® (exemple doxorubicine)

Un des centres pour lequel le taux de production sous DC® est inférieur à 30% utilise une autre méthode de contrôle de manière prioritaire et utilise DC® pour les molécules non compatibles avec la méthode analytique (anticorps monoclonaux).

Parmi les 20 centres, 6 centres n'utilisent pas DC® pour le contrôle des essais cliniques et ATU nominatives afin d'éviter la gestion d'IM obligatoires pour ce type de préparation difficilement identifiables.

B. Evaluation des pratiques en routine

a. *Drugcam Assist® : l'indexation manuelle (IM)*

L'appréciation de l'utilisation quotidienne de l'IM est difficilement évaluable pour certains centres : en effet deux centres n'arrivent pas à l'évaluer et un centre ne l'emploie pas. Pour 50% des centres, l'IM est présente sur moins de 10% des préparations quotidiennes réalisées et elle concerne :

- L'oubli de présentation d'une étape prévue dans le scénario
- Une difficulté de reconnaissance de flacons, conditionnement d'administration, solvant de reconstitution et seringues de petits volumes (1mL)
- Les molécules colorées
- Les éléments non paramétrables dans DC® : flacons essais cliniques et ATU, protocoles complexes, conditionnement d'administration (infuseur, poche vide, cassette)
- L'ajout ou la suppression d'un flacon : mauvaise gestion des reliquats

Pour deux centres, l'IM est utilisée sur l'ensemble des préparations afin de vérifier le montage, la purge et le clampage de la tubulure non prévus par DC Assist®.

b. *Drugcam Control® : l'étape de libération pharmaceutique et de levée de doute*

La libération pharmaceutique est centre-dépendant, elle est paramétrable selon l'organisation souhaitée. En effet l'analyse des réponses a permis l'identification de trois organisations différentes :

- Pour 70% des centres la libération est effectuée par un pharmacien ou un interne
- Pour 20% des centres la libération fait intervenir deux opérateurs : le préparateur renseigne l'issue de l'anomalie (correcte ou incorrecte), la préparation passe donc à l'état « libérable » pour une libération finale par le pharmacien
- Pour 10% des centres la libération est effectuée intégralement par un préparateur

L'étape de libération peut parfois être complexe et nécessiter une mise en place d'une levée de doute dont la méthode sera dépendante de l'anomalie observée. Si l'anomalie est facilement isolée et identifiée, la levée de doute est réalisée en regardant l'étape en anomalie. Si, au contraire, la préparation comprend un très grand nombre d'indexations manuelles ou si le préparateur rapporte des doutes sur une étape, la vidéo est vérifiée entièrement pour 55% des centres tandis que les autres centres visualisent la séquence vidéo en question. Les unités questionnées rapportent 4 méthodes complémentaires à DC® pour confirmer une levée de doute :

- Vérification des reliquats en fin de préparation
- Contrôle analytique en cas de doute (par contrôle spectrophotométrique et libération qu'en cas de résultat conforme)

- Questionnement le préparateur sur la préparation
- Visualisation de la vidéo par une deuxième personne

C. La gestion des risques

La deuxième thématique du questionnaire a permis d'évaluer l'outil dans l'analyse de risque de chaque unité. Le premier point qui a été abordé est la répartition des anomalies selon leur fréquence. Pour 50% des centres le défaut de détection est l'anomalie la plus fréquente, suivie par le mésusage (*Figure 37*)

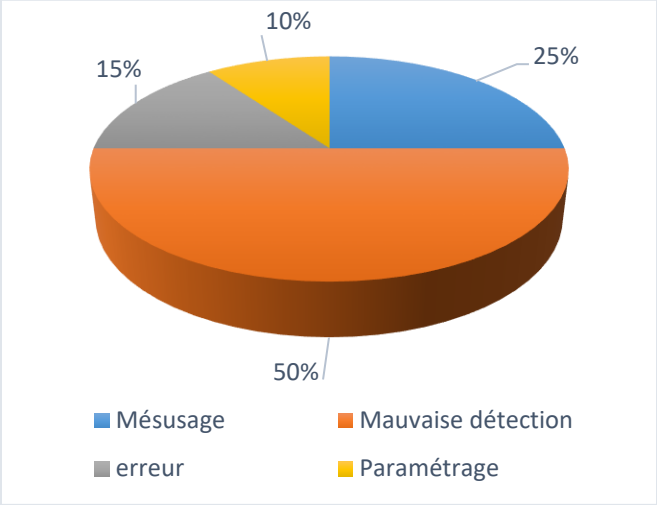


***Figure 37**: Estimation par les centres de l'anomalie rencontrée la plus fréquemment*

Pour 60% des unités, la fréquence de survenue d'erreur de préparation a été estimée inférieure à une erreur par jour et concernent principalement des erreurs de volume, puis viennent ensuite les oublis de présentation seringues pleines/vides ou étiquette patient (*Figure 38*).

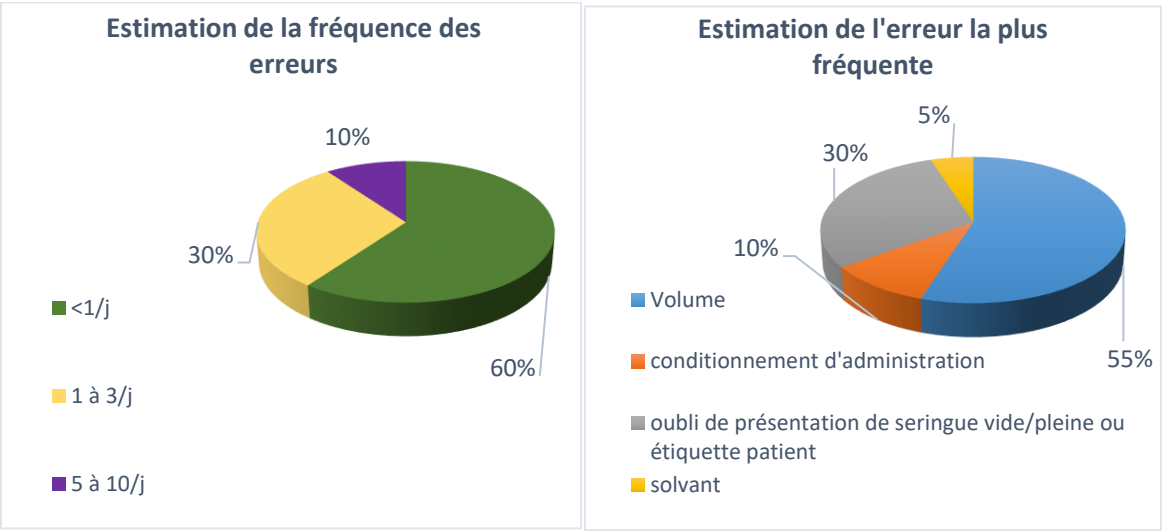


***Figure 38**: Estimation de la fréquence de survenue d'erreurs de préparation et de l'erreur la plus fréquemment rencontrée*

Pour les 40% des unités les erreurs sont estimées plus fréquentes (variant de 2 à 10/j). Le nombre d'erreurs journalières semble corrélé aux taux de production des unités. Ainsi les centres de plus de 33 000 préparations annuelles révèlent une fréquence de 5 à 10 erreurs/jours.

Le tableau 15 synthétise les réponses apportées par les différents centres concernant la maitrise des risques et les menaces identifiées depuis l'utilisation de DC® (*Tableau 16*).

Maitrise des risques par l'outil	**Menaces identifiées**
- Sécurisation du circuit de préparation : contrôle DCI, solvant, conditionnement d'administration, volumes, reconstitution des flacons, identité patient, volumes d'ajustement des poches - Traçabilité : intérêt pour les essais cliniques ou pour les CREX - Libération à postériori : fluidité dans la production sans interruption de tache préparateur - Harmonisation des pratiques de manipulation entre préparateurs - Fiabilité de l'outil avec une réponse constante dans le temps (non dépendant de facteurs humains) - Financier : pas de préparation réalisée en double, contrôle « in process » moins de risque de préparation non conforme jetée	- Oubli de présentation de seringues - Non homogénéisation de la préparation - Absence de contrôle des tubulures, perfuseurs, filtres, montage et de la purge - Perte de l'analyse critique des préparateurs par automatisation des taches, excès de confiance en l'outil, diminution de l'attention - Utilisation de l'IM et levée de verrous avec retour à l'autonomie - Risque d'erreur non planifiée par le scénario - Impact du mauvais paramétrage dans DC® et logiciel de prescription associé - Etape de « reprise de préparation »: perte d'information pendant l'interruption de la vidéo. - Risque de contournement du système avec l'apparition de déviations de pratique et non-respect du scénario

Tableau 16 : Synthèse des réponses du questionnaire concernant la maitrise des risques par DC® et l'émergence de nouveaux risques

IV. Interprétation

Le processus de production des chimiothérapies injectables est un processus comprenant une succession d'étapes à risque incitant la mise en place d'analyse de risque régulière. L'analyse de risque réalisée dans cette étude par trois approches différentes permet de faire un bilan de l'impact de DC® en termes de maitrise de risque et de nouveaux risques identifiés.

AMDEC 2015, AMDEC 2018, AMDEC 2021

Après trois ans d'expérience, l'étude montre que DC® sécurise l'étape de préparation en diminuant le nombre d'erreurs de préparation. En effet il participe à la prévention des erreurs médicamenteuses en agissant sur 4 items de la règle des 5B (Bon patient, Bon médicament, Bonne dose et Bonne voie) mise en place par l'HAS pour sécuriser la prise en charge des patients(89). La supervision des étapes dites à risques est assurée avec une réponse constante et fiable du contrôle en limitant l'impact des facteurs humains. Le contrôle sous DC® permet d'assurer un double contrôle sans mobilisation de personnel ce qui apporte une fluidité dans la production avec une diminution des interruptions de tache initialement présentes lors du double contrôle visuel. L'enregistrement des vidéos ainsi que des décisions, apporte un réel atout médicolégal et de traçabilité notamment pour les essais cliniques. Les préparations peuvent être visionnées à posteriori et peuvent servir pour l'identification des causes de survenue d'erreurs de préparation.

La comparaison de l'AMDEC 2015 et 2021 montre que DC® répond aux objectifs initiaux en agissant sur les 4 modes de défaillance critiques identifiées. Depuis la mise en place de DC®, il est observé une diminution des risques critiques tels que les inversions de DCI lors de la préparation du plateau, les préparations non conformes, les erreurs d'étiquetage lors de la fabrication et les défauts de détection d'erreur de préparation en libération. L'AMDEC de 2018, montre que les nouveaux risques amenés par l'outil n'avaient pas été identifiées, probablement par l'absence de recul du fait de l'utilisation récente. L'analyse de l'AMDEC 2021 identifie de nouveaux risques comme l'absence de connaissance sur l'exposition du personnel suite aux modifications de pratique avec DC® et l'émergence de déviations de pratique qui peuvent avoir des répercussions sur plusieurs étapes du processus comme la préparation de plateaux, la fabrication, et la libération pharmaceutique.

Il est important de noter que DC® permet d'objectiver la fréquence des risques qui étaient peu ou pas connus avant sa mise en place mais pourtant présents. En effet avec l'outil, les erreurs deviennent mesurables et quantifiables.

L'INDEXATION MANUELLE

Dans cette étude, la première situation à risque qui a été identifiée est l'utilisation de l'IM. Les IM peuvent avoir de multiples origines comme un défaut de paramétrage d'un élément (changement de marché, produit d'importation, dépannage), un mésusage lié à des déviations de pratique (mauvaise gestion des reliquats, non-respect du scénario), éléments mal reconnus (absence de

codes-barres pour l'identification ou changement de l'apparence de l'étiquetage d'un produit par le fournisseur) et l'impossibilité de paramétrage pour des préparations dont le scénario DC Assist® n'est pas adapté. La majorité des IM est liée à des défauts de reconnaissance de l'objet présenté du fait de l'absence de codes-barres pour l'identification. En effet même si une reconnaissance de l'étiquette de spécialité est possible pour les flacons, cette reconnaissance reste moins performante que par codes-barres. Aux USA le code national anti-drogue NDC est obligatoire sur chaque conditionnement primaire des anticancéreux(124). En France, seule la sérialisation sur le conditionnement secondaire est obligatoire(125). Une étude réalisée par La Rochelle montre que seulement 15% des conditionnements primaires comportent des codes-barres dont le format peut être identifié par DC® auquel s'ajoute les problèmes de rupture de stock avec des importations de flacons présentant des pictogrammes différents des pictogrammes français(126).

La gestion de l'IM est centre dépendant avec des unités excluant des préparations particulières sous DC® pour éviter de complexifier la libération et de devoir réaliser une levée de doute. En effet l'étape de libération pharmaceutique représente la dernière étape, avec la libération physique, lors de laquelle les erreurs de préparation peuvent être détectées. Il est important de rappeler que DC® ne peut contrôler que ce qui est planifié dans le scénario par Assist®. Par exemple, lorsque les préparations ne sont pas réalisées dans l'ordre et que la gestion des reliquats n'est pas optimale, l'ajout d'un flacon non prévu dans le scénario est possible. Si lors de la préparation, ce flacon n'a pas été indexé manuellement, aucune vérification de la DCI n'aura lieu lors de libération pharmaceutique. Cette erreur est donc difficilement détectable d'où l'importance de mettre en place une méthode de levée de doute adaptée pour chaque situation à risque (visualisation partielle ou totale de la vidéo). Cependant elle devient plus complexe quand une présentation d'un volume a été oubliée, en effet la résolution de l'image sous DC Control® est fortement dégradée pour permettre son stockage par compression ce qui entraine une faible capacité de lecture des volumes. Les graduations restent visibles si la gestuelle du préparateur ne les masque pas. Les erreurs concernant les oublis restent relativement fréquentes associant une levée de verrou et une libération complexe. Actuellement l'oubli de présentation d'une étape est géré par la présentation d'une étiquette « seringue pleine non flashée » ou « seringue vide non flashée » ou « étiquette patient non flashée » (*Annexe 4*) pour avertir d'une vérification obligatoire en libération.

Une libération complexe peut être à l'origine de conclure à tort sur une étape de préparation difficilement vérifiable d'où l'importance de mettre en place des conduites à tenir. La résolution de l'image de la caméra de scène pourrait être améliorée par l'éditeur pour faciliter l'interprétation des images de la vidéo en cas d'oublis. Actuellement la compression de la vidéo après préparation pour l'archivage détériore l'image, et donc une compression de la vidéo plus tardive (après libération) rendrait la libération plus simple.

En vue de normaliser la gestion des anomalies, de les suivre, d'identifier les risques associés, les dérives de pratique et le besoin de formation, une des mesures correctives à apporter est la mise en

place d'une banque d'erreurs. L'idée serait de constituer une banque de vidéos comportant des erreurs de préparation afin d'apprendre à identifier les situations à risques au cours de la libération.

MESUSAGE DE L'OUTIL

L'analyse de risque identifie 3 grandes déviations de pratique à l'origine de situations à risques (défaut de contrôle des plateaux, défaut de contrôle des fiches de fabrication, défaut de priorisation de la production). Une diminution de l'utilisation des fiches de fabrication et de leur affichage est rapportée en lien avec la dématérialisation de la fiche de fabrication sur DC®. La fiche de fabrication sur DC® contient toutes les informations nécessaires, mais l'absence de l'utilisation de la priorisation sur DC® associée à la diminution de l'utilisation des fiches de fabrication papier indiquant les ordres de priorité, induit des retards de préparation. En effet actuellement l'option de priorisation sur DC® n'est pas utilisée puisque cela rajoute une mission chronophage pour les préparateurs des plateaux. La perte de la priorité de production induit une dégradation de la gestion des reliquats, observation partagée par une grande partie des utilisateurs de DC®. La traçabilité des numéros de lot s'est dégradée depuis l'utilisation de l'outil, en effet même si DC® indique le numéro de lot lors du contrôle du flacon, celui-ci n'est pas discriminant en cas de mauvais numéro de lot présenté. La perte d'information concernant les numéros de lot est en partie liée à une diminution de la vérification des plateaux avant la réalisation de la préparation.

Le contournement de l'outil conduit à l'émergence de nouveaux risques tels que le risque de détérioration de la préparation, de retard de préparation, et d'erreurs de préparation. En raison de la criticité inacceptable de ces risques les mesures correctives à appliquer passent par un travail sur les bonnes pratiques de contrôle et des supports associés (affichage de fiche de fabrication et contrôle des plateaux), et la mise en place de mini-audits réalisés par les préparateurs sur leurs pratiques. Un groupe de travail avec l'équipe a été constitué sur cette thématique avec comme objectif de comprendre les origines des mésusages par la simulation avec des mises en situation de cas concrets afin d'évaluer les actions correctives à mettre en place.

L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

L'exposition du personnel est difficilement quantifiable du fait de l'inexistence de matériel analytique approprié dans les unités et par la non-connaissance des valeurs biologiques d'interprétation (VBI) de référence permettant l'interprétation des résultats biologiques(127). Il a été montré par plusieurs études que les lieux de travail où les cytotoxiques sont manipulés sont contaminés par ces médicaments (69,128–130). Une étude sur la contamination environnementale réalisée par le CHD Vendée en 2018 montre que le personnel travaillant dans une unité de pharmacotechnie est exposé à ce risque en réalisant des prélèvements de surface en isolateur, en salle de préparation et dans le sas de décontamination servant à la réception du matériel et flacons. Des traces de cytotoxiques sont retrouvées majoritairement en isolateurs sur les gants, manchettes, et sas de sortie avec 25% des prélèvements ayant des concentrations au-delà de la LDQH (limite de quantification haute : présence d'au moins un des quinze cytotoxiques recherchés dont la

concentration est supérieure à 1000 pg/compresse jusqu'à plus de 10^6 pg/compresse). Des concentrations plus faibles de cytotoxiques (de l'ordre de 100 à 1000pg/compresse) sont retrouvées en salle de préparation sur les poches, suremballages, paillasse de libération, souris, claviers et téléphones(72) (*Annexe 5*). Même si des cytotoxiques ont été détectés sur des prélèvements de surface, des concentrations de cytotoxiques sont retrouvées indétectables dans les urines du personnel comme confirme des études canadiennes(131).

Il semble primordial, lors d'un changement de pratique impactant l'organisation de l'unité, de réévaluer ce risque et de le suivre dans le temps. En effet DC® en apportant du nouveau matériel et modifiant les pratiques de manipulation peut modifier la criticité du risque, évalué comme inacceptable car les actions de maitrise sont jugées insuffisantes. L'action corrective à mettre en place consiste à réaliser des prélèvements de surface une fois par an dans l'unité. S'ajoutent des mesures préventives appliquées quotidiennement telles que la gestion du matériel DC® (nettoyage socle, souris etc.), le nettoyage régulier du plan de travail, le changement régulier de champs et l'utilisation de compresses afin de limiter la contamination chimique de l'enceinte.

ANOMALIE ET ERREUR DE PREPARATION

L'anomalie la plus fréquemment rencontrée est la mauvaise détection d'un objet par DC® suivie par le mésusage, observations partagées par les unités questionnées. Viennent ensuite les erreurs de préparation avec un taux d'erreur déterminé par l'analyse des vidéos de 3.3%(soit 4 erreurs par jour en prenant une moyenne de 134 préparations réalisées sur l'année 2020) compatible avec les données retrouvées dans la littérature (84,95) mais supérieure par rapport à l'estimation moyenne faite par les autres unités. Ces erreurs sont plus particulièrement présentent sur des seringues de 50mL et de 10mL déjà démontrées auparavant(92) représentant pour la majorité, des écarts de volume non significatifs inférieurs à 5%.

Les erreurs de volume et les oublis de présentation seringue pleine/vide peuvent s'expliquer en partie par une diminution de l'attention en lien avec la relation complexe qui lie l'homme à la machine. En effet un excès de confiance envers DC® est également mis en évidence par les unités interrogées. En supposant que l'outil détectera forcément une probable erreur, certaines étapes de contrôles ne sont plus réalisées correctement notamment lors de la préparation du plateau (oublis de matériel, matériel erroné avec perte de la traçabilité de lot). La notion de confiance envers un assistant artificiel est connue « les hommes font d'avantage confiance en la machine plutôt qu'à l'homme qui est jugé moins digne de confiance »(132). L'automatisation du contrôle met l'opérateur en posture passive conduisant à une perte de l'analyse critique et d'expertise(133). Le phénomène de tunnélisation de l'attention est décrit dans la littérature comme étant une focalisation de l'attention associée à une perte de vue de l'ensemble de la situation(134). La routine de production est propice à cet effet tunnel. En effet, en se focalisant sur les étapes à suivre, le manipulateur voit son discernement se dégrader. Il est donc important d'aménager des temps de contrôle hors DC® par l'opérateur avant la préparation pour maintenir un regard critique. Une humanisation de la machine par l'opérateur peut parfois être observée avec des émotions ou

sentiments (exemple : « il n'est pas en forme aujourd'hui ») qui peuvent être attribués à la machine alors que le problème est tout autre (mauvais paramétrage, mésusage etc.)(135). Cependant l'association de l'homme à la machine dans un contexte de travail est un réel atout et associe la force d'analyse de l'outil avec les capacités de discernement de l'opérateur.

Dans la troisième partie nous nous attarderons plus longuement sur les erreurs et les facteurs favorisants leur survenue par l'analyse des données issues des préparations. Nous chercherons à évaluer la place de DC® comme outil de supervision des erreurs de préparation dans un contexte de performance de l'unité.

TROISIEME PARTIE : IMPACT DE DRUGCAM® COMME OUTIL DE GESTION DE PERFORMANCE

I. Objectifs de l'étude

1. Généralités

A. Notion de performance

L'Association Française de Normalisation (AFNOR) définit la performance comme « une donnée qui mesure l'efficacité et/ou l'efficience de tout ou une partie d'un processus ou d'un système (réel ou simulé), par rapport à une norme, un plan ou un objectif, déterminé dans le cadre d'une stratégie d'entreprise »(136).

L'analyse de la performance prend en compte trois aspects : les objectifs de l'organisation, les attentes des acteurs et le contexte dans laquelle elle se réalise. La performance s'évalue par la mise en place d'indicateurs qualitatifs ou quantitatifs prenant en compte des facteurs internes (liés aux acteurs) et externes (liés aux fluctuations de l'environnement)(137). La performance hospitalière est semblable à celle définit dans le secteur privé puisque le secteur hospitalier est aussi soumis à des contraintes financières, techniques et humaines.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « la performance est la capacité à mobiliser les ressources disponibles pour améliorer la santé de la population, développer la capacité du système de santé à prendre en compte les attentes de la population et de réduire les iniquités de financement du système »(138). Les résultats attendus consistent à :

- Améliorer la santé grâce à la qualité, la sécurité, l'accès à la couverture et l'efficience
- Augmenter la réactivité des services
- Protéger les patients contre les risques sociaux et financiers

Généralement, le mot « performance » sous-entend « performance économique ». Mais la notion de « performance globale » traitée ici s'intéresse à plusieurs dimensions : qualité, l'Hygiène Sécurité Environnement (HSE), humaine, et économique. En effet, compte tenu de la nature du produit fabriqué dans une unité de production de chimiothérapies injectables, la dimension qualité et HSE sont deux axes incontournables qui doivent prendre en compte la dimension humaine(139).

La préparation des cytotoxiques à l'hôpital est une discipline en constante évolution qui doit répondre à des exigences croissantes de qualité, de sécurité, de productivité, et enfin de maîtrise des coûts. Les ressources humaines et matérielles sont limitées et doivent être mobilisées de façon réfléchie pour garantir un haut niveau de performance et de résultats(16)

B. La performance globale et ses sous-catégories

La performance globale d'un service de production de chimiothérapies injectables est la combinaison de plusieurs performances spécifiques :

- La performance individuelle de chaque personne travaillant au sein de l'unité
- La performance des équipements : informatique, isolateur, équipement frigorifique, Drugcam® (DC®) etc.
- La performance organisationnelle

La performance individuelle représente « un ensemble de comportements que l'individu déploie sur différentes périodes pour la réalisation d'objectifs fixés et son habileté dans les tâches ». Puis dans une deuxième temps, elle se réfère à « des comportements que l'organisation valorise et qu'elle attend de ses employés »(140). Ainsi, cette définition indique qu'une personne peut être très performante sur certaines tâches et moins sur d'autres, et que cette performance peut fluctuer au cours du temps. La performance individuelle dépend de plusieurs déterminants psychologiques comme la motivation, la satisfaction, l'implication et les traits de personnalité. La performance individuelle est conditionnée par la formation initiale et donc son habilitation à réaliser des taches qui lui sont confiées. Elle est ensuite assurée dans le temps par des formations continues ou des réhabilitations régulières.

Comparée à la performance individuelle humaine, la performance des équipements est stable dans le temps, reproductible et facilement mesurable. La réalisation régulière de maintenance est nécessaire pour assurer la fiabilité de l'équipement. Selon les bonnes pratiques de préparation ; « une qualification est définie comme une opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correction et donne réellement les résultats attendus »(3). La qualification d'un équipement est divisée en trois étapes : qualification d'installation, qualification opérationnelle et qualification de performance, précédées de la qualification de conception pour l'acquisition d'un équipement. La qualification de performance est définie comme « la vérification documentée que les installations, systèmes et équipement, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit »(3).

C. Le Lean management comme outil de performance : application au système de santé

La méthode Lean est apparue lors de la mise en place du système de production Toyota dans les années 1990. Le Lean management est définit comme « une approche systémique permettant de tendre vers l'excellence opérationnelle ». Il met à contribution tous les acteurs pour éliminer les gaspillages (méthode « juste à temps ») qui réduisent l'efficacité et la performance d'une entreprise, d'une unité de production ou d'un département notamment grâce à la résolution de

problèmes(141). Dès la définition du projet, les objectifs sont adaptés en fonction des attentes et des besoins du client.

Le lean management a commencé à s'implanter dans des hôpitaux français au début des années 2000(142) et notamment dans les services de reconstitution de chimiothérapies injectables(143–145). Ce « lean healthcare », ainsi défini par Graban et al. « constitue une réponse pertinente à l'exigence toujours croissante de qualité, de sécurité et d'efficience des soins dans un contexte où les ressources humaines et matérielles sont limitées »(146,147). Cependant, la méthode de lean management doit s'adapter au domaine d'application en prenant en compte le facteur humain(148).

Le Jidoka signifie en japonais « autonomisation intelligente ». Son principe consiste à « développer des machines et processus capables de détecter les anomalies, d'arrêter la ligne, et de signaler la défaillance à l'opérateur »(139). Aujourd'hui le terme Jidoka s'intéresse aux moyens qu'entreprennent les entreprises pour améliorer la productivité à l'aide des machines, à l'attribution du travail aux hommes et aux machines en fonction de leurs capacités, à l'adaptation des machines au flux de travail de l'homme et à la surveillance de l'interaction Homme-Machine(149).

La maison du Lean Manufacturing est une représentation simplifiée de ce qu'est l'approche Lean sous la forme d'une maison composée de plusieurs blocs regroupant le principe du « juste à temps » et du Jidoka fonctionnant en harmonie. Le but final étant de mieux servir le client pour répondre plus efficacement à ses attentes tout en assurant une qualité du produit fini(150) (*Figure 39*).

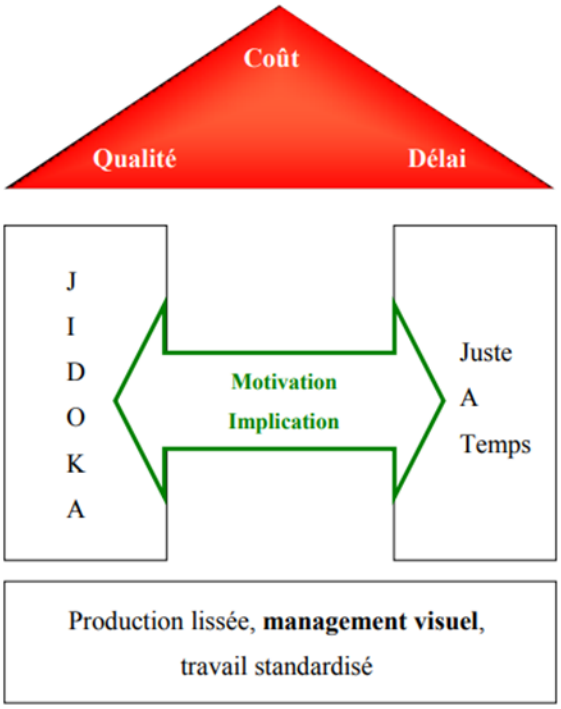


Figure 39: La maison du Lean

D. Indicateurs de performance

La norme FDX50-171 « Indicateurs et tableaux de bord », publiée par l'AFNOR (Association Française de Normalisation), définit un indicateur comme une « information choisie, associée à un critère, destinée à en observer les évolutions à intervalles définis »(151).

Lorsque qu'un indicateur est orienté sur un aspect critique de la performance globale de l'organisation on parle d'indicateur clé de performance ou encore dans le monde anglophone de KPI pour Key Performance Indicator.

Ces indicateurs mesurent et évaluent les résultats suite à des actions menées afin de répondre à des objectifs définis. En effet le choix des indicateurs répond usuellement à l'acronyme SMARTER qui traduit les critères suivants(152)

- Spécifique, pertinent et utile
- Mesurable
- Accessible, atteignable
- Réaliste
- Temporellement défini
- Evaluable
- Ré-évaluable

Ces outils d'aide à la décision peuvent être suivis à l'aide d'un tableau de bord afin d'apprécier l'atteinte des objectifs et décider de la mise en place de plans d'action quand nécessaires. Ils permettront d'analyser l'efficacité d'une décision et des actions correctives mises en place(152).

La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) a rédigé à l'usage des pharmaciens hospitaliers un document relatif aux indicateurs en pharmacie hospitalière. Actuellement dans sa 3ème version (Août 2015)(153), il définit 100 indicateurs couvrant l'ensemble des domaines de la PUI avec 22 indicateurs concernant l'activité « Préparation et contrôle » dont deux sont des indicateurs qualité. Parmi ces indicateurs, peu s'attachent à la performance intrinsèque du processus de cette activité de production.

2. Objectifs de l'étude

Les besoins de production de chimiothérapies injectables au CHD ont connu une nette et rapide augmentation au cours de ces dernières années induisant des remaniements de l'organisation au sein du service. Face à cette augmentation d'activité et pour assurer une qualité adéquate : le service s'adapte en installant DC® comme nouvelle technologie de contrôle « in process ».

La notion d'efficacité intégrant la performance fait intervenir la notion de sécurité : le produit final doit être conforme en termes de qualité et sans risque pour le patient en répondant aux BPP(3).

L'objectif de l'étude a été de mettre au point une méthode de supervision des erreurs de préparation à l'aide de DC® afin d'identifier les facteurs influençant de survenue d'erreurs de préparation à l'aide d'une analyse descriptive et statistique. La démarche consistera ensuite à s'intéresser à d'autres unités de production utilisant DC® concernant la gestion de l'erreur de préparation dans un contexte de performance de l'unité.

Cette étude s'est organisée autour de trois méthodes :

- Analyse descriptive de la base brute extraite de DC® depuis sa mise en place
- Analyse statistique de l'erreur avec visualisation d'un échantillon de vidéos de préparations en anomalies sur 8 semaines de production
- Analyse de l'impact de DC® dans la gestion de l'erreur et de la performance dans d'autres unités de production, à partir des réponses apportées à un questionnaire

II. Matériel et méthode

1. Analyse descriptive à partir de la base brute Drugcam®

Dans un premier temps une analyse descriptive a été réalisée à partir de la base brute extraite de DC®, envoyée sans retraitement par EUREKAM®. Cette base brute a permis d'identifier trois types de préparations (Figure 40):

- Les préparations sans anomalie détectée et sans indexation manuelle (P+)
- Les préparations sans anomalie détectée mais prenant en compte les préparations avec indexations manuelles (P-)
- Les préparations avec anomalies

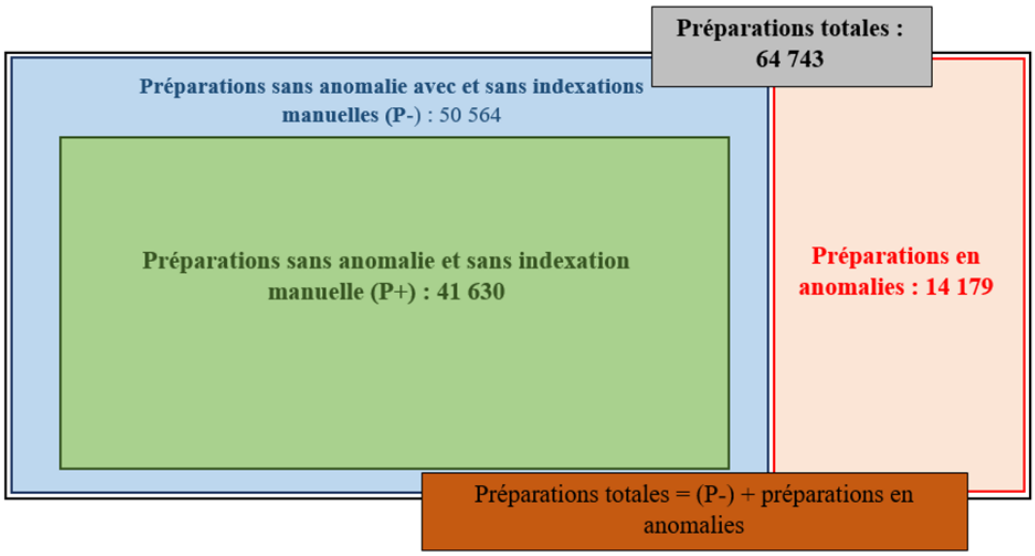


Figure 40: *Les différents types de préparations*

Pour l'étude, six variables directement présentes dans la base de données DC® ont été exploitées (identité préparateur, date de préparation, nature de la molécule, la présence ou l'absence d'IM, le temps de préparation, l'absence ou la présence d'anomalie) et 3 variables ont été rajoutées manuellement à la base (charge de production quotidienne déterminée avec CHIMIO®, l'expérience préparateur exprimée en mois, le type de préparation : préparation sans anomalies et sans IM (P+) et les préparations sans anomalies pouvant comporter des IM (P-)).

La période de l'étude s'étend de fin décembre 2017 à fin décembre 2020 et nous avons décidé d'exploiter 4 variables explicatives pouvant avoir un impact sur la performance de l'unité :

- L'expérience préparateur
- La charge d'activité
- Le temps de préparation
- La nature de la molécule préparée

L'impact de ces variables descriptives sur la survenue d'erreurs de préparation a été étudié par deux approches différentes : une approche en prenant en compte les préparations sans anomalie et sans IM (P+) et une approche en prenant en compte l'ensemble des préparations sans anomalie pouvant contenir une/des IM (P-). La comparaison de ces deux approches a permis de d'étudier l'impact de l'IM en lien avec les 4 variables étudiées.

2. Analyse statistique de l'erreur par visualisation d'un échantillon de vidéos de préparations en anomalies

Après avoir réalisé une analyse descriptive macroscopique de la base brute DC®, une analyse concernant l'erreur de préparation a été réalisée sur un échantillon de vidéos. DC® n'étant pas capable de séparer les erreurs des autres anomalies, le lien entre les anomalies détectées par DC® et les erreurs déterminées visuellement a été exploré. La suite de l'analyse statistique a consisté à identifier des facteurs favorisants d'erreurs de préparation à travers l'étude de 5 variables explicatives.

A partir de l'extraction brute, les vidéos en anomalies sur une période de 8 semaines (du 6 janvier au 31 janvier 2020 et du 1^{ier} décembre au 29 décembre 2020) ont été isolées et visionnées. Les données sur les deux périodes ont été cumulées afin de constituer un échantillon de 4 316 préparations. Au cours de ces deux périodes, les vidéos ont été visualisées par deux personnes différentes, mais en utilisant un même lexique afin de limiter le biais lié à l'interprétation humaine.

Tout comme pour l'analyse de risque, l'analyse statistique ne s'est intéressée qu'aux molécules préparées sous DC® avec exclusion des doubles seringues (azacitidine, epirubicine, doxorubicine), essais cliniques avec IWRS, ATU, et les préparations avec étapes de préparation non prévues par le scénario DC Assist®. L'exclusion de ces molécules a permis de réduire le biais d'interprétation lié à la présence de nombreuses indexations manuelles (IM).

A. Le taux d'anomalie détecté par Drugcam® est-il annonciateur du risque d'erreur ?

Nous cherchons à évaluer s'il existe un lien entre le taux d'erreur de préparation et le taux d'anomalie. Les deux variables testées sont :

- Le nombre d'erreurs déterminées visuellement : erreur de DCI, erreur de volume, erreur de conditionnement d'administration, erreur d'étiquette patient, Oubli de présentation de seringues vides, pleines ou d'étiquette patient en fin de préparation
- Le nombre de préparations en anomalies identifiées par DC®

Etant donné que les deux variables « nombre d'erreurs » et « nombre de préparation en anomalies » sont quantitatives et qu'elles suivent respectivement la loi normale (*Annexe 6*), le test de corrélation qui a été réalisé est le test paramétrique du khi-deux de PEARSON. Les deux hypothèses dans le cadre de ce test sont :

- Hypothèse nulle : les deux variables sont indépendantes, il n'y a pas de corrélation entre le nombre d'erreurs de préparation et le nombre d'anomalies
- Hypothèse alternative : les deux variables sont dépendantes, il y a une corrélation entre le nombre d'erreurs de préparation et le nombre d'anomalies

B. Erreurs et facteurs favorisants

La recherche de facteurs favorisants d'erreurs de préparation a consisté à étudier le lien entre l'erreur de préparation déterminée visuellement et 5 variables explicatives :

- L'expérience préparateur
- La charge d'activité
- Le temps de préparation
- La nature de la molécule
- La présence d'IM dans la préparation

Les différentes catégories permettant de définir l'expérience préparateur (apprentissage, habilité et expert), la charge d'activité (basse, moyenne, élevée) et le temps de préparation (court, normal, long) ont été définies suite à l'analyse descriptive réalisée sur la base brute. Les bornes de classe ont été définies à partir des quartiles après observation des graphiques et pour assurer une répartition des effectifs de manière équitable. L'intervalle interquartile (Q3-Q1) permet de regrouper 50% des observations et de faire abstraction de l'étendue des effectifs (valeurs extrêmes) (*Annexe 7*).

Des tests du Khi-deux ont été réalisés pour tester la dépendance de la variable qualitative principale (présence ou absence d'erreur dans la préparation) avec les 4 variables qualitatives explicatives (effectifs attendus calculés supérieurs à 5).

3. Analyse de l'impact de Drugcam® dans la gestion de la performance dans d'autres unités de production

Un questionnaire GOOGLE forms® a été envoyé à 44 centres pour évaluer l'impact de DC® dans le management de la performance. Le premier sujet abordé est l'habilitation et le suivi d'habilitation en développant 4 items *(Annexe 4)* :

- Les parcours de formation initial et continu pour les préparateurs sur DC Assist®
- Le parcours de formation pour les pharmaciens/internes/préparateurs sur DC Control®
- L'impact de l'expérience sur le taux d'erreur
- Les déviations de pratique apparues au fil du temps et les moyens de maitrise en place

Le second sujet abordé est le délai de mise à disposition des préparations depuis la mise en place de DC®.

L'objectif de ce questionnaire est d'étendre notre étude à d'autres unités utilisant DC® afin d'observer une possible superposabilité des problématiques identifiées dans notre unité. Afin de limiter le biais d'interprétation, des informations complémentaires ont été demandées aux centres quand des doutes sur les réponses persistaient.

III. Résultats

1. Analyse descriptive à partir de la base brute Drugcam®

La base de données brute DC® contient 64 743 préparations au total. La répartition des préparations sans anomalie est reportée dans le tableau ci-dessous en fonction de la présence (P-) ou de l'absence d'indexation(s) manuelle(s) dans la préparation (P+) (*Tableau 17*) :

Préparations sans anomalie et sans IM (P+)	Préparations sans anomalie mais contenant une/des IM	Total de préparations sans anomalie (P-)
41 630	8 934	50 564

***Tableau 17**: Répartition des préparations sans anomalie sur la base brute DC®*

A. Impact de l'expérience préparateur

La première analyse consiste à évaluer la répartition des préparations sans anomalie et sans IM (P+) et les préparations sans anomalie mais pouvant présenter une/des IM (P-) en fonction de l'expérience du préparateur exprimée en mois (*Figure 41*) :

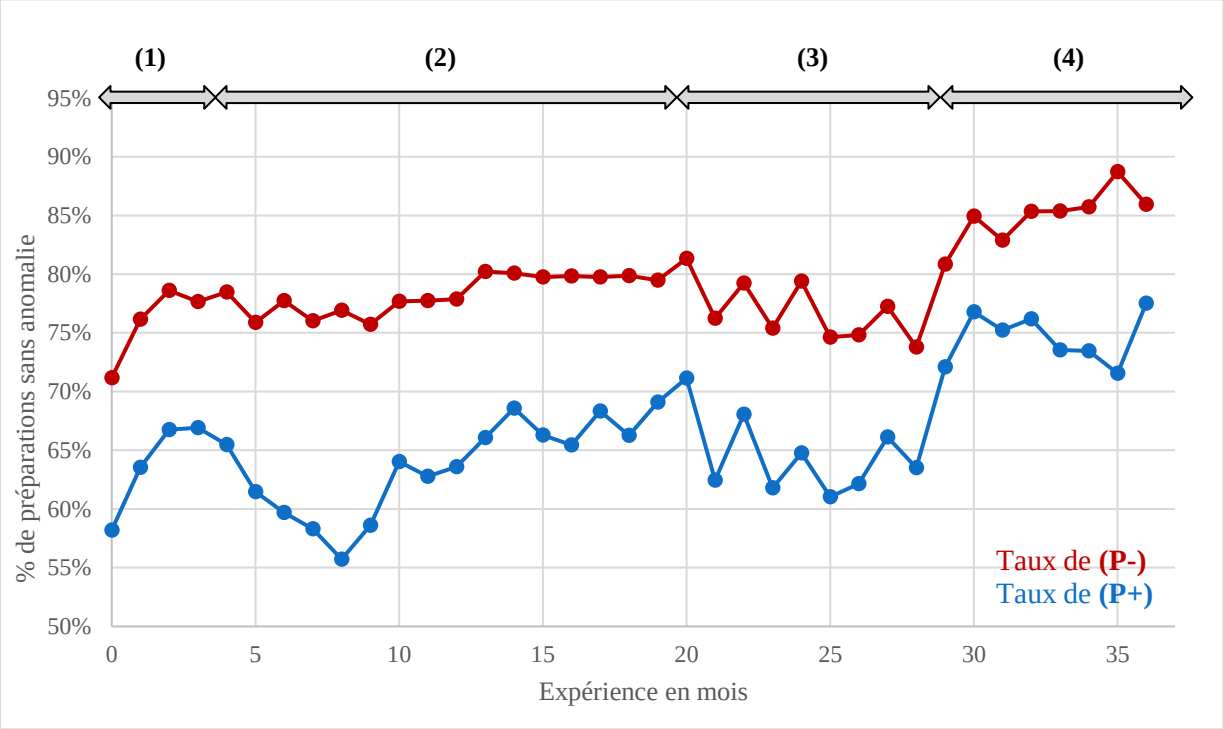


***Figure 41**: Impact de l'expérience préparateur sur l'évolution du taux de préparations sans anomalie (P+) et (P-)*

Le graphique permet de distinguer 4 périodes différentes :

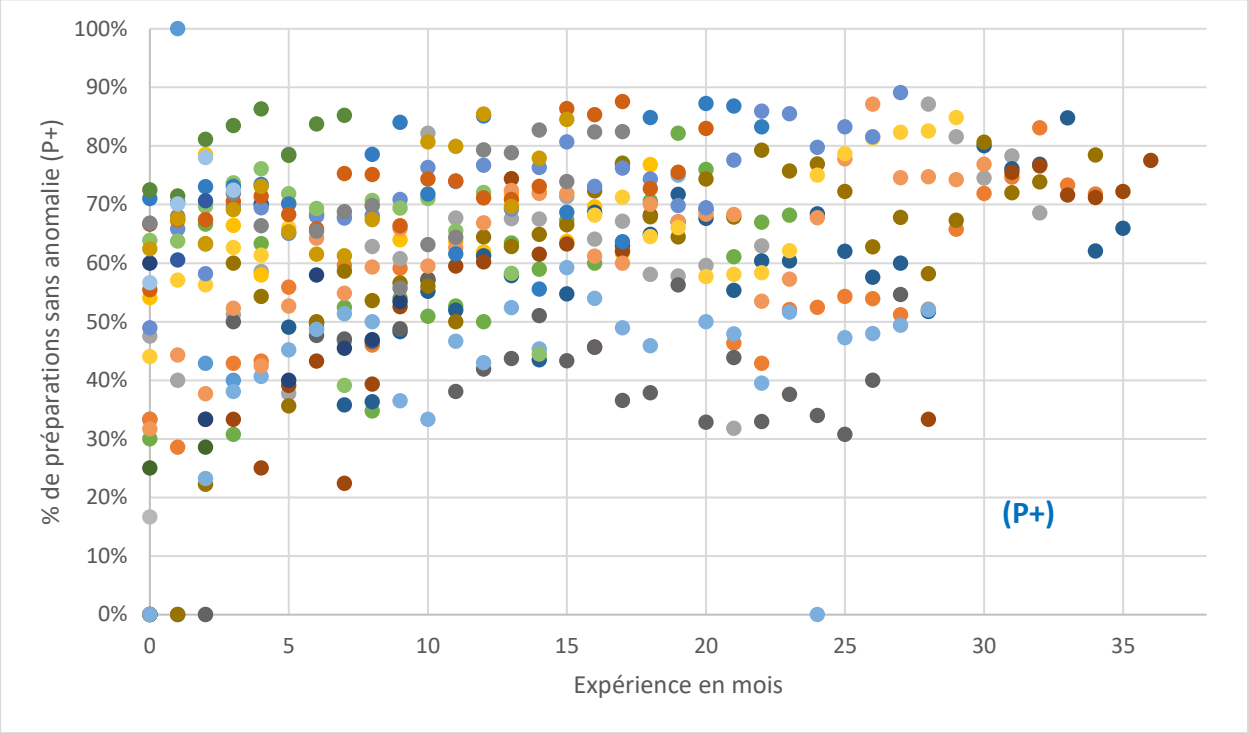
- Entre 0 et 4 mois d'expérience **(1)**: une croissance rapide du taux de préparations sans anomalie passant de 58% à 66% pour les (P+) et de 70.5% à 79% pour les (P-)
- Entre 4 mois et 20 mois d'expérience **(2)** : de nombreuses variations concernant les (P+) et une stabilité concernant les (P-) avec un taux moyen d'anomalie autour de 80%
- Entre 20 mois et 27 mois d'expérience **(3)** : une décroissance du nombre de préparations sans anomalie (P+) et (P-)
- Après 27 mois d'expérience **(4)** : une croissance rapide du taux de préparations sans anomalie s'élevant jusqu'à 77% pour les (P+) et 85% pour les (P-)

On rappelle que les préparations (P+) sont les préparations sans anomalies et sans IM, l'IM est donc considérée comme une anomalie dans ce cas de figure. Les préparations (P-) sont les préparations sans anomalies mais pouvant contenir une/des IM, l'IM dans ce cas de figure n'est pas considérée comme une anomalie.

Les évolutions concernant les préparations sans anomalie (P+) et (P-) se superposent sauf dans l'intervalle 4-12 mois d'expérience avec une asymétrie des deux courbes. En effet sur cette période une décroissance est observée pour les préparations (P+) alors que les (P-) sont stables, on assiste donc à une dégradation du taux de préparations « conformes » après 4 mois d'expérience avec une augmentation de l'emploi de l'IM qui tend à se normaliser par la suite.

Une autre approche descriptive de l'impact du temps d'expérience, est possible en individualisant les intervenants qui sont représentés par des nuages de points (*Figure 42*). Cette représentation permet d'apporter la notion du nombre de préparateurs inclus dans l'étude à chaque catégorie d'expérience.

Le nuage de points concernant l'évolution des préparations sans anomalie (P+) est d'avantage dispersé par rapport à celui des préparations sans anomalie (P-). La prise en compte des indexations manuelles comme n'étant pas une source d'anomalies permet d'augmenter le taux de « conformité » compris entre 60% et 90% et regroupe les préparateurs témoignant d'une utilisation uniforme de l'IM au sein de l'équipe. Une phase d'apprentissage de trois mois est observée avec des taux de « conformité » variables en fonction des préparateurs qui se stabilisent ensuite après 4 mois. L'analyse montre que peu de préparateurs présentent une expérience supérieure à 27 mois ce qui rend peu exploitables les observations sur cette partie du graphique.



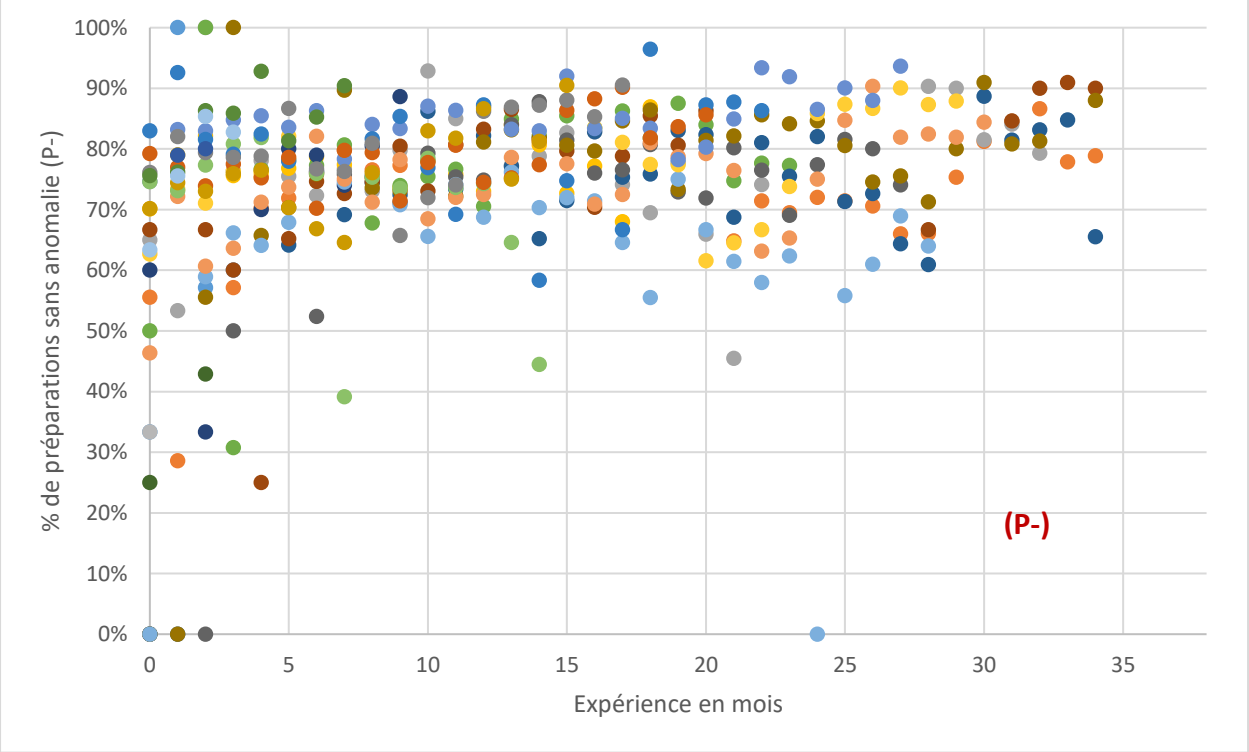


Figure 42: Impact de l'expérience préparateur sur le taux de préparations sans anomalie (P+) et (P-)

L'étude de l'impact de l'expérience, associées au calendrier de la formation initiale et de la réhabilitation, a permis de déterminer trois stades de l'expérience qui seront utilisés pour l'analyse statistique :

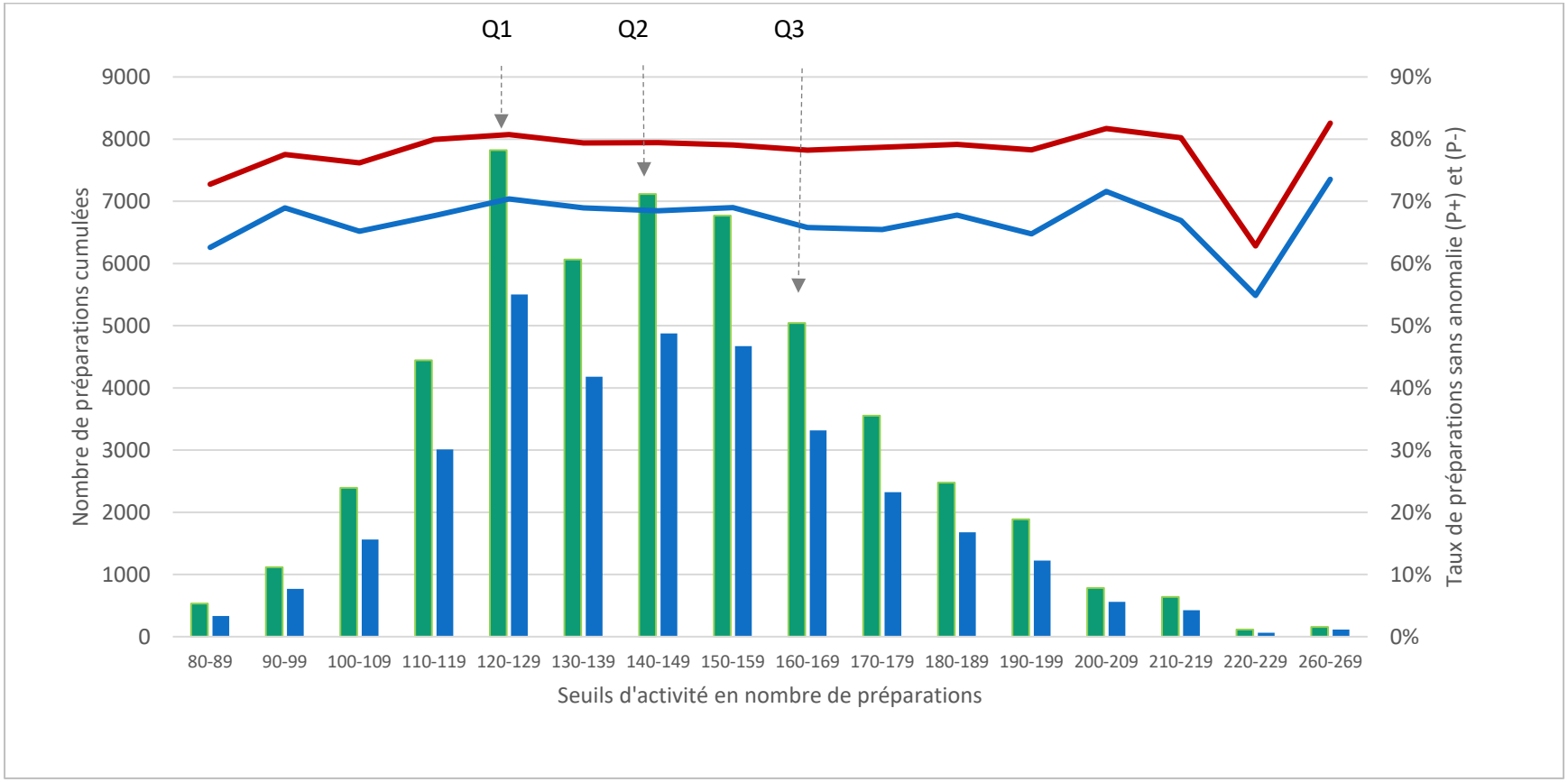
- La phase d'apprentissage entre 0 et 4 mois de pratique,
- Le statut habilité entre 4 mois et 24 mois
- Le statut expert survenant à la suite de la réhabilitation après les 24 mois.

B. Impact de la charge d'activité

Pour cette étude, seules les années 2019 et 2020 ont été analysées. L'année 2018 a été exclue puisque peu de préparations étaient réalisées sur DC® du fait de l'installation trop récente et du temps nécessaire pour la prise en main. Les charges d'activité quotidiennes ont été regroupées par tranche de dix. Pour chaque seuil d'activité, le nombre de préparation cumulée équivalent à l'activité total et le nombre de préparations (P+) cumulées sont reportés. Les évolutions du taux de préparation (P+) et (P-) sont étudiées en fonction des différents seuils d'activité (*Figure 43*).

Le nombre de préparations quotidiennes est compris entre 110 et 179 pour la majorité des jours de l'étude (80%) avec une moyenne de 143 préparations par jour correspondant à plus de 7000 préparations cumulées.

Le taux de préparations sans anomalie analysé en fonction des seuils d'activité est stable avec une moyenne de 67% pour les préparations sans anomalie (P+) et 78% pour les préparations sans anomalie (P-). Pour les seuils d'activité extrêmes (en dessous de 100 préparations/jour et au-dessus de 200 préparations/jour) la stabilité est moins évidente avec une diminution du nombre de préparations sans anomalie. Cependant le cumul des activités sur ces seuils d'activité extrêmes est faible (en dessous de 1000 préparations cumulées) correspondant à peu de jour dans l'étude ce qui rend peu interprétable ces zones du graphique.



	Nombre de préparations (P+) cumulées
	Nombre de préparations cumulées
	Taux de préparations (P-)
	Taux de préparations (P+)
Q1, Q2, Q3	Premier, deuxième et troisième quartile

Figure 43: Evolution du pourcentage de préparations sans anomalie (P+) et (P-) en fonction de la charge d'activité journalière

L'analyse des activités sur cette période de l'étude permet de définir trois seuils d'activité à partir des quartiles d'activité (*Tableau 18*):

- Activité faible quand le nombre de préparations réalisées sur la journée est inférieur au premier quartile (A<125)
- Activité moyenne quand le nombre de préparations réalisées sur la journée est compris entre le deuxième et troisième quartile (125<A<162)
- Activité forte quand le nombre de préparations réalisées sur la journée est supérieur au troisième quartile (A>162)

Paramètres statistiques (*charge d'activité*)	**Nombre de préparations**
Minimum de préparations sur une journée	80
Quartile 1 (Q1)	125
Quartile 2 (Q2) =Médiane	142
Quartile 3 (Q3)	162
Quartile 4 (Q4) = Max	269
Moyenne	143

***Tableau 18**: Paramètres statistiques d'aide pour la détermination des catégories de charge d'activité*

Les seuils d'activités seront utilisés dans la partie d'analyse statistique pour déterminer s'il existe un impact de la charge d'activité sur la survenue d'erreurs de préparation sur un petit échantillon de vidéos visionnées.

C. Impact du temps de préparation

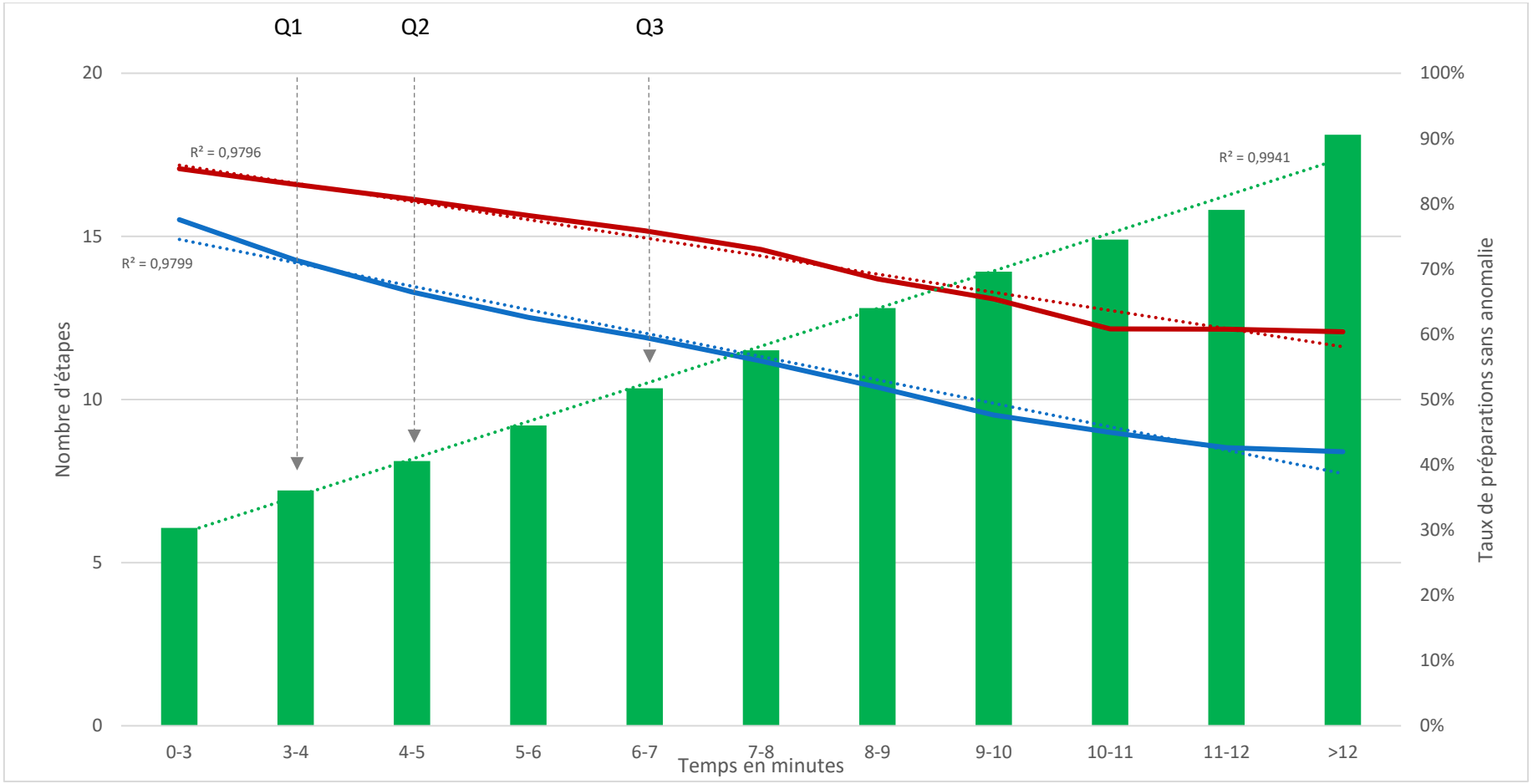
a. Impact du temps de préparation sur les taux de préparations sans anomalie

La figure 45 présente l'impact du temps de préparation sur le pourcentage de préparations sans anomalie (P+) et (P-). Chaque préparation est classée selon des catégories de temps préalablement définies (0-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-11, 11-12, puis supérieur à 12 minutes). Le nombre moyen d'étapes de préparation présent dans DC Assist® est présenté en vert sur le graphique (*Figure 44*).

Deux observations découlent de ce graphique :

- Plus le nombre d'étapes augmente, plus le temps de préparation est long
- Plus le temps de préparation est long, plus le nombre de préparations sans anomalie diminue

Concernant les préparations sans anomalie (P+), le taux diminue de 36% entre les deux bornes extrêmes de temps de préparation (78% pour un temps inférieur à 3 min et 42% pour un temps supérieur à 12 min), tandis que le pourcentage de préparations sans anomalie (P-), diminue seulement de 25% (85% pour un temps inférieur à 3 min et 60% pour un temps supérieur à 12 min).



	Nombre d'étapes de préparation
	Taux de préparations (P-)
	Taux de préparations (P+)

***Figure 44**: Impact du temps de préparation et du nombre d'étape sur le taux de préparations sans anomalie (P+) et (P-)*

Trois catégories de temps de préparation sont définies à partir des quartiles de temps sur l'ensemble des molécules inclues dans l'étude (*Tableau 19*).

- Temps de préparation « rapide » inférieur à 3.6 min
- Temps de préparation « normal » compris entre 3.6 min et 6.6 min
- Temps de préparation « long » supérieur à 6.6 min

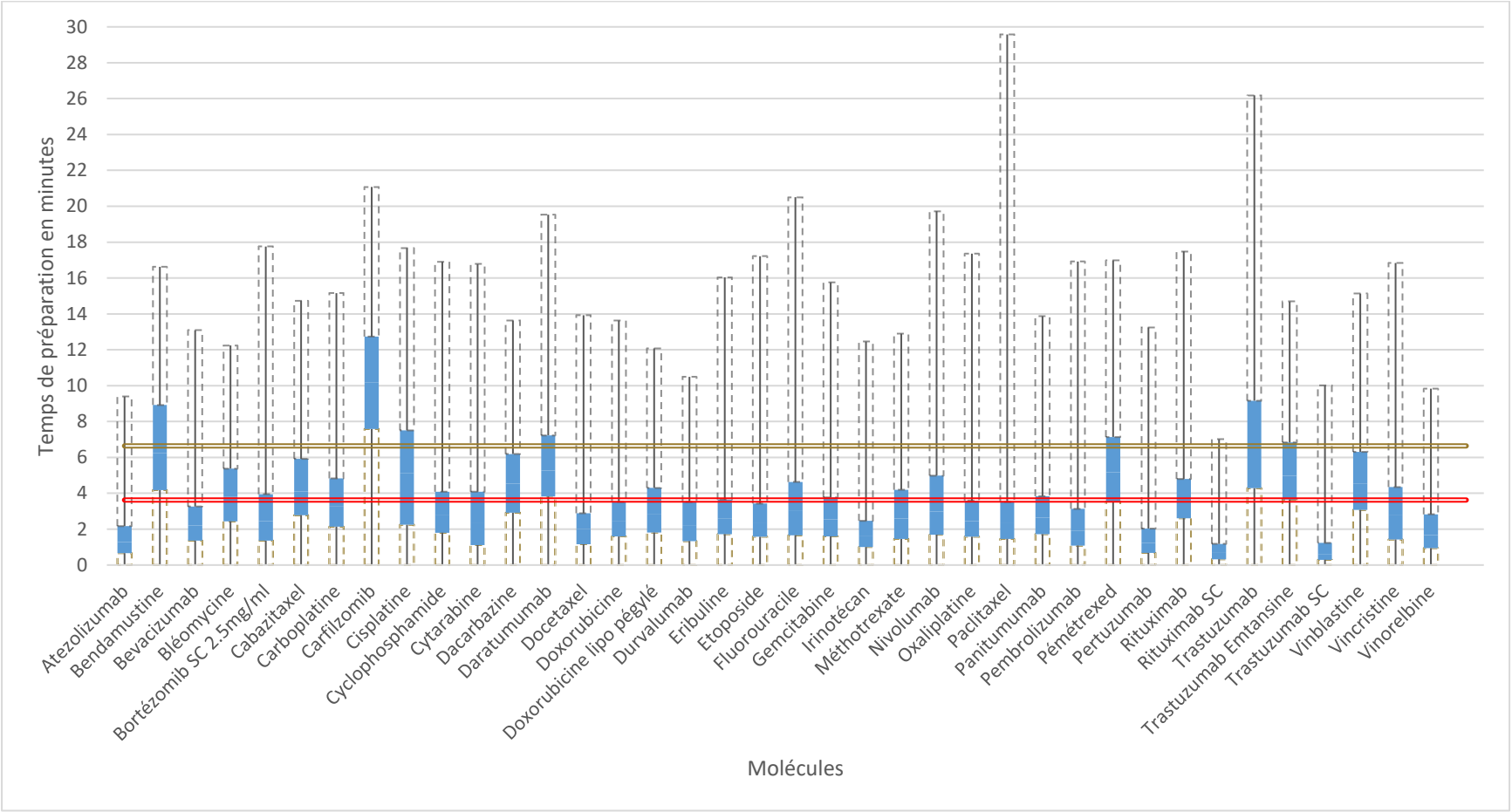
Paramètres statistiques (temps de préparation)	**Temps de préparation en minute**
Quartile 1 (Q1)	3.6
Quartile 2 (Q2)= médiane	4.9
Quartile 3 (Q3)	6.6
Temps min	2.0
Temps max	31.6

***Tableau 19** : Paramètres statistiques d'aide à la détermination des trois temps de préparation*

b. Répartition du temps de préparation par molécule

La seconde analyse consiste à étudier la répartition du temps de préparation par molécule à partir d'un box-plot. Les molécules avec une production faible et inférieure à 100 préparations sur la période d'étude ont été exclues de cette étude pour apporter lisibilité au graphique. La médiane, le premier et troisième quartile définis au préalable ont servi pour la formation du box-plot (*Figure 45*).

Deux profils de molécules se distinguent, celles dont le temps de préparation est, pour la majorité, long comme la bendamustine, le carfilzomib, le trastuzumab et celles avec un temps court de préparation comme les seringues sous cutanées (rituximab, trastuzumab, bortézomib). Pour certaines molécules comme le paclitaxel, on observe des temps de préparation très étendus allant de 2 minutes à 29 minutes.



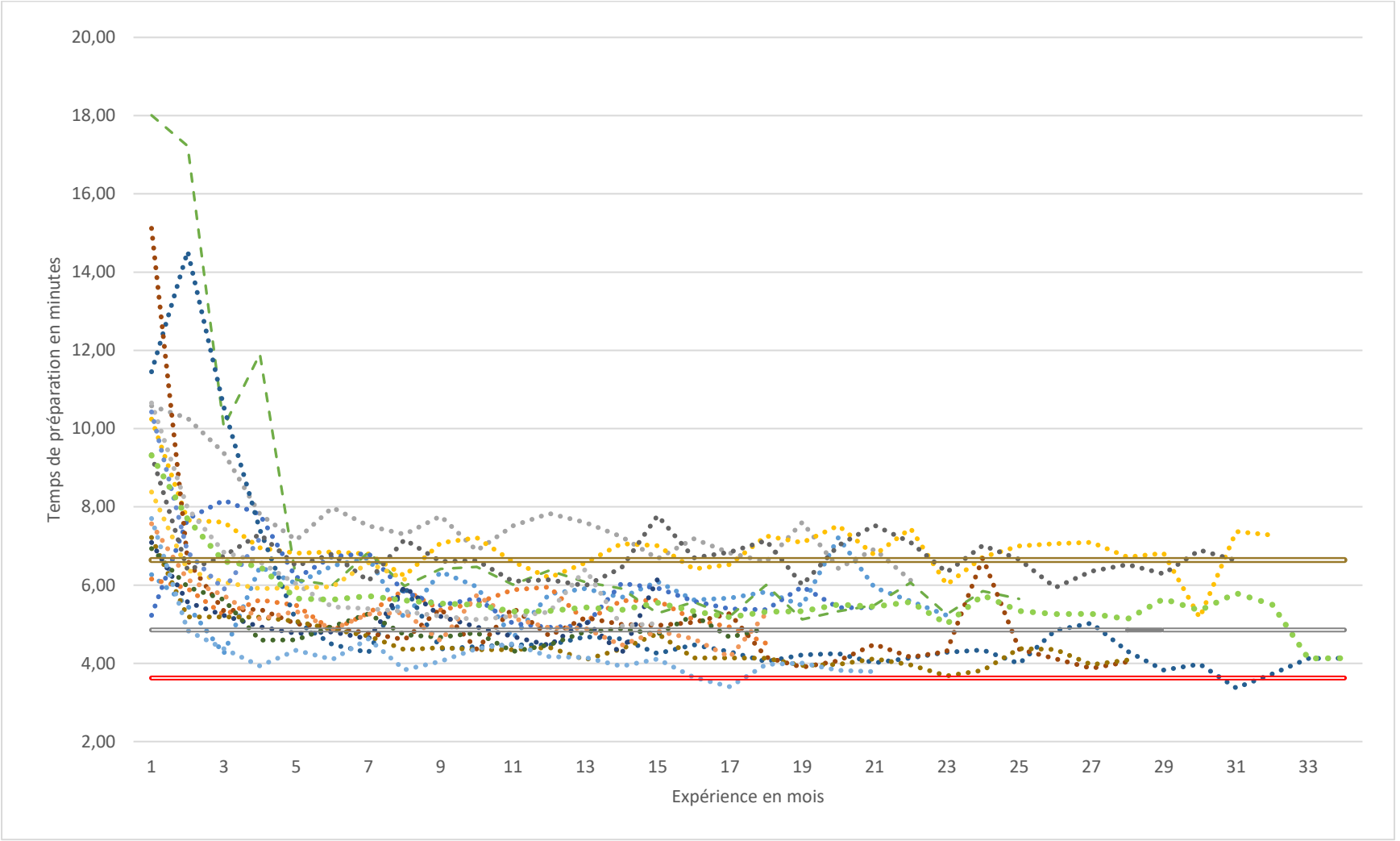
	Q3-Q1 : 50% des préparations
	(Q1)-(TMIN)
	(TMAX)-(Q3)
	Seuil temps « long » supérieur à 6.6min
	Seuil temps « rapide » inférieur à 3.6min

***Figure 45**: Répartition des temps de préparation par molécule à partir d'un box plot*

c. *Impact de l'expérience préparateur sur le temps de préparation*

Une dernière étude consiste à évaluer l'impact de l'expérience préparateur sur le temps de préparation. Chaque série représente l'évolution du temps de préparation d'un préparateur en fonction de son expérience exprimée en mois (*Figure 46*)

Les temps de préparations sont plus longs entre 0 et 5 mois d'expérience avant de rentrer dans les temps cibles définis par l'intervalle de temps compris entre le premier et troisième quartile soit (3.6min et 6.6min). La répartition des temps de préparations en fonction des préparateurs permet de définir des profils de préparateurs plus ou moins rapides mais stables dans le temps.



.....	Profil préparateur
———	Quartile 3 : seuil temps « long »
———	Médiane
———	Quartile 1 : seuil temps « rapide »

***Figure 46** : Impact de l'expérience préparateur sur le temps de préparation*

D. . Impact de la nature de la molécule préparée

a. Impact de la nature de la molécule sur le taux de préparations sans anomalie

Cette étude consiste à analyser la répartition des préparations sans anomalie en fonction des molécules préparées. Les molécules avec une production faible et inférieure à 100 préparations sur la période de l'étude sont exclues ainsi que le fluorouracile dont la production est supérieure à 12 304 préparations, afin d'apporter de la lisibilité au graphique (*Figure 47*).

Les taux de préparations sans anomalie semblent varier en fonction de la nature de la molécule. En effet, on observe des molécules avec un faible taux d'anomalie comme l'oxaliplatine (plus de 90% des préparations ne présentent pas d'anomalie) et d'autres comme la vincristine ou le pémétrexed avec des fort taux d'anomalies (taux de préparations sans anomalie faible de moins de 50%). Si on considère l'IM comme étant une source d'anomalies (P+), on remarque une diminution du taux moyen de préparations conformes de 16% (moyenne de 59% pour (P+) et moyenne de 75% pour (P-). Pour certaines molécules cette différence est plus marquée : Bortézomib SC (36% contre 64%) Doxorubicine (13% contre 88%), méthotrexate (24% contre 56%) et la doxorubicine lypo pegylée (22% contre 94%) témoignant d'une utilisation importante de l'IM pour ces molécules.

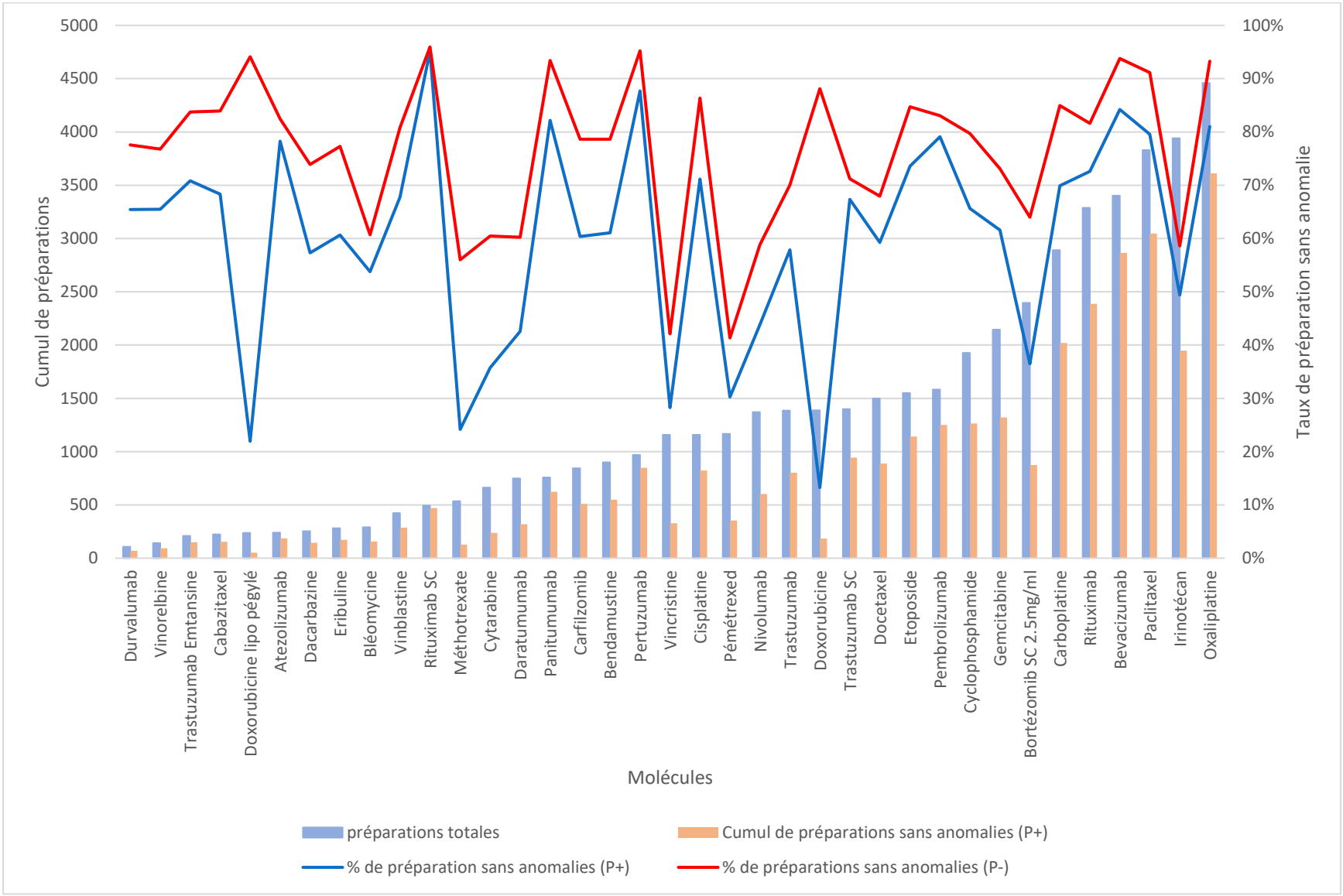


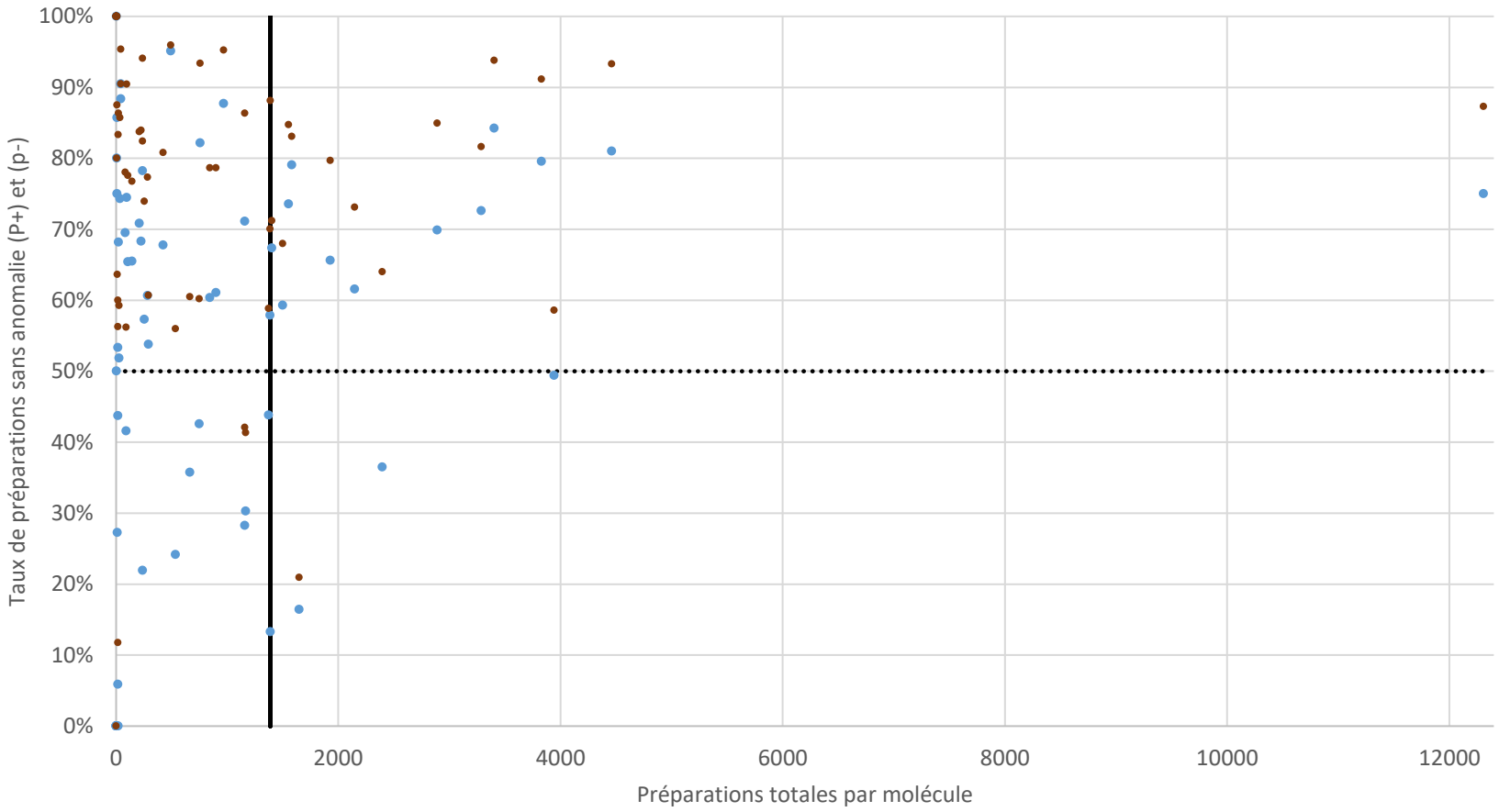
***Figure 47**: Impact de la nature de la molécule sur le pourcentage de préparations sans anomalie (P+) et (P-)*

b. *Impact de la charge de production par molécule sur le taux de préparation sans anomalie*

Une représentation en nuage de points permet d'étudier l'impact de la charge de production d'une molécule sur le pourcentage de préparations sans anomalie (P+) et (P-) en prenant en compte la totalité des molécules de l'étude (*Figure 48*). Le graphique est partagé en quatre quadrants par l'adjonction de deux droites :

- Une droite horizontale permettant d'isoler les préparations selon leur pourcentage de conformité fixé à 50%
- Une droite verticale permettant de séparer la production de chaque molécule en fonction du troisième quartile pour identifier les molécules a fort taux de production (Q3= 1387 préparations)

L'analyse du graphique montre que le taux de conformité est variable selon les molécules avec 5 molécules qui malgré, la prise en compte de l'IM comme non génératrice d'anomalies, ont des taux de conformité inférieur à 50% (P-). Les molécules fréquentes sont accompagnées d'un taux de conformité supérieur à 50% dans 70% pour les préparations (P+) (12 molécules sur un total de 17 molécules fréquentes) et dans 94% pour les préparations (P-) (16 molécules sur un total de 17 molécules fréquentes). Ainsi la prise en compte des IM comme n'étant pas une source d'anomalies rehausse le taux de conformité de 24% pour les molécules fréquentes. Il semble y avoir des écarts plus importants entre les points (P-) et (P+) pour les molécules peu fréquentes, pouvant s'expliquer par une utilisation de l'IM plus importante pour cette catégorie de molécules peu manipulées.



●	% de préparation sans anomalie (P+) par molécule
●	% de préparation sans anomalie (P-) par molécule
━━━	Troisième quartile = 1 387 préparations
·····	Seuil 50% de conformité

***Figure 48** : Impact de la charge de production par molécule sur le taux de préparations sans anomalie (P+) et (P-)*

2. Analyse statistique de l'erreur par visualisation d'un échantillon de vidéos de préparations en anomalies

La période d'étude comprend un total de 4 316 préparations cumulées sur les deux périodes avec 896 préparations visionnées en tenant compte de l'exclusion des molécules décrites dans la méthode (*Tableau 20*). Un total de 142 erreurs a été identifié correspondant à un taux d'erreur de 3.3% (142 erreurs totales sur les 4316 préparations totales).

Nombre de préparations totales (sous DC® et sous double contrôle visuel)	5 459
Nombre de préparations réalisées sous DC® avec exclusions décrites dans la méthode	4 316
Nombre de préparations en anomalies visionnées	896
Nombre d'anomalies totales (plusieurs anomalies possibles sur une même vidéo)	1037
Nombre de préparations avec erreurs	133
Nombre d'erreurs totales (plusieurs erreurs possibles sur une seule vidéo)	142

***Tableau 20**: Récapitulatif de l'étude*

A. Les anomalies détectées par Drugcam® sont-elles annonciatrices du taux d'erreur

Au cours de la période d'étude, 18 préparateurs sont présents, et pour chacun d'entre eux le nombre d'erreurs déterminées visuellement est renseigné ainsi que le nombre de préparations en anomalies détectées par DC® (*Tableau 21*) :

Identifiant préparateur	**Nombre d'erreurs déterminées visuellement**	**Nombre de préparations en anomalies (détectées par DC®)**
20	13	73
21	6	48
22	3	40
25	3	51
27	6	83
29	0	19
34	14	63
37	13	77
38	15	67
41	1	11
42	2	28
47	1	20
49	7	67
54	4	45
55	19	79
57	11	24
60	5	23
63	19	78

***Tableau 21**: Répartition du nombre d'erreurs et du nombre de préparations en anomalies par préparateur*

Les deux distributions « nombre d'erreurs » et « nombre de préparations en anomalies » suivent la loi normale vérifiée par la méthode du diagramme de Henry en annexe 6, ce qui permet de réaliser un test paramétrique de corrélation de PEARSON.

Le test de Pearson permet d'étudier l'association des deux variables « nombre d'erreurs de préparations » et « nombre de préparations en anomalies » en formulant deux hypothèses au risque alpha 5%:

- Hypothèse nulle (H0) : Il n'y a pas de corrélation entre le nombre de préparations identifiées en anomalies par DC ® et le nombre d'erreurs de préparation
- Hypothèse alternative (H1) : Il y a une corrélation entre le nombre de préparations identifiées en anomalies par DC® et le nombre d'erreurs de préparation

Les résultats du Test(154,155) :

- P-value=0.00044 avec α=0.05
- R(observé)= 0.74
- R(théorique)=0.47 avec 16 degrés de liberté (18-2ddl)

Etant donné que la valeur calculée de P-value est inférieur au niveau de signification seuil alpha=0.05 et que le coefficient de corrélation observé R(observé) est supérieur au coefficient de corrélation théorique R(théorique) : on met en évidence une corrélation entre le nombre de préparations en anomalies et le nombre d'erreurs de préparation. De plus ce coefficient de corrélation R(observé) est positif et supérieur à 0.5 ce qui exprime une corrélation « forte » entre les deux variables qui évoluent donc dans le même sens.

B. Facteurs influençant le risque d'erreur

Les différents statuts de l'expérience préparateur ainsi que les différentes catégories de charge d'activité et de temps de préparation ont été définis suite à l'analyse descriptive de la base brute.

a. L'expérience préparateur peut-elle influencer le risque d'erreur ?

Les 4316 préparations sont réparties en fonction de deux variables : statut d'expérience des préparateurs et présence ou l'absence d'erreurs de préparation (*Tableau 22*).

	Phase d'apprentissage Inférieur ou égale à 3 mois d'expérience	**Statut habilité** Entre 4 mois et 24 mois d'expérience	**Statut expert** Plus de 24 mois d'expérience
Avec erreurs	28	61	44
Sans erreur	483	2347	1353

Tableau 22: Tableau de contingence χ^2 impact de l'expérience préparateur

Les effectifs étant supérieurs à 5, un test d'indépendance du KHI² est réalisé en fixant le risque alpha à 5%. Deux hypothèses sont formulées dans le cadre de ce test :

- L'hypothèse nulle (HO) : la survenue d'erreur de préparation n'est pas liée à l'expérience préparateur, indépendance des deux variables
- L'hypothèse alternative (H1) : la survenue d'erreur de préparation est liée à l'expérience préparateur, dépendance des deux variables

Les résultats du Test(155) :

- P-value = 0.0022 avec α=0.05
- χ^2 (obs)=12.28
- χ^2 (théorique)=5.99 avec 2 ddl

Etant donné que la valeur calculée P-value est inférieur au niveau de signification seuil alpha=0.05% et que χ^2 (obs) > χ^2 (théorique), on rejette H0 au risque alpha 5%. Il existe donc une différence significative entre les différents statuts d'expérience des préparateurs et la survenue d'erreurs de préparation. Le taux d'erreur est plus important en début de formation avec un pourcentage d'erreur s'élevant à 5.5% puis diminuant à 2.5% lors du stade habilité. Le statut expert correspondant à une expérience de plus de 24 mois voit son taux d'erreur croitre de nouveau à 3.1%.

b. *La charge d'activité peut-elle être source d'erreurs de préparation*

Sur la période d'étude un total de 5459 préparations ont été réalisées lorsqu'on comptabilise les préparations réalisées sous DC® et celles réalisées sous double contrôle. La charge d'activité est répartie selon les en 3 catégories préalablement identifiées : basse, activité moyenne et activité élevée. Le tableau de contingence est donc le suivant : (*Tableau 23*).

	Activité basse Nb préparation< 125	**Activité moyenne** 125< Nb de préparation<162	**Activité élevée** Nb de préparation>162
Avec erreurs	44	71	18
Sans erreur	1284	3164	878

Tableau 23: Tableau de contingence χ^2 impact de la charge d'activité

Les effectifs étant supérieurs à 5, un test d'indépendance du KHI² est réalisé en prenant un risque alpha à 5%. Deux hypothèses sont formulées dans le cadre de ce test :

- L'hypothèse nulle (H0) : la charge d'activité et la présence d'erreurs de préparation sont indépendantes
- L'hypothèse alternative (H1) : la charge d'activité et la présence d'erreurs de préparation sont dépendantes

Résultats du Test(155) :

- P-value=0.056 avec α=0.05
- χ^2 (obs)=5.78
- χ^2 (théorique)=5.99 avec 2 ddl

Etant donné que la valeur calculée P-value est supérieur au niveau de signification seuil alpha=0.05% et que χ^2 (obs) < χ^2 (théorique), il n'existe pas de différence significative entre les trois niveaux d'activité.

c. *Le temps de préparation peut-il influencer le risque d'erreurs de préparation*

Les 4316 préparations de l'étude sont réparties en fonction de deux critères : le temps de préparation et la présence ou l'absence d'erreurs de préparation (*Tableau 24*) :

	Temps court ≤3.6 min	**Temps « normal »** 3.6<T<6.6 min	**Temps long** ≥ 6.6 min
Avec erreurs	16	63	54
Sans erreur	1249	1984	950

Tableau 24: Tableau de contingence χ^2 impact du temps de préparation

Les effectifs étant supérieurs à 5, un test d'indépendance du KHI² est réalisé en prenant un risque alpha à 5%. Deux hypothèses sont formulées dans le cadre de ce test :

- L'hypothèse nulle (HO) : Les deux variables « temps de préparation » et nombre d'erreurs de préparation sont indépendantes
- L'hypothèse alternative (H1) : Les deux variables « temps de préparation » et nombre d'erreurs de préparation sont dépendantes

Les résultats du Test(155) :

- P-value est de 0.0000000129avec α=0.05
- χ^2 (obs)=31.72
- χ^2 (théorique)=5.99 avec 2 ddl

Etant donné que la valeur calculée P-value est inférieur au niveau de signification seuil alpha=0.05% et que χ^2 (obs)> χ^2 (théorique), on rejette H0 au risque alpha 5%. Il existe donc une différence significative entre les différents temps de préparation et la survenue d'erreurs de préparation avec un risque d'erreur augmentant avec le temps de préparation (5.4% pour des temps longs, 3.2% pour des temps moyens de préparation contre 1.3% pour des temps courts).

d. *La nature de la molécule influence-t-elle le risque de survenue d'erreurs de préparation ?*

L'analyse statistique testant la variable « taux d'erreur » et la variable « molécule » n'a pas été réalisée, du fait de l'impossibilité d'utiliser le test d'indépendance du KHI². En effet les effectifs correspondant aux erreurs de préparations sont trop faibles (inférieurs à 5) et le nombre de molécules à étudier trop importantes pour réaliser un test de Fisher.

e. *Les indexations manuelles représentent elles un risque de survenue d'erreurs de préparation ?*

Les 896 vidéos détectées en « anomalies » et analysées visuellement sont réparties en fonction de deux variables : la présence ou l'absence d'indexation(s) manuelle(s) dans la vidéo et la présence ou l'absence d'erreurs de préparation (*Tableau 25*):

	Préparations avec IM	**Préparations sans IM**
Avec erreurs	60	73
Sans erreur	346	417

Tableau 25: Tableau de contingence χ^2 impact de l'emploi de l'indexation manuelle

Les effectifs étant supérieurs à 5, un test d'indépendance du KHI² est réalisé en prenant un risque alpha à 5%. Deux hypothèses sont formulées dans le cadre de ce test :

- Hypothèse nulle (H0) : les deux variables indexations manuelles et nombre de préparations en erreurs sont indépendantes
- Hypothèse alternative (H1) : les deux variables indexations manuelles et nombre de préparations en erreurs sont dépendantes

Les Résultats du Test(155) :

- P-value=0.96 avec α=0.05
- χ^2 (obs)=0.0025
- χ^2 (théorique)=3.84 avec 1ddL

Etant donné que la valeur calculée P-value est supérieure au niveau de signification seuil alpha=0.05, on ne peut conclure à une différence significative entre les proportions de préparations avec erreurs comportant des IM (14.8%) ou sans IM (14.9%).

En parallèle du test statistique, une analyse descriptive est réalisée sur décembre 2020 et retrouve 34 erreurs de préparation sur les 183 préparations réalisées non reconnues en anomalies mais

comportant une IM (P-) (soit 19%). Les erreurs sont des oublis de présentation d'objets (seringues ou étiquette patient) (*Figure 49*). Lorsqu'une présentation est oubliée, une étiquette « étape à vérifier » est indexée manuellement mais aucune étape apparait en anomalie dans DC®.

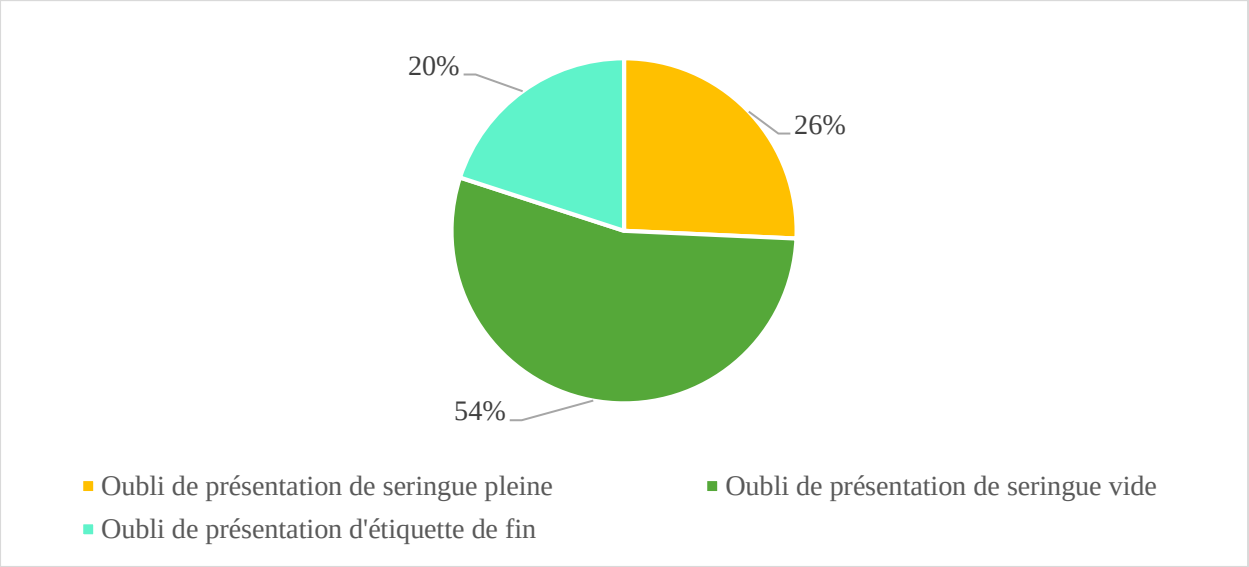


***Figure 49**: Répartition des erreurs identifiées sur les préparations avec IM mais non détectées en anomalies par DC® sur décembre 2020*

Cette observation est la raison pour laquelle nous avons choisi de nous intéresser à deux types de préparations sans anomalie dans la partie descriptive (P+) et (P-) pour limiter les biais présents. En effet lorsque l'étude porte sur l'analyse des préparations sans anomalie avec et sans IM (P-), il y a un risque de sous-estimer le nombre d'anomalies puisqu'on considère que ces préparations ne comportent pas d'anomalies. En parallèle lorsque les études sont réalisées en prenant en compte les préparations sans anomalies et sans IM (P+), l'étude sur estime le nombre d'anomalies avec exclusion de l'IM de l'étude en émettant l'hypothèse qu'elle correspond obligatoirement à une anomalie.

3. Analyse de l'impact de Drugcam® dans la gestion de la performance dans d'autres unités de production

A. La formation et l'expérience

a. Parcours de formation de la libération sur le module DC Control®

Au cours de la présentation de chaque unité dans la partie d'analyse de risque, les résultats du questionnaire montrent des pratiques très différentes entre les centres. En effet pour 70% des centres les pharmaciens/internes sont les seuls habilités à la libération sur Control® tandis que les autres centres partagent la libération avec les préparateurs.

A partir des réponses, trois grands axes de parcours de formation initiale concernant le module DC Control® sont définis :

- Formation réalisée par EUREKAM® du fait de l'installation récente (moins d'un an d'expérience avec DC®), support de formation en cours de rédaction pour 10% des centres
- Compagnonnage sans support de formation formalisé pour 15% des centres
- Compagnonnage avec support documentaire et habilitation pour 75 % des centres

b. Parcours de formation des préparateurs sur le module DC Assist®

Trois axes de parcours de formation initiale concernant le module Assist® sont définis à travers les réponses :

- Formation réalisée par Eurekam® du fait de l'installation récente (moins d'un an d'expérience avec DC®) et formation en cours de rédaction pour 10% des centres
- Formation sur DC® non formalisée avec une habilitation classique (habituelle) du préparateur sur la pratique pour 15% des centres
- Compagnonnage et habilitation spécifique sur DC® avec procédure mise en place, pour 75% des centres

La formation continue est aussi abordée avec 35% des centres qui suivent les habilitations des préparateurs au cours du temps. 25% des centres sont en cours de rédaction de procédure et 40% des centres n'ont pas, actuellement, de suivi d'habilitation. Plusieurs méthodes de réhabilitation sont identifiées telles que :

- Des suivis individuels annuels par l'analyse de vidéos et suivi des erreurs
- Audits avec des intervalles de temps plus ou moins étendus (mensuel, annuel, tous les 5 ans...)
- Réhabilitation sous forme d'isolateurs des erreurs

B. Expérience, dérives de pratique et actions correctives

L'impact de l'expérience PPH sur la survenue des erreurs est une problématique évoquée dans le questionnaire : 55% des centres n'évaluent pas d'impact de l'expérience préparateur sur la survenue d'erreur tandis que 30% pensent que plus le préparateur sera expérimenté, moins les erreurs seront fréquentes (*Figure 50*). Pour le reste des centres, aucune réponse n'est formulée concernant cet item.

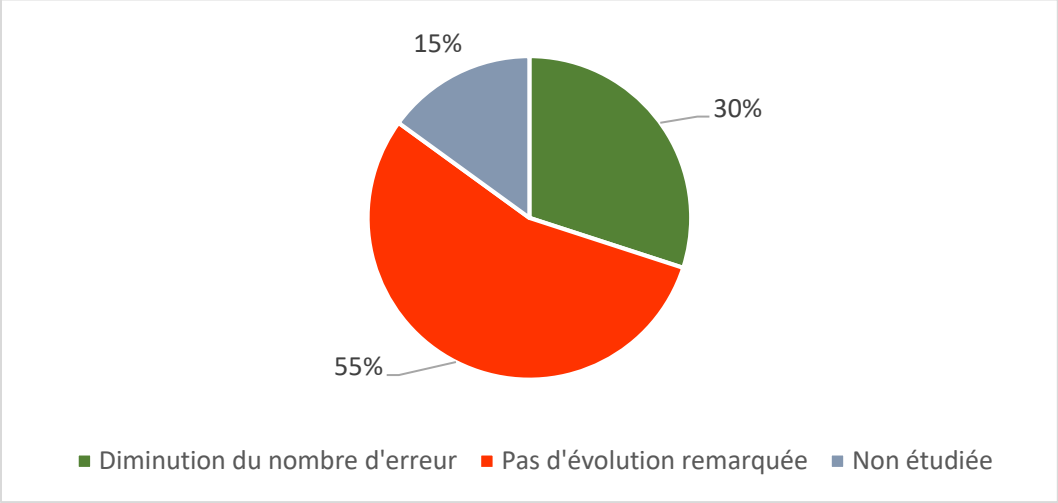


***Figure 50**: Estimation de l'impact de l'expérience préparateur sur le risque de survenue d'erreurs de préparation*

Les centres questionnés identifient des déviations de pratique émergentes et des moyens permettant de resensibiliser leurs équipes face à ces dérives (*Tableau 26*)

Dérives de pratiques identifiées	Actions correctives en place actuellement
- Oubli de présentation de la seringue ou seringue d'air montrée - Non homogénéisation de la préparation - Perte de la priorisation de la production - Oubli de présentation d'étiquette et récupération de la préparation dans le sas de sortie au dépend de la stérilité de l'isolateur - Oubli de présentation d'un flacon non prévu, par ajout d'IM - Monter la tubulure et purger avant présentation de l'étiquette patient pour lancer la préparation - IM pour faire une photo de présentation du flacon alors que QR code préalablement reconnu (pour se rassurer) - Présentation de l'étiquette patient non collée sur la préparation en fin de préparation - Erreurs de préparation de plateaux - Non-respect du scénario - En libération, moins de vérification sur le choix du conditionnement d'administration et de la purge	- Présentation des dérives en réunion de service avec rappelle des bonnes pratiques de préparation - Correction individuelle en temps réel - Analyse des non-conformités - Formation continue individuelle avec suivi d'habilitation - Audit de vidéo à postériori - Mise en place d'isolateur des erreurs

***Tableau 26**: Dérives de pratique et actions correctives en place*

Pour 35% des centres les déviations de pratiques évoluent dans le temps. Le reste des centres ne s'expriment pas par manque de recul du ce sujet.

C. Evaluation des délais de production

Il apparait pour plusieurs centres que les délais de mise à disposition des préparations pour les services avaient sensiblement augmenté lors de la prise en main de l'outil pendant l'installation. Cependant à l'heure actuelle, pour la totalité des centres les délais ne sont pas estimés plus long mais au contraire, l'outil leur apporte un gain de temps et fluidifie la production. L'option de priorisation sur DC® reste peu employée car seulement 30% des centres l'emploient.

IV. Interprétation : Drugcam® un outil de supervision des erreurs de préparation ?

DC® est capable de détecter de nombreuses anomalies mais ne permet actuellement pas de les catégoriser selon leur nature. Nous avons pu observer dans ce travail que le nombre d'anomalies est corrélé au nombre d'erreurs. Cette variable semble pertinente à suivre en indicateur de performance. Le temps d'expérience d'un préparateur et le temps de préparation sont deux autres variables explicatives d'intérêt ayant pu montrer une corrélation avec le risque d'erreurs de préparation.

LE TEMPS D'EXPERIENCE

Le temps d'expérience préparateur est une variable intéressante à suivre puisqu'il a été décrit qu'au cours de la phase d'apprentissage, le nombre d'anomalies est plus important et se stabilise ensuite après 3 mois de pratique. De même l'analyse statistique démontre que le risque d'erreur est significativement plus important au début de formation pour diminuer de moitié après trois mois d'apprentissage. Le taux d'erreur semble ensuite légèrement augmenter après les 24 mois d'expérience, date à laquelle une réhabilitation est, pourtant, prévue dans notre centre. Ce rebond du pourcentage d'erreurs pour un préparateur « expert » est en discordance avec l'analyse descriptive illustrant une diminution des préparations en anomalies. Ceci peut s'expliquer par le fait que cette zone du graphique est peu interprétable du fait de la présence de peu de préparateurs ayant un niveau d'expérience supérieur à 24 mois. La puissance de l'analyse pourrait être augmentée avec une étude menée en multicentrique afin de définir des bornes de temps d'expérience. Le risque d'erreur de préparation chez un préparateur « expert » est en adéquation avec l'étude menée par M. Laplace dans laquelle elle montre que ce risque d'erreur est plus important chez les préparateurs « permanents » (5.3%) que chez les préparateurs « non permanents » (1.9%)(92).

Les pratiques concernant les formations initiales et continues restent très centre-dépendant avec des supports de formation très variés. Cependant l'accompagnement du nouvel arrivant par un tuteur reste la formation de base de DC® aboutissant ou non à une habilitation spécifique sur l'outil avec une prise en main de DC® qui ressort du questionnaire comme étant rapide et intuitive. Le contournement de l'outil est un risque identifié dans l'AMDEC et aussi décrit dans les résultats des questionnaires mettant en relief une relation Homme-Machine complexe. Face à ces dérives de pratique des mesures correctives individuelles ou collectives ont été mises en place par les centres utilisateurs de DC® comme des partages d'expérience autour des situations à risques, des « banques d'erreurs », ou encore la mise en place d'isolateurs des erreurs. Ainsi dans un contexte de formation, le nombre d'anomalies par opérateur, pourrait être un indicateur pour le suivi d'acquisition des compétences initiales et permettrait d'alerter sur de possibles besoins de réhabilitation face à l'émergence de dérives de pratique.

Au CHD Vendée, la formation initiale d'un nouveau préparateur dure entre trois semaines et 1 mois avec une réhabilitation prévue à 24 mois. La formation théorique et pratique sur Assist® se réalise à partir d'un support documentaire et par compagnonnage en routine par un préparateur tuteur. Le pharmacien responsable de la formation, visualise les vidéos des préparations du nouvel arrivant, afin de valider ou non les compétences acquises et de convenir de l'habilitation finale.

L'étude a montré l'importance de définir des bornes de formation et montre que nos temps de formation ne sont pas optimaux. En effet au vue des résultats de l'analyse descriptive et statistique, un suivi du préparateur doit se faire après les premiers mois de formation puisqu'un rebond de dérives de pratique est observé avec l'emploi plus important des IM entre 4 et 12 mois d'expérience. De plus des temps de reformation sont à prévoir avant la réhabilitation prévue à 24 mois pour anticiper un rebond d'erreurs éventuel. L'objectif serait de mettre en place des mises en situations régulières type « isolateurs des erreurs » comme font certains centres pour évaluer les pratiques et la capacité de discernement de l'équipe à savoir détecter des erreurs et éviter l'effet tunnel qui peut apparaitre chez les préparateurs experts(134). Les dérives de pratique doivent être corrigées en temps réel pour éviter que celles-ci s'installent de manière pérenne dans l'équipe.

L'analyse de l'impact du temps d'expérience préparateur pourrait être complétée par une analyse multicentrique pour donner de la puissance à cette étude et comparer les différents temps de formation.

LE TEMPS DE PREPARATION

Le temps de préparation intervient sur deux axes différents définissant la performance : l'efficience pour répondre à un souci de mise à disposition des préparations face au besoin croissant des services et la conformité de la préparation en répondant aux exigences des BPP(3). L'analyse descriptive montre que le nombre d'anomalies augmente avec le temps de préparation et avec le nombre d'étapes de préparation. L'analyse statistique concernant l'erreur de préparation, confirme cette analyse descriptive : le taux d'erreur est plus important pour des temps de préparation longs.

Il existe de nombreuses causes pouvant impacter le temps de préparation dissociant les causes dépendantes de la préparation (nature de la molécule, posologie nécessitant l'utilisation de nombreux flacons, étapes supplémentaires non prévues dans le scénario de base, mauvaise reconnaissance de certains flacons et emploi de l'IM, scénario complexe ou nombre d'étapes important) des causes dépendantes des opérateurs comme l'expérience du préparateur, ou le comportement humain au travail. L'analyse des comportements humains identifie deux problématiques qui sont celles de l'interruption de tâche et des facteurs humains déjà identifiés. Même si le lien entre le risque d'erreur et l'interruption de tâche n'a pas été démontré par M. Laplace(92), il semble quand même important de s'y intéresser puisque l'attention portée sur les actes est diminuée. De plus l'interruption de tache contribue au volume sonore qui a été démontré comme étant un facteur perturbant(92,156,157).

Il semble donc pertinent de suivre le temps de préparation comme indicateur de performance pour superviser en routine le risque d'erreurs de préparation et étudier les délais de mise à disposition des préparations. Le lien entre l'IM et temps de préparation n'a pas été étudié mais semble pertinent à explorer puisqu'on peut émettre l'hypothèse que l'emploi d'indexations manuelles rallonge le temps de préparation et donc représente un risque pour la qualité de la préparation et pour les délais de mise à disposition des préparations.

L'INDEXATION MANUELLE

L'emploi d'IM dans une préparation ne semble pas représenter un risque de survenue d'erreurs de préparation selon le test statistique réalisé. Cependant il est important de dissocier deux types d'indexations manuelles :

- L'IM obligatoire donc non considérée comme une anomalie
- L'IM évoquant un dysfonctionnement (absence de paramétrage, mésusage, mauvaise détection, erreur).

L'analyse des vidéos a permis de montrer que l'IM peut être à l'origine d'erreurs non négligeables comme des oublis de présentation d'objets avec des risques de doublon ou des objets erronés et forcés manuellement. L'utilisation de l'IM entraine une levée de verrou avec une criticité élevée du risque d'erreur de préparation. L'étude descriptive analysant les molécules et le nombre de préparations sans anomalie illustre des problématiques déjà identifiées dans l'analyse de risque comme des problèmes de reconnaissance de flacons ou de seringues. De ce fait la supervision du taux d'IM par molécule permettrait d'identifier rapidement les problèmes de paramétrage et la supervision du taux d'IM par opérateur permettrait de suivre les mésusages qui ont notamment été mise en évidence par l'analyse descriptive entre 4 et 12 mois d'expérience.

L'IM peut être à l'origine d'un retard de libération déjà identifié dans l'AMDEC 2021 et ainsi rallonger la mise à disposition des préparations aux services de soins. En effet l'IM rend compliquée la libération pharmaceutique et amène la notion de formation sur le module DC Control®. Le questionnaire permet de faire un état des lieux des pratiques concernant celle-ci et montre qu'elle se fait par compagnonnage avec ou sans support de formation défini. La formation d'un nouveau pharmacien ou d'un interne au CHD Vendée dure un mois. La formation théorique et pratique se réalisent à l'aide d'un support documentaire et par compagnonnage en routine de libération. Une habilitation finale est prévue et une réhabilitation est programmée à 24 mois. Au cours de la formation, la levée de doute doit être enseignée afin de sécuriser au maximum la libération et sensibiliser les pharmaciens sur les situations à risques d'erreurs de préparation qui sont parfois compliquées à identifier.

LA CHARGE D'ACTIVITE

A travers l'analyse statistique, la charge d'activité ne semble pas être une variable pertinente pour suivre les erreurs de préparation comparée à l'analyse descriptive de la base brute dans laquelle on

remarque une augmentation des anomalies sur des activités faibles et intenses. Cependant le faible nombre de jours correspondant à ces activités extrêmes rend le graphique peu interprétable. Cette observation pourrait être menée en multicentrique pour augmenter la puissance de l'analyse. L'absence de lien entre la charge d'activité et le nombre d'erreurs est aussi partagée par l'étude menée par M.Laplace(92).

Mettre en parallèle le volume d'activité avec le nombre d'anomalies et le temps de mise à disposition des préparations pourrait être intéressant pour évaluer les besoins personnels et matériels. Le délai de mise à disposition des préparations n'a pas été analysé dans ce travail, mais pour la totalité des centres, DC® semble fluidifier le circuit de production

Actuellement l'exploitation directe des erreurs est difficile car la nature de l'anomalie est paramétrée en tant qu'erreur de préparation dans notre centre et elle n'est pas systématiquement corrigée en libération. Pour pouvoir accéder plus facilement aux erreurs sans passer par la visualisation des vidéos la démarche de renseigner l'anomalie doit être une action à mettre en place lors de la libération.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le système d'analyse vidéo Drugcam® a permis une amélioration de la sécurisation du processus de production des chimiothérapies injectables au sein de notre service en répondant aux problématiques qui avaient été identifiées suite à sa mise en place. En effet il a été démontré que ce système est plus performant pour détecter des erreurs que le double contrôle visuel et limite l'impact des facteurs humains sur l'étape de contrôle(92).

L'analyse de risque réalisée après trois années d'utilisation a montré que la mise en place de DC® a fait émerger de nouveaux risques. Deux types de risques ont été identifiés : des risques directement liés à l'outil comme l'exposition du personnel (par son matériel ou fonctionnement) ou des risques indirectement liés à l'outil engendrant des déviations aux bonnes pratiques de contrôle (défaut de lecture de fiche de fabrication et diminution des contrôles de plateaux). DC® peut induire, par son fonctionnement sous forme de scénarios préconçus, l'utilisation d'indexations manuelles et une levée de verrou. Même si le lien entre IM et erreur ne ressort pas significatif dans notre étude, nous avons pu observer que les indexations manuelles pouvaient impacter la qualité de la libération avec un potentiel risque d'augmentation des délais de mise à disposition des préparations ou de défaut de détection d'une erreur. Pour améliorer la gestion de l'IM, une amélioration de qualité de l'image pourrait être proposée à l'éditeur. Afin d'éviter l'emploi répété d'IM dans les protocoles complexes comportant des étapes non prévues par le scénario, l'éditeur pourrait proposer comme option l'ajout d'étapes par les centres utilisateurs. Ainsi nous avons pu voir que la mise en place d'un nouvel outil de contrôle nécessite une réévaluation des risques du fait des modifications des pratiques de préparation qu'il occasionne.

La dernière partie de ce travail a permis de montrer que DC® a toute sa place en tant qu'outil de supervision des erreurs de préparations par la possibilité de l'exploitation des données issues des préparations. En effet celles-ci ont permis d'identifier de facteurs favorisant la survenue d'erreurs de préparation comme le temps d'expérience préparateur et le temps de préparation. Cette étude statistique réalisée sur de petits échantillons pourrait faire l'objet d'une étude de confirmation sur d'autres centres équipés de l'outil. Par ailleurs, l'évaluation de l'anomalie sur une base de données complète à l'aide d'un outil de régression linéaire logistique pourrait valider nos observations et identifier d'éventuelles nouvelles variables explicatives.

Finalement, il serait intéressant d'envisager un outil de supervision de l'erreur validé qui pourrait faire l'objet d'un module intégré par l'éditeur dans DC®. Ce module de supervision permettrait d'alerter sur d'éventuelles dérives, d'identifier des temps de formations individuelles ou collectives et de piloter des indicateurs de performance de l'unité. Drugcam® pourrait devenir, à travers les différentes variables retenues et indicateurs observés, un véritable outil de supervision de la gestion de risque et de la performance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut national du cancer. Données globales d'épidémiologie des cancers [Internet]. 2021 [cité 12 juin 2021]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales

2. Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention, and treatment. Lancet Oncol. oct 2003;4(10):595-604.

3. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation [Internet]. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr

4. Edward A. Sausville; Dan L. Longo. Principles of Cancer Treatment [Internet]. 20e éd. Harrison's principles of internal medicine; 2018 [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: https://accesspharmacy.mhmedical.com

5. Guglielmo BJ, Koda-Kimble MA, Kradjan WA, Young LY, éditeurs. Handbook of applied therapeutics. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

6. National Institute for Occupational Safety and Health. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. 2020 [cité 4 sept 2021]; Disponible sur: https://www.cdc.gov.fr

7. Pearce N, Blair A, Vineis P, Ahrens W, Andersen A, Anto JM, et al. IARC monographs: 40 years of evaluating carcinogenic hazards to humans. Environ Health Perspect. juin 2015;123(6):507-14.

8. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Lancet. 9 juin 1979;1(8128):1250-1.

9. Favier B, Gilles L, Desage M, Latour J-F. Analysis of cyclophosphamide in the urine of antineoplastic drugs handlers. Bull Cancer. oct 2003;90(10):905-9.

10. République Française. Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr

11. République Française. Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail - Légifrance [Internet]. [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr

12. République Française. Article 5 - Décret n° 2009-1570 du 15 décembre 2009 relatif au contrôle du risque chimique sur les lieux de travail - Légifrance [Internet]. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr

13. Parlement Européen. Rapport sur le cadre stratégique de l'Union européenne en matière de santé et de sécurité au travail (2014-2020) [Internet]. 2015 [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: https://www.europarl.europa.eu

14. Parlement Européen. Directive cadre 89/391/CEE du conseil du 12 juin 1989 concernant la mise en œuvre de mesures visant à promouvoir l'amélioration de la sécurité et de la santé des travailleurs au travail [Internet]. [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: https://www.substitution-cmr.fr

15. Cousins D, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. Qual Saf Health Care. juin 2005;14(3):190-5.

16. République française. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé [Internet].[cité 4 sept 2021]. Disponible sur: www.legifrance.gouv.fr

17. Ministère des Solidarités et de la Santé. Programme national pour la sécurité des patients - 2013-2017 [Internet]. 2021 [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr

18. République Française. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique- Légifrance [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: www.legifrance.gouv.fr

19. République Française. Article L6113-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 juill 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr

20. Haute Autorité de Santé. La certification des établissements de santé pour la qualité des soins [Internet]. 2020 [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr

21. République Française. Ordonnance n° 96-346 du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée- Légifrance [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: www.legifrance.gouv.fr

22. République Française. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires- Légifrance [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: www.legifrance.gouv.fr

23. République Française. Bilan de la mise en oeuvre du programme de gestion des risques dans les établissements de santé depuis la diffusion de la circulaire DHOS E2/E4 n° 176 du 29 mars 2004 relative à la mise en oeuvre d'un programme de gestion des risques en établissements de santé [Internet]. Disponible sur: http://bdsp-ehesp.inist.fr

24. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, éditeurs. To Err is Human: Building a Safer Health System [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000 [cité 12 août 2021]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov

25. Haute Autorité de Santé. Mettre en oeuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr

26. Nestrigue C, Or Z. Surcoût des événements indésirables associés aux soins à l'hôpital - Premières estimations à partir de neuf indicateurs de sécurité des patients [Internet]. 2011 [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: https://www.irdes.fr/Publications/2011/Qes171.pdf

27. Gandhi TK, Bartel SB, Shulman LN, Verrier D, Burdick E, Cleary A, et al. Medication safety in the ambulatory chemotherapy setting. Cancer. 1 déc 2005;104(11):2477-83.

28. Markert A, Thierry V, Kleber M, Behrens M, Engelhardt M. Chemotherapy safety and severe adverse events in cancer patients: strategies to efficiently avoid chemotherapy errors in in- and outpatient treatment. Int J Cancer. 1 févr 2009;124(3):722-8.

29. Cridelich C. Management du risque à l'hôpital: évaluation d'une nouvelle méthode d'analyse du risque appliquée à la prise en charge du patient par chimiothérapie [Thèse d'exercice] [Paris, France]. ParisTech. Institut des sciences et technologies; 2011.

30. Henry N. Sécurisation du circuit hospitalier de préparation des chimiothérapies: application de l'analyse de risque a priori [Thèse d'exercice]. [Rouen, France]. Université de médecine, pharmacie de Rouen; 2016.

31. Bonan-Hayat B. Sécurisation du circuit des chimiothérapies en établissement hospitalier:application à la production des médicaments anticancéreux [Thèse d'exercice]. [Paris, France]: Ecole centrale des arts et manufactures; 2007.

32. Centre national de ressources textuelles et lexicales. Etymologie du mot risque [Internet]. [cité 27 juill 2021]. Disponible sur: https://www.cnrtl.fr/etymologie/risque

33. Bouzon A. Ulrich Beck, La société du risque. Sur la voie d'une autre modernité, trad. de l'allemand par L. Bernardi. Questions de communication. 2001;521.

34. Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques. Comment définir le risque ? [Internet]. 2020 [cité 27 juill 2021]. Disponible sur: https://www.ineris.fr

35. Larouzée J, Guarnieri F, Besnard D. Le modèle de l'erreur humaine de James Reason. Paris, France: Mines ParisTech; 2014 p. 45.

36. Helmreich RL, Foushee HC, Benson R, Russini W. Cockpit resource management: Exploring the attitude-performance linkage. Aviation, Space, and Environmental Medicine. 1986;57(12, Sect I):1198-200.

37. Reason J. Human Error. Cambridge University Press; 1990. 324 p.

38. Racim F. Identification systématique et représentation des erreurs humaines dans les modèles de tâches [Thèse d'exercice]. [Toulouse, France]: Université de Toulouse, Mathématiques Informatique et Télécommunications de Toulouse; 2018.

39. Australian commission on safety and quality in healthcare. Human Factors in Health Care. 2005.

40. Sauter R, éditeur. La modélisation des facteurs humains dans la gestion de projets. Lausanne, Suisse: EPFL; 1996. 256 p.

41. Hadj-Mabrouk H. Intégration des facteurs humains dans le retour d'expérience. In Avignon, France: Institut pour la Maîtrise des risques; 2008 [cité 10 août 2021]. p. 8. Disponible sur: https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03024530

42. Dawson D, Reid K. Fatigue, alcohol and performance impairment. Nature. juill 1997;388(6639):235-235.

43. Guessous I, Favrat B, Cornuz J, Verdon F. Fatigue: revue et approche diagnostique. Revue Medicale Suisse [Internet]. 26 nov 2006 [cité 11 août 2021]; Disponible sur: https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue-medicale-suisse-89/fatigue-revue-et-approche-diagnostique

44. David M, Gaba, Steven K. Howard. Fatigue among Clinicians and the Safety of Patients. The new England journal of medicine [Internet]. 2002 [cité 1 mai 2021]; Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa020846

45. Marchand A, Demers A, Durand P. Does work really cause distress? The contribution of occupational structure and work organization to the experience of psychological distress. Soc Sci Med. juill 2005;61(1):1-14.

46. Boe EE, Church RM. Punishment; Issues and Experiments. Ardent Media; 1968. 346 p.

47. Fournier P-S. Étude exploratoire des facteurs de la charge de travail ayant un impact sur la santé et la sécurité: étude de cas dans le secteur des services [Internet]. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail du Québec; 2010 [cité 10 juin 2021] p. 73.

Report No.: R-668. Disponible sur: http://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/R-668.pdf

48. McCrae RR, John OP. An introduction to the five-factor model and its applications. J Pers. juin 1992;60(2):175-215.

49. Maslow AH, Press G. A Theory of Human Motivation. general press; 2019. 60 p.

50. Hackman JR, Oldham GR. Motivation through the design of work: test of a theory. Organizational Behavior and Human Performance. 1 août 1976;16(2):250-79.

51. Bouloiz H, Garbolino E, Tkiouat M. Contribution à la modélisation du comportement sécuritaire de facteur humain dans le contexte de la sécurité industrielle. Compiègne, France: Industrial Engineering Department; 2013 mars p. 11.

52. Rondier M. A. Bandura. Auto-efficacité. Le sentiment d'efficacité personnelle. L'orientation scolaire et professionnelle. 15 sept 2004;(33/3):475-6.

53. Capek K. Utopie - L'invention du mot « robot » [Internet]. 1923 [cité 11 août 2021]. Disponible sur: http://expositions.bnf.fr/utopie/grand/4_22.htm

54. Onnasch L, Roesler E. Anthropomorphizing robots: The effect of framing in human-robot. Sage journals [Internet]. 20 nov 2019 [cité 11 août 2021]; Disponible sur: https://journals.sagepub.com

55. Jambon F. Erreurs et interruptions du point de vue de l'ingénierie de l'interaction homme-machine [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier; 1996.

56. Broadbent E, Tamagawa R, Patience A, Knock B, Kerse N, Day K, et al. Attitudes towards health-care robots in a retirement village. Australas J Ageing. juin 2012;31(2):115-20.

57. Smarr C-A, Mitzner TL, Beer JM, Prakash A, Chen TL, Kemp CC, et al. Domestic Robots for Older Adults: Attitudes, Preferences, and Potential. Int J Soc Robot. 1 avr 2014;6(2):229-47.

58. Salem M, Lakatos G, Amirabdollahian F, Dautenhahn K. Would You Trust a (Faulty) Robot? Effects of Error, Task Type and Personality on Human-Robot Cooperation and Trust. ACM/IEEE International Conference on Human-Robot Interaction (HRI). mars 2015;1-8.

59. Ciardo F, De Tommaso, D, Beyer, F, Wykowska A. Reduced Sense of Agency in Human-Robot Interaction- Social Robotics [Internet]. Springer Link; 2018 [cité 11 août 2021]. Disponible sur: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-05204-1_43

60. Weidemann A, Rußwinkel N. The Role of Frustration in Human–Robot Interaction – What Is Needed for a Successful Collaboration? Frontiers in psychology. 2021;17.

61. Lazar J, Jones A, Hackley M, Shneiderman B. Severity and impact of computer user frustration: A comparison of student and workplace users. Interacting with Computers. 1 mars 2006;18(2):187-207.

62. Chaminade T, Cheng G. Social cognitive neuroscience and humanoid robotics. Journal of Physiology-Paris. 1 mai 2009;103(3):286-95.

63. Henschel A, Hortensius R, Cross ES. Social Cognition in the Age of Human–Robot Interaction. Trends in Neurosciences. 1 juin 2020;43(6):373-84.

64. Rauchbauer B, Nazarian B, Bourhis M, Ochs M, Prévot L, Chaminade T. Brain activity during reciprocal social interaction investigated using conversational robots as control condition. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 29 avr 2019;374(1771):20180033.

65. Hollnagel E. Barriers and Accident Prevention. Routledge; 2016. 260 p.

66. Bates D, Leape L, Cullen D. Effect of Computerized Physician Order Entry and a Team Intervention on Prevention of Serious Medication Errors. American Medical Association [Internet]. 21 oct 1998 [cité 10 juin 2021]; Disponible sur: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/188074

67. Vélez-Díaz-Pallarés M, Álvarez Díaz AM, Gramage Caro T, Vicente Oliveros N, Delgado-Silveira E, Muñoz García M, et al. Technology-induced errors associated with computerized provider order entry software for older patients. Int J Clin Pharm. 1 août 2017;39(4):729-42.

68. Direction Européenne de la qualité du médicament. La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) 10e Édition [Internet]. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: https://www.edqm.eu

69. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Reconnaitre le caractère cancérigène des médicaments cytostatiques pour améliorer la prévention des professionnels [Internet]. 2021 [cité 12 août 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr

70. Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales. Guide de prévention - Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux [Internet]. 2021 [cité 11 août 2021]. Disponible sur: http://asstsas.qc.ca/publication/guide-de-prevention-manipulation-securitaire-des-medicaments-dangereux-gp65

71. United states department of labor. Controlling occupational exposure to hazardous drugs. Occupational Safety and Health Administration. Am J Health Syst Pharm. 15 juill 1996;53(14):1669-85.

72. Mariani F. Pratiques médicales en santé au travail pour la formation des collaborateurs médecins: Prélèvements surfaciques : Évaluation de l'exposition professionnelle à quinze médicaments anticancéreux au Centre Hospitalier Départemental de Vendée [Mémoire]. [Angers, France]: Université de médecine d'Angers; 2020.

73. Lepage N, Dezeure D, Nisse C, Humbert L, Allorge D, Baccouch R, et al. Évaluation de l'exposition professionnelle aux cytotoxiques en milieu hospitalier par l'utilisation de dosages urinaires et surfaciques de cytotoxiques. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. juin 2012;73(3):471.

74. Connor T, McLauchlan R, Vandenbroucke J. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. J Oncol Pharm Pract. 1 oct 2007;13 Suppl:1-81.

75. Kiffmeyer T, Kube C, Opiolka S, Schmidt K, Sessink P. Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: Implications for occupational safety. Pharm J. 9 mars 2002;268.

76. Palamini M, Dufour A, Therrien R, Delisle J-F, Mercier G, Gagné S, et al. Quantification of healthcare workers' exposure to cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate, and 5-fluorouracil by 24-h urine assay: A descriptive pilot study. J Oncol Pharm Pract. déc 2020;26(8):1864-70.

77. USP. Hazardous Drugs, Handling in healthcare settings - USP 800 provides standards for safe handling of hazardous drugs to minimize the risk of exposure to healthcare personnel, patients and the environment. [Internet]. 2016 [cité 11 août 2021]. Disponible sur: https://www.usp.org

78. Le Garlantezec P, Rizzo-Padoin N, Lamand V, Aupée O, Broto H, Alméras D. Manipulation des médicaments anticancéreux à l'hôpital : le point sur l'exposition et sur les mesures de prévention. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. 1 févr 2011;72(1):24-35.

79. Favier B, Latour JF, Ardiet C, Voloch A. Evaluation de la contamination des gants et des mains du personnel infirmier avant et après formation à la manipulation des anticancéreux. Banque de données en santé publique [Internet]. 2002 [cité 4 sept 2021]; Disponible sur: https://bdsp-ehesp.inist.fr

80. Parlement Européen. Directive (UE) 2019/130 du parlement européen et du conseil du 16 janvier 2019 portant modification de la directive 2004/37/CE concernant la protection des

travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail [Internet]. Journal officiel de l'Union Européenne. 2019 [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/

81. Schmitt E, Antier D, Bernheim C, Dufay E, Husson MC, Tissot E. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. Pessac: Société Française de Pharmacie Clinique; 2006.

82. Haute autorité de santé. Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments [Internet]. 2016 [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_946211/fr/outils-de-securisation-et-d-autoevaluation-de-l-administration-des-medicaments

83. OMS. Définition vulnérabilité [Internet]. [cité 11 août 2021]. Disponible sur: https://www.greenfacts.org

84. Ranchon F, Salles G, Späth H-M, Schwiertz V, Vantard N, Parat S, et al. Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: attributable damage and extra costs. BMC Cancer. 8 nov 2011;11:478.

85. Fyhr A, Akselsson R. Characteristics of medication errors with parenteral cytotoxic drugs. Eur J Cancer Care (Engl). sept 2012;21(5):606-13.

86. Phillips J, Beam S, Brinker A, Holquist C, Honig P, Lee LY, et al. Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. Am J Health Syst Pharm. 1 oct 2001;58(19):1835-41.

87. Limat S, Drouhin JP, Demesmay K, Tissot E, Jacquet M, Woronoff-Lemsi MC. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. Pharm World Sci. juin 2001;23(3):102-6.

88. Martin F, Legat C, Coutet J, Bracco-Nolin C-H, Jacquet M, Woronoff-Lemsi M-C, et al. Maîtrise des erreurs de préparation des médicaments anticancéreux en unité centralisée : de l'épidémiologie à l'assurance qualité. Bull Cancer. 1 déc 2004;91(12):972-6.

89. Haute Autorité de Santé. La règle des « 5 B » de l'HAS appliquée à la perfusion [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr

90. M. Beaupin C, Darmanaden R. Quality control in a centralized reconstitution unit of cytotoxic agents: Determination of etoposide using high-performance thin-layer chromatography. Journal of Oncology Pharmacy Practice [Internet]. 1 mars 1996 [cité 1 mai 2021]; Disponible sur: https://journals.sagepub.com

91. E.C Buchanan. ASHP guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. Am J Health-Syst Pharm. 2000;57:1150-69.

92. Laplace M. Performance de l'outil DRUGCAM® en activité réelle de production par la simulation [Thèse d'exercice]. [Poitiers, France]: Université de pharmacie de Poitiers; 2016.

93. Lecordier J, Heluin Y, Plivard C, Bureau A, Mouawad C, Chaillot B, et al. Safety in the preparation of cytotoxic drugs: How to integrate gravimetric control in the quality assurance policy? Biomed Pharmacother. févr 2011;65(1):17-21.

94. Cato software solutions. CATO - Logiciel de gestion des therapies oncologiques [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://www.cato.eu

95. Grave A. Étude de faisabilité de la mise en place de la solution vidéo-informatique Drugcam® pour le contrôle de la préparation des médicaments anticancéreux [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier, Faculté de pharmacie; 2015.

96. Rouessac F, Rouessac A, Cruché D, Martel A. Analyse chimique - Méthodes et techniques instrumentales [Internet]. 9e éd. Dunod; 2019 [cité 14 août 2021]. (Sciences sup). Disponible sur: https://www.dunod.com

97. Barnes J, Denney R, Mendham J, Thomas M. Analyse chimique quantitative de Vogel [Internet]. 6e éd. De Boeck; 2005 [cité 14 août 2021]. 889 p. Disponible sur: https://www.deboecksuperieur.com

98. Bourget P, Paci A, Rey JB, Mercier L, Demirdjian S. Contribution of high-performance thin-layer chromatography to a pharmaceutical quality assurance programme in a hospital chemotherapy manufacturing unit. Eur J Pharm Biopharm. nov 2003;56(3):445-51.

99. Delmas A, Gordien JB, Bernadou JM, Roudaut M, Gresser A, Malki L, et al. Quantitative and qualitative control of cytotoxic preparations by HPLC-UV in a centralized parenteral preparations unit. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis [Internet]. 12 juill 2009 [cité 4 juin 2021]; Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

100. Borget I, Laville I, Paci A, Michiels S, Mercier L, Desmaris R-P, et al. Application of an acceptance sampling plan for post-production quality control of chemotherapeutic batches in an hospital pharmacy. Eur J Pharm Biopharm. août 2006;64(1):92-8.

101. Blain S. Analyse par injection en flux continu (FIA) [Internet]. Techniques de l'Ingénieur. 2006 [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: https://www.techniques-ingenieur.fr

102. Lassalle A. Évaluation des performances analytiques d'un nouveau spectrophotomètre destiné aux contrôles des préparations médicamenteuses : quelles applications pour le

contrôle des chimiothérapies ? [Thèse d'exercice]. [Nantes, France]: Université de pharmacie de Nantes; 2019.

103. Bourget P, Amin A, Vidal F, Merlette C, Troude P, Baillet-Guffroy A. The contribution of Raman spectroscopy to the analytical quality control of cytotoxic drugs in a hospital environment: eliminating the exposure risks for staff members and their work environment. Int J Pharm. 1 août 2014;470(1-2):70-6.

104. Lebel D, Ponton D, Racine M, Bussières J. Application pratique de la télépharmacie pour les préparations stériles de médicaments. Pharmactuel. 2008;41(1):4.

105. O'Neal BC, Worden JC, Couldry RJ. Telepharmacy and bar-code technology in an i.v. chemotherapy admixture area. Am J Health Syst Pharm. 1 juill 2009;66(13):1211-7.

106. Moniz TT, Chu S, Tom C, Lutz P, Arnold A, Gura KM, et al. Sterile product compounding using an i.v. compounding workflow management system at a pediatric hospital. Am J Health Syst Pharm. 1 août 2014;71(15):1311-7.

107. Le Franc B, Chauvet P, Griesemann E, Cante J. Evaluation de la faisabilité d'un contrôle libératoire des préparations de cytotoxiques par capture vidéo [Internet]. Congrès Gerpac; 2009 [cité 14 août 2021]; Hyères, France. Disponible sur: https://www.gerpac.eu

108. Dalifard B, Dermu M, Le Franc B, Griesemann E, Cante J. Reconnaissance des flacons d'Erbitux®, de Cisplatine et de Navelbine® par analyse vidéo: Validation en conditions réelles de l'identification des flacons [Internet]. Hopipharm; 2014 [cité 2 juill 2021]; La Rochelle, France. Disponible sur: www.synprefh.org

109. Tron C, Bedoucha C, Dalifard B, Franc BL, Cante J. Validation de la détection des volumes de seringues par vidéocapture: application à la seringue de 10 mL [Internet]. Poster présenté à: Hopipharm; 2013 [cité 1 avr 2021]; Lyon, France. Disponible sur: https://www.synprefh.org/

110. Descout J, Grignon C, Coulon S, Dauphn A. Analyse des différentes méthodes de contrôle des chimiothérapies anticancéreuses de 30 hôpitaux français [Internet]. Gerpac; [cité 14 août 2021]. Disponible sur: https://www.gerpac.eu

111. Hergli M, Berge-Bouchara C, Olivier E. Contrôles des préparations hospitalières, chimiothérapies et nutritions parentérales : quelles pratiques en 2013 dans les pharmacies à usage intérieur d'établissements de santé en France, Suisse et Belgique? [Internet]. Poster présenté à: Hopipharm; 2014 [cité 3 juill 2021]; La Rochelle. Disponible sur: www.synprefh.org

112. Eurekam. Oncologie - Luttez contre les erreurs médicamenteuses [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: https://www.eurekam.fr

113. Bazin C, Cassard B, Caudron E, Prognon P, Havard L. Comparative analysis of methods for real-time analytical control of chemotherapies preparations. Int J Pharm. 15 oct 2015;494(1):329-36.

114. Girault E, Laplace M, Dalifard B, Le Franc B, Cadeac M-A. Un œil (numérique) nouveau sur la pharmacotechnie : retour sur un an d'intelligence artificielle pour la production de cytotoxiques [Internet]. Gerpac; [cité 15 août 2021]. Disponible sur: https://www.gerpac.eu

115. Benizri F, Dalifard B, Zemmour C, Henriquet M, Fougereau E, Le Franc B. DrugCam ® — An intelligent video camera system to make safe cytotoxic drug preparations. International Journal of Pharmaceutics. avr 2016;502(1-2):198-207.

116. SHAM. Pour une culture commune de la prévention des risques [Internet]. 2011 [cité 17 juill 2021]. Disponible sur: https://docplayer.fr/9716367-Pour-une-culture-commune-de-la-prevention-des-risques.html

117. Laurent V, Raingeard E, Lassalle A, Gallay L, Riaud F, Poirier Y. Analyse de risques du processus de production des chimiothérapies : quelles évolutions après le déploiement de l'outil de contrôle Drugcam® ? [Internet]. Poster présenté à: Gerpac; 2018 [cité 1 mai 2021]; Hyères, France. Disponible sur: https://www.gerpac.eu

118. Santi J-M, Mercier S, Arnould O. La matrice SWOT: Fiche 07 la boite à outils de la prise de décision [Internet]. Dunod; 2017 [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: https://www.e-marketing.fr

119. Lombard T. Gestion des risques a priori: application de la méthode AMDEC à la production des médicaments anticancéreux au CHU de Grenoble [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier, Faculté de pharmacie; 2015.

120. Benzidia S, Garidi S, Husson J. La standardisation des processus à l'épreuve des risques à l'hôpital. Management Avenir Sante. 2 juill 2018;N° 3(1):49-72.

121. Bonnabry P, Despont-Gros C, Grauser D, Casez P, Despond M, Pugin D, 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. août 2008;15(4):453-60.

122. Laurent C. Fiabilité de la préparation des chimiothérapies : double contrôle ou systèmes gravimétriques [Diplôme de Master]. [Genève, Suisse]: Université de Genève, faculté des sciences pharmaceutiques; 2013.

123. Carrez L, Bouchoud L, Fleury-Souverain S, Combescure C, Falaschi L, Sadeghipour F, et al. Reliability of chemotherapy preparation processes: Evaluating independent double-checking and computer-assisted gravimetric control. J Oncol Pharm Pract. mars 2017;23(2):83-92.

124. Sénat. Les conditions du renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme en France [Internet]. 2021 [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: https://www.senat.fr

125. Coulibaly P. Dématérialisation du circuit des chimiothérapies au CHU de Caen: étude de faisabilité [Thèse d'exercice]. [Caen, France]: Faculté de sciences pharmaceutiques de Caen; 2020.

126. Gallard M, Arcizet J, Laplace M, Jolly L, Dalifard B, Le Franc B. Flacons anti-cancereux: identifiable? [Internet]. Poster présenté à: Gerpac; 2018 [cité 25 juill 2021]; Hyères, France. Disponible sur: https://www.gerpac.eu

127. Yuki M, Sekine S, Takase K, Ishida T, Sessink PJM. Exposure of family members to antineoplastic drugs via excreta of treated cancer patients. J Oncol Pharm Pract. sept 2013;19(3):208-17.

128. Connor TH, Shults M, Fraser MP. Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 37 degrees C using a desiccator technique. Mutat Res. 10 oct 2000;470(1):85-92.

129. Connor TH, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid MA. Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: a review of the evidence. J Occup Environ Med. sept 2014;56(9):901-10.

130. Isabelle B. La reconstitution des anticancéreux à l'hôpital : démarche qualité et inspection [Mémoire]. [Rennes, France]: Ecole nationale de la santé publique de Rennes; 2002.

131. Palamini M, Gagné S, Caron N, Bussières J-F. Cross-sectional evaluation of surface contamination with 9 antineoplastic drugs in 93 Canadian healthcare centers: 2019 results. J Oncol Pharm Pract. déc 2020;26(8):1921-30.

132. Dzindolet MT, Peterson SA, Pomranky RA, Pierce LG, Beck HP. The role of trust in automation reliance. Int J Hum-Comput Stud. 1 juin 2003;58(6):697-718.

133. Roth EM, Bennett KB, Woods DD. Human interaction with an "intelligent" machine. International Journal of Man-Machine Studies. 12 nov 1987;27(5):479-525.

134. Wolff M, Vanderhaegen F, Brethault M, Brisson H, Mollard R. Vers une possible compréhension de l'effet tunnel : une étude exploratoire. 5 oct 2018 [cité 15 mars 2021]; Disponible sur: https://www.researchgate.net

135. Zouinar M. Évolutions de l'Intelligence Artificielle : quels enjeux pour l'activité humaine et la relation Humain-Machine au travail ? 15 avr 2020 [cité 24 juill 2021]; Disponible sur: https://journals.openedition.org

136. Mougin Y. ISO 9001:2015 : la notion de performance durable évoquée dans la norme ISO 9000 induit-elle l'efficience ? [Internet]. Afnor bivi. 2015 [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: https://bivi.afnor.org

137. Ministère de l'éducation nationale. Notion de performance [Internet]. Sciences de gestion; [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: https://eduscol.education.fr/prog

138. Caroline C. Les indicateurs de performance dans le secteur hospitalier [Mémoire de master]. [Aubagne, France]: Faculté de sciences économiques et de gestion; 2017.

139. Gassmann M. La place du management visuel dans le pilotage de la performance globale d'une unité de production pharmaceutique [Thèse d'exercice]. [Lorraine, France]: Université de pharmacie de Lorraine; 2012.

140. Charles-Pauvers B, Comeiras N, Peyrat-Guillard D, Roussel P. Les déterminants psychologiques de la performance au travail. Un bilan des connaissances et proposition de voies de recherche. 2006 sept p. 57.

141. Zaghmouri N. Le Lean Management au sein des organisations de santé: une démarche éthique, porteuse de sens [Thèse d'exercice]. [Lorraine, France]: Universié de Lorraine, Science de Gestion; 2018.

142. Curatolo N, Lamouri S, Huet J-C, Rieutord A. Démarches d'amélioration en milieu hospitalier : du management de la qualité totale au Lean. Annales Pharmaceutiques Françaises. 1 juill 2015;73(4):245-56.

143. Delmotte J-B, Diallo A, Vaconsin P, Barthier S, Morellec S, Rieutord A, et al. Réingénierie du processus de production des chimiothérapies à l'hôpital Antoine Béclère par une approche *lean*. Journal de Pharmacie Clinique. 1 déc 2016;35(4):201-11.

144. Martin V. Réorganisation d'une unité de production hospitalière de chimiothérapies par une méthode Lean Six Sigma [Mémoire]. [Grenoble, France]: Université de grenoble alpes, faculté de pharmacie; 2016.

145. Olivier F. L'approche Lean: méthodes et outils appliqués aux ateliers de production pharmaceutique [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier, Faculté de pharmacie; 2009.

146. Bush RW. Reducing waste in US health care systems. JAMA. 28 févr 2007;297(8):871-4.

147. Kaplan GS. Waste not: the management imperative for healthcare. J Healthc Manag. juin 2012;57(3):160-6.

148. Carrez L. Facteur humain, performance, sécurité et qualité: une association envisageable pour la production de chimiothérapie ? [Thèse d'exercice] [Internet]. [Genève, Suisse]: Université de Genève, faculté des sciences pharmaceutiques; 2018 [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:105663

149. Ching JM, Williams BL, Idemoto LM, Blackmore CC. Using lean « automation with a human touch » to improve medication safety: a step closer to the « perfect dose ». Jt Comm J Qual Patient Saf. août 2014;40(8):341-50.

150. Sesa systems. Lean management [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: https://www.sesa-systems.com

151. Afnor. Les indicateurs qualité [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: https://bivi.afnor.org

152. George T. Doran. There's a S.M.A.R.T way to write management's goals and objectives. 1981;2.

153. Société française de pharmacie clinique. Indicateurs en pharmacie hospitalière. 2015.

154. STHDA. Test de corrélation [Internet]. [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: http://www.sthda.com

155. BiostaTGV - Statistiques en ligne [Internet]. [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: https://biostatgv.sentiweb.fr

156. Huet E, Leroux T, Bussières J-F. Perspectives sur l'attention, les interruptions et le bruit en pratique pharmaceutique. Can J Hosp Pharm. 2011;64(4):275-82.

157. INRS. Les risques associés au bruit. Ce qu'il faut retenir [Internet]. 2018 [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: https://www.inrs.fr

158. Chapelain K, Grenier E. Comment construire un diagramme de Henry avec Excel. 2006.

ANNEXES

Annexe 1*: Fiche processus pharmacotechnie*

	CHD-Pro021	FICHE PROCESSUS PHARMACOTECHNIE	Signature de l'approbateur
	Version B		Dr Erwin RAINGEARD
			Responsable de la Pharmacotechnie
	Page 1/2		Le : 03/07/2018

PILOTE(S) : Pharmacien responsable de la Pharmacotechnie

ACTEURS : Pharmaciens, internes, préparateurs, cadre, aides de pharmacie, agents d'entretien

OBJECTIFS :

- Réaliser la production des chimiothérapies, des préparations hospitalières et magistrales (hors cytotoxique) suivant les bonnes pratiques de préparation et de pharmacie hospitalière
- Assurer la production et coordination des envois pour l'ensemble des services du CHD Vendée et des établissements associés du GHT.
- Maîtriser le coût de la production

ÉTAPES DU PROCESSUS (cf. cartographie):

Dans le cas d'une chimiothérapie :

- Programmation de la réalisation des préparations (Ex : établissements associés)
- Analyse pharmaceutique de la prescription
- Préparation des plateaux
- Stérilisation des plateaux
- Réalisation de la préparation
- Contrôle et libération pharmaceutique de la préparation ou mise en quarantaine
- Conditionnement et coordination des envois
- Délivrance aux services de soins et aux établissements associés

Dans le d'une demande de préparation hors chimiothérapie :

- Analyse pharmaceutique de la prescription et étude de faisabilité
- Commande des matières premières et contrôle à réception
- Programmation de la réalisation de la préparation
- Mise en œuvre de la préparation
- Contrôle et Libération pharmaceutique
- Livraison à la pharmacie pour délivrance aux services de soins ou au patient (rétrocession)

DONNÉES D'ENTRÉE :

- Agenda des services clients
- Thésaurus : Création et validation d'un nouveau protocole chimio (Double validation médicale et pharmaceutique) ou création d'une fiche de fabrication (Logiciel Ennov' pour le préparatoire)
- Prescription CHIMIO ou retranscrite dans CHIMIO
- Prescription DPII (Dossier Patient Informatisé Intégré),
- Ordonnance papier

DONNÉES DE SORTIE :

- Bordereau de dispensation CHIMIO
- Bordereau de transport (Si site ou établissements extérieurs)
- Fiche de réception des containers (Si site ou établissements extérieurs)

FACTEURS DE REUSSITE :

- Cf. ANALYSE DE RISQUE - AMDEC

MOYENS/MÉTHODES : documents sur ENNOV doc

RESSOURCES :

- PERSONNES RESSOURCES :
  Pharmacien habilité
  Préparateur habilité
  Cadre de santé
  Aide de pharmacie habilité
  Agent habilité
- RESSOURCES : MATERIEL
  Logiciel CHIMIO
  Logiciel DPII
  Salle à atmosphère contrôlée
  Isolateurs
  Enregistreur de températures
  Containers d'envoi (Plateaux et containers)
  Balances

INTERACTIONS :

- Achat : Suivi des marchés, suivi des stocks (seuils de commande) et gestion des ruptures
- Management de la qualité : évaluation du processus, revue de direction
- Prise en charge des demandes des services et des autres établissements : contrats d'organisation
- Ressources humaines : Suivi des habilitations

Document électronique fait foi

- Maîtrise des infrastructures : Suivi des appareils par le service biomédical et les services techniques
- Maîtrise de l'environnement de travail : Contrat d'organisation avec le service d'hygiène, entretien des locaux et document unique d'évaluation des risques professionnels

MOYENS DE SURVEILLANCE ET DE MESURE

Moyens de surveillance

Fréquence	Moyens	Responsable
A chaque préparation	Contrôle et libération pharmaceutique de la préparation	Pharmacien
A chaque ordonnance	Analyse pharmaceutique	Pharmacien
Au fur et à mesure de la production	Drugcam et/ou double contrôle des préparateurs	Pharmacien
1 fois par an	Audit par rapport au BPPH	Service qualité
1 fois par mois	Déclaration de non-conformité et d'événement indésirable – Suivi en CREX	RAQ

Moyens de mesure

Fréquence	Indicateurs	Objectifs
Une fois par mois	Mesure du délai de production sur un échantillonnage de 30 préparations	Mettre à disposition plus de 90% des chimiothérapies sur le site du CHD: - <1 heure entre le rendez-vous et la préparation de la chimiothérapie (hors essai) pour les chimiothérapies pré-validées - <1h30 entre le rendez-vous et la préparation de la chimiothérapie (hors essai) pour les chimiothérapies validées »
Contrôles tous les 3 mois	Nombre de chimiothérapies détruites/ Nombre total de chimiothérapies fabriquées	<1%
Contrôle toutes les 4 semaines	Coût des chimiothérapies détruites/ Coût total des chimiothérapies fabriquées	<1%
Contrôle tous les 6 mois	Nombre de non-conformités relevées lors de l'analyse pharmaceutique/ Nombre total analysées	<2%
En continu	Nombre de non-conformités et d'événement indésirables	Suivi

version électronique fait foi

Annexe 2 : Variables directement exploitables de la base brute DC®

Intitulé Drugcam®	**Définition**
Volume d'ajustement	Volume de solvant retiré du conditionnement d'administration
Nb de flacons de types différents	Nb de flacons avec des dosages différents
Nb de traces	Nb d'étapes dans le scénario Assist®
Nb de présentations seringues	Nb total de seringues présentées pleines ou vides (validées ou en erreurs ou ligne barrée ou ajoutées en indexations manuelles)
Nb de prélèvement	Nb d'étapes correspondant aux seringues pleines (solvant ou DCI)
Nb de prélèvement erreur sous Assist®	Nb d'erreur lié à la présentation de la seringue lors du prélèvement (seringue pleine)
Nb prélèvement manuelle sous Assist®	Indexation manuelle réalisée par le préparateur pour rajouter une ligne de prélèvement d'une seringue (seringue pleine)
Nb prélèvement corrigé sous Control®	Action du pharmacien sur Control® pour valider les volumes des prélèvements des seringues qui sont en « erreurs » (exemple : une mauvaise détection, une indexation manuelle)
Nb de prélèvement en erreur marqué « faux négatif »	Fausse erreur détectée sur un prélèvement de volume, confirmé par le pharmacien
Nb de prélèvement principe actif	Nb de lignes équivalent aux seringues pleines de principe actif (conformes, en erreurs, en indexations manuelles et barrées)
Nb de prélèvement de solvant pour reconstitution	Nb de ligne correspondant aux seringues pleines de solvant pour la reconstitution des flacons (lignes conformes, en erreurs, en indexations manuelles et barrées)
Nb de prélèvement de solvant hors reconstitution	Nb de ligne correspondant aux seringues pleine de solvant hors reconstitution des flacons : retrait de solvant de poche par exemple (lignes conformes, en erreur, en indexation et barrées)
Nb de présentation de seringue manuelle sous Assist ®	Nb de lignes rajoutées par le préparateur par indexations manuelles correspondant à des seringues pleines ou vides
Nb de présentation de seringue en erreur sous Assist®	Nb d'erreur détecté à la présentation de la seringue (pleine ou vide) (en indexation ou non)
Nb de présentation de seringue « faux négatif «	Pas de vraies erreurs détectées (problème de détection, mauvaise luminosité...)
Nb de présentation de seringue « vrai négatif »	Vraies erreurs détectées concernant une seringue
Nb de présentation de seringue « injection »	Nb de lignes correspondant aux seringues qui ont été injectées totalement, vide (sans ligne erreur ou barrée)
Nb de présentation flacon	Nb total de présentation des flacons (conformes, en erreurs, en indexations ou barrées), que ce soit avant ou après la reconstitution si il y en a une
Nb de présentation de flacon en erreur	Nb de flacons mis en erreur
Nb de flacons en erreur marqués « faux négatif »	pas de vraies erreurs détectées (mauvais paramétrage, changement de marché, luminosité et mauvaise reconnaissance)
Nb de flacons en erreur marqués « vrai négatif »	Vraies erreurs concernant un flacon

Nb de présentation de flacon manuelle	Ajout par indexation manuelle par le préparateur d'une ligne de présentation flacon (exemple utilisation d'un reliquat non prévu)
Nb de flacon mis en action incorrect sous Control®	Refus du pharmacien sur Control® concernant la présentation d'un flacon
Nb de conditionnement d'administration mis en action incorrect sous Control®	Refus du pharmacien sur Control® concernant la présentation du conditionnement d'administration
Nb de conditionnement d'administration en erreur sous Assist®	Erreur concernant le conditionnement d'administration sur Assist®
Nb de conditionnement d'administration marqué « faux négatif »	Pas de vraies erreurs identifiées concernant le conditionnement d'administration
Nb de conditionnement d'administration marqué « vrai négatif «	Vraies erreurs identifiées concernant le conditionnement d'administration
Nb d'interaction sous Control®	Nombre de lignes sur Control® validées par le pharmacien tout confondus
Nb d'interaction sous Control® hors conditionnement d'administration et solvant	Nombre de lignes sur control validées par le pharmacien hors conditionnement d'administration et solvant
Nb trace manuelle Assist® (tout sauf détection)	Nb total d'étape/d'action réalisées manuellement sur Assist®
Nb d'étiquette manuelle sous Assist®	Ajout par indexation manuelle d'étape concernant la présentation de l'étiquette
Nb d'étiquette en erreur sous Assist ®	Nb d'étiquette patient en erreur (mauvaise étiquette présentée)
Nb d'étiquette marqué en « faux négatif »	Pas de vraies erreurs concernant l'étiquette patient
Nb d'étiquette marqué en « vrai négatif »	Vraies erreurs concernant l'étiquette patient
Nb d'indexation faite avec la "main" sous Assist®	Nb d'étapes rajoutées manuellement par le préparateur sans nom particulier : « étape manuelle » rajoutée de toute pièce (exemple cetuximab)
Nb d'annulation	Annulation d'étape(s) par le préparateur (ligne barrée)
Nb de reprise de la préparation	Nombre de fois ou la préparation a été mise en attente puis reprise
Nb trace invalidé dans Control®	Nombre de lignes tracées comme incorrectes par le pharmacien dans Control®

Annexe 3: Questionnaire Google Forms® envoyés aux centres

Evaluation de l'impact de Drugcam® sur l'analyse de risque et le management de la performance d'une unité de reconstitution de cytotoxiques.

L'objectif de ce questionnaire est d'évaluer l'intégration de ce système vidéonumérique "in process" dans nos activités organisationnelles d'un service de pharmacotechnie comme la gestion des risques et le management de la performance. Ce travail fait l'objet d'une thèse dans laquelle vos données personnelles ne seront pas exposées. Cette thèse pourra vous être communiquée, si vous le souhaitez. Je vous remercie pour votre participation.

Généralités

Question 1 : Merci d'indiquer le nom de votre centre

Question 2 : Merci d'indiquer votre adresse mail

Question 3 : Combien de chimiothérapies réalisez-vous par an ?

Question 4 : Merci d'indiquer la date de mise en place de Drugcam® dans votre service.

Question 5 : Combien de postes Drugcam® disposez-vous ?

Question 6 : Quel est le pourcentage de préparations contrôlées sur Drugcam® ?

Question 7 : Quelles sont les préparations que vous ne réalisez par sur Drugcam® et pour quelles raisons ?

Drugcam Assist®

Question 8 : Comment est géré l'oubli de présentation d'une étape sur Drugcam Assist® par le préparateur ?

Question 9 : A quelle fréquence les préparateurs réalisent-ils des indexations manuelles (IM) ? (Vous pouvez l'exprimer en nombre de préparations avec IM/nbr de préparations totales contrôlées sur Drugcam® par jour)

Question 10 : Pour quelles raisons sont-elles effectuées? (Il y a-t-il des molécules en particulier? des solvants? des dispositifs d'administration?)

Drugcam Control®

Question 11 : Quand une anomalie est détectée par Drugcam®: comment gérez-vous les vrais négatifs et faux négatifs à la libération ? *

Les vrais négatifs correspondent aux vraies erreurs, les faux négatifs correspondent à une mauvaise détection, un mésusage, un problème de paramétrage ou un bruit de fond. Drugcam® coche spontanément le "vrai négatif" pour toutes les anomalies détectées, rectifiez-vous la sélection quand ce n'est pas une vraie erreur ?

Question 12 : Quand une anomalie est détectée par Drugcam comment levez-vous le doute ?

- ☐ Je regarde l'étape précédente
- ☐ Je visualise la vidéo complète
- ☐ Je demande à une autre personne de visualiser la vidéo pour avoir un second avis
- ☐ Je questionne le préparateur en question sur le problème identifié
- ☐ Autre : A détailler

Question 13 : Dans quels cas visualisez-vous la vidéo en entier ?

Analyse de risque

Question 14 : Pour les vidéos reconnues en anomalies par Drugcam®; quelle anomalie apparait majoritairement?

- ☐ Vraies erreurs: erreur sur la DCI, erreur de volume prélevé, erreur sur l'étiquette patient, Oubli de présentation de seringue pleine ou vide
- ☐ Mésusage: non utilisation de la caméra B pour la présentation des petits flacons ou petites seringues, poche ou tubulure laissées sur le socle de reconnaissance, flacon mal présenté, mauvaise gestion des reliquats, chronologie des étapes non respectée
- ☐ Mauvaise détection: flacons, solvant ou seringues non reconnus alors que présentés correctement
- ☐ Bruit de fond: Drugcam® flash dans le "vide" sans raisons apparentes
- ☐ Paramétrage: indexations manuelles obligatoires pour certaines préparations car étapes non créées dans le scénario

Question 15 : Parmi les anomalies détectées par Drugcam®: combien de vraies erreurs arrêtez-vous en moyenne par jour ?

- ☐ < 1 par jour
- ☐ 1 à 3 par jour
- ☐ 3 à 5 par jour
- ☐ 5 à 10 par jour
- ☐ + 10 par jour

Question 16 : Quelles sont les vraies erreurs que vous voyez le plus souvent ? Et pour quelles raisons selon-vous?

Question 17 : A quelle fréquence estimez-vous le nombre d'erreurs non arrêtées par Drugcam® à la libération ?

- ☐ Rare: inférieur à un évènement par an
- ☐ Peu probable: un évènement par an à un par trimestre
- ☐ Probable: plus d'un évènement par trimestre et moins d'un évènement par semaine
- ☐ Très probable à certaine: toutes les semaines à tous les jours

Question 18 : Drugcam® permet-il la maitrise de certains risques que vous aviez au préalable identifiés ? Merci d'indiquer lesquels

Question 19 : Avez-vous identifié de nouveaux risques émergents suite à la mise en place de Drugcam®? Si oui, Merci d'indiquer lesquels.

Performance et formation

Question 20 : Quelles sont les personnes habilitées pour libérer les préparations détectées en anomalies par Drugcam®?

Question 21 : Avez-vous un parcours de formation bien défini pour les pharmaciens/internes/externes? Merci de définir globalement les étapes de formation

Question 22 : Avez-vous un parcours de formation initiale bien défini pour les préparateurs concernant les bonnes pratiques d'utilisation de Drugcam Assist® ? Merci de définir globalement les étapes de formation

Question 23 : Avez-vous un parcours de formation continue pour les préparateurs avec des suivis réguliers de leur pratique? Merci d'indiquer la fréquence des suivis.

Question 24 : Observez-vous un taux d'erreur préparateur évoluant en fonction de leur expérience? Si oui dans quel sens ?

Question 25 : Depuis l'utilisation de Drugcam® avez-vous des retours négatifs des services concernant le délai de mise à disposition des préparations? Si oui, pourquoi à votre avis ?

Question 26 : Utilisez-vous les options pour prioriser la production sur Drugcam® ?

- ☐ OUI
- ☐ NON

Question 27 : Quel est le temps moyen de préparation sous Drugcam®?

Question 28 : Quelles sont les déviations de pratique des préparateurs que vous avez pu identifier suite à la mise en place de Drugcam®?

Question 29 : Les déviations de pratique évoluent-elles en fonction du temps ? Ou de l'expérience préparateur?

Question 30 : Face aux déviations de pratique identifiées, que faites-vous?

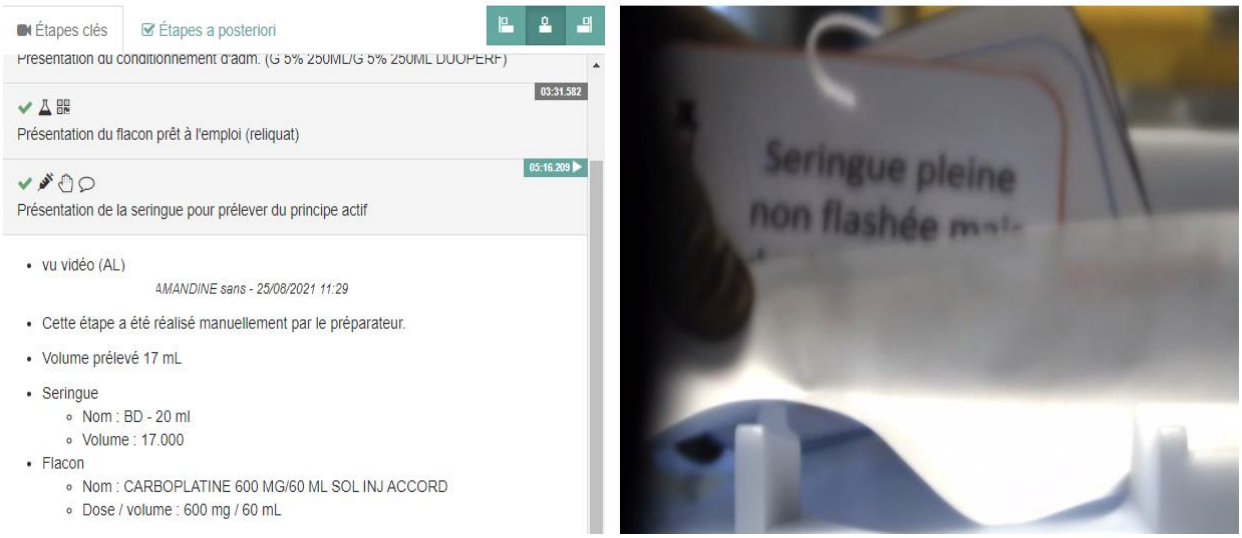
Question annexe

A titre informatif: Seriez-vous intéressé pour participer à un essai multicentrique dont l'objectif serait de pouvoir superviser les erreurs de préparation à l'aide de Drugcam®? *

On pourrait imaginer un essai clinique récupérant des données de plusieurs centres concernant leur production afin de déterminer quels sont les indicateurs à suivre pour anticiper les erreurs. Ces indicateurs pourraient servir à l'élaboration d'un tableau de bord à inclure dans la page d'accueil de Drugcam control® (dans l'idéal).

- ☐ OUI
- ☐ NON

<u>Annexe 4</u>: Etiquette présentée en cas d'oubli de présentation de seringue pleine



Annexe 5: Détails des prélèvements surfaciques réalisés dans le service de pharmacotechnie du CHD Vendée en 2018(72)

Hôpital : La-Roche-Sur-Yon				Service : Gastro-Entrologie et Pharmacie												
				Nom d'échantillon												
				PHAR SAS1	PHAR SAS2	PHAR SAS3	PHAR SAS4	PHAR SAS5	PHAR SAS6	PHAR SAS7	PHAR SAS8	PHAR SAS9	PHAR ISO 2	PHAR ISO 3	PHAR ISO 4
Molécules recherchées	Limite de quantification Basse (pg/compresse)	Limite de quantification Haute (pg/compresse)	Molécule Manipulée ?													
Méthotrexate	2,5	100	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	448,1	6,6	-
Gemcitabine	5	100	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99,3	267,1	-
Ifosfamide	5	100	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cyclophosphamide	5	100	OUI	5,1	64,5	Traces	-	-	-	11,7	5,2	9,3	11264,1	697,0	88,6
Doxorubicine	5	50	OUI	-	-	-	-	-	-	-	5,1	-	37,1	7,4	5,5
Daunorubicine	10	100		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Etoposide	10	200	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3426,7	120,1	-
Epirubicine	10	100	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paclitaxel	50	500	OUI	-	-	-	141,8	161,4	-	-	-	58,7	116,2	60,1	314,8
Vincristine	50	500	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cytarabine	100	5000	OUI	-	-	121,3	-	-	-	Traces	Traces	186,0	Traces	104,3	159,7
Mitomycine	100	1000	OUI	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché
5 FU	100	5000	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	126308,9	-	-
Dacarbazine	500	5000	OUI	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché
Pemetrexed	500	5000	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Quantitée totale (pg/compresse)	5,1	64,5	121,3	141,8	161,4	0,0	11,7	10,3	254,0	141700,4	1262,6	568,6
			Nombre de Molécules détectées	1	1	2	1	1	0	2	3	3	8	7	4

Caractéristiques du prélèvement													
Surface essuyée	Type	Paillasse	Poignée de porte	Poignée de porte	FLIPP OFF	FLIPP OFF	Interrupteur	Interphone	Interphone	Plateau	Gants	Manchette	Isolateur Poignée de porte
	Materiaux	paillasse vilar	Inox	Inox	PVC	PVC	PVC	Inox	Inox	PVC	Néoprène	Textile Plastifié	PVC
Essuyage après nettoyage de la surface ?		non	oui	oui	non	non	oui	non	oui	non	non	non	non
Date		26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19
Heure		15h05	15h45	15h30	15h00	15H10	16H00	16H10	16H00	16H05	14H40	14H55	14H50

Légende (pg/compresse)
- <LOQ
Traces
2,5-10
10-100
100-1 000
1 000-10 000
10 000-100 000 *
100 000-1 000 000 *
>1 000 000 *

Commentaire :

Date : 12/07/19

Signature :

* Résultat semi-quantitatif car la valeur est supérieure à la limite de quantification haute ($1pg = 1x10^{-12} g$)

Hôpital : La-Roche-Sur-Yon				Service : Oncologie & Pharmacie												
				Nom d'échantillon												
				Onco-HDS 6	Onco-HDS 7	PHAR SALLE1	PHAR SALLE2	PHAR SALLE 3	PHAR SALLE 4	PHAR SALLE 5	PHAR SALLE 6	PHAR SALLE 7	PHAR SALLE 8	PHAR SALLE 9	PHAR SALLE 10
Molécules recherchées	Limite de quantification Basse (pg/compresse)	Limite de quantification Haute (pg/compresse)	Molécule Manipulée ?													
Méthotrexate	2,5	100	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gemcitabine	5	100	OUI	5,8	10,2	382,1	Traces	-	61,3	82,5	-	-	20,9	9,1	Traces	
Ifosfamide	5	100	OUI	74,3	-	-	-	-	-	Traces	-	-	-	5,5	-	
Cyclophosphamide	5	100	OUI	43,3	260,4	9,4	199,0	216,8	8,3	5,2	21,3	-	11,2	229,8	35,9	
Doxorubicine	5	50	OUI	-	-	21,6	-	-	32,3	-	-	-	-	-	-	
Daunorubicine	10	100		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Etoposide	10	200	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Epirubicine	10	100	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	34,0	-	-	
Paclitaxel	50	500	OUI	-	-	-	199,3	88,2	-	151,1	-	73,0	-	-	68,6	
Vincristine	50	500	OUI	-	-	-	65,7	-	-	-	-	-	-	-	-	
Cytarabine	100	5000	OUI	-	-	-	105,9	105,5	-	-	-	-	109,4	123,9	-	
Mitomycine	100	1000	OUI	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	
5 FU	100	5000	OUI	270,8	-	2681,9	250,5	525,9	581,0	-	-	-	-	518,3	-	
Dacarbazine	500	5000	OUI	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	
Pemetrexed	500	5000	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Quantitée totale (pg/compresse)	394,1	270,6	3095,0	820,4	936,4	682,9	238,8	21,3	73,0	175,5	886,6	104,5	
			Nombre de Molécules	4	2	4	6	4	4	4	1	1	4	5	3	

Caractéristiques du prélèvement	Surface essuyée	Type	Dinamap	chariot de transport	poches de chimiothérapie	poches de chimiothérapie	sur emballage poche de chimiothérapie	sur emballage poche de chimiothérapie	bac de stockage	Etagere	paillasse	telephone	telephone	Plateau
		Materiaux	PVC	Inox	?	?	?	?	PVC	PVC	paillasse vilar	PVC	PVC	PVC
		Essuyage après nettoyage de la surface ?	non	non	non	non	non	non	non	non	non	non	non	oui
		Date	15/03/19	15/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19
		Heure	15h18	15h27	14h30	14h40	14h35	14h25	14h05	14h06	15h35	15h40	15h00	14h45

Légende (pg/cp)
- <LOQ
Traces
2,5-10
10-100
100-1 000
1 000-10 000
10 000-100 000 *
100 000-1 000 000 *
>1 000 000 *

Commentaire :

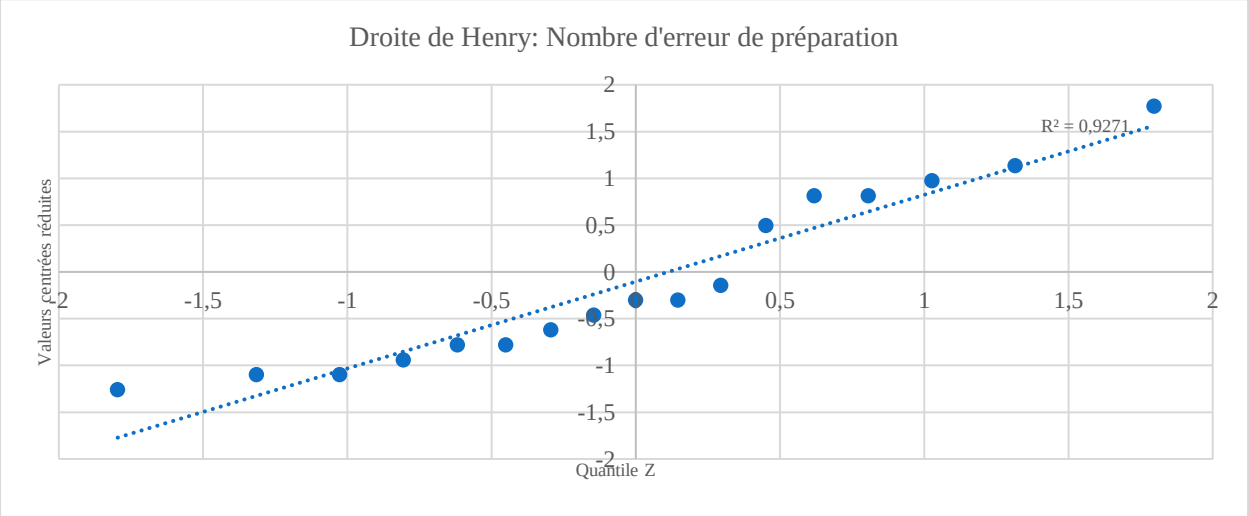
Date : 12/07/19

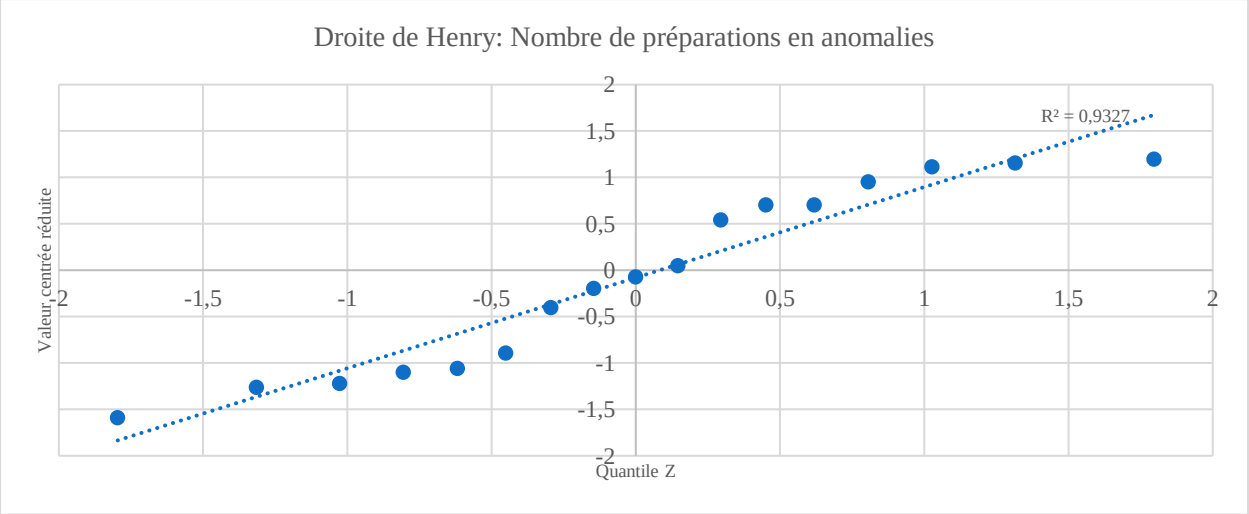
Signature :

* Résultat semi-quantitatif car la valeur est supérieure à la limite de quantification haute ($1pg = 1x10^{-12} g$)

***Annexe 6**: Diagramme de Henry, test de normalité des variables erreurs de préparation et préparations en anomalies*

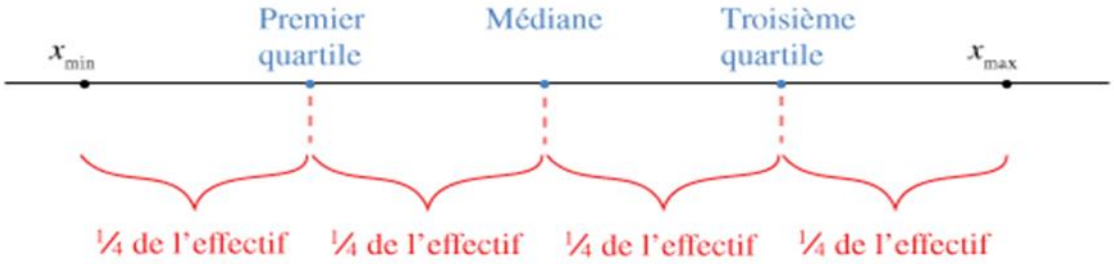
Pour vérifier que les deux distributions suivent une loi normale, un diagramme de probabilité nommé « la droite de Henry » à l'aide du logiciel Excel(158) est réalisé. Le diagramme de Henry permet d'approcher la moyenne et l'écart-type des réalisations d'une variable gaussienne.





Les deux variables suivent la loi normale avec des coefficients de détermination R^2 proche de 1 (0.9271 pour « le nombre d'erreur de préparation » et 0.9327 pour « le nombre de préparations en anomalies »). Le test de corrélation à utiliser est donc le test paramétrique de PEARSON.

***Annexe 7*: Rappel sur la distribution des quartiles**



SIGNATURES

Vu, le président du jury

Mme Christine BOBIN-DUBIGEON

Vu, Membre du jury

M. Frédéric LAGARCE

Vu, le directeur de thèse

M. Erwin RAINGEARD

Vu, le codirecteur de thèse

Mme Amandine LASSALLE-DIGUET

Vu, le directeur de l'UFR

M. Gaël GRIMANDI

RESUME

Amélie ANDRIEU

<u>Drugcam® un système d'analyse vidéo « in process</u> » :
Quel impact sur la maitrise de gestion des risques et le management de la performance en unité de production de médicaments cytotoxiques

Université de Nantes-Année 2021

Le développement de nouvelles technologies avec l'arrivée de l'intelligence artificielle a modifié considérablement l'organisation de nombreux domaines comme celui de l'activité de production de chimiothérapies injectables. En juin 2018, l'unité de pharmacotechnie du CHD Vendée de La Roche-Sur-Yon installe Drugcam® un système de contrôle vidéonumérique « in process » afin de répondre à des défaillances préalablement identifiées suite à une analyse de risque en 2015.

Après trois années d'installation de Drugcam®, une analyse de risque type AMDEC CARTORISK® a été réalisée au sein de l'unité et a permis de conclure à une sécurisation de l'étape de préparation. Cependant de nouveaux risques ont été identifiés avec des risques directement liés au fonctionnement de l'outil, ou des risques indirects comme le contournement de l'outil avec l'émergence de déviations de pratique.

En parallèle l'outil, par son format numérique, offre la possibilité d'exploiter les données correspondantes aux préparations avec enregistrement des vidéos. Dans un contexte de performance de l'unité, une analyse descriptive et statistique a été réalisée afin d'identifier des variables explicatives de risque de survenue d'erreurs de préparation. Il a été montré que deux variables sont pertinentes à suivre et peuvent être l'origine de situations à risque de survenue d'erreurs de préparation comme l'expérience préparateur et le temps de préparation.

En parallèle un questionnaire a été créé à destination d'autres centres de production de chimiothérapies injectables employant Drugcam® pour évaluer la place de Drugcam® comme outil de maitrise des risques et comme outil de management de la performance. L'objectif étant d'identifier une possible transposablilité avec les observations réalisées par le CHD Vendée.

Dans un contexte d'amélioration continue, le service de pharmacotechnie souhaiterait étendre cette étude par la mise en place d'un essai clinique multicentrique dans un objectif de création d'un tableau de bord pour anticiper le risque d'erreurs de préparation en temps réel à l'aide de l'outil et permettre la mise en place précocement d'actions correctives.

<u>Mots clés</u> : Chimiothérapie, Drugcam®, contrôle vidéonumérique, gestion des risques, performance

ABSTRACT

Amélie Andrieu

**Drugcam® an « in-process » video analysis system:
What impact on risk management and performance management in chemotherapy production units?**

Université de Nantes- 2021

The development of new technologies with the arrival of artificial intelligence has significantly changed the organization of many areas such as the injectable chemotherapy production activity. In June 2018, the chemotherapy production unit of the CHD Vendée implemented Drugcam® (DC®) an "in-process" videonumeric control system to address failures previously identified following a risk analysis in 2015.

After three years of installation of this control system, an evaluation of the impact of DC® on risk management was carried out by three methods: a risk analysis such as AMDEC CARTORISK®, an analysis of anomalies identified by DC® by viewing 8 weeks of production and an analysis of the answers to a questionnaire sent to a group of chemotherapy production units equipped with DC® in production. This work allowed us to conclude that the preparation stage was made safer, but identified new risks, either directly linked to the tool (by its equipment or operation) or indirect risks with the emergence of deviations from good control practices.

At the same time, the tool, through its digital format, offers the possibility to exploit the data corresponding to the preparations with video recording. In a context of performance of the unit and supervision of preparation errors, a descriptive and statistical analysis was carried out. The number of anomalies directly extractable from DC® appears to be relevant to follow since it is a precursor of the number of preparation errors. In parallel, two explanatory variables, such as the time of experience of the preparer and the preparation time, appear to be favourable factors for the occurrence of preparation errors.

Thus Drugcam® appears to be an interesting tool to integrate into our organizational activities such as risk management and performance management of the unit. The identification of the factors that lead to preparation errors will allow us to orientate a future project of elaboration of a dashboard based on relevant indicators to be followed in a context of supervision of preparation errors and securing the production of injectable chemotherapies.

Keywords : chemotherapy, Drugcam®, videonumeric control system, risk management, performance management