

Université de Lille 2
Année Universitaire 2016/2017

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE**

Soutenu publiquement le 15 Septembre 2017
Par **M Terry HENNACHE**

Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Evaluation clinique d'un nouvel automate destiné au contrôle des préparations
parentérales au bloc opératoire et en soins intensifs**

Membres du jury :

Directeur du mémoire : Mme le Docteur Stéphanie GENAY
Pharmacien, MCF – Praticien Attaché
Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2
Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Président : M. le Professeur Pascal ODOU
Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2
Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Assesseurs : Mme le Docteur Sophie LIABEUF
Pharmacien, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie, Université de Picardie Jules Verne
Centre hospitalier Universitaire d'Amiens

Mme le Docteur Chloé ROUSSELIERE
Pharmacien, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des Relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie

M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELÉZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Monsieur le Professeur Odou,

Pour l'honneur de présider la soutenance de cette thèse, pour l'opportunité offerte, il y a presque deux ans maintenant, de travailler sur ce sujet, pour vos nombreux conseils, soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame le Docteur Sophie Liabeuf,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse, soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Chloé Rousselière,

C'est à la fois avec honneur et un très grand plaisir pour moi que tu participes à ce jury.

Madame le Docteur Stéphanie Genay,

Tu m'as fait l'honneur d'encadrer ce travail. Ce fut parfois « compliqué », mais je ne peux que te remercier. Pour tout. Tu as toujours su te montrer disponible, même dans les moments les plus compliqués. Merci pour le soutien moral, les coups de pieds au cul quand ils se sont avérés nécessaires, la rigueur et les très nombreux conseils.

A *M. Lebuffe, Mathias, Emeline, Mme Jumelle, Mme Théry, M. L'Homme et l'ensemble des équipes d'infirmiers* des SIPO et blocs communs, un grand merci pour votre aide et votre implication, sans quoi ce travail n'aurait pu voir le jour.

To the *Pharmacolog's staff*: Mats, Martin and more specifically Anders, thank you for your assistance and availability in this great project.

Didier et Damien, merci pour votre disponibilité, les échanges, l'aide technique et logistique.

A *ma famille* : Maman, je ne pourrais jamais assez te remercier pour ton soutien sans faille, et je ne cesse de me demander comment tu as fait tout au long de ces années. Jonathan, Audrey, en plus d'être les meilleurs frère et belles-sœur que j'ai, merci pour ces rayons de soleil que sont Axel et ce petit être au sexe indéterminé à venir.

A *mes Grands-Parents*, je n'ai malheureusement pu être aussi présent que je le voulais dernièrement. Vous avez été les piliers pour garder cette famille soudée malgré tout : Merci.

A *mes amis de fac*, merci pour tous ces moments passés à la cafet à jouer à la belote avec en général une bière, ou même ceux passés en dehors de la fac... Et petite pensée spéciale aux collocs squatteurs.

Aux *membres du bureau de la FNSIP-BM*, pour cette folle année des plus enrichissantes, avec les plus belles rencontres que j'ai pu faire, et qui à défaut de nous laisser sur la paille, nous aura laissé sur les rotules : merci.

A *mes co-internes* (médecins ou pharmas) qui m'ont supporté pendant ces quatre années, merci pour cette tranche de vie qui restera sûrement l'une des meilleures de ma vie. Notamment les amiénois : Aline, Amélie, Benjamin, Constipète, Jérémy, Marie et Maxime , et mes voisins de bureau : Audrey, Héloïse, Julie, Morgane pour le soutien et voter bonne humeur pendant ces moments difficiles ou non.

Aux *différentes équipes* des CH de Lens, d'Abbeville, Pinel, St Quentin du CHRU d'Amiens et de Lille, merci pour tous ces semestres enrichissant passés en votre compagnie.

Table des Matières

Remerciements	8
Table des Matières	10
Liste des tableaux.....	12
Liste des figures	13
Liste des abréviations.....	14
Introduction.....	15
1 Les erreurs médicamenteuses	15
1.1 Généralités sur les erreurs médicamenteuses.....	15
1.2 Les erreurs médicamenteuses au bloc opératoire et en soins intensifs.....	17
1.3 Recommandations en anesthésie pour éviter les erreurs médicamenteuses	18
1.4 Technologies existantes pouvant sécuriser la prise en charge médicamenteuses	19
2 Présentation de l'automate Druglog®.....	25
2.1 Caractéristiques	25
2.2 Principe de fonctionnement	26
3 Retour sur les premiers essais pendant le Master 2.....	31
4 Objectif du travail.....	32
Matériels et Méthodes	33
1.1 Généralités.....	33
1.2 Définitions et paramètres analysés	34
1.3 Mode opératoire de la calibration de l'automate	34
1.4 Spécialités analysées	36
1.5 Essais dans les services cliniques	38
1.6 Evaluation de la criticité des erreurs médicamenteuses	38
1.7 Statistiques	40
Résultats.....	41
1 Calibration	41

2 Essais dans les services cliniques.....	43
3 Evaluation de la criticité des erreurs médicamenteuses.....	45
Discussion	47
1 Technologie druglog®	47
2 Calibration	48
3 Essais dans les services cliniques.....	50
4 Evaluation de la criticité	53
Conclusion.....	58
Annexe	59
Bibliographie.....	66

Liste des tableaux

Tableau I. Erreurs, raisons avancées et médicaments incriminés dans les erreurs médicamenteuses (en %)	18
Tableau II. Spécialités utilisées lors de la calibration de l'automate	39
Tableau III. Tableau récapitulatif des résultats des validations de méthode	41
Tableau IV. Résultats des essais dans les services de soins	44
Tableau V. Résultats de l'évaluation de la gravité des EM	45

Liste des figures

Figure 1. Circuit du médicament : points critiques et moyens de sécurisation.....	20
Figure 2. Druglog® et sa cuvette à usage unique.....	25
Figure 3. Réponse primaire de l'automate.....	26
Figure 4. a. Tracé spécifique de la solution médicamenteuse X, de concentration C, b. Tracés spécifiques de la solution médicamenteuse X à différentes concentrations.	27
Figure 5. Comparaison du tracé de l'échantillon avec 2 molécules enregistrées dans la base de données.....	28
Figure 6. Extrapolation de la concentration de l'échantillon par rapport aux tracés ayant servi à l'étalonnage.....	29
Figure 7. Visualisation d'un résultat <i>via</i> l'option " <i>Identify</i> "	30
Figure 8. Visualisation des résultats <i>via</i> l'option " <i>Qualify</i> "	31
Figure 9. Schéma représentant le rationnel de la création d'une gamme d'étalonnage	35
Figure 10. Schéma de synthèse de la méthodologie de la calibration de Druglog® ..	35
Figure 11. Criticité d'une erreur médicamenteuse selon la SFPC	39
Figure 12. Restriction du choix de longueur d'onde pour les calculs de concentrations pour l'insuline	42
Figure 13. Comparaison des molécules de cefotaxime et de ceftriaxone.....	42
Figure 14. Profils d'exactitude de la cefazoline et de la cefoxitine.....	43

Liste des abréviations

ACP = Analgésie Contrôlée par le Patient
ANSM = Agence Nationale de la Sécurité du Médicament
APS = Armoire à Pharmacie Sécurisée
CIVAS = Centralized IntraVeinous Additive Services
COC = Cyclic Olefin Copolymers
CQ = Contrôle Qualité
CVFI = Coefficient de Variation de la Fidélité Intermédiaire
CVrep = Coefficient de Variation de la Répétabilité
DJIN = Dispensation Journalière Individuelle et Nominative
EI = Effet Indésirable
EIG = Evènement Indésirable Grave
EM = Erreur Médicamenteuse
ENEIS = Enquêtes Nationales sur les Evènements Indésirables graves associés aux Soins
EPPI = Eau Pour Préparation Injectable
HPST = Hôpital – Patient – Santé – Territoire
IADE = Infirmier Anesthésiste Diplômé d'Etat
IDE = Infirmier Diplômé d'Etat
LAP = Logiciel d'Aide à la Prescription
PK/PD = Pharmacocinétique / Pharmacodynamique
PLS = Partial Least Square
PUI = Pharmacie à Usage Intérieur
SAP = Seringue AutoPulsée
SE = Standard d'Etalonnage
SIPO = Soins Intensifs Péri-Opératoire
SFPC = Société Française de Pharmacie Clinique
SM = Solution Mère
SSI = Sérum Salé Isotonique
UV = UltraViolet

Introduction

Suite à l'administration de préparations injectables, les erreurs médicamenteuses (EM) peuvent avoir un grand impact sur la santé et la prise en charge du patient, notamment dans le domaine de l'anesthésie réanimation où des médicaments à risques peuvent être administrés en urgence à des patients à risques. Ces dernières font d'ailleurs parties de la liste des nevers events, les évènements ne devant jamais arriver à l'hôpital, de l'Agence National de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) [1]. De nombreuses solutions peuvent être mises en place afin d'agir sur les différentes origines d'une EM. L'informatisation du circuit du médicament lors de la prescription *via* des logiciels dédiés et agréés par la Haute Autorité de Santé (HAS), ou lors de la dispensation et du stockage, la fabrication centralisée et le contrôle de médicaments par la pharmacie de l'hôpital, la formation du personnel, la mise en place de protocoles sont autant de moyens possibles à la sécurisation de ce processus [2]. Une des solutions serait le contrôle des préparations juste avant administration. Dans cet objectif, un nouvel automate, Druglog® (Pharmacolog AB, Uppsala, Suède), est actuellement en cours de développement. Ce travail porte sur l'évaluation clinique de cet automate dans le domaine de l'anesthésie-réanimation. Il fait suite à un mémoire de Master 2 qui comprenait une évaluation de la calibration ainsi qu'une première phase de tests cliniques.

1 Les erreurs médicamenteuses

1.1 Généralités sur les erreurs médicamenteuses

Il existe plusieurs définitions d'une EM émises par les différentes sociétés savantes de différents pays. La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) définit une EM comme un *écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelles d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas*

été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient [3]. Ces EM peuvent survenir à n'importe quel moment de la prise en charge médicamenteuse de la prescription à l'administration, en passant par le stockage, la préparation ou l'analyse d'ordonnances.

En 1999, l'*Institute Of Medicine* rapportait que chaque année, entre 44 000 et 98 000 patients décédaient du fait d'une erreur médicale (soit la 4^e cause de décès à l'époque), dont entre 10 et 20% à cause d'EM ; soit environ 7 000 morts par an [4,5]. Entre 1 et 5% des patients subiraient un EI des suites d'une EM [6-8].

D'après les études ENEIS (Enquêtes Nationales sur les Evénements Indésirables graves associés aux Soins) effectuées en France en 2004 et 2009, on estime à 127 000 les Evènements Indésirables Graves (EIG) évitables liés au médicament, soit environ 1,32 EIG évitables pour 1000 journées d'hospitalisation [9]. En décembre 2016, la Direction Générale de l'Offre de Soins a lancé un appel d'offre permettant de mener une nouvelle enquête sur la période 2017-2019. Elle est notamment destinée à prendre en compte les EIG liés aux soins à domicile, des suites d'une courte hospitalisation, dans le cadre de l'accentuation de la prise en charge des patients de manière ambulatoire au cours de ces dernières années [10].

D'un point de vue réglementaire, la diminution de l'iatrogénie médicamenteuse est considérée comme une des priorités des lois n°2004-806 du 9 août 2004 et n°2009-879 du 21 juillet 2009 dite loi Hôpital-Patient-Santé-Territoire (HPST) [11,12]. Le décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 prévoit la mise en place dans chaque établissement d'une politique de lutte contre les évènements indésirables liés aux soins menée par le directeur de l'établissement, en coordination avec la commission médicale d'établissement [13]. Enfin, l'arrêté Retex du 6 avril 2011 décrit les exigences à mettre en œuvre pour assurer la qualité de la prise en charge médicamenteuse des patients [14]. Afin de respecter ces différentes exigences, l'établissement de santé peut s'appuyer sur les différents critères des certifications successives (critère 20a de la V2010) [15]. En 2005, l'ANSM a décidé d'ouvrir un guichet dédié au recueil et à l'analyse de ces EM.

A noter qu'au niveau mondial, l'enjeu est tel que l'Organisation Mondiale de la Santé en a fait son troisième défi en mars 2017 afin de réduire, en cinq ans, les EM par deux [16].

1.2 Les erreurs médicamenteuses au bloc opératoire et en soins intensifs

Une revue de la littérature de 2013 recensait différentes études réalisées sur la problématique des EM en anesthésie et au bloc opératoire [17]. Cinq étaient basées sur des analyses rétrospectives de déclarations d'incidents pendant une anesthésie ou de compte-rendus d'hospitalisation, elles estimaient qu'une EM survenait toutes les 265 à 900 anesthésies. Trois études prospectives basées sur l'enregistrement de déclarations volontaires pendant une période donnée estimaient une EM sur 133 à 274 anesthésies [17].

Cependant, ces études sous-estiment probablement le risque d'EM du fait des méthodologies employées, basées notamment sur le caractère volontaire des déclarations. Une étude de janvier 2016 de Nanji *et al.* [18], basée sur l'observation des pratiques au cours d'anesthésies estime à une EM toutes les deux opérations, et une EM toutes les 20 administrations de médicament. Le risque d'EM est augmenté avec la durée du passage au bloc opératoire et le nombre de médicaments administrés. La qualification de l'opérateur (infirmier, médecin, interne) ne semble pas avoir d'impact sur ces chiffres. Les deux tiers des EM ne causent pas ou peu d'effets indésirables chez le patient. Mais toutes pourraient avoir de plus graves conséquences pour le patient. Comme dans les autres secteurs de médecine, 50 à 70% des EM sont considérées comme évitables.

Les EM sont principalement dues à des erreurs de reconstitution, de dilution ou de sélection des ampoules ou seringues. 60% de ces erreurs correspondent à une confusion de spécialités au moment du prélèvement dans les armoires ou lors de la préparation, 55% surviennent à l'administration et 45% pendant la reconstitution. Viennent ensuite les erreurs sur les dispositifs et voies d'administration [19].

Le Tableau I recense les types d'erreurs retrouvés, les raisons avancées par le personnel et les médicaments incriminés ainsi que leur pourcentage de survenue [17,18].

Tableau I. Erreurs, raisons avancées et médicaments incriminés dans les erreurs médicamenteuses (en %). ND : non retrouvé dans une des publications [17,18].

Types d'erreurs		Raisons avancées		Médicaments	
Inversion de seringues	24 - 60 %	Distraction / Fatigue	ND - 17 %	Opioides / Sédatifs	10 - 30 %
Erreur de dose	23 - 37 %	Erreur de lecture	19 - 23 %	Myorelaxants	6 - 20 %
Omission	0 - 21 %	Pression de travail	ND - 13 %	Antibiotiques	1 - 23 %
Ajout / Répétition	6 - 18 %	Manque de communication	5 - 13 %	Molécules vasoactives	10 - 18 %
Mauvaise voie	ND - 8 %			Agents inhalés	0 - 15 %
				Anesthésiques locaux	0 - 9 %

1.3 Recommandations en anesthésie pour éviter les erreurs médicamenteuses

Conjointement avec la SFPC, la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) a émis en 2016 un nouvel ensemble de recommandations afin d'éviter les EM en anesthésie. Il y est notamment préconisé d'utiliser des seringues pré-remplies ou, à défaut, de rédiger des protocoles de préparation des médicaments. Il est aussi rappelé l'importance de la bonne lecture des étiquettes des ampoules et des seringues (lecture systématique, respect du code couleur international, pré-impression d'étiquettes, ...). De plus, l'ordre de rangement des plateaux d'anesthésie ou du stockage doit être identique entre les unités d'un même hôpital. L'importance de l'identification systématique des voies d'administration est aussi signalée (voie périphérique, intrarachidienne, intrathécale, ...) [19].

Outre ses aspects techniques et contrairement à la version de 2006, et afin de s'inscrire dans une démarche d'assurance qualité continue, les facteurs humains et organisationnels font aussi l'objet de recommandations avec la mise en place d'une équipe pluri-professionnelle dédiée à la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse, et encourageant la réalisation d'analyses de risques *a priori* et *a*

posteriori ainsi que l'analyse des EM au moyen de revues d'erreurs médicamenteuses ou de retours d'expérience [19].

Les recommandations d'autres pays sont similaires (Australie, Nouvelle Zélande, Etats-Unis) [20–22]. Les directives nord-américaines mettent également l'accent sur le développement de la « culture de l'erreur » (non sanction, analyse des causes des erreurs et échappées belles (erreurs interceptées avant qu'elles ne surviennent), avec mise en place d'actions correctives [22].

Enfin, il est aussi recommandé d'utiliser des dispositifs permettant l'identification des médicaments lors de la préparation et de l'administration. Citons par exemple un appareil permettant la lecture de code-barres sur les seringues, flacons ou ampoules. Cependant, ce système ne permet pas le contrôle de la préparation, mais uniquement l'identification. Ainsi, en cas d'erreur de préparation de la dose, il est impossible d'empêcher l'EM. La solution serait donc de contrôler qualitativement et quantitativement le contenu des seringues ou des poches de perfusion directement avant leur administration.

1.4 Technologies existantes pouvant sécuriser la prise en charge médicamenteuses

En analysant l'ensemble du circuit du médicament – de l'approvisionnement à l'administration – le nombre de facteurs pouvant causer une EM, et donc les moyens de corrections, sont tellement nombreux que nous ne nous attarderons que sur certains d'entre eux : ceux ayant un impact direct sur la préparation injectable, se basant sur l'informatisation et l'utilisation de nouvelles technologies (Figure 1) [23].

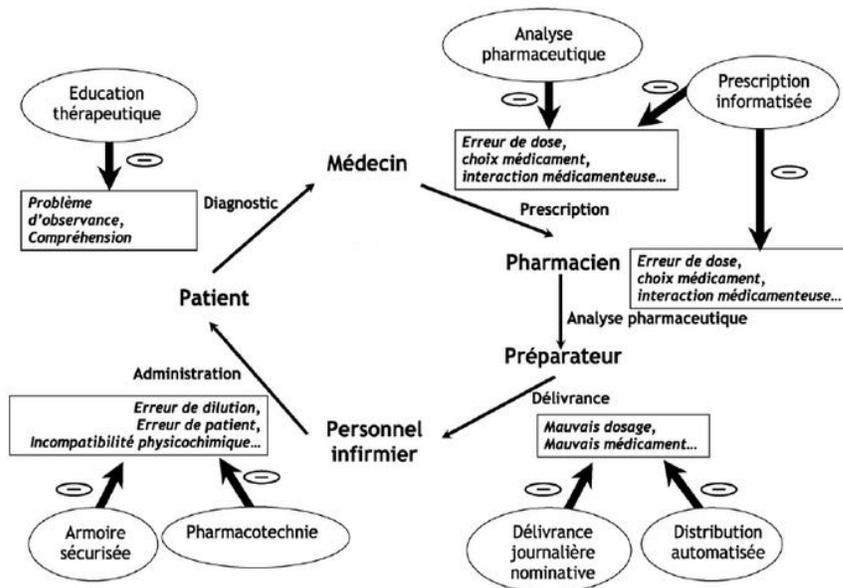


Figure 1. Circuit du médicament : points critiques et moyens de sécurisation [23].

1.4.1 L'informatisation de la prescription

L'introduction de Logiciels d'Aide à la Prescription (LAP) a été l'un des premiers outils envisagés pour la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse. En 1995, sur six unités de différentes catégories (soins intensifs, chirurgie et unités de soins « classiques ») une diminution du taux d'EM graves de 55% était retrouvée après l'informatisation de la prescription. Alors que les EM potentielles avaient chuté de 84%, celles avérées diminuaient de 17%. Ceci impactait l'ensemble des étapes de la prise en charge médicamenteuse : -84% d'erreurs de prescriptions, -19% d'erreurs de commandes, -13% d'erreurs d'administrations [24]. L'informatisation de deux unités de soins intensifs de pédiatrie a permis de passer de 42% à 98% de prescriptions sans risque d'EM ainsi que de diminuer de 95,9% le taux global d'erreurs [25,26]. Dans une unité de réanimation, le taux d'EM est passé de 6,7 à 4,8% après informatisation des prescriptions [27]. A Indianapolis, l'informatisation de la prescription a permis une diminution de la durée de séjour de 0,89 jour et une diminution de la charge de travail du personnel de 12,7% [28].

1.4.2 L'automatisation de la distribution

Le circuit de distribution majoritaire consiste en une distribution globalisée *via* des dotations dans les armoires des services. Les réassorts d'armoire peuvent être lancés *via* des commandes papiers ou de manière automatisée grâce à la gestion informatisée des stocks des services.

Le stockage dans les services se fait soit de manière classique (le personnel effectue une commande quand il pense ne plus avoir une quantité suffisante de médicaments permettant la prise en charge des patients dans le service de soins) soit grâce à un système plein vide (double dotation avec un réassort dès qu'une dotation est vide), soit au moyen de l'utilisation d'armoires sécurisées.

La dispensation s'effectue de différentes manières, grâce à un prélèvement manuel, aidé ou non d'un système de lecteur de codes barres ou grâce à des robots de dispensation globale. Elle peut être effectuée nominativement pour un patient donné, et ce de manière automatisée (automate préparant des sachets individuels regroupant les médicaments nécessaires) ou non (préparation de pilulier par le personnel). En 1998, la Pharmacopée américaine a lancé un programme d'enregistrement des EM : MEDMARX. Sur l'année 2002, avec plus de 192 000 EM enregistrées, 21% de celles-ci se produisaient lors des étapes de distribution et dispensation [29]. Le taux d'erreurs de distribution peut-être estimé à 2,1-3,9% en fonction des études [30,31]

L'utilisation de lecteur de code-barres lors de l'étape de distribution a permis de diminuer de 31% le taux d'erreurs de distribution et de 63% le risque d'événements indésirables [32].

1.4.2.1 *Les automates de distribution*

Il existe deux possibilités pour les automates de distributions :

- La première consiste en un automate de type carrousel. Le chargement se fait de manière manuelle dans des emplacements de stockage prédéfinis et l'étape de prélèvement existe toujours. L'utilisation de lumières déterminant l'emplacement peut raisonnablement diminuer le risque d'erreur.

- La deuxième solution consiste en un automate de collecte, avec rangement aléatoire des boîtes de médicaments. Au moyen d'un bras articulé, celles-ci sont prélevées et directement envoyées dans les caisses à destination des services. Le chargement peut se faire de manière automatisée ou manuelle *via* les codes datamatrix sur les conditionnements, assurant ainsi une traçabilité des lots et péremptions optimale. Avec ce type d'automates, le taux d'EM a été divisé entre 30 et 50% en fonction des études [33].

1.4.2.2 *Les armoires sécurisées*

Les médicaments sont stockés dans des tiroirs sécurisés ne s'ouvrant qu'après identification du personnel et après avoir renseigné le médicament voulu et le patient concerné. Ainsi, les armoires à pharmacie sécurisées (APS) participent aussi à la sécurisation du soin. En effet, une étude estime que l'utilisation de ce type d'armoire diminue le risque d'erreurs de 20,4 à 13,5% [34]. Deux études ont évalué avant installation d'APS dans leurs unités de soins un taux d'EM de 15,9 et 16,4%, qui a diminué à 10,6 et 10,4% respectivement [35,36]. Remplies par la pharmacie grâce à des réassorts automatisés, elles permettent ainsi un gain monétaire potentiel *via* une meilleure gestion de la logistique en évitant le sur-stockage et en diminuant le nombre de réassorts. De plus, la réaffectation des tâches permet aux IDE de se recentrer sur la clinique [37–39]. L'erreur de sélection de médicament sur l'écran n'étant pas exclue, un interfaçage entre l'APS et le logiciel de prescription permet d'améliorer encore le système. Alors que 83% des hôpitaux américains en étaient pourvus en 2007, en 2010, celles-ci représentaient 0,3% du parc des armoires à pharmacie de France [40].

1.4.2.3 *La dispensation journalière unitaire nominative*

Dès les années 1970, des études montraient l'impact de la dispensation journalière individuelle et nominative (DJIN) par une pharmacie en réduisant les EM de 13 à 3,5% [41] voire de 26 à 2% des doses préparées [42]. En 2003, au sein de l'Hôpital Robert Debré, le taux d'erreurs d'administration d'une DJIN associée à une prescription informatisée était de 9,7% alors que le taux d'erreurs d'administration était de 24,3%

pour une prescription manuelle associée au prélèvement dans une armoire de service [43]. Après automatisation de la DJIN, 2,3 à environ 3 fois plus de médicaments étaient administrés correctement, notamment en gagnant sur le moment d'administration [44,45].

Au centre hospitalier de Valenciennes, l'association d'une APS à un système de dispensation unitaire automatisée aurait permis de diviser par deux les divergences entre la prescription médicale et ce qui est réellement administré, tout en baissant de 79% les erreurs de dose et de 94% les erreurs de médicaments [46].

1.4.3 Les lecteurs de code-barres

Dans les blocs opératoires anglosaxons, les lecteurs de codes-barres sont assez répandus, notamment aux Etats-Unis où 90% des hôpitaux en sont pourvus [40]. Les code-barres de l'étiquette du flacon ou de la seringue du médicament à injecter sont à scanner avant administration et le système évalue la correspondance avec ce qui devrait être administré grâce à une connexion du lecteur aux LAP. En fonction des études menées, en comparant la situation avant et après la mise en place de ces systèmes, on constate une diminution de 21% à 56% des EM [47–50]. Dans un hôpital universitaire londonien, l'association d'un lecteur de code-barres servant à l'identification du patient et des médicaments lors de l'administration et d'un logiciel de prescription, a permis de diminuer de 7 à 4,3% le taux d'EM à l'administration [51].

Les EM interceptées concernent des erreurs de retranscription des prescriptions, des erreurs d'étiquetage, des inversions de flacons lors de la préparation des doses ou de seringues à l'administration ou encore des discordances entre le dossier d'anesthésie et les médicaments réellement administrés. Ces systèmes informatisés sont donc efficaces dans l'interception d'EM par le simple contrôle de l'étiquetage, mais ne peuvent intercepter des erreurs de dilution ou de préparation.

1.4.4 Le contrôle des préparations

Le développement d'Unités de Centralisation de Reconstitution des Injectables (*Centralized IntraVenous Additive Services = CIVAS*) permet la fabrication de lots de

solutions à risque et/ou couramment utilisées, prêtes à l'emploi : chimiothérapies, nutrition parentérale, antibiotiques, héparine etc. Les CIVAS offrent l'avantage d'un contrôle en fin de production, avant la libération des lots, en confirmant l'identification et le dosage des molécules préparées.

Certaines techniques de contrôle de fin de production peuvent nécessiter une étape préanalytique et présentent des temps d'analyse non compatibles avec une utilisation en clinique (plusieurs minutes voire dizaines de minutes avant obtention du résultat de dosage). On peut notamment citer la spectrophotométrie ultra-violette (UV), couplée ou non avec la chromatographie liquide haute performance ou la spectrométrie infra rouge (type Raman).

On retrouve de plus en plus de techniques, pouvant être incorporées au niveau des isolateurs, et permettant une vérification de l'ensemble des étapes critiques de préparation (sélection des flacons, prélèvement, étiquetage). Outre la vérification des préparations, ces techniques ont comme objectif de fluidifier la production en évitant d'interrompre les tâches des préparateurs pour effectuer le double contrôle visuel. Une première technique se base sur l'utilisation de caméras pour les contrôles *a posteriori* des préparations. Au moyen d'une pédale déclenchant une photo, les préparateurs enregistrent les étapes clefs de la préparation qui seront analysées *a posteriori* par le pharmacien lors de la validation pharmaceutique de la préparation [52]. Une autre solution consiste en l'utilisation d'un contrôle gravimétrique avec identification des flacons au moyen de codes datamatrix avant prélèvement et comparaison de la pesée du volume prélevé par rapport au poids attendu pour cette préparation [53]. Enfin, dernièrement, le système DrugCam[®] est apparu. L'ensemble des morphologies de flacon est préenregistré dans le logiciel et permet alors de déterminer si le flacon de matière première utilisé est le bon. De plus, le logiciel permet de déterminer si les volumes prélevés avec les seringues sont corrects. Toutes les étapes de reconstitution et dilution sont ainsi soumises au feu vert du logiciel [54]. Dans le cadre d'un développement du contrôle des préparations injectables en pratique clinique, cette dernière option semble elle aussi intéressante.

2 Présentation de l'automate Druglog®

2.1 Caractéristiques

Druglog® (Figure 2) est un automate de petite taille (28 x 28 x 45 cm) et est composé de deux parties :

- Un bloc contenant le spectrophotomètre Ultraviolet (UV) - visible (longueurs d'onde balayées de 200 à 800 nm), l'unité centrale de l'ordinateur (avec le logiciel d'interprétation des données) et une logette pouvant accueillir les cuvettes servant à l'analyse.
- Un écran tactile permettant de sélectionner les différents modes (calibration, expression des résultats...).

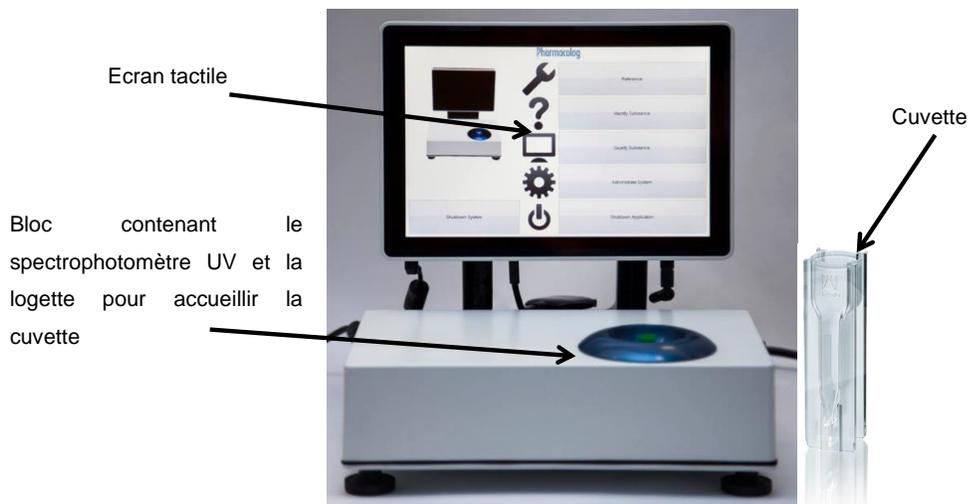


Figure 2. Druglog® et sa cuvette à usage unique

Les cuvettes (Brand, Werthelm, Allemagne ; référence 759215 pour un conditionnement en sachet individuel, 759230 pour un conditionnement en vrac) sont à usage unique et ont une contenance comprise entre 70 et 850 μL . Le plastique utilisé est un mélange de polymères d'oléfinés cycliques et linéaires (COC = *Cyclic Olefin Copolymers*), transparent et amorphe.

2.2 Principe de fonctionnement

Comme pour toute technologie basée sur la spectrophotométrie UV, le faisceau UV-visible traverse la cuvette et le liquide à analyser. Le signal sortant est ensuite capté par un détecteur. Après la réalisation d'un blanc, le signal primaire issu de la mesure de l'échantillon est retraité par le logiciel propre à Druglog®. On obtient ce que l'on appellera le « tracé spécifique » de la solution analysée. Ainsi, pour une solution X à une concentration fixe, correspond un tracé ; et pour une solution donnée, peuvent correspondre différents tracés pour différentes concentrations. Le tracé spécifique de l'échantillon est alors confronté aux tracés préalablement enregistrés dans une base de données lors de la phase de calibration et sert à l'identification et au dosage l'échantillon analysé. L'analyse est donc effectuée directement sur l'échantillon, sans étape préanalytique. La solution médicamenteuse est « dosée » dans sa globalité : le tracé spécifique correspondant à l'absorption du principe actif ainsi que des éventuels excipients absorbant en UV.

2.2.1 Réponse primaire sans traitement des données

La réponse primaire du détecteur ne correspond pas à une mesure d'absorbance, mais plutôt à une intensité lumineuse résiduelle après que le faisceau ait traversé la cuvette et l'échantillon (Figure 3).

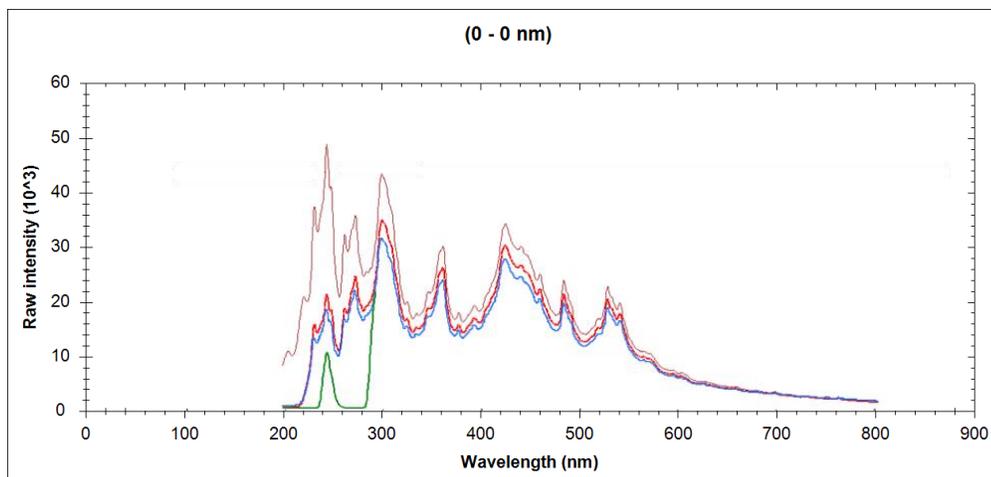


Figure 3. Réponse primaire de l'automate : sans cuvette (marron) ; avec cuvette vide (rouge) ; avec cuvette de référence remplie de diluant (bleu) ; avec cuvette remplie d'une solution médicamenteuse X (vert).

Cette réponse primaire de l'échantillon est réinterprétée par l'algorithme du logiciel en fonction de celle de référence (le blanc). On obtient alors un tracé spécifique (Figure 4). Ainsi, à chaque concentration enregistrée dans la banque de données du logiciel lors de la calibration, correspond un tracé spécifique.

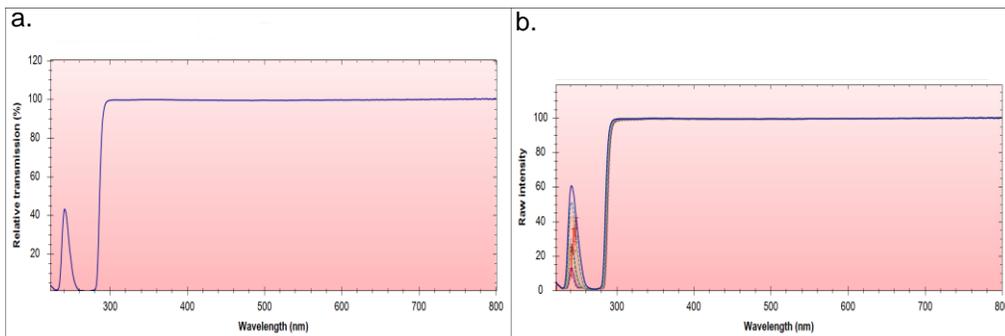


Figure 4. a. Tracé spécifique de la solution médicamenteuse X, de concentration C, diluée dans du Sérum Salé Isotonique. b. Tracés spécifiques de la solution médicamenteuse X à différentes concentrations.

2.2.2 Identification de l'échantillon

Le tracé de l'échantillon est automatiquement comparé avec l'ensemble des tracés enregistrés dans la base de données (Figure 5). Le tracé préenregistré ayant le plus haut pourcentage de similitude avec le tracé de la solution analysée ressort positif pour l'identification selon la formule suivante :

$$\left(\frac{\sum \text{des coefficients de variations de l'écart relatif entre les tracés de l'échantillon et de calibration}}{\sum \text{des valeurs entières des longueurs d'onde de 220 à 800nm}} \right)^2$$

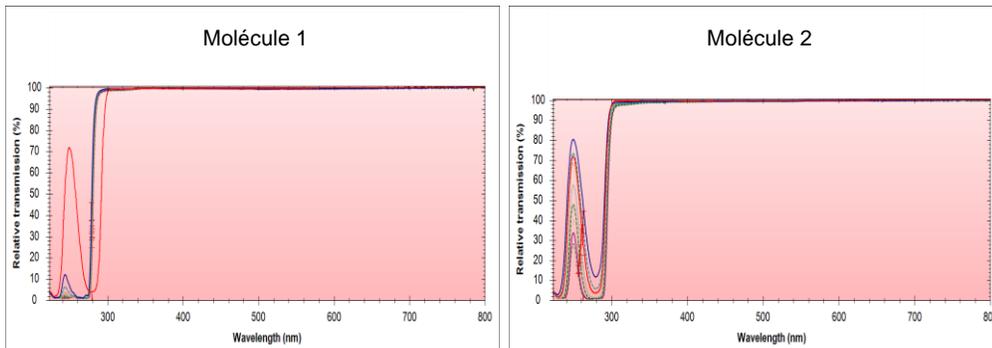


Figure 5. Comparaison du tracé de l'échantillon (rouge) avec 2 molécules enregistrées dans la base de données : l'échantillon est ainsi identifié comme étant la molécule 2.

2.2.3 Quantification de l'échantillon

2.2.3.1 Choix de la longueur d'onde d'analyse

La quantification ne se fait qu'à une longueur d'onde donnée. Le logiciel sélectionne automatiquement celle considérée comme la plus adéquate au calcul de la concentration. Pour cela, il détermine la différence d'amplitude entre les deux tracés d'étalonnage encadrant la concentration de l'échantillon. Cette différence est rapportée à l'amplitude maximale. Le rapport le plus élevé sera considéré comme étant le plus adapté à l'extrapolation linéaire servant au calcul de la concentration de l'échantillon.

2.2.3.2 Extrapolation linéaire

Une fois la longueur d'onde sélectionnée, l'équation de la droite est calculée entre les deux tracés des concentrations encadrant le tracé de l'échantillon et, à partir d'une simple extrapolation linéaire, la concentration de l'échantillon est déterminée (Figure 6). Ainsi, afin de toujours conserver une proportionnalité entre deux points de concentrations consécutives, les points d'étalonnage doivent être réalisés à intervalles réguliers.

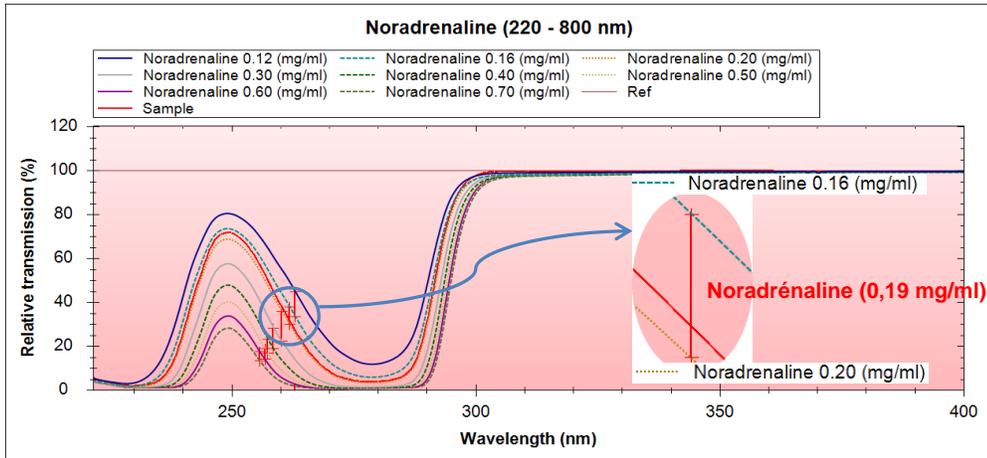


Figure 6. Extrapolation de la concentration de l'échantillon (en rouge) par rapport aux tracés ayant servi à l'étalonnage.

Sur une version précédente du logiciel, la spécialité analysée ayant le tracé spécifique le plus proche d'un tracé enregistré dans la banque de données ressortait positif à l'identification. L'automate rendait une concentration, même si le tracé de l'échantillon n'avait qu'un très faible score de similitude avec les tracés enregistrés dans la banque de données. Désormais, le paramétrage permet de renseigner un pourcentage minimal de similitude nécessaire pour tout rendu de résultat (marge de 6% programmée par défaut par le concepteur de l'automate). Ainsi pour un échantillon non reconnu, le logiciel affichera un résultat sous la forme « *Unknown* » (Figure 8). A noter que ce pourcentage de similitude permet une extrapolation de tracés spécifiques théoriques de concentrations proches de ceux pré-enregistrés. Il permet ainsi de déterminer une concentration d'un échantillon proche de la concentration attendue. Ce nouveau paramétrage a un intérêt plus particulier pour une spécialité avec une seule concentration cible enregistrée.

2.2.4 Expression des résultats

Après calibration, l'automate peut être utilisé selon deux modes de fonctionnement.

2.2.4.1 Visualisation brute des résultats

Via l'option « *Identify* », Druglog® peut donner le résultat de manière brute avec identification et quantification de l'échantillon (affichage de la concentration mesurée). Il n'y a pas d'interprétation du résultat pour déterminer si la préparation est satisfaisante ou non (Figure 7). En cas d'identification croisée, un signe « *Attention* » jaune accompagné du message « *Multiple matches* » apparaît avec la liste des différentes spécialités identifiées.

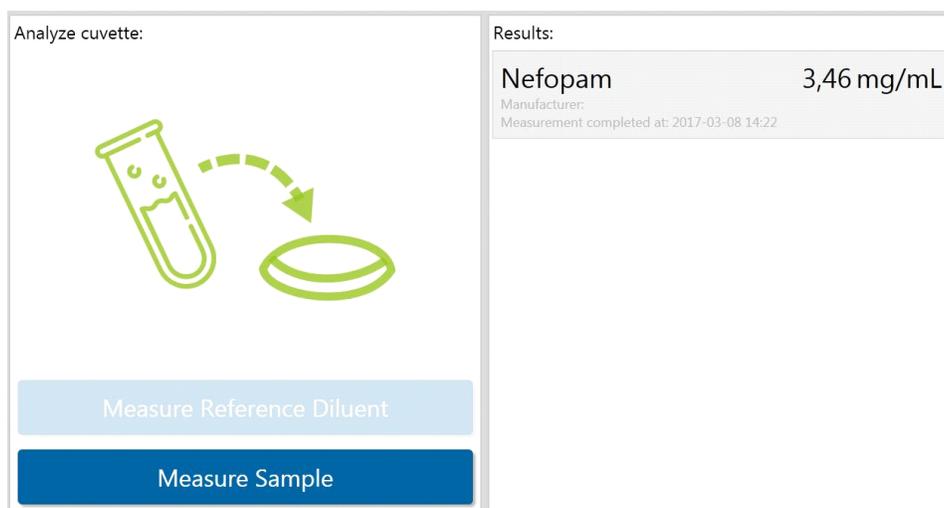


Figure 7. Visualisation d'un résultat via l'option "Identify"

2.2.4.2 Visualisation des résultats avec interprétation de données

L'option « *Qualify* » permet une rapide visualisation (correspondant au temps d'analyse) de la validité ou non de la préparation. Pour cela, avant de lancer l'analyse de l'échantillon, il est nécessaire d'indiquer dans le logiciel la spécialité et sa concentration attendue.

Si l'identification ainsi que la quantification sont conformes aux limites d'acceptation enregistrées dans l'automate, un V vert s'affiche. Si l'identification est correcte mais que la concentration mesurée sort des limites fixées préalablement, un

logo « attention » jaune s'affiche avec une indication de la concentration mesurée. Si, par contre, l'identification n'est pas conforme, une croix rouge accompagnée du message « *Unknown* » s'affiche (Figure 8).



Figure 8. Visualisation des résultats via l'option "Qualify"

3 Retour sur les premiers essais pendant le Master 2

Druglog® a été initialement développé pour le contrôle des préparations de cytotoxiques [55]. Devant son apparente facilité d'utilisation et rapidité d'analyse, il nous a semblé pertinent de le confronter aux pratiques d'autres services, et plus particulièrement des services de soins utilisant des médicaments injectables à risque. Les services d'anesthésie-réanimation et donc les blocs opératoires et soins intensifs nous ont semblé être des unités de choix pour ces essais. Il s'agissait dans ce premier travail d'évaluer la praticité de calibration et d'utilisation de l'automate, mais aussi son potentiel en clinique. Les premiers tests ont été effectués dans une unité de Soins Intensifs Péri-Opératoires (SIPO) et des blocs opératoires.

Sur les 13 molécules initialement envisagées, trois n'ont pu être calibrées dans les conditions actuelles de paramétrage de l'appareil : pour deux d'entre-elles à cause du manque d'absorption en UV (acide tranexamique, héparine sodique), pour la troisième à cause de la trop grande variabilité de réponse inter-lots du mélange pipéracilline / tazobactam. Pour les 10 autres molécules, l'erreur relative totale des profils d'exactitude est comprise entre 0,86 et 5,32%.

En plus de la mise en évidence de problème de pratiques, lors des essais en clinique et malgré le faible nombre de prélèvements (n = 67), l'automate a pu détecter des erreurs de préparations (4%). Certaines auraient pu être potentiellement graves pour les patients : anti-infectieux sous-dosés (vancomycine), anti-infectieux non identifiés, Insuline sur et sous dosée.

Parallèlement, des limites et des axes d'amélioration ont pu être mis en évidence : optimisation du logiciel pour la calibration et le rendu des résultats, identification et dosage de mélanges de médicaments, vérification de la calibration en cas de changement de marché...

Avant de poursuivre les tests à plus grande échelle et en accord avec les premiers retours des équipes d'anesthésie, il était important d'augmenter le nombre de molécules calibrées dans la banque de données, notamment concernant les morphiniques et les anti-infectieux [56].

4 Objectif du travail

L'objectif du travail est d'évaluer : 1) la robustesse de l'automate dans le cadre d'une utilisation en pratique clinique afin d'éprouver la fiabilité des résultats rendus, identifier les risques d'identifications croisées en présence d'une large banque de données de spécialités de même famille ; 2) mettre en évidence les limites de calibration ou de maniement de l'automate pour une utilisation fiable dans les services de soins.

Matériels et Méthodes

La démarche générale d'évaluation de l'automate Druglog[®] s'est déroulée selon différentes phases. Une première, lors du Master 2, portait tout d'abord sur l'évaluation de la méthode de calibration, les limites techniques de l'appareil (méthodes de calibration, limites du logiciel, propriétés des spécialités ne permettant pas une qualification), ainsi que sur les premiers essais dans les services cliniques afin de déterminer le potentiel de l'appareil. A l'issue de cette première étape, les résultats semblaient intéressants, mais il restait encore à déterminer l'impact en routine d'une banque de données étoffée sur le risque d'identifications croisées, avec diverses spécialités de mêmes familles telles que les céphalosporines, les curares, les anesthésiques locaux. Tout au long de ces étapes, l'usage de l'automate au quotidien a été analysé : comment l'intégrer dans une pratique courante ? Quels étaient les problèmes d'utilisation (interface du logiciel, dysfonctionnement, ...) ? Les membres de l'équipe de recherche étaient les seuls autorisés à manipuler l'automate. Le but de cette restriction était d'éviter un biais d'utilisation en cas de futures études, notamment pharmaco-économique, avec certaines équipes soignantes déjà habituées à l'utilisation de l'automate et d'autres non. Ainsi, cette évaluation de l'utilisation de l'automate reposait principalement sur mon avis suite à son maniement au quotidien, et des retours des membres des équipes soignantes après les différentes démonstrations du Druglog[®] réalisées.

1.1 Généralités

La qualification de Druglog[®] repose sur deux critères : une qualification qualitative suivie d'une qualification quantitative.

- La qualification qualitative repose sur la création d'une banque de données contenant les tracés d'étalonnage de toutes les molécules envisagées à l'étude. Afin de détecter les identifications croisées, cette étape est à effectuer avant la réalisation de la qualification quantitative. Si l'échantillon n'est pas correctement identifié, il ne passe pas cette première qualification.
- La qualification quantitative repose sur le calcul du biais, de la répétabilité, de la fidélité intermédiaire et sur la création d'un profil d'exactitude ; et ce, pour chaque

molécule. La méthodologie et les calculs sont basés sur la méthode de validation analytique de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) [57,58].

1.2 Définitions et paramètres analysés

Le biais est l'écart absolu entre la valeur moyenne obtenue et la valeur de référence.

La précision correspond à la dispersion des valeurs mesurées. Elle comprend la répétabilité et la fidélité intermédiaire. La répétabilité est la précision intra-jour de l'appareil, pour les mêmes conditions opératoires : même opérateur, même jour, même lot ; alors que la fidélité intermédiaire est la précision de l'appareil intra-laboratoire : les lots et jours des essais différents.

L'erreur totale, correspondant à la somme du biais et de la précision [57,58].

1.3 Mode opératoire de la calibration de l'automate

Pour chacune des spécialités étudiées, les concentrations usuelles d'utilisation clinique dans les services concernés par l'utilisation de l'automate sont répertoriées (entretien avec un Infirmier Anesthésiste Diplômé d'Etat (IADE) et un anesthésiste). L'étalonnage de l'automate consiste en un encadrement de chaque concentration à $\pm 20\%$ et $\pm 40\%$ de la concentration cible. Ainsi, pour une spécialité X avec une concentration cible X_1 , cinq points de gamme seront nécessaires ($X_1-40\%$, $X_1-20\%$, X_1 , $X_1+20\%$, $X_1+40\%$). Pour une spécialité Y avec deux concentrations cibles Y_1 et Y_2 , dix points seront potentiellement nécessaires ($Y_1-40\%$, $Y_1-20\%$, Y_1 , $Y_1+20\%$, $Y_1+40\%$, $Y_2-40\%$, $Y_2-20\%$, Y_2 , $Y_2+20\%$, $Y_2+40\%$) (Figure 9).

L'étalonnage s'effectue à partir de trois solutions mères (SM). Pour chacune, sont réalisés les différents points de gammes, appelés standards d'étalonnage (SE). Chaque SE est donc préparé en triplicat. L'automate va fusionner les trois tracés d'une concentration donnée afin d'obtenir un tracé moyen d'étalonnage pour chaque SE.

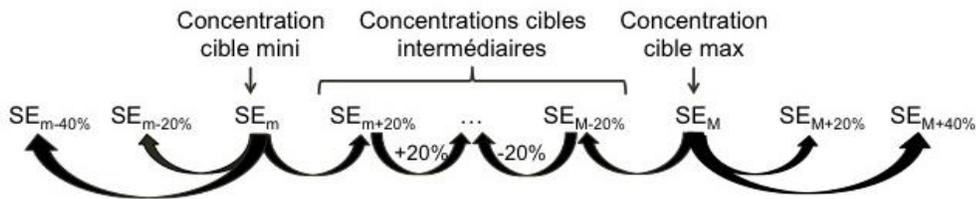


Figure 9. Schéma représentant le rationnel de la création d'une gamme d'étalonnage

Pour la validation de la méthode, chaque jour, trois autres SM sont réalisées. Afin de valider l'étalonnage, des points de validation, appelés CQ (Contrôles Qualité) sont réalisés entre deux SE. Chaque CQ est lu 3 fois, afin d'obtenir une concentration moyenne. Cette étape de validation est réalisée sur 3 jours (Figure 10).

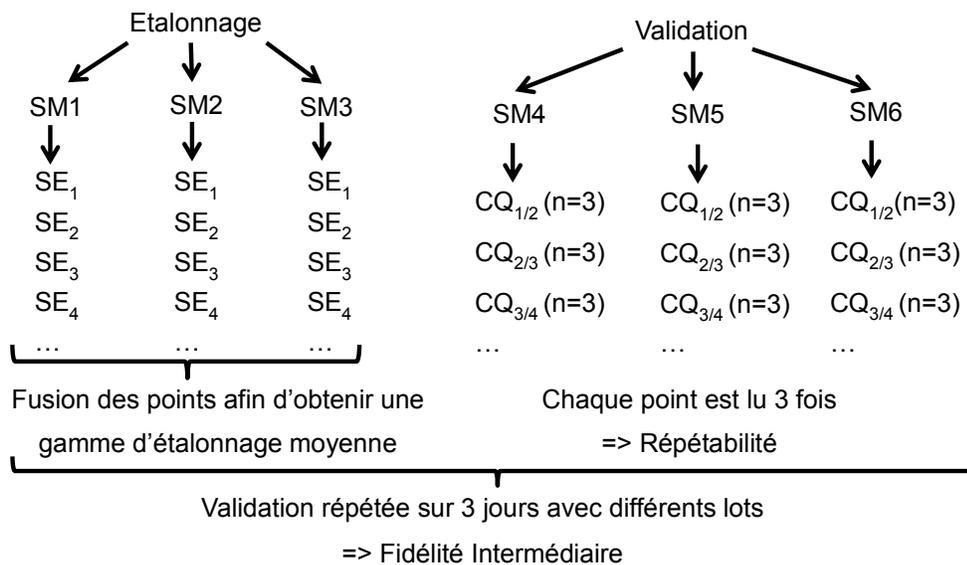


Figure 10. Schéma de synthèse de la méthodologie de la calibration de Druglog®

Le Sérum Salé Isotonique (SSI) étant utilisé comme diluant pour la quasi-totalité des médicaments injectables dans les services de soins dans lesquels on souhaite tester l'automate, celui-ci sert de blanc pour l'ensemble des molécules.

1.4 Spécialités analysées

Le tableau II regroupe les spécialités utilisées lors des essais avec les posologies cibles utilisées en clinique et leurs plages de concentrations analysées.

Tableau II. Spécialités utilisées lors de la calibration de l'automate.

Molécule	Spécialité	Fabricant	Excipients*	Lots	Périempton	Posologie	Concentration finale
Amikacine sulfate	Amikacine MYL 1000mg poudre en flacon	Mylan	Non	B3024 B3025	12/2017 05/2018	25-30mg/kg dilués dans 40mL	25 - 75 mg/mL
Amiodarone chlorhydrate	Coradone® 150mg/3mL solution injectable	Sanoofi	Poly sorbate 80 Alcool benzylrique	AY021 AY023 AY034	08/2017 06/2017 09/2017	5 mg/kg dans 48mL	3 - 7,2 mg/mL
Atracurium dibesilate	Atracurium HPI 25mg/2,5mg solution injectable	Hospira	Acide besilique	1560377B 1558738	03/2018 12/2017	0,5 à 0,6 mg/kg à l'induction 0,2 à 0,6 mg/kg en entretien	10 mg/mL
Bupivacaine chlorhydrate	Bupivacaine Bacheuasthésie AGT 20mg/4mL	Aguettant	Non	H1059 H1065	04/2018 02/2019	2 mg/kg	2,5 et 5 mg/mL
Cefazoline sodique	Cefazoline PAN 1G/10ML poudre en flacon	Panpharma	Non	169202 169214	07/2019 07/2019	1 à 2g dans 10 à 50mL	20 à 200 mg/mL
Cefotaxime sodique	Cefotaxime PAN 1g poudre en flacon	Panpharma	Non	309379	07/2018	1 à 2g dans 50mL	20 à 200 mg/mL
Cefoxitine sodique	Cefoxitine PAN 2g poudre en flacon	Panpharma	Non	L4-04 L4-07 K4-08	06/2018 10/2017	1 à 2g dans 10 à 50mL	20 à 200 mg/mL
Ceftazoxime sodique	Ceftazoxime PAN 1g poudre en flacon	Panpharma	Non	B604025 B604020	04/2019 04/2019	1 à 2g dans 10 à 50mL	20 à 200 mg/mL
Clindamycine phosphate	Clindamycine KABI 600mg/4mL solution injectable	Kabi	Alcool benzylrique Esterate disodique Métabisulfite de sodium	18N2503	12/2017	10 à 20 mg/kg dans 50mL	3 mg/mL
Dobutamine chlorhydrate	Dobutamine PAN 25mg/20mL solution injectable	Panpharma	Esterate disodique Métabisulfite de sodium	60453	05/2018	5 à 25 µg/kg/min en perfusion IV continue	5 mg/mL
Gentamicine sulfate	Gentamicine PAN® 80mg/2mL solution injectable	Panpharma	Parahydroxybenzoate de méthyl et propyl Esterate disodique	50505 50515	08/2018 09/2018	7-8mg/kg dans 40mL	7,2 - 17 mg/L
Insuline aspartate	Novorapid® 1000UI/10mL solution injectable	NovoNordisk	Glycérol Phénol Métabessol	ES6W/46 FS6W/77	01/2018 01/2018	En perfusion intraveineuse continue en fonction de la glycémie	1 UI/mL
Kétamine Chlorhydrate	Kétamine REN® 250mg/5mL solution injectable	Renaudin	Non	206379	12/2018	0,2 à 0,5 mg/kg en bolus à l'induction ou en perfusion IV continue	2mg/mL en perfusion IV continue 5, 10 ou 50 mg/mL en bolus

* Seuls les excipients absorbant en UV sont mentionnés

Molécule	Spécialité	Fabricant	Excipients*	Lots	Péremption	Posologie	Concentration finale
Lidocaine chlorhydrate	Lidocaine AGT 0,5% 20mL solution injectable			T8173C T8196C T8078C	01/2020 01/2020 06/2019		
	Lidocaine AGT 1% 20mL solution injectable	Aguetant	Non	T8096C T8211C T8098C	06/2019 02/2020 07/2019	5 mg/kg	0,5 à 2 mg/mL
	Lidocaine AGT 2% 20mL solution injectable			T8085C T8188C T8207C	06/2019 02/2020 02/2020		
Méprivacaine chlorhydrate	Carbocaine 400mg/20mL solution injectable	Astrazeneca	Non	FAC Y FADG	01/2019 10/2018	50 à 400 mg/kg/administratif en friction du type d'opérateur	10 et 20 mg/mL
Morphine chlorhydrate	Morphine AGT 10mg/mL solution injectable	Aguetant	Non	4302316	11/2019	100 à 500 µg en rachianesthésie 0,15 à 0,25 mg/kg en IV à l'induction fond continue + bolus de 1mg possible pour les PCA	0,1 mg/mL en rachianesthésie 1 mg/mL en IV
Néfopam chlorhydrate	Néfopam MED® 20mg/2mL solution injectable	Medisol	Non	H1001	20/2017	1 à 2 ampoules dans 50mL de SSI	0,4 - 2,4 mg/mL
Nicardipine chlorhydrate	Nicardipine AGT 10mg/10mL solution injectable	Aguetant	Sorbitol	T2640	07/2018	En perfusion intraveineuse continue en fonction de la tension	0,5 ou 1 mg/mL
Noradrénaline bitartrate	Noradrénaline MYL® 8mg/4mL solution injectable	My/ian	Non	H2003 H2001 H2013	09/2015 06/2016 01/2018	1 ampoule dans 40mL de SSI soit 0,2 mg/mL ou 3 ampoules dans 48mL de SSI soit 0,5mg/mL en perfusion IV continue	0,2 ou 0,5 mg/mL
Rémifentanyl chlorhydrate	Rémifentanyl MYL 5mg poudre en flacon	My/ian	Glycine	L5004	11/2019	0,5 à 1 µg/kg à l'induction 0,1 à 0,2 µg/kg en entretien	20 à 100 µg/mL
Rocuronium bromure	Rocuronium B Braun 50mg/5mL solution injectable	B Braun	Non	1626211 1776412 1721411	05/2018 03/2019 04/2019	0,6 à 0,8 mg/kg à l'induction 0,1 à 0,15 mg/kg en entretien	10 mg/mL
Ropivacaine chlorhydrate	Ropivacaine Kabi 2mg/mL 20 mL solution injectable	Kabi	Non	12KER09 12LCA07 12LAR18	05/2019 03/2020 01/2020	0,2 à 1 µg/mL à l'induction puis 0,25 à 0,5 µg/mG/h	5 à 50 µg/mL
Sufentanil citrate	Sufentanil MYL 250µg/5mL solution injectable	My/ian	Non	H3082	04/2018	0,2 à 1 µg/mL à l'induction puis 0,25 à 0,5 µg/mG/h	5 à 50 µg/mL
Suxaméthonium chlorure	Celocurine 100mg/2mL solution injectable	Biodin	Non	H014	05/2017		10 mg/mL
Tamadol chlorhydrate	Topalig® 100mg/2mL solution injectable	Sanofi	Non	008686G 011685S	02/2020 04/2020	0,5 à 1 ampoule dans 50mL de SSI	1 - 2 mg/mL
Vancomycline chlorhydrate	Vancomycline SDZ® 250 mg poudre en flacon Vancomycline SDZ® 500 mg poudre en flacon Vancomycline SDZ® 1000 mg poudre en flacon	Sandoz	Mannitol	NY0009 CB0102 EC0085	11/2016 05/2017 06/2017	25mg/kg en 1h puis 40mg/kg/1 en perfusion IV continue	20 - 45 mg/mL

* Seuls les excipients absorbant en UV sont mentionnés

1.5 Essais dans les services cliniques

Sur une période de trois mois, aux SIPO (13 lits) et dans des blocs opératoires (16 blocs servants aux chirurgies digestive, générale, endocrinienne et urologique répartis sur un plateau technique commun), des tests ont été conduits sur les différentes spécialités préalablement calibrées sur l'automate. Les analyses au bloc opératoire étaient effectuées lors de l'induction des anesthésies au matin. Aux SIPO, les analyses étaient effectuées lors des tours infirmiers en fonction de mes capacités de présence dans le service.

Durant la période des essais, un échantillon de 1 mL des préparations était récupéré lors de l'administration de l'un des médicaments concernés par les essais. Pour cela, avant l'administration d'un médicament par poche de perfusion, il était demandé aux Infirmiers Diplômés d'Etat (IDE) ou IADE de prélever l'échantillon au moyen d'une seringue, permettant ainsi de remplir la cuvette. Si le médicament était administré par une seringue autopulsée (SAP), on pouvait directement remplir la cuvette avant analyse. L'échantillon était analysé au moyen de l'option « *Qualify* ». Si le résultat ressortait « *Unknown* » via l'option « *Qualify* », l'échantillon était de nouveau analysé selon le mode « *Identify* » afin d'obtenir une éventuelle identification. En cas d'erreur de préparation (erreurs d'identification ou de dosage), les infirmiers devaient préparer une nouvelle seringue ou poche. Les limites d'acceptation étaient fixées à 15% pour la majorité des préparations. L'insuline étant considérée comme médicament à marge thérapeutique étroite, une marge de tolérance de 10% était prédéterminée. Pour les spécialités à base de poudre à reconstituer (amikacine, rémifentanil et vancomycine), une tolérance de 20% était fixée du fait d'une plus grande tolérance due aux variabilités attendues plus importantes engendrées par les procédés de fabrication et de préparation. Pour chaque dosage, le nom du patient, l'identification, la concentration cible et la concentration calculée par l'automate étaient notées, ceci permettant de calculer l'erreur relative du dosage et de repérer d'éventuelles erreurs d'identification.

1.6 Evaluation de la criticité des erreurs médicamenteuses

Après avoir recensé le taux d'EM, la criticité de chacune d'entre-elles a été évaluée. Nous avons décidé de nous approcher d'une méthode d'analyse de risques *a priori*, basée sur l'axe 6 du guide des risques et iatrogénie médicamenteuse de la SFPC

(V1 du 6 avril 2013, Figure 11) [59]. Pour ce faire, une équipe pluri-professionnelle composée d'un anesthésiste, d'un IADE, d'un pharmacien, et animée par un interne en pharmacie s'est réunie. Pour chaque EM détectée lors des essais, un score de criticité est calculé. Celui-ci dépend de la fréquence d'apparition de l'événement, mais aussi de sa gravité. La détectabilité du risque est évaluée à 1. En effet, nous avons considéré que la détection d'une erreur par le personnel *via* l'automate est de 100% ; le rendu des résultats avec le V vert, le triangle jaune, la croix rouge étant immanquables.

Processus étudié	Typologie du risque		Criticité du risque				Maîtrise	Acceptation	Action de réduction du risque
	Domaine ou étape	Risque (parfois aussi défaillance)	Fréquence	Gravité	Détectabilité	Criticité	Niveau de maîtrise	Seuils	
			F	G	D	C = FxGxD	M	Seuil selon CxM	Niveau effort Action, pilote, calendrier ...
FRÉQUENCE			LIBELLÉ						
5 : Très Fréquent			Systématique ; Tous les jours						
4 : Fréquent			Une fois par mois habituellement						
3 : Possible			Une fois par trimestre						
2 : Peu Fréquent			Une fois par an						
1 : Rare			Est arrivé une seule fois en 10 ans ; N'est jamais arrivé						
GRAVITÉ	PATIENT	PERSONNEL	INSTITUTION (physique)	ORGANISATION	ATTEINTE A L'IMAGE				
5 : Très Grave	Décès, incapacité totale	Décès > 80% d'incapacité Atteinte corporelle irréversible > 60%	Destruction, inutilisation	Fermeture	Perte de confiance totale des usagers Plainte pénale, contentieux				
4 : Grave	Nécessité d'intervention médicale ou chirurgicale	Incapacité permanente Licenciement pour incapacité	Destruction partielle, activité réduite, travaux d'urgence	Désaffectation	Mise en cause par les médias Perte de clientèle Dossier CRCI				
3 : Modérée	Ré hospitalisation Risque d'infection	Blessure ou dommage non permanent Réaffectation ou inaptitude à un poste	Arrêt d'activité ponctuelle	Baisse des effectifs,	Atteinte à la réputation Traitement amiable avec assurance				
2 : Peu Grave	Prolongation d'hospitalisation Consolidation	Blessure ou dommage temporaire	Modifications des installations	Désorganisation des services	Mauvais classement communication grand public. Médiation				
1 : Mineure Insignifiante	Inconforts, Nuisances	Inconforts, nuisances, premiers soins	Réparations, interventions, maintenance		Négligeable, rapport d'enquête				

Figure 11. Criticité d'une erreur médicamenteuse selon la SFPC [53]

1.7 Statistiques

La validation de la méthode repose sur le calcul des profils d'exactitude pour chacune des molécules calibrées selon la méthodologie de la SFSTP [58] au moyen d'un tableur Excel. Les limites de tolérance sont basées sur un indice de confiance à 95%. Les limites d'acceptation ont été préalablement fixées à 15%.

Résultats

Une première partie des résultats concerne la calibration effectuée en amont des essais en service de soins. Les seconde et troisième parties regroupent les résultats lors de l'utilisation de l'automate en clinique, ainsi que les criticités des EM interceptées.

1 Calibration

En fonction des résultats des entretiens avec les équipes soignantes sur les concentrations utilisées et le type de préparation, le nombre de points de gamme nécessaires à la validation de la méthode allait de un (solutions utilisées pures à une seule concentration) à 15 points de gamme (solutions pures ou à diluer utilisées à plusieurs concentrations). Pour huit molécules, un seul lot était disponible à la PUI : le cefotaxime, la clindamycine, la dobutamine, la kétamine, la morphine la nicardipine, le sufentanil, le suxaméthonium.

Les résultats de la validation de la méthode (biais, répétabilité, fidélité intermédiaire, erreur totale) sont consignés dans le Tableau III.

Tableau III. Tableau récapitulatif des résultats des validations de méthode.

CVFI : coefficient de variation de la fidélité intermédiaire. CVrep : coefficient de variation de la répétabilité.

Molécule	Unité	Gamme de concentrations analysées	Nombre de points de gamme	Biais (%)	CVrep (%)	CVFI (%)	Erreur totale (%)
Amikacine sulfate	mg/mL	14,953 à 5,047	15	0,00 à 1,19	0,39 à 2,03	1,50 à 3,48	1,63 à 5,67
Amiodarone	mg/mL	1,791 à 3,402	12	0,18 à 1,12	1,78 à 2,65	2,86 à 3,37	3,06 à 5,32
Atracurium	mg/mL	10,000	1	1,76	1,24	1,65	3,36
Bupivacaine	mg/mL	10,000 à 20,000	2	0,67 à 0,75	1,17 à 1,05	1,30 à 1,05	1,97 à 1,76
Cefazoline	mg/mL	12,000 à 100,000	11	non validation du profil d'exactitude			
Cefotaxime	mg/mL	12,000 à 20,000	14	identification croisée avec la ceftriaxone			
Cefoxitine	mg/mL	12,000 à 20,000	14	non validation du profil d'exactitude			
Ceftriaxone	mg/mL	12,000 à 20,000	14	identification croisée avec la cefotaxime			
Clindamycine	mg/mL	1,800 à 2,200	5	1,44 à 2,95	1,14 à 2,38	1,67 à 3,18	3,68 à 6,08
Dobutamine	mg/mL	3,000 à 7,000	5	1,68 à 1,74	0,31 à 0,59	0,88 à 1,41	2,58 à 3,11
Gentamicine	mg/mL	4,000 à 24,000	13	0,03 à 0,51	1,67 à 2,30	1,75 à 2,50	1,95 à 2,92
Insuline	UI/mL	0,597 à 1,400	5	0,98 à 1,21	0,82 à 1,91	0,82 à 1,91	1,85 à 3,05
Kétamine	mg/mL	1,250 à 4,000	10	0,41 à 1,72	0,32 à 0,88	0,34 à 0,96	1,13 à 2,47
Lidocaïne	mg/mL	0,50 à 2,00	3	0,54 à 2,78	0,79 à 1,10	1,01 à 1,50	1,82 à 3,76
Mépipacaine	mg/mL	2,50 à 5,00	2	3,81 à 5,14	0,72 à 1,53	0,72 à 1,53	5,40 à 7,91
Morphine	mg/mL	0,060 à 1,400	15	0,87 à 7,16	0,32 à 3,88	1,18 à 3,88	2,83 à 6,44
Néfopam	mg/mL	1,000 à 3,402	14	0,30 à 1,53	0,57 à 2,23	0,57 à 2,24	0,86 à 2,81
Nicardipine	mg/mL	0,120 à 1,000	9	0,16 à 2,44	0,17 à 1,65	2,08 à 0,87	1,17 à 3,74
Noradrénaline	mg/mL	0,120 à 0,700	8	0,06 à 0,10	0,43 à 0,02	1,55 à 0,02	2,12 à 0,95
Rémifentanyl	µg/mL	12,000 à 200,000	14	0,12 à 3,19	0,22 à 2,45	0,71 à 2,96	2,32 à 5,22
Rocuronium	mg/mL	10,000	1	2,91	1,35	1,35	4,30
Ropivacaine	mg/mL	2,000 à 5,000	2	3,60 à 5,30	0,80 à 1,01	0,99 à 1,01	4,65 à 7,35
Sufentanil	µg/mL	3,000 à 50,000	8	0,12 à 2,00	0,22 à 2,32	0,31 à 3,70	0,53 à 7,58
Suxaméthonium	mg/mL	10	1	0,97	0,90	1,65	2,54
Tramadol	mg/mL	0,597 à 2,801	8	0,02 à 0,92	1,22 à 3,15	1,22 à 3,15	1,24 à 4,07
Vancomycine	mg/mL	12,451 à 56,012	11	0,39 à 1,38	0,82 à 2,32	3,08 à 3,04	3,54 à 5,32

L'annexe I regroupe les profils d'exactitude pour chaque spécialité. Ainsi, Pour les 22 molécules validées (sur 26 envisagées initialement), les biais sont compris entre 0,00% et 7,16%, la répétabilité entre 0,22% et 5,05%, la fidélité intermédiaire entre 0,31% et 4,37% ; avec une erreur totale comprise entre 0,53% et 8,44%.

Pour trois spécialités (morphine, insuline, kétamine), afin d'obtenir des résultats exploitables, nous avons dû restreindre la plage de longueurs d'onde sélectionnables pour les calculs de concentrations par l'automate à une certaine plage de longueurs d'ondes (exemple avec l'insuline en figure 12).

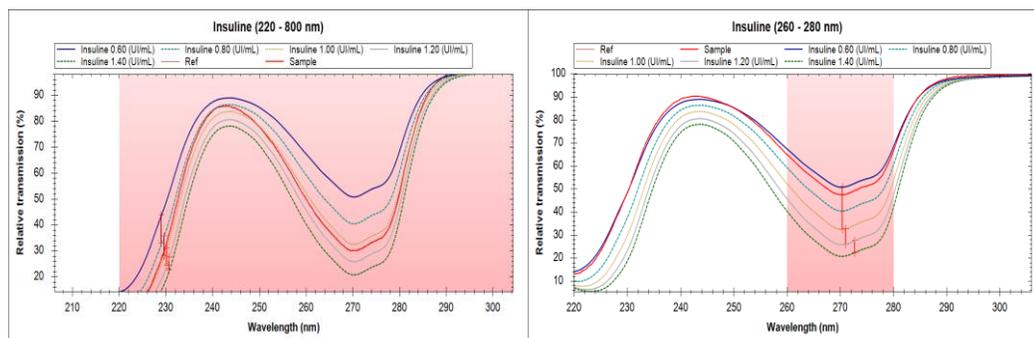


Figure 12. Restriction du choix de longueur d'onde pour les calculs de concentrations pour l'insuline

Afin de ne pas avoir de problèmes d'identification croisée, les pourcentages de similitude autorisés pour l'identification des tracés spécifiques des échantillons ont été diminués à 5% pour la lidocaïne et la ropivacaïne et à 3% pour la carbocaïne. Ce moyen n'a cependant pas permis d'éviter les identifications croisées entre le cefotaxime et la ceftriaxone. Ces molécules n'ont donc pas pu être validées sur l'automate (Figure 13).

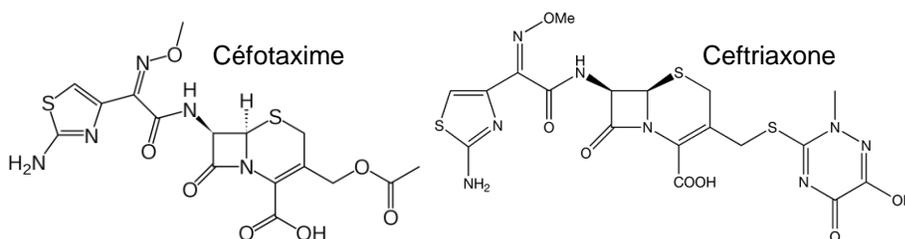


Figure 13. Comparaison des molécules de cefotaxime et de ceftriaxone.

En raison de profils d'exactitude non valides, deux spécialités – la céfoxitine et la céfazoline – n'ont pu être calibrées (Figure 14).

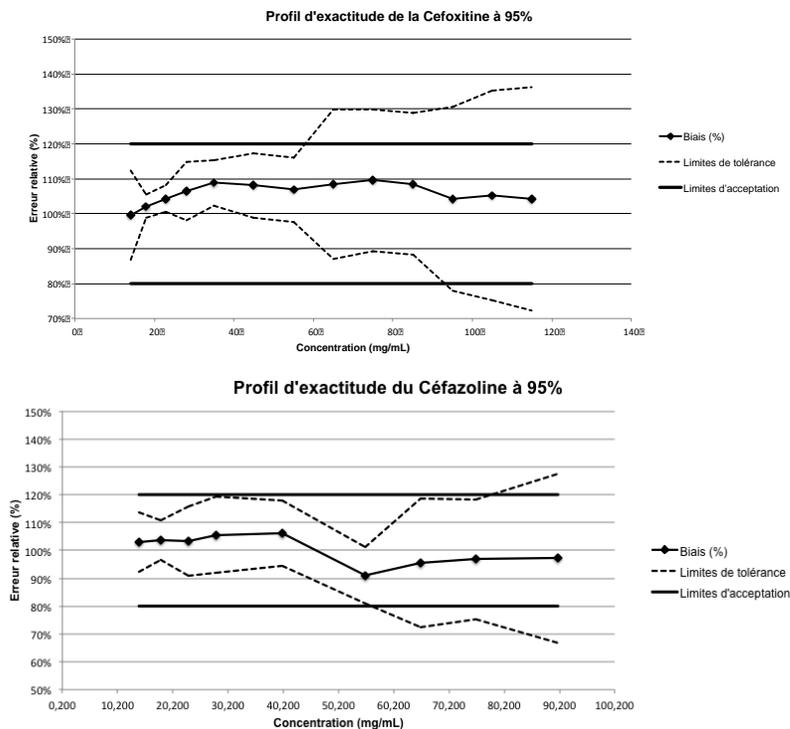


Figure 14. Profils d'exactitude de la céfazoline et de la céfoxitine

2 Essais dans les services cliniques

Sur les trois mois d'essais (13 semaines), d'avril à juin 2017, 232 prélèvements ont été analysés, répartis sur 14 des spécialités calibrées : 52 (22%) aux SIPO, 171 (74%) dans les blocs opératoires et 9 (4%) en salle de réveil. Les échantillons des blocs opératoires étaient prélevés et analysés entre 7h45 et 9h. Plusieurs inductions d'anesthésie ayant lieu en parallèle, toutes les préparations médicamenteuses effectuées n'ont pu être analysées sur ces créneaux horaires. Les prélèvements du SIPO avaient lieu lors les tours infirmiers de 11h30 et 14h en fonction de mes disponibilités de présence sur la journée. Le tableau IV regroupe les résultats de ces analyses dans les services après calibration de l'automate. 53% des prélèvements ont présenté une erreur relative de dosage inférieure à 5%.

Tableau IV. Résultats des essais dans les services de soins

Spécialité	Nombre de prélèvements	Nombre d'erreurs d'identification	Erreur relative minimale et maximale	Nombre de prélèvements avec une erreur relative $\geq 5\%$	Nombre de prélèvements avec une erreur relative en dehors de l'intervalle de tolérance	Dispersion des résultats
Atracurium	18	0	-1,10% à 2,30%	5 (28%)	0 (0%)	4,25%
Gentamicine	2	0	6,84% à 8,05%	2 (100%)	0 (0%)	0,86%
Insuline	12	0	-4,00% à 4,00%	8 (67%)	1 (9%)	5,31%
Kétamine	68	1	-18,50% à 4,10%	47 (69%)	4 (6%)	8,26%
Lidocaïne	24	1	-2,85% à 3,70%	9 (38%)	0 (0%)	9,22%
Morphine	15	1	-10,00% à 6,00%	5 (33%)	2 (13%)	8,52%
Néfopam	15	0	-8,33% à 2,78%	11 (73%)	2 (13%)	29,14%
Nicardipine	1	0	0,00%	1 (100%)	0 (0%)	NC
Rémifentanyl	22	0	-34,90% à 20,78%	5 (23%)	5 (23%)	15,43%
Rocuronium	16	0	-0,30% à 3,70%	10 (63%)	0 (0%)	4,91%
Ropivacaïne	10	2	-1,05% à 3,50%	3 (33%)	0 (0%)	4,78%
Sufentanil	14	2	-12,40% à 8,20%	8 (57%)	0 (0%)	5,42%
Tramadol	5	0	-19,32% à 9,09%	2 (40%)	1 (20%)	12,49%
Vancomycine	10	0	-21,89% à 11,52%	7 (70%)	1 (10%)	7,02%

Sept erreurs d'identification ont été interceptées. Elles concernaient cinq molécules : kétamine, lidocaïne, morphine, ropivacaïne, sufentanil. Pour chaque erreur, une interprétation immédiate avait lieu afin d'en déterminer l'origine. Cependant, toutes ces erreurs étaient explicables dans le contexte de la prise en charge médicamenteuse. Après avoir vérifié les flaconnages utilisés et les modes de préparation avec les IADE, différentes situations ont pu être mises en lumière. Pour la ropivacaïne, la morphine et le sufentanil, une autre spécialité avait été ajoutée à la préparation initiale. Pour la kétamine, le prélèvement n'avait pu être réalisé qu'après injection, et nous avons pu constater un reflux du propofol administré juste avant dans la seringue de kétamine. Pour la lidocaïne, après interprétation, le tracé spécifique de l'échantillon était similaire à ceux préenregistrés lors de la calibration, Ainsi, nous avons décidé d'exclure ces échantillons pour l'évaluation de la criticité.

De plus, 16 erreurs liées à des problèmes de dosage des préparations ont été détectées. On retrouve donc un total de 16 EM interceptées sur 232 prélèvements, soit un taux d'EM de 6,9%.

Malgré la non-validation des méthodes de dosages de la céfoxitine et de la céfazoline, nous avons analysés les échantillons de ces deux spécialités que nous avons pu obtenir au cours des essais. Les 16 échantillons obtenus présentaient des concentrations hors gamme (90 ou 100 mg/mL). L'automate n'a jamais rendu un feu

vert : 4 erreurs d'identification et 12 erreurs de dosage ont été mis en évidence malgré une préparation correcte des seringues (vérification visuelle pendant la préparation par l'IADE).

3 Evaluation de la criticité des erreurs médicamenteuses

Cette étude a permis de détecter au moins une EM par semaine (16 EM pour 13 semaines de tests). La fréquence se situe entre « 4 : fréquent » (1/mois) et « 5 : très fréquent » (1/jour). Après 40 minutes de réunion (avec les quatre intervenants prévus initialement), la gravité des différentes EM interceptées a été déterminée, ainsi que les raisons de la cotation par l'équipe pluri-professionnelle (tableau V).

Tableau V. Résultats de l'évaluation de la gravité des EM.
SIPO : Soins intensifs Péri-Opératoires ; BO : Bloc Opératoire ; SDR : Salle de Réveil.
Gravité : 1 : Mineure ; 2 : Peu grave ; 3 : Modérée.

Spécialités	Service	Concentration cible	Concentration expérimentale	Erreur relative	Gravité
Insuline	SIPO	1UI/mL	1,14UI/mL	14,00%	2 Prolongation d'hospitalisation et risque de désorganisation du service
Kétamine	BO	10ng/mL	13,41ng/mL	34,10%	1 Inconfort/nuisance
Kétamine	BO	10ng/mL	8,15ng/mL	-18,50%	1 Inconfort/nuisance
Kétamine	BO	10ng/mL	13,23ng/mL	32,30%	1 Inconfort/nuisance
Kétamine	BO	10ng/mL	11,92ng/mL	19,20%	1 Inconfort/nuisance
Morphine	BO	1ng/mL	1,16ng/mL	16,00%	1 Inconfort/nuisance
Morphine	SDR	1ng/mL	1,16ng/mL	16,00%	1 Inconfort/nuisance
Nefopam	SIPO	0,36ng/mL	0,52ng/mL	44,44%	1 Inconfort/nuisance
Nefopam	SIPO	0,36ng/mL	0,73ng/mL	102,78%	2 Prolongation d'hospitalisation et risque de désorganisation du service
Rémifentanyl	BO	50ug/mL	32,67ug/mL	-34,66%	1 Inconfort/nuisance
Rémifentanyl	BO	50ug/mL	60,39ug/mL	20,78%	1+ Inconfort/nuisance
Rémifentanyl	BO	50ug/mL	39,49ug/mL	-21,02%	1 Inconfort/nuisance
Rémifentanyl	BO	50ug/mL	32,55ug/mL	-34,90%	1 Inconfort/nuisance
Rémifentanyl	BO	50ug/mL	60,28ug/mL	20,56%	1+ Inconfort/nuisance
Tramadol	SIPO	0,88ng/mL	0,71ng/mL	-19,32%	1 Inconfort/nuisance
Vancomycine	SIPO	52,09ng/mL	40,69ng/mL	-21,89%	3 Risque d'infection

Du fait d'échantillons analysés *a posteriori* (après administration de l'injectable au patient) aux SIPO, les erreurs identifiées par l'automate concernant l'insuline, la vancomycine, le néfopam, n'ont pas donné lieu à la préparation d'une nouvelle seringue. Ces préparations ont été tout de même administrées. Après les avoir interrogés, les IDE n'avaient pas souvenir d'impact immédiat. Enfin, une seringue de

kétamine présentant un surdosage de 19,20% a été administrée au patient le temps de sortir du bloc opératoire et d'analyser l'échantillon.

Discussion

1 Technologie Druglog[®]

Le principal écueil de ce travail reste que nous n'avons pas pu réaliser le contrôle des résultats obtenus pendant la période de tests, notamment par l'utilisation de méthodes de dosage, dites séparatives (chromatographie liquide de haute performance par exemple). Ces techniques n'ont pu être mises au point pour toutes les molécules, le temps et les moyens manquant pour les développer ou valider sur nos chaînes chromatographiques ou spectrophotomètres UV disponibles au laboratoire.

Hormis quelques problèmes d'ergonomie dus à la taille de l'écran tactile (boutons trop petits par exemple), Druglog[®] est un automate adapté à la pratique courante dans les unités de soins. L'automate est compact, le temps d'analyse rapide avec un faible volume d'échantillon nécessaire. Son utilisation dans le cadre d'une pratique clinique est intuitive et ne nécessite pas de formation particulière. Sa calibration nécessite néanmoins une bonne connaissance du principe de fonctionnement et devient fastidieuse si une large gamme de concentrations est utilisée en clinique, notamment lors de l'adaptation de la dose en fonction des caractéristiques physiologiques des patients (amikacine ou vancomycine par exemple). Il est donc primordial de connaître les pratiques cliniques réelles afin de ne pas paramétrer l'automate de façon inappropriée.

Concernant les cuvettes en COC, celles-ci sont reconnues, contrairement à bon nombre d'autres plastiques, pour permettre des analyses en UV. Elles sont responsables de très peu d'interactions contenant-contenu pouvant fausser les résultats de dosage [60]. De plus, cette interaction peut être considérée comme négligeable puisque le temps de contact entre la cuvette et la solution à analyser ne dépasse pas la minute. Leur coût de fabrication modeste permet une utilisation en usage unique. Cependant, afin de maintenir l'asepsie des préparations injectables, il convient de développer un système de stérilisation ne dénaturant par le revêtement en polymères. Autre avantage, l'industriel a mis au point un système Luer-Lock[®] sur la cuvette, permettant de prélever, analyser puis récupérer l'ensemble de la préparation à injecter. Celles-ci n'ont cependant pas pu être testées pendant ce travail.

La technique de dosage n'étant pas séparative, la calibration est donc « captive » d'une spécialité et dépend de ses propriétés physico-chimiques. Une vigilance toute particulière est à apporter sur les spécialités ciblées : l'automate n'est pas utilisable si la spécialité ne contient pas de molécule pourvue de groupements chromophores (échec de la calibration de l'acide tranexamique lors du master 2). Il en est de même lorsque pour une certaine molécule, deux spécialités la contenant possèdent des excipients différents (différence des tracés spécifiques de l'héparine Choay® et de l'héparine Panpharma® à cause de l'utilisation de l'alcool benzylique dans cette dernière). De plus, certains médicaments contenant un principe actif qui n'absorbe pas en UV-visible sont tout de même analysables grâce à la présence d'excipients qui possèdent de telles propriétés (gentamicine par exemple, qui contient des parabens). Cependant, étant donné le fait que l'on dose un excipient et non un principe actif, il convient de vérifier qu'aucune autre spécialité n'utilise le dit excipient (ce qui est le cas de la gentamicine dans le cadre de l'anesthésie-réanimation). En outre, des précautions sont à prendre en cas de changement de marché. Les excipients utilisés dans la nouvelle formulation galénique pourraient différer de la spécialité enregistrée dans l'automate, modifiant ainsi le tracé et nécessitant une nouvelle calibration (phénomène similaire à la non identification croisée des deux héparines). Ainsi, en cas de changement de marché des spécialités disponibles à l'hôpital, une vérification de la validité de la calibration avec la nouvelle spécialité sera nécessaire. Les changements de marché n'ayant pas concerné les spécialités ciblées, nous n'avons pas pu tester cette éventualité au cours de nos essais.

Commentaire [TH1]: Je suis quand même pas fan

2 Calibration

Il est à noter que classiquement, la validation de la méthode consiste en la réalisation d'une droite d'étalonnage à partir des réponses primaires des SE (absorbance par exemple) puis au calcul de la concentration. Contrairement à cette technique, la validation de la méthode de dosage de Druglog® ne peut se faire que sur les résultats réinterprétés (la concentration). A aucun moment, le manipulateur ne peut agir ou exploiter les données de la réponse primaire. Seules les données de précision sur chaque quantité testée permettent de valider la gamme. Ainsi, pour garder une

précision maximale des résultats, il est intéressant de choisir des points de gamme rapprochés les uns des autres afin de conserver une linéarité maximale lors de l'extrapolation linéaire du dosage [55].

Ainsi, pour 22 molécules, les paramètres de biais, de répétabilité, de fidélité intermédiaire et d'erreur totale répondent aux exigences définies au préalable. Cependant, pour quelques unes d'entre elles (insuline, kétamine, lidocaïne, carbocaïne, morphine), on ne peut parvenir à une validation satisfaisante directement ; une réinterprétation des données lors de la calibration peut s'avérer nécessaire. Celle-ci peut ne pas s'avérer suffisante, comme avec le couple céfotaxime / ceftriaxone, où la trop grande similitude des structures chimiques des molécules empêche une identification spécifique sans technique séparative. Ainsi, entre les deux étapes de calibration du master 2 et de la thèse, on constate une augmentation des réinterprétations des résultats de calibration au fur-et-à-mesure de l'incrémentation de nouvelles spécialités dans la banque de données. Ce phénomène risque de devenir de plus en plus récurrent et fastidieux. Une automatisation de ces restrictions de plages de longueurs d'onde pour les calculs de concentration ou d'adaptation des pourcentages de similitude pour l'identification des spécialités semble nécessaire au long terme.

De plus, avec la céfoxitine et la céfazoline, les résultats obtenus lors des essais en clinique confirment qu'une calibration non valide ne permet pas d'obtenir des résultats fiables. En effet, nous avons rencontré des difficultés lors de la calibration de ces spécialités, dont les résultats de fidélité intermédiaire étaient trop importants pour une validation de la gamme, notamment sur les plages de plus hautes concentrations (supérieures à 50 mg/mL environ). Deux explications, que nous suspicions de prime abord, peuvent être tirées de ce phénomène. La première est la variabilité inter-lot lors de la fabrication par l'industriel. Selon les monographies 2.9.5 et 2.9.6 de la pharmacopée européenne, les uniformités de masse et teneur en principe actif de poudre ou de solution dans une ampoule ou un flacon peuvent être respectivement de $\pm 10\%$ et $\pm 15\%$ de celle libellée sur l'étiquette [61,62], Afin de prendre en compte ces variabilités, et en fonction des contraintes économiques, réglementaires (pour les stupéfiants par exemple) et de l'approvisionnement de la pharmacie, nous ne pouvons donc que conseiller d'utiliser un maximum de lots différents pour la calibration de

l'automate. L'intégration d'une importante source de variabilité dans la validation de la méthode permettra de s'affranchir de situations où l'automate ne rendra pas de résultat attendu simplement en raison d'une variation de lot de fabrication. La seconde explication est une limite typique de toute technologie utilisant la spectrophotométrie UV : la saturation du capteur. Le logiciel intégré au Druglog® permet une réinterprétation des données et de s'affranchir en partie de cette limite. Ceci s'illustre avec l'utilisation d'antibiotiques injectés en intraveineuse directe (classique pour les blocs opératoires), avec des concentrations trop importantes pour une bonne exploitation du signal. Les profils sont cependant validés pour des concentrations retrouvées dans le cadre de services de soins courants (dilution dans des poches de perfusion avec administration sur une plus longue durée). Deux solutions peuvent être envisagées. Une première serait de diluer l'échantillon avant analyse, mais auquel cas, nous perdrons tout l'intérêt du Druglog®. La seconde consisterait à diminuer le trajet optique du faisceau. Cependant, le design complet de l'automate serait à réviser, et nous n'avons pas trouvé chez les fournisseurs de cuvettes adaptées avec de plus faibles trajets optiques.

Afin de ne pas négliger la calibration, il faut prendre en compte toutes ces variabilités, en multipliant les lots et points de gamme servant la calibration ou en réinterprétant les données de calibration, et ce, afin de garantir une exploitation fiable de l'automate dans les services de soins.

3 Essais dans les services cliniques

Certaines réticences sont ressorties lors des essais, le contrôle des préparations étant parfois assimilé à un espionnage des pratiques professionnelles. Dans une culture de l'entreprise, de compétition ou de la sanction de plus en plus prégnante à l'hôpital ou plus largement dans la société, certains personnels soignants acceptaient peu qu'on souligne une de leurs erreurs et leur demande d'effectuer à nouveau une préparation. Cependant, les mentalités changent [63], et le projet a tout de même été bien perçu par la majorité des personnels médical et paramédical. Une grande partie des acteurs se montrant curieux et impliqués tant pour la période préparatoire que pour les essais.

Toutes les spécialités envisagées n'ont pu être dosées, principalement en raison de leur plus faible utilisation en routine. Elles avaient été sélectionnées initialement après la réalisation d'une analyse des médicaments injectables consommés dans les blocs opératoires. L'objectif était d'obtenir la banque de données la plus exhaustive possible avec une multiplication du nombre de spécialités présentant des structures chimiques proches les unes des autres (lidocaïne, ropivacaïne, mépivacaïne et bupivacaïne par exemple), ou de spécialités comportant un risque en cas de mauvaise utilisation (dobutamine, nicardipine, amiodarone). Pour d'autres spécialités, nous ne sommes pas parvenus à contrôler les préparations en raison de leurs préparations extemporanées (noradrénaline préparée en toute fin de bloc opératoire ou lors des relais de SAP dans la journée ou la nuit aux SIPO) et utilisation en urgence.

Les taux d'EM retrouvés dans notre étude sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature. Après une analyse par électrophorèse capillaire des préparations effectuées par le personnel pharmaceutique d'une zone de préparation des cytotoxiques, une étude suisse a estimé que 60% d'entre elles présentaient une erreur relative inférieure à 5%. Ceci est assez comparable au taux de préparation présentant une erreur relative inférieure à 5% que nous avons obtenu, à savoir 53%. Les autres niveaux d'erreur de préparation ne sont, en revanche, pas comparables avec nos critères d'acceptation : 17% des préparations présentaient une erreur relative comprise entre 10 et 30% [64]. Pour rappel, nos limites d'acceptation sont imposées en fonction de l'utilisation en clinique des préparations :

- 10% pour un médicament à marge thérapeutique étroite
- 15% pour la majeure partie des médicaments, en fonction des limites imposées selon la pharmacopée européenne
- 20% pour les médicaments présentés sous forme de poudre à reconstituer

D'autres études s'appuyant sur le contrôle par gravimétrie adjoint à un logiciel d'aide à la préparation trouvaient des taux d'erreur de préparation de l'ordre de 4,3 à 7,9%, comparables à nos 6,9%, alors que la préparation des médicaments aux blocs opératoire et SIPO n'est pas conditionnée par une prescription informatique [65–67]. L'utilisation de centrale de production totalement automatisée de type *IV station*[®] – avec un contrôle des préparations par gravimétrie – retrouve un taux d'erreur de 1,2%.

Commentaire [SG2]: Et nous on en a combien ? au final tu en tires quoi de cette comparaison ? nos limites sont pas bonnes ? notre travail est bon ?

Cependant, la limite d'acceptation des préparations était fixée à 4% [68]. Une équipe américaine, utilisant un système de gestion de la production (comprenant un logiciel d'aide à la préparation, un lecteur de code-barres, une camera permettant la visualisation des volumes prélevés) retrouvait un taux d'erreur de préparation de 0,68%. Cependant, aucun contrôle quantitatif des préparations n'était effectué, notamment au moyen d'une méthode analytique. On peut donc suspecter une sous-estimation des erreurs de préparation [69]. A travers les différents exemples cités dans ce mémoire, on constate que la sécurisation de l'administration passe par une complémentarité des moyens mis en œuvre tout au long du processus de prise en charge médicamenteuse. Il serait alors intéressant de combiner toutes ces technologies (LAP, APS, impression d'étiquettes de conformités, ...) à l'utilisation d'un automate de contrôle des préparations afin de déterminer la potentielle minimisation des EM lors ~~au travers de ces différents moyens de sécurisation dede~~ l'administration des médicaments injectables en service de soin.

Concernant les problèmes d'identification, pour les deux erreurs de ropivacaïne, les deux poches de 200 mL à 2 mg/mL s'étaient vues ajouter du sufentanil (pour une concentration finale de 0,25 µg/mL) dans le cadre d'injection périurale pour les douleurs post-opératoire. De la même manière, pour les erreurs d'identification concernant le sufentanil et la morphine, l'ajout d'une ampoule de droperidol de 2,5 mg, pour limiter les vomissements, dans les poches des pompes pour analgésie contrôlée par le patient a faussé le résultat. Les prélèvements devaient être effectués avant ajout de ces spécialités « annexes », mais il n'était pas toujours possible d'arriver à temps, ou d'être bien coordonné avec les IADE. De prime abord, la solution serait de paramétrer dans Druglog® un tracé spécifique Sufentanil 5 µg/mL ou morphine 1 mg/mL + droperidol 0,5 mg/mL ainsi qu'un tracé ropivacaïne 2 mg/mL + Sufentanil 0,25 µg/mL. Nous avons déjà vu précédemment que la variabilité inter-lots pouvait avoir un impact sur l'identification des spécialités. La variabilité à anticiper serait trop grande pour ce type de solution. Le développement d'un module de régression linéaire partielle (Partial Least Square = PLS) permettant le dosage de différentes molécules dans un même échantillon serait une solution [70]. Pour la kétamine, la présence d'un autre médicament a conduit à l'erreur d'identification, mais cette fois-ci de manière

Commentaire [SG3]: Je ne suis pas fan de cette phrase mais c'est juste que tu dois conclure à ton paragraphe par qu'on saisisse bien où tu veux en venir

involontaire. En effet, le reflux de propofol, qui est de plus une solution lipidique impossible à doser en UV, a faussé l'analyse. Concernant l'erreur d'identification de la lidocaïne, différentes possibilités peuvent expliquer cette situation : les marges de similitudes permettant une identification restent assez restreintes pour ces tracés : une modification de composition, comme la présence de produits de dégradation (conséquence d'une mauvaise condition de stockage, d'une date de péremption approchant, ...) peuvent induire un décalage du tracé de l'échantillon.

4 Evaluation de la criticité

Avant de sélectionner la méthode d'analyse des risques *a priori*, une autre méthode avait été envisagée, qui consistait en l'utilisation de la grille de caractérisation d'une EM de la revue des erreurs liées aux médicaments et dispositifs associés (REMEDI V2014, annexe H) [71]. Cependant, celle-ci est utilisée pour des événements avérés, se basant notamment sur des observations cliniques d'EI, peu adéquate sur l'analyse d'événements potentiels.

La majorité des criticités reste peu élevée. En effet, on constate que les EM aux blocs opératoires présentent une gravité inférieure à celles du SIPO du fait de la présence en continue d'un IADE ou d'un anesthésiste, capable de surveiller et d'apporter une réponse à un problème de manière beaucoup plus rapide que dans d'autres services de soins. Aux SIPO, certaines des erreurs (seringue autopulsée perfusée sur 24h de kétamine surdosée par exemple) pourraient présenter un potentiel de gravité plus important, tant pour le patient (précarisation de son état de santé) que pour le service (désorganisation d'un service déjà en effectif restreint, du fait de la prise en charge des effets indésirables).

Une trop grande variabilité de préparation des seringues d'insuline peut entraîner des déséquilibres de la glycémie chez des patients déjà fragiles. Les modifications de posologie peuvent être fréquentes du fait d'une surveillance accrue de la glycémie post-opératoire aux SIPO, limitant le risque d'hypo ou hyperglycémie trop importantes.

La kétamine était utilisée à faible posologie (0,2 à 0,5 mg/kg) en tant que co-analgésiant pour potentialiser l'analgésie lors de l'induction de l'anesthésie. Un surdosage n'a donc que peu d'impact. En revanche, en cas d'utilisation dans un service

conventionnel, avec une surveillance des patients moins rapprochée, la gravité aurait été plus élevée (SAP surdosée conduisant à une accumulation du produit et possible apparition de troubles du comportement, nécessitant l'administration de benzodiazépines par exemple).

La morphine étant administrée lors de la phase de titration, sous surveillance constante et avec une posologie réadaptable à tout moment, les sur-dosages n'ont eu que peu d'impact sur la clinique du patient.

Pour le néfopam, l'impact du premier sur-dosage à 44% reste modéré. Celui-ci est probablement dû à une mauvaise homogénéisation de la poche après injection du médicament *via* le septum. Pour le second sur-dosage à 102%, la gravité est plus conséquente. Il est probable que deux ampoules aient été injectées, avec potentiellement une interruption de la tâche de préparation de la poche, l'IDE ayant oublié qu'elle avait déjà dilué une ampoule dans la poche de perfusion.

Pour le réfifentanil, en cas de sous-dosage de la préparation, il peut être nécessaire d'augmenter la vitesse d'administration afin de maintenir une analgésie efficace. Cette augmentation des doses injectées n'aurait cependant pas un réel impact du fait de la très courte demi-vie d'élimination du produit et de la surveillance continue du patient lors de l'induction et du temps per-opératoire. De plus, l'utilisation de co-analgésies (kétamine, lidocaïne) diminuent l'impact d'un sous-dosage. La gravité d'un sur-dosage est un peu plus importante. Il est possible qu'il cause des perturbations hémodynamiques pendant le bloc opératoire. Mais, là encore, grâce à l'ajustement rapide des posologies et à la courte demi-vie d'élimination, il n'y a pas d'effet sur la période de réveil, et ce risque est d'autant plus diminué en cas de temps opératoire réduit. Le réfifentanil est le médicament ayant le plus haut taux d'EM des médicaments ciblés dans notre étude. Ceci n'a pas vraiment étonné le personnel soignant. Les pratiques d'utilisation étant très différentes d'un personnel à un autre : certains reconstituent avec de 2 à 5 mL la poudre, puis récupèrent la solution pour la diluer dans la seringue de 50 mL. D'autres prélevent directement 50 mL du diluant et font de multiples injections et prélèvements pour récupérer un maximum de produit. Au vu de nos résultats, cette dernière pratique semble permettre une meilleure précision de préparation, la goutte de solution restant dans le flacon étant beaucoup moins

Commentaire [SG4]: Désolé mais je ne comprends rien du tout

concentrée que si la reconstitution avait été faite avec 2 ou 5 mL. Une réflexion va être portée en commun avec les IADE et anesthésistes afin d'assurer la meilleure reproductibilité des gestes possible.

Le sous-dosage de tramadol peut s'expliquer par le fait qu'une moitié d'ampoule était à diluer dans la poche de soluté de perfusion. Ce médicament étant à marge thérapeutique assez large, et souvent co-prescrit avec d'autres antalgiques (néfopam, paracétamol), la principale conséquence serait donc un moins bon contrôle de la douleur avec la nécessité d'une administration supplémentaire d'un antalgique.

L'impact du sous-dosage de vancomycine est, lui, plus important avec un éventuel échec thérapeutique dû à une faible concentration plasmatique entraînant un non-respect des paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques pour un traitement efficace. Il peut aussi apparaître des mutants résistants ou une suspicion de non-réponse à l'antibiotique, entraînant une escalade thérapeutique (incrémentation d'un nouvel antibiotique à plus large spectre d'action ou moins résistant sur la souche de bactérie ciblée). Cette dernière doit être menée en présence de souches réellement résistantes, et ce, afin de préserver l'écologie bactérienne et d'éviter là aussi la sélection de mutants résistants sur les autres médicaments de seconde ligne. A noter aussi que ceux-ci sont en général plus coûteux.

Il était initialement prévu de mesurer l'impact médico-économique du Druglog[®]. Cependant, les études prospectives envisagées étaient relativement contraignantes à mettre en place, notamment en termes de temps et de moyens. Quelques chiffres sont à notre disposition. En effet, pour divers études conduites en différents points du globe, les EI dus à des EM ont un surcoût estimé de 2 044 à 3 489\$ avec des allongements de la durée de séjour à l'hôpital de 1,74 à 3,15 jours en moyenne [72–76]. Afin de déterminer le potentiel de l'automate, le premier modèle envisagé, non recommandable d'un point de vue éthique, consiste en deux phases de tests : en première période d'évaluation on doserait les préparations sans intervenir en cas de détection d'EM ; en seconde période, l'EM serait corrigée. On pourrait ainsi comparer l'apparition d'EI, les durées d'hospitalisation dans les différents groupes de patients en fonction de leurs pathologies ou opérations. Le second modèle consisterait à répartir les patients en fonction de leurs pathologies (les médicaments administrés seront similaires d'un

groupe à l'autre), puis en sous-groupes. Le premier sous-groupe ne verrait pas ses préparations analysées, contrairement au second. De la même manière, EI et durées d'hospitalisation seraient analysées, permettant éventuellement de dégager un gain médico-économique. Cependant, bien que prometteur d'un point de vue médical, le gain économique, bien que difficilement anticipable, semble relativement modeste, voire peu ou non significatif. En effet, la population des blocs opératoires, bien que fragile, est soumise à une surveillance importante, permettant une rapide intervention en cas de problème. Une autre population de patients nous semble pertinente à l'étude : les patients de néonatalogie et/ou de pédiatrie. En 2006, 93% des prescriptions effectuées dans des services de néonatalogie (toutes formes galéniques confondues) étaient prescrites et préparées hors AMM [77]. En effet, que ce soit en réanimation ou en soins-intensifs, les IDE et puéricultrices sont contraintes d'effectuer des dilutions successives à partir de médicaments prévus pour les adultes. Une équipe espagnole s'est intéressée aux erreurs de préparation des IDE de services de néonatalogie. Dans la première étude, deux spécialités étaient analysées. Ils trouvaient que 37,9% des préparations dépassaient la limite d'acceptation de 10% [78]. La seconde étude comparait la préparation de quatre molécules dans différents services de réanimation néonatale du pays. Les auteurs trouvaient un taux d'erreur moyen de 54,7% (celui-ci pouvait aller de 25,6% à 90,9% en fonction des unités de soins) [79]. A noter que les gammes de concentrations utilisées en néonatalogie étant plus faibles, nous devrions rencontrer moins de problèmes sur la validation des profils d'exactitude.

Commentaire [TH5]: A vérifier quand m'mee. En y repensant il y a de grosses restrictions hydrique non ?

Enfin, une autre possibilité d'utilisation serait l'amélioration de l'apprentissage des IDE dans leurs instituts de formation, et ce de manière interactive. En effet, une étude américaine note que 49% des erreurs seraient dues à un défaut de formation, et une autre estime avoir diminué ce risque de 54% grâce à l'instauration d'une formation continue [80,81]. Ces outils permettraient d'illustrer de manière concrète toutes les problématiques de non respect des règles de préparation avec, par exemple, la présence d'un gradient de concentration en cas de non-homogénéisation d'une poche de perfusion ou de seringue, le risque de perte de principe actif en cas d'utilisation d'un faible volume de solution de reconstitution, la problématique des multiples dilutions et leur risque d'erreur augmenté.

Commentaire [SG6]: Je ne comprends pas ton enchaînement

Conclusion

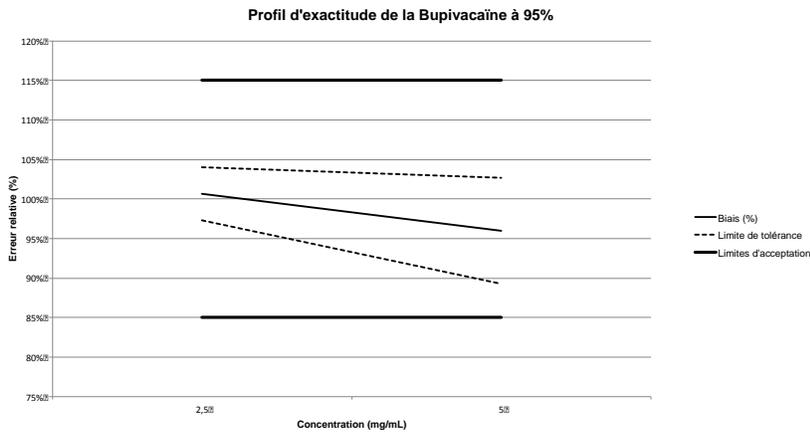
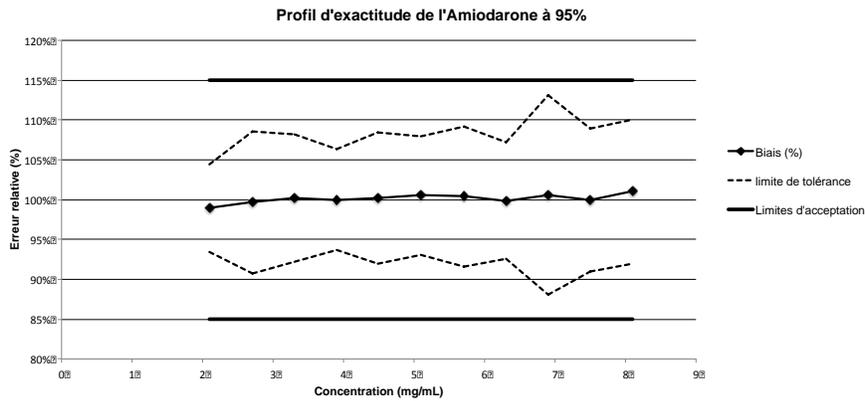
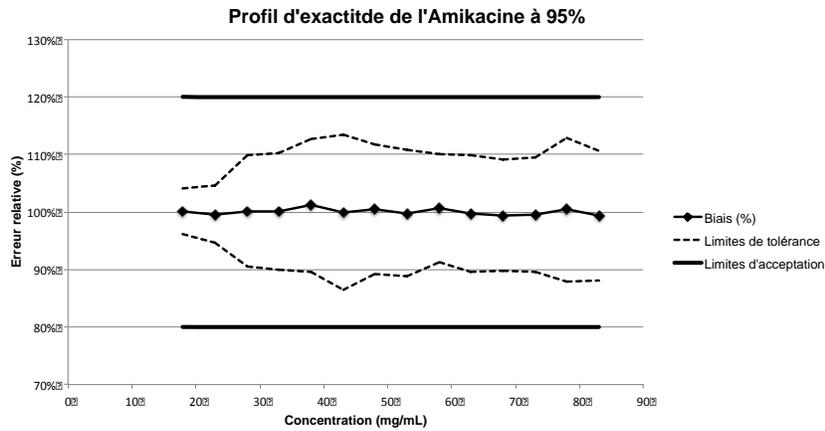
L'opportunité de contrôler les préparations injectables en temps réel grâce à un nouvel automate est intéressante pour la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse des patients, notamment lors de l'administration de médicaments à risque en anesthésie-réanimation. L'évaluation de cet automate, Druglog[®], se sépare en deux temps, entre calibration des spécialités couramment utilisées en anesthésie et impact sur l'interception des EM dans les blocs opératoires et SIPO. Ainsi, sur les 26 spécialités envisagées, quatre n'ont pu être validées ; notamment en raison de problèmes de saturation du capteur et d'identifications croisées. Avec 6,5% d'erreurs pour 232 analyses valides, l'automate permet bien d'intercepter les EM. Du fait de la surveillance rapprochée d'IADE ou d'anesthésistes, les criticités étaient en général peu importantes. Faute d'études pharmaco-économiques, nous ne pouvons prédire l'impact économique réel sur la prise en charge des patients et les gains pour l'hôpital.

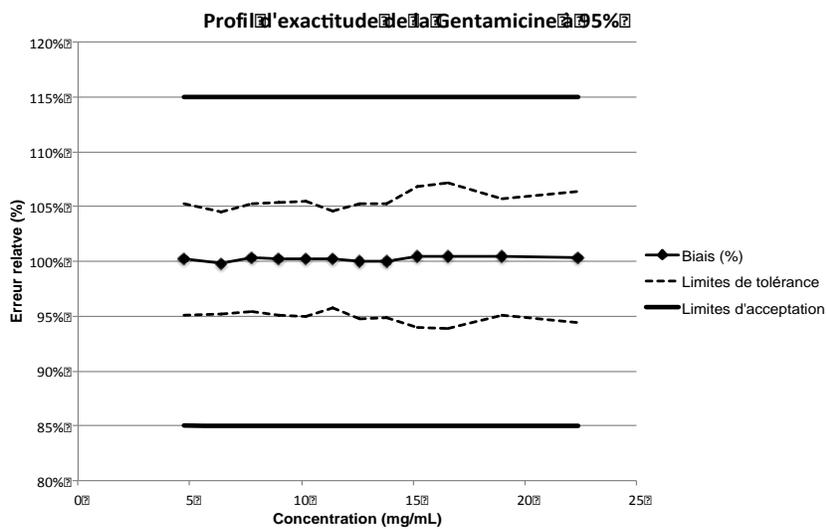
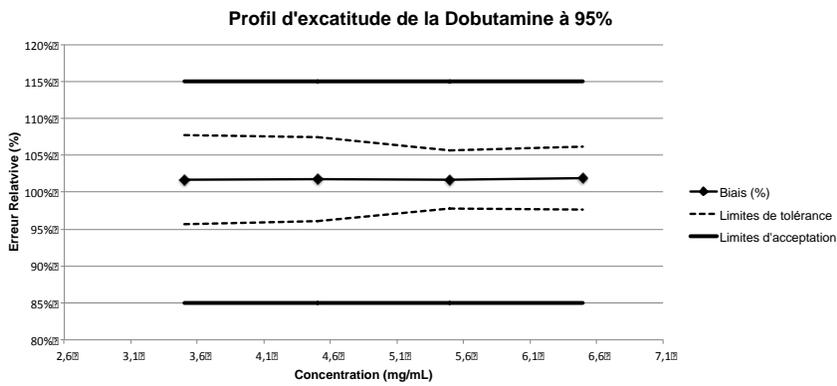
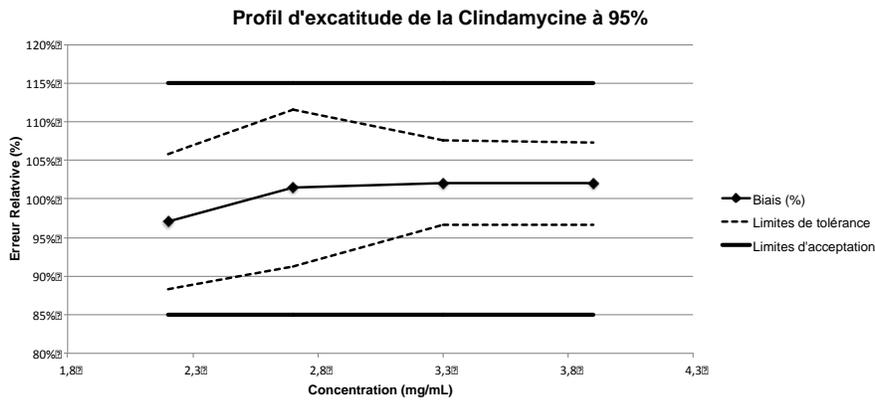
Afin de garantir des résultats fiables, la calibration peut s'avérer fastidieuse à certains moments, notamment en raison de la nécessité de réinterpréter des résultats de calibration et d'erreurs interceptées. L'utilisation du Druglog[®] convient tout à fait aux besoins et contraintes des unités de soins relevant d'une prise en charge réanimatoire, mais il semble difficilement envisageable de le déployer largement tant que le logiciel ne peut effectuer ces réinterprétations de lui-même. L'utilisation du Druglog[®] pour la formation des personnels soignants ou pour sécuriser les préparations en néonatalogie semble être des applications plus pertinentes pour des études futures.

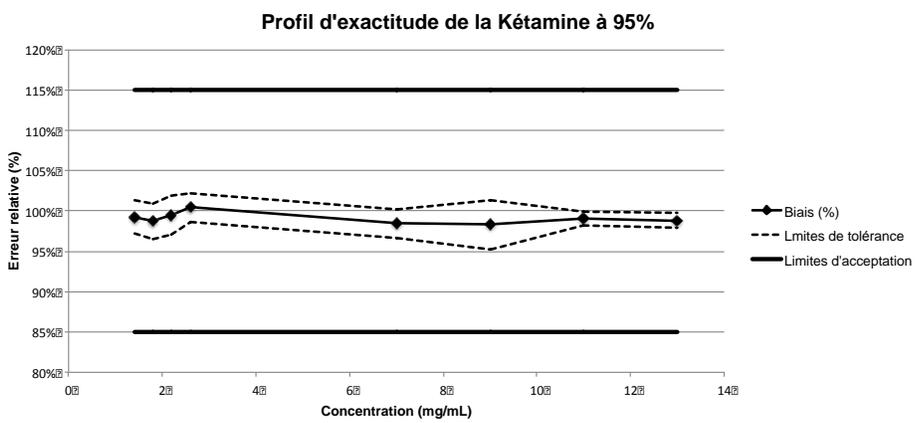
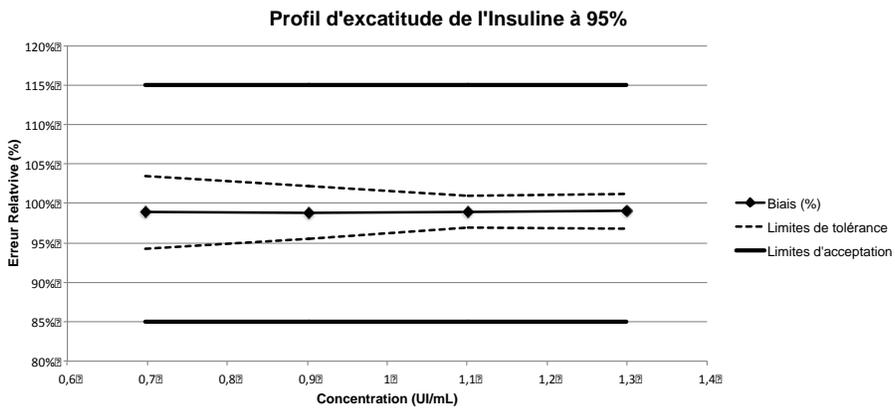
Enfin, la réactivité de l'industriel Pharmacolog est à souligner : support technique, réponses sur le fonctionnement et l'optimisation de l'automate, développement d'un module de régression PLS, de cuvettes Luer-Lock facilitant l'utilisation en clinique.

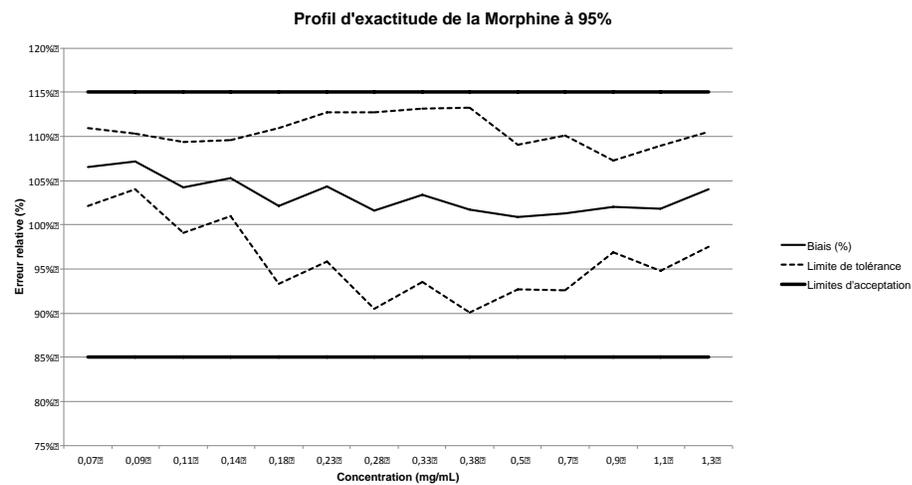
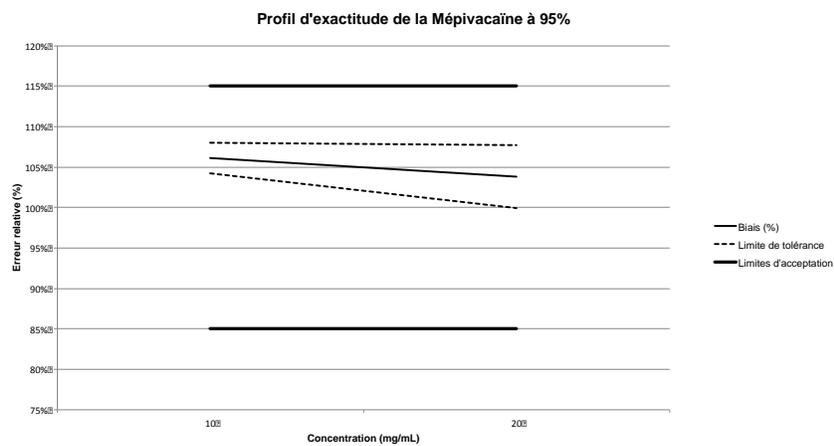
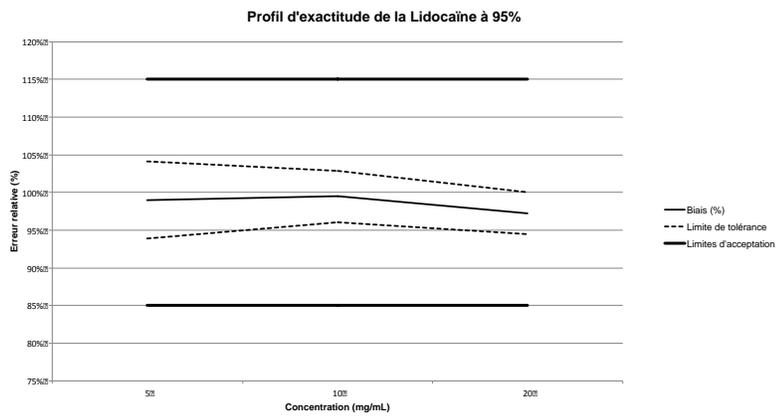
Commentaire [SG7]: Je ne saisis pas cette association d'idées

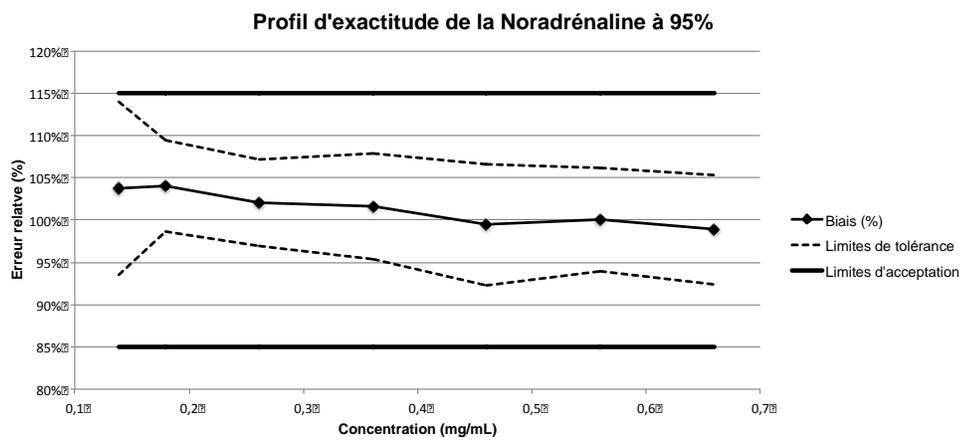
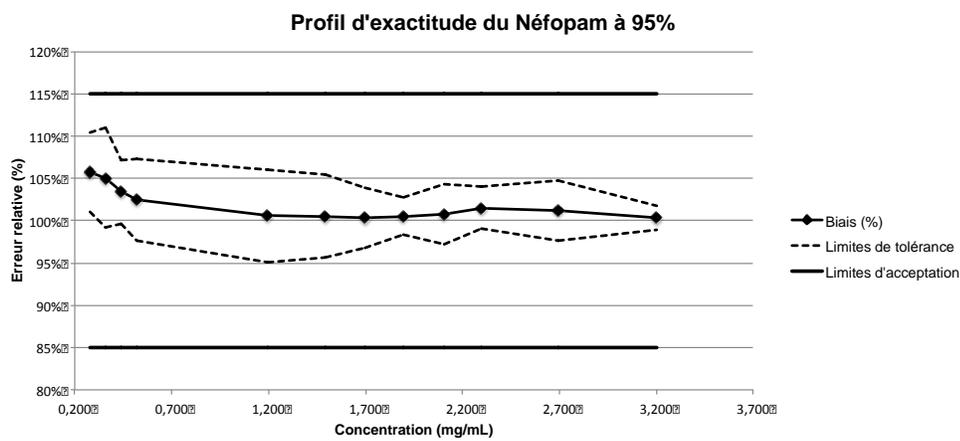
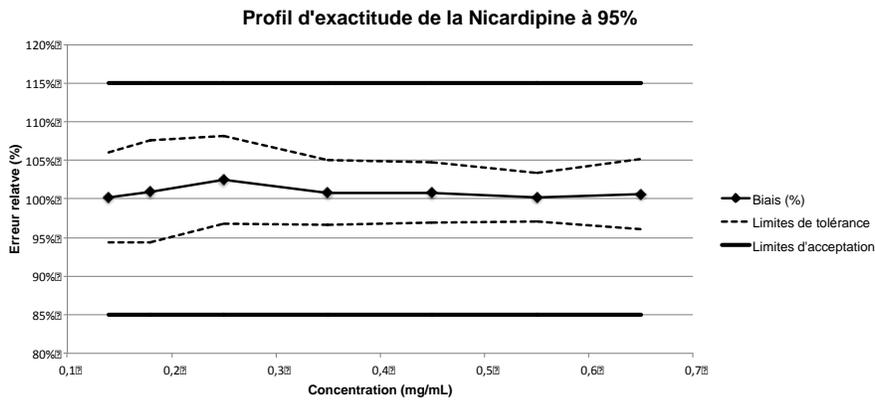
Annexe

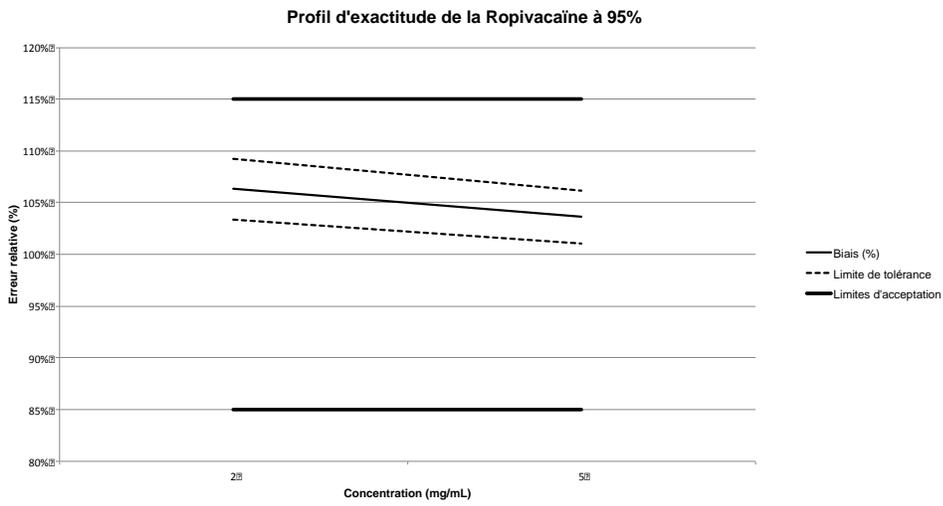
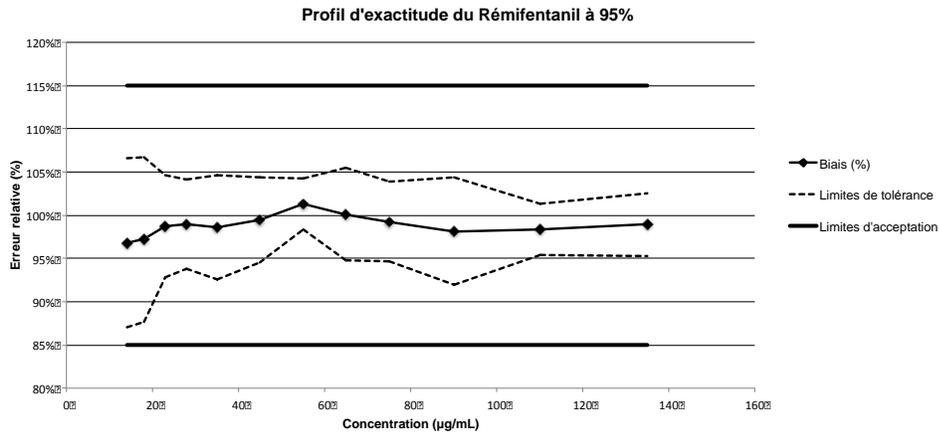


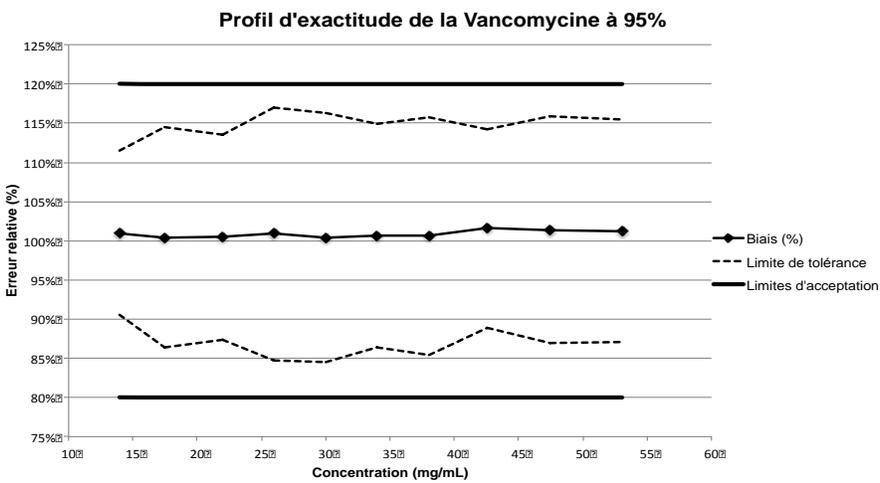
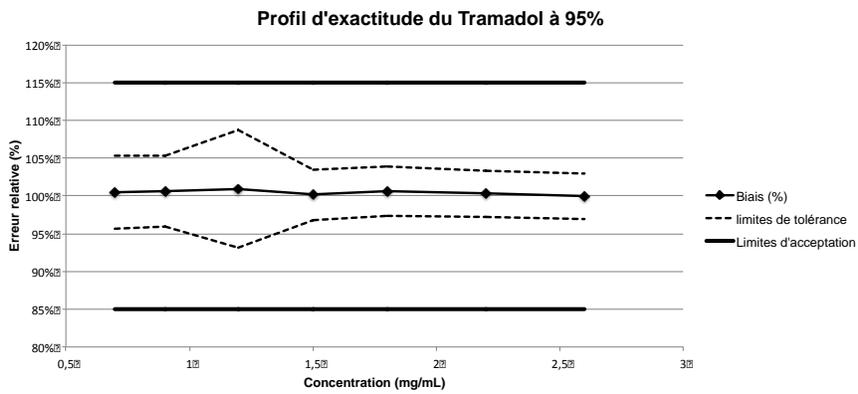
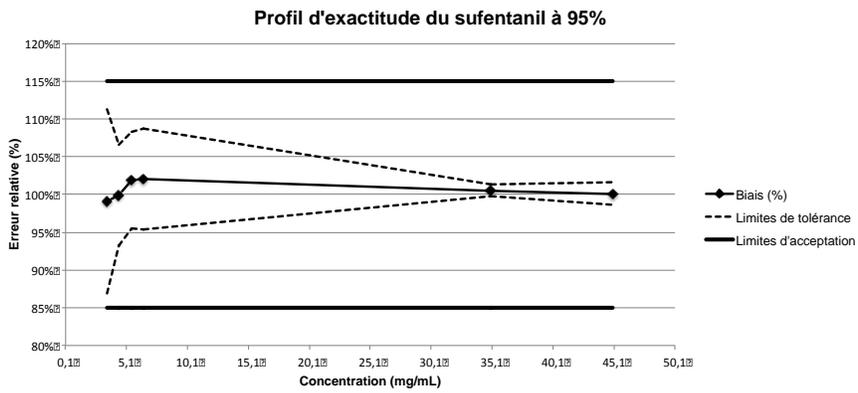












Bibliographie

1. ANSM. Les évènements qui ne devraient jamais arriver - Never Events [Internet]. [cited 2017 Aug 28]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/(offset)/0)
2. HAS. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments [Internet]. 2013 [cited 2018 Aug 28]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11-17_10-49-21_885.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_outil_securisation_autoevaluation_medicaments_complet_2011-11-17_10-49-21_885.pdf)
3. Société française de pharmacie clinique. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. [Paris]: Société française de pharmacie clinique; 2006.
4. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. To Err is Human: Building a Safer Health System [Internet]. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000 [cited 2017 Jun 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225182/>
5. Phillips DP, Christenfeld N, Glynn LM. Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993. *The Lancet*. 1998;351:643–4.
6. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N. Engl. J. Med*. 1991;324:370–6.
7. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J. Gen. Intern. Med*. 1995;10:199–205.
8. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Medication errors in United States hospitals. *Pharmacotherapy*. 2001;21:1023–36.
9. Michel P, Lathelize M, Quenon JL, Bru-Sonnet R, Domecq S, Kret M. Comparaison des deux Enquêtes Nationales sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins menées en 2004 et 2009. Rapp. Final À DREES Ministère Santé Sports Bordx. 2011;
10. INSTRUCTION N° DGOS/PF2/DGS/PP/DGCS/2016/372 du 2 décembre 2016

relative à un appel d'offre spécifique pour la réalisation d'une enquête nationale sur les événements indésirables graves associés aux soins.

11. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. août, 2004.
12. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juillet, 2009.
13. Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé. 2010-1408 Nov 12, 2010.
14. 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.
15. Direction de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. Manuel de certification des établissements de santé. V2010. 2014.
16. L'OMS inaugure une initiative mondiale pour réduire de moitié les erreurs médicamenteuses en 5 ans [Internet]. 2017 [cited 2017 Jun 19]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/medication-related-errors/fr/>
17. Cooper L, Nossaman B. Medication errors in anesthesia: a review. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2013;51:1–12.
18. Nanji KC, Patel A, Shaikh S, Seger DL, Bates DW. Evaluation of perioperative medication errors and adverse drug events. *J. Am. Soc. Anesthesiol.* 2016;124:25–34.
19. SFAR, SFPC. Préconisations 2016 Prévention des erreurs médicamenteuses en A-R. 2016.
20. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. National Standard for user-applied Labelling of injectable Medicines, Fluids and Lines. 2015.
21. Jensen LS, Merry AF, Webster CS, Weller J, Larsson L. Evidence-based strategies for preventing drug administration errors during anaesthesia. *Anaesthesia.* 2004;59:493–504.
22. Stabile M, Webster CS, Merry AF. Medication Administration in Anesthesia : Time for a Paradigm Shift [Internet]. 2006 [cited 2017 Jul 18]. Available from: http://www.apsf.org/newsletters/html/2007/fall/02_medical_administration.htm
23. Bedouch P, Baudrant M, Detavernier M, Rey C, Brudieu E, Feroni L, et al. La sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé : données

actuelles et expérience du centre hospitalier universitaire de Grenoble. *Ann. Pharm. Franaises*. 2009;67:3–15.

24. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Teich JM, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA*. 1998;280:1311–6.

25. Potts AL, Barr FE, Gregory DF, Wright L, Patel NR. Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. *Pediatrics*. 2004;113:59–63.

26. Jozefczyk KG, Kennedy WK, Lin MJ, Achatz J, Glass MD, Eidam WS, et al. Computerized prescriber order entry and opportunities for medication errors: comparison to tradition paper-based order entry. *J. Pharm. Pract.* 2013;26:434–7.

27. Shulman R, Singer M, Goldstone J, Bellingan G. Medication errors: a prospective cohort study of hand-written and computerised physician order entry in the intensive care unit. *Crit. Care*. 2005;9:R516–21.

28. Tierney WM, Miller ME, Overhage JM, McDonald CJ. Physician inpatient order writing on microcomputer workstations. Effects on resource utilization. *JAMA*. 1993;269:379–83.

29. Hicks RW, Cousins DD, Williams RL. Selected medication-error data from USP's MEDMARX program for 2002. *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 2004;61:993–1000.

30. Beso A, Franklin BD, Barber N. The frequency and potential causes of dispensing errors in a hospital pharmacy. *Pharm. World Sci. PWS*. 2005;27:182–90.

31. Cina JL, Gandhi TK, Churchill W, Fanikos J, McCrea M, Mitton P, et al. How many hospital pharmacy medication dispensing errors go undetected? *Jt. Comm. J. Qual. Patient Saf.* 2006;32:73–80.

32. Poon EG, Cina JL, Churchill W, Patel N, Featherstone E, Rothschild JM, et al. Medication dispensing errors and potential adverse drug events before and after implementing bar code technology in the pharmacy. *Ann. Intern. Med.* 2006;145:426–34

33. Dib J, Abdulmohsin S, Farooki M, Mohammed K, Iqbal M, Ahmed Khan J. Effects of an Automated Drug Dispensing System on Medication Adverse Event Occurrences and Cost Containment at SAMSO. *Hosp. Pharm.* 2006;41:1180–4.

34. Chapuis C, Roustit M, Bal G, Schwebel C, Pansu P, David-Tchouda S, et al.

Automated drug dispensing system reduces medication errors in an intensive care setting. *Crit. Care Med.* 2010;38:2275–81.

35. Barker KN, Pearson RE, Hepler CD, Smith WE, Pappas CA. Effect of an automated bedside dispensing machine on medication errors. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1984;41:1352–8.

36. Borel JM, Rascati KL. Effect of an automated, nursing unit-based drug-dispensing device on medication errors. *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 1995;52:1875–9.

37. Chapuis C, Bedouch P, Detavernier M, Durand M, Francony G, Lavagne P, et al. Automated drug dispensing systems in the intensive care unit: a financial analysis. *Crit. Care Lond. Engl.* 2015;19:318.

38. Guerrero RM, Nickman NA, Jorgenson JA. Work activities before and after implementation of an automated dispensing system. *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 1996;53:548–54.

39. Schwarz HO, Brodowy BA. Implementation and evaluation of an automated dispensing system. *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 1995;52:823–8.

40. Fox BI, Pedersen CA, Gumpfer KF. ASHP national survey on informatics: assessment of the adoption and use of pharmacy informatics in U.S. hospitals-2013. *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 2015;72:636–55.

41. Hynniman CE, Conrad WF, Urch WA, Rudnick BR, Parker PF. A comparison of medication errors under the University of Kentucky unit dose system and traditional drug distribution systems in four hospitals. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1970;27:802–14.

42. Crawley HK, Eckel FM, McLeod DC. Comparison of a Traditional and Unit Dose Drug Distribution System in a Nursing Home. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 1971;5:166–71.

43. Fontan J-E, Maneglier V, Nguyen VX, Loirat C, Brion F. Medication errors in hospitals: computerized unit dose drug dispensing system versus ward stock distribution system. *Pharm. World Sci. PWS.* 2003;25:112–7.

44. Franklin BD, O'Grady K, Voncina L, Popoola J, Jacklin A. An evaluation of two automated dispensing machines in UK hospital pharmacy. *Int. J. Pharm. Pract.* 2008;16:47–53.

45. Shirley KL. Effect of an automated dispensing system on medication administration time. *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 1999;56:1542–5.
46. Cousein E, Mareville J, Lerooy A, Caillau A, Labreuche J, Dambre D, et al. Effect of automated drug distribution systems on medication error rates in a short-stay geriatric unit. *J. Eval. Clin. Pract.* 2014;20:678–84.
47. Poon EG, Keohane CA, Yoon CS, Dittmore M, Bane A, Levtzion-Korach O, et al. Effect of Bar-Code Technology on the Safety of Medication Administration. *N. Engl. J. Med.* 2010;362:1698–707.
48. Merry AF, Webster CS, Hannam J, Mitchell SJ, Henderson R, Reid P, et al. Multimodal system designed to reduce errors in recording and administration of drugs in anaesthesia: prospective randomised clinical evaluation. *BMJ.* 2011;343:d5543.
49. Webster CS, Larsson L, Frampton CM, Weller J, McKenzie A, Cumin D, et al. Clinical assessment of a new anaesthetic drug administration system: a prospective, controlled, longitudinal incident monitoring study: Assessment of a new drug administration system. *Anaesthesia.* 2010;65:490–9.
50. DeYoung JL, Vanderkooi ME, Barletta JF. Effect of bar-code-assisted medication administration on medication error rates in an adult medical intensive care unit. *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 2009;66:1110–5.
51. Franklin BD, O’Grady K, Donyai P, Jacklin A, Barber N. The impact of a closed-loop electronic prescribing and administration system on prescribing errors, administration errors and staff time: a before-and-after study. *Qual. Saf. Health Care.* 2007;16:279–84.
52. Lebel D, Thibault M, Bussi eres J-F. Asynchronous Validation and Documentation of Sterile Compounding in a Hospital Pharmacy. *Can. J. Hosp. Pharm.* 2010;63:323–7.
53. 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. Biomedecine Pharmacother.* 2011;65:17–21.
54. 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. *Int. J. Pharm.* 2016;502:198–207.

55. Exquis A. Evaluation d'un automate (spectrophotométrie UV) pour le contrôle qualité des chimiothérapies produites en pharmacie hospitalière. Genève: HUG; 2015.
56. Hennache T. Evaluation d'un nouvel automate destiné au contrôle des préparations parentérales : Druglog®. 2016.
57. Hubert P, Nguyen-Huu J-J, Boulanger B, Chapuzet E, Chiap P, Cohen N, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2007;45:70–81.
58. Hubert P, Nguyen-Huu J-J, Boulanger B, Chapuzet E, Cohen N, Compagnon P-A, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2007;45:82–96.
59. SFPC. Amélioration des pratiques et sécurité des soins : Comment optimiser l'implication de l'équipe pharmaceutique dans la gestion des risques associés à la prise en charge médicamenteuse ? 2013.
60. Buchmeiser MR. Tandem Ring-Opening Metathesis - Vinyl Insertion Polymerization: Fundamentals and Application to Functional Polyolefins. *Macromol. Rapid Commun.* 2017;38.
61. Pharmacopée européenne 8e édition. 2.9.5 UNIFORMITE DE MASSE DES PREPARATIONS UNIDOSES. 2016.
62. Pharmacopée européenne 8e édition. 2.9.6. UNIFORMITÉ DE TENEUR DES PRÉPARATIONS UNIDOSES. 2016.
63. HAS. Rapport national pour la sécurisation des patients 2013/2017 [Internet]. [cited 2017 Jan 9]. Available from: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme_national_pour_la_securite_des_patients_2013-2017-2.pdf
64. 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. Off. Publ. Int. Soc. Oncol. Pharm. Pract.* 2017;23:83–92.
65. Saliente MTA, Ramírez MM, Bolós MAT, Robles PH, Querejeta NB, Romera MDC, et al. Implementation and Evaluation of a Technology System to Improve Safety of the Oncohematology Medication Practices. *Curr. Drug Saf.* 2017;

66. Terkola R, Czejka M, Bérubé J. Evaluation of real-time data obtained from gravimetric preparation of antineoplastic agents shows medication errors with possible critical therapeutic impact: Results of a large-scale, multicentre, multinational, retrospective study. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2017;42:446–53.
67. Reece KM, Lozano MA, Roux R, Spivey SM. Implementation and evaluation of a gravimetric i.v. workflow software system in an oncology ambulatory care pharmacy. *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 2016;73:165–73.
68. Yaniv AW, Knoer SJ. Implementation of an i.v.-compounding robot in a hospital-based cancer center pharmacy. *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 2013;70:2030–7.
69. 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. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 2014;71:1311–7.
70. Décaudin B, Dewulf S, Lannoy D, Simon N, Secq A, Barthélémy C, et al. Impact of multiaccess infusion devices on in vitro drug delivery during multi-infusion therapy. *Anesth. Analg.* 2009;109:1147–55.
71. SFPC. La revue des erreurs liées aux médicaments et dispositifs associés : Une méthode d'amélioration de la qualité des soins. Version 2.0 [Internet]. Available from: 2014
72. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA.* 1997;277:307–11.
73. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.* 1997;277:301–6.
74. Hug BL, Keohane C, Seger DL, Yoon C, Bates DW. The costs of adverse drug events in community hospitals. *Jt. Comm. J. Qual. Patient Saf.* 2012;38:120–6.
75. Chan ALF, Lee HY, Ho C-H, Cham T-M, Lin SJ. Cost evaluation of adverse drug reactions in hospitalized patients in Taiwan: A prospective, descriptive, observational study. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2008;69:118–29.

76. Rottenkolber D, Hasford J, Stausberg J. Costs of adverse drug events in German hospitals--a microcosting study. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2012;15:868–75.
77. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin. Drug Saf.* 2006;5:703–18.
78. Campino A, Santesteban E, Garcia M, Rueda M, Valls-I-Soler A. [Intravenous drug preparation errors in a Neonatal Intensive Care Unit. A potential source of adverse events]. *An. Pediatr. Barc. Spain* 2003. 2013;79:21–5.
79. Campino A, Santesteban E, Pascual P, Sordo B, Arranz C, Unceta M, et al. Strategies implementation to reduce medicine preparation error rate in neonatal intensive care units. *Eur. J. Pediatr.* 2016;175:755–65.
80. Kendall-Gallagher D, Blegen MA. Competence and certification of registered nurses and safety of patients in intensive care units. *Am. J. Crit. Care Off. Publ. Am. Assoc. Crit.-Care Nurses.* 2009;18:106–13; quiz 114.
81. O'Byrne N, Kozub EI, Fields W. Reducing Continuous Intravenous Medication Errors in an Intensive Care Unit. *J. Nurs. Care Qual.* 2016;31:13–6.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2016/2017

Nom : HENNACHE

Prénom : Terry

Titre du mémoire / thèse :

Evaluation clinique d'un nouvel automate de contrôle des préparations parentérales au bloc opératoire et en soins intensifs

Mots-clés : Erreur médicamenteuse, Anesthésie, Sécurité du patient, Circuit du médicament

Résumé :

Introduction : Les erreurs médicamenteuses (EM) au bloc opératoire (BO) ou en soins intensifs (SI) peuvent influencer le pronostic du patient. Malgré l'étiquetage ou l'utilisation de code-barres, le contrôle des préparations en temps réel apparaît comme une technique de choix pour la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse. Un nouvel automate de contrôle des préparations, délocalisé, Druglog[®], permet désormais l'identification et le dosage de la spécialité par spectrophotométrie UV en deux secondes.

Objectifs : Après calibration, ce travail consistait à évaluer la robustesse du Druglog[®] au BO et SI dans l'identification et l'interception d'EM.

Matériel & Méthodes : A partir des recommandations de la société française des sciences et techniques pharmaceutiques, 26 spécialités couramment utilisées en anesthésie étaient calibrées dans les concentrations adaptées à la clinique. Pendant 3 mois en BO et SI, 1 mL de la préparation effectuée par l'infirmier ou le médecin était analysé. En cas de non conformité, la préparation était effectuée de nouveau et recontrôlée. Une réunion pluri-professionnelle a permis de déterminer la criticité des erreurs interceptées.

Résultats : 22 spécialités avec une variation de 5 à 15 points de gamme par spécialité ont été validées. Les échecs de calibration concernent des problèmes d'identifications croisées entre deux spécialités, ainsi que la non-validation des profils d'exactitude. L'erreur relative totale variait de 0,53 à 7,95%. Sur les 232 prélèvements (BO + SI), 6,9% d'erreurs de préparation ont été observées avec une criticité jugée faible dans 81% des cas.

Discussion/Conclusion : En respectant certaines règles de calibration, et bien que le logiciel reste à optimiser, Druglog[®] permet de dépister des erreurs de préparation, ouvrant des perspectives de sécurisation de l'administration de médicaments. Cependant, en l'absence de modèle médico-économique, son impact sur l'organisation des services de soins n'est pas démontré. L'étroite surveillance des patients aux BO explique les criticités relativement faibles des EM. Ainsi, Druglog[®] peut potentiellement s'avérer plus pertinent dans des services de néonatalogie, où les dilutions successives sont sources d'erreurs de préparation.

Directeur de mémoire :

Dr. Stéphanie GENAY, MCF – Praticien Attaché, Faculté de Pharmacie – CHRU Lille

Membres du jury :

Président : Pr. Pascal ODOU, PU-PH, Faculté de Pharmacie – CHRU Lille

Asseseurs :

Dr. Sophie LIABEUF, MCU-PH, Faculté de Pharmacie – CHU Amiens

Dr. Chloé ROUSSELIERE, PH, Institut de Pharmacie – CHRU Lille