

IATROGENIE MEDICAMENTEUSE EN CHIMIOOTHERAPIE :
ANALYSE DES NON CONFORMITES

—

IV.II. IATROGENIE MEDICAMENTEUSE LIEE A LA PREPARATION

S. Limat, CHU Besançon

—

Risque iatrogène lié à la préparation des médicaments cytotoxiques en unité centralisée.

Samuel LIMAT - Pharmacien - CHU de BESANÇON.

Introduction

Dans le domaine de la chimiothérapie anticancéreuse, comme pour les autres thérapeutiques, les erreurs de médications peuvent survenir à toutes les étapes du circuit : prescription, fabrication, réception dans l'unité de soins et administration au patient. La centralisation des préparations présente trois intérêts majeurs : protection du personnel, amélioration de la qualité des préparations, et optimisation des coûts de traitement [1-9]. L'amélioration de la sécurité du patient est multifactorielle : optimisation des installations (atmosphère stérile), une affectation spécifique du personnel à cette activité, une standardisation des pratiques et la mise en place d'une démarche qualité [10].

Malgré cela, le risque iatrogène persiste et doit être connu [11-12]. Les contaminations (microbiologiques ou croisées) peuvent être prévenues par des règles adaptées d'entretien et de maintenance des appareils, des procédures de manipulation rigoureuses et des contrôles réguliers. L'informatisation permet de prévenir les risques inhérents à la prescription et/ou la fabrication (rédaction des fiches de fabrication), grâce à l'automatisation des calculs, la mise en place d'alertes et la standardisation des pratiques [13-18]. Elle associe idéalement les deux étapes (prescription + fabrication), supprimant ainsi tous calculs et retranscriptions.

Etat de la question

Si les erreurs de prescriptions font régulièrement l'objet de publications, la littérature demeure très pauvre concernant les erreurs de fabrication en unité centralisée. Ce constat est sans doute lié à une sous-estimation, voire une méconnaissance du problème, aux difficultés de détection des erreurs en pratiques courantes, ainsi qu'à une réticence à présenter ses propres erreurs. Néanmoins, quelques travaux ont récemment été publiés sur le sujet [19-22]. Il s'agit peut-être des premiers effets d'une nouvelle culture émergente à l'hôpital (démarche qualité), dans un contexte d'accréditation. Une étude américaine, réalisée dans cinq hôpitaux (n=1 679 préparations) et basée sur une observation directe et déguisée, met en évidence un taux global de non conformité de 9% [19]. Le taux d'erreurs graves (conséquences cliniques potentielles) est estimé à 2%. Les principales erreurs concernent la dose de médicament (69% et 37% des erreurs avec des seuils respectifs de 5 et 10% de la dose). Le taux de non conformité le plus important est rapporté pour les mélanges de nutrition parentérale (22 à 37%); pour les anticancéreux, il s'élève à 7%. Une autre étude, espagnole, restreinte aux médicaments cytotoxiques (n=4 734 préparations), étudie a posteriori 20 paramètres pour chaque préparation [20]. Elle met en évidence un taux global d'erreurs de 1,99% (dont 47% concernent l'étiquetage). Dans ces deux études, la charge de travail n'apparaît pas comme un facteur de risque, mais elle n'est

approchée que de façon sommaire (nombre de préparations hebdomadaire ou mensuel). Très récemment, l'incidence des erreurs en fabrication est estimée respectivement à 10,6% (4% hors présence de bulles d'air) et 3,1% par deux équipes françaises [21, 22].

Analyse des non conformités au CHU de Besançon

Une analyse détaillée des non conformités observées en UCR est réalisée au CHU de Besançon. L'unité est ouverte depuis Mars 1997, et fonctionne avec isolateurs souples, selon une organisation modulaire. La prescription est totalement informatisée du bureau médical jusqu'à l'édition des fiches de fabrication, via des protocoles informatiques validés. La production moyenne est de 120 préparations par jour, dont plus de la moitié est destinée à des patients traités en hospitalisation de jour. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'incidence et les facteurs de risque des erreurs de préparations. Chaque préparation fait l'objet d'un contrôle final qualitatif (N° lots principe actif, type et volume de diluant, étiquetage, perfuseur ...) et semi-quantitatif (nombre de flacons utilisés). Toutes les non conformités sont enregistrées de façon prospective, dans le cadre d'une démarche qualité.

L'erreur de fabrication se définit comme toute discordance entre la fiche de travail et le produit fini. Elle est détectée au niveau du contrôle final ou auto-déclarée par le manipulateur en cours de fabrication (le plus souvent doute sur la dose injectée). Les erreurs pouvant entraîner des effets délétères (médicament, dose, incompatibilités ...) sont considérées comme majeures. Les facteurs de risque étudiés sont : le nombre de préparations/jour, type de médicament (lyophilisat *versus* solution prête à l'emploi), présentation finale de la préparation (seringue *versus* poche), nombre de flacons et volume de solution active nécessaires à la préparation, service destinataire (hôpital de jour *versus* hospitalisation continue) et coût du médicament (< *versus* > 1 000 francs).

L'étude est réalisée rétrospectivement du 01/01/1999 au 30/06/2000 ; elle inclut 30819 préparations. Le taux global de non conformité est de 0,45% (140 préparations). L'incidence des erreurs majeures s'élève à 0,19%. Les non conformités les plus fréquentes concernent la dose (avérée ou doute : 30% des erreurs) et la présentation finale (volume ou type de diluant, choix du perfuseur : 53 % des erreurs) (tableau 1).

De nombreux facteurs de risque significatifs sont mis en évidence en analyse univariée (globale et erreur majeure) (tableau 2). Les résultats des analyses multivariées (régression logistique) sont présentés dans les tableaux 3 et 4. On peut noter que deux facteurs de risque significatifs communs sont mis en évidence, quelque soit le type de non conformité (globale ou majeure). Il s'agit du nombre de flacons nécessaire > 1 (Odds-Ratio respectifs de 1.4 et 2.6) et du nombre quotidien de préparations > 60 (Odds-Ratio respectifs de 1.7 et 2).

Discussion

Compte tenu des divergences de définition de l'erreur et des paramètres observés, il est difficile de comparer les résultats des différentes études. Néanmoins, toutes montrent que le risque iatrogène est bien réel en unité centralisée. Nos résultats confirment qu'il est primordial de limiter les manipulations en privilégiant le recours à des présentations commerciales fortement dosées et à des concentrations élevées. Nombre de formes demeurent actuellement inadaptées en France, au regard des schémas utilisés de plus en plus intensifs.

Avec une méthodologie adaptée, nos résultats montrent que la charge de travail est un facteur de risque de non conformité. Il s'agit d'un paramètre important pour la mise en place ou l'extension d'une unité centralisée de reconstitution. Le moindre taux d'erreurs observé sur les préparations destinées aux hôpitaux de jour peut paraître surprenant d'un premier abord, compte tenu des contraintes de temps inhérentes à ce type de prise en charge des patients. Il peut en fait s'expliquer par la simplicité des traitements réalisés dans ces structures, ainsi que par le fait que ces préparations sont majoritairement réalisées en début de journée (effet « fatigue du personnel » ?). Enfin, il semble que le personnel soit plus concentré, consciemment ou non, lors de la préparation de médicaments onéreux.

La question du contrôle systématique en UCR reste ouverte. Au regard des résultats précités, il apparaît nécessaire [23, 24]. Le contrôle qualitatif permet en parallèle d'assurer une traçabilité totale. Le contrôle de la dose est plus délicat. L'efficacité de systèmes de double contrôle, de pesée, voire de dosage systématique doit être évaluée, au regard des contraintes techniques, chronologiques et économiques engendrées [25, 26]. Un dosage de préparations prélevées de façon aléatoire peut permettre de valider une organisation de travail et un processus de fabrication.

Conclusion

Le risque zéro n'existe pas et n'existera jamais, y compris dans des structures centralisées. La culture de l'erreur positive, opposée à une approche punitive, est à la base d'une démarche qualité [11]. Il est fondamental de maîtriser et valider nos processus de fabrication. En cela, l'approche qualité (suivi prospectif) et l'approche épidémiologique (analyse des résultats) apparaissent comme des outils indispensables et complémentaires.

Bibliographie

- [1]- Power L, Anderson P., Cortopassi R, Gera J, Lewis R. Update of safe handling of hazardous drugs: the advice of experts. *Am J Hosp Pharm* 1990,47,1050-60.
- [2]- Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm* 1993, 50-455-62.
- [3]- Cazin JL, Gosselin P. Implementing a multiple-isolator unit for centralized preparation of cytotoxic drugs in a cancer center pharmacy. *Pharm World Sci* 1999, 21 (4):177-83.
- [4]- Wernli M, Bögli F, Mühlebach S, Conen D. Centralized preparation of cytotoxic drugs for improved quality control. *Schweiz Med Wochenschr* 1994, 124:1962-5.
- [5]- Favier M, Fliche E, Bressolle F. Economic benefit of a centralized reconstitution unit of cytotoxic drugs in an isolator. *J Oncol Pharm Practice* 1996, 2-182-5.
- [6]- Tilleul P, Prugnaud JL, Ponsar P. Dispensation des médicaments anticancéreux. Etude économique d'un système décentralisé. *J Pharm Clin* 1987, 6: 211-24.
- [7]- Husson C, Harnycheff F, Becker A. Centralisation des préparations de médicaments anticancéreux injectables : mise en place et bilan dans le service pharmaceutique d'un hôpital parisien. *J Pharm Clin* 1989, 8: 153-60.
- [8]- Pinquet F, Canal P, Favre G. Expérience de préparation centralisée des anticancéreux: conséquences économiques. *J Pharm Clin* 1989,9: 55-60.
- [9]- Augry F, Iltis A; Letellier D. Evaluation de l'économie réalisée au sein d'une unité centralisée de fabrication des médicaments cytotoxiques destinés à la voie parentérale. *J Pharm Clin* 1996,15: 12-4.
- [10] American Society Hospital Pharmacy. ASHP guidelines on quality assurance for pharmacy prepared sterile products. *Am J Health Syst Pharm* 2000, 57. 1150-69.
- [11]- Crane V. New perspectives on preventing medication errors and adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 2000, 57: 690-7.
- [12]- Van der Bemt P, Egberts T, De Jong-Van den Berg L, Brouwers J. Drug-related problems in hospitalised patients. *Drug Saf* 2000, 22 (4)-. 321-33.
- [13]- Milliken D, Gervais A. The impact of computerization on medication

discrepancies in a centralized unit dose drug distribution system. *Hosp Pharm* 1990, 25 (7)-. 650-2.

[14]- Favier M, De Cazanove F, Saint-Martin F. Preventing medication errors in antineoplastic therapy. *Am J Hosp Pharm* 1994, 51: 832-3.

[15]- Bontemps H, Fauconnier J, Bosson JL, Brilloit C, François P, Calop J. Evaluation de la qualité de la prescription des médicaments dans un CHU. *J Pharm Clin* 1997,16: 49-53.

[16]- Augry F, Pavaud P, Lopez I, Letellier D, Iltis A, Bouscary D et al. Erreurs de prescription des médicaments cytotoxiques: étude prospective de 5000 ordonnances. *J Pharm Clin* 1998, 17: 20-4.

[17]- Bates D, Leape L, Cullen D, Laird N, Petersen L, Teich J et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA* 1998, 280 (15):1311-6.

[18]- Bates D, Teich J, Lee J, Seger D, Kuperman G, Ma'Luf N et al. The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J Am Med Inform Assoc* 1999, 6 (4): 131-21.

[19] Flynn E, Pearson R, Barker K. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 1997, 54: 904-12.

[20]- Escoms M, Cabanas M, Oliveras M, Hidalgo E, Ferrero C. Errors evolution and analysis in antineoplastic drug preparation during one year. *Pharm World Sci* 1996,18 (5):178-81. ,

[21]- Quach V, Hernando V, Combeau D, Brion F. Control evaluation of cytotoxic infusion preparations in isolator. *Proc Eur Assoc Hosp Pharm* 2000: 24 (abstract 55).

[22]- Bordet F, Crauste-Manciet S, Brossard D. Analyse des préparations non conformes d'une unité de préparation de cytotoxiques. *Proc HOPIPHARM* 2000:

[23]- Woller T, Stuart J, Vrabel P., Senst B. Checking of unit dose cassettes by pharmacy technicians at three Minnesota hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1991, 48 (9): 1952-6.

[24]- Fernandez C. Can we prevent cytotoxic disasters? *Br J Haematol* 2000, 108-. 464-9.

[25]- Pitter H, Trissel L, Anderson R, Moyer L, Morales J. Electronic balance as quality assurance for cytotoxic drug admixtures. *Am J Health Syst Pharm* 1996, 53

(19): 2318-20.

[26]- Pelus E, Dellanegra M, Charlety D, Magnin N, Petit N, Meylan I. Unité de préparation centralisée des cytotoxiques : de la mise en place à l'assurance qualité. J Pharm Clin 1998,17: 97-102.

Table 1: Analyse descriptive des erreurs observées.

Type d'erreur	Nombre d'erreurs
Majeures	
Dose (confirmée ou doute)	39 (27,9%)
Etiquetage (nom, médicament ou dose)	11 (7,9%)
Mauvais médicament	4 (2,9%)
Diluant incompatible	3 (2,1%)
Matériel de perfusion incompatible	2 (1,4%)
Sous-total	59 (42,1%)
Mineures	
Matériel de perfusion (sans incompatibilité)	31 (22,1%)
Volume final	22 (15,7%)
Diluant (sans incompatibilité)	21 (15%)
Présentation finale	6 (4,3%)
Solvant de reconstitution (sans incompatibilité)	1 (0,7%)
Sous-total	81 (57,9%)
TOTAL	140 (100%)

Table 2: Analyse univariée des facteurs de risque.

	Globale	Erreurs majeures		
	Odds-P.atio	p	Odds-Ratio	p
Nb flacons	> 2		> 2	
	1.7	<i>0.002</i>	2.4	<i><0.001</i>
Nb préparations par jour	> 60		> 60	
	1.6	<i>0.03</i>	2	<i>0.08</i>
Volume de solution active	50 ml		> 100 ml	
	1.8	<i>0.005</i>	2.3	<i>0.09</i>
Poche / seringue	1.9	<i>0.001</i>	0.95	<i>0.8</i>
Hôpital de jour	0.67	<i>0.02</i>	0.15	<i>0.7</i>
Poudre / solution	1.2	<i>0.3</i>	1.4	<i>0.2</i>
Médicament	0.8	<i>0.3</i>	0.5	<i>0.09</i>

onéreux

Table 3: Analyse multivariée réalisée sur l'ensemble des erreurs.

	Odds-Ratio	IC 95%	p
Poche / seringue	1.72	1.15 - 2.57	0.006
Hôpital de jour	0.64	0.45 - 0.9	0.010
Nb préparations / jour > 60	1.75	1.1 - 2.8	0.016
Nb flacons ? 2	1.38	0.97 - 1.97	0.07
Test d'adéquation du modèle			0.26

Table 4: Analyse multivariée réalisée sur les erreurs majeures.

	Odds-Ratio	IC 95%	p
Nb flacons > 2	2.57	1.5 - 4.3	< 0.001
Médicament onéreux	0.41	0.17 - 0.96	0.02
Nb préparations / jour > 60	2	0.94 - 4.5	0.045
Test d'adéquation du modèle			0.88