

Analyse des risques, par la méthode AMDEC, du circuit de contrôle des médicaments dangereux

Feriel El Kara, Yassine Mokni, Sarra Ouertani, Emna Amira, Sonia Sebai et Kaouther Zribi

Comment citer cet article : El Kara F, Mokni Y, Ouertani S, Amira E, Sebai S, Zribi K. Analyse des risques, par la méthode AMDEC, du circuit de contrôle des médicaments dangereux. *Can J Hosp Pharm.* 2025;78(2):e3631. doi : 10.4212/cjhp.3631

RÉSUMÉ

Contexte : La gestion des risques s'inscrit dans le programme d'amélioration de la qualité et de la sécurité de la prise en charge médicamenteuse.

Objectifs : Cartographier le processus de contrôle des médicaments dangereux (MD), évaluer les risques du circuit de contrôle et définir les actions correctives à mettre en place pour sécuriser le circuit au sein d'un laboratoire de contrôle des médicaments.

Méthodologie : Une étude analytique a été réalisée, sur une période de 6 mois, dans le Laboratoire National du Contrôle des Médicaments en Tunisie. L'analyse des risques a été réalisée par la méthode AMDEC (analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité).

Résultats : Au total, 53 modes de défaillance et 3 niveaux de criticité ont été détectés en utilisant le diagramme d'Ishikawa et la méthode des 5M (matière, milieu, méthode, matériel, main d'œuvre). Trente-trois étaient de criticité majeure, 14 de criticité modérée et 6 de criticité mineure. Le contrôle des MD est donc un processus de criticité importante (C_{moy} : 31,9), ce qui a imposé la mise en place d'un plan d'action efficace afin de réduire le niveau de criticité à faible (C_{moy} : 10,4).

Conclusion : Le processus de contrôle des MD était complexe et était associé à un niveau de risque élevé. Après analyse des causes possibles et des obstacles préexistants, un plan d'action a été élaboré. Le suivi des actions reste primordial à la maîtrise de ce processus. Un département spécialisé est à envisager en cas d'augmentation de l'activité, notamment avec l'arrivée des thérapies innovantes qui nécessitent plus de restrictions au cours de la manipulation.

Mots clés : analyse des risques, sécurisation, contrôle, médicaments dangereux, analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité, AMDEC

ABSTRACT

Background: Risk management is one aspect of improving the quality and safety of medication care.

Objectives: To map the process of monitoring hazardous drugs, assess the risks of the monitoring cycle and identify corrective actions to be implemented to ensure the safety of the cycle within a drug monitoring laboratory.

Methods: An analytical study was conducted over a period of 6 months in Tunisia's national drug monitoring laboratory. The risk analysis was carried out using the failure modes and effects analysis (FMEA) method.

Results: A total of 53 failure modes and 3 critical levels were detected using the Ishikawa diagram and the 5M method (equipment environment, methods, materials, workforce). Thirty-three of the failure modes were of major criticality, 14 of moderate criticality and 6 of minor criticality. Overall, hazardous drug monitoring was found to be a high criticality (C_{avg} : 31.9) process, which required the implementation of an effective action plan in order to reduce the level of criticality to minor (C_{avg} : 10.4).

Conclusion: The hazardous drug monitoring process was complex and was associated with a high level of risk. After analyzing possible causes and pre-existing obstacles, an action plan was developed. Monitoring the elements of the action plan remains essential to controlling this process. A specialized department may be considered in the event of an increase in activity, for example with the surge of innovative therapies that require more restrictions during handling.

Keywords: risk analysis, safety, monitoring, hazardous drugs, failure modes and effects analysis, FMEA

INTRODUCTION

L'institut national pour la sécurité et la santé au travail (National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)), dans sa dernière version validée, répartit les médicaments dangereux (MD) en trois groupes : les médicaments antinéoplasiques, les médicaments non antinéoplasiques qui répondent à un ou plusieurs des critères du NIOSH pour un MD et les médicaments qui présentent

un risque sur la reproduction. Cette liste NIOSH est mise à jour périodiquement¹. L'ébauche de 2020 est en attente d'approbation et se limite à deux groupes : les médicaments à risque sur la reproduction seraient transférés à la partie annexe¹. Ces médicaments présentent un risque sur la santé des manipulateurs professionnels². Il est donc important de prévoir un circuit permettant de sécuriser leur manipulation aux différents stades.

La gestion des risques s'inscrit dans le programme d'amélioration de la qualité et de la sécurité de la prise en charge médicamenteuse prévu par l'arrêté français du 6 avril 2011^{3,4}. Il s'agit d'approches complémentaires et souvent très imbriquées⁵. Le circuit de préparation, de contrôle et de dispensation des MD implique une gestion des risques adaptée, d'autant plus que les conséquences portent non seulement sur la sécurité des soins, mais aussi sur la qualité des médicaments.

Ainsi, dans le cadre de la démarche d'amélioration continue de la qualité des médicaments, notamment celle des médicaments anticancéreux, la sécurisation du circuit de contrôle des médicaments était l'un des objectifs prioritaires au sein du Laboratoire de Contrôle des Médicaments (LCM).

Au cours de ces dernières années, une augmentation du nombre de dossiers traités des MD au LCM a été observée. En effet, les demandes d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ont augmenté suite à l'augmentation de production de génériques de MD, ce qui a augmenté l'activité de contrôle de ces produits. Dans ce contexte, une évaluation spécifique, pluriprofessionnelle des risques, selon la méthode AMDEC (analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité) a été entreprise. L'objectif de ce travail consiste ainsi à cartographier le processus de contrôle des MD, d'évaluer les risques du circuit de contrôle et de définir les actions correctives à mettre en place pour sécuriser le circuit au sein du LCM.

MÉTHODOLOGIE

Présentation du cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude analytique qui a été menée, sur une période de 6 mois, dans un LCM ayant pour mission principale le contrôle de la qualité des médicaments. Le LCM représente un établissement public sous la tutelle du ministère de la santé. Le LCM représente la seule instance réglementaire du pays autorisée à contrôler les médicaments, non seulement avant l'obtention de l'AMM mais aussi en post-commercialisation dans le cadre de la campagne nationale de contrôle. La prise en charge des analyses physico-chimiques des médicaments est réalisée au sein du laboratoire de chimie qui a pour principales missions le contrôle de la qualité des médicaments déposés dans le cadre d'une AMM (analyses physico-chimiques des médicaments, en particulier celle des MD, analyses microbiologiques) et la vérification des monographies de contrôle adoptées par l'industrie pharmaceutique, et ce, conformément aux lignes directrices et références internationales, ainsi que la surveillance du marché des médicaments chimiques et autres produits de santé⁶. Par ailleurs, les MD sont des produits de santé présentant des risques spécifiques. Ils font l'objet de conditions particulières de manipulation et nécessitent une vigilance accrue.

Principes de l'AMDEC

L'AMDEC est une méthode d'analyse des risques a priori inductive qui a pour but de recenser les défaillances potentielles d'un système. Les défaillances sont analysées pour préciser leur criticité, cerner les principales causes et, à la fin, définir des mesures de réduction des risques adaptées. La méthode a évolué et fait l'objet de nombreuses applications⁷.

Démarche de l'étude

Un groupe de travail pluriprofessionnel a été constitué afin d'associer les points de vue des principaux acteurs intervenant directement sur le processus à étudier. L'équipe de travail a été composée comme suit : deux pharmaciennes assistantes hospitalo-universitaires, une assistante de direction, des préparateurs, des résidents en pharmacie hospitalière et industrielle et une qualicienne formée en méthodes de gestion des risques. Les participants ont reçu une formation sur la méthodologie AMDEC et ont suivi les étapes suivantes :

- Définition du périmètre de travail.
- Description du processus à haut risque et de l'enchaînement des opérations; modélisation sous forme d'un logigramme pour faciliter la compréhension par tous (figure 1).
- Remue-méninge par le groupe de travail.
- Analyse, étape par étape, pour identifier les modes de défaillance potentiels, leurs causes, leurs effets, leur fréquence et les moyens de détection.
- Analyse des causes et classement selon le diagramme « cause-effet » d'Ishikawa – main-d'œuvre : personnel, compétences, effectifs, facteurs humains..., matériel : équipements, matériel informatique, logiciels, entretien, maintenance..., méthodes : procédures, modes opératoires, instructions, outils d'aide à la décision..., matières premières : entités physiques ou données d'information..., milieu : locaux, circuits, environnement, ambiance de travail..., plus le management (méthodes d'encadrement) : organisation générale et gestion des ressources (figure 2).
- Élaboration des grilles de cotation de la gravité des effets (G), de la fréquence d'apparition des défaillances (F) et de la détectabilité (D) en se basant sur les grilles de Zellmer et Talley⁸. La cotation de la gravité était en fonction de l'exposition du personnel au risque, F était en fonction de la fréquence d'apparition du risque dans le temps et D en fonction de la détectabilité du risque par le système. L'échelle de cotation est exposée au niveau du tableau 1.
- Estimation de la gravité, la fréquence et la détectabilité de chaque mode de défaillance (tableau 2).
- Calcul des indices de criticité ou criticité (C), en fonction de l'échelle de cotation définie par le groupe de travail (tableau 1). La criticité correspond au produit $C = G \times F \times D$ ⁸. La colonne 6 du tableau 2 représente le produit de cotation $G \times F \times D$ de chaque mode de défaillance, la

criticité est le produit calculé. Un niveau de criticité faible (<12) prendra la couleur vert, une C entre 12 et 25 sera qualifiée de criticité moyenne et aura la couleur jaune et une C >25 sera qualifiée de criticité importante, aura la couleur rouge et imposera des actions prioritaires. Une moyenne de chaque criticité a été calculée. La moyenne arithmétique de la criticité globale (C_{moy}) (pré- et post-) a été calculée en prenant en considération la moyenne arithmétique de la criticité de chaque étape (pré- et post-).

- Définition des mesures de réduction des risques à entreprendre en priorisant ceux ayant une criticité importante.
- Implantation des actions correctives : Ces mesures étaient réparties en plusieurs actions qui ont été priorisées en fonction de la criticité des modes de défaillance mais aussi de leur faisabilité et des besoins en ressources associées. Cette implantation a été réalisée en cours d'étude.
- Calcul de la criticité post-correction, de la criticité moyenne de chaque étape ainsi que de la criticité moyenne globale.
- Suivi des actions mises en place.
- Surveillance de la bonne application des mesures mises en place.
- Mise en œuvre d'une stratégie pour maintenir un processus adapté.

L'ensemble de ces étapes est représenté au niveau du tableau 2.

Les données de cette étude ont été saisies dans un document Microsoft Word, une feuille de calcul Microsoft Excel (Microsoft Corporation) et le logiciel Google Drive (Google LLC).

RESULTATS

Présentation du groupe de travail

Le groupe a organisé 15 réunions d'une durée moyenne de 2 heures à chaque fois. Chaque réunion était axée sur un objectif bien déterminé. En parallèle, des entretiens ont

permis d'ajuster la méthode entre la qualitiennne, les résidents en pharmacie en charge de la synthèse du travail et le pharmacien référent du service.

Description du processus de contrôle des MD au sein du LCM : État des lieux

Les étapes du processus d'intérêt sont décrites par la figure 1 sous forme de diagramme de flux. Le processus de contrôle des MD a été divisé en 4 étapes, à savoir : réception, transport, analyse des produits finis (PF) ainsi que la gestion de leurs déchets. L'étape de transport a été divisée en transport interne et externe dans le diagramme, le stockage fait partie de l'étape de réception et le processus pré-analyse fait partie intégrante de l'étape analyse des PF.

Identification et évaluation des risques du processus existant

Par la méthode AMDEC, notre étude a mis en évidence l'existence de 53 risques recensés dans les différentes étapes du circuit des MD. Leur répartition était comme suit : réception (30,2 %), transport (18,9 %), analyse des PF (41,5 %) et gestion des déchets (9,5 %). La répartition des risques associés à chacune des étapes du circuit de contrôle des MD est présentée dans le tableau 2. Parmi les risques recensés, 33 ont été évalués de criticité importante, 14 risques de criticité moyenne et 6 de criticité faible. Les risques de criticité importante concernaient essentiellement l'étape de l'analyse (16) suivie des étapes de réception (10), de transport (5) et de gestion des déchets (2). Les risques de criticité moyenne concernaient les étapes de réception (4) et d'analyse (4) suivies des étapes de transport (3) et de gestion des déchets (3).

Cotation

Sur l'ensemble du processus, 53 risques ont été recensés. Le tableau 2 précise la valeur des différents paramètres de criticité calculée suivant la formule : $C = G \times F \times D$. Elle apparaît selon un code couleur permettant de l'apprécier

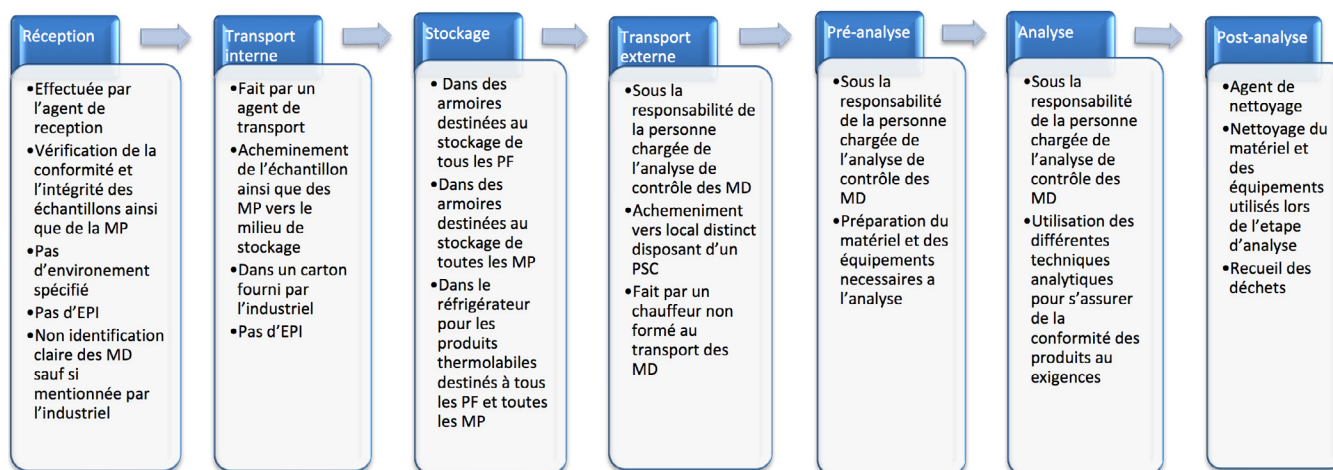


FIGURE 1. Cartographie du processus. EPI : équipements de protection individuelle; MD : médicaments dangereux; MP : matière première; PF : produits finis; PSC : poste de sécurité cytotoxique.

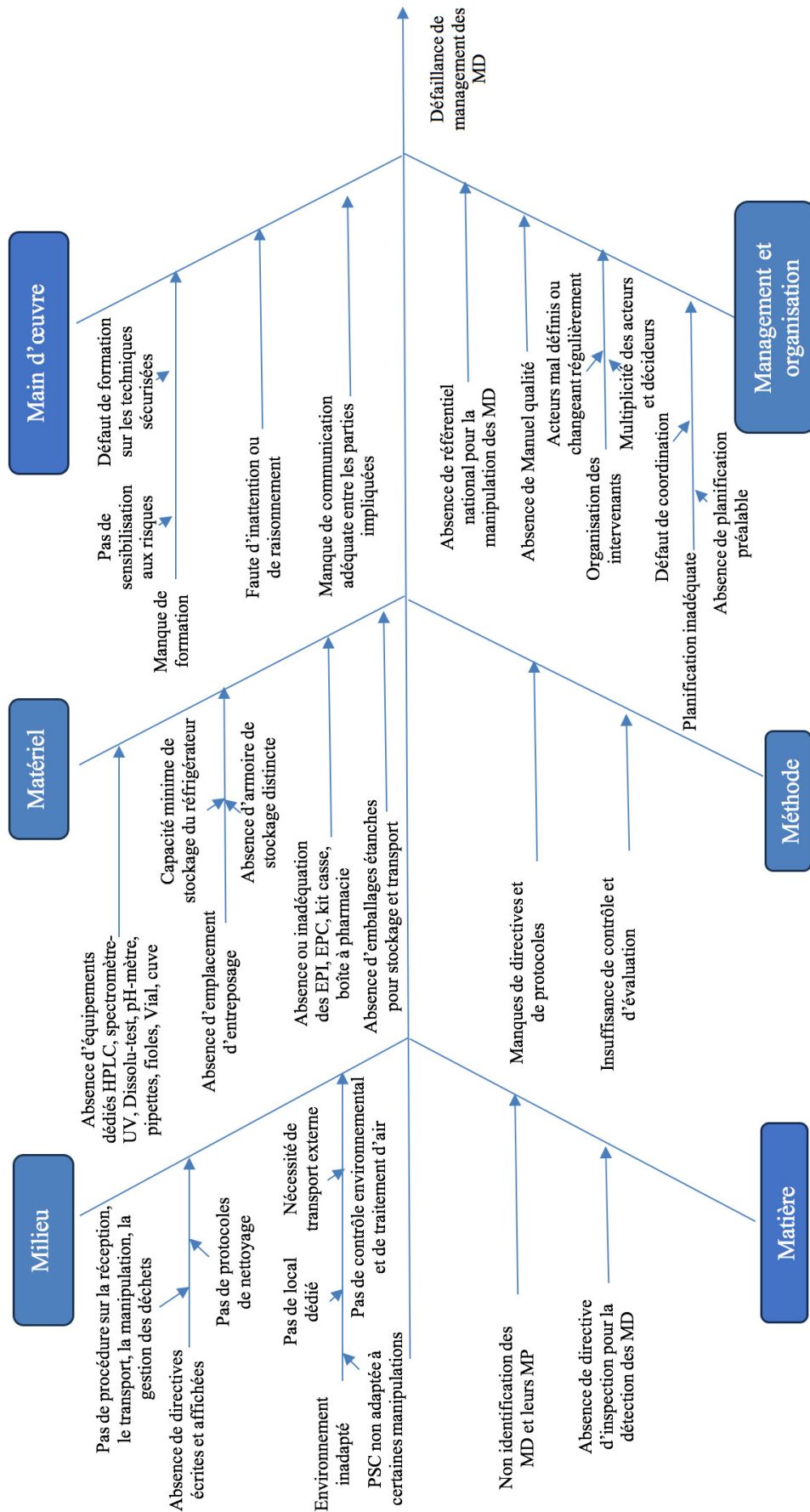


FIGURE 2. Analyse des causes des défaillances : diagramme d'Ishikawa. EPI : équipements de protection individuelle; EPC : équipements de protection collective; HPLC : high-performance liquid chromatography; MD : médicaments dangereux; MP : matière première; PF : produit fini; PSC : post de sécurité cytotoxique; UV : ultraviolet

visuellement. Les criticités moyennes obtenues sont comprises entre 38 et 71. Les modes de défaillance ayant les criticités les plus élevées sont de couleur rouge (tableau 2). Le risque le plus critique concernait le contact cutané et l'exposition au risque cancérigène, mutagène et reprotoxique (CMR) potentiel lors du déversement des contenants à déchets dangereux (moyenne $C_{51} = 71,3$). La détermination de la criticité de chaque étape a permis le calcul de leur criticité moyenne. L'exploitation de ces données a permis le calcul de la criticité moyenne globale. Le contrôle des MD était un processus de criticité importante ($C_{moy} : 31,9$).

Analyse des causes

Les causes de défaillances sont détaillées dans le tableau 2 étape par étape. Elles concernaient essentiellement : l'absence d'identification des MD, l'absence de formation du personnel sur les bonnes pratiques de manipulation des MD et l'absence de procédures écrites et affichées détaillant la technique à suivre à chaque étape du circuit des MD. Elles sont représentées sous forme d'un diagramme « cause-effet » dit d'Ishikawa (figure 2).

Élaboration d'un plan d'action

À partir des modes de défaillance les plus critiques, plusieurs mesures de réduction des risques ont été proposées par le groupe de travail ainsi que la mise en place effective d'actions correctives prioritaires (tableau 2).

Évaluation de la criticité après la mise en place des actions correctives

La mise en place effective des actions correctives a été suivie d'une réévaluation des paramètres de fréquence et de détectabilité. Une baisse de la criticité a été notée pour 52 risques parmi 53, soit 98 %. Treize risques importants ont été baissés à une criticité faible (<12) et 20 risques importants ont été baissés à une criticité moyenne (12-25). Après la mise en place d'un plan d'action, une réduction du niveau de criticité à faible ($C_{moy} : 10,4$) a été observée.

DISCUSSION

Un médicament est considéré comme dangereux si des études faites sur les humains ou les animaux révèlent qu'il

TABLEAU 1. Cotation de la gravité, de la fréquence, de la détectabilité et de la criticité

Cotation de la gravité des effets

G1	Peut affecter le système
G2	Problème léger/modéré; contact externe (cutané)
G3	Problème systémique ou touche les muqueuses (sphère ORL et oculaire)
G4	Atteinte majeure systémique + muqueuse; charge importante nécessitant une prise en charge
G5	Préjudice irréversible pour le personnel ou Décès

Cotation de la fréquence d'apparition des modes de défaillance

F1	Rare < 1 fois/an
F2	Très peu fréquente 1 à 4 fois/an
F3	Peu fréquente 4 à 12 fois /an
F4	Fréquente 12 à 25 fois/an
F5	Très fréquente > 25 fois/an

Cotation de la détectabilité des modes de défaillance

D1	Très élevée (système détectera toujours l'erreur)
D2	Élevée (probabilité élevée de détection)
D3	Modérée
D4	Basse
D5	Inexistante (détection impossible par le système)

Cotation de la criticité

C1	> 25 : Criticité importante Actions prioritaires de réduction des risques
C2	12-25 : Criticité moyenne Actions de réduction des risques à mener après traitement des actions prioritaires
C3	< 12 : Criticité faible Actions de réduction des risques à mener après traitement des actions ayant une criticité importante et moyenne

Code couleurs



ORL : otorhinolaryngologie

TABLEAU 2 (1^{re} partie). Synthèse des modes de défaillance et de leur criticité

Étape	Mode de défaillance	Cause de défaillance	Risques	N°	Évaluation du risque pré-implantation des mesures correctives ^a		Actions correctives	Évaluation du risque post-implantation des mesures correctives ^a	
					G×FxD	Criticité G×FxD		G×FxD	Criticité G×FxD
Réception des MD	Absence de port d'EPI	Non disponibilité des EPI	Exposition à un risque CMR potentiel	1	2×5×2	20	Mise en place d'un système de traçabilité de stock d'EPI	2×3×1	6
		Non adéquation des EPI			2×5×5	50	Commande des EPI conformes aux normes	2×3×1	6
		Pas d'instruction détaillant le port des EPI			2×5×2	20	– Rédaction d'une instruction relative à la réception des MD – Affichage de l'instruction au niveau de la réception	2×1×1	2
		Pas de formation sur le port des EPI			2×5×5	50	Formation et habilitation du personnel chargé de la réception sur les bonnes pratiques et les règles d'hygiène relatives à la manipulation des MD	2×2×3	12
		MP ou MD non notifié			2×5×5	50	– Mise en place de la liste du NIOSH en version numérique et papier – Facilitation de l'identification des MD en apposant un logo cytotoxique de couleur jaune vif	2×1×1	2
		Moyenne				38			5,6
Transport des MD	Bris de flacon	Absence de port des EPI lors du transport	Inhalation	26	4×4×3	48	– Équipements de protection (masque FFP2), kit de déversement – Bacs ou plateaux servant au transport	4×2×1	8
		Absence d'instruction liée au transport des MD			4×3×3	36	– Instruction liée au transport des MD – Instruction en cas de déversement	4×2×2	16
		MP poudre ou PF (poudre pour suspension ou lyophilisat) non notifié MD			4×4×3	48	Mise à la disposition du personnel de transport des équipements de protection (FFP2, APR, lunettes de protection)	4×2×2	16
		Imprudence du chauffeur ou accident			4×4×3	48	– Formation et habilitation du personnel – Sensibilisation aux dangers potentiels des MD	4×3×2	24
		Moyenne				45			16
Analyse des médicaments	Contact direct avec le MD	Non disponibilité des EPI (Masque FFP2...) ou EPI non conformes aux exigences en matière de sécurité	Inhalation	28	4×5×4	80	– Manipulation dans une zone à atmosphère contrôlée – Mise à la disposition du personnel des équipements de protection (FFP2, APR, lunettes de protection)	4×1×1	4
		Absence de procédures écrites et affichées détaillant les règles à suivre lors de l'analyse des MD (port d'EPI...)			4×5×4	80	Rédaction de procédures écrites et affichées détaillant les règles à suivre lors de l'analyse des MD (port d'EPI...)	4×2×2	16
		MP poudre ou PF (poudre pour suspension, lyophilisat) non notifié MD			4×4×4	64	– Mise à la disposition du personnel des équipements de protection (FFP2, APR, lunettes de protection) – Mise à disposition de la liste NIOSH	4×2×1	8
		Absence de formation du personnel sur les bonnes pratiques de manipulation des MD			4×4×4	64	– Formation et habilitation des analystes sur les bonnes pratiques et les règles d'habillage relative à la manipulation des MD	4×2×2	16
		Personnel réfractaire au port des EPI			4×4×4	64	– Formation et habilitation des analystes sur les bonnes pratiques et les règles d'habillage relative à la manipulation des MD – Atelier de sensibilisation et de formation personnalisée	4×3×2	24
		Absence de planification au préalable			4×4×4	64	Planification préalable du contrôle des MD sous PSC et communication de la liste ainsi que des dates aux personnel	4×1×1	4
		Moyenne				69,3			12

TABLEAU 2 (suite). Synthèse des modes de défaillance et de leur criticité

Étape	Mode de défaillance	Cause de défaillance	Risques	N°	Évaluation du risque pré-implantation des mesures correctives ^a		Actions correctives	Évaluation du risque post-implantation des mesures correctives ^a	
					G×F×D	Criticité G×F×D		G×F×D	Criticité G×F×D
Gestion des déchets	Déversement des contenants à déchets	Absence de contenant dédié	Contact cutané et exposition au risque CMR	5	3×4×5	60	Commande de contenant/sac dédié	3×2×2	12
		Absence d'EPI spécifique à la manipulation de MD en cas d'incident		1	3×5×5	75	– Mise à la disposition du personnel des équipements de protection (lunettes, gants, FFP2) – Bacs ou plateaux servant au transport – Kit de déversement, une boîte à pharmacie et une trousse d'urgence (sérum physiologique isotonique, adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes) – Procédure en cas de déversement	3×3×1	9
		Absence d'instructions en cas de déversement			3×5×5	75		3×2×2	12
		Absence de formation du personnel sur les bonnes pratiques de manipulation des MD éventuellement en cas de déversement			3×5×5	75	Formation et habilitation du personnel	3×2×3	18
					Moyenne	71,3			12,8

AMDEC : analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité; APR : appareil de protection respiratoire; CMR : cancérigène, mutagène et reprotoxique; D : détectabilité; EPI : équipements de protection individuelle; F : fréquence; G : gravité; LCM : laboratoire de contrôle des médicaments; MD : médicaments dangereux; MP : matière première; NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health; PF : produit finis; PSC : post de sécurité cytotoxique.

^aAMDEC de processus de contrôle des médicaments dangereux au niveau de LCM. Cotation de la criticité : <12 : faible; 12-25 : moyenne; >25 : importante.

comporte une ou plusieurs des 6 caractéristiques suivantes : il est cancérigène, tératogène, génotoxique, toxique pour la reproduction, toxique à faible dose pour un organe ou est un nouveau médicament similaire aux médicaments déclarés dangereux selon les critères précédents¹. Les MD comportent des risques potentiels comme des risques pour le patient, le risque de contamination croisée ou de biocontamination, les risques liés à toute préparation de médicaments cytotoxiques et les risques spécifiques à la manipulation de ces médicaments pour le personnel⁹. Des études publiées ont montré que l'exposition à des MD sur le lieu de travail peut avoir des effets aigus et chroniques sur la santé, tels que des éruptions cutanées, des problèmes de reproduction (notamment l'infertilité, des avortements spontanés et des malformations congénitales), et éventuellement des maladies néoplasiques. Le risque pour la santé d'un travailleur dépend du degré d'exposition du travailleur à ces médicaments et de leur toxicité^{10,11}.

L'AMDEC était la méthode utilisée dans notre étude. Il s'agit d'une méthode d'analyse à la fois qualitative et quantitative. Sa démarche visait à identifier les vulnérabilités du processus de contrôle des MD et à élaborer un programme de mesures de réduction des risques adapté, réaliste et priorisé. Par ailleurs, plusieurs études étaient similaires à la nôtre quant à la cartographie du processus, à l'analyse des risques par la méthode AMDEC ou au calcul de criticité¹²⁻¹⁵. Dans la littérature, peu d'études traitaient le contrôle des MD; certaines études utilisaient l'AMDEC pour l'amélioration de la sécurité du processus de chimiothérapie anticancéreuse¹⁴.

L'étude de l'ensemble du processus de contrôle des MD a permis d'avoir une vision globale du fonctionnement du circuit et de décortiquer les différentes étapes les plus à risque. La cartographie du processus a été présentée sous forme d'un diagramme de flux (figure 1). Elle comporte les différentes étapes élémentaires du circuit.

Au total, 53 modes de défaillance et 3 niveaux de criticité ont été détectés en utilisant le diagramme d'Ishikawa et la méthode des 5M (matière, milieu, méthode, matériel, main d'œuvre), plus le management (figure 2). A chaque mode de défaillance, une ou plusieurs causes ont été associées. Certaines causes se sont révélées communes à plusieurs modes de défaillance. Le diagramme d'Ishikawa et les cartographies ont souvent été utilisés dans la littérature lors de la réalisation d'AMDEC, car ils permettent d'obtenir une représentation visuelle claire du processus à analyser¹³.

Notre étude a montré que dans notre établissement, parmi les risques identifiés, 33 étaient de criticité importante, 14 de criticité moyenne et 6 de criticité faible. Le contrôle des MD est un processus de criticité importante (C_{moy} : 31,9), ce qui a imposé la mise en place d'un plan d'action efficace afin de réduire le niveau de criticité à faible (C_{moy} : 10,4).

Les risques de criticité importante concernaient essentiellement l'étape de l'analyse des MD (16) suivie de l'étape

de réception (10) et de transport (5). Les modes de défaillance inacceptables de niveau 3 (criticité >25) ont fait l'objet de correction immédiate. Les risques de criticité moyenne concernaient les étapes de réception (4) et d'analyse (4) suivies des étapes de transport (3) et de gestion des déchets dangereux (3). Notre étude a utilisé la même méthodologie que celle adoptée par Hurltel *et al.*¹² En effet, les auteurs ont divisé leur circuit en plusieurs étapes puis calculé la criticité de chaque mode de défaillance pour enfin calculer les moyennes de criticité de chaque étape et la moyenne générale du processus. Néanmoins, ils n'ont pas détaillé les causes de chaque mode de défaillance, à l'inverse de l'étude de Hayat Bonan¹¹.

La détermination des points critiques a permis de définir les priorités d'action. Le tableau 2 rapporte les différentes actions correctives proposées. Ces mesures étaient réparties en plusieurs actions qui ont été priorisées en fonction de la criticité des modes de défaillance mais aussi de leur faisabilité et des besoins en ressources associées. Parmi elles, on peut dénombrer la mise à disposition d'équipements de protection individuelle (EPI) et d'équipements de protection collective (EPC) spécialisés. La formation du personnel a permis l'engagement de groupe et la prise de conscience collective et était définie dans le plan d'amélioration continue. La rédaction de procédures et d'instructions a clarifié certaines étapes, a favorisé l'acceptabilité et a diminué les peurs qui pouvaient exister quant à la manipulation de ces produits. La mise à disposition de la liste NIOSH sous format papier et numérique a facilité l'identification des MD au niveau de la réception et l'information des analystes. Certaines mesures étaient simples à mettre en place (entreposage dans des armoires séparées des autres PF ou d'autres substances de références, mise à disposition de bacs de transports, impression de logo de signalisation du danger CMR), faciles et n'ont pas nécessité l'augmentation du budget. Néanmoins, certaines autres actions étaient difficiles à mener et ont nécessité un temps de commande assez long : achats de gants de protection contre les MD, masques FFP (*filtering facepiece*), littéralement « pièce faciale filtrante », avec une capacité de filtration de 94 % et 99 % pour le FFP2 et le FFP3, respectivement, surblouses, kit casse (une trousse qui permet de réagir rapidement au déversement afin de prévenir la contamination et les dommages éventuels), sacs poubelles et conteneurs destinés aux déchets des MD.

Sadeghipour *et al.*¹⁵ ont défini les niveaux d'action suivants : pas d'action quand le risque est acceptable et des mesures d'amélioration quand le risque est inacceptable. Ce plan d'action a été suivi par le calcul du risque résiduel.

Le risque d'exposition aux MD est défini en fonction du taux d'exposition à celui-ci. Il peut être quantifié par l'indice de contact cytotoxique (ICC) : $ICC = (nR + nA)/nH$, où nR représente le nombre de préparations réalisées par une même personne pendant une période déterminée, nA, le nombre d'administrations réalisées par une même personne

pendant la même période, et nH, le nombre d'heures de travail de la personne durant la période déterminée.

Si l'ICC est <1, il s'agirait d'une manipulation occasionnelle nécessitant des mesures de prévention individuelles; si $1 < ICC < 3$ (niveau 2), la manipulation est modérée et nécessiterait la mise en place d'une prévention collective (poste de sécurité cytostatique); et si $ICC > 3$, il s'agit d'une manipulation intensive qui impose la mise en place d'une unité centralisée⁹. Dans notre unité, l'ICC était de niveau 2, ce qui a incité la réflexion sur la nécessité de création d'un département distinct destiné à la manipulation des MD. Néanmoins, ce département serait délocalisé de notre local central pour manque d'espace, ce qui engendrerait d'autres risques qui n'ont pas fait partie de notre analyse tels que la réticence du personnel à la délocalisation professionnelle; le transport de certains équipements qui nécessiterait une replanification de leur qualification (appareil de chromatographie en phase liquide à haute performance [HPLC]); la commande du matériel nécessaire au contrôle. Cependant, l'étape de transport était une étape à risque ce qui serait un obstacle éventuel à la décentralisation de cette activité critique. En effet, une analyse globale des risques réalisée par Rousseau *et al.*¹⁶ sur l'activité de sous-traitance de préparations stériles de chimiothérapie a identifié la logistique avec le transport comme étant une étape à risque.

Une AMDEC réalisée dans une industrie pharmaceutique a conclu que la contamination des conditionnements primaire ou secondaire était un risque mineur¹⁷, ce qui n'était pas en concordance avec notre étude. En effet, la contamination résiduelle des conditionnements de PF ou de matière première au niveau de l'étape de réception était un risque moyen et a été pris en compte dans le plan de gestion des risques.

Il a été démontré, également, que l'utilisation d'un dispositif de transfert de médicaments en système fermé réduisait la contamination des surfaces et éventuellement l'exposition des travailleurs aux produits dangereux, mais peut ne pas éliminer complètement l'exposition potentielle¹⁸. Ceci pourrait motiver le personnel à travailler sous poste de sécurité cytotoxique afin de réduire le risque d'exposition.

Les limites de cette étude seraient que les modes de défaillance sont spécifiques au processus d'analyse des médicaments du LCM, ce qui peut limiter la généralisation des résultats à d'autres organisations. Cette limite est observée en laboratoire d'analyse des médicaments ainsi qu'en consultation ambulatoire d'oncologie comme décrit par Weingart *et al.* dans leur étude.¹⁹ Un autre point souvent abordé est la subjectivité dans l'évaluation des modes de défaillance et de leur criticité. Les jugements des experts peuvent varier, ce qui peut influencer sur la fiabilité des résultats¹⁹.

CONCLUSION

Cette étude a permis de cartographier le processus de contrôle des MD au sein du LCM, mettant l'accent sur

les différentes étapes à risques et les acteurs impliqués. L'évaluation des risques a relevé différents points de vulnérabilité. Afin d'y remédier, un plan d'action a été élaboré par l'analyse des causes possibles et des obstacles préexistants. Parmi les actions prévues, la plupart sont déjà réalisées. Le suivi des actions reste primordial à la maîtrise de ce processus. Un département spécialisé reste à envisager en cas d'augmentation de l'activité, notamment avec l'arrivée des thérapies innovantes qui nécessitent plus de restrictions au cours de la manipulation.

Références

- Hazardous drugs: draft NIOSH list of hazardous drugs in health-care settings, 2020; procedures; and risk management information. National Institute for Occupational Safety and Health; 2020 [consulté le 20 avril 2024]. Disponible à : <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/default.html>
- Gestion des médicaments. Médicaments dangereux ou matières dangereuses*. Ordre des Pharmaciens du Québec; 2016 [consulté le 20 avril 2024]. Disponible à : <https://guide.standards.opq.org/guides/medicaments-dangereux-ou-matieres-dangereuses>
- 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. *JORF*, n° 90, texte n° 14. République Française; 16 avril 2011 [consulté le 20 avril 2024]. Disponible à : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000023865866/2022-04-12>
- ICH Q9 quality risk management* [lignes directrices scientifiques]. European Medicines Agency; 2015 [consulté le 20 avril 2024]. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management-scientific-guideline>
- Roussel P, Moll MC, Guez P. Méthodes et outils essentiels de la gestion des risques en santé. Étape 1 : Structurer une démarche collective de gestion des risques. *Risqu Qual*. 2007;4(3):171-9.
- Service des analyses chimiques. République Tunisienne, Laboratoire National de Contrôle des Médicaments; 2024 [consulté le 20 avril 2024]. Disponible à : <http://www.lncm.tn/nos-services/service-chimie>
- Ghrieb Z, Walter-Petrich A, Huang J, Chevret S, Montlahuc C, Resche-Rigon M, et al. Chronologie de la certification ISO 9001:2015 et enquête de satisfaction au sein du centre d'investigations cliniques plurithématique (CIC-P) de l'historique hôpital Saint-Louis en période de pandémie du COVID-19. *Therapies*. 2024;79(5):519-31.
- Zellmer WA, Talley R. The literature of pharmacy. Dans : Brown TR, dir. *Handbook of institutional pharmacy practice*. 4^e éd. American Society of Health-System Pharmacy; 2006. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.12.004>
- Recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques dans les établissements de santé*. Comité de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) SudOuest; 2002.
- Sahli J, Ghardallou ME, Bougmiza I, Henchiri B, Limam M, Mejdoub R, et al. Évaluation de la sécurité du circuit des médicaments anticancéreux dans un hôpital régional en Tunisie. *Pan Afr Med J*. 2016;23:30.
- Hayat Bonan B. *Sécurisation du circuit des chimiothérapies en établissement hospitalier : application à la production des médicaments anticancéreux* [thèse]. École Centrale des Arts et Manufactures; 2007.
- Hurtrel F, Beretz L, Renard V, Hutt A. Analyse des risques liés au circuit de gestion et de dispensation des produits en expérimentation clinique par « AMDEC ». *Risqu Qual*. 2012;10(1):22-30.
- Boulé M, Lachapelle S, Collin-Lévesque L, Demers É, Nguyen C, Lebel D, et al. Approche commentée par étape pour réaliser une AMDEC dans le cadre du circuit du médicament. *Pharm Hosp Clin*. 2018;53(4):315-24. <https://doi.org/10.1016/j.phclin.2018.05.007>
- Regnier-Gavier O, Beretz L, Gourguillon M, Dumeny E, Fleury B, Reiningerd V, et al. Analyse des modes de défaillances et de leurs effets sur la prise en charge des patients par analgésie contrôlée. *Pharm Hosp Clin*. 2018;53(4):332-41. <https://doi.org/10.1016/j.phclin.2018.08.002>
- Sadeghipour F, Bonnabry P. Méthodologie AMDEC : application à la préparation des anticancéreux. 8^e congrès GERPAC; 19 octobre 2005 [consulté le 21 avril 2024]. Disponible à : https://pharmacie.hug.ch/ens/conferences/fspb_method_amdec_gerpac05.pdf
- Rousseau J, Zribi K, Cotteret C, Marçais A, Winter S, Salguero-Hernandez G, et al. Subcontracting sterile pediatric and adult chemotherapy preparations activity: a global risk analysis. *Health Sci Rep*. 2022;5(4):e571. <https://doi.org/10.1002/hsr2.571>
- Tréhel C. *Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique* [thèse]. Université Bordeaux 2, UFR des Sciences Pharmaceutiques; 2015.
- Managing hazardous drug exposures: information for healthcare settings*. DHHS (NIOSH) Publication no. 2023-130. Department of Human Health Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health; 2023. <https://doi.org/10.26616/NIOSH/PUB2023130>
- Weingart SN, Spencer J, Buia S, Duncombe D, Singh P, Gadkari M, et al. Medication safety of five oral chemotherapies: a proactive risk assessment. *J Oncol Pract*. 2011;7(1):2-6. doi: 10.1200/JOP.2010.000064.

Feriel El Kara, Docteur en pharmacie, Assistante Hospitalo-universitaire, Département de chimie, Laboratoire National de Contrôle des Médicaments, Faculté de pharmacie de Monastir, Tunis, Tunisie.

Yassine Mokni, Docteur en pharmacie, Faculté de pharmacie de Monastir, Tunis, Tunisie.

Sarra Ouertani, Docteur en pharmacie, Faculté de pharmacie de Monastir, Tunis, Tunisie.

Emna Amira, Docteur en pharmacie, Faculté de pharmacie de Monastir, Tunis, Tunisie.

Sonia Sebai, Directrice Générale, Laboratoire National de Contrôle des Médicaments, Tunis, Tunisie.

Kaouther Zribi, Docteur en pharmacie, Maître de Conférence Agrégée, Laboratoire d'hygiène, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie LR12ES09, Faculté de pharmacie de Monastir, Tunis, Tunisie.

Conflits d'intérêts : Aucune déclaration.

Adresse de correspondance :

D^{re} Feriel El Kara
Département de physico-chimie
Laboratoire National de Contrôle des Médicaments
11, Bis, Rue Jbel lakhdhar Bab Saoudon
Tunis, Tunisie

Courriel : elkaraferiel@yahoo.com

Financement : Aucun reçu.

Soumis : 30 avril 2024

Accepté : 6 octobre 2024

Publié : 9 avril 2024