



HAL
open science

Projet de robotisation de la préparation de chimiothérapies à l'Institut de Cancérologie de Lorraine

Caroline Polo

► **To cite this version:**

Caroline Polo. Projet de robotisation de la préparation de chimiothérapies à l'Institut de Cancérologie de Lorraine. Sciences pharmaceutiques. 2022. hal-04042684

HAL Id: hal-04042684

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042684v1>

Submitted on 23 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2022

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Par Caroline POLO
Né le 3 mars 1995 à WOIPPY (57)

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Le 28 octobre 2022, sur un sujet dédié à :

**Projet de robotisation de la préparation des
chimiothérapies à l'Institut de Cancérologie de Lorraine**

Membres du Jury

Président :	M. Jean-Louis MERLIN	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Directeur :	Mme Nadège NICOLAS	Praticien Hospitalier
Juges :	M. Romain DESMARIS	Praticien Hospitalier
	Mme Marie SOCHA	Maitre de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2022-2023

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidence - vacant

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Aline BONTEMPS

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Référent vie associative

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Filière Hôpital

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSIC

Béatrice DEMORE

Pharma Plus ENSAIA

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSGSI

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Xavier BELLANGER

Commission d'agrément des maîtres de stage

Igor CLAROT

ERASMUS

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

Patrick MENU

PROFESSEURS HONORAIRES

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
 Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Patcrik MENU
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 Emmanuelle BENOIT
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Dominique DECOLIN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Pauline GILSON	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Caroline LAROYE	82	<i>Biothérapie</i>
Julien PERRIN ^H	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Jérémy GOUYON	85	<i>Chimie analytique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD ^H	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Balbine MAILLOU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER ^H	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Franceline REYNAUD	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD

11 *Anglais*

^H *Maître de conférences titulaire HDR*

* *Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

À mon président de thèse

Monsieur Jean-Louis Merlin, vous me faites l'honneur de présider la soutenance de cette thèse et aussi de juger mon travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

À ma directrice thèse

Madame Nadège Nicolas, je vous remercie infiniment pour ce travail si intéressant que vous avez bien voulu me proposer, malgré vos nombreuses obligations. Merci d'avoir partagé votre expérience, pour votre gentillesse et votre écoute. Travailler à vos côtés a été riche d'enseignements tant sur le plan professionnel que personnel. J'ai énormément apprécié. Soyez assurée de toute ma reconnaissance.

À mes juges

Monsieur Romain Desmaris, vous me faites l'honneur de siéger parmi mes juges et vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail, malgré notre éloignement géographique. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

Madame Marie Socha, je vous remercie pour toutes ces années durant lesquelles vous m'avez soutenu : années d'enseignement à la faculté, mois de préparation au concours de l'internat et ces années d'internat. Je suis très heureuse et honorée de vous compter parmi mon jury afin que vous puissiez évaluer mon travail. Soyez assurée toute ma gratitude et mon respect.

À ma famille

À mes parents, qui sont, très certainement, les plus fiers du monde à l'heure actuelle. Merci de m'avoir permis de réaliser ces études. Entre les concours, les partiels, l'internat, votre soutien moral et financier a été primordial. Merci pour vos mots de réconfort et de soutien dans mes moments de doute, pour votre présence et votre amour durant toutes ces années et pour affronter les chamboulements et épreuves que la vie nous a imposés. Je vous aime fort. Ce travail est pour vous, mes deux warriors.

A ma sœur Aurélie et mon frère Romain, J'ai été très absorbée par mes études et un peu moins présente à vos côtés. Sachez seulement à quel point je suis fière des chemins que vous avez aussi parcourus et des deux personnes que vous êtes devenues. Je ne vous dis pas assez souvent comme je vous aime et que la vie serait bien fade sans vous.

À ma grand-mère, ma Mamie, tu peux être très fière de ta « chouchoute » de là où tu me regardes. Tu me manques tant et j'aurais rêvé que tu puisses assister à cette soutenance. Je vois ton regard plein de d'amour et de fierté. (*Soyez pas jaloux, vous savez bien que j'étais LA chouchoute de mamie !*) À jamais dans mon cœur.

À mon oncle Éric et ma tante Annie, parce que « C'est une formalité la thèse, tu vas y arriver, on a confiance en toi ! ». Je vous dédie à vous aussi ce travail, en pensant à cette si difficile année et je ne parle pas que de la thèse... Mon tonton, j'ai hâte de faire nos futures balades à cheval en Normandie. Avec ma plus profonde affection.

À ma cousine Christelle, parce que toi aussi tu travailles dans le monde médical et tu en connais mieux que personne les difficultés. Je suis heureuse de t'avoir dans ma vie.

À mon cousin Guillaume, je t'ai toujours admiré et encore plus lorsque tu es parti étudier en Australie. Je sais que de là où tu es, tu es toujours toi aussi fier de ta cousine adorée. À jamais dans mon cœur.

À ma marraine et tante, Frédérique, même si tu es loin, je sais que tu penses à moi et tu sais mieux que personne tout ce que représente ce travail.

À Quentin, tu m'as vu pleurer un grand nombre de fois lors de la rédaction de ce travail. Tu as su trouver les mots pour m'apaiser à chaque fois. Tu m'as soutenue dans des moments sombres de ma vie. Je ne te remercierais jamais assez pour ta gentillesse, ton humour, ton soutien et ton amour. Merci d'avoir cru en moi. Le plus beau reste à venir. Je t'aime.

À Emily et Elzia, vous êtes mes deux sœurs de cœur, après plus de 10 ans aux côtés les unes des autres, vous m'avez soutenu et aidé moralement comme personne d'autres. Merci

pour nos rigolades, nos pleurs, nos joies, nos soirées de folie et tout le reste... Merci pour cette amitié sans faille.

À Sylvie, parce que tu as toujours été là, près de nous tous, dans des moments de joie autour d'une belle tablée ou dans les difficultés de la vie. Avec toute mon affection.

À Christine, ma grande cousine, notre rencontre a été comme une évidence, c'est comme si je t'avais toujours connue. J'aime énormément les moments passés en ta compagnie et j'ai hâte d'en créer des nouveaux.

À mes grands-pères disparus, tous les deux ont été atteints par le cancer.

À mon arrière-grand-mère maternelle, qui aurait rêvé que mon grand-père soit pharmacien, tu as une arrière-petite-fille qui le devient.

Au reste de ma famille, je n'aurais pas assez de place pour remercier chacun d'entre vous.

À mes amis

À mes amis du monde équestre. J'ai beaucoup trop de noms à citer et de peur d'oublier quelqu'un je préfère m'arrêter à cette ligne. Mais celles et ceux qui m'ont beaucoup aidé sauront que ce message leur est réservé.

À Anne. Pour tes appels chaque jour pendant 15 minutes pour savoir comment j'allais pendant ces mois où je travaillais ce concours. Parce que tu savais que j'en avais besoin. Pour tes enseignements sur la vie, les chevaux, mais aussi la pharmacie ! Merci pour tout.

À mes amis de fac, Typhaine, Yannick, Heiko. Vous serez à jamais la DreamTeam, et nos fous-rires durant nos TPs resteront gravés dans ma mémoire. Mais aussi, Jean, Soazig, Célia, Marie, Lucie, Florian...

À des amis plus récemment rencontrés, je pense particulièrement à Julien (*Tu vois je te cite, comme tu m'as cité, grand maître des thèses !*), Sarah, Aurélien (*Maître suprême de TFT*) ... Je suis heureuse d'avoir croisé vos routes et vos conseils (*surtout Juju ahah*) pour la rédaction de cette thèse.

À mes co-internes. Je pense aux gens sincères et vrais. Mais surtout Léa, ma petite padawan, qui a su trouver les mots dès que je n'allais pas bien. Merci ma louloute. Je ne citerais pas tous les noms par peur d'oublier quelqu'un.

À tous les autres, ceux que j'oublie mais qui m'ont permis d'arriver là où j'en suis.

Aux collègues et professionnels que j'ai pu rencontrer

À l'équipe de l'Institut de Cancérologie de Lorraine. Pharmaciens et préparateurs,
Un immense merci de m'avoir permis de tant apprendre. Travailler à vos côtés a été un véritable enrichissement.

À l'équipe du CHR de Metz-Thionville. Vous êtes une équipe incroyable. Merci pour votre bonne humeur et votre compétence professionnelle. *Une grosse pensée pour Anne-Laure.*

À l'équipe du laboratoire de contrôle du CHRU de Nancy. Merci pour tous vos enseignements. Mon premier stage en tant qu'interne ne pouvait pas mieux se dérouler qu'à vos côtés. *Dédicace spéciale à toi Franck, on pourra jouer à WoW tranquillement maintenant que tout ça approche à son terme !*

Aux autres professionnels que j'ai pu croiser durant mon internat et mes années à la faculté. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté et appris. Vous m'avez permis de grandir dans le cadre de ma profession.

À Madame Demoré, vous avez toujours été présente lors de mes études, de la faculté jusqu'à la fin de cet internat. Vous avez toujours eu des paroles d'encouragements et avez toujours cru en moi et en mon travail. Vous avez toute ma reconnaissance et mon respect.

« Vis comme si tu devais mourir demain.

Apprends comme si tu devais vivre toujours. »

Gandhi

Table des matières

Introduction	1
I. Sécurisation du circuit des chimiothérapies	3
A. Aspects réglementaires	4
B. Risques d'erreurs liés à la préparation des chimiothérapies	5
C. Centralisation de la production	8
II. Organisation de la préparation des chimiothérapies à l'ICL	9
A. Les généralités à l'ICL	9
B. Plateforme « PRIMO »	10
C. L'unité centralisée de préparation des chimiothérapies de l'ICL	11
1. Circuit des chimiothérapies à l'ICL	11
2. Locaux et équipement	12
3. Organisation en ressources humaines	13
D. Optimisation du flux de production	14
1. Préparations anticipées	14
2. Notion de « dose banding » et doses arrondies	16
III. Avancée technologique dans la préparation des chimiothérapies : la robotisation de la production	19
A. Généralités sur les automates	19
B. Les semi-automates : les prémices de la robotisation	20
1. Pompes volumétriques	20
2. Pompes péristaltiques	20
3. Utiles, mais limités... ..	21
C. Automates disponibles sur le marché en France	22
1. PharmaHelp® de Fresenius Kabi	22
2. Kiro Oncology® de Kiro Grifols ou Carelide	24
3. APOTECACHemo® de Loccioni	28
4. STATION ONCO® de Omnicell	31

5.	RIVA® de AXrIUM	33
6.	Pharmoduct® de Comecer	37
7.	Intelligent Compounding System® ou ICS® de Steriline	40
D.	Avantages et inconvénients.....	41
1.	Sécurisation et diminution du nombre d'erreur	41
2.	Augmentation du rendement de production	42
3.	Prévention des troubles musculosquelettiques	43
4.	Diminution de la contamination chimique et microbiologique	44
5.	Coûts d'un automate de production	45
IV.	Etude de faisabilité de l'utilisation d'un robot à l'ICL	47
A.	Profil de production de l'UCPC de l'ICL	47
B.	Projet de restructuration du pôle pharmacie	49
C.	Matériels et méthodes	50
1.	Rencontres avec les fournisseurs d'automates	50
2.	Analyse de production des automates	51
3.	Analyse de la production réalisée à l'ICL	57
4.	Retour d'expérience d'utilisateurs	58
D.	Résultats	58
1.	Récapitulatif des caractéristiques des automates	58
2.	Résultats de l'analyse de performances	65
3.	Production réalisée à l'ICL	69
4.	Réponses des utilisateurs à l'enquête de satisfaction	74
E.	Discussion.....	79
1.	Les automates les plus adaptés à la production de l'UCPC de l'ICL	79
2.	Absence de recommandations et de réglementation sur les automates.....	81
3.	Quel impact l'installation d'un automate peut avoir sur la production ?	82
4.	Productivité attendue	86
5.	Choix final de l'automate le plus adapté à l'ICL.....	90
	Conclusion et perspectives.....	91

Bibliographie	93
Annexes	101

Liste des abréviations

5-FU : 5-Fluorouracile

BPP : Bonnes Pratiques de Préparations

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

EPONA : Expérience des parcours Patients en Oncologie Ambulatoire

ETP : Equivalent Temps Plein

FIA : Analyse par Injection en Flux continu

G5% : Glucose 5%

HC : Hospitalisation Conventiionnelle

HDJ : Hospitalisation De Jour

HEPA : High-Efficiency Particulate Air

HPLC : Chromatographie en Phase Liquide Haute Performance

ICL : Institut de Cancérologie de Lorraine

ICS : Intelligent Compounding System

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

IV : Intraveineuse

NaCl 0,9% : Chlorure de Sodium 0,9%

PEPS : Prise En charge Primo Simplifiée

PPA : Préparation Anticipée

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

PRIMO : Plateforme Régionale Inter-établissement de Médecines Oncologiques

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

SC : Sous-cutané

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

TA : Température Ambiante

TMS : Troubles Musculo-Squelettiques

UCPC : Unité Centralisée de Préparation des Cytotoxiques

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Table des tableaux

Tableau 1 : Chiffres de l'ICL en 2020 (23)	9
Tableau 2 : Effectifs en ressources humaines à l'ICL destinés à la préparation des cytotoxiques en 2022.	13
Tableau 3 : Echelle de cotations des performances en fonction des points techniques	53
Tableau 4 : Récapitulatif des informations obtenues par les fournisseurs.....	59
Tableau 5 : Résultat de la cotation des performances des différents automates étudiés	66
Tableau 6 : Nombre total et nombre de PPA de molécules de préparations cytotoxiques (a) et des anticorps monoclonaux anticancéreux (b) sur le 6 mois extraits	70
Tableau 7 : Nombre de préparations par semaine en moyenne, par molécule en PPA et en extemporanée pour chaque cytotoxique (a) et anticorps monoclonaux anticancéreux (b)	71
Tableau 8 : Tableau récapitulatif de la sélection des molécules de cytotoxiques sur une semaine de fabrication (Glucose 5% = G5% et Chlorure de sodium 0,9% = NaCl 0,9%).....	73
Tableau 9 : Tableau récapitulatif de la sélection des anticorps anticancéreux sur une semaine de fabrication.....	74
Tableau 10 : Réponses apportées à l'enquête de satisfaction par les différents centres contactés.....	76
Tableau 11 : Etapes de lancement, de préparation et de déchargement d'une campagne de préparation avec le Kiro® avec en rouge , les étapes de contrôles	85
Tableau 12 : Etapes de lancement, de préparation et de déchargement d'une campagne de préparation avec l'APOTECACHemo® avec en rouge , les étapes de contrôles	86
Tableau 13 : Estimation des coûts de deux isolateurs avec 3,6 ETP PPH, sur 3, 4, 9 et 10 ans	88
Tableau 14 : Estimation des coûts de l'achat d'un APOTECACHemo® sur 3, 4, 9 et 10 ans.	89
Tableau 15 : Estimation des coûts de l'achat d'un Kiro® sur 3, 4, 9 et 10 ans	89

Table des figures

Figure 1 : Circuit des médicaments cytotoxiques.....	3
Figure 2 : Modèle dit du "fromage suisse" de James Reason sur les causes d'accidents (6).	5
Figure 3 : Schématisation du circuit des chimiothérapies à l'ICL	11
Figure 4 : plan général de la pharmacie avec la zone rouge représentant l'UCPC	13
Figure 5 : Circuit des PPA réalisées à l'ICL avec le « OK Fab » la veille de la cure et le « OK Admin » le jour de la cure.....	15
Figure 6 : Différence entre le circuit standard des PPA réalisées à l'ICL et la procédure « PEPS ».....	16
Figure 7: Schéma d'élaboration des plages de doses, selon Plumridge et Sewell (28).....	17
Figure 8 : Echelle d'aide à la prescription de doses standardisées de l'ICL.....	18
Figure 9 : Illustration de la pompe Diana®.....	20
Figure 10 : Illustration : Baxter MM12®.	21
Figure 11 : Système robotique de préparation d'injectables Pharmahelp® sous forme de hotte à droite et à l'intérieur de l'isolateur à gauche.....	22
Figure 12 : Zones délimitées de l'automate Kiro Oncology® placé sous une hotte.....	24
Figure 13 : Détail de l'isolateur Kiro, sous lequel est placé l'automate de production.....	25
Figure 14 : Aire de préparation du Kiro Oncology®	26
Figure 15 : Automate APOTECACHemo®.....	28
Figure 16 : Détails schématiques de l'armoire principale et du système de traitement d'air de l'APOTECACHemo®	29
Figure 17 : L'automate IV Station Onco® d'Omnicell.....	31
Figure 18 : Robot RIVA® de AXrIUM.....	33
Figure 19 : Configuration générale des sections de l'automate RIVA® d'ARxIUM	34
Figure 20 : Photographies de l'intérieur de l'automate.....	35
Figure 21 : principaux composants du dispositif Pharmoduct®.....	37
Figure 22 : zone de préparation de l'automate Pharmoduct®.....	38
Figure 23 : Automate ICS® de Steriline.....	40
Figure 24 : Graphique de l'activité de production des chimiothérapies à l'ICL en nombre de préparations totales versus le nombre de PPA en fonction de l'année.	48
Figure 25 : Graphique de délai de préparation à l'ICL en fonction de l'année.	49
Figure 26 : Evolution de l'activité des séances de chimiothérapies.....	50

Introduction

Au fil des années, une augmentation du nombre de patients traités a été observée. En plus des nouveaux cas dont le chiffre augmente chaque année, ces pathologies sont mieux dépistées, diagnostiquées et traitées. En effet, il existe aujourd'hui de meilleurs soins de support mais également des thérapies innovantes (thérapies ciblées, immunothérapies, chimiothérapies orales) permettant une augmentation de la qualité et de l'espérance de vie de ces patients.

L'accroissement du nombre de personnes atteintes d'un cancer provoque indéniablement une augmentation de la demande en chimiothérapies et de l'activité au sein des unités de fabrication. Des contraintes de préparations peuvent ainsi apparaître. En effet, des effectifs constants de personnels hospitaliers doivent pallier à cette augmentation d'activité tout en assurant une qualité et sécurité des soins. De plus, l'hôpital connaît un manque chronique de personnel depuis de nombreuses années, qui a été accentué avec la pandémie COVID, surchargeant les professionnels de travail, stress et les exposant à un risque accru d'erreur. En effet, les médicaments cytotoxiques sont la deuxième classe de médicaments après les anti-infectieux où le taux d'erreurs est le plus important. Ces produits peuvent avoir de lourdes conséquences en cas d'erreur pour le patient.

Ce sont les pharmacies hospitalières qui assurent la préparation des chimiothérapies. Elles se doivent d'augmenter la productivité tout en assurant la sécurité du patient et du personnel de santé et garantissant une qualité des préparations. Dans ce contexte, les équipes pharmaceutiques ont optimisé les unités de préparation pour satisfaire les demandes de service en permettant aux manipulateurs de travailler dans de bonnes conditions. Plusieurs aides peuvent être mise en application : la standardisation des doses, la priorisation et l'automatisation de la production.

L'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL) ne déroge pas à ces problématiques. L'activité de production s'accroît depuis des années de façon continue, et va certainement se poursuivre dans les prochaines années. Les doses arrondies et la priorisation de fabrication sont déjà des systèmes mis en place à l'ICL. L'établissement s'intéresse de plus en plus à la mise en place d'un automate de production.

Dans cette démarche, nous avons étudié la possibilité de robotisation de l'établissement. Dans un premier temps, nous avons détaillé le circuit des chimiothérapies et les aspects réglementaires qui en découlent. Dans un second temps, nous avons expliqué en

détail le mode de fonctionnement de l'ICL ainsi que les processus déjà mis en place pour optimiser la production des chimiothérapies. Ensuite, dans une troisième partie, un recueil de données sur tous les dispositifs d'automatisation existants en France a été réalisé. Enfin, dans un dernier chapitre, nous avons réalisé une étude de faisabilité de l'utilisation d'un robot. Tout d'abord, nous avons rencontré les différents fournisseurs d'automates. Ensuite, nous avons pu réaliser une analyse de performance pour établir un classement entre tous les robots. Une extraction de la production réalisée à l'ICL a été exécutée afin d'estimer les besoins de l'ICL. Finalement une enquête utilisateurs a été envoyée aux différents centres déjà équipés de système de production automatique.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt de la mise en place d'un automate à l'ICL, ainsi que d'orienter le choix de l'établissement vers celui qui serait le plus adéquat à son activité.

I. Sécurisation du circuit des chimiothérapies

Les médicaments cytotoxiques sont considérés comme des médicaments à risque. Ce sont des médicaments à marge thérapeutique étroite. Ils doivent faire l'objet d'une attention toute particulière des professionnels de santé puisque les erreurs liées à ces médicaments peuvent engendrer des conséquences graves pour le patient (1) de par la fragilité due à sa pathologie, de la toxicité importante des cytotoxiques, des administrations répétées et prolongées ainsi que certaines voies d'administration utilisées à haut risque : parentérale, intrathécale (2). Les cytotoxiques sont des médicaments à haut risque iatrogène. Ils peuvent être responsables d'effets indésirables généraux (digestifs : mucites, vomissements, hématologiques : neutropénie, anémie, thrombopénie, alopecie) mais aussi spécifiques à certaines molécules comme la toxicité cardiaque avec les anthracyclines ou le trastuzumab, la toxicité neurologique avec le paclitaxel ou l'oxaliplatine. La sécurisation du circuit du médicament cytotoxique est primordiale (Cf. Figure 1).

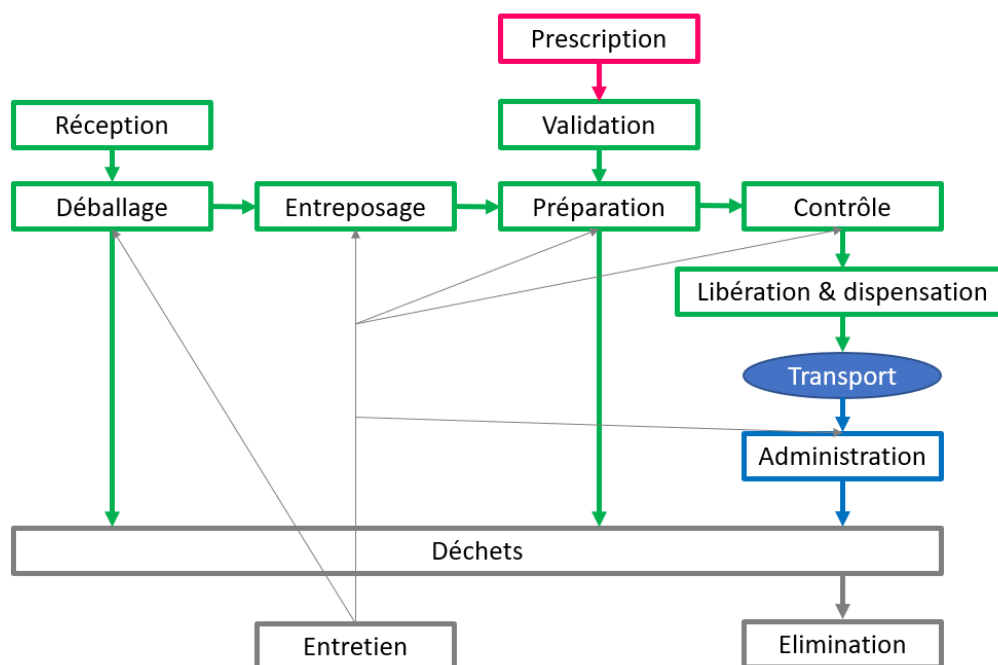


Figure 1 : Circuit des médicaments cytotoxiques

A. Aspects réglementaires

Toutes les préparations de médicaments sont sous la responsabilité du pharmacien. Il a le pouvoir de décision sur l'exécution ou non de la préparation quelle qu'elle soit (3,4).

Depuis les années 90, la préparation des anticancéreux est effectuée dans les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) avec pour objectif de centraliser la préparation des cytotoxiques. En effet, La circulaire n°678 du 3 mars 1987, préconise des « précautions minimales » pour la préparation des chimiothérapies. Ce sont les bonnes pratiques de préparations (BBP) de 2001, mises à jour en 2007 et 2022, qui encadrent cette activité (chapitre 6 et 7) (2–4). Elles définissent ainsi les règles de préparations permettant une qualité du produit final et assurant la sécurité des patients ainsi que des professionnels de santé. La dernière mise à jour, mentionne à plusieurs reprises les robots de préparations sur la fréquence de nettoyage, la production de « lots » et la qualification de ces systèmes (5).

Le chapitre 7 « Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement » est dédié à la mise en place de règles de protection pour le personnel, les locaux ou encore le matériel. En effet, les locaux doivent être dédiés à l'activité de préparation, être couverts de surface lisses, imperméables et sans fissures. Ils se trouvent dans des Zones à Atmosphères Contrôlées (ZAC). C'est une zone où est maintenue une pression, une température et une hygrométrie données et à un taux particuliers et microbiologiques limités en fonction de la classe de la salle (Cf. Annexe 1 et 2). Le taux de renouvellement de l'air doit donc être suffisant.

Le personnel doit bénéficier d'une formation initiale puis continue. Il est régulièrement évalué avec une habilitation annuelle. Il est protégé avec différents équipements : individuels (gants, surblouse, surchaussures...) et collectif (règles de protection, isolateur), pour réduire le risque de contamination chimique. Des règles d'hygiène strictes sont suivies afin d'éviter au maximum un risque microbiologique pour la préparation et par conséquent pour le patient. Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) recommandent la rédaction de procédures écrites (3).

De plus, la préparation de chimiothérapies est une activité facultative des PUI. Elle est soumise à une autorisation de l'inspection de la pharmacie. Cette autorisation est attribuée pour une durée de 5 ans pour des activités à risques particuliers.

B. Risques d'erreurs liés à la préparation des chimiothérapies

La notion de risque est l'exposition, souhaitée ou non à un danger. James Reason a créé le modèle du « fromage suisse » (Cf. figure 2) afin d'expliquer les manquements qui peuvent survenir à différents niveaux d'un système initialement mis en place dans l'aéronautique. Mais ce système convient à toutes les situations à risques. Ce modèle permet de prendre conscience qu'une seule défaillance ne permet généralement pas à elle seule de causer un accident. En effet, c'est la succession de plusieurs défaillances à plusieurs niveaux et leurs alignements, permettant ainsi la création d'une « trajectoire accidentelle », qui créent des événements indésirables (6). Ces défaillances dans le milieu médical peuvent conduire à des événements indésirables associés aux soins et des erreurs médicales.

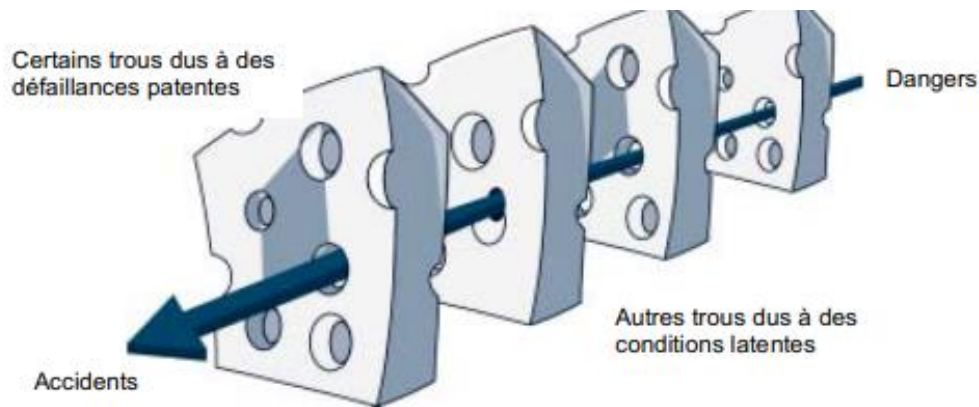


Figure 2 : Modèle dit du "fromage suisse" de James Reason sur les causes d'accidents (6)

Les cytotoxiques sont identifiés comme la deuxième cause de décès liée à une erreur après les médicaments opiacés (7). Il existe un risque à chaque étape du circuit des médicaments cytotoxiques : prescription, préparation, libération, dispensation, transport et administration. Nous détaillerons dans notre travail uniquement le risque lié à la préparation.

Les doses de cytotoxiques sont adaptées à chaque patient lors de la prescription. Ces adaptations posologiques au poids, à la surface corporelle du patient, à la fonction rénale engendrent des manipulations des produits cytotoxiques lors de leur préparation avant leur administration. Ce sont des préparations magistrales qui sont sous la responsabilité du pharmacien hospitalier. La préparation doit être effectuée dans une zone stérile (3,4,8).

La phase de préparation est la plus à risque d'erreur. Dans son travail de thèse en 2007 Brigitte BONAN a réalisé une analyse de risque du circuit des antinéoplasiques. En fonction, du niveau de risque, une échelle de criticité a été créée : acceptable (aucune action

nécessaire), tolérable (suivi de gestion de risque organisé) et inacceptable (situation refusée avec mise en place de mesures pour réduire le risque). Il a été montré que 88 situations dangereuses sont survenues lors de la préparation contre une trentaine de situations à risque pour les phases de prescription ou d'administration. Aucun de ces événements ne présentait de risque inacceptable, 22% montrait un risque tolérable sous contrôle et 78% un risque acceptable en l'état (9).

Au niveau de la préparation, différents types d'erreurs ont pu être observés lors d'évaluation des Préparateurs en Pharmacie Hospitalière (PPH) dans des « UCPC des erreurs » (Unité Centralisée de préparation des cytotoxiques) (10,11). On y retrouve les erreurs de solvants (origines d'incompatibilités), de contenants faux, de molécules, de volumes injectés (entraînant des erreurs de dilutions, donc un risque de sur ou sous-dosage pour le patient et un risque important d'effet indésirable), d'étiquetage ou d'emballage (12,13) ou encore des erreurs dues à une différence de spécialités avec des concentrations différentes dans le cadre d'un dépannage suite à une rupture laboratoire. Le stress et le rythme de travail imposés aux PPH sont les raisons majeures des erreurs liées à la préparation des cytotoxiques (14).

Des contrôles sont nécessaires pour limiter au maximum ces erreurs. Tout d'abord, certains contrôles peuvent être réalisés durant la préparation : ce sont les contrôles « in process ». Il existe :

- Le double contrôle visuel quantitatif et qualitatif lors de la préparation des cytotoxiques qui est fortement recommandé. Le PPH en charge des contrôles vérifie s'il s'agit de la bonne molécule, du bon dosage, du bon solvant, du bon volume de dilution, et s'assure de l'exactitude des volumes préparés et injectés (15). C'est un contrôle exclusivement humain.
- Des contrôles automatisés qui peuvent être mis en place comme le contrôle gravimétrique de différents éléments tout au long du processus de fabrication. En 2011, Lecordier *et al.* ont montré que la gravimétrie était un moyen fiable de contrôle, avec aucune erreur notée lors de la pesée du cytotoxique seul, et 94% des préparations en dessous du seuil de 5% de la masse théorique lorsque tous les composants sont pris en compte (16).
- Le contrôle vidéo (Drugcam®) est également une méthode de contrôle efficace, permettant de réduire à 0 la probabilité d'utilisation d'un mauvais flacon (testé sur 4000 préparations en 2014 avec l'étude de Chourbagi *et al.*) et se substitue au double contrôle visuel (17).

Des contrôles peuvent être effectués après la réalisation de la préparation : il s'agit des contrôles « post-process ». Ce sont des contrôles analytiques des préparations, comme le contrôle par Chromatographie en Phase Liquide Haute Performance (HPLC). Au Centre Hospitalier Université de Nancy, le contrôle mis en place est réalisé par analyse par injection en flux continu (FIA) où l'absorbance observée est proportionnelle à la concentration en cytotoxique (Loi de Beer-Lambert), lorsque cela est réalisable. En effet, certaines molécules, comme les anticorps ne sont pas analysables par cette méthode. Il faut également s'assurer de la possibilité de prélever sans altérer la préparation, ce qui n'est pas réalisable pour les très petits volumes de préparations. De plus, c'est un contrôle qui est généralement réalisé a posteriori de la dispensation et voir même de l'administration.

Enfin, le contrôle libérateur des cytotoxiques est fait obligatoirement par un pharmacien. Il s'assurera de l'adéquation entre la prescription, la fiche de fabrication et la préparation finale en vérifiant notamment certains caractères organoleptiques et macroscopiques (anthracyclines présentant une coloration rouge, paclitaxel avec un aspect visqueux, présence ou non d'un précipité, etc...) (13).

C. Centralisation de la production

L'outil principal de sécurisation de la fabrication des chimiothérapies repose sur la mise en œuvre d'Unité Centralisée de Préparation des Cytotoxiques (UCPC). Avant la prise de conscience de la dangerosité des médicaments cytotoxiques, les préparations se faisaient sur paillasse par l'Infirmier Diplômé d'Etat (IDE) du service.

La circulaire n°678 du 3 mars 1987 précise que « les cytotoxiques doivent être préparés dans un local spécifique » et que leur préparation nécessite un certain nombre de précautions (matériel, habillement) (18).

La circulaire n° 98-213 du 24 mars 1998 a exigé que la pharmacie assure la fourniture et la préparation centralisée des médicaments anticancéreux (19).

Enfin, la circulaire de 2005 du bulletin officiel, relative à l'organisation des soins en cancérologie explique que « la préparation et la reconstitution des cytotoxiques doivent être réalisées dans une unité spécifique avec isolateur ou hotte à flux laminaire sous la responsabilité d'un pharmacien » en conformation des BPP (20).

Depuis les années 80, la centralisation des préparations cytotoxiques s'est imposée dans les PUI conformément aux BPP. Elle permet une amélioration de la qualité des préparations ainsi que de la protection des manipulateurs mais également du personnel infirmier. La qualité des préparations réalisées est améliorée et le contrôle des préparations est plus encadré et facilité (2,21,22).

II. Organisation de la préparation des chimiothérapies à l'ICL

A. Les généralités à l'ICL

L'ICL a été créé par le professeur Alexis Vautrin en 1924. Il a été intégré au plateau de Brabois en 1975. C'est un établissement de santé privé d'intérêt collectif à but non lucratif qui prend en charge exclusivement les pathologies cancéreuses. Il assure trois missions principales : les soins aux malades, l'enseignement et la recherche (23).

Le tableau 1 ci-dessous regroupe les chiffres clés de l'ICL en 2020, qui résument l'activité de l'établissement.

Tableau 1 : Chiffres de l'ICL en 2020 (23)

Patients	Hospitalisation	Ressources humaines
38 351 consultations 15 072 patients pris en charge 4 352 nouveaux patients 1 125 patients inclus dans des essais cliniques	107 lits d'hospitalisation 56 places d'hospitalisation de jour dont 7 de chirurgie ambulatoire 23 862 journées d'hospitalisation classique 19 965 journées d'hospitalisation de jour	747 salariés dont 93 médecins

Le département d'oncologie médicale du centre prend en charge des patients atteints de tumeurs solides et réalise les traitements systémiques du cancer (chimiothérapies, thérapies ciblées, immunothérapies, hormonothérapies) en hospitalisation de jour ou conventionnelle.

B. Plateforme « PRIMO »

Dans le but d'optimiser la qualité de la prise en charge des patients, une plateforme régionale inter-établissement de médecines oncologiques (PRIMO) a été créée. En effet, elle a pour objectif :

- De développer une stratégie commune d'amélioration du service de soins rendus aux patients afin de réduire les inégalités de traitement, permettant un accès rapide et personnalisé aux soins. Cette politique de soins favorise ainsi la qualité et la sécurité de la prise en charge pluridisciplinaire des patients.
- De coordonner les parcours de soins en cancérologie et les relations avec la médecine de ville,
- D'optimiser les coûts de gestion et d'exploitation, en partageant les compétences des oncologues, des équipements...

En 2019, il a été décidé que cette plateforme unique, commune avec le Centre Hospitalier Universitaire (CHU), serait localisée à l'ICL, en raison d'une présence préexistante d'une unité de médecine ambulatoire, mais également d'une activité supérieure (2/3) par rapport à celle du CHU de Nancy (1/3).

Elle intègre trois spécialités du CHU : l'hépto-gastro-entérologie, la dermatologie et la pneumo-oncologie, en plus de l'activité d'oncologie médicale de l'ICL. Ce service de jour comptabilise 29 places à l'heure actuelle et assure l'accueil de patients ayant des chimiothérapies pouvant être réalisées en ambulatoire. En termes d'activité, en 2021, PRIMO a pu réaliser 21 744 séances de chimiothérapies et 1 145 séjours de chimiothérapie (24).

C.L'unité centralisée de préparation des chimiothérapies de l'ICL

1. Circuit des chimiothérapies à l'ICL

À l'ICL, la prescription des chimiothérapies est nominative et informatisée (logiciel DxChimio®, Dedalus, France).

Le schéma général du circuit des chimiothérapies de la prescription à l'administration est décrit dans la Figure 3. Il se décompose en plusieurs étapes :

- La prescription par le médecin au décours de la consultation médicale, avec la validation du « OK chimio » ou « feu vert médical ».
- La réception de l'ordonnance informatisée par le pharmacien ou l'interne qui réalise l'analyse pharmaceutique puis édite le dossier de préparation.
- Les fiches de fabrications imprimées, via le logiciel de prescription, sont transmises aux PPH qui réalisent la préparation dans le respect des BBP. Un double contrôle visuel qualitatif et quantitatif est réalisé sur chaque préparation.
- Le contrôle libératoire des préparations réalisé par le pharmacien.
- La dispensation de la préparation et l'acheminement vers les services destinataires par pneumatique ou brancardier.
- L'administration de la cure au patient par l'IDE.

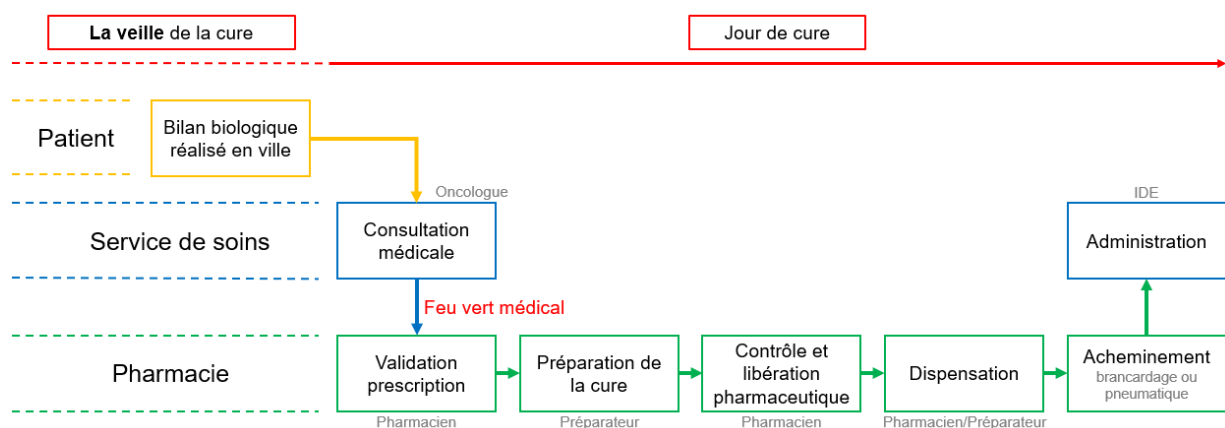


Figure 3 : Schématisation du circuit des chimiothérapies à l'ICL

2. Locaux et équipement

L'UCPC de l'ICL est actuellement équipée de 4 isolateurs monopostes de la marque Eurobioconcept :

- 3 isolateurs destinés à la réalisation des cytotoxiques, équipés d'une sortie « goulotte » avec un tubing radio-stérile
- 1 isolateur réservé à la fabrication des anticorps monoclonaux, possédant un sas de sortie dynamique placé en dépression.

Les recommandations de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) pour la reconstitution des anticorps monoclonaux précisent qu'il n'y a pas d'opposition à la préparation des cytotoxiques et des anticorps dans le même équipement à condition que les BPP soient scrupuleusement suivies. Cependant, l'ICL a fait le choix de réserver un isolateur de l'UCPC pour la reconstitution des anticorps afin de maîtriser le risque de contamination croisée (25).

Ces équipements se trouvent dans une pièce de classe D (Cf. Annexe 1 et 2) et sont placés en surpression afin de limiter le risque de contamination microbiologique. L'intérieur des isolateurs est en classe A. L'agent stérilisant utilisé est du peroxyde d'hydrogène.

Un sas en classe D permet l'entrée et la sortie du personnel. Une zone de stockage des médicaments cytotoxiques et des dispositifs médicaux en dépression communique avec la zone de production par un sas sécurisé.

Enfin la zone administrative communique également avec la pièce par un sas sécurisé en dépression. Les préparations y sont stockées avant acheminement dans le service de soin. Le plan complet de l'UCPC est représenté par la figure 4.

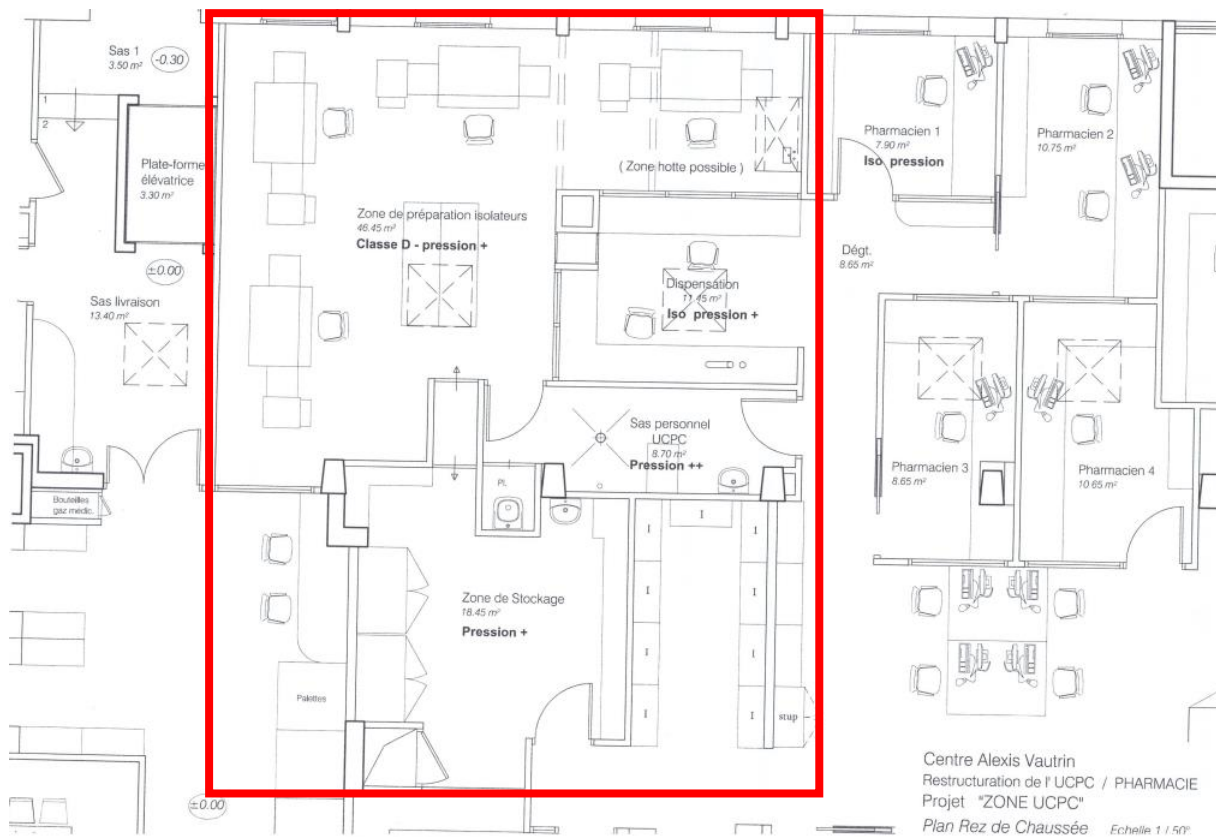


Figure 4 : Plan général de la pharmacie avec la zone rouge représentant l'UCPC

3. Organisation en ressources humaines

A l'ICL, les effectifs en ressources humaines sont résumés par profession dans le tableau 2.

Tableau 2 : Effectifs en ressources humaines à l'ICL destinés à la préparation des cytotoxiques en 2022.

Profession	Nombre de poste destiné à l'UCPC
Personnel médical	
Pharmacien	1
Interne en pharmacie	1
Personnel non médical	
PPH à la préparation	5
PPH à la dispensation	1

D. Optimisation du flux de production

Afin d'optimiser le flux de préparation des chimiothérapies, différentes organisations ont été mises en place à l'ICL : les Préparations Anticipées (PPA) et les doses arrondies.

1. Préparations anticipées

Lorsque les poches de cytotoxiques sont préparées de façon extemporanée pour un patient donné, elles sont fabriquées à la suite de la consultation médicale, ce qui engendre un temps d'attente considérable pour le patient dans le service. En effet, on estime à 1h30 le temps nécessaire pour effectuer les préparations d'une cure et pour réaliser tous les contrôles associés à cette fabrication. Ce temps d'attente ne permet pas une gestion optimale des places en hospitalisation de jour (HDJ).

La réalisation de préparations de façon anticipée est indispensable pour lisser le flux d'activité de fabrication. En effet, cette organisation diminue l'attente entre l'arrivée du patient et l'administration de sa cure, puisque la préparation a lieu en amont de la consultation médicale. Ce fonctionnement améliore l'organisation de la production en rendant l'activité plus homogène au cours d'une journée de production. En effet, la préparation de PPA limite et lisse les pics d'activité, permettant une réduction du stress chez les PPH et une diminution des erreurs et des risques pour le patient (2,15,26).

Le circuit anticipé est décrit par le schéma en figure 5. Dans ce contexte, le patient réalise le bilan biologique à J-2 ou J-3 de sa cure.

Des infirmières dédiées et formées contactent par téléphone les patients la veille de la cure : ce sont les « IDE de PPA ». Cet entretien est mené en suivant un arbre décisionnel spécifique à chaque protocole. Celui du protocole FOLFIRINOX/Panitumumab est présenté en Annexe 3. Le patient répond au fur et à mesure de l'entretien téléphonique aux questions.

En fonction des réponses du patient et les résultats biologiques, les IDE donnent le « OK Fab » de la cure de chimiothérapies, qui est la première partie du feu vert médical. En effet, celui-ci est décomposé en deux parties avec cette organisation : « OK Fab » donné la veille de la cure par des infirmières de PPA et « OK Admin » donné le jour de cure par le médecin après la consultation médicale avec le patient.

Ainsi, les étapes de validation pharmaceutique, préparation, contrôle et libération sont effectués en amont de la venue du patient. Une fois libérées, les PPA sont stockées à l'UCPC jusqu'au lendemain en fonction des conditions de stockage des préparations (température, abris de la lumière, etc...).

Après la consultation médicale le jour de cure, le médecin donnera le « OK admin » déclenchant ainsi la dispensation de la cure du patient. Elle est ensuite acheminée et administrée comme une préparation non préparée par avance, c'est-à-dire, extemporanée.

La préparation de chimiothérapie en anticipé n'est réalisable qu'avec certaines molécules qui sont stables au minimum 24 heures.

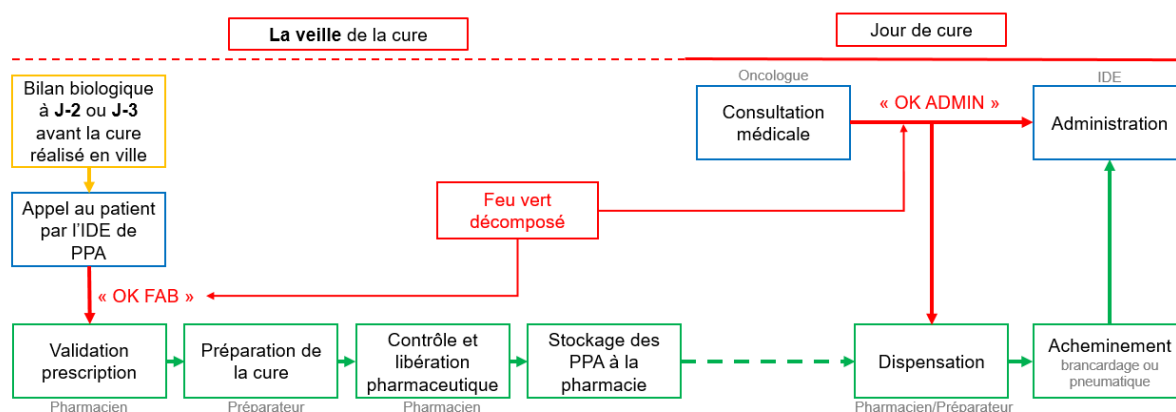


Figure 5 : Circuit des PPA réalisées à l'ICL avec le « OK Fab » la veille de la cure et le « OK Admin » le jour de la cure

Fort de cette expérience de préparation par anticipation développée à l'ICL depuis 2012, il a été décidé d'aller plus loin dans la démarche en s'affranchissant de l'appel patient dans certaines situations.

Ce sont des PPA en procédure de Prise En charge Primo Simplifiée (PEPS). Cette procédure mise en œuvre depuis 2021 ne concerne des protocoles contenant des molécules stables, avec une forte rotation de fabrication et générant de rare annulation ou report de cure. Pour le moment, les protocoles pouvant être fabriqués sans appel au patient sont :

- Le paclitaxel hebdomadaire (J8 et J22),
- Le Carboplatine/Paclitaxel hebdomadaire (J8 et J15),
- Le trastuzumab seul ou avec hormonothérapie.

Les différences notables entre le circuit PPA et PEPS sont schématisées en figure 6. Cette procédure impacte peu la pharmacie dans la préparation, car la différence se trouve au niveau des IDE de PPA et de l'appel passé au patient.

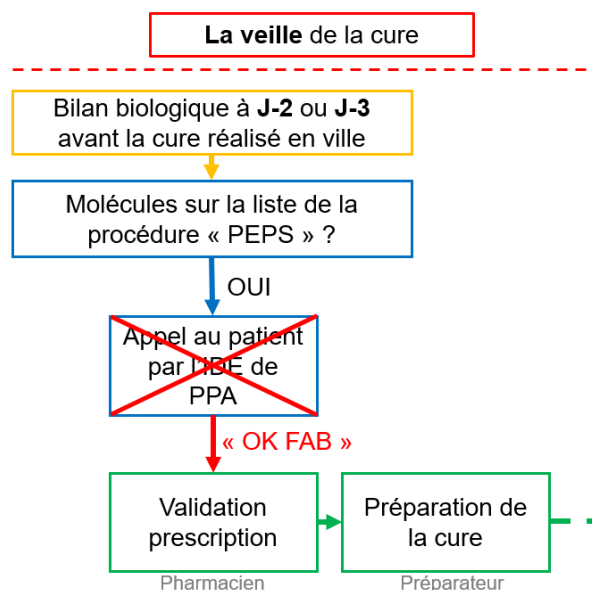


Figure 6 : Différence entre le circuit standard des PPA réalisées à l'ICL et la procédure « PEPS »

La procédure anticipée, avec les PPA et la PEPS, permet une optimisation de l'activité de préparation des chimiothérapies mais aussi de la capacité d'accueil et de l'occupation des fauteuils en HDJ en supprimant le temps d'attente nécessaire à la réalisation des préparations.

2. Notion de « dose banding » et doses arrondies

La notion de « Dose Banding » est apparue au Royaume-Uni en 1998 et est décrite à l'époque par Baker et son équipe dans l'Hôpital de Birmingham. L'objectif de cette standardisation était initialement de proposer une dose unique par intervalles de surfaces corporelles définis, la dose calculée ne dépassant pas plus ou moins 5% de la dose calculée théorique avec la surface corporelle (27,28).

En 2000, la définition du « dose banding » a été affinée par l'équipe de Plumridge et Sewell. Ils proposent que les doses de chimiothérapies soient calculées sur la surface corporelle du patient et soient ensuite adaptées à une plage de doses prédéfinies (29). Le prescripteur peut ainsi calculer la dose théorique à administrer à son patient en fonction de sa surface corporelle et voir ensuite à quelle bande cette dose appartient. La dose standardisée se trouve être la dose au milieu de chaque bande comme montré sur le schéma ci-dessous (Cf. figure 7), la variation entre les deux doses n'excédant pas 5%. Plumridge et Sewell insistent également sur la nécessité d'une stabilité chimique, physique et microbiologique dans l'utilisation de ce procédé de fabrication (28).

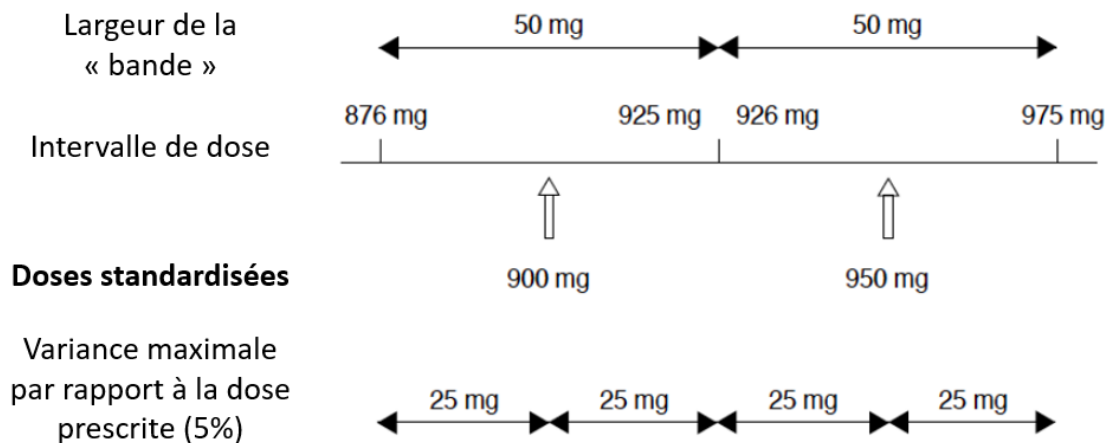


Figure 7: Schéma d'élaboration des plages de doses, selon Plumridge et Sewell (28)

Par exemple, si un médecin calcule une dose de 938 mg pour son patient, en se fiant à ce schéma, celui-ci prescrira une dose de 950 mg pour suivre la standardisation.

Le « dose banding » a démontré de nombreux intérêts (2):

- Des chimiothérapies préparées en avance par série (= préparations hospitalières)
- Une limitation du gaspillage en produits et une réduction des coûts
- Une diminution du temps d'attente pour les patients et augmentation du nombre des patients traités en une journée. Une étude de 2014 réalisée à Clermont Ferrand compare le temps de dispensation entre les différents modes de production des chimiothérapies. Il est montré un gain de temps plus favorable pour les préparations anticipées mais une meilleure organisation avec les doses standardisées (30)
- Une diminution du stress des PPH en production et du risque d'erreurs de fabrication (erreur de solvant, de molécules, etc...) et de contamination croisée entre deux molécules.
- Un lissage des pics d'activité en optimisant l'activité de production en comblant les périodes creuses dans l'activité
- Une diminution du stress du patient et de l'équipe soignante par réception immédiate des préparations après l'arrivée du patient

Le « dose banding » a quelques limites. En effet, certaines préparations ne sont pas adaptées à cette méthode de fabrication comme les chimiothérapies pédiatriques ou encore les préparations destinées aux patients obèses ou au contraire cachexiques. De plus, les essais cliniques, les nouvelles spécialités ou les produits dont les données de stabilité ne sont pas encore bien établies, ne peuvent pas être standardisés (2,31).

Les préparations réalisées en « dose banding » sont assimilées à des préparations hospitalières. L'ICL ne possède pas d'autorisation pour cette activité optionnelle. L'équipe pharmaceutique a donc choisi d'adapter le concept de doses standards en proposant la prescription de doses arrondies. Ainsi, la dose calculée théorique pour le patient est arrondie à la hausse ou la baisse (moins de 5% de variation) vers une dose prédéterminée standard. Les pharmaciens de l'ICL ont proposé une échelle d'aide à la prescription de ces doses aux médecins (Cf. Figure 8).



En rouge l'arrondi dépasse le seuil de 5%

Figure 8 : Echelle d'aide à la prescription de doses standardisées de l'ICL.

L'arrondi de la dose fait l'objet d'un consentement entre le prescripteur et le pharmacien. Cette standardisation adaptée des doses permet de faciliter la préparation (doses arrondies, facilité à prélever), diminuer le temps d'attente des patients, d'éviter le gaspillage de produit et de réduire ainsi les coûts. Une problématique subsiste, le logiciel de prescription ne permet pas d'arrondir les doses de manière automatisée, et reste dépendant du médecin.

Malgré ces leviers organisationnels déjà mis en œuvre et qui ont prouvé leurs impacts positifs sur le flux de préparation et l'organisation de l'HDJ, l'équipe pharmaceutique envisage d'avoir recours à des solutions permettant l'automatisation de la préparation afin de faire face à l'activité croissante de l'UCPC.

III. Avancée technologique dans la préparation des chimiothérapies : la robotisation de la production

A. Généralités sur les automates

Depuis le début des années 90, l'automatisation dans les PUI augmente. Elle peut être définie comme la réalisation et le contrôle de manœuvres techniques réalisées par une machine sans intervention humaine (32). Avec tous les progrès technologiques des dernières années, le pharmacien se retrouve dans un environnement en pleine évolution. Il est responsable de ces nouveaux dispositifs apparus sur le marché, destinés à consolider la sécurité et renforcer la qualité de la prise en charge des patients en informatisant les informations (2,33).

Le pharmacien doit envisager la possibilité de la mise en place d'automates pour répondre à la hausse du nombre de préparations et être en adéquation avec les recommandations de la SFPO sur le temps de mise à disposition des poches de cytotoxiques aux patients « une heure après le feu vert médical » (2,34,35). Ces technologies ont de nombreux avantages comme la diminution du risque d'erreur au cours de la production et donc la sécurisation du circuit du médicament, l'augmentation de la qualité tout en diminuant le temps de fabrication et l'amélioration des pratiques et du confort des manipulateurs (34,36). Ces automates permettent également de répondre aux contraintes économiques de réduction du personnel (2,32,33,37,38). Mais elles présentent également des inconvénients, dont un principal : le coût très élevé à l'achat de ces automates de production.

B. Les semi-automates : les prémices de la robotisation

Les premiers semi-automates ont été développés pour les séries de reconstitution de flacons et de mélanges de différentes solutions injectables, surtout dans le domaine des nutrition parentérales (2).

1. Pompes volumétriques

Ce type de pompe est constitué de « pousses seringues » motorisés. Ils permettent le remplissage simultané de plusieurs poches. Il existe différents modèles dont la pompe Diana® de ICU Médical (Cf. Figure 9). Elle est utilisable sous hotte à flux laminaire ou isolateur et permet le contrôle le processus de préparation de médicaments injectables.



Figure 9 : Illustration de la pompe Diana®

Cette pompe est constituée d'un canal qui permet le transfert de faible volume, l'injection de produit dans un contenant et un second canal qui réalise les transferts de grands volumes, le retrait et l'injection de solvant, la reconstitution de poudres et la préparation de série de flacons par lot (39,40).

2. Pompes péristaltiques

Ce sont également des pompes volumétriques mais qui ont un mécanisme différent, qui nécessite un paramétrage particulier. La tête de pompe contient des galets qui permettent l'aspiration du produit. En effet, ils vont écraser la tubulure par rotation, ce qui va entraîner une dépression derrière le point d'écrasement, lorsqu'elle va reprendre sa forme initiale. La rotation

physique va également pousser la solution vers la sortie de la tubulure. L'avantage par rapport aux pompes volumétriques se note sur le fait que le mélange n'est en contact qu'avec la tubulure. Ces semi-automates sont préconisés pour la réalisation d'une poche mère ainsi que sa répartition en poches filles.

Pour exemple, la maternité du CHU de Nancy est dotée d'une pompe péristaltique Baxter MM12® (Cf. Figure 10), dans le cadre des préparations de nutriments parentéraux des services de soins intensifs et réanimations néonatales (41). Ce type de semi-automate a démontré à plusieurs reprises, dans différents établissements, un gain de temps considérable pour la production des poches de nutrition parentérale. Le temps de fabrication entre procédé semi-automatique versus procédé manuel est diminué d'environ 60% avec un temps de fabrication de 6 heures en manuel pour 10 poches contre 2 heures et 30 minutes avec le semi-automate MM12 (42–44).



Figure 10 : Illustration : Baxter MM12®.

3. Utiles, mais limités...

Ces semi-automates sont d'une précieuse aide pour les PPH lors des préparations, mais ils restent dépendants de l'humain dans leur fonctionnement. Une formation du personnel est donc nécessaire afin d'apprendre à programmer l'automate et de veiller à une bonne utilisation de l'appareil. Ces équipements nécessitent des qualifications et des maintenances régulières, représentant également un coût non négligeable, tout en restant chronophage pour l'humain (2).

C. Automates disponibles sur le marché en France

Un état des lieux des automates disponibles sur le sol français a été réalisé.

1. PharmaHelp® de Fresenius Kabi

Versions : Il en existe deux différentes :

- L'automate peut être installé sous une hotte à flux laminaire (ZAC extérieure de Classe C (Cf. Annexe 1 et 2)).
- L'automate identique à la version hotte est intégré dans un isolateur de la marque EuroBio Concept® (ZAC extérieure de Classe D).

Décontamination :

- Hotte : spray alcoolique
- Isolateur : Peroxyde d'hydrogène

Conception de l'automate : Que ce soit la version hotte ou isolateur, la partie automatisée du robot PharmaHelp® se présente de la même façon (Cf. Figure 11).



Figure 11 : Système robotique de préparation d'injectables Pharmahelp® sous forme de hotte à droite et à l'intérieur de l'isolateur à gauche.

La manipulation est réalisée par une tête automatique qui bouge de façon linéaire afin de prélever dans les flacons de produits et d'injecter ensuite dans le contenant final. Il est possible de suspendre jusqu'à 16 poches sur un rail, têtes à l'envers.

Processus de fabrication : Il est divisé en trois étapes :

- Pre-processing : le pharmacien va tout d'abord valider les prescriptions dans le logiciel de prescription Chimio®. Les prescriptions sont envoyées dans le logiciel de l'automate qui va calculer de manière automatique tout le matériel nécessaire pour la fabrication. Il va donc créer une « picking-list » pour le PPH. Il va charger manuellement les produits et contenants dans l'automate après avoir rentré les numéros de lots et dates de péremption des différents éléments.
- Processing : Préparation et enregistrement des préparations par des puces radios-identifiées.
- Post-processing : Le PPH va décharger toutes les préparations effectuées et va imprimer les étiquettes finales

Type de contenants : il peut produire uniquement des poches de 50 mL à 1 000 mL.

Contrôle de production : Avant, pendant ou après le processing, plusieurs contrôles sont mis en place, par contrôle vidéo avec une reconnaissance de l'étiquette du flacon et du code barre de la poche, gravimétrique et RFID (puces de radio-identification). Concernant le nettoyage, il est réalisé quotidiennement de façon manuelle.

Rendement : l'automate est capable de produire 20 à 25 préparations par heure en comptant toutes les étapes du processus de fabrication et 60 à 90 fabrications par jour.

Production et performance en réel : Une évaluation de performance a été réalisée en 2015 dans la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève. Pour tous les volumes étudiés de 0,5 à 250 mL, tous les remplissages étaient justes (97-103%). Le remplissage était fidèle dès 1 mL ($\pm 10\%$) et l'était de plus en plus avec l'augmentation de volume (3 mL à $\pm 5\%$ et 100 mL à $\pm 3\%$). Il était répétable et reproductible quel que soit la position de remplissage ($p > 0,05$), le jour de remplissage ($p > 0,05$), le volume de la seringue ($p > 0,05$) et le mode de fabrication ($p > 0,05$). La production durait en moyenne 45 ± 12 minutes pour un total de 10 poches (30% du temps était dédié aux étapes manuelles dont 6% réservée aux contrôles). La publication démontre la potentielle augmentation de productivité de l'automate tout en garantissant une sécurité du personnel lors de la fabrication, mais met également en évidence de nombreuses tâches manuelles, qui peuvent s'avérer contraignantes (45).

En Allemagne à Heidelberg, le dispositif PharmaHelp® a été mis en place en 2013. L'équipe allemande de recherche en est venue aux mêmes conclusions que l'équipe française. En effet, l'automate avait une productivité moyenne de 22,5 préparations en une heure avec 13 préparations par cycle (une trentaine de minutes), sans compter les étapes manuelles réalisées par un PPH (estimées à 76 minutes par cycle de production), réalisables pendant le cycle de production. Les tests de conformité de poids sur 246 poches ont montré 99,19% de conformité avec une déviation $< 5\%$ (46).

En France : L'Oncopole de Toulouse utilise l'automate Pharmahelp® sous forme de hotte de manière quotidienne depuis 2014.

2. Kiro Oncology® de Kiro Grifols ou Carelide

Versions : L'automate Kiro Oncology® est placé dans une hotte à flux d'air laminaire (ZAC extérieure de Classe C (Cf. Annexe 1 et 2)). Une version sous isolateur est en cours de développement et existe sous forme de prototype (ZAC extérieure de Classe D).

Décontamination :

- Hotte : spray alcoolique
- Isolateur : Peroxyde d'hydrogène

Conception de l'automate : L'automate est divisé en 4 zones comme montré sur l'image ci-dessous (Cf. Figure 12). Il peut être placé dans un isolateur (Cf. Figure 13)



Figure 12 : Zones délimitées de l'automate Kiro Oncology® placé sous une hotte

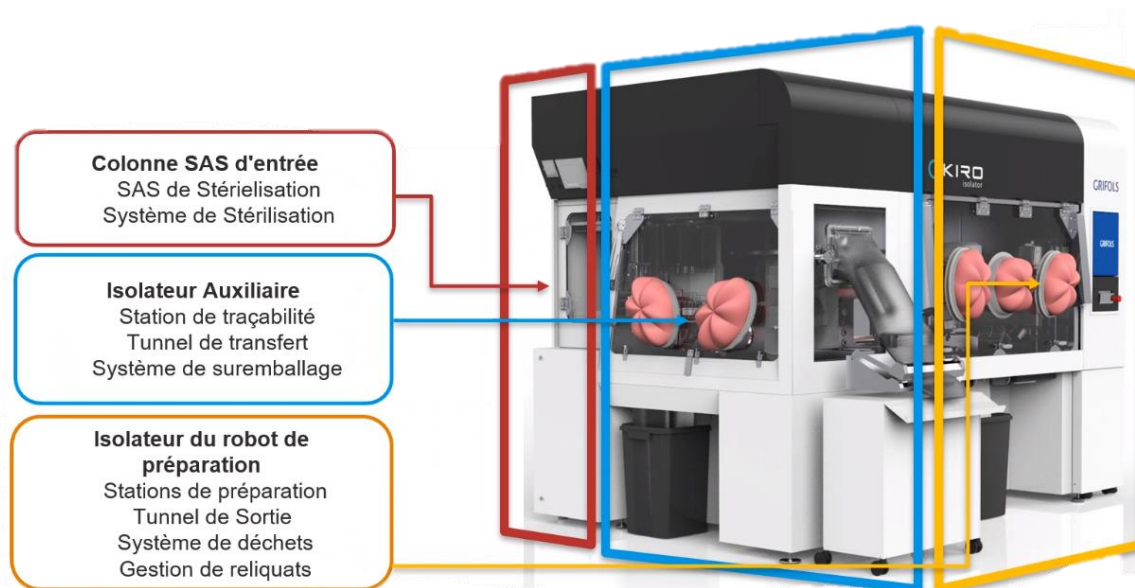


Figure 13 : Détail de l'isolateur Kiro, sous lequel est placé l'automate de production

La zone utilisateur est la première zone tout à droite de l'automate. Elle est équipée d'un écran tactile, d'un dispositif gravimétrique, un lecteur de codes-barres pour identifier le produit et deux imprimantes d'étiquettes (petits et grand formats).

La seconde zone est réservée à la préparation (Cf. Figure 14). Elle comporte deux bras robotiques. Le premier sert à la reconstitution des produits en poudre, aidé par deux pompes péristaltiques et le second à prélever le volume de cytotoxique nécessaire et à injecter dans un contenant. Un carrousel accueillant au maximum 12 flacons cytotoxiques se trouve au centre de l'automate, sous la hotte. A gauche, il y a la zone de préparation pour un maximum de 8 dispositifs finaux. Le porte-seringue, situé en dessous, peut être équipé de maximum 8 seringues (de 1 à 50mL) qui serviront à prélever les volumes et les injecter à l'aide du second bras. Il y a également un support permettant l'accueil de maximum 10 flacons partiellement utilisés (reliquats). A droite la zone de contrôle.

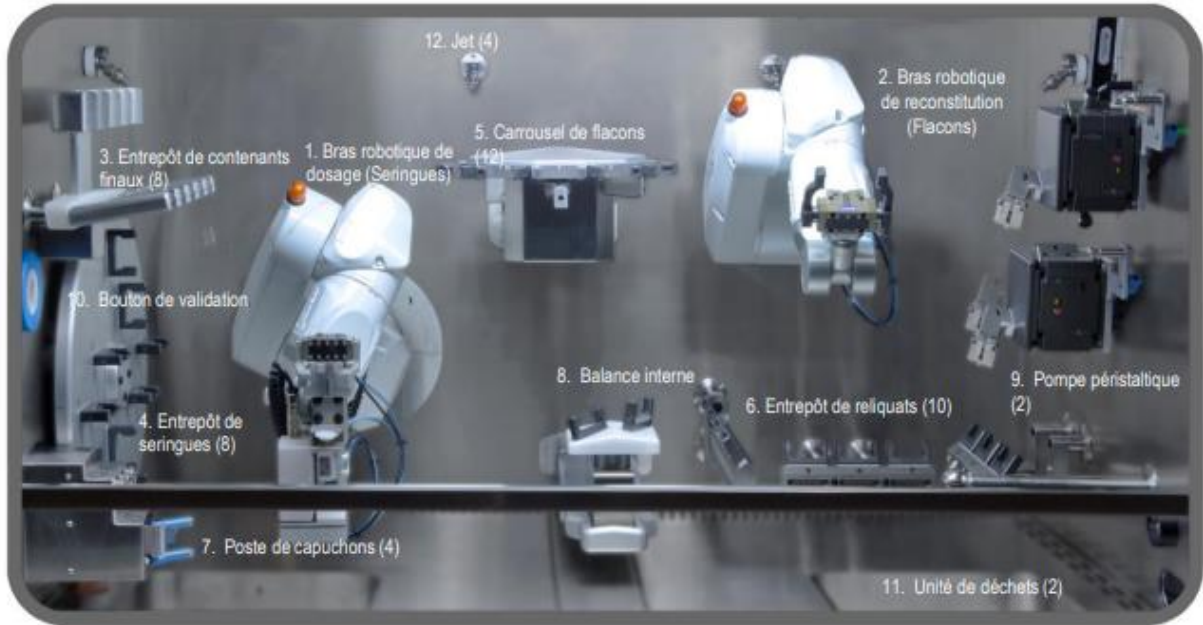


Figure 14 : Aire de préparation du Kiro Oncology®

Au-dessus de l'automate, se trouve la zone de traitement de l'air. Des filtres d'évacuation HEPA (High-Efficiency Particulate Air) permettent une protection optimale de l'environnement et des utilisateurs.

Enfin, le dernier secteur est la zone des déchets. Deux unités d'élimination fermées sont équipées de filtres afin de prévenir l'exposition du manipulateur.

Processus de fabrication :

- Réception de la prescription via le logiciel.
- Préparation du matériel (phase de « picking » correspondant à la cueillette plus l'étape de chargement de l'automate) nécessaire. Cette étape ne peut pas être réalisée en même temps que la production dans la version hotte, mais peut l'être dans la version isolateur.
- Reconnaissance des flacons de cytotoxiques.
- Reconstitution des produits, si nécessaire.
- Prélèvement dans une seringue de la quantité nécessaire. Puis, contrôle gravimétrique.
- Injection dans le contenant final.
- Validation finale par le PPH et impression de l'étiquette de la préparation, collée par le manipulateur.

Lors de la production, un numéro d'ordonnancier est attribué à chaque préparation qui correspond également à l'emplacement du flacon, de la seringue et du dispositif final sous la hotte. Le code barre des produits permet la traçabilité des numéros de lots et des dates de péremption.

Type de contenants : L'automate est capable de produire des poches, diffuseurs, seringues et cassettes.

Contrôle de production : Un dispositif gravimétrique pèse les dispositifs pendant le processus de fabrication. Deux caméras permettent l'identification des flacons et seringues. Les flacons sont à nouveau identifiés à l'aide d'un lecteur de code-barres (double vérification).

Rendement : Selon les données fournies par le fournisseur, l'automate est capable de réaliser 12 préparations maximum par heure.

Production et performance en réel : Une étude parisienne a montré que pour les poches et les seringues, les volumes, des 1mL, sont répétables et fidèles (Coefficient de variation inférieur à 5%) que la solution soit aqueuse ou moussante. L'exactitude de remplissage est meilleure à partir de 10 mL (3%) par rapport aux volumes compris entre 1 et 5 mL (10%) (47).

En France : Cet automate est très présent aux Etats-Unis avec 5 automates déjà en place et 7 nouvelles installations planifiées. A l'heure actuelle, la version sous isolateur est en cours de test à l'Institut Curie à Paris.

3. APOTECACHemo® de Loccioni

Version : L'automate APOTECACHemo® est placé sous une hotte à flux d'air laminaire visible sur l'image ci-après (Cf. Figure 15). L'automate doit être placé dans une ZAC de classe C (Cf. Annexe 1 et 2). Lors de notre rencontre en visio-conférence avec le fournisseur, ce dernier a évoqué la possibilité d'apporter des modifications à l'automate pour pouvoir le placer en classe D.



Figure 15 : Automate APOTECACHemo®

Conception de l'automate : l'appareil APOTECACHemo® est constitué d'une armoire principale subdivisée en 6 zones détaillées sur la Figure 16 :

- Chargement (1) : le manipulateur va pouvoir charger le magasin rotatif automatique. Cette étape peut être réalisée parallèlement à la production.
- Magasin (2) rotatif de 9 emplacements indépendants contenant chacun 3 flacons de cytotoxiques, 3 seringues et 1 emplacement pour le dispositif final (poche, diffuseur ou seringue, pas de cassette).
- Préparation (3) : elle est réalisée par un unique bras robotisé.
- Tableau électrique (4)
- Filtre principal (5)
- Déchet de processus (6) où tous les déchets de fabrication sont jetés.

Mais, il comprend également un système de traitement d'air (7) formé lui-même de différents dispositifs (filtres HEPA, tubes, ventilateurs, panneaux de couvertures, etc...).

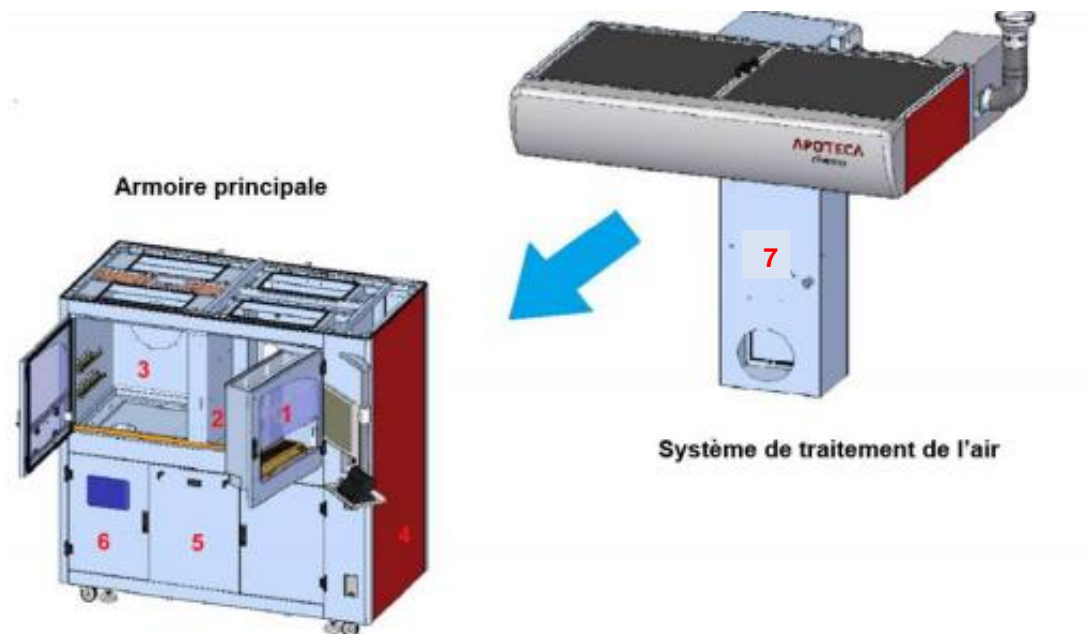


Figure 16 : Détails schématiques de l'armoire principale et du système de traitement d'air de l'APOTECAchemo®

Processus de fabrication :

- Le PPH va scanner le code de la poche et charger le flacon qui va être reconnu par la machine.
- Le bras robotique va prendre la poche puis va directement la peser.
- Le robot va entreposer la poche, pour aller aspirer le volume de cytotoxique du flacon vers la seringue.
- Un contrôle gravimétrique du flacon est également réalisé avant et après la manipulation de celui-ci.
- Le produit est par la suite injecté dans le dispositif final, puis il est pesé pour un nouveau contrôle gravimétrique.
- Une étiquette est enfin imprimée puis collée sur le contenant final avec toutes les données d'identification nécessaires.
- Une procédure manuelle de nettoyage est finalement réalisée chaque jour.

L'automate va attribuer un code barre à chaque préparation, assurant la traçabilité du produit. Il permet également de tracer les numéros de lots et dates de péremption des produits cytotoxiques utilisés pour la fabrication.

Loccioni propose un programme de gestion de l'ensemble du flux de production : APOTECAManager®. Il permet de planifier la production. Il peut être interfacé avec énormément de logiciels de prescription dont DxCare® et Chimio®.

Rendement : le fournisseur estime une production d'environ 12 à 20 préparations en une heure, en prenant compte que le temps de préparation peut être allongé dans le cas de produits en poudre à reconstituer, étant lui-même dépendant du médicament (cyclophosphamide par exemple).

Production et performance en réel : les avantages et inconvénients de la mise en place de cet automate ont été décrits dans de nombreux articles.

Une étude américaine de 2013 a réalisé un examen de performance du robot sur une période de 13 mois. Le paramétrage de l'automate a pris 10 mois dans cet établissement en raison de la planification logistique, de l'installation, de l'étalonnage, de la formation du personnel, interfaçage avec le logiciel de prescription, etc... De plus, de nombreux problèmes ont été rencontrés lors de cette mise en place : mauvais contrôles gravimétriques, erreurs de reconnaissance des flacons, difficulté dans l'interfaçage du logiciel, erreurs humaines pendant le chargement et déchargement, formation très longue pour la prise en main d'un tel équipement, etc... Malgré ces différentes difficultés rencontrées au cours de la mise en place, l'automate a été utilisé pour préparer 7 384 doses de médicaments dont seulement 85 (1,2%) qui n'avaient pas à la précision de dosage souhaitée (inférieure à 4 %) (48).

Dans un établissement espagnol, en 2015, l'espace de la pièce a dû être adapté pour accueillir l'automate. L'automate a pu réaliser 11 865 préparations (223 en phase test et 11 642 pendant la période d'utilisation) sur 31 mois, représentant 40% de la production initiale de l'hôpital. Seulement, 348 préparations n'ont pas été achevées en raison d'incidents de traitement (49).

En France, Gustave Roussy a montré la productivité des automates avec 3 655 préparations en 3 mois sur 20 molécules. Depuis avril 2018, l'automate produit 80 à 100 préparations tous les jours avec une productivité de 15 préparations par heure et un taux d'erreur inférieur à 1,5%. Il est également montré une amélioration générale de l'organisation de la pharmacie avec l'hôpital de jour et un soulagement des PPH en terme de pénibilité des tâches de travail (50).

Une autre étude italienne de 2013 montre un réel gain financier grâce à la robotisation de la production des chimiothérapies avec l'APOTECAchemo®. En effet, elle met en évidence une économie de 90 000 euros par an sur 3 molécules : bevacizumab, cetuximab et trastuzumab. Cette économie peut être expliquée grâce à la gestion des reliquats par l'automate et par la diminution de nombre d'erreurs lié à l'humain (51).

Concernant les contaminations environnementales, différentes études montrent que les préparations réalisées par l'automate présentent moins de contamination (52,53).

En France : L'établissement Gustave Roussy à Paris a installé le 3^e automate APOTECAchemo® en juin 2021. Plus récemment, en mars 2022, le centre Eugène Marquis à Rennes, s'est équipé du même automate.

4. STATION ONCO® de Omnicell

Version : L'automate IV Station Onco® d'Omnicell est placé sous une hotte sous flux laminaire (Cf. Figure 17). Ce robot doit être placé dans une ZAC de classe C (Cf. Annexe 1 et 2).



Figure 17 : L'automate IV Station Onco® d'Omnicell

Décontamination : non précisé.

Conception : le robot IV Station Onco® n'est pas destiné uniquement à la production de chimiothérapie. Sur le site internet du robot, on ne trouve pas énormément d'information et les fournisseurs n'ont pas communiqué sur leur automate.

Il est constitué d'un bras robot rapide et pouvant réaliser plusieurs doses en parallèle. C'est un appareil plutôt petit en comparaison aux autres appareils sur le marché, qui a de nombreux contrôles en cours de préparation, ainsi qu'un étiquetage automatisé. Il est équipé de filtre à air HEPA et d'une chambre à pression négative.

Processus de fabrication : Pas de détail sur le processus de fabrication. Peu d'informations trouvées sur le site internet et fournisseur resté muet à nos appels et mail.

Type de contenant : Seringue, poche, pas de diffuseur.

Contrôle de production : Nombreux contrôles de préparation (reconnaissance optique avancée, codes-barres, gravimétrie)

Rendement : non précisé.

Production et performance en réel : Une étude menée en 2020, aux Etats-Unis par Milibari L. *et al*, montre un taux de réussite à 95% des préparations. Des défaillances dans l'utilisation de l'appareil (matériel, logiciel) et des problèmes d'approvisionnement en diluant ont été mis en évidence (54).

En France : A notre connaissance, cet automate n'est pas encore installé dans une UCPC en France.

5. RIVA® de AXrIUM

Version : l'automate RIVA® est présenté comme un mixte entre isolateur et hotte en termes de gestion de pression, à flux d'air à balayage unidirectionnel (Cf. Figure 18). C'est une machine hermétiquement isolée de l'environnement dans laquelle circule un flux d'air laminaire unidirectionnel. Cet automate doit être placé dans une ZAC de classe C (Cf. Annexe 1 et 2).



Figure 18 : Robot RIVA® de AXrIUM.

Décontamination : UV haute intensité et ventilation 40m³/min au site de ponction

Conception : L'appareil est divisé en 4 sections comme illustré sur la figure 19.

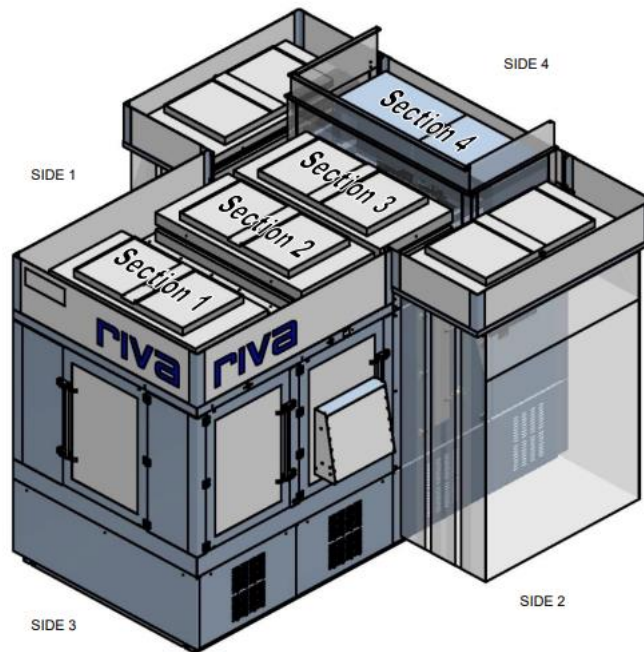


Figure 19 : Configuration générale des sections de l'automate RIVA® d'ARxIUM

- Section 1 : compartiment des imprimantes, permettant la restitution d'un produit fini étiqueté.
- Section 2 : Compartiment technique, comportant les différentes voies de destruction (poubelles)
- Section 3 : Enceinte de préparation où les mélanges de préparations sont réalisés. L'automate est composé d'un bras robotique autonome (Cf. Figure 20).
- Section 4 : Compartiment de chargement, à l'intérieur duquel se trouve deux carrousels portant chacun douze emplacements permettant une capacité de charge importante.



Figure 20 : Photographies de l'intérieur de l'automate.

Processus de fabrication :

- Préparation d'une file de production (interface avec Chimio)
- Chargement de l'automate
- Validation de tous les composants avec reconnaissance automatique
- Préparation des poches/seringues
- Etiquetage automatique après vérification

Type de contenants : Possibilité de réaliser poches, seringues mais pas de diffuseurs.

Contrôle de production : L'automate utilise différents modes de contrôle : Data matrix, Code-barres, Gravimétrie (avant après), Laser

Rendement : le rendement peut atteindre 15 préparations à l'heure en fonction du type de préparation à réaliser. En doses standard, elle peut fabriquer 20 à 25 préparations par heure et jusqu'à 55 préparations en une heure pour des préparations en seringues réalisées à partir d'une poche intermédiaire (55).

Production et performance en réel : Un travail de thèse a étudié la faisabilité de l'implantation de cet automate au CHU de Lille (56). L'objectif premier de cet automate est d'augmenter la productivité des poches de chimiothérapies d'ici 2024, mais également de sécuriser le plus possible la fabrication de ces produits à risques. Ils relèvent cinq atouts importants à cet automate :

- Une capacité importante de chargement (jusqu'à une centaine de composants)
- Tous les composants sont reconnus par la machine, sans aide humaine extérieure.
- L'air est renouvelé 600 fois par heure grâce à une ventilation puissante
- L'appareil est capable d'amener les composants primaires à un produit fini et étiqueté avec des codes-barres spécifiques à cet unique produit ainsi que les informations basiques et nécessaires pour la traçabilité. La RIVA® est le seul robot à inclure l'étiquetage des poches dans le processus de fabrication sans intervention d'un manipulateur.
- Les différents systèmes mis en place pour assurer une haute précision des doses (57).

A ce jour, 11 millions de doses, comprenant des préparations injectables stériles et des chimiothérapies, ont été préparées par la RIVA® dans le monde. Aucune erreur n'a été déclarée à ce jour (57).

En France : Cet automate est implanté à Lille en France depuis 2021. Il est également utilisé aux USA pour la préparation de produits injectables stériles et au Canada pour les cytotoxiques.

6. Pharmoduct® de Comecer

Versions : L'appareil Pharmoduct® de Comecer est un automate présenté sous une hotte à flux laminaire. Il doit être placé dans un environnement de classe C (Cf. Annexe 1 et 2).

Décontamination : À l'ozone haut de gamme

Conception : La figure 21 détaille l'intérieur de l'automate et la figure 22 montre la zone de préparation.



- (1) : Système de nettoyage automatique à l'ozone
- (2) : Pression négative
- (3) : Ecran tactile depuis lequel le manipulateur peut commander l'appareil
- (4) : Imprimante à transfert thermique réservée à l'étiquetage du produit fini

- (5) : Système d'identification des codes-barres pour les kits de diluants
- (6) : Système d'identification avec une balance intégrée pour les kits de consommables
- (7) : Carrousel rotatif supérieur réservé aux flacons de cytotoxiques (jusqu'à 15 flacons), au haut à gauche sur la figure 22.
- (8) : Système de lecture et reconnaissance des étiquettes des flacons
- (9) : Balance gravimétrique pour sachets multidoses
- (10) : Pompes péristaltiques servant au transfert de liquide
- (11) : Carrousel rotatif inférieur réservé aux produits finis, en bas au milieu sur la figure 21.
- (12) : Zone de déchets séparée avec thermoscellage des sachets



Figure 22 : Zone de préparation de l'automate Pharmoduct®

Processus de fabrication : 2 Etapes :

- Création d'une poche mère multidoses
 - o Lancement d'une campagne de préparation via l'écran tactile.
 - o Chargement du carrousel (même molécule, même concentration, même fabricant)
 - o Reconnaissance des produits (1^{er} contrôle)
 - o Vidage de tous les flacons puis injection dans la poche mère
- Préparations des poches filles finales
 - o Chargement du carrousel inférieur
 - o Lancement de la campagne de préparation finale : jusqu'à 14 préparations
 - o Etiquetage de chaque préparation, associée informatiquement à une prescription (55).

Type de contenants : Seringue, poches, diffuseurs, cassettes.

Contrôle de production : Code-barres, RFID

Rendement : l'automate serait en mesure de produire 14 préparations par campagne soit un total de 35 préparations par heure au maximum. En moyenne, il atteint une productivité de 20 préparations à l'heure (55).

Production et performance en réel : le robot Pharmoduct® est l'automate de préparation du CHU de Poitiers depuis décembre 2019. Il a été montré, qu'au quotidien, l'automate est capable de produire 11 préparations par heure, augmentant ainsi la capacité de production de l'UCPC et répondant à la hausse de la demande de fabrication d'anticancéreux. Le travail des PPH est plus sécurisé avec un environnement confiné et simple d'utilisation (58). En revanche, un surcoût total a été évalué à 47 280 euros par mois dont 98% causés par 5 anticorps (Nivolumab, Rituximab, Pembrolizumab, Bevacizumab et Trastuzumab). Il a été décidé que ces 5 molécules les plus coûteuses seront fabriqués manuellement pour limiter les pertes de produits lors de la préparation, afin d'éviter ce surcoût (59).

En France : L'appareil Pharmoduct® est présent dans l'UCPC du CHU de Poitiers depuis fin 2019.

7. Intelligent Compounding System® ou ICS® de Steriline

Versions : Cet automate existe sous forme d'isolateur (Cf. Figure 23). Peut être installé dans un environnement de classe D (Cf. Annexe 1 et 2).



Figure 23 : Automate ICS® de Steriline

Décontamination : Vaporisation de peroxyde d'hydrogène

Conception : Deux bras robotiques totalement automatisés permettent la fabrication des préparations.

Processus de fabrication : L'appareil ICS® comprend un système automatisé de pointe permettant de réaliser plusieurs tâches sans intervention humaine :

- Stérilisation des produits avec du peroxyde d'hydrogène avant la préparation
- Calcul des conversions poids/volumes à l'aide d'une base de données des densités des produits et de la concentration
- Reconstitution des produits en poudre
- Dilution des médicaments liquides
- Retrait l'excédent de liquide
- Injection des doses dans des contenants vides
- Gestion des déchets pendant la fabrication

Type de contenants : Poches, seringues, pas de diffuseur.

Contrôle de production : Tous les produits sont identifiés grâce à une combinaison de système (vidéo, lecteur code-barres, technologie RFID), garantissant également une traçabilité tout le long du processus de fabrication. Il comprend un système de bio-décontamination par peroxyde d'hydrogène.

Rendement : non communiqué.

Production et performance en réel : Aucune donnée n'a été trouvée.

En France : Cet automate a été mis en place à l'institut de cancérologie de Montpellier.

D. Avantages et inconvénients

1. Sécurisation et diminution du nombre d'erreur

Le marché des automates de production s'ouvre au domaine des préparations de cytotoxiques au regard d'une demande toujours plus exigeante de qualité de la part des institutions. La qualité des préparations réalisées va de paire avec la sécurisation du circuit de ces mêmes préparations (2). L'automatisation permettrait d'éviter les erreurs tout en améliorant leur détection par l'automate (32). Ces erreurs sont considérées comme répandues et coûteuses (certaines molécules chères, temps PPH perdu), mais évitables avec la mise en place de ces nouvelles technologies (37). En effet, l'automate est généralement interfacé avec le logiciel de prescription ce qui permet d'éviter les retranscriptions des ordonnances et les interprétations humaines, sources d'erreurs. Il permet de limiter toutes les erreurs liées aux confusions entre les formes pharmaceutiques, les dosages (mg, µg...), en répondant également aux exigences de traçabilité grâce au système informatique (32).

Une étude réalisée par Cornet *et al.* en 2021, montre que le créneau horaire de la fabrication (pic de production et charge de travail), la disposition des salles blanches et certains techniciens augmentent le risque d'erreur (60). Ces erreurs peuvent être aisément évitées par des automates de production tout en faisant face à l'augmentation toujours plus importante de la fabrication de chimiothérapies, en diminuant le temps de préparation et en améliorant les conditions de travail des PPH (2).

Aux Etats-Unis, il a été observé une incidence d'erreurs de préparations allant de 2 à 4% pour les préparations cytotoxiques fabriquées de manière manuelle (13). Dans la littérature, ces chiffres sont confirmés à plusieurs reprises avec des pourcentages qui vont jusqu'à 4% d'erreurs (61–63).

La majorité des automates alertent le pharmacien lorsqu'une étape ne s'est pas déroulée correctement et rejettent directement la poche. En effet, l'automatisation évite des erreurs sur les volumes prélevés ou ajoutés, améliore la sécurité microbiologique et le rendement de production par rapport à la préparation manuelle (64,65). Pour le robot RIVA®, de chez AXrIUM, les données du laboratoire ainsi qu'une étude à Lille a montré un taux d'erreur inférieur à 1% (56). L'institut Gustave Roussy a aussi montré un taux d'échecs de préparations inférieur à 1.5% avec l' automate APOTECACHemo® de Luccioni (50).

2. Augmentation du rendement de production

L'amélioration de la productivité est la volonté majeure de beaucoup de PUI. La fabrication des préparations en « lots » est un levier pour augmenter la productivité. Ce processus de fabrication est l'origine même du développement de l'automatisation (2,66). Le processus reposant sur des PPH qui réalisent les poches une à une est beaucoup plus lent qu'une réalisation de « lots » de poches injectables. En effet, un lot de préparation est produit à base d'une poche mère répartie en différentes poches filles. L'automatisation de cette procédure permettrait un gain de temps important par rapport à la pratique manuelle (2,40,67). Plusieurs études ont pu montrer que l'automatisation permet une augmentation du rendement de fabrication.

En 2015, les hôpitaux universitaires de Genève ont réalisé une évaluation des performances d'un automate (PharmaHelp®) dans le cadre de la production des chimiothérapies. Le choix de l'automatisation s'est fait dans un contexte d'augmentation de demande de production des cytotoxiques sans possibilité de personnel supplémentaire. Cette étude montre une optimisation de la productivité grâce aux étapes automatisées (68). En 2018, une nouvelle étude est réalisée avec le robot PharmaHelp® révèle également que l'automate permet de palier à l'augmentation de 27% de l'activité, tout en offrant une sécurité optimale aux PPH et aux patients. Associé à la standardisation des doses ou « Dose-banding », ce processus de fabrication permet d'anticiper les demandes de cytotoxiques et lisser la production afin de limiter les pics trop importants d'activité et mieux répartir la charge de travail au sein de l'UCPC. Toutefois, pour de faibles volumes à injecter de 2 à 5mL, l'automate est moins précis (écart > 10%) que pour les volumes supérieurs à 5 mL (écart < 1%) (62).

L'équipe de Gustave Roussy s'est équipée en 2018 d'un robot APOTECACHemo® dans le but d'automatiser partiellement la préparation des chimiothérapies de l'établissement. Il a été montré une productivité moyenne de l'automate de 15 préparations à l'heure avec un taux d'échec inférieur à 1.5%, montrant une optimisation de la production par rapport à l'activité en mode manuel, après une réorganisation de la PUI (50).

3. Prévention des troubles musculosquelettiques

Les troubles musculosquelettiques (TMS) regroupent un ensemble d'affections de l'appareil locomoteur (musculaires, tendineux, nerveux, articulaires), se traduisant par des douleurs et une gêne fonctionnelle. Ce sont des maladies plurifactorielles, mais avec une composante professionnelle. Ces troubles ont un caractère commun : ils résultent d'une inadéquation entre les capacités physiques du corps et les sollicitations ou contraintes auxquels il est exposé. La préparation des chimiothérapies est un processus de fabrication répétitif, souvent à flux tendu, effectué dans un environnement clos et bruyant. Les PPH sont soumis à des contraintes en terme d'ergonomie et de stress au travail (69).

Parmi les principales contraintes, nous pouvons citer les contraintes :

- Posturales. Le travail est réalisé sous hotte ou sous un isolateur par un manipulateur qui reste dans la même posture plusieurs heures par jour.
- Organisationnelles. Le timing de préparation peut parfois être très tendu lors des pics d'activité, avec des sessions de préparations qui peuvent s'avérer très longues.
- Psychiques. A chaque instant de la fabrication, une concentration maximale est demandée au PPH, sur de longues périodes.
- Physiques. Lors de la préparation, les manipulateurs répètent les mêmes gestes, dans des positions contraignantes, responsables de TMS et de fatigue (2).

Depuis 2010, un automate PharmaHelp® a été installé à l'Institut Curie. Une enquête a été menée auprès des PPH qui sont en lien direct avec l'automate. Deux questionnaires ont été distribués : un pour les PPH référents utilisant l'automate (au nombre de 5) et un second pour les non-référents travaillant dans l'unité. Le but de cette étude était de connaître la perception des PPH envers l'automatisation et la nouvelle activité qui en découle. Un total de 60% de PPH interrogés pensent que les conditions de travail sont « un peu » améliorées et 30% les considèrent comme « beaucoup » améliorées. La totalité des manipulateurs sont d'accord pour affirmer que l'automate soulage le travail quotidien et qu'il est maintenant un outil indispensable dans l'unité de production. En revanche, ils ne considèrent pas que l'automate puisse remplacer le PPH. Les tâches de ce dernier sont déplacées. Les manipulateurs se sentent aussi moins fatigués après une journée d'utilisation de l'automate, qu'après une journée de manipulation manuelle. Enfin, pour 75% des référents, l'automatisation est un gage de sécurité par rapport à la fabrication manuelle d'une poche. En effet, des contrôles gravimétriques systématiques ainsi qu'une reconnaissance du produit pendant la fabrication sont très rassurants. Aujourd'hui, cet automate est un élément indispensable à l'équipe de production (70).

Les automates permettent ainsi d'exécuter différentes actions répétitives et fatigantes pour les PPH, leur permettant ainsi de se libérer du temps pour des tâches plus importantes et gratifiantes, de réduire les TMS ainsi que d'améliorer leur qualité de vie au travail (32,33). L'automatisation semble légitime avec une production importante de cytotoxiques dans un établissement afin d'optimiser la fabrication mais aussi augmenter la qualité de vie au travail des PPH.

4. Diminution de la contamination chimique et microbiologique

L'utilisation d'automate permet une diminution des contaminations chimiques par rapport aux procédures manuelles conventionnelles, ainsi qu'une absence de contamination microbiologique.

En 2014, Schierl *et al.* effectue une comparaison entre une procédure manuelle sous flux laminaire et l'utilisation de l'automate APOTECACHemo®. Le taux de détection de contamination chimique avec la procédure manuelle était de 70% contre 15% avec l'automate APOTECACHemo®, avec une nette diminution de contamination des gants et des poches de perfusion. En revanche, une contamination résiduelle a été mesurée sous le dispositif de dosage dans la zone de préparation à l'intérieur de l'automate (52).

Toujours en 2014, une mesure de la contamination environnementale de cyclophosphamide après sa préparation dans un robot Omnicell® (Anciennement CytoCare®) a été réalisée en Belgique. Malgré une contamination des flacons de cyclophosphamide avant leur entrée dans l'automate, le cytotoxique n'a pas été détecté dans des échantillons d'air, ni dans les urines des PPH. Cette étude permet de mettre en évidence une très faible contamination de l'environnement ainsi qu'une absence d'exposition pour les PPH lors de la préparation de la chimiothérapie (71).

En 2019, une équipe parisienne a réalisé une simulation des processus de préparation en utilisant des procédures manuelles (différents opérateurs) et robotiques. De la fluorescéine a été utilisée à la place des flacons de médicaments cytotoxiques. Il est montré que la production automatique permet une réduction importante de la contamination externe des préparations par rapport à une production manuelle (0 emballage contaminé contre 16 en manuelle sur 48 préparations) (72).

Enfin, en 2019, une équipe néerlandaise, en possession de l'automate APOTECACHemo®, a étudié la possible contamination microbiologique des préparations à l'intérieur de l'enceinte et des reliquats lors des répétitions de ponction sur un même flacon.

L'automate était placé dans un environnement de classe C. Trois opérateurs différents ont pu interagir avec l'automate pour lui faire réaliser différentes préparations. Aucune contamination n'a été retrouvée dans les 96 préparations réalisées, la zone de préparation respectant les limites de classe A au niveau des prélèvements de surface et d'air. En revanche, le côté droit de la zone de chargement (plaques de contact et plaques de décantation) répondait aux critères d'une zone de classe B (unités formants colonies de 3 et 1,17 en moyenne). Ils montrent aussi que l'automate peut réutiliser un même flacon à plusieurs reprises sans risque de contamination microbiologique. (73).

Ces différentes études permettent de montrer que l'automatisation permet de minimiser les contaminations chimiques de l'environnement par rapport une procédure manuelle. De plus, une absence de contamination microbiologique de toutes les préparations prélevées permet de s'assurer de l'absence de risque pour le patient.

5. Coûts d'un automate de production

Les avis concernant les coûts de l'automatisation diffèrent en fonction des établissements.

Au centre Hospitalier d'Argenteuil, les procédés automatiques avec le robot Cytocare® (Renommé Omnicell®) et manuels ont été comparés. Il a été montré que l'automate permettait d'augmenter la qualité et la sécurité des préparations, tout en accélérant le processus. Cependant, le coût engendré sur 5 ans était de 1 493 200 euros contre 1 182 600 euros avec un PPH et un isolateur (74).

À l'inverse, une étude italienne montre un réel gain financier avec l'automate APOTECACHemo®. Une économie de 90 000 euros par an a été calculée sur trois molécules de type anticorps. Elle pourrait être expliquée grâce à la gestion des reliquats par l'automate et par la diminution du nombre d'erreur lié à la pratique humaine (51).

À ce jour, il existe peu de publications mentionnant un retour sur investissement précis. Il reste certain que l'achat d'un automate reste un investissement non négligeable mais permettrait d'économiser du temps PPH.

IV. Etude de faisabilité de l'utilisation d'un robot à l'ICL

A. Profil de production de l'UCPC de l'ICL

Les équipes de l'ICL tiennent un tableau de bord annuel de l'unité de chimiothérapies, regroupant :

- Le nombre de préparations réalisé par mois,
- Le nombre de préparations administré en HDJ et en hospitalisation conventionnelle (HC),
- Le pourcentage de PPA,
- Le délai moyen de préparation (pour les réalisations fabriquées de manière extemporanée).

Un exemple de tableau de bord de l'année 2021 se trouve en Annexe 4.

Le graphique de la figure 24 met bien en évidence cette augmentation d'activité avec un nombre total de préparations approchant 40 000 fabrications en 2021. En moyenne 80 à 90% de ces préparations sont destinées à des patients en hôpital de jour PRIMO. De 2018 à 2019, on observe une augmentation de 9% de l'activité. La plus grande variation d'activité se situe entre 2019 et 2020 avec une augmentation de plus de 21% de l'activité entre ces deux années, qui correspond à l'accueil des patients de dermatologie et d'hépatogastroentérologie du CHU devant recevoir une chimiothérapie par la plateforme PRIMO. Enfin, on constate une augmentation de production de 11% entre 2020 et 2021, avec l'arrivée des patients du service de pneumologie oncologie du CHU. Le pourcentage de préparations réalisé de façon anticipée augmente proportionnellement avec l'activité (+70% de 2018 à 2022) pour essayer au maximum de lisser la production :

- 22% entre 2018 et 2019,
- 10 % entre 2019 et 2020,
- 27% entre 2020 et 2021.

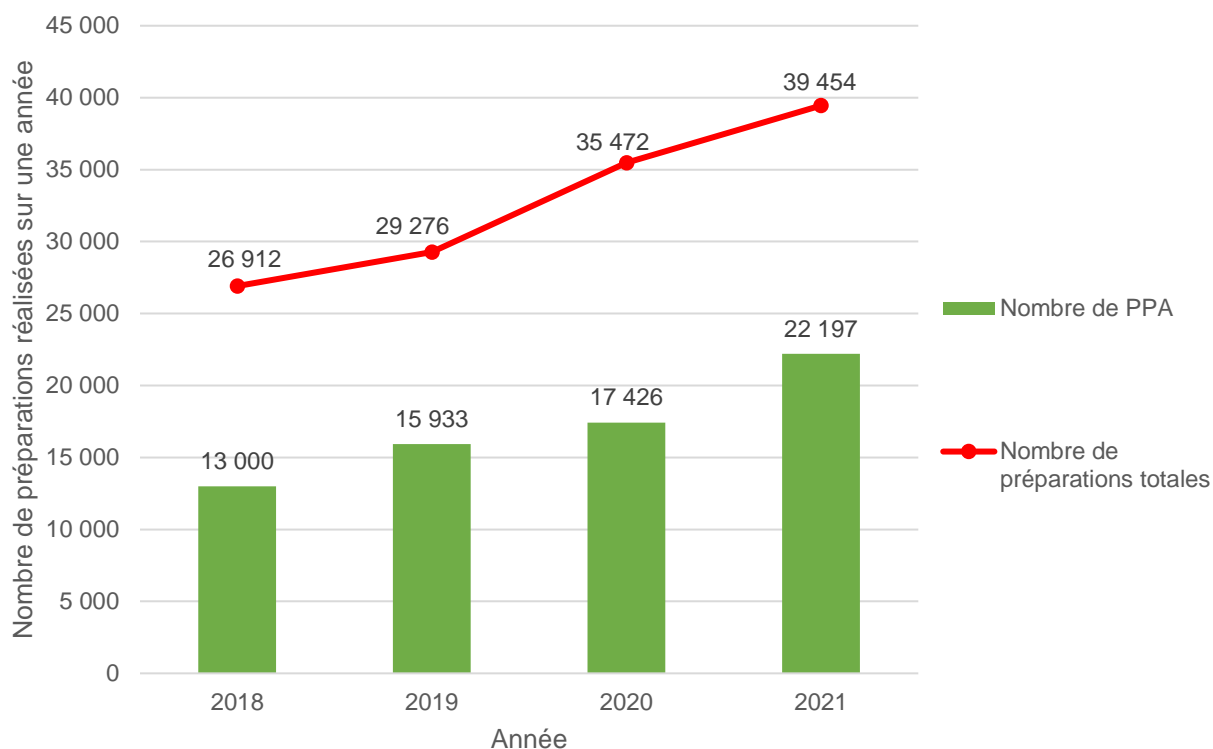


Figure 24 : Graphique de l'activité de production des chimiothérapies à l'ICL en nombre de préparations totales versus le nombre de PPA en fonction de l'année.

Pour les préparations extemporanées, le délai de fabrication est défini comme l'horaire du feu vert médical soustrait à l'horaire de libération pharmaceutique réalisé par la pharmacie. La figure 25 représente un graphique montrant l'évolution du délai moyen de préparation.

En 2020, malgré l'augmentation de l'activité par rapport à 2019, on observe une diminution du temps de préparation. Ce temps est quasiment maintenu entre 2020 et 2021 (environ 1h21) en moyenne, grâce à l'anticipation des préparations.

Selon les recommandations de la SFPO, le délai d'attente pour l'administration d'une préparation hospitalière à un patient en hospitalisation de jour ne doit pas excéder une heure après le feu vert médical (75). L'ICL met tout en œuvre avec les préparations anticipées des doses et les doses arrondies pour respecter cette limite de temps.

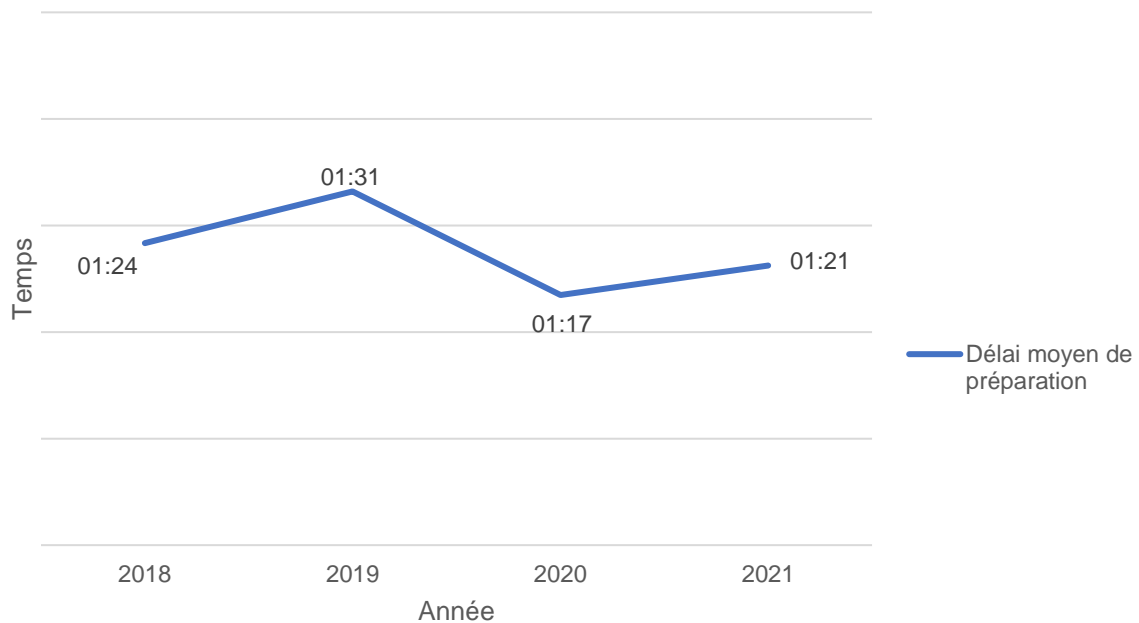


Figure 25 : Graphique de délai de préparation à l'ICL en fonction de l'année.

B. Projet de restructuration du pôle pharmacie

Actuellement, un projet de construction d'un nouveau bâtiment médico-chirurgical ambulatoire est en cours de finalisation : il s'agit du projet EPONA (Expérience des parcours Patients en Oncologie Ambulatoire). Il est prévu d'y délocaliser la PUI et donc l'UCPC. En effet, cela permettrait d'obtenir une proximité géographique entre l'UCPC et la plateforme PRIMO et de simplifier ainsi les interactions entre ces deux services qu'il s'agisse de l'acheminement des préparations ou encore de la communication entre les professionnels de santé. De plus, suite à l'augmentation de l'activité de préparation depuis 2018, les locaux actuels ne sont plus adaptés et deviennent trop exigus. L'ouverture de ce nouveau bâtiment est prévue pour l'année 2026 et des nouveaux locaux et équipements en adéquation avec le niveau d'activité seront alloués à l'UCPC.

Afin de dimensionner les futurs locaux et besoins en équipement, l'établissement a réalisé une projection de l'évolution du nombre de séances de chimiothérapies à l'horizon 2026 en faisant l'hypothèse d'une augmentation annuelle de 7% du nombre de celles-ci (Cf. Figure 26). Par conséquent, le nombre de séances chimio en 2026 avoisinerait les 25 000 soit 56 000 préparations réalisées par l'UCPC.

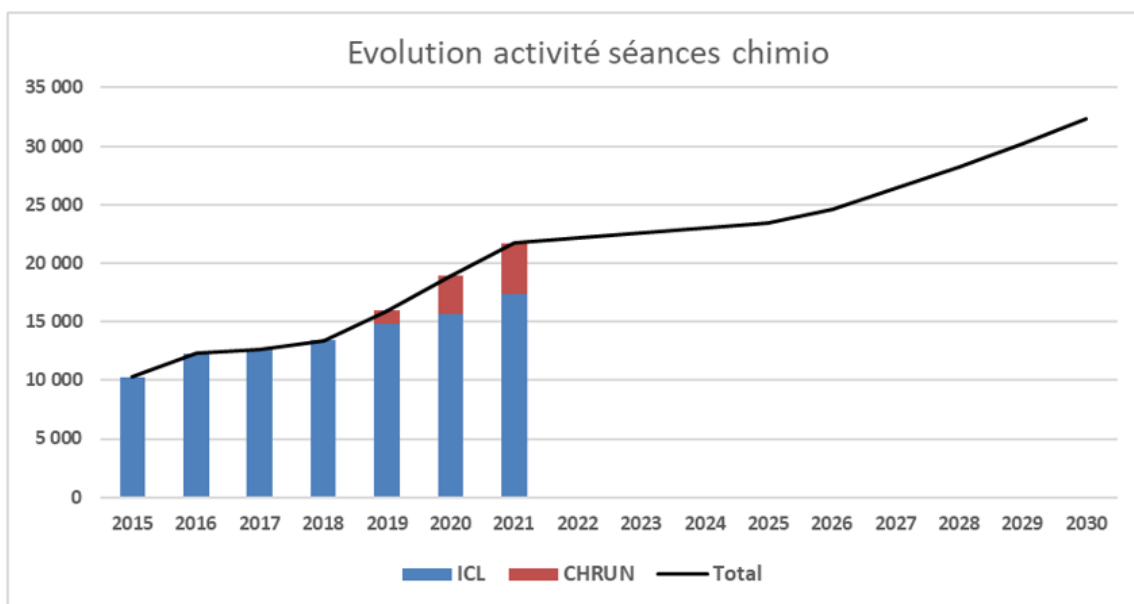


Figure 26 : Evolution de l'activité des séances de chimiothérapies.

Avant cette échéance, l'établissement a prévu un renouvellement de 3 des isolateurs de l'UCPC. En effet, les isolateurs actuellement en fonctionnement ont été installés il y a 10 ans et présentent régulièrement des pannes nécessitant des maintenances curatives. Ce remplacement des isolateurs sera l'occasion de mettre en place un contrôle automatisé de la préparation, par gravimétrie ou vidéo-contrôle par Drugcam®.

Il s'agira d'une phase de transition avant d'arriver dans les nouveaux locaux, où il sera concevable d'investir dans un automate de production. En effet, avec 56 000 préparations par an, il est tout à fait cohérent d'envisager une automatisation d'une partie de l'activité.

C. Matériels et méthodes

1. Rencontres avec les fournisseurs d'automates

Des automates de production dédiés à la fabrication des chimiothérapies sont disponibles sur le marché français. Les différents fournisseurs ont été contactés via leur sites internet ou par mail en anglais et en français.

- Fresenius Kabi avec l'appareil PharmaHelp® : Après de nombreux rendez-vous décalés (arrêts maladies, oublis de rendez-vous), le laboratoire a envoyé par mail les documents relatifs au robot PharmaHelp®.
- Kiro Grifols avec l'automate Kiro Oncology® : le commercial de Kiro Grifols a été rencontré via Teams le 26 octobre 2021.

- Loccioni avec le dispositif APOTECACHemo® : l'équipe de Loccioni a été contactée dans un premier temps par l'intermédiaire de leur site internet le 10 octobre 2021. Un rendez-vous via Teams par vidéo-conférence le 20 octobre a été organisé.
- Axrium avec l'automate RIVA® : un mail a été envoyé directement au commercial qui a réalisé une visio-conférence le 17 janvier 2022.
- Omnicell avec le robot STATION ONCO®, Comecer avec l'automate Pharmoduct®, Steriline avec l'appareil ICS® : ces trois laboratoires ont été contactés par mail et téléphone. Aucune réponse n'a été apportée à nos questionnements.

2. Analyse de production des automates

Grâce aux informations obtenues lors de ces réunions avec les fournisseurs et les documents fournis par les laboratoires sur chaque automate de préparation, un tableau comparatif des automates de production a été réalisé. Il permet d'identifier les plus en adéquation avec le profil de production de l'UCPC de l'ICL. Les fournisseurs des automates qui n'ont pas répondu à nos appels et mails, ont été rejeté (Qualité de service fournisseur). Les automates retenus sont :

- PharmaHelp® hotte et isolateur,
- Kiro Oncology® hotte et isolateur,
- APOTECACHemo®,
- RIVA®.

Les items analytiques ont été les suivants :

- | | |
|--------------------------------------|--|
| ○ Type d'automate, | ○ Temps d'un cycle de production, |
| ○ Nombre de bras automatiques, | ○ Rendement, |
| ○ Décontamination, | ○ Chevauchement de la production et chargement/déchargement, |
| ○ Fonctionnement, | ○ Maintenances, |
| ○ Type de contenants, | ○ Déchargement, |
| ○ Type de médicaments en production, | ○ Interface, |
| ○ Capacités, | ○ Branchement |
| ○ Volumes d'injection, | |
| ○ Taille du carrousel, | |
| ○ Gestion des reliquats, | |
| ○ Contrôle, | |
| ○ Process, | |

Une analyse technique est réalisée et est inspirée de celle réalisée par le docteur Julie GRIMAUX en 2017 pour sa thèse de docteur en pharmacie (2). Cette analyse repose sur l'Analyse Globale de Risques. Elle a été réalisée sur 16 items majeurs, subdivisés en 28 points clés. Ils sont en lien avec différents processus :

- La **production** en elle-même
- L'**hygiène**, la **sécurité** et l'**environnement**
- Les **ressources humaines**
- Les **matériels, infrastructures** et **équipements**

Chaque point a été noté sur une échelle de cotation (Cf. Tableau 3) et s'est vu attribué un nombre de points en fonction de cette échelle avec un nombre de point égal à 1 pour la performance la plus élevée et 5 la plus faible. Enfin un score total est calculé afin de déterminer les 2 automates les plus performants (scores les plus bas) pour l'ICL.

Tableau 3 : Echelle de cotations des performances en fonction des points techniques

PROCESSUS	ITEM	POINT CLE	1	2	3	4	5
Hygiène/Sécurité/ Environnement	Contamination microbiologique	Traitements d'air (ISO)	Risque inférieur à l'actuel	Risque inférieur à l'actuel mais avec des mesures de sécurité supplémentaire	Risque identique à l'actuel	Risque supérieur à l'actuel mais réductible avec des mesures supplémentaires	Risque supérieur à l'actuel
		Ajout d'une tubulure prémontée	Risque inférieur à l'actuel	Risque inférieur à l'actuel mais avec des mesures de sécurité supplémentaire	Risque identique à l'actuel	Risque supérieur à l'actuel mais réductible avec des mesures supplémentaires	Risque supérieur à l'actuel
		Emballage	Risque inférieur à l'actuel	Risque inférieur à l'actuel mais avec des mesures de sécurité supplémentaire	Risque identique à l'actuel	Risque supérieur à l'actuel mais réductible avec des mesures supplémentaires	Risque supérieur à l'actuel
		Déchargement	Risque inférieur à l'actuel	Risque inférieur à l'actuel mais avec des mesures de sécurité supplémentaire	Risque identique à l'actuel	Risque supérieur à l'actuel mais réductible avec des mesures supplémentaires	Risque supérieur à l'actuel
	Contamination microbiologique et chimique	Capuchonnage seringues per process	Risque inférieur à l'actuel	Risque inférieur à l'actuel mais avec des mesures de sécurité supplémentaire	Risque identique à l'actuel	Risque supérieur à l'actuel mais réductible avec des mesures supplémentaires	Risque supérieur à l'actuel
	Contamination chimique	Isolateur/hotte	Risque inférieur à l'actuel	Risque inférieur à l'actuel mais avec des mesures de	Risque identique à l'actuel	Risque supérieur à l'actuel mais réductible avec des	Risque supérieur à l'actuel

Hygiène/Sécurité/ Environnement	Contamination chimique			sécurité supplémentaire		mesures supplémentaires	
		Décontamination	Risque inférieur à l'actuel	Risque inférieur à l'actuel mais avec des mesures de sécurité supplémentaire	Risque identique à l'actuel	Risque supérieur à l'actuel mais réductible avec des mesures supplémentaires	Risque supérieur à l'actuel
		Déchets	Risque inférieur à l'actuel	Risque inférieur à l'actuel mais avec des mesures de sécurité supplémentaire	Risque identique à l'actuel	Risque supérieur à l'actuel mais réductible avec des mesures supplémentaires	Risque supérieur à l'actuel
		Nettoyage	Risque inférieur à l'actuel	Risque inférieur à l'actuel mais avec des mesures de sécurité supplémentaire	Risque identique à l'actuel	Risque supérieur à l'actuel mais réductible avec des mesures supplémentaires	Risque supérieur à l'actuel
	Contrôle	Reconnaissance des produits/flacons	Identification du produit avec le lot et la péremption sans intervention humaine	Identification du produit avec le lot et la péremption avec intervention humaine	Identification uniquement du produit	Identification uniquement du produit avec intervention humaine	Pas d'identification
		Contrôles de la préparation	Quantitatif et qualitatif = dosage	Quantitatif sur l'ensemble de la production	Quantitatif sur certaines étapes de la production	Pesée avant et après production	Aucun contrôle
	Traçabilité	Numéro de lots des flacons	Identification du produit avec le lot et la péremption sans intervention humaine	Identification du produit avec le lot et la péremption avec intervention humaine	Identification uniquement du produit	Identification uniquement du produit avec intervention humaine	Pas d'identification
		Numéro de lots des contenants	Identification du produit avec le lot et	Identification du produit avec le lot et	Identification uniquement du produit	Identification uniquement du	Pas d'identification

			la péremption sans intervention humaine	la péremption avec intervention humaine		produit avec intervention humaine	
		Etiquetage de la fabrication	Automatisé pendant la préparation	Automatisé après la préparation	Semi automatisé après préparation	Manuel après la préparation	Manuel hors système automatisé
Production	Liste des contenants	Types de contenants réalisables	Seringues tous types, cassettes, poches, poches vides, diffuseurs	Seringues (hors tuberculine), poches, poches vides, diffuseurs	Seringues (hors tuberculine), poches, poches vides	Seringues (hors tuberculine), poches	Uniquement poches standards
	Liste des produits	Types de préparations réalisables	Tous	Tous sauf essais cliniques	Tous sauf essais cliniques et petits volumes	Tous sauf essais cliniques, petits volumes et produits à reconstituer	Prêts à l'emploi uniquement
	Capacité à reconstituer	Reconstitution	Simultanément à la préparation d'unités	En alternance avec la préparation d'unités	Reconstitution manuelle avant préparation dans l'enceinte	Reconstitution manuelle avant préparation hors de l'enceinte	Pas de flacons reconstitués
Production	Capacité de préparation	Prélever et injecter du soluté neutre	Prélever et injecter quel que soit le dispositif	Prélever et injecter dans les poches et seringues	Prélever et injecter dans les poches uniquement	Prélever dans les poches	Pas de prélèvement et injection possible
		Volume maximal injectable d'anticancéreux	Aucune limite	-	Max 200 mL	-	Max 100 mL
		Volume minimale prélevable d'anticancéreux	Aucune limite	Limite à 0,25 mL	Limite à 0,5 mL	Limite à 1 mL	Limite à 3 mL
	Captivité de matériel	Captivité de matériel	Aucun	Pas de matériel captif mais validation uniquement avec certains fournisseurs	Un seul matériel captif + le reste validé chez un seul fournisseur	Plus de 3 matériels captifs et le reste validé chez un seul fournisseur	Tout

Production	Bouchons	Mise en place des dispositifs de protection	Bouchonnage automatisé	-	-	-	Bouchonnage non automatisé
	Batches	Déroulement de la production : chargement et déchargement	En flux tendu	-	Cadencé	-	Segmentation obligatoire durant la production
	Nombre de préparations par jour	Performance de production affichée	+ de 200	100-200	50-100	25-50	0-25
	Durée	Nettoyage journalier	Automatisé et inférieur à 30 minutes	Semi-automatisé inférieur à 30 minutes	Semi-automatisé de 30 à 60 minutes	Non automatisé mais guidé de 30 à 60 minutes	Manuel de 30 à 60 minutes
		Maintenance : immobilisation	Pas d'immobilisation	1 à 2 jours en week-end	1 à 2 jours en semaine 1 fois par an	1 à 2 jours en semaine plusieurs fois par an	Plus de 2 jours en semaine
Matériels, infrastructures et équipements	Interface	Transmission des ordres de production	Ordre envoyé directement de DxChimio® vers l'automate	Ordre envoyé sur un logiciel intermédiaire à DxChimio® vers l'automate	Ordre de production récupéré sur l'automate depuis DxChimio®	Ordre de production récupéré sur l'automate depuis un logiciel intermédiaire à DxChimio®	Ordre de production ressaisi sur l'automate
Gestion de ressources humaines	Formation, nombre de personne	Pilotage du robot	1 PPH sans formation	-	1 PPH avec formation	-	+ d'un PPH avec formation

3. Analyse de la production réalisée à l'ICL

Une requête a été faite sur la période du 1^{er} janvier 2021 au 30 juin 2021. Toutes les données sont extraites à partir du logiciel de prescription des chimiothérapies DxChimio®. Tous les éléments recueillis dans un fichier Excel® sont les suivants :

- Molécules
- Date et heure du rendez-vous médical du patient pour la cure,
- Date et heure de la validation pharmaceutique,
- Date et heure de libération de la préparation.

L'objectif de cette analyse est d'obtenir une modélisation de la production réalisée à l'UCPC afin de mieux connaître l'aspect quantitatif et qualitatif du flux de production et ainsi de déduire si un robot pourrait absorber l'augmentation d'activité et réduire les contraintes et situations de stress pour les PPH. Nous avons également déterminé quelles préparations étaient anticipées en fonction du feu vert médical : si la validation pharmaceutique d'une cure a été réalisée avant la visite médicale du patient, la préparation est considérée comme une PPA.

Après avoir obtenu les détails de l'activité sur 6 mois, une pré-sélection de molécules susceptibles d'être préparées par un automate a été réalisée. Les trois critères principaux pour de possible molécules d'intérêts sont :

- La rotation des molécules : nombre de préparation supérieur à 20 par semaine,
- La stabilité des préparations : supérieure ou égale à 5 jours,
- Le niveau de pénibilité pour le manipulateur à réaliser une préparation.

4. Retour d'expérience d'utilisateurs

Afin de comparer les données fournisseurs aux données de vie réelle, nous avons établi un questionnaire que nous avons adressé aux établissements hospitaliers français ayant déjà installé un robot. L'envoi du questionnaire aux pharmaciens responsables des UCPC a été réalisé début août 2022. Il est composé de 16 questions fermées et 9 ouvertes. Il va regrouper différentes catégories de questions au sujet :

- Des caractéristiques de l'automate,
- De l'utilisation pratique,
- Des performances de l'automate,
- De l'avis général des utilisateurs.

L'intérêt de ce questionnaire est d'avoir un retour des utilisateurs sur ces équipements notamment dans leur façon d'appréhender l'utilisation de leur robot en routine, ainsi que de pouvoir constater si les caractéristiques annoncées par le fournisseur correspondent à la réalité (rendement, temps de chargement...)

D. Résultats

1. Récapitulatif des caractéristiques des automates

Les informations obtenues à propos des différents automates étudiés sont regroupées dans le tableau n°4.

Tableau 4 : Récapitulatif des informations obtenues par les fournisseurs

	Pharmahelp®		Kiro Oncology®		APOTECachemo®	RIVA®
Fournisseur	Fresenius Kabi		Grifols		Loccioni	Axrium
Type d'automate	2 versions :		2 versions		PSM type 3	Statut mixte entre isolateur et hôte (Qualité air ISO 4.8 et ISO 5 dans l'enceinte qui prépare)
	Poste de Sécurité Microbiologique (PSM) type 2 (Version LAF : « Laminar Air Flow »)	Isolateur (Partie automatique de la version PSM intégrée dans un isolateur EurobioConcept®)	PSM type 2	Isolateur		
Classe de la Salle	Classe C	Classe D	Classe C	Classe D	Classe C (possibilité de modification pour classe D)	Classe C
Décontamination/ stérilisation	Décontamination avec un spray alcoolique par pulvérisation	Stérilisation par peroxyde d'hydrogène H ₂ O ₂ (30 minutes)	Décontamination par pulvérisation avec un spray alcoolique	Stérilisation par peroxyde d'hydrogène H ₂ O ₂ (30 minutes)	Décontamination par pulvérisation avec un spray alcoolique	UV haute intensité + ventilation 40m ³ /min au site de ponction avant soutirage
Bras automatique	1 tête automatique bougeant linéairement, qui prélève dans le flacon et injecte dans le contenant final		2 bras : un pour la reconstitution et un pour l'injection		1 bras unique	1 bras unique, qui peut revenir à sur des tâches
Fonctionnement	Dose Banding Campagne Au fil de l'eau		Dose Banding (rare) Campagne (rare) Au fil de l'eau		Dose Banding Campagne Au fil de l'eau	Dose Banding +++ Campagne Au fil de l'eau
Type de contenants	Poches : 50 à 1 000 mL Seringues Diffuseurs		Poches (jusqu'à 1 L) Seringues (1 à 50 mL) Diffuseurs Cassettes théoriquement mais compliquées à réaliser Poche vide		Poches (jusqu'à 1 L) Seringues Diffuseurs Poche vide possible en vidant une poche	Poches (jusqu'à 1 L) Seringues INCOMPATIBLE diffuseurs et PAS de poche vide
Type de médicaments	Prêts à l'emploi Lyophilisats		Prêts à l'emploi Lyophilisats		Prêts à l'emploi Lyophilisats	Prêts à l'emploi Lyophilisats

Capacités	Retirer un volume (poche poubelle) Injection soluté neutre Remplissage de poche vide	Retirer un volume (poche poubelle) Injection soluté neutre Remplissage de poche vide		Retirer un volume (poche poubelle) Injection soluté neutre seulement pour des poches	Retirer un volume (poche poubelle)
Matériel nécessaire à la fabrication	<p>Matériel Fresenius® :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ PharmaNeedle® : aiguille développée pour l'automate à la place d'un spike classique pour minimiser les quantités résiduelles de médicament dans les flacons, réduire le « carottage » des bouchons et le risque d'aérosolisation lors de l'extraction de l'aiguille du bouchon. ❖ PharmaVent® : utilisé comme un spike pour faciliter le retrait du volume de cytotoxique souhaité du flacon (rôle de prise d'air). ❖ PharmaHelp Bag® : poche « poubelle » Freeflex® de 300 mL ❖ Poches Freeflex® 50-1000 mL 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Poches Freeflex® (Fresenius, Baxter, B. Braun, Grifols...) ❖ Seringues pour transferts : BD® 50, 20, 10, 5, 3 et 1 ml ❖ Bouchons de seringues B. Braun® 		<ul style="list-style-type: none"> ❖ Poches Freeflex® 50 à 1000 ml (Fresenius, Baxter, B. Braun, ...) ❖ Seringues pour transferts : BD® 50, 20, 5 ml ❖ Seringues avec aiguilles prémontées par Loccioni mais matériel non captif 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ CHEMO Lock® de ICU medical car non compatible avec une tubulure purgée ❖ Etude de Lille montrant des économies significatives de 100 000 € par an
Volumes d'injection	<p>Volume minimum = 3 mL Volume maximal = 150 mL</p>	<p>Volume minimum = 0,25 mL Volume maximal = 200 mL</p>		<p>Volume minimum = 1 mL Volume maximal = 100 mL</p>	<p>Volume minimum = 0,3 mL Volume maximum = ?</p>
Taille du carrousel	<p>16 positions pour accueillir 16 préparations Possibilité de mettre jusqu'à 6 molécules différentes par cycle avec une capacité totale de 16 flacons = Multicampagne</p>	<p>8 positions pour accueillir des poches/cassettes/diffuseurs + 4 positions pour des seringues Capacité totale de 12 flacons = Multicampagne</p>	<p>10 positions pour accueillir des poches/cassettes/diffuseurs + 8 positions pour des seringues Capacité totale de 12 flacons = Multicampagne</p>	<p>Magasin rotatif avec 9 emplacements contenant chacun : 3 flacons de médicaments, 3 emplacements pour seringues, 1 aiguille avec capuchon et 1 emplacement pour contenant final Capacité totale de 24 flacons en même temps (non 27, car</p>	<p>2 magasins de 12 emplacements = Multicampagne</p>

				toujours un secteur vide pour le déchargement) = Multicampagne	
Gestion des reliquats	Oui : Etiquetés et pesés	Oui : Jusqu'à 10 reliquats		Oui	Non
Gestion de poche urgentes	Non communiqué	Oui		Oui	Oui
Reconnaissance flacons et poches ?	Caméra, codes-barres mais pas de reconnaissance du lot et péremption	Data matrix ou codes-barres ou vidéo : reconnaissance des flacons et seringues Gravimétrie : reconnaissance des poches, diffuseurs et cassettes		Data matrix ou codes-barres ou vidéo : reconnaissance des flacons et seringues Gravimétrie : reconnaissance des poches, diffuseurs et cassettes	Flacons : Reconnaissance photo, diamètre et hauteur, gravimétrie, code électronique Poches : Data matrix
Traçabilité lots flacons et poches ?	Flacons : entrés manuellement dans le logiciel de l'automate Poches : non tracés	Flacons : Data matrix, code-barres du flacon Contenants : non tracés		Flacons : Data Matrix, codes-barres ou vidéo du flacon mais lot entré manuellement par le PPH Contenants : non tracés	Flacons : code électronique Poches : Data matrix
Contrôles et Traçabilité	Gravimétrie (avant après) RFID Code-barres	Data matrix Code-barre Volumétrie Gravimétrie (avant après)		Volumétrie Gravimétrie (avant après) Code-barres Capteur Caméra vidéo	Data matrix Code-barres Gravimétrie (avant après) Laser
Process	❖ Pre-processing : Validation pharmaceutique des prescriptions dans le logiciel de prescription, envoi des préparations vers l'automate, l'automate calcule tout le matériel nécessaire à la préparation = « picking list » pour le préparateur, mise en place des lignes de	❖ Pre-processing : Validation pharmaceutique des prescriptions dans le logiciel, envoi des préparations dans Kirosoft, l'automate	❖ Chargement de l'automate (10 min) comme pour la hotte avec stérilisation de 30 minutes	❖ Chargement de l'automate ❖ Processing : Production = scan du code de la poche, chargement du flacon qui va être reconnu par la machine, pesée de la poche, aspiration du	❖ Préparation d'une file de production (interface avec Chimio) ❖ Chargement ❖ Validation de tous les composants avec

	perfusion sur les poches / appariement des poches et flacons aux adaptateurs RFID, contrôles gravimétrique et visuel, introduction des PharmaVent dans les flacons, aiguille PharmaNeedle équipée sur les seringues, mise en place des adaptateurs RFID, fixation des seringues au carrousel ❖ Processing : préparation et enregistrement RFID ❖ Post processing : déchargement des préparations puis pesée, impression des étiquettes finales et retrait des adaptateurs RFID		calcule le matériel nécessaire, impression d'une étiquette à coller sur le contenant final avec un code-barre et un numéro correspondant à l'emplacement du contenant dans l'automate, pesée des contenants puis mise en place dans l'automate, puis des seringues et des flacons selon l'ordre indiqué ❖ Production ❖ Post processing : Déchargement de l'automate et pesée des préparations terminées		❖ Pre-processing : mise en place des tubulures, étiquettes... (20min) ❖ Processing : Production (20 min) ❖ Post processing : Déchargement de l'automate (10min)		volume de cytotoxique, contrôle gravimétrique du flacon, injection du produit dans le dispositif final, puis pesée et impression étiquette (toutes les données), collage sur le dispositif final ❖ Post processing : Déchargement de l'automate		reconnaissance automatique ❖ Préparation ❖ Etiquetage automatique après vérification	
Emballage final	A l'extérieur	A l'intérieur	A l'extérieur			A l'extérieur		A l'extérieur		
Rendement annoncé	❖ 20 à 25 préparations par heure ❖ 60 à 90 préparations par jours		Une moyenne de 10 préparations par heure (Entre 6 et 20)			Une moyenne de 15 préparations par heure (Entre 10 et 20)		Entre 7 et 15 préparations à l'heure		
Nombre de préparation/campagne	13		8			9		100		
Gestion des déchets	Manuel	Poubelle qui récupère les déchets cytotoxiques	Poubelle connectée sous hotte pour flacons de cytotoxiques et aiguilles	Poubelle connectée sous isolateur	Poubelle connectée sous hotte pour flacons de cytotoxiques et aiguilles		Poubelle intégrée à l'appareil dans le processus de fabrication			

Chevauchement de la production et chargement	Impossible	Possibilité de charger en parallèle de la production	Pas possible	Possibilité de charger en parallèle de la production	Possibilité de charger en parallèle de la production	Impossible
Déchargement	Manuel	Via un passe plat « OUT »	Manuel	Manuel, via un « tubing » radiostérile	Manuel	Automatique Etiquetage automatisé
Nettoyage post-production	Nettoyage et désinfection en 15 à 30 min		Autonettoyage si contamination, 5 minutes de nettoyage automatique et 3 heures de séchage en conditions closes		20-30min/jour Associé à une exposition UV	MiniClean : 30min par jour Clean : 1h15 par semaine
Maintenances	2 par an : immobilisation sur 2 jours à 2 jours et demi (Pas de possibilité le week-end)		1 jour tous les 3 mois et 2 jours complets d'immobilité/an (Possibilité de réaliser le week-end)		1 jour tous les 6 mois (Possibilité de réaliser le week-end)	Tous les 15 jours (2h) + tous les mois (4h)
Déchargement	Suremballage manuel thermo-scellé et sortie par un sas		Manuellement assisté par le logiciel		Manuel, scan des codes-barres	Par un sas, sans suremballage
Interface	Compatible avec logiciel local de prescription		Compatible avec logiciel local de prescription		Compatible avec logiciel local de prescription et chimio	Compatible avec Chimio ou si exportation HL7 possible
Interface avec logiciel ?	Oui		Oui		Oui	Oui
Dimension	Non communiqué		295 x 185 x 230		243 x 215 x 158	293 x 380 x 230
Charge au sol	Non communiqué		160 kg/m ² 1700 kg		271 kg/m ² dans la configuration à 8 pieds	465 kg/m ²
Bruit généré	Non communiqué		< 70 db		70 dB	64 à 68 dB
Branchement	230V (standard)		Port Ethernet, prise électrique standard, connexion au service d'assistance à distance, prise d'air		380V, 220V, câble Ethernet, eau froide, sortie d'air	Prise 25A, disjoncteur, port Ethernet, air, capteur de pression
Club utilisateur ?	Non		Non		Oui	Non
Prix à l'achat	Non communiqué		600 000 euros		375 000 euros	Non communiqué, la plus chère du marché
Prix des maintenances à l'année	Non communiqué		60 000 euros		45 000 euros	Non communiqué

2. Résultats de l'analyse de performances

Les points techniques entre 1 et 5 ont été attribués à chaque point clé qui a été défini dans la grille de cotation établie. Le tableau 5 présente les résultats détaillés de cette cotation.

Les scores calculés ont permis d'établir un classement des automates du plus performant au moins performant, selon les critères de l'ICL :

- **RIVA® = 76 points**
- **Kiro Oncology® version isolateur = 77 points**
- **APOTECACHemo® = 82 points**
- **PharmaHelp® version isolateur = 88 points**
- **Kiro Oncology® version hotte = 92 points**
- **PharmaHelp® version hotte = 109 points**

Tableau 5 : Résultat de la cotation des performances des différents automates étudiés

Processus	Item	Point clé	Pharmahelp®		Kiro Oncology®		APOTECachemo®	RIVA®
			HOTTE	ISOLATEUR	HOTTE	ISOLATEUR	HOTTE	MIXTE
Hygiène/Sécurité/ Environnement	Contamination microbiologique	Traitements d'air (ISO)	5	3	5	3	4	4
		Ajout d'une tubulure prémontée	5	3	5	3	5	4
		Emballage	5	3	4	3	5	5
		Déchargement	4	3	4	3	3	1
		Capuchonnage seringues per process	5	3	5	3	3	2
	Contamination chimique	Isolateur/hotte	5	3	5	3	4	4
		Décontamination	4	3	4	3	4	2
		Déchets	4	1	1	1	1	1
		Nettoyage	5	3	4	3	3	4
	Contrôle	Reconnaissance des produits/flacons	4	4	2	2	2	1
		Contrôles de la préparation	2	2	2	2	2	4
	Traçabilité	Numéro de lots des flacons	2	2	2	2	2	2
		Numéro de lots des contenants	5	5	5	5	3	2
		Etiquetage de la fabrication	3	3	3	3	3	2
	Production	Listes des contenants	Types de contenants réalisables	5	5	2	2	2
Liste des produits		Types de préparations réalisables	4	4	3	3	3	3
Capacité à reconstituer		Reconstitution	4	3	1	1	1	1
Production	Capacité de préparation	Prélever et injecter du soluté neutre	3	3	3	3	3	3

Production	Capacité de préparation	Volume maximal injectable d'anticancéreux	1	1	3	3	5	5
		Volume minimale prélevable d'anticancéreux	5	5	2	2	4	2
	Captivité de matériel	Captivité de matériel	4	4	3	3	2	3
	Bouchons	Mise en place des dispositifs de protection	5	5	5	5	5	1
	Batches	Déroulement de la production : chargement et déchargement	5	3	5	3	1	1
	Nombre de préparation par jour	Performance de production affichée	3	3	3	3	2	2
	Durée	Nettoyage journalier	4	4	3	3	3	4
		Maintenance : immobilisation	3	3	2	2	2	5
Matériels, infrastructures et équipements	Interface	Transmission des ordres de production	2	2	3	3	2	2
Gestion de ressources humaines	Formation, nombre de personne	Pilotage du robot	3	2	3	2	3	2
TOTAL			109	88	92	77	82	76

3. Production réalisée à l'ICL

i. Extraction de données

Après extraction des données du logiciel DxChimio®, nous avons pu obtenir différentes informations :

- Nombre total de fabrications = 16 540 préparations dont 68% en PPA
 - o Part de cytotoxiques = 12 784 préparations dont 8 654 en anticipées (Cf. Tableau 6.a)
 - o Part d'anticorps monoclonaux = 3 756 préparations dont 2 613 en anticipées (Cf. Tableau 6.b)
- Nombre moyen de fabrications par semaine = 636 préparations
- Nombre moyen de fabrications par jour = 127.

Nous avons pu évaluer, avec les résultats obtenus, le nombre de préparations sur une semaine pour chaque molécule et la quantité d'anticipées (Cf. Tableaux 7 a et b).

Tableau 6 : Nombre total et nombre de PPA de molécules de préparations cytotoxiques (a) et des anticorps monoclonaux anticancéreux (b) sur le 6 mois extraits

Molécules	Total	En PPA
ACIDE LEVOFOLINIQUE	1300	895
CABAZITAXEL	27	21
CARBOPLATINE	1547	938
CISPLATINE	159	71
CYCLOPHOSPHAMIDE	463	332
DACARBAZINE	38	26
DOCETAXEL	317	204
DOXORUBICINE	80	60
DOXORUBICINE LIPOSOMALE PEGYLEE	126	83
EPIRUBICINE	372	266
ERIBULINE	243	151
ETOPOSIDE	16	9
FLUOROURACIL	1687 Dont 384 poches	1188
FOTEMUSTINE	16	10
GEMCITABINE	892	530
IRINOTECAN	695	489
LURBINECTEDIN	38	22
METHOTREXATE	21	0
MITOMYCINE	4	0
OXALIPLATINE	930	618
PACLITAXEL	3397	2484
PEMETREXED	313	208
TOPOTECANE	48	30
VINORELBINE	55	19
Total	12 784	8 654

Molécules	Total	En PPA
ATEZOLIZUMAB	211	121
AVELUMAB	73	60
BEVACIZUMAB	660	418
CéMIPLIMAB	22	14
CETUXIMAB	258	108
DURVALUMAB	4	0
IPILIMUMAB	37	15
NIVOLUMAB	610	460
PANITUMUMAB	56	43
PEMBROLIZUMAB	528	369
PERTUZUMAB	201	151
SACITUZUMAB GOV	15	0
TRASTUZUMAB DERUXTECAN	33	9
TRASTUZUMAB EMTANSINE	240	171
TRASTUZUMAB IV (Intraveineuse)	251	175
TRASTUZUMAB SC (sous-cutané)	557	499
Total	3 756	2 613

Tableau 7 : Nombre de préparations **par semaine** en moyenne, par molécule en PPA et en extemporanée pour chaque cytotoxique (a) et anticorps monoclonaux anticancéreux (b)

Molécules	Total	Préparations extemporanées	PPA
ACIDE LEVOFOLINIQUE	50,00	15,58	34,42
CABAZITAXEL	1,04	0,23	0,81
CARBOPLATINE	59,50	23,42	36,08
CISPLATINE	6,12	3,38	2,73
CYCLOPHOSPHAMIDE	17,81	5,04	12,77
DACARBAZINE	1,46	0,46	1,00
DOCETAXEL	12,19	4,35	7,85
DOXORUBICINE	3,08	0,77	2,31
DOXORUBICINE LIPOSOMALE PEGYLEE	4,85	1,65	3,19
EPIRUBICINE	14,31	4,08	10,23
ERIBULINE	9,35	3,54	5,81
ETOPOSIDE	0,62	0,27	0,35
FLUOROURACIL	64,88 Dont 11,04 poches	19,19	45,69
FOTEMUSTINE	0,62	0,23	0,38
GEMCITABINE	34,31	13,92	20,38
IRINOTECAN	26,73	7,92	18,81
LURBINECTEDIN	1,46	0,62	0,85
METHOTREXATE	0,81	0,81	0,00
MITOMYCINE	0,15	0,15	0,00
OXALIPLATINE	35,77	12,00	23,77
PACLITAXEL	130,65	35,12	95,54
PEMETREXED	12,04	4,04	8,00
TOPOTECANE	1,85	0,69	1,15
VINORELBINE	2,12	1,38	0,73
Total	491,69	158,85	332,85

Molécules	Total	Préparations extemporanées	PPA
ATEZOLIZUMAB	8,12	3,46	4,65
AVELUMAB	2,81	0,50	2,31
BEVACIZUMAB	25,38	9,31	16,08
CéMIPLIMAB	0,85	0,31	0,54
CETUXIMAB	9,92	5,77	4,15
DURVALUMAB	0,15	0,15	0,00
IPILIMUMAB	1,42	0,85	0,58
NIVOLUMAB	23,46	5,77	17,69
PANITUMUMAB	2,15	0,50	1,65
PEMBROLIZUMAB	20,31	6,12	14,19
PERTUZUMAB	7,73	1,92	5,81
SACITUZUMAB GOV	0,58	0,58	0,00
TRASTUZUMAB DERUXTECAN	1,27	0,92	0,35
TRASTUZUMAB EMTANSINE	9,23	2,65	6,58
TRASTUZUMAB IV	9,65	2,92	6,73
TRASTUZUMAB SC	21,42	2,23	19,19
Total	144,46	43,96	100,50

ii. Sélection de molécules

À ce stade du projet, l'équipe pharmaceutique de l'ICL n'a pas encore arrêté un choix précis des molécules dont la préparation pourrait être automatisée. Cependant, vu le taux important de préparations réalisées par anticipation (68%), il est projeté d'utiliser le robot pour la réalisation de PPA de cytotoxiques, à forte rotation et présentant une stabilité d'au moins 5 jours.

De plus les préparations présentant une certaine pénibilité pour les manipulateurs lors de la fabrication seront réalisées de préférence par le robot (solution visqueuse, diffuseur...). La pré-sélection des molécules qui pourraient être préparées par le robot doit donc tenir compte de l'ensemble de ces critères.

Tout d'abord, concernant les molécules cytotoxiques, un total de 492 préparations sont réalisées par semaine, en moyenne. Les molécules présélectionnées pour une possible production par un automate sont : l'acide levofolinique, le carboplatine, le fluorouracile (5-FU) en diffuseur uniquement, la gemcitabine, l'irinotecan, l'oxaliplatine et le paclitaxel (Cf. Tableau 8). Toutes ces molécules représentent 390 fabrications par semaine (dont 274 PPA), soit une moyenne de 79 préparations par jour (dont 54 PPA), ou 20 321 préparations par an (dont 14 092 PPA) sur 52 semaines. Toutes les molécules cytotoxiques à forte rotation sont stables plus de 5 jours.

Concernant les anticorps monoclonaux, un total de 145 préparations sont réalisées par semaine (dont 67 PPA). Les molécules présélectionnées sont : le bévacizumab, le nivolumab et le pembrolizumab (Cf. Tableau 9). Tous ces anticorps représentent 69 fabrications par semaine (dont 47 PPA), soit une moyenne de 14 préparations par jour (dont 9 PPA), ou 3 588 préparations par an (dont 2 444 PPA). Le trastuzumab SC, malgré sa forte rotation et sa stabilité, n'est pas sélectionné en raison de sa facilité de préparation (petit volume à prélever dans une seringue).

Idéalement, le robot sélectionné doit donc être capable de produire à minima 274 PPA de cytotoxiques par semaine soit environ 14 000 préparations par an.

Tableau 8 : Tableau récapitulatif de la sélection des molécules de cytotoxiques sur une semaine de fabrication (Glucose 5% = G5% et Chlorure de sodium 0,9% = NaCl 0,9%)

Molécules	Total	PPA	Pré-sélection	Solvant	Stabilité	Sélection finale
ACIDE LEVOFOLINIQUE	50	34,42	OUI	G5%	8 jours TA	OUI
CABAZITAXEL	1,04	0,81	NON			NON
CARBOPLATINE	59,5	36,08	OUI	G5%	30 jours TA	OUI
CISPLATINE	6,12	2,73	NON			NON
CYCLOPHOSPHAMIDE	17,81	12,77	NON			NON
DACARBAZINE	1,46	1,00	NON			NON
DOCETAXEL	12,19	7,85	NON			NON
DOXORUBICINE	3,08	2,31	NON			NON
DOXORUBICINE LIPOSOMALE PEGYLEE	4,85	3,19	NON			NON
EPIRUBICINE	14,31	10,23	NON			NON
ERIBULINE	9,35	5,81	NON			NON
ETOPOSIDE	0,62	0,35	NON			NON
FLUOROURACILE DIFFUSEUR	53,84	45,69	OUI	NACL 0,9%	14 jours TA	OUI
FLUOROURACILE POCHE	11,04	0,38	NON			NON
FOTEMUSTINE	0,62	20,38	NON			NON
GEMCITABINE	34,31	18,81	OUI	NACL 0,9%	30 jours TA	OUI
IRINOTECAN	26,73	0,85	OUI	NACL 0,9%	30 jours TA	OUI
LURBINECTEDIN	1,46	0	NON			NON
METHOTREXATE	0,81	0	NON			NON
MITOMYCINE	0,15	0,73	NON			NON
OXALIPLATINE	35,77	23,77	OUI	G5%	30 jours TA	OUI
PACLITAXEL	130,65	95,54	OUI	NACL 0,9%	14 jours TA	OUI
PEMETREXED	12,04	8,00	NON			NON
TOPOTECANE	1,85	1,15	NON			NON
VINORELBINE	2,12	0,73	NON			NON

Tableau 9 : Tableau récapitulatif de la sélection des anticorps anticancéreux sur une semaine de fabrication

Molécules standards	Total	PPA	Pré-sélection	Solvant	Stabilité	Sélection finale
ATEZOLIZUMAB	8,12	4,65	NON			NON
AVELUMAB	2,81	2,31	NON			NON
BEVACIZUMAB	25,38	16,08	OUI	NACL 0,9%	30 jours FRIGO	OUI
CEMIPLIMAB	0,85	0,54	NON			NON
CETUXIMAB	9,92	4,15	NON			NON
DURVALUMAB	0,15	0,00	NON			NON
IPILIMUMAB	1,42	0,58	NON			NON
NIVOLUMAB	23,46	17,69	OUI	NACL 0,9%	30 jours FRIGO	OUI
PANITUMUMAB	2,15	1,65	NON			NON
PEMBROLIZUMAB	20,31	14,19	OUI	NACL 0,9%	7 jours FRIGO	OUI
PERTUZUMAB	7,73	5,81	NON			NON
SACITUZUMAB GOV	0,58	0,00	NON			NON
TRASTUZUMAB DERUXTECAN	1,27	0,35	NON			NON
TRASTUZUMAB EMTANSINE	9,23	6,58	NON			NON
TRASTUZUMAB IV	9,65	6,73	NON			NON
TRASTUZUMAB SC	21,42	19,19	NON Préparation facile à réaliser			NON

4. Réponses des utilisateurs à l'enquête de satisfaction

Le tableau 10 regroupe les informations des 6 centres qui ont répondu à notre enquête. Nous avons également essayé de contacter l'Institut de Cancérologie de Montpellier mais aucune réponse ne nous a été retournée.

Sur l'ensemble des utilisateurs, les automates sont utilisés en routine, majoritairement pour fabriquer des poches et aussi des diffuseurs pour l'Institut Gustave Roussy et le CH de Poitiers.

Tous sont placés dans une ZAC de classe C, sauf à l'institut Curie où l'automate, placé sous un isolateur, peut être en classe D. La moitié des établissements ont placé le robot dans la même pièce que leurs autres équipements de production.

Les process de fabrication varient en fonction de l'établissement et des fonctionnalités de l'automate. Par exemple, à Gustave Roussy, Lille et Cochin, l'automate réalise des préparations au fil de l'eau, en campagne, en dose banding, tandis que les 3 autres établissements réservent l'automate à une typologie de préparation (au fil de l'eau ou dose banding).

Dans 66% des cas, le temps de qualification initiale est conforme à celui annoncé par le fournisseur. Le temps de paramétrage est dans tous les cas satisfaisant voir très satisfaisant. Les temps réels de chargement et déchargement sont identiques à ceux annoncé par le fournisseur.

La moitié des centres ont une interface avec le logiciel de prescriptions de chimiothérapies de l'établissement.

L'automate RIVA® possède un rendement plus important en pratique, les autres sont tous équivalent à ceux avancés par les fournisseurs (APOTECACHemo®, Pharmoduct®) ou inférieur (Kiro®, Pharmahelp®).

Seule l'équipe de Gustave Roussy avec le robot APOTECACHemo®, n'a pas été confrontée à des non-conformités de préparation.

Les maintenances du robot APOTECACHemo® n'impactent pas l'activité, tant que les horaires de production sont modifiés. Seules les maintenances du dispositif Kiro® n'impactent pas du tout l'activité. Tous les autres automates provoquent des troubles de l'activité malgré une adaptation des plages horaires de production.

Les centres de Lille (RIVA®) et Gustave Roussy (APOTECACHemo®) conserveraient le même automate s'il avait le choix de réinstaller un robot. En effet, ils permettent de sécuriser la production, d'avoir un meilleur rendement et de provoquer moins de TMS. L'automate APOTECACHemo® apporte également l'avantage d'avoir de nombreux retours grâce au club utilisateur.

Les autres établissements changeraient d'automate s'ils avaient la possibilité de refaire leurs unités. Le robot PharmaHelp® n'est pas assez évolutif. En effet, il s'agit d'un robot de première génération dont le service après-vente est peu réactif. Pour le système Kiro®, l'équipe pharmaceutique émet le souhait d'investir dans un outil encore plus performant.

Enfin, le pharmacien du CHU de Poitiers ne préfère pas émettre d'avis sur le robot Pharmoduct®, n'ayant pas réalisé de comparatif auparavant avec d'autres automates.

Tableau 10 : Réponses apportées à l'enquête de satisfaction par les différents centres contactés.

Horodateur	Gustave Roussy	Institut Curie	CHU de Lille	Institut de Toulouse	CHU de Poitiers	Hôpital Cochin
Quel automate utilisez-vous ?	APOTECAchemo – LOCCIONI	PharmaHelp – FRESENIUS KABI	RIVA – AXrIUM	PharmaHelp – FRESENIUS KABI	Pharmoduct – COMECER	Kiro Oncology – Kiro Grifols
L'automate fonctionne sous :	Un système à flux équivalent à celui de la hotte avec un gradient de pression	Un isolateur	Système de ventilation intégré	Une hotte à flux laminaire	Une hotte à flux laminaire	Une hotte à flux laminaire
Quelle est la classe/ISO de la pièce dans laquelle est placé l'automate ?	C	D	C	C	C	C
Y'a-t-il d'autres équipements dans la même pièce que l'automate ?	/	Non	Non	Oui (isolateurs)	Oui	Oui
L'automate est utilisé :	En routine	En routine	En routine	En routine	En routine	En routine
Quels types de préparations réalisez-vous à l'aide de l'automate ?	Des poches, Des diffuseurs	Des poches	Des poches	Des poches	Des poches, Des seringues, Des diffuseurs	Des poches
Utilisez-vous l'automate plutôt :	En campagne (1 molécule, plusieurs préparations, différentes doses), En dose banding (1 molécule, plusieurs préparations, une dose), Au fil de l'eau (plusieurs molécules, plusieurs préparations, différentes doses)	En dose banding (1 molécule, plusieurs préparations, une dose)	En campagne (1 molécule, plusieurs préparations, différentes doses), En dose banding (1 molécule, plusieurs préparations, une dose), Au fil de l'eau (plusieurs molécules, plusieurs préparations, différentes doses)	Au fil de l'eau (plusieurs molécules, plusieurs préparations, différentes doses)	En dose banding (1 molécule, plusieurs préparations, une dose)	En campagne (1 molécule, plusieurs préparations, différentes doses), En dose banding (1 molécule, plusieurs préparations, une dose), Au fil de l'eau (plusieurs molécules, plusieurs préparations, différentes doses)
Le temps de qualification initiale de l'automate est-il conforme à celui annoncé par le fournisseur ?	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui
Le temps de paramétrage de l'automate en routine est-il satisfaisant ?	Très satisfaisant	Très satisfaisant	Très satisfaisant	Satisfaisant	Satisfaisant	Très satisfaisant
Avez-vous une interface avec le logiciel de prescriptions de chimiothérapies de l'établissement ?	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui
Quel logiciel utilisez-vous ?	WinSimbad (logiciel maison)	/	Chimio CE	/	/	Chimio

Le temps réel de chargement de l'automate que celui annoncé par le fournisseur est-il moins long ou plus long ?	Equivalent	Equivalent	Equivalent	Equivalent	Equivalent	Equivalent
Le temps réel de déchargement de l'automate que celui annoncé par le fournisseur est-il moins long ou plus long ?	Equivalent	Equivalent	Equivalent	Equivalent	Equivalent	Equivalent
Le rendement (= nombre de poches par heure) annoncé par le fournisseur est-il retrouvé en pratique ?	Equivalent	Rendement plus faible	Rendement plus important	Equivalent	Equivalent	Rendement plus faible
Quel est votre rendement journalier ?	60 préparations / robot / jour	65	80	80 préparations	Jusqu'à 75 préparations/jour, 55 si diffuseur car temps de remplissage plus long	30 à 40 préparations/jour
Quel est votre nombre de préparations annuel ? (Approximation)	/	52000 préparations + 7500 sur KIRO dont reconstitution	Plus de 52000 préparations au total	10000	67000 (tout compris)	41 000
Quel pourcentage de production attribuez-vous à l'automate par jour ? par an ?	50% en moyenne	Environ 15%/an	40%	10	En fonction journalière depuis janvier 2022. Par jour actuellement 15%	20%
Avez-vous été confronté à des non-conformités des préparations ?	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Lesquels ?	/	Sur-remplissage, sous remplissage, fuite de solvant	0.1% / Erreur de poids lié à la perte de CSTD	Déviations +/- 5 % sur le poids final, bug informatique	Contrôle gravimétrique non conforme. Fuite au niveau de la valve de remplissage. Présence d'air en grande quantité dans la poche dose standard.	Sous-dosage lié à des problèmes de prélèvement dans le flacon ou d'injection dans la poche
A quelle fréquence ?	/	Rarement	Très rarement	Fréquemment	Rarement	Rarement
Les maintenances impactent-elles votre activité ?	Adaptation des horaires de production, sans impact sur l'activité	Impactent fortement l'activité	Adaptation des horaires de production, avec impact sur l'activité	Adaptation des horaires de production, avec impact sur l'activité	Impactent fortement l'activité	N'impactent pas l'activité
Quels sont les avantages et inconvénients majeurs de votre automate ?	<u>Avantage</u> : sécurisation, productivité, moins de TMS <u>Inconvénients</u> : temps de maintenance, microbio	<u>Avantage</u> : diminution des TMS, augmentation de la productivité, activité différente pour les préparateurs, traçabilité, sécurité	Autonomie / capacité de chargement importante / étiquetage	Impact positif sur la réactivité des doses standards sur des prescriptions à faire en urgence, impact positif sur les TMS pour les PPH	<u>Avantages</u> : bien pour de la production en série. Possibilité de faire plusieurs séries avec une poche mère. Soulage PPH +++ notamment sur les diffuseurs (quasiment	<u>Avantages</u> : possibilité de reconstituer les flacons, gain en productivité par rapport au manuel, système d'autonettoyage intégré

		<u>Inconvénients</u> : coûts, temps de formation, cout des maintenances, consommables captifs, communication avec des logiciels d'aide a la prescription			plus fait en manuel). Plusieurs contenants possible. Rendement acceptable. Nous avons pu développer jusqu'à 10 molécules avec un projet de 14. MAB possible. <u>Inconvénients</u> : nombreuses pannes techniques en début d'utilisation avec aide maintenance difficilement joignable (en Italie). Opération de maintenance -> bloque la production robotisée plusieurs jours. Nous avons eu des cas de fuite lors du remplissage -> manque de sécurité et risque d'exposition	<u>Inconvénients</u> : fonctionnement par cycle parfois complexe, lourdeur en cas de création/modification des médicaments, ergonomie de chargement en particulier des poches à améliorer
Feriez-vous le choix de réinstaller un robot, si vous deviez refaire votre unité ?	Oui, vous garderiez le même	Oui, mais vous changeriez d'automate	Oui, vous garderiez le même	Oui, mais vous changeriez d'automate	N'ayant pas eu l'expérience d'autres robots je ferai un comparatif avant	Oui, mais vous changeriez d'automate
Pourquoi ?	Sécurisation, productivité, moins de TMS	Service après-vente peu réactif. Automate de première génération n'étant pas adaptable. Incapable de gérer un réajustement en cas de sous remplissage. En cas de dysfonctionnement, la campagne entière doit être abandonnée	/	Pas assez évolutif	Notre robot est bien pour la préparation en série et pour réaliser 20 000 préparation/an. Pour une unité réalisant + 60 000 préparations annuelles c'est intéressant comme investissement. Pour faire du nominatif, de la dose pédiatrique et pour unité faisant moins de 30 000 préparations par an, il y a peut-être d'autres modèles plus appropriés.	Pour avoir un outil encore plus performant (mais plus cher) donc tout dépendrait du budget obtenu dans ce cadre

E. Discussion

1. Les automates les plus adaptés à la production de l'UCPC de l'ICL

Comme évoqué précédemment, à ce jour, l'équipe pharmaceutique n'a pas encore décidé des modalités précises d'intégration dans la production du robot. Certaines interrogations restent posées :

- Production par campagne ou au fil de l'eau ?
- Préparation automatisée des cytotoxiques ou des anticorps monoclonaux ou les deux ?
- Uniquement les PPA ?

À l'inverse, certaines exigences fonctionnelles ont été clairement établies à l'égard des équipements. Le robot doit pouvoir réaliser les préparations qui présentent une certaine pénibilité pour les manipulateurs. Il s'agit principalement des diffuseurs et des poches de paclitaxel.

L'analyse de production des automates a montré que les deux robots les plus performants au regard des items analysés sont :

- RIVA® avec 76 points,
- Kiro® Oncology version isolateur avec 77 points.

L'automate RIVA® ne permettant pas de produire des diffuseurs, il ne peut pas être retenu dans notre sélection d'automate, malgré sa première place dans notre analyse de performance. En effet, l'équipe de l'ICL envisage une production robotisée de chimiothérapies, longues et fastidieuses à réaliser pour les PPH. Les diffuseurs étant des préparations difficiles à réaliser et assez fréquente à l'ICL, il est primordial que l'automate choisi ait la capacité d'en fabriquer. Nous nous intéressons donc aux deux automates suivants dans l'analyse qui sont le robot Kiro® Oncology sous forme d'isolateur et l'automate APOTECACHemo®.

Ces deux automates possèdent des caractéristiques identiques :

- Différents modes de production : dose banding, campagne, au fil de l'eau,
- Différents contenants (poches jusqu'à 1 litre, seringues 1 à 50 mL, diffuseurs, poches vides),
- Différents produits (médicaments prêts à l'emploi ou à reconstituer),
- Gestion des reliquats,
- Réalisation des poches urgentes,
- Le chargement est possible en parallèle de la production,
- Le déchargement des préparations est manuel,
- L'emballage est réalisé à l'extérieur par le manipulateur,
- Connection des poubelles à l'enceinte.

L'automate APOTECACHemo® a des caractéristiques spécifiques :

- C'est un PSM de type 3 à placer en classe C,
- La décontamination est réalisée par pulvérisation avec un spray alcoolique,
- 1 bras unique réalise toutes les tâches automatiques,
- Volume d'injection minimum à 1 mL et maximum à 100 mL.

Et le robot Kiro Oncology® possède également ses propres spécificités :

- Isolateur qui peut être placé en classe D,
- Décontamination par stérilisation au peroxyde d'hydrogène,
- 2 bras, un qui reconstitue et un qui injecte,
- Volume d'injection minimum à 0,25 mL et maximum à 200 mL.

Il n'a pas été décidé du mode de fonctionnement de préparation en campagne ou au fil de l'eau, que pourrait avoir l'automate. Mais aux vues du nombre de préparations, cela pourrait orienter l'ICL vers un mode préparation en campagne. Il serait plus sécuritaire d'opter pour un automate en capacité de produire selon les deux modes de fonctionnements.

Lors de l'extraction de données, un pourcentage de PPA a été déterminé à quasiment 68%. C'est une donnée très spécifique de l'ICL, cette valeur se situant autour de 20-30% dans d'autres centres hospitaliers, comme à Marseille en 2019 où le taux de préparations anticipées était aux environs de 30% (76). Aussi, la question de ne préparer uniquement des PPA ou non peut se poser. Dans tous les cas, une grande majorité de la production automatisée sera réalisée en anticipée.

L'automatisation permettrait d'améliorer les conditions de travail des PPH en poste, en diminuant les risques de TMS. De plus, à l'heure actuelle, la production des anticorps à l'ICL est séparée de la production de cytotoxiques. L'établissement pourrait envisager de dédier l'automate à une des deux catégories d'anticancéreux, en s'orientant plutôt vers les cytotoxiques étant donné le nombre de préparations réalisées.

2. Absence de recommandations et de réglementation sur les automates

L'ICL est équipé de 4 isolateurs monoposte placés dans une pièce de classe D de 46m². Il est impossible d'envisager l'implantation du robot dans les locaux actuels. L'équipe pharmaceutique s'interroge sur les modalités d'intégration du robot dans les nouveaux locaux attribués à l'UCPC.

Les BPP de 2007 ne décrivent que 2 types d'équipements : les PSM et les isolateurs. Le PSM, contrairement à l'isolateur, est ouvert. Il assure une barrière immatérielle entre le manipulateur et les produits dangereux grâce à un courant d'air sur l'avant de l'enceinte, tandis que l'isolateur permet la mise en place d'une barrière physique. Il paraît évident qu'à l'heure actuelle, les BPP ne sont pas adaptées à ce genre d'équipements automatisés. Les BPP ont été actualisées en 2022 et mentionnent à plusieurs reprises les robots de préparations pour la fréquence de nettoyage (identique à celle des isolateurs), la production de « lots », les qualifications de conception, d'installation, opérationnelle et de performance (5).

Cependant, il n'est pas évoqué la spécificité des locaux dans lesquels les robots doivent être installés (ZAC indépendante ? classe ? surface ?). Dans la future unité de préparations de chimiothérapies de l'ICL, il serait envisagé de garder les 4 isolateurs et de les placer dans une zone de classe D. Le robot Kiro® peut fonctionner dans un environnement de classe D, lorsque celui-ci est placé à l'intérieur d'un isolateur. Mais l'automate APOTECACHemo® doit être placé dans une zone de classe C en l'état actuel. Dans le cas d'une orientation vers ce second automate, l'établissement serait amené à réfléchir à l'agencement de la future UCPC, avec par exemple une pièce supplémentaire dans une ZAC en classe C, ou alors, de discuter avec le fournisseur, afin d'améliorer le système de production pour pouvoir le placer dans une zone de classe D. La dernière possibilité serait que l'automate et les 4 isolateurs soient installés dans une zone de classe C. Les différents centres interrogés par le questionnaire, ont placé leur automate dans une zone de classe C, sauf à l'institut Curie où le robot est placé sous un isolateur (Classe D). A l'institut de Toulouse, la ZAC en classe C accueille l'automate de fabrications et des isolateurs dans une même pièce, tandis que dans

d'autres centres, comme au CHU de Lille, il a été décidé de séparer ces deux types d'équipements dans deux ZAC différentes.

De même, il n'est pas fait mention de la possibilité ou non de réaliser les anticorps et les cytotoxiques dans une même enceinte de préparation. Une étude à Gustave Roussy en 2021, a évalué les critères de choix d'un robot de préparation. Ils ont ainsi proposé une campagne mêlant cytotoxiques et anticorps monoclonaux, ces campagnes étant jugées comparables en terme de performance (77). En 2017, une équipe japonaise met en évidence une absence de contamination croisée avec l'automate APOTECACHemo® sur des poches de cyclophosphamide, préparées après des poches de fluorouracile. Lors de la procédure manuelle, deux poches cyclophosphamide ont été contaminées après fabrication de poches de fluorouracile (78). Cette étude nous permettrait de prendre la décision de fabriquer ou non des cytotoxiques et des anticorps dans la même enceinte.

Dans les deux cas, les décisions de placer le robot et les isolateurs dans la même ZAC et de fabriquer les anticorps et les cytotoxiques dans une même enceinte seront soumises à une validation de l'inspection de la pharmacie.

3. Quel impact l'installation d'un automate peut avoir sur la production ?

i. Sur le matériel

À l'UCPC, les préparations sont réalisées grâce à un système de transfert sans aiguille stérile avec une connexion « luer lock » (SPIKE® ICU). L'UCPC fournit aux services destinataires des préparations prêtes à l'emploi. Les poches Freeflex® (Fresenius) sont toutes connectées à des extensions (ICU) purgées avec le solvant de dilution, avec ou sans filtre en fonction de la molécule, avant injection du cytotoxique dans le contenant. De même pour les diffuseurs, le PPH injecte d'abord le solvant, purge la tubulure du dispositif et finit par le cytotoxique. Ces extensions permettent aux IDE du service de connecter les poches de chimiothérapies, sans risquer de rentrer en contact avec le produit cytotoxique et sécuriser l'administration. En effet, le service de soins utilise des dispositifs sécurisés d'administration (« arbre à perfusions ») sur lesquels il suffit de connecter la préparation telle qu'elle a été envoyée par la pharmacie. Seules les seringues (B.Braun) sont à risques de contamination chimique, puisqu'elles sont équipées d'un bouchon obturateur que les infirmières retirent pour réaliser l'injection aux patients.

L'automate Kiro Oncology® possède quelques matériels captifs : les poches Freeflex® (poche souple sans PVC), et les bouchons de seringues B.Braun. Le dispositif APOTECACHemo® compte également 2 matériels captifs : les poches Freeflex® et les seringues pour transferts Becton Dickinson. Luccioni conseille d'utiliser leurs seringues prémontées d'aiguilles mais il s'agit de matériel optionnel pour faciliter l'utilisation de l'automate. En effet, les PPH doivent prémontier les aiguilles avant de les placer dans la zone de chargement. Dans les deux cas, ces équipements ne demandent pas d'importants changements de pratique par rapport aux matériels utilisés à l'heure actuelle pour l'UCPC.

Les deux automates n'ont pas la capacité de brancher des extensions pendant la production. Les fournisseurs nous confirment en revanche que le PPH peut réaliser la manipulation (branchement et purge de l'extension) avant de lancer la campagne automatisée de préparation. Les seringues sont obturées de la même façon avec l'automate que lors d'une reconstitution manuelle.

L'automate Kiro®, isolateur ou non, et le robot APOTECACHemo® réalisent leurs préparations à l'aiguille. Cependant plusieurs études ont mis en évidence que la procédure automatisée provoquait moins de contamination croisée qu'une procédure manuelle (52,71,72,78,79).

ii. Sur les préparateurs

Les tâches des PPH vont être modifiées. En effet, ils n'auront plus à réaliser les préparations cytotoxiques eux-mêmes, ni de double contrôle visuel. Les différents robots possèdent plusieurs contrôles automatisés (vidéos, code-barre, gravimétrie). Les missions initiales sont transformées : chargement de l'automate, déchargement, vérification des données patient avant de coller l'étiquette finale...

À ce jour, le nettoyage des isolateurs est effectué par les PPH tous les soirs en fin d'activité. Comme montré à Lille, cette tâche semble souvent plus longue et pénible sur l'automate que des isolateurs « normaux » (plus de pièces à nettoyer, beaucoup plus chronophage...)(56). Or, sur le robot Kiro Oncology®, le nettoyage est totalement automatique. Il a été rapporté que cette fonction d' « autonettoyage » était plus efficace qu'un nettoyage manuel par un centre anglais (80). Par rapport à l'automate APOTECACHemo®, son nettoyage peut être vu comme plus fastidieux (minimum 20 à 30 minutes par jour, associé à une exposition UV), où un PPH doit être désigné à cette tâche.

Le robot Kiro Oncology® présente également l'avantage de posséder un programme automatique de surveillance microbiologique. Ceci reste une tâche simple, mais chronophage

avec le dispositif APOTECACHemo® nécessitant une action humaine, comme mentionné dans les inconvénients de l'enquête de satisfaction retournée par Gustave Roussy.

Les isolateurs subissent des maintenances préventives une fois par an. Ces deux automates présentent différents intervalles de maintenance :

- Kiro Oncology® : 1 jour tous les 3 mois avec possibilité d'être réalisée le week-end. Le retour utilisateur de l'hôpital Cochin montre que ces maintenances n'impactent pas l'activité.
- APOTECACHemo® : 1 jour tous les 6 mois avec possibilité d'être réalisée le week-end. L'institut Gustave Roussy indique que ces maintenances nécessitent une adaptation des horaires de production, mais n'ont pas d'impact sur l'activité.

Il n'est pas souhaitable à l'heure actuelle de supprimer des postes de PPH, mais de changer leurs tâches et de les redéployer sur des activités à plus haute valeur ajoutée. Il existe un manque de personnel non négligeable dans certains établissements et un automate de production pourrait pallier ce déficit. De plus, l'enquête de satisfaction montre que la majorité des utilisateurs ont un rendement équivalent ou plus important à celui annoncé par le fournisseur, ce qui conforte la fiabilité des informations transmises et permet de prévoir au mieux une projection d'achat d'un robot.

L'attente majeure qui repose sur les PPH sera leur capacité à collaborer avec l'automate : « la cobotique ». Il s'agit d'un concept correspondant à la collaboration Homme-machine, où les tâches les plus pénibles, pouvant provoquer des TMS, sont attribuées à l'automate (56).

iii. Sur les contrôles des préparations

A l'ICL, le contrôle des préparations repose sur un double contrôle visuel.

Avec l'automate Kiro®, il existe différentes étapes de contrôles manuels et automatiques. Le tableau 11 résume toutes les étapes d'une campagne de fabrication de l'automate. En effet, entre les étapes manuelles et automatiques, les contrôles sont beaucoup plus poussés : contrôles photos, gravimétriques, lecture de code-barre, data-matrix, étiquettes de pré-identification avec code-barre associé à une préparation. Le double contrôle PPH n'a plus aucun intérêt avec cet automate. Il contrôle le bon dispositif (reconnaissance photo), le bon produit (data-matrix) et réalise différents contrôles gravimétriques afin d'ajuster au maximum les doses et de préparer avec exactitude la dose prescrite.

Tableau 11 : Etapes de lancement, de préparation et de déchargement d'une campagne de préparation avec le Kiro® avec **en rouge**, les étapes de contrôles

Manuel	Automatique	Manuel
Lecture du code-barres du contenant final	Identification de la taille et position des seringues par photo	Déchargement des préparations guidé en suivant les instructions de l'écran
Contrôle gravimétrique du contenant final	Identification des médicaments (reconnaissance par vision)	Lecture des étiquettes de pré-identification pour identifier le produit déchargé
Étiquetage de pré-identification du contenant final	Reconstitution des médicaments lyophilisés et contrôle gravimétrique , puis agitation	Contrôle gravimétrique pour calculer l'exactitude de la dose prescrite et du volume final d'administration
Chargement des matériels jetables et des médicaments suivant les instructions sur l'écran	Préparation	Libération automatique de la préparation et impression de l'étiquette finale
	Contrôle gravimétrique intermédiaires pour ajuster les doses et garder les données tous le long du process	
	Stockage et récupération des reliquats	
	Elimination des seringues et flacons dans des poubelles sécurisées	

L'automate APOTECACHemo® détient tous les contrôles du robot Kiro® isolateur, mais possède également un contrôle vidéo du flacon du produit en supplément. Enfin, il effectue également un contrôle particulière en continue dans l'environnement immédiat de la préparation. Le tableau 12 montre qu'il y a moins de tâches manuelles qu'avec le dispositif Kiro®, comme l'étiquetage automatique du contenant final, le contrôle gravimétrique avant et après injection.

Tableau 12 : Etapes de lancement, de préparation et de déchargement d'une campagne de préparation avec l'APOTECACHemo® avec **en rouge**, les étapes de contrôles

Manuel	Automatique	Manuel
Lecture du code-barres du contenant final + flacon	Contrôle gravimétrique du contenant final	Récupération de la préparation avec scannage de l'étiquette
Chargement du matériels jetables et des produits en suivant les instructions sur l'écran	Reconnaissance du flacon (étiquettes + vidéo) + contrôle gravimétrique (reconstitution si nécessaire)	2e étiquette avec toutes les données relatives au patient et sa cure
	Prélèvement du produit	
	Contrôle gravimétrique du flacon après aspiration	
	Injection dans le contenant final puis contrôle gravimétrique	
	Etiquetage avec une identification unique pour chaque préparation (codes-barres)	
	Stockage et récupération des reliquats	
	Elimination des seringues et flacons dans des containers scellés	

Tous ces contrôles sécurisent le processus de fabrication tout en dégageant du temps PPH à l'ICL, puisque 2 PPH sur les 5 en poste à l'ICL, ne réalisent que les doubles contrôles visuels.

4. Productivité attendue

En 2021, l'ICL a produit quasiment 40 000 préparations. Comme vu précédemment, une projection future de l'activité des préparations a montré un nombre approchant les 56 000 fabrications pour 2026, soit une augmentation de 16 000 réalisations. Nous nous baserons sur les données des préparations anticipées afin de calculer le pourcentage d'utilisation des capacités des deux automates et déterminer quel automate serait le mieux utilisé par rapport à la production réalisée à l'ICL.

i. APOTECACHemo®

Avec l'automate APOTECACHemo®, sur 7 heures de préparations (temps de travail standards d'un PPH par jour), avec un rendement annoncé de 15 préparations à l'heure, on peut attendre du robot qu'il réalise 105 préparations journalières. Or, d'après le retour de Gustave Roussy, le rendement journalier se situerait autour des 60 préparations journalières par automate. Cette différence de rendement peut être expliquée par le type de préparations dédiés à l'automate. En effet, généralement ce sont les préparations les plus fastidieuses qui sont réalisées par le robot (diffuseurs, molécules visqueuses...), mais également peut-être par un temps d'utilisation journalier plus court dans cet établissement.

En se basant sur le rendement le plus faible donné par le fournisseur, sur 7 heures de temps de marche de l'automate, nous pouvons imaginer une production automatisée de 70 préparations par jour. Si nous décidons de suivre le principe de ne pas fabriquer les cytotoxiques et les anticorps dans une même enceinte, 77% (54 préparations par jours) des capacités de l'automate seraient utilisées avec les cytotoxiques anticipés à forte rotation et stable plus de 5 jours. Concernant les anticorps, seulement 13% des capacités de l'automate seraient utilisées. Sur l'année 2021, si l'ICL avait été équipé du robot APOTECACHemo®, il aurait pu réaliser 14 092 PPA cytotoxiques sur les 40 000 préparations annuelles. Il serait plus intéressant de consacrer l'automate aux préparations cytotoxiques.

Si l'on décide de réaliser la fabrication des PPA cytotoxiques à forte rotation et stable (au moins 5 jours), le dispositif APOTECACHemo® aurait la capacité d'amortir en grande partie (environ 88%) l'augmentation de l'activité de 16 000 fabrications prévue avec le projet EPONA.

ii. Kiro® Oncology

De la même manière qu'avec l'automate APOTECACHemo®, nous avons pu estimer la production hypothétique du robot Kiro®.

Sur 7 heures de préparations, avec un rendement annoncé de 10 préparations à l'heure, on pourrait attendre du robot qu'il puisse réaliser 70 préparations journalières. Or, pour cet automate, le retour de l'hôpital Cochin estime un rendement inférieur à celui annoncé par le fournisseur avec 30 à 40 fabrications par jour. Comme l'APOTECACHemo®, si nous nous basons sur le rendement le plus faible annoncé par le fournisseur, l'automate pourrait produire jusqu'à 42 préparations journalières.

Le robot ne pourrait pas réaliser la totalité des molécules cytotoxiques anticipées. En effet, les capacités de l'automate seraient saturées (100%), et 22% des préparations ne

pourraient pas être produites. S'il était dédié aux anticorps, seules 22% des capacités de l'automate seraient exploitées.

Si on ne lui attribue la fabrication que des PPA cytotoxiques à forte rotation et stable (au moins 5 jours), l'automate Kiro® pourrait assurer la fabrication maximale de 10 920 préparations par an, représentant 68% des 16 000 fabrications supplémentaires prévues avec le projet EPONA.

Pour les deux robots, il ne semble pas intéressant de dédier un automate uniquement à la fabrication des anticorps. En effet, les deux automates ne seraient pas utilisés à 100% de leur capacité ce qui ne permettrait pas un amortissement optimal de leur achat.

iii. Point de vue médico-économique

La productivité est un point important à prendre en compte dans le choix d'un dispositif de préparation, mais le financement de tel équipement est à réfléchir. Nous avons étudié économiquement 2 hypothèses différentes : la mise en place de 2 isolateurs supplémentaires ou l'achat d'un des deux automates sélectionnés.

À ce jour, 1 Equivalent Temps plein (ETP) PPH coûte 38 600 euros par an (salaire moyen brut et charges comprises) sans ancienneté à l'ICL. Le prix d'un isolateur monoposte est estimé à 90 000 euros à l'achat et installation, avec un coût de maintenance de 8 000 euros en moyenne par an pour un isolateur. Ces différents coûts ont été évalués de manière approximative.

Afin de pouvoir assurer l'augmentation future de l'activité soit 16 000 préparations deux hypothèses ont été évoquées avec les pharmaciens de l'ICL :

- Hypothèse 1 : L'achat de 2 nouveaux isolateurs. Le calculateur de la SFPO évalue le nombre de PPH à 3,6 ETP pour la réalisation de 16 000 poches avec réalisation d'un double contrôle visuel humain. Le tableau 13 estime les coûts de cette hypothèse sur 3, 4, 9 et 10 ans.

Tableau 13 : Estimation des coûts de deux isolateurs avec 3,6 ETP PPH, sur 3, 4, 9 et 10 ans

	Isolateurs	Maintenances	PPH	Total
Coûts sur 3 ans	180 000	48 000	416 880	644 880
Coûts sur 4 ans	180 000	64 000	555 840	799 840
Coûts sur 9 ans	180 000	144 000	1 250 640	1 574 640
Coûts sur 10 ans	180 000	160 000	1 389 600	1 729 600

- Hypothèse 2 : L'achat d'un automate de production avec 1 poste complet de PPH soit 1,3 ETP PPH dédié à son fonctionnement.
 - o APOTECACHemo® : le tableau 14 estime les coûts de l'hypothèse d'achat d'un automate APOTECACHemo® à l'ICL.

Tableau 14 : Estimation des coûts de l'achat d'un APOTECACHemo® sur 3, 4, 9 et 10 ans

	APOTECA	Maintenance	PPH	Total
Coûts sur 3 ans	375 000	135 000	150 540	660 540
Coûts sur 4 ans	375 000	180 000	200 720	755 720
Coûts sur 9 ans	375 000	405 000	451 620	1 231 620
Coûts sur 10 ans	375 000	450 000	501 800	1 326 800

- o Kiro® : le tableau 15 estime les coûts de l'hypothèse d'achat d'un robot Kiro® Oncology à l'ICL.

Tableau 15 : Estimation des coûts de l'achat d'un Kiro® sur 3, 4, 9 et 10 ans

	Kiro	Maintenance	PPH	Total
Coûts sur 3 ans	600 000	180 000	150 540	930 540
Coûts sur 4 ans	600 000	240 000	200 720	1 040 720
Coûts sur 9 ans	600 000	540 000	451 620	1 591 620
Coûts sur 10 ans	600 000	600 000	501 800	1 701 800

Ces coûts hypothétiques ne prennent pas en compte les pannes, matériaux électroniques de remplacements, etc.

L'automate APOTECACHemo® coûte moins cher que la procédure manuelle à partir de la 4^e année d'utilisation, tandis que le robot Kiro® est moins couteux à partir de la 10^e année par rapport une fabrication par des PPH sous isolateurs. Sur 10 ans, le dispositif APOTECACHemo® permettrait une économie théorique d'environ 400 000 euros par rapport à une production avec deux isolateurs en double contrôle visuel ou l'achat d'un appareil Kiro®.

Sur le plan économique, l'automate APOTECACHemo est l'hypothèse d'achat la plus intéressante à financer sur le long terme.

5. Choix final de l'automate le plus adapté à l'ICL

En fonction des différents besoins et des modes de production des établissements, un automate peut être plus adapté qu'un autre. Pour l'ICL, le dispositif APOTECACHemo® semble remplir le plus grand nombre de critères. Ce robot pourrait dans un premier temps assurer la production des cytotoxiques anticipés les plus fabriqués à l'ICL à l'heure actuelle. De plus, l'automate APOTECACHemo® serait parfaitement en capacité à lui seul d'absorber l'augmentation de l'activité prévue avec le projet de restructuration de l'UCPC, contrairement au robot Kiro®. Aussi, d'un point de vue économique, il semble plus intéressant d'investir dans cet automate de production plutôt que des isolateurs ou le robot Kiro®.

Conclusion et perspectives

Avec l'accroissement général du nombre de patients bénéficiant de chimiothérapies en France, la production de cytotoxiques par les PUI devient une activité génératrice de stress pour l'équipe. L'augmentation du nombre de chimiothérapies peut alors majorer le risque d'erreurs probables de fabrication, et des TMS chez les PPH. Pour faire face à cette intensification de l'activité, certaines équipes ont fait le choix de robotiser la fabrication des cytotoxiques.

Le domaine des chimiothérapies est difficile à robotiser en raison des nombreuses doses adaptées encore au patient, du grand nombre de spécialités, de contenants divers et variés parfois inadaptés à une production robotisée, une réglementation pas encore bien établie avec ces nouveaux systèmes de production innovants. De plus, certains facteurs restent totalement à la charge de l'humain, comme la mise en place des extensions avant la production par l'automate, le chargement, le déchargement, ainsi que l'étiquetage des préparations.

À l'ICL, une partie de la production peut être robotisée avec l'activité et les molécules déjà réalisées. En effet, les automates sont des équipements robustes qui ont montré leur efficacité, avec une diminution des risques, tout en maximisant la sécurité et la qualité des préparations. Le projet de restructuration de 2026, avec l'augmentation prévues du nombre de cures, est un argument supplémentaire à la robotisation. Or, beaucoup de questions restent à se poser en fonction de l'équipement choisi, de son intégration dans la pièce et de l'inspection de la pharmacie.

Ensuite, la fiche de poste des PPH dans l'unité va fortement évoluer avec l'arrivée d'un robot de production. Les tâches de manipulation et de contrôle habituellement réalisées, vont être substituées pour être attribuées à l'automate. Malgré une facilité à préparer les poches, toutes les tâches humaines ne peuvent pas encore être remplacées, comme la mise en place d'une tubulure purgée, le nettoyage, les prélèvements microbiologiques... L'objectif principal pour l'équipe pharmaceutique, avec l'achat d'un tel équipement, est d'accompagner et de former au mieux l'équipe PPH.

Enfin, il sera important de suivre l'évolution en pratique de cet automate afin de vérifier par exemple si le rendement attendu est le même que celui annoncé par le fournisseur. En effet, c'est avec les retours des utilisateurs que la technologie peut s'améliorer de jour en jour. La pratique permet de comprendre les avantages, inconvénients que ces équipements apportent mais contribue aussi à trouver des axes d'amélioration.

Bibliographie

1. Définition médicaments à risque [Prévenir les erreurs liées aux médicaments antivitamines K - « Never Events AVK »] [Internet]. 2019 [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/AVK/co/definition_medicament_a_risque.html
2. Grimaux J. Étude de faisabilité de la mise en place d'automates pour la préparation des chimiothérapies au sein des unités de reconstitution des cytotoxiques de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM). 28 avr 2017.
3. Bonnes pratiques de préparation - ANSM [Internet]. 2007 [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-preparation>
4. Bonnes pratiques de préparation - Législation - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/legislation/droit-pharmaceutique/bonnes-pratiques-de-preparation.html>
5. L'ANSM publie les nouvelles règles des bonnes pratiques de préparation [Internet]. 2022 [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-les-nouvelles-regles-des-bonnes-pratiques-de-preparation>
6. L'erreur est humaine. Guide pédagogique de l'OMS pour la sécurité des patients. HAS 2015 [Internet]. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/resume_module_3.pdf
7. Philips J., Beam S., Brinker A., Holquist C., Honig P., Lee LY., Pamer C. Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. 2001 [Internet]. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11596700/>
8. CIRCULAIRE DHOS/E1 n° 265 du 12 juin 2001. Ministère de la Santé publique
9. Bonan-Hayat B. Sécurisation du circuit des chimiothérapies en établissement hospitalier: application à la production des médicaments anticancéreux. 2007.
10. Loboda C, Vigneron J, Mulot C, May I, Demore B. A “chamber of errors” adaptation to assess pharmaceutical assistants' knowledge in chemotherapy preparation. *J Oncol Pharm Pract.* 1 mars 2019;25(2):454-9.
11. Decarout L. Mise en place d'un isolateur des erreurs en Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC) [Internet]. Scribd. 2018 [cité 4 mars 2022]. Disponible sur:

https://fr.scribd.com/embeds/389975333/content?start_page=1&view_mode=slideshow&show_recommendations=false&access_key=key-lorlAZ77HMAPVhRLbrin

12. Limat S, Drouhin JP, Demesmay K, Tissot E, Jacquet M, Woronoff-Lemsi MC. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. *Pharm World Sci PWS*. juin 2001;23(3):102-6.
13. Carrez L. Fiabilité de la préparation des chimiothérapies : double contrôle ou systèmes gravimétriques. 2013 [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: https://pharmacie.hug.ch/sites/pharmacie/files/ens/mas/diplome_lc.pdf
14. Carrez L, Bouchoud L, Fleury S, Combescure C, Falaschi L, Sadeghipour F, et al. Work overload is related to increased risk of error during chemotherapy preparation. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. sept 2019;25(6):1456-66.
15. Faure S. Les préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées (concept de ' « Dose-Banding »'): une nouvelle technique de fabrication au CHR de Metz-Thionville. 2010.
16. 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*. févr 2011;65(1):17-21.
17. Chourbagi A., Delbary E., Dalifard B., Le Franc B., Cante J-P. Reconnaissance des flacons de cytotoxiques par analyse vidéo : validation en conditions réelles Service Pharmacie, Groupe hospitalier La Rochelle Ré Aunis. 2014.
18. Circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier - APHP DAJDP [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-n-678-du-3-mars-1987-relative-a-la-manipulation-des-medicaments-anticancereux-en-milieu-hospitalier/>
19. Circulaire DGS/DH/AFS n° 98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés - APHP DAJDP [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dgsdhafs-n-98-213-du-24-mars-1998-relative-a-lorganisation-des-soins-en-cancerologie-dans-les-etablissements-dhospitalisation-publics-et-privés/>
20. Bulletin Officiel N°2005-3: Annonce N°34 [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-03/a0030034.htm>

21. Dussart C, Favier B, Gilles L, Camal I, Almeras D, Latour JF, et al. Formation continue des manipulateurs de cytotoxiques et prévention du risque de contamination. Bull Cancer (Paris). 1 sept 2008;95(9):821-2.
22. Wernli M, Bögli F, Mühlebach S, Conen D. Centralized preparations of cytostatic agents: a method for quality control. Schweiz Med Wochenschr. 5 nov 1994;124(44):1962-5.
23. Présentation de l'institut de Cancérologie de Lorraine. 2020. [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.icl-lorraine.fr/index.php/l-institut.html>
24. Rapport d'activité de l'ICL de l'année 2020 [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: https://www.unicancer.fr/wp-content/uploads/2021/07/RA_ICL_2020_062021_web.pdf
25. Recommandations pour la préparation des anticorps monoclonaux dans les unités centralisées des anticancéreux. SFPO. 2010 [Internet]. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2012/10/recommandations_Acmo.pdf
26. Slimano F. Réduire le délai de mise à disposition des traitements anticancéreux injectables en hôpital de jour d'oncologie [Internet]. Société Française de Pharmacie Oncologique. 2020 [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/blog/2020/12/18/reduire-le-delai-de-mise-a-disposition-des-traitements-anticancereux-injectables-en-hopital-de-jour-doncologie/>
27. James P. Baker, Sarah E. Jones Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust - 1998 [Internet]. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/107815529800400101>
28. Sauvaget L. Standardisation des doses (ou ' « Dose-Banding »') des médicaments injectables: application à deux principes actifs l'aciclovir et l'infliximab. 2016.
29. Plumridge RJ, Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 15 sept 2001;58(18):1760-4.
30. Masson E. Impact de deux processus de préparations anticipées et du contrôle analytique sur le temps de dispensation au sein d'un centre de lutte contre le cancer [Internet]. EM-Consulte. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/it/article/1002239/figures/impact-de-deux-processus-de-preparations-anticipee>
31. Kaestner SA, Sewell GJ. A national survey investigating UK prescribers' opinions on chemotherapy dosing and « dose-banding ». Clin Oncol R Coll Radiol G B. mai 2009;21(4):320-8.

32. Petrini BB. Sécurisation du circuit du médicament. 2015;56.
33. Bates DW. Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ*. 18 mars 2000;320(7237):788-91.
34. Villain A. Optimisation de la préparation des chimiothérapies à base de 5-Fluorouracile par l'utilisation de pompes péristaltiques. 2018.
35. Carvalho M, Helvig A, Calmettes IP, Noirez V, de Mercy H, Madelaine I, et al. Adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique. 2019.
36. Humbert M. Automatisation de la production anticipée de doses standardisées d'anticancéreux au CHR Metz-Thionville: étude pilote sur les diffuseurs de 5-fluorouracile et les poches d'oxaliplatine et comparaison de deux pompes semi-automatiques. 2018 :120.
37. Crane J, Crane FG. Preventing medication errors in hospitals through a systems approach and technological innovation: a prescription for 2010. *Hosp Top*. 2006;84(4):3-8.
38. Brandely L. Automatisation technologies d'aujourd'hui en pharmacotechnie. 2019.
39. ICU MEDICAL. Diana Peristaltic Pump [Internet]. [cité 6 août 2022]. Disponible sur: <http://www.icumed.com/products/oncology/pharmacy-compounding-automation/diana-ppm>
40. Bour F., Colom M., Juliat D., Cerf P., Vetele F., Quessada T. Qualification d'un automate de remplissage volumétrique en vue d'optimiser la production des poches de nutrition parentérale. [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/qualification-d-un-automate-de-remplissage-volumetrique-en-vue-d-optimiser-la-production-des-poches-de-nutrition-parenterale>
41. Masson E. Comparaison de deux automates de préparation de perfusions de nutrition parentérale [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1103682/comparaison-de-deux-automates-de-preparation-de-pe>
42. Fonzo-Christe C, Sadeghipour F, Ing H, Laurence C, Pfister R, Bonnabry P. DEVELOPMENT AND EVALUATION OF A COMPUTERIZED PROGRAM FOR A ONE-STEP PRESCRIBING AND COMPOUNDING OF PAEDIATRIC PARENTERAL NUTRITION. 1 janv 2005;
43. Bouchoud L, Sadeghipour F, Fleury-Souverain S, Bonnabry P. Validation of a once-a-week set up for an automated compounder device for parenteral nutrition solutions. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 18 juill 2013;20:236-40.
44. Garcès M. Qualification opérationnelle d'un automate de nutrition parentérale : Medimix® IMF. En ligne. 18èmes Journées du GERPAC. Octobre 2015. Presqu'île de Giens.

[Internet]. Scribd. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/qualification-operationnelle-d-un-automate-de-nutrition-parenterale-medimix-r-imf>

45. Anne-Sophie Verrey, Laurent Carrez, Ludivine Falashi, Lucie Bouchoud, Pascal Bonnabry. Evaluation des performances de l'automate PharmaHelp® pour la préparation de poches injectables de cytotoxiques. HOIPHARM 2015.
46. Schoening T, Artes A, Ehmann M, Mertens M, Ober M, Hoppe-Tichy T. Semiautomated aseptic preparation of patient-individual antineoplastic intravenous solutions: first experiences in a German hospital pharmacy. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* janv 2016;23(1):44-9.
47. Jobard M. Evaluation des performances du robot Kiro Oncology® pour la préparation de poches, seringues et diffuseurs portables d'anticancéreux [Internet]. Scribd. 2016 [cité 7 avr 2022]. Disponible sur: https://fr.scribd.com/embeds/326540837/content?start_page=1&view_mode=scroll&access_key=key-vu1UcBV5KAwbUDIZ11Gh&show_recommendations=true
48. 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.* 15 nov 2013;70(22):2030-7.
49. Pacheco Ramos M de la P, Arenaza Peña AE, Santiago Perez A, Bilbao Gómez-Martino C, Zamora Barrios MD, Arias Fernández ML. Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos. *Farm Hosp.* juin 2015;39(3):137-46.
50. Gustave Roussy s'équipe de deux robots de préparation automatisée de chimiothérapies [Internet]. Gustave Roussy. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/gustave-roussy-sequipe-de-deux-robots-de-preparation-automatisee-de-chimiotherapies>
51. Corridoni S, Liberatore E, Iacomini AM, Tinari G, Massacese S, Losavio L. TCH-004 Centralization and Technology Support the Hospital Pharmacist in Improving Safety, Accuracy and Economy in the Management of Monoclonal Antibodies. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 1 mars 2013;20(Suppl 1):A70-A70.
52. Schierl R, Masini C, Groeneveld S, Fischer E, Böhländt A, Rosini V, et al. Environmental contamination by cyclophosphamide preparation: Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECachemo. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* févr 2016;22(1):37-45.

53. Krämer I, Federici M, Kaiser V, Thiesen J. Media-fill simulation tests in manual and robotic aseptic preparation of injection solutions in syringes. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. avr 2016;22(2):195-204.
54. Milibari L, Cotugno M, Belisle C, Rocchio M, Patterson RF, Chacon P, et al. Single Center Experience with Robot Technologies for Sterile Compounding: A Retrospective Review. *Int J Pharm Compd*. août 2020;24(4):346-51.
55. Trompette A. Médicaments anticancéreux. Confinez-les ! Isolateurs ou robots ? *IRBM News*. 1 août 2020;41(3):100253.
56. Levenbruck C. Etude de faisabilité pour la robotisation des préparations de chimiothérapies au sein de l'unité de préparation centralisée des cytotoxiques du CHU de Lille - Université de Lille [Internet]. 2019 [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: https://lillocat.univ-lille.fr/discovery/fulldisplay/alma991007631876205601/33UDLILLE_INST:ULILLE
57. Communiqué Robot RIVA. CHU de Lille. 2021. [Internet]. [cité 12 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.arxium.com/wp-content/uploads/2021/06/CHU-Lille-Communique%CC%81-Robot-RIVA-01062021-French.pdf>
58. Cancérologie : avec Pharmoduct, l'innovation dépasse le mythe [Internet]. Site du CHU de Poitiers. 2019 [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-poitiers.fr/cancerologie-avec-pharmoduct-linnovation-depasse-le-mythe/>
59. Le Robot Pharmoduct® de Dedalus : Etude de faisabilité de la mise en place de campagnes automatisées de préparations de chimiothérapie. [Internet]. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/le-robot-pharmoduct-r-de-dedalus-etude-de-faisabilite-de-la-mise-en-place-de-campagnes-automatisees-de-preparations-de-chimiotherapie>
60. Cornet L, Gervaise C, Hugues M, Menguy S, Macé A, Tinquaut F, et al. How human activity impacted manufacturing non-compliances: A multivariate analysis in a centralized cytotoxic preparation unit. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. déc 2021;27(8):1896-903.
61. Augry F, Ravaud P, Lopez I, Letellier D, Iltis A, Bouscary D, et al. Erreurs de prescription des médicaments cytotoxiques : étude prospective de 5 000 ordonnances. *J Pharm Clin*. 25 mai 1998;17(1):20-4.
62. Carrez L. Facteur humain, performance, sécurité et qualité: une association envisageable pour la production de chimiothérapie ? [Internet]. University of Geneva; 2018 [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:105663>

63. Ranchon F, Salles G, Späth HM, Schwiertz V, Vantard N, Parat S, et al. Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: attributable damage and extra costs. *BMC Cancer*. 8 nov 2011;11:478.
64. Teagarden JR, Nagle B, Aubert RE, Wasdyke C, Courtney P, Epstein RS. Dispensing error rate in a highly automated mail-service pharmacy practice. *Pharmacotherapy*. nov 2005;25(11):1629-35.
65. Oswald S, Caldwell R. Dispensing error rate after implementation of an automated pharmacy carousel system. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 juill 2007;64(13):1427-31.
66. Pouliquen AL, Escalup L, Jourdan N, Cottu P, Faure P, Madelaine-Chambrin I. Dose standardisation of anticancer drugs. *Int J Clin Pharm*. avr 2011;33(2):221-8.
67. Fouque J. Evaluation de la préparation par campagne de diffuseurs de 5-Fluorouracil à partir d'une solution mère [Internet]. 2012 [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: https://fr.scribd.com/embeds/108998235/content?start_page=1&view_mode=slideshow&access_key=key-23zv0znpe1kuy0u5dqiy
68. Verrey AS. Evaluation des performances de l'automate PharmaHelp® pour la production de poches injectables de cytotoxiques. 2015. [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: https://www.synprefh.org/files/archives/hopi2015_comm-orale-20.pdf
69. Troubles musculo-squelettiques - Ministère du Travail, du Plein emploi et de l'Insertion [Internet]. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: <https://travail-emploi.gouv.fr/sante-au-travail/prevention-des-risques-pour-la-sante-au-travail/article/troubles-musculo-squelettiques>
70. Point de vue du préparateur/technicien à l'utilisation des robots pour la préparation des cytotoxiques [Internet]. [cité 2 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/point-de-vue-du-preparateur-technicien-a-l-utilisation-des-robots-pour-la-preparation-des-cytotoxiques>
71. Sessink PJM, Leclercq GM, Wouters DM, Halbardier L, Hammad C, Kassoul N. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. avr 2015;21(2):118-27.
72. M. Ayadi , M. Jobard, C. Cros, M-L. Brandely-Piat, R. Batista. Evaluation of the chemical contamination related to the manual cytotoxic production in an isolator and a new robotic drug preparation system (Kiro Oncology®) [Internet]. Scribd. 2019 [cité 10 août 2022]. Disponible sur:

https://fr.scribd.com/embeds/361754362/content?start_page=1&view_mode=slideshow&access_key=key-wjpWX1ZVHfQirWRxGk1A&show_recommendations=true

73. Geersing TH, Franssen EJJ, Pilesi F, Crul M. Microbiological performance of a robotic system for aseptic compounding of cytostatic drugs. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 15 mars 2019;130:181-5.
74. Préparation centralisée de chimiothérapies : comparaison entre l'acquisition d'un isolateur et d'un automate de fabrication [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/preparation-centralisee-de-chimiotherapies-comparaison-entre-l-acquisition-d-un-isolateur-et-d-un-automate-de-fabrication-516>
75. Carvalho M, Helvig A, Calmettes IP, Noirez V, de Mercy H, Madelaine I, et al. *Recommandations de la SFPO.* 2019.
76. Garcia M. *Standardisation des doses de chimiothérapie: mise en application à l'institut Paoli-Calmettes, centre de lutte contre le cancer de Marseille.* 2019.
77. Angapin A, Aboudagga H, Hyvert A, Rieutord A, Desmaris R. Criteria for choosing a robot for injectable chemotherapy preparations. *J Pharm Clin.* 1 juin 2021;40(2):81-7.
78. Iwamoto T, Morikawa T, Hioki M, Sudo H, Paolucci D, Okuda M. Performance evaluation of the compounding robot, APOTECACHemo, for injectable anticancer drugs in a Japanese hospital. *J Pharm Health Care Sci.* déc 2017;3(1):12.
79. Sessink PJM, Trahan J, Coyne JW. Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. *Hosp Pharm.* mars 2013;48(3):204-12.
80. Tames MJ, Cajaraville Ordonana G, Goldberg L. The validation of an automated selfcleaning process in a new robot for the preparation of cytotoxic drugs. [Internet]. GERPAC. 2014 [Internet]. Scribd. 2014 [cité 2 août 2022]. Disponible sur: https://fr.scribd.com/embeds/242089284/content?start_page=1&view_mode=slideshow&access_key=key-6AMcqunYAsRBH3PrTibD&show_recommendations=true

Annexes

Annexe 1 : Recommandations des BBP pour la surveillance microbiologique des ZAC en activité

CLASSE	Limites recommandées de contamination microbiologique (a)			
	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Annexe 2 : Caractéristiques particulières des ZAC recommandées par les BBP

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Annexe 3 : Arbre décisionnel du protocole FOLFIRINOX/Panitumumab suivi par les infirmières de PPA à l'ICL



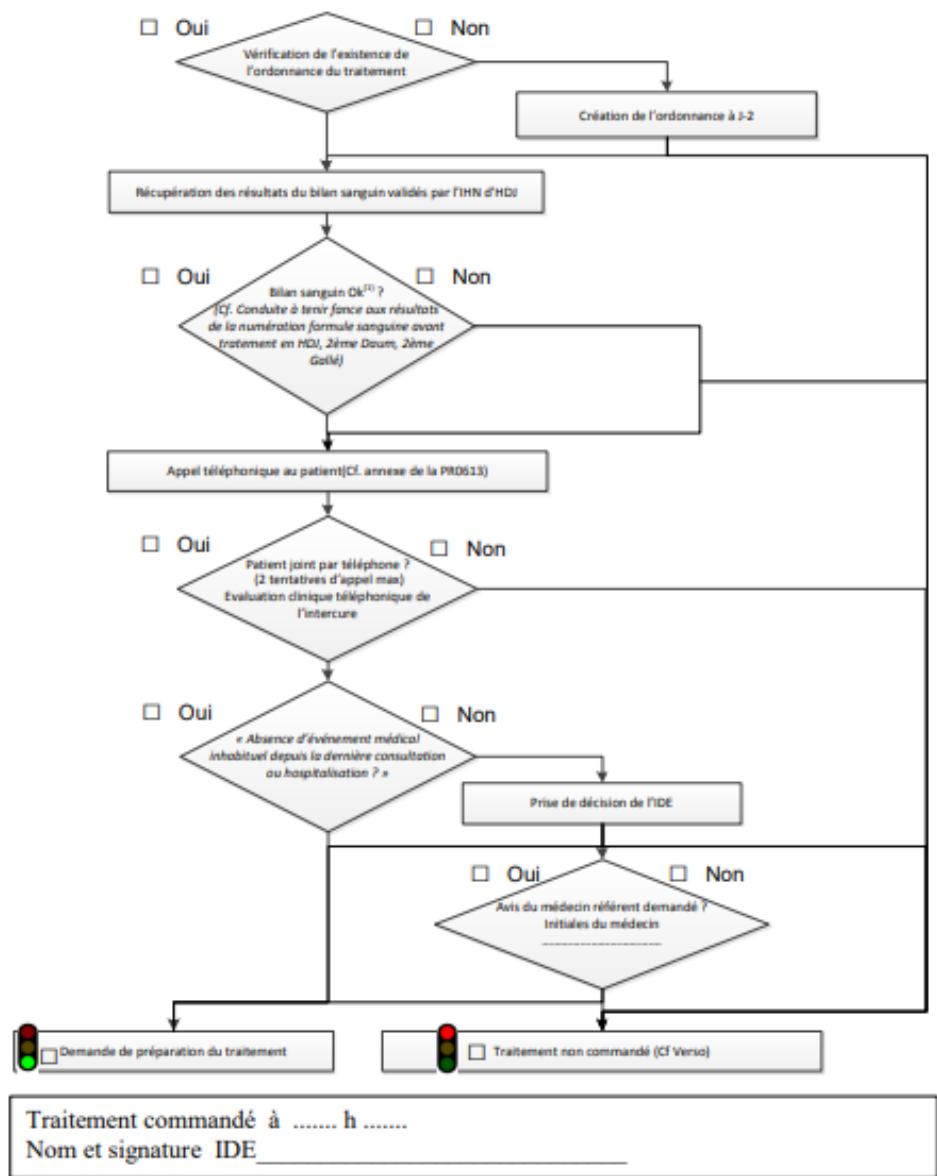
PROTOCOLE FOLFIRINOX PANITUMUMAB
folinate de calcium - fluorouracil - irinotécan - oxaliplatine- panitumumab

Arbre décisionnel « Prescription et préparation anticipée »

Date de l'appel téléphonique : _____ heure : _____
 Date de l'hospitalisation de jour : _____
 Heure de la consultation : _____
 Médecin de consultation : _____ Médecin statulaire : _____

Etiquette patient

Nom du Laboratoire : _____
 Numéro du Laboratoire : _____



	Cure N° :
Etiquette patient	ASSOCIE AU PROTOCOLE :

Date de la dernière injection :/...../..... Cure N° :

Bilan sanguin : (cf procédure "Conduite à tenir face aux résultats de la NF avant traitement en HJ")

EVALUATION CLINIQUE TELEPHONIQUE

Poids : Douleur, EN :
 Modification du traitement habituel : oui non

Intercure : (effets secondaires à rechercher)

- Syndrome infectieux : oui non
- Signes d'hypersensibilité après l'administration : (dyspnée, prurit ...) oui non
- Réactions cutanées : (éruption acnéiforme, érythème, prurit, sécheresse ...)
 - Prise de doxycycline : oui non
 - Dermocorticoïdes : oui non
- Syndrome mains pieds : oui non
- Unguéopathie mains et pieds (inflammation, douleur, crevasses, onycholyse ...) oui non
- Signes neurologiques :
 - neuropathie périphérique : (paresthésies, dysesthésie, hypoesthésie, sensibilité au froid...) oui non
 - persistant entre les cycles : oui non
 - gênant la vie quotidienne : oui non
 - signes respiratoires : (dysesthésie laryngo-pharyngée, dyspnée, sensation d'étouffement,...) oui non
- Douleur angineuse / essoufflement / palpitations : oui non
- Signes oculaires : kératite ophthalmique (rougeur, inflammation, conjonctivite, douleur, prurit, sécheresse / larmoiement, photophobie, vision trouble...) oui non
- Signes O.R.L. : (rhinorrhée, épistaxis...) oui non
- Syndrome cholinergique aigu : (survenant pendant ou dans les 24 h suivant l'administration : diarrhée précoce **peut être très sévère**, crampes abdominales, hypotension, malaise, vertige, hypersudation, hypersalivation, rhinorrhée, troubles visuels ...) oui non
- Troubles digestifs :
 - Mucite / Aptes oui non
 - Nausées oui non
 - Vomissements oui non
 - Douleur abdominale oui non
 - Constipation oui non
 - Diarrhée tardive : (survenant plus de 24 h après l'administration) oui non

(peut être très sévère)

Prise d'antidiarrhéiques ou traitements associés selon prescriptions (cf ordo. chimio.) oui non

- : combien / jour ? : combien / jour ?
- : combien / jour ? : combien / jour ?

Vérification : prise des prémédications ou traitements associés selon prescriptions (cf ordo. tit anticancéreux)

- : à h..... : à h.....
- : à h..... : à h.....
- Patch anesthésiant (CCI) à h Ne met pas de patch :

Commentaires :

Nom et signature I.D.E.

Annexe 4 : Tableau de bord de l'UCPC de l'année 2021, réalisé par l'ICL

Unité de préparation des Chimiothérapies TB Année 2021																
Les préparations																
Les préparations réalisées																
Inclut toutes les préparations, anticipées ou non, quelque soit le type d'administration																
	Janv.	Fev.	Mars	Avr.	Mai	Juin	Juil.	Août	Sept.	Oct.	Nov.	Déc.	Déc. 2021	Déc. 2020	Var.	Total 2020
Nb de préparations réalisées	3 047	3 040	3 656	3 409	3 155	3 562	3 269	3 349	3 266	3 175	3 231	3 295	39 454	35 472	11%	35 472
dont pour PRIMO	2 798	2 821	3 310	3 033	2 751	3 177	2 912	3 002	2 951	2 839	2 886	2 955	35 435	31 415	13%	31 415
% PRIMO	92%	93%	91%	89%	87%	89%	89%	90%	90%	89%	89%	90%	90%	89%		89%
dont pour le 2e étage (2D+2G)	229	200	314	325	367	363	334	314	287	325	323	317	3 698	3 823	-3%	3 823
% 2D	8%	7%	9%	10%	12%	10%	10%	9%	9%	10%	10%	10%	9%	11%		11%
Nb préparations anticipées	1 663	1 721	2 106	1 804	1 562	1 957	1 773	1 917	2 031	1 950	1 716	1 997	22 197	17 426	27%	17 426
dont pour PRIMO	1 648	1 716	2 069	1 778	1 539	1 944	1 756	1 801	2 011	1 926	1 707	1 972	21 957	17 264	27%	17 264
% PRIMO	99%	99%	98%	99%	98%	99%	99%	99%	99%	99%	99%	99%	99%	99%		99%
% de prép anticipées	55%	57%	58%	53%	50%	55%	54%	57%	62%	61%	53%	61%	56%	49%		49%
% prép anticipées en PRIMO	59%	61%	63%	59%	56%	61%	60%	63%	68%	68%	59%	67%	62%	55%		55%

Nb de préparations en 2021

Mois	PRIMO	2e étage
Janv.	2 798	249
Fev.	2 821	219
Mars	3 310	346
Avr.	3 033	376
Mai	2 751	404
Juin	3 177	385
Juil.	2 912	357
Août	3 002	347
Sept.	2 951	316
Oct.	2 839	336
Nov.	2 886	345
Déc.	2 955	340

Répartition des préparations réalisées par logiciel en 2021

Logiciel	Pourcentage
Alpha	9%
DX Chimios	91%

Les délais de préparation

Uniquement pour les préparations non anticipées, hors chimio par voie d'administration PO.

[Données Alpha] : Délai de préparation = h prêt - h demande

[Données DX] : Délai de préparation = h libération - h DX fab

H prêt : précise l'heure de fin de préparation à la pharmacie, et non l'heure d'administration de la chimio au patient. L'heure "prêt" a tendance à être sur-évaluée car les préparateurs inscrivent l'heure "prêt" à la suite d'une série de préparation, et non à la fin de chacune.

Sont exclus en plus de calcul :

* les produits 5 FU et paraplatine si associé au Taxol (Source Alpha)

* les produits 5 FU et carboplatine si associé au Pacitaxel (Source DX)

* les délais de prep > 3h30

Pour PRIMO																
	Janv.	Fev.	Mars	Avr.	Mai	Juin	Juil.	Août	Sept.	Oct.	Nov.	Déc.	Déc. 2021	Déc. 2020	Var.	Total 2020
Délai moyen de préparation	1 h 48	1 h 45	1 h 42	1 h 43	1 h 41	1 h 52	1 h 43	1 h 26	1 h 08	1 h 23	1 h 20	1 h 21	1 h 21	1 h 17	6%	1 h 17
Nb de dossiers concernés	62	65	58	55	61	36	32	165	747	717	887	766	3 651	10 573	-65%	10 573
Nb dossiers < 1h15	18	13	17	12	9	7	9	72	504	338	421	373	1 793	5 714	-69%	5 714
% des prép avec un délai < 1h15	29%	20%	29%	22%	15%	19%	28%	43%	67%	47%	47%	49%	49%	54%		54%
Nb dossiers > 2h	26	17	20	18	15	16	11	27	36	80	83	99	448	1 152	-62%	1 152
% des prép avec un délai > 2h	42%	26%	34%	33%	25%	44%	34%	16%	5%	11%	9%	13%	12%	13%		13%
Délai moyen de mise à dispo de la 1ère préparation	1 h 47	1 h 38	1 h 40	1 h 40	1 h 38	1 h 50	1 h 42	1 h 22	1 h 05	1 h 19	1 h 18	1 h 17	1 h 18	1 h 13	8%	1 h 13

2e étage (2D+2G)																
	Janv.	Fev.	Mars	Avr.	Mai	Juin	Juil.	Août	Sept.	Oct.	Nov.	Déc.	Déc. 2021	Déc. 2020	Var.	Total 2020
Délai moyen de préparation	1 h 36	1 h 50	1 h 44	1 h 50	1 h 56	1 h 41	1 h 43	1 h 57	1 h 31	1 h 37	1 h 38	1 h 46	1 h 43	1 h 36	8%	1 h 36
Nb de dossiers concernés	113	99	158	161	175	165	137	110	205	211	203	194	1 931	2 715	-29%	2 715
Nb dossiers < 1h15	34	17	31	36	13	35	32	16	81	62	79	61	497	885	-44%	885
% des prép avec un délai < 1h15	30%	17%	20%	22%	7%	21%	23%	15%	40%	29%	39%	31%	26%	32%		32%
Nb dossiers > 2h	22	35	44	62	75	54	43	45	41	48	60	69	598	630	-5%	630
% des prép avec un délai > 2h	19%	35%	28%	39%	43%	33%	32%	41%	20%	22%	30%	36%	31%	23%		23%
Délai moyen de mise à dispo de la 1ère préparation	1 h 36	1 h 44	1 h 44	1 h 46	1 h 54	1 h 37	1 h 42	1 h 56	1 h 33	1 h 34	1 h 41	1 h 48	1 h 42	1 h 35	8%	1 h 35

Annexe 5 : Enquête de satisfaction envoyée aux centres hospitaliers disposant d'un automate de production, réalisée sous forme de Google Form

Enquête de satisfaction : Automate de préparation de chimiothérapies

Interne en 3e année de pharmacie hospitalière, je réalise ma thèse à l'Institut de Cancérologie de Lorraine. Mon travail doit permettre de définir quel automate est le plus approprié pour effectuer une partie de la production de l'UCPC. Aussi, votre retour d'expérience en tant qu'utilisateur de ce type d'équipement nous sera très utile. En vous remerciant d'avance pour vos réponses.



*Obligatoire



Merci de compléter un questionnaire par automate utilisé.

Quel automate utilisez-vous ? *

- PharmaHelp - FRESENIUS KABI
- Kiro Oncology - KIRO GRIFOLS
- APOTECHAchemo - LOCCIONI
- Station Onco - OMNICELL
- RIVA - AXRIUM
- Pharmoduct - COMECER
- "Intelligent Compounding System" ou ICS - STERILINE

L'automate fonctionne sous : *

- Une hotte à flux laminaire
- Un isolateur
- Autre : _____

Quelle est la classe/ISO de la pièce dans laquelle est placé l'automate ? *

Votre réponse

Y'a t il d'autres équipements dans la même pièce que l'automate ? (Isolateurs, hotte ?)

- Oui
- Non
- Autre...

L'automate est utilisé : *

- En routine
- En phase de déploiement
- Autre : _____

Quels types de préparations réalisez-vous à l'aide de l'automate ? *

- Des poches
- Des seringues
- Des diffuseurs
- Des cassettes
- Autre : _____

Utilisez vous l'automate plutôt : *

- En campagne (1 molécule, plusieurs préparations, différentes doses)
- En dose banding (1 molécule, plusieurs préparations, une dose)
- Au fil de l'eau (plusieurs molécules, plusieurs préparations, différentes doses)
- Autre : _____

Le temps de qualification initiale de l'automate est-il conforme à celui annoncé par le fournisseur ?

- Oui
 Non

Le temps de paramétrage de l'automate en routine est-il satisfaisant ?

- 1 2 3
- Insatisfait Satisfait

Avez-vous une interface avec le logiciel de prescriptions de chimiothérapies de l'établissement ? *

- Oui
 Non

Quel logiciel utilisez-vous ?

Votre réponse _____

Le temps réel de chargement de l'automate que celui annoncé par le fournisseur est-il moins long ou plus long ?

- 1 2 3
- Moins long Plus long

Le temps réel de déchargement de l'automate que celui annoncé par le fournisseur est-il moins long ou plus long ?

- 1 2 3
- Moins long Plus long

Le rendement (= nombre de poches par heure) annoncé par le fournisseur est-il retrouvé en pratique ?

- Equivalent
- Rendement plus important
- Rendement plus faible

Quel est votre rendement journalier ?

Votre réponse _____

Quel pourcentage de production attribuez vous à l'automate par jour ? par an ?

Votre réponse _____

Quel est votre nombre de préparations annuel ? (Approximation)

Réponse courte _____

Avez-vous été confronté à des non-conformités des préparations ?

- Oui
- Non

Lesquels ?

Votre réponse _____

A quelle fréquence ?

- Très rarement
- Rarement
- Fréquemment
- Très fréquemment

Les maintenances impactent-elles votre activité ?

- N'impactent pas l'activité
- Adaptation des horaires de production, sans impact sur l'activité
- Adaptation des horaires de production, avec impact sur l'activité
- Impactent fortement l'activité

Quels sont les avantages et inconvénients majeurs de votre automate ?

Votre réponse _____

Feriez-vous le choix de réinstaller un robot, si vous deviez refaire votre unité ?

- Oui, vous garderiez le même
- Oui, mais vous changeriez d'automate
- Non
- Autre : _____

Pourquoi ?

Votre réponse _____



[Retour](#)

[Envoyer](#)

[Effacer le formulaire](#)

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 28/10/2022

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : POLO Caroline.</p> <p><u>Sujet</u> : Projet de robotisation de la préparation des chimiothérapies à l'Institut de Cancérologie de Lorraine</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Jean-Louis Merlin, Professeur des universités – praticien hospitalier. Directeur : Jean-Louis Merlin, Professeur des universités – praticien hospitalier. Co-directeur : Nadège Nicolas, Praticien hospitalier. Juges : Romain Desmaris, Praticien hospitalier. Marie Socha, Maître de conférences des universités – praticien hospitalier.</p>	<p align="center">Vu,</p> <p>Directeur de thèse : Jean-Louis Merlin, visa de validation le 27/09/2022.</p> <p>Président de jury : Jean-Louis Merlin, visa de validation le 27/09/2022.</p> <p>Référent des thèses d'exercice, visa de validation le 27/09/2022.</p>
<p align="center">Vu et approuvé,</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Pr. Raphaël DUVAL</p> <p align="center">Nancy, le 10.10.2022</p> 	<p align="center">Vu,</p> <p align="center">La Présidente de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Hélène BOULANGER</p> <p align="center">Nancy, le 14.10.22</p>  <p>N° d'enregistrement : 12748C</p>

N° d'identification :

TITRE

**Projet de robotisation de la préparation des chimiothérapies
à l'Institut de Cancérologie de Lorraine**

**Thèse soutenue le 28 octobre 2022
Par Caroline POLO**

RESUME :

Introduction : Le circuit du médicament cytotoxique est très à risque. L'accroissement de la demande de chimiothérapies est due aux dépistages plus importants, à la progression des traitements et à l'amélioration de la durée de vie. L'automatisation permettrait d'augmenter la productivité tout en assurant une qualité de préparation et la sécurité des professionnels et des patients. Un projet de restructuration de l'ICL est en cours et une projection a prévu une augmentation de 16 000 préparations par an, en 2026.

Méthode : Des rencontres avec différents fournisseurs d'automates sur le marché français ont pu offrir un maximum d'informations. Une analyse de performance des automates a ensuite été réalisée, la note la plus faible étant attribuée au dispositif le plus performant. Seuls les équipements pour lesquels les fournisseurs ont répondu aux mails envoyés, ont été inclus. De plus, la production de l'ICL a été étudiée, pour déterminer quelles molécules seraient les plus intéressantes à fabriquer de manière automatique (stabilité supérieure à 5 jours, fort taux de rotation, pénibilité de fabrication). Dernièrement, afin de comparer la théorie à la pratique, un Google Forms a été rédigé afin de recueillir les retours d'expériences d'utilisateurs de robots aux quatre coins de la France.

Résultats : Un récapitulatif des caractéristiques des automates PharmaHelp® (hotte et isolateur), Kiro Oncology® (hotte et isolateur), APOTECaChemo® et RIVA® a pu être effectué. Toutes ces données ont permis de coter les points techniques de l'analyse de performance. Les trois automates les plus performants sont les robots RIVA® (76 points), Kiro® présenté sous un isolateur (77 points) et APOTECaChemo® (82 points). Pour la production de l'ICL, 16 540 préparations (68% PPA) ont été fabriquées en 6 mois (12 784 cytotoxiques et 3 756 anticorps), avec un nombre moyen de 127 préparations par jour. Les cytotoxiques sélectionnés représentent 79 préparations par jour (54 PPA), soit 20 321 par an (14 092 PPA). Quant aux anticorps choisis, une moyenne de 14 préparations (9 PPA) sont fabriquées par jour, soit 3 588 par an (2 444 PPA). Concernant le questionnaire, 6 établissements y ont répondu. Dans l'ensemble, ils sont satisfaits des automates dans leur utilisation quotidienne. Les deux systèmes qui seraient rachetés par leurs centres hospitaliers sont les robots APOTECaChemo® et RIVA®.

Discussion : Les deux robots les plus adaptés à la production de l'UCPC seraient les automates APOTECaChemo® et Kiro® sous forme isolateur. En effet, le système RIVA® ne peut pas produire de diffuseur, fabrication principale que l'ICL souhaite attribuer au robot. Les automates ne sont pas soumis à des recommandations ou une réglementation spécifique. Malgré une mise à jour en 2022, les bonnes pratiques de préparations ne sont pas tout à fait adaptées à ce genre d'équipement, ce qui met en évidence qu'une future norme devra prévoir ces appareils et leurs prérequis d'installation. Le choix entre les deux automates entraînera des conséquences sur le matériel (captif, extension, spike®), sur le contrôle des préparations (double visuel à gravimétrique, vidéo, photo) et sur les PPH, une collaboration entre l'humain et le robot est attendue. D'un point de vue économique et productif, l'appareil APOTECaChemo® correspondrait plus à la demande de l'ICL. En effet, cet automate pourrait assurer la production d'aujourd'hui mais aussi réaliser à lui seul 88% de l'augmentation prévue pour l'année 2026.

Conclusion et perspectives : L'augmentation du nombre de préparations engendre du stress et des TMS chez les PPH. Face à cette intensification, certaines équipes ont choisi l'automatisation. Le domaine des chimiothérapies reste difficile à robotiser, avec certains facteurs qui restent à la charge de l'humain. À l'ICL, une partie de la production actuelle pourrait déjà être automatisée et le projet de restructuration est un argument supplémentaire à la robotisation. La fiche de poste des PPH sera modifiée : les tâches de réalisation et de contrôle des poches seront attribuées au robot, mais d'autres missions ne pourront pas encore être substituées. Le rôle du pharmacien sera d'accompagner au mieux les PPH à travers cette transition. Enfin, il sera important de suivre l'évolution en pratique de ce système, car les retours des utilisateurs permettent une amélioration de la technologie de jour en jour.

MOTS CLES :

UCPC, Automate, cytotoxiques, production, pharmacotechnie, anticancéreux

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Nadège NICOLAS	Institut de Cancérologie de Lorraine	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
Pr Jean Louis MERLIN	CNRS UMR 7039 CRAN	Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle