

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

**Soutenu publiquement le 13 Juillet 2018  
Par Monsieur VILLAIN Alexandre**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990  
tient lieu de**

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**Optimisation de la préparation des chimiothérapies à base de  
5-Fluorouracile  
par l'utilisation de pompes péristaltiques**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Bertrand DÉCAUDIN**  
Professeur des Universités – Faculté de Pharmacie de Lille  
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Frédéric FEUTRY**  
Directeur de thèse  
Pharmacien, Praticien Spécialiste – Centre Oscar Lambret, Lille

**Madame le Docteur Aurélie TERRIER-LENGLET**  
Maître de Conférences des Universités – Faculté de Pharmacie d'Amiens  
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

**Madame le Docteur Stéphanie GENAY**  
Maître de Conférences des Universités – Faculté de Pharmacie de Lille



## Faculté de Pharmacie de Lille

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



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

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

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

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

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

## Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

## AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

***Faculté de Pharmacie de Lille***

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

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

## REMERCIEMENTS

---

### A mon jury de thèse

**Monsieur le Professeur Bertrand DÉCAUDIN, mon Président de jury,**  
Pour me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et l'assurance de mon profond respect.

**Madame le Docteur Aurélie TERRIER-LENGLET,**  
Pour avoir accepté de juger mon travail. Soyez assurée de toute mon estime.

**Madame le Docteur Stéphanie GENAY,**  
Pour m'avoir formé au début de mon internat et accepter aujourd'hui de faire partie de mon jury de thèse qui le clôture.

**A l'excellent Docteur Frédéric FEUTRY, mon Directeur de thèse,**  
Pour avoir été à l'initiative de ce travail et me faire l'honneur de le diriger. Pour ta disponibilité, ta sympathie et tes précieux conseils tout au long de cette thèse et de ce stage.

### Au Centre Oscar Lambret

**Au Docteur Ilyes SAKJI,**  
Pour ton accueil et pour la formation que tu m'as donnée, ce stage restera comme un des plus formateurs de mon internat. Je sais maintenant, grâce à toi, comment affronter les gens sans peur.

**Aux Docteurs Guillaume MARLIOT, Geoffrey STROBBE et Stéphanie DELBAY ainsi que toute l'équipe pharmaceutique du COL,**  
Pour votre accueil chaleureux, votre aide dans la réalisation de ma thèse ainsi que tous ces bons moments passés pendant toute cette année.

**Au service des biostatistiques, et plus particulièrement à Emilie BOGART,**  
Pour votre travail réalisé sur les analyses statistiques, c'est sans nul doute un des points forts de ma thèse.

### A ma famille

**A mes parents, Pascal et Laurence,**  
Pour m'avoir permis de faire des études, vous avez une grande part dans leurs réussites. Pour votre soutien, votre éducation, votre aide et votre amour. Tout simplement merci pour tous ce que vous avez fait pour moi. Avec tout mon amour et mon admiration.

**A mon frère et ma sœur, Guillaume et Marine,**  
Pour notre belle complicité intacte depuis l'enfance et le plaisir que j'ai à vous retrouver dans notre belle ville de Niort. Merci pour tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir.

**A mes grand-parents, VILLAIN et FAYOUX,**

Pour avoir toujours veillé sur vos petits-enfants avec amour et bienveillance. Pour les repas délicieux et la douceur rassurante des soirées passées ensemble. Un grand merci à vous pour tout ce que vous avez fait pour nous.

**A mes oncles et tantes,**

Pour les réunions de famille passées ensemble toujours plus folles les unes que les autres. Vous symbolisez la joie de vivre et le plaisir d'être ensemble.

**A Annick et à toute la famille GODET,**

Pour votre bonne humeur et votre joie de vivre si communicative. C'est toujours un plaisir de vous voir.

**A la famille Lecocq,**

Pour votre accueil si chaleureux en tout temps et votre soutien sans faille. Je vois d'où Camille tire sa force et son empathie.

**A mes amis de faculté, Kevin, Julien B, Julien G, FX,**

Pour ces superbes années de fac que vous m'avez offertes. De sacrés souvenirs que je n'oublierai jamais.

**A mes amis,**

**Nicolas, Justine, Simon G, Stéphanie, Simon R, Benjamin, Clément R, Emilien,**

Pour votre amitié qui dure depuis tant d'année, en espérant que l'on continuera à voyager ensemble encore et encore. Force et honneur.

**A mes co-internes, tout particulièrement Victor, Jonathan, Thibault, Aline Edouard et Maxence,**

Pour tous les bons moments passés ensemble, au travail et en dehors. Vous avez égayé ces quatre années d'internat grâce à votre bonne humeur et votre sympathie.

**A l'AS ANZIN, tout particulièrement à Karine et ses athlètes,**

Pour cette bouffée d'oxygène, d'adrénaline et de lactique que vous me procurez chaque soir. J'écris ces lignes avec un record actuel de 1'52"61 sur 800m qui sera battu je l'espère d'ici ma soutenance.

**Au Docteur en pharmacie John Stith Pemberton,**

Pour sa potion magique qui m'a accompagnée pendant toutes mes études et continuera à m'accompagner de longues années encore.

**A Scoubidou et Délys,**

Pour votre présence réconfortante, entre nous pas besoin de mot pour se comprendre.

**A Camille,**

Pour ta présence chaque jour à mes côtés, ton soutien, ta gentillesse, ton humour (même si je suis le plus drôle) et ton amour que tu me montres chaque jour. Tu es ma plus grande force, ta présence à mes côtés me donne des ailes.

# SOMMAIRE

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>9</b>
<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>13</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>13</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>15</b>
<b>PREMIERE PARTIE : CONTEXTE .....</b>	<b>16</b>
<b>I/ EPIDEMIOLOGIE DU CANCER .....</b>	<b>17</b>
<b>II/ ASPECT REGLEMENTAIRE .....</b>	<b>17</b>
<b>III/ PREPARATION DE CHIMIOETHERAPIES A BASE DE 5FU .....</b>	<b>21</b>
1- 5-Fluorouracile: mécanisme d'action, indications, posologies et mode d'administration.....	21
2- Description d'un dispositif d'administration de longue durée : le diffuseur portable.....	23
<b>IV/ AUTOMATISATION.....</b>	<b>26</b>
<b>V/ DESCRIPTION DU MONTAGE ETUDIE .....</b>	<b>27</b>
1- Description du montage.....	27
2- Procédure d'utilisation des pompes.....	30
<b>DEUXIEME PARTIE : EVALUATIONS EXPERIMENTALES .....</b>	<b>33</b>
<b>I/ VALIDATION DU MONTAGE: MESURE DE L'EXACTITUDE DES VOLUMES ADMINISTRES.....</b>	<b>34</b>
1- Objectif .....	34
2- Matériels et Méthodes .....	34
3- Résultats et Discussion .....	36
4- Conclusion.....	38
<b>II/ OPTIMISATION DU TEMPS DE PREPARATION .....</b>	<b>38</b>
1- Objectif .....	38
2- Matériels et Méthodes .....	38
3- Résultats et Discussion .....	40
a) Temps de remplissage en fonction du type de remplissage.....	40
b) Temps de remplissage en fonction du type de diffuseur .....	41
c) Temps de remplissage en fonction du préparateur .....	43
4- Conclusion.....	44

<b>III/ DIMINUTION DES TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES .....</b>	<b>44</b>
1- Objectif .....	44
2- Matériels et Méthodes .....	45
3- Résultats et Discussion .....	46
4- Conclusion.....	48
<b>IV/ EVALUATION ECONOMIQUE .....</b>	<b>48</b>
1- Objectif .....	48
2- Matériels et Méthodes .....	48
3- Résultats et Discussion .....	49
4- Conclusion.....	52
<b>CONCLUSION ET DISCUSSION GENERALE.....</b>	<b>53</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>55</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>58</b>

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1: Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée (BPP 2007) .....	19
Tableau 2: Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité. ....	19
Tableau 3: Etapes nécessaires à la préparation automatisée des diffuseurs. ....	30
Tableau 4: Erreur totale des volumes administrés par les deux pompes .....	36
Tableau 5 : Etapes nécessaires à la préparation des diffuseurs sans utilisation des pompes.....	39
Tableau 6 : Etapes nécessaires à la préparation automatisée des diffuseurs. ....	40
Tableau 7 : Temps de remplissage selon le type de remplissage .....	40
Tableau 8 : Temps de remplissage selon le type de diffuseur.....	41
Tableau 9: Temps de remplissage selon le préparateur.....	43
Tableau 10: Grille d'autoévaluation des TMS. ....	45
Tableau 11: Réponses au questionnaire TMS selon le type de remplissage. ....	46
Tableau 12: Référencement du matériel utilisé pour la préparation manuelle d'un diffuseur.....	49
Tableau 13: Référencement du matériel utilisé pour la préparation automatique d'un diffuseur.....	50

---

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1: Structure moléculaire du 5-Fluorouracile et de l'uracile.....	21
Figure 2: Mécanismes d'action du 5-Fluorouracile d'après <i>Aparicio T et al.</i> (24) .....	22
Figure 3: Système de perfuseur portable élastomérique .....	24
Figure 4: Pompe péristaltique Repeater® (référence : 099E ; Baxa).....	27
Figure 5: Montage automatisé étudié .....	29
Figure 6: Temps de remplissage selon le type de remplissage.....	41
Figure 7: Temps de remplissage selon le type de diffuseur.....	42
Figure 8: Temps de remplissage selon le type de remplissage et le type de diffuseur .....	42
Figure 9: Temps de remplissage selon le préparateur. ....	43
Figure 10: Réponses au questionnaire TMS selon le type de remplissage. ....	47
Figure 11: Coût de préparation des diffuseurs Baxter en fonction du nombre de préparations réalisées avec et sans l'aide des pompes.....	51
Figure 12: Coût de préparation des diffuseurs AMF en fonction du nombre de préparations réalisées avec et sans l'aide des pompes.....	51

---

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

---

**5FU** : 5-Fluorouracile

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AMF** : Ace Medical France

**ARN** : Acide ribonucléique

**BPP** : Bonne Pratique de Préparation

**CBU** : Contrat de Bon Usage

**CH** : Centre Hospitalier

**CHU-R** : Center Hospitalier Universitaire Régional

**CLCC** : Centre de Lutte Contre le Cancer

**COL** : Centre Oscar Lambret

**DM** : Dispositif Médical

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**IV** : IntraVeineuse

**MCO** : Médecine Chirurgie Obstétrique

**NIOSH** : National Institute for Occupational Safety and Health

**OSHA** : Occupational Safety and Health Administration

**PPH** : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

**PUI** : Pharmacie à Usage Intérieur

**SFPO** : Société Française de Pharmacie Oncologique

**TMS** : Trouble Musculo-squelettique

**ZAC** : Zone à Atmosphère contrôlée

## INTRODUCTION

---

Le traitement anticancéreux présente un double risque tant pour le personnel qui le prépare en manipulant les médicaments cytotoxiques que pour le patient traité en cas d'erreur de préparation. La centralisation de la préparation des traitements anticancéreux, sous la responsabilité d'un pharmacien, a pour objectif d'assurer la sécurité des préparations.

Le taux de risque d'erreur médicamenteuse est un des plus élevés dans la famille des anticancéreux. Ce risque est d'autant plus grand que le nombre de préparations d'anticancéreux augmente d'année en année et que les préparations doivent être réalisées de plus en plus vite augmentant également le risque chimique et mécanique des manipulateurs.

Afin de répondre à l'augmentation du nombre de préparations de traitement anticancéreux et diminuer le temps d'attente des patients tout en assurant un confort de manipulation pour les préparateurs, notre unité s'est orientée vers l'automatisation des préparations des diffuseurs de 5-Fluorouracile.

En effet, le gain de temps de préparation et la diminution des Troubles Musculo-Squelettiques (TMS) sont les principaux avantages des préparations automatisées décrits par la littérature.

Notre unité a élaboré un montage inédit composé de deux pompes Repeater<sup>®</sup> reliées entre elles par un raccord en Y dans l'objectif d'optimiser les préparations de diffuseurs de 5-Fluorouracile. Avant toute utilisation en routine dans notre unité, il était indispensable de valider un tel montage.

La première partie de ce travail est consacrée à la présentation du contexte réglementaire encadrant notre activité auquel nous devons répondre notamment en raison des risques liés à la préparation des traitements anticancéreux. Face aux nombreux risques et inconvénients liés à la préparation manuelle d'un diffuseur et aux vues de l'évolution épidémiologique des cancers, l'utilisation d'automates s'est imposée à nous. Après étude et réflexion, nous avons choisi de créer notre propre montage afin de répondre au mieux à l'activité et aux exigences de notre unité. La présentation de ce montage est détaillée en fin de première partie.

Son étude expérimentale compose la deuxième partie de ce travail et a permis la validation en terme d'exactitude des volumes transférés de ce procédé automatisé de fabrication. L'impact de l'automatisation sur l'activité de notre unité que ce soit en gain de temps de préparation ou en diminution des TMS a été étudié en parallèle. Dans un dernier temps, une étude de coût a été réalisée dans l'objectif d'évaluer l'impact financier d'un tel procédé de fabrication.

# **PREMIERE PARTIE : CONTEXTE**

---

## I/ EPIDEMIOLOGIE DU CANCER

---

Le cancer est la première cause de mortalité en France devant les pathologies cardiovasculaires avec un tiers des décès (1). En 2017, en France métropolitaine, on estime 399 500 nouveaux cas diagnostiqués : 214 000 nouveaux cas chez les hommes majoritairement représentés par les cancers de la prostate, du poumon et du côlon-rectum et 185 500 nouveaux cas chez les femmes représentés par le cancer du sein devant les cancers du côlon-rectum et du poumon. En France, 150 000 décès par cancer ont été estimés en 2017 : 84 000 chez les hommes, et 66 000 chez les femmes (2,3).

D'après les chiffres de l'institut national du cancer (2), le taux d'incidence des cancers chez les hommes diminue (-1,3% par an entre 2005 et 2012) et augmente légèrement chez les femmes (+0,2% par an). De même, la mortalité par cancer a diminué de 1,5% par an chez les hommes et de 1% par an chez les femmes. Cette baisse est liée à des diagnostics plus précoces et à des traitements plus efficaces.

Cependant, compte tenu des évolutions démographiques, le nombre de nouveau cas de cancers et de décès par cancer en France tend à augmenter car la population française augmente continuellement et le nombre de personnes âgées est de plus en plus important.

### **Les traitements des cancers par chimiothérapie dans les établissements Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO) (4) :**

En 2016, 2 538 329 séances et 258 429 séjours de chimiothérapie ont été réalisés. L'activité de chimiothérapie (en terme de séances et de séjours) représente 39,4 % de l'activité hospitalière totale en cancérologie (hors activité de radiothérapie du secteur privé libéral).

Les Centres Hospitaliers (CH) assurent plus de 50% de l'activité de chimiothérapie : 29,3% pour les CH et 23,5% par les CHU-R (Centre Hospitalier Universitaire Régional). 27,2% de l'activité de chimiothérapie est assurée par des établissements privés commerciaux et 14,2 % par les CLCC (Centre de Lutte Contre le Cancer).

Les traitements des cancers par chimiothérapie représentent une grande partie de l'activité dans les établissements à court séjour. Cette activité à risque est soumise à une réglementation stricte notamment en ce qui concerne la préparation des médicaments cytotoxiques.

## III/ ASPECT REGLEMENTAIRE

---

Le code de la santé publique définit les missions des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) dans l'article L5216-1 (5): « *assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments, ... et d'en assurer la qualité* »

La préparation, le contrôle et la dispensation des médicaments sont donc réalisés par les PUI pour répondre aux besoins des patients pris en charge par l'établissement dont ils relèvent.

Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) 2007 (6) sont opposables pour toute préparation en PUI comme l'indique le Code de la santé publique dans l'article L5121-5 « *La préparation, ... de médicaments ainsi que la pharmacovigilance, doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* »(6).

### **Préparations stériles**

Les préparations des médicaments cytotoxiques rentrent dans le cadre des préparations stériles décrites dans le chapitre 6 des BPP 2007.

En effet, les chimiothérapies sont des produits pouvant être administrés par voie intraveineuse (IV), intrathécale ou même intrapéritonéale ou d'autres voies nécessitant d'injecter un produit stérile. La stérilité des préparations injectables est un critère obligatoire défini dans les monographies de Préparations Parentérales et d'Essais de stérilité (2.6.1) de la Pharmacopée Européenne (7).

Pour assurer la stérilité du produit fini, des exigences particulières sont mises en place afin de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène lors de la préparation de médicaments stériles (locaux et matériel adapté, gestion de la qualité, formation du personnel).

Selon le chapitre 6 des BPP 2007, la stérilisation terminale et la filtration stérilisante sont les deux procédés à privilégier pour préparer des médicaments stériles. Ces deux procédés pouvant altérer la qualité des médicaments cytotoxiques, ne peuvent pas être utilisés lors de la préparation des médicaments cytotoxiques. Une préparation aseptique s'impose donc pour ce type de préparation.

On retrouve dans le chapitre 6 des BPP 2007: « *L'objectif de la préparation aseptique est de maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants stériles (matières premières, articles de conditionnement) en utilisant des matériels de préparation stérilisés selon les méthodes décrites à la pharmacopée. Le moyen d'atteindre cet objectif est d'opérer dans des conditions et au sein d'installations conçues pour empêcher la contamination microbienne, c'est-à-dire dans une zone à atmosphère contrôlée telle que définie au chapitre 6.5* ».

Pour ce faire, la préparation aseptique doit être réalisée dans des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC) comme indiqué dans la circulaire DHOS/SDO no 2005-101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie « *la préparation et la reconstitution des médicaments cytotoxiques doivent être réalisées dans une unité spécifique* » (8). Ces zones sont définies par des normes particulières et microbiologiques mentionnées par les BPP. Les limites particulières et biologiques présentées dans les tableaux 1 et 2 diffèrent en fonction de l'état d'activité ou de repos de la zone à atmosphère contrôlée.

	Au repos		En activité	
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m <sup>3</sup> , 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

Tableau 1: Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée (BPP 2007)

	Limites recommandées de contamination microbiologique (a)			
CLASSE	Echantillon d'air ufc/m <sup>3</sup>	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	-

Tableau 2: Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité.

Le Centre Oscar Lambret (COL) a fait le choix de travailler avec des isolateurs (classe A) en dépression. L'environnement autour des isolateurs est donc par conséquent en classe C.

D'après les BPP (6), le travail en classe C impose au personnel une rigueur vestimentaire avant de rentrer en zone de travail: *« les cheveux et le cas échéant, la barbe et la moustache sont couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que de chaussures ou couvre-chaussures adaptés sont à porter. Le tissu ne libère virtuellement pas de fibres ou de particules »*.

Des prélèvements microbiologiques et particuliers doivent être réalisés régulièrement pour s'assurer de la classe de l'isolateur ainsi que la salle de travail environnante.

Au COL, les empreintes de gant sont réalisées de façon hebdomadaire. Les trois autres types de prélèvements microbiologiques sont effectués mensuellement par une société extérieure (ISE Expertise). Les prélèvements particuliers sont réalisés tous les 6 mois par la même société.

## **Préparations de produits dangereux pour l'environnement et le personnel**

Les préparations de médicaments cytotoxiques entrent également dans le cadre des produits dangereux pour l'environnement et pour le personnel, définis dans le chapitre 7 des BPP 2007. En effet, la manipulation des médicaments cytotoxiques est associée à un risque de contamination du personnel et de l'environnement (9–11).

Outre les recommandations sur le matériel, sur les locaux et sur la qualification et la formation du personnel, le chapitre 7 des BPP insiste sur la validation de la méthode de préparation « *La méthode de préparation est maîtrisée, validée pour limiter les risques de contamination des locaux de préparation* ».

Toute nouvelle méthode de préparation des médicaments cytotoxiques doit donc être maîtrisée et validée avant utilisation routinière afin de limiter la contamination chimique par les médicaments cytotoxiques (12).

## **Sécurisation des préparations**

A ces recommandations s'ajoute la règle des 5B « administrer le Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment, au Bon patient » dictée par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour sécuriser l'administration médicamenteuse (13).

Pour diminuer le risque d'erreur et pour atteindre l'objectif des 5B fixé par l'HAS, des exigences particulières doivent être mises en place dès la préparation des médicaments et notamment des chimiothérapies. En effet, les médicaments anticancéreux (15.6%) font partie des médicaments où le taux d'erreurs médicamenteuses est le plus important juste derrière les médicaments anti-infectieux (38.7%) (14). Les erreurs souvent rencontrées lors de la préparation de chimiothérapie sont la préparation de mauvaise dose, l'utilisation du mauvais médicament cytotoxique, erreur sur le volume ou le diluant à utiliser pour les préparations à reconstituer ou bien encore mauvais étiquetage de la préparation (15–17).

Au vu de la toxicité des produits reconstitués, les conséquences de ces erreurs peuvent être graves pour les patients et conduire au décès (18,19).

Différents systèmes de contrôle permettent de diminuer le risque d'erreur de dose et de molécule. Le COL a fait le choix du système gravimétrique in process couplé à l'identification des chimiothérapies par DataMatrix pour palier à ces erreurs.

Ce type de contrôle s'avère être précis, fiable et ne présente pas de déviation dans le temps tout en permettant d'exclure les erreurs de doses et de sélection du mauvais médicament cytotoxique (20,21).

## **Responsabilité du pharmacien**

La responsabilité du pharmacien pour la préparation des traitements anticancéreux est décrites dans le décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage (CBU) des médicaments : « *L'établissement, sur la base de l'état des lieux mentionné à l'article 3 et dans le respect des référentiels de bonnes pratiques existants, souscrit à des engagements ... pour autant que l'établissement de santé soit concerné, la*

centralisation de la préparation sous la responsabilité d'un pharmacien des traitements anticancéreux» (22).

La responsabilité du pharmacien est également mentionnée dans les BBP 2007 « Le pharmacien a le pouvoir de décision sur l'exécution de la préparation quelle qu'elle soit en fonction des critères de faisabilité ... En toutes circonstances, le pharmacien engage pleinement sa responsabilité dans la réalisation et la délivrance de la préparation » (6).

En engageant sa responsabilité, le pharmacien doit, lors de la préparation et la délivrance des médicaments cytotoxiques, s'assurer des points décrits précédemment tel que la stérilité du produit, le faible risque de contamination chimique pour le personnel et l'environnement ainsi que la préparation du bon produit à la bonne dose et pour le bon patient. Autrement dit, le pharmacien doit s'assurer que tout nouveau procédé de préparation de médicament cytotoxique est conforme aux exigences des BPP.

### III/ PREPARATION DE CHIMIOETHERAPIES A BASE DE 5FU

---

#### 1- 5-Fluorouracile: mécanisme d'action, indications, posologies et mode d'administration

---

##### Mécanisme d'action

Le 5-Fluorouracile (5FU) est un médicament cytotoxique de la famille des antimétabolites de type antipyrimidique (23). Le 5FU est un dérivé fluoré de l'uracile qui joue un rôle fondamental dans les tissus à croissance rapide.

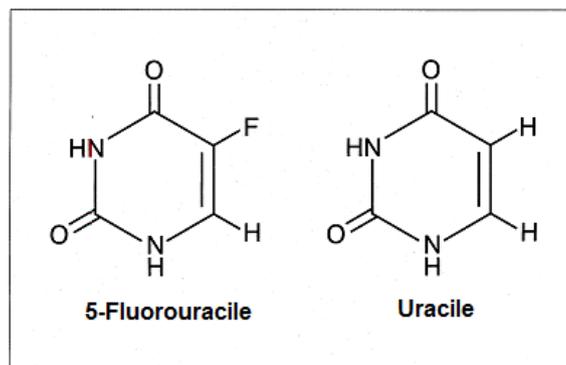


Figure 1: Structure moléculaire du 5-Fluorouracile et de l'uracile

L'action du 5FU s'effectue par inhibition de la synthèse d'ADN (acide desoxyribonucléique). Cette inhibition s'exerce de plusieurs façons (23,24) :

- Le 5FU inhibe la thymidilate synthétase après avoir été métabolisé en 5-Fluorodéoxyuridine 5'-monophosphate (FdUMP). La méthylation de l'uracile en thymine est donc bloquée entraînant l'inhibition de la synthèse de l'ADN et

freinant la prolifération cellulaire. L'inhibition de la thymidilate synthétase représente la principale voie de cytotoxicité du 5FU.

- Le 5FU s'incorpore à la place de l'uracile dans les ARNs (acide ribonucléique) après s'être phosphorylé en triphosphate (FUTP). Cette incorporation dans l'ARNs entraîne des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse de protéines et d'enzymes.
- Le 5FU inhibe également l'uridine-phosphorylase.

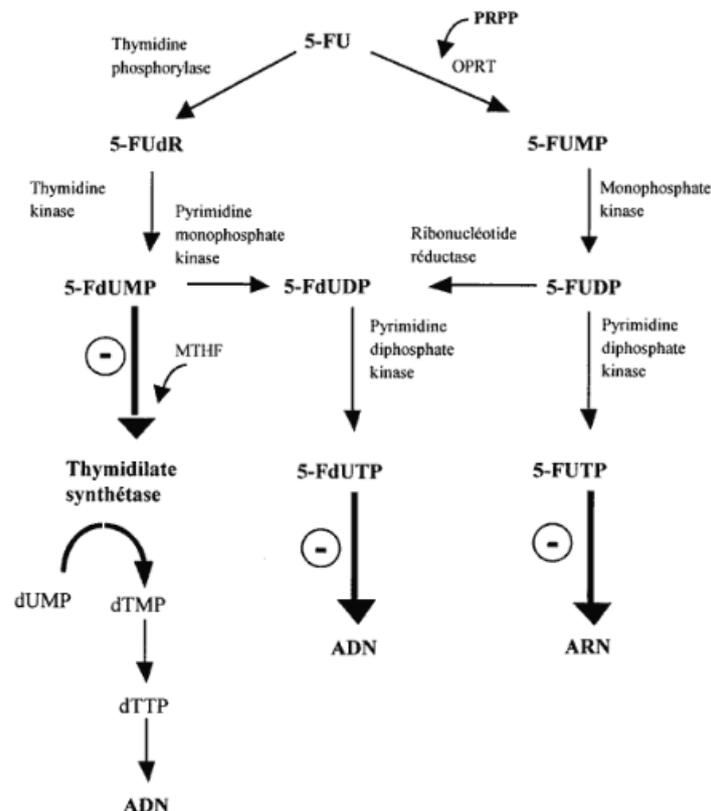


Figure 2: Mécanismes d'action du 5-Fluorouracile d'après Aparicio T et al. (24)

5-fluorouracil anabolism. : 5-FuR : 5-fluorodésoxyuridine 5-FdUMP : 5-fluorodésoxyuridine monophosphate 5-FdUDP : 5-fluorodésoxyuridine diphosphonate 5-FdUTP : 5-fluorodésoxyuridine triphosphonate 5-FUMP : 5-fluorouridine monophosphate 5-FUDP : 5-fluorouridine diphosphate 5-FUTP : 5-fluorouridine triphosphate dUMP : désoxyuridine monophosphate dTMP : désoxythymidine monophosphate OPRT : orotate phosphoribosyl transférase PRPP : phosphoribosyl pyrophosphate MTHF : 5,10-méthyltétrahydrofolate

## Indications

Le 5FU est indiqué dans différentes pathologies cancéreuses :

- Adénocarcinomes digestifs évolués ;
- Cancers colorectaux après résection en situation adjuvante ;
- Adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes ;
- Adénocarcinomes ovariens ;

- Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et oesophagiennes

Au vue de ses nombreuses indications, le 5FU est un médicament cytotoxique très utilisé en cancérologie et fait partie de plus de 60% des protocoles de chimiothérapie (25). Il est notamment utilisé dans le protocole FEC (**Fluorouracile** – Epirubicine – Cyclophosphamide) pour le traitement du cancer du sein (1<sup>er</sup> cause de cancer chez les femmes) ou encore dans le protocole FOLFOX (Acide folique – **Fluorouracile** – Oxaliplatine) utilisé en première intention dans le cancer colorectal (une des premières causes de cancer chez l'homme).

### **Posologies et mode d'administration**

Administré en monothérapie, la posologie du 5FU en IV est de 400 à 600 mg/m<sup>2</sup>/jour, répartie sur des cures mensuelles de 3 à 6 jours.

Dans le cas d'une polychimiothérapie, la posologie du 5FU est de 300 à 600 mg/m<sup>2</sup>/jour en cycles de 2 à 5 jours toutes les 3 à 4 semaines.

Plus exceptionnellement, le 5FU peut être administré en perfusion IV continue à la posologie de 700 mg à 1 g/m<sup>2</sup> sur 3 à 5 jours consécutifs.

Le 5FU est donc administré en perfusion IV avec une durée d'administration qui peut varier en fonction du protocole. Ce qui implique l'utilisation de dispositifs médicaux différents.

En effet, dans les protocoles intégrant du 5FU à faible posologie sur des courtes durées de perfusion (tel que le protocole FEC), l'administration se fera après dilution dans du NaCl 0,9% à l'aide de poche.

Dans le cas d'une perfusion veineuse continue sur une période prolongée, l'administration du 5FU peut être effectuée par un diffuseur permettant aux patients de rentrer à leur domicile tout en recevant leur chimiothérapie. C'est le cas par exemple des protocoles FOLFOX et FOLFIRINOX (Acide folique – **Fluorouracile** – Irinotecan – Oxaliplatine) qui nécessite une administration du 5FU sur plusieurs jours consécutifs.

## **2- Description d'un dispositif d'administration de longue durée : le diffuseur portable**

---

Un diffuseur est un DM (dispositif médical) externe non implantable, non programmable, stérile et à usage unique. Il permet l'administration à débit continu en ambulatoire de produits médicamenteux. L'administration du médicament se fait par un mécanisme utilisant une membrane élastomérique et donc ne nécessitant pas d'énergie. Ces dispositifs diffusent automatiquement les médicaments selon le protocole prévu (figure 3).

Le diffuseur portable possède plusieurs critères (26,27):

- un filtre antiparticulaire
- une tolérance de variation de débit de +/- 15 % par rapport au débit nominal,
- une valve anti-retour permettant l'injection de solutions médicamenteuses dans le réservoir,
- une coque protectrice du réservoir,
- un site de remplissage situé à l'une des extrémités de la coque,
- la tubulure d'administration est placée dans la continuité de la poche en élastomère (polymère présentant des propriétés élastiques),
- une extrémité distale se terminant par un embout Luer Lock,
- il ne contient pas de latex.

Les diffuseurs peuvent être utilisés pour l'administration de chimiothérapie anticancéreuse, d'antibiothérapie au long cours ou itérative, de traitement antiviral et/ou antifongique chez les malades immunodéprimés, de traitement de la douleur, de traitement vasodilatateur chez les malades atteints d'hypertension artérielle pulmonaire primitive, de médicament destiné au traitement des maladies du sang congénitales ou acquises, de médicament pour l'analgésie post-opératoire, de traitement immunosuppresseur, de traitement anticoagulant et fibrinolytique ou encore l'administration de médicament destiné au traitement des maladies de surcharge du lysosome.

L'usage des diffuseurs est unique, aucun autre remplissage ne doit être effectué après la fin de perfusion.

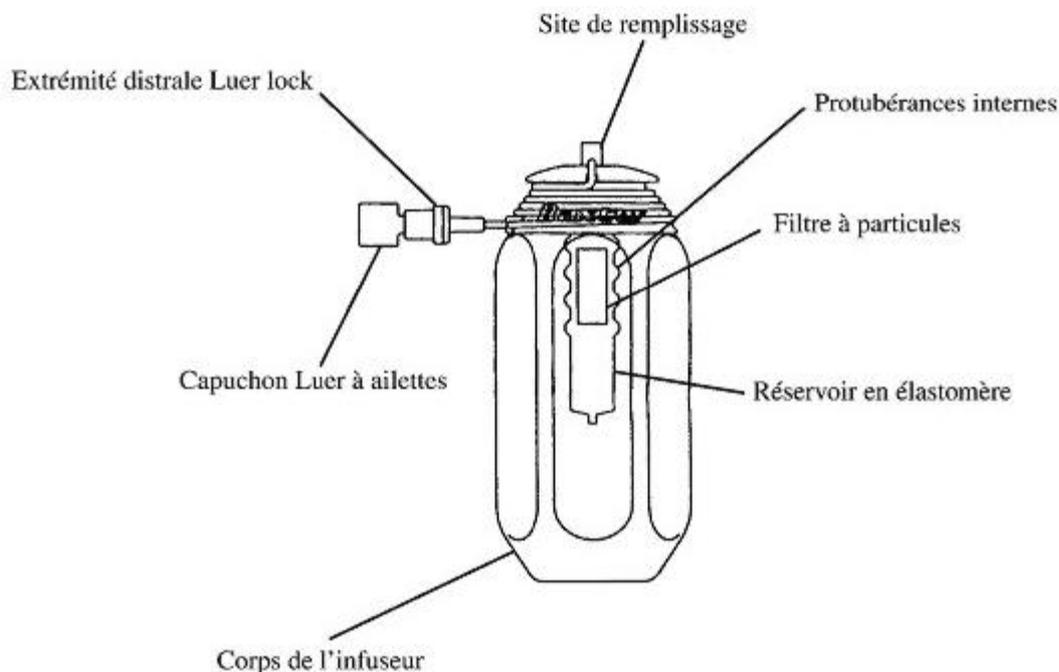


Figure 3: Système de perfuseur portable élastomérique

## **Avantage**

Des perfuseurs portables diffusant des débits différents sont commercialisés permettant de s'adapter au mieux à la durée d'administration et à la dose administrée. Aucune source d'énergie n'est nécessaire à leur fonctionnement, constituant l'avantage majeur de ce dispositif. Ce dispositif simple à utiliser ne demande ni entretien ni maintenance. Aucune manipulation n'est requise après branchement sur le patient, diminuant ainsi le risque de contamination ultérieure.

L'intérêt d'un diffuseur est de pouvoir administrer la chimiothérapie en ambulatoire, diminuant ainsi le temps du séjour d'hospitalisation du patient et diminuant également le temps de travail des infirmières.

## **Inconvénient**

Un des inconvénients du diffuseur est la variabilité du débit de perfusion. Celui-ci peut varier en fonction de (28,29):

- La température : une augmentation du débit de perfusion est observée avec une augmentation de température de la solution et/ou de la température corporelle.
- La viscosité : plus la solution est visqueuse (par exemple l'utilisation d'une solution de glucose à 5% plutôt que de NaCl à 0,9%), plus la résistance augmente, ce qui provoque une diminution du débit et donc une augmentation de la durée d'administration.
- La hauteur entre le réservoir en élastomère et l'embout Luer lock : le système est calibré lorsqu'ils sont à la même hauteur. Le débit diminue si le réservoir en élastomère est positionné en dessous de l'embout Luer lock distal et augmente si le réservoir en élastomère est positionné au-dessus de l'embout Luer lock distal.

Les médicaments dont la marge thérapeutique est étroite ne doivent pas être administrés à l'aide de diffuseur compte tenu de l'imprécision du système. Par ailleurs, l'administration de médicaments nécessitant une surveillance du patient ne peut se faire par l'intermédiaire de diffuseur. Néanmoins, cela ne pose pas de problème pour l'administration du 5FU.

Outre les inconvénients d'utilisation de ces dispositifs, la préparation des diffuseurs est également un inconvénient important. La préparation des médicaments cytotoxiques fait partie des activités à risques de Trouble Musculo-Squelettiques (TMS) (30). En effet, la préparation de médicaments cytotoxiques implique l'utilisation permanente et soutenue des membres supérieurs, des doigts et du haut du corps. Lors du remplissage des diffuseurs, un effort supplémentaire est demandé aux manipulateurs pour s'opposer à la résistance de la membrane élastomérique, augmentant le risque de survenue de TMS (31).

Les diffuseurs référencés au Centre Oscar Lambret sont les suivants:

- FOLFusor® LV 2 (référence : 2C4008K ; laboratoire BAXTER)
- FOLFusor® LV 5 (référence : 2C4009K ; laboratoire BAXTER)
- FOLFusor® LV 10 (référence : 2C4063K ; laboratoire BAXTER)

Ces diffuseurs permettent des administrations sur 24h, 48h, 72h, 96h et 120h.

De plus, dans le cadre de cette thèse, trois diffuseurs du laboratoire AMF (Ace Medical France) équivalent en temps à ceux du laboratoire Baxter seront également étudiés:

- AutoFuser<sup>®</sup> 2,5 mL/h (référence : AA2011-1-S ; laboratoire AMF)
- AutoFuser<sup>®</sup> 4mL/h (référence : AA2004-1-S ; laboratoire AMF)
- AutoFuser<sup>®</sup> 10 mL/h (référence : AA2010-1 ; laboratoire AMF)

## IV/ AUTOMATISATION

---

L'augmentation toujours plus importante des demandes de chimiothérapies au fil des années associée aux recommandations de la SFPO (Société Française de Pharmacie Oncologique) sur le temps de mise à disposition des chimiothérapies aux patients « *en fonctionnement optimal ... UNE HEURE après le feu vert médical* » (32), poussent les pharmaciens hospitaliers à optimiser leurs procédés de fabrication des chimiothérapies.

Dans l'optique d'optimisation du temps de préparation et d'amélioration de l'ergonomie du travail des Préparateurs en Pharmacie Hospitalière (PPH), il est envisageable d'utiliser des automates (33,34).

Il existe différents types d'automates. Certains modèles comme STATION ONCO™ (Health Robotics, Aesynt), RIVA (Intelligent Hospital Systems™), PharmaHelp (Fresenius Kabi), Kiro Oncology<sup>®</sup> de Kiro Grifols ou encore APOTECACHemo<sup>®</sup> de Loccioni sont des robots prenant en charge l'ensemble des opérations de production. Le prix de ces robots et leur encombrement nécessitant potentiellement un réaménagement des unités sont souvent des freins à leurs acquisitions (35).

Des systèmes beaucoup moins encombrant et beaucoup moins cher que les robots sont également disponibles sur le marché et peuvent assister la préparation en assurant les étapes d'injection du produit. Ce sont les pompes semi-automatiques.

Deux technologies de pompes semi-automatiques sont retrouvées sur le marché : les pompes à piston dites « pousse-seringues » et les pompes à galet.

Le COL a choisi d'utiliser les pompes à galets Repeater<sup>®</sup> Baxa pour la préparation des diffuseurs de 5FU. La pompe péristaltique Repeater<sup>®</sup> est une pompe volumétrique conçue pour le remplissage de poches, seringues et diffuseurs. Le principe de fonctionnement de ces pompes est basé sur la compression et la décompression en alternance de la tubulure. Les galets rotatifs situés dans la tête de pompe compriment la tubulure, et créent un vide qui a pour effet l'aspiration du liquide entraînant le remplissage de la tubulure. De plus, le liquide situé entre les galets est propulsé vers la sortie de la tubulure grâce à la rotation des galets (figure 4).



Figure 4: Pompe péristaltique Repeater® (référence : 099E ; Baxa)

Les pompes Repeater® sont compatibles avec le peroxyde d'hydrogène, agent stérilisant utilisé au COL. Elles disposent d'un clavier numérique et d'un petit écran sur leur face avant. Au total, vingt-sept vitesses de remplissage sont disponibles: Low 1 à 9, Medium 1 à 9 et High 1 à 9. Une calibration manuelle doit être réalisée avant utilisation et après tout changement de vitesse, de type de liquide à administrer ou encore de dispositif à remplir. Les pompes peuvent administrer des volumes compris entre 1mL et 9999mL avec des paliers de 0,1mL (pour les volumes inférieurs à 100mL) ou de 1mL (pour les volumes supérieurs à 100mL).

## VI/ DESCRIPTION DU MONTAGE ETUDIE

---

### 1- Description du montage

---

La préparation des chimiothérapies doit être réalisée de sorte à éviter les risques de contamination chimique pour le personnel et l'environnement tout en délivrant au patient le bon produit et la bonne dose. Le nouveau procédé de fabrication doit répondre à ces exigences.

Le montage étudié est composé de :

- deux pompes Repeater® (Baxter ; réf : H938099E)
- deux tubulures de transfert (Baxter ; réf : H938331)
- un raccord en Y (ICU ; réf : 011-MC33128)
- trois Spiros® (système de transfert sans aiguille (37)) (ICU ; réf : CH2000S-PC)
- un Take Set® (système de transfert et de prélèvement par seringue (38)) (CODAN ; réf : 16.4200)
- Une poche vide d'un litre (MACOPHARMA ; réf : PB10005122T20CPP075)
- Une poche NaCl 0,9% d'un litre (FRESENIUS KABI ; réf : 8025-2)

Une pompe Repeater<sup>®</sup> injectera le solvant dans le diffuseur, l'autre injectera le 5FU. Le COL possède cinq isolateurs monoplaces dont un plus grand pouvant contenir deux pompes Repeater<sup>®</sup> tout en laissant de l'espace à l'opérateur pour manipuler avec aisance.

A ces deux pompes sont reliées les tubulures de transfert. La tubulure qui est connectée à la pompe permettant l'injection de solvant, est reliée à son extrémité à la poche d'un litre de NaCl 0,9%. L'autre extrémité de la tubulure est reliée au raccord en Y. La seconde tubulure de transfert est connectée à la pompe permettant l'injection du 5FU. Elle relie la poche remplie de 5FU et le raccord en Y. Le montage étudié est présenté dans la figure 5.

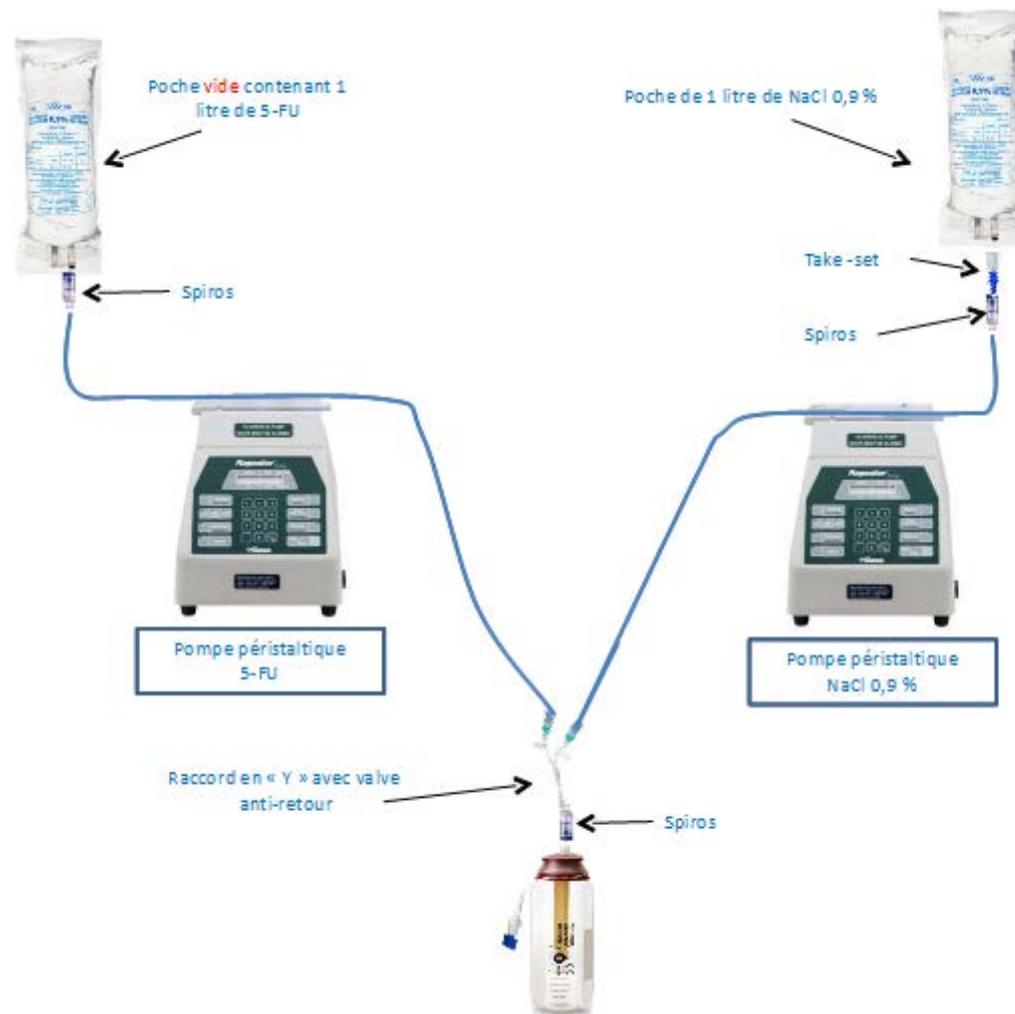


Figure 5: Montage automatisé étudié

## **Sécurisation du montage**

Le connecteur en Y est muni de valve anti-retour sécurisant le montage. En effet, grâce à ces valves l'injection de 5FU dans la poche NaCl 0,9% ou de NaCl 0,9% dans la poche de 5FU est impossible.

Trois Spiros<sup>®</sup> ont été intégrés au montage pour assurer l'étanchéité du montage et ainsi éviter les risques de contamination chimique. Deux Spiros<sup>®</sup> permettent de connecter les poches de NaCl 0,9% et de 5FU à leurs tubulures de transfert respectives. Les connexions/déconnexions de ces poches sont donc sécurisées par les Spiros<sup>®</sup> qui les relient aux tubulures. La connexion des diffuseurs au montage se fait par l'intermédiaire du troisième Spiros<sup>®</sup> assurant une connexion/déconnexion sécurisée du diffuseur.

La quantité de 5FU est prévue pour contenir suffisamment de médicament cytotoxique pour préparer tous les diffuseurs d'une journée. Pour faciliter la traçabilité des lots utilisés, 10 flacons du même lot de 5FU ont été utilisés. La poche comportait alors 1 litre de 5FU pour une dose de 50g de 5FU.

Un double contrôle du montage est obligatoire avant utilisation des pompes pour éviter le risque d'erreur d'inversion des pompes.

La réalisation du montage prévue quotidiennement est détaillée par une procédure disponible en Annexe 1.

## **2- Procédure d'utilisation des pompes**

Le procédé de fabrication automatisé des chimiothérapies doit répondre aux mêmes exigences de sécurité de la préparation que la fabrication manuelle. La fabrication automatisée doit alors s'intégrer parfaitement à notre système de contrôle gravimétrique couplé à l'identification des flacons de médicament cytotoxique par DataMatrix.

Le processus gravimétrique de fabrication des diffuseurs par utilisation des pompes a été créé dans le logiciel CHIMIO<sup>®</sup> (Computer Engineering). Ce processus est détaillé dans le tableau 3 :

<b>Etape 1</b>	Contrôle du dispositif : scan du DataMatrix d'identification du diffuseur
<b>Etape 2</b>	Pesée du diffuseur
<b>Etape 3</b>	Pesée de la poche de solvant
<b>Etape 4</b>	Injection du solvant
<b>Etape 5</b>	Contrôle du flacon : scan du DataMatrix d'identification du flacon de 5FU
<b>Etape 6</b>	Injection du 5FU dans le diffuseur
<b>Etape 7</b>	Pesée de la poche de solvant
<b>Etape 8</b>	Pesée finale du diffuseur
<b>Etape 9</b>	Etiquetage de la préparation

Tableau 3: Etapes nécessaires à la préparation automatisée des diffuseurs.

### **Sécurisation du matériel et du produit utilisés pour la préparation**

Trois diffuseurs, avec des débits différents, sont référencés au COL. La première étape du processus nous assure de l'utilisation du bon diffuseur lors de la préparation.

L'étape 5 du processus, consistant à identifier le produit avant injection de celui-ci dans le diffuseur, permet d'éviter la survenue de risque d'erreur sur le produit utilisé.

### **Sécurisation des volumes injectés dans le diffuseur**

Les pompes sont identifiées par une étiquette avec l'inscription « Solvant » et « 5-Fluorouracile » pour les pompes correspondantes. Malgré cette identification, le risque d'inversion de l'utilisation des pompes lors de l'injection est important. Les volumes administrés risquent alors d'être erronés avec des conséquences potentiellement graves pour les patients. L'étape d'identification du flacon avant administration du 5FU ainsi que les étapes de pesée de la poche de solvant avant injection et après avoir terminé la préparation (étape 3 et 7 du processus) limite le risque d'inversion. En effet, la différence de poids de la poche de solvant avant et après la préparation nous permet de nous assurer que la quantité de solvant administré dans le diffuseur est correcte. La pesée finale du diffuseur nous certifie que le volume finale du diffuseur est exact et donc par différence, que le volume de 5FU injecté est également correct.

**En conclusion, le temps de préparation ainsi que le risque de survenue de TMS sont les principaux inconvénients des préparations de diffuseur.**

**L'automatisation de ces préparations est une solution envisagée pour palier à ces problèmes (31,36).**

**Le Centre Oscar Lambret a fait l'acquisition de deux pompes Repeater® dans l'objectif d'optimiser la préparation des diffuseurs de 5-Fluorouracile.**

**Le nouveau procédé de fabrication, doit permettre une diminution du temps de préparation et une diminution du risque de TMS pour les manipulateurs tout en s'intégrant à notre système de contrôle gravimétrique couplé à l'identification par DataMatrix.**

**Le premier objectif de cette étude a donc été de valider le nouveau procédé de fabrication en s'assurant de l'exactitude des volumes administrés par les pompes. Le deuxième objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de l'automatisation sur le temps de préparation et la diminution du risque des TMS. Finalement, dans un troisième temps, l'impact économique du nouveau procédé de préparation a été étudié.**

# **DEUXIEME PARTIE : EVALUATIONS EXPERIMENTALES**

---

# I/ VALIDATION DU MONTAGE: MESURE DE L'EXACTITUDE DES VOLUMES ADMINISTRES

---

## 1- Objectif

---

Un diffuseur portable permet l'administration sur une longue durée de 5FU. Pour respecter la durée d'administration du 5FU, les volumes réellement injectés dans le diffuseur doivent être le plus proche possible des volumes théoriques. Pour une utilisation adaptée à la routine, une calibration quotidienne en début d'activité des deux pompes doit être effectuée.

L'objectif est donc de valider le montage en mesurant l'exactitude (précision et justesse) des volumes administrés par les deux pompes tout au long d'une journée avec réalisation d'une seule calibration quotidienne avant utilisation des pompes.

## 2- Matériels et Méthodes

---

### Matériels

#### **Montage :**

- deux pompes Repeater® (Baxter ; réf : H938099E)
- deux tubulures de transfert (Baxter ; réf : H938331)
- un raccord en Y (ICU ; réf : 011-MC33128)
- trois Spiros® (ICU ; réf : CH2000S-PC)
- un Take Set® (CODAN ; réf : 16.4200)
- deux poches de NaCl 0,9% 3 litres (Aguettant réf : 5620730)

#### **Calibration :**

- une seringue de 60 mL (BD ; réf : 300865)
- un raccord femelle-femelle (CODAN ; réf : 695524)

Pour des questions pratiques et pour ne pas impacter la production des chimiothérapies destinées aux patients, la calibration et les mesures ont été réalisées en dehors de la ZAC en remplaçant le 5FU par du NaCl 0,9% qui présente une densité et une viscosité similaire. Néanmoins, par souci de clarté nous continuerons à utiliser le terme 5FU lorsque nous désignons le NaCl 0,9% le remplaçant dans notre étude.

Une qualification des deux pompes a été effectuée par le fabricant avant utilisation des pompes.

La vitesse des pompes choisie pour cette étude est celle prévue pour l'utilisation en routine. C'est donc en vitesse « Medium 5 » que la calibration et les mesures ont été effectuées.

## **Calibration des pompes**

Une calibration quotidienne des deux pompes est prévue en début d'activité avant utilisation des pompes. La calibration a été réalisée par administration de 40mL de NaCl 0,9% dans des seringues de 60mL. L'ajustement entre les volumes de NaCl 0,9% théoriquement injectés par les pompes Repeater® et les volumes réellement injectés se faisait par lecture des seringues.

## **Exactitude des volumes administrés par les pompes**

Après calibration, la justesse d'administration des pompes a été mesurée par pesée avec une balance de précision à usage réglementé Mettler Toledo® (MS3002TS/M réf : 30133561) qualifiée par le fabricant avant utilisation. Le poids du solvant réellement injecté par la pompe a été comparé avec le poids théoriquement administré par la pompe.

Les mesures ont été réalisées sur les trois diffuseurs Baxter référencés au COL. De plus, les mesures ont également été faites sur les trois diffuseurs du laboratoire AMF équivalent (en temps d'administration) aux diffuseurs Baxter utilisés au COL.

Pour chaque référence de diffuseur, les mesures ont été réalisées sur trois volumes différents, répétés trois fois à trois moments de la journée (début de production, en milieu de production et fin de production). Vingt-sept mesures ont été effectuées pour chaque référence pour un total de cent soixante-deux mesures sur l'ensemble des six diffuseurs.

Pour les diffuseurs Baxter, dont le volume nominal est de 240mL, les volumes étudiés sont de 10mL, 120mL et 230mL comme décrit ci-dessous.

- Administration de 10 mL de 5FU par la pompe 1 + administration de 230 mL de solvant par la pompe 2
- Administration de 120 mL de 5FU par la pompe 1 + administration de 120 mL de solvant par la pompe 2
- Administration de 230 mL de 5FU par la pompe 1 + administration de 10 mL de solvant par la pompe 2

Pour les diffuseurs AMF, dont le volume nominal est de 275mL, les volumes étudiés sont de 10mL, 137mL-138mL et 265mL comme décrit ci-dessous.

- Administration de 10 mL de 5FU par la pompe 1 + administration de 265 mL de solvant par la pompe 2
- Administration de 137 mL de 5FU par la pompe 1 + administration de 138 mL de solvant par la pompe 2
- Administration de 265 mL de 5FU par la pompe 1 + administration de 10 mL de solvant par la pompe 2

L'exactitude des volumes administrés par les deux pompes a été calculée et exprimée sous la forme de l'erreur totale en pourcentage (somme de la justesse/biais et de la fidélité/variation).

### 3- Résultats et Discussion

Les résultats obtenus pour les deux pompes et pour chaque type de diffuseur sont présentés dans le tableau 4.

		<b>Pompe A (5FU)</b>				<b>Pompe B (Solvant)</b>			
		Volume théorique (mL)	Justesse (Biais) (%)	Précision (Fidélité) (%)	Erreur totale (%)	Volume théorique (Volume complémentaire de la pompe A) (mL)	Justesse (Biais) (%)	Précision (Fidélité) (%)	Erreur totale (%)
BAXTER	10mL/h	10	0,44	0,54	0,99	230	0,05	0,29	0,34
		120	0,64	0,50	1,14	120	0,19	0,39	0,59
		230	0,35	0,34	0,69	10	-0,33	0,75	1,08
	5mL/h	10	-0,56	1,06	1,62	230	-0,72	0,82	1,54
		120	-0,25	0,24	0,49	120	-0,64	0,90	1,54
		230	-0,26	0,14	0,40	10	0,00	0,96	0,96
	2mL/h	10	0,11	1,00	1,11	230	0,14	0,59	0,73
		120	0,52	0,23	0,75	120	0,51	0,38	0,89
		230	0,73	0,50	1,23	10	0,33	1,01	1,35
AMF	10mL/h	10	0,00	1,12	1,12	265	-0,42	1,60	2,02
		137	0,42	0,69	1,11	138	-0,90	1,52	2,42
		265	0,43	0,30	0,73	10	0,11	1,28	1,39
	4mL/h	10	1,33	0,87	2,20	265	1,03	0,49	1,52
		137	1,31	0,36	1,66	138	1,23	0,19	1,43
		265	1,61	0,11	1,71	10	0,67	0,74	1,41
	2,5mL/h	10	0,62	1,24	1,91	265	-0,19	0,47	0,66
		137	0,79	0,41	1,20	138	0,23	0,30	0,52
		265	0,01	0,70	0,70	10	0,67	0,74	1,41

Tableau 4: Erreur totale des volumes administrés par les deux pompes

Pour l'ensemble des mesures réalisées, nous obtenons une erreur totale inférieure à 2,5%. Les mesures sont donc exactes.

Pour tous les volumes étudiés, les mesures sont justes puisque pour l'ensemble des résultats on obtient un biais compris entre -0,90% et 1,61%.

L'erreur de précision entre les mesures est faible puisque comprise entre 0,11% et 1,60% pour l'ensemble des résultats. La répétition des mesures dans le temps n'influe pas ou peu sur l'exactitude des volumes à injecter.

De plus, la précision de la pompe A (précision comprise entre 0,11% et 1,24%) et de la pompe B (précision comprise entre 0,19% et 1,60%) pour les deux diffuseurs sont sensiblement les mêmes. Ces résultats prouvent que l'injection dans un diffuseur vide ou dans un diffuseur pré-rempli n'a aucun impact sur la précision du système.

Pour l'ensemble des volumes mesurés sur les diffuseurs Baxter, l'erreur totale est comprise entre 0,34% et 1,62% avec un biais compris entre -0,72% et 0,73% et une erreur de précision comprise entre 0,14% et 1,06%.

Pour l'ensemble des volumes mesurés sur les diffuseurs AMF, l'erreur totale est comprise entre 0,52% et 2,42% avec un biais compris entre -0,90% et 1,61% et une erreur de précision comprise entre 0,11% et 1,60%.

Le montage s'adapte donc aux deux types de diffuseur.

Ces résultats concordent avec les mesures effectuées par l'équipe de HUMBERT *et al.* de l'université de Lorraine, qui ont étudié l'exactitude des volumes administrés par une seule pompe Repeater<sup>®</sup> à différentes vitesses et pour des volumes compris entre 10 mL et 250 mL. Entre chaque série de mesure, une calibration de la pompe a été réalisée avec un volume de calibration de 40 mL. Pour la vitesse de pompe étudiée « Medium 5 », l'erreur totale est comprise entre 1% et 3% avec des coefficients de variation inférieurs à 1% (39).

## **Discussion**

La calibration quotidienne a été réalisée à l'aide d'une seringue et non pas avec un diffuseur. Or, la résistance fournie lors du remplissage d'une seringue et d'un diffuseur est différente ce qui peut fausser l'exactitude des volumes injectés. De plus, la calibration a été effectuée sur des seringues de 60mL mais seulement 40mL permettait d'ajuster le réglage des pompes. Un volume de 40mL a été choisi pour éviter que le piston se désolidarise du corps de la seringue pendant la calibration. Le volume de calibration choisi paraît donc adapté pour des petits volumes injectés. Or, le volume maximal injecté par les pompes était de 265mL. Il était donc indispensable de valider la calibration grâce aux résultats d'exactitude des volumes injectés par les pompes. Au vue des résultats, la calibration à la seringue est adaptée au remplissage de diffuseurs. De plus, les résultats montrent que pour des volumes injectés de 265 mL, l'erreur totale est comprise entre 0,66% et 2,02%. Nos mesures restent exactes même pour des volumes injectés importants. La calibration choisie est donc adaptée pour des volumes compris entre 10 et 265 mL.

Par ordre de comparaison et même si ce n'est pas le but de l'étude, sur 20 diffuseurs réalisés manuellement en routine les biais des volumes d'administration de solvant étaient compris entre 0,02% et 2,53% et entre 0,16% et 2,21% pour les volumes d'administration du 5FU. Ces résultats sont sensiblement les mêmes que ceux observés avec le remplissage automatisé. La justesse de remplissage avec l'aide des pompes est donc équivalente à celle d'un remplissage manuel.

Cette étude confirme la fiabilité des volumes administrés par les pompes tout au long d'une journée pour la préparation de diffuseur.

## 4- Conclusion

---

Les volumes administrés par les deux pompes tout au long d'une journée, et après calibration à la seringue (volume de 40 mL), sont exacts dans nos conditions de travail.

Notre méthode de calibration des pompes et notre montage sont donc validés pour la préparation des diffuseurs BAXTER et AMF.

## II/ OPTIMISATION DU TEMPS DE PREPARATION

---

### 1- Objectif

---

L'automatisation des préparations des diffuseurs doit être intégrée au système de contrôle gravimétrique des préparations mis en place dans notre centre. Un nouveau processus détaillant les étapes de préparation des diffuseurs par automatisation a donc été créé et intégré dans le logiciel CHIMIO®. Ce nouveau processus doit assurer d'une part un niveau de sécurité de préparation aussi élevé que le processus de préparation manuelle, et d'autre part, un gain de temps par rapport au remplissage manuel. En effet un des premiers avantages attendu de l'automatisation du remplissage des diffuseurs est la diminution du temps de préparation.

L'objectif est d'évaluer le gain de temps de préparation des diffuseurs grâce l'utilisation des pompes.

### 2- Matériels et Méthodes

---

Cette partie porte sur 48 mesures de temps. Six préparateurs différents ont rempli deux diffuseurs différents (Baxter LV5 et AMF 4mL/h), de manière automatique et manuelle, et chaque mesure a été répétée deux fois.

Pour cette étude, le diffuseur à reconstituer avait un volume total de 80mL de 5FU pour 150mL de solvant, représentant la moyenne des diffuseurs les plus reconstitués dans notre centre. Le diffuseur FOLFusor® LV 5 (référence : 2C4009K) du laboratoire Baxter ainsi que le diffuseur AutoFuser® 4mL/h (référence : AA2004-1-S) du laboratoire AMF ont été étudiés.

Les processus de préparation manuelle et automatisée des diffuseurs sont détaillés respectivement dans les tableaux 5 et 6.

### **Procédure de préparation manuelle des diffuseurs**

Le matériel nécessaire pour reconstituer manuellement un diffuseur est listé ci-dessous :

- 1 diffuseur 5mL/h Baxter ou 4mL/h AMF
- 1 étiquette patient
- 1 poche de NaCl 0,9% 250 mL
- 1 Take Set®
- 1 seringue 60 mL

- 1 Spiros<sup>®</sup>
- 1 flacon de 5FU 100 mL
- 1 spike

<i>Lancer le chronomètre lorsque le préparateur prend le panier dans les mains</i>	
<b>Etape 1</b>	Contrôle du flacon : scan du DataMatrix d'identification des flacons de 5FU
<b>Etape 2</b>	Contrôle du dispositif : scan du DataMatrix d'identification du diffuseur
<b>Etape 3</b>	Pesée du diffuseur
<b>Etape 4</b>	Pesée de la seringue vide
<b>Etape 5</b>	Prélèvement de la poche de 50 mL de NaCl 0,9%
<b>Etape 6</b>	Pesée de la seringue + volume à retirer
<b>Etape 7</b>	Injection du solvant dans le diffuseur
<b>Etape 8</b>	Prélèvement de la poche de 50 mL de NaCl 0,9%
<b>Etape 9</b>	Pesée de la seringue + volume à retirer
<b>Etape 10</b>	Injection du solvant dans le diffuseur
<b>Etape 11</b>	Prélèvement de la poche de 50 mL de NaCl 0,9%
<b>Etape 12</b>	Pesée de la seringue + volume à retirer
<b>Etape 13</b>	Injection du solvant dans le diffuseur
<b>Etape 14</b>	Pesée du diffuseur avec le solvant
<b>Etape 15</b>	Pesée de la seringue vide
<b>Etape 16</b>	Prélèvement de 40 mL de 5FU
<b>Etape 17</b>	Pesée de la seringue + Anticancéreux
<b>Etape 18</b>	Injection du 5FU dans le diffuseur
<b>Etape 19</b>	Prélèvement de 40 mL de 5FU
<b>Etape 20</b>	Pesée de la seringue + Anticancéreux
<b>Etape 21</b>	Injection du 5FU dans le diffuseur
<b>Etape 22</b>	Pesée finale du diffuseur
<b>Etape 23</b>	Etiquetage de la préparation
<i>Arrêt du chronomètre</i>	

Tableau 5 : Etapes nécessaires à la préparation des diffuseurs sans utilisation des pompes.

### **Procédure de préparation automatisée des diffuseurs**

Le matériel nécessaire pour reconstituer un diffuseur avec l'aide des pompes est listé ci-dessous :

- 1 diffuseur 5mL/h Baxter ou 4 mL/h AMF
- 1 étiquette patient

<i>Lancer le chronomètre lorsque le préparateur prend le panier dans les mains</i>	
<b>Etape 1</b>	Contrôle du dispositif : scan du DataMatrix d'identification du diffuseur
<b>Etape 2</b>	Pesée du diffuseur
<b>Etape 3</b>	Pesée de la poche de solvant
<b>Etape 4</b>	Injection de 150 mL de solvant
<b>Etape 5</b>	Contrôle du flacon : scan du DataMatrix d'identification du flacon de 5FU
<b>Etape 6</b>	Injection de 80mL de 5FU dans le diffuseur
<b>Etape 7</b>	Pesée de la poche de solvant
<b>Etape 8</b>	Pesée finale du diffuseur
<b>Etape 9</b>	Etiquetage de la préparation
<i>Arrêt du chronomètre</i>	

**Tableau 6 : Etapes nécessaires à la préparation automatisée des diffuseurs.**

Afin de déterminer le temps gagné par l'utilisation des pompes, le temps médian et moyen de remplissage en fonction du type de remplissage automatique / manuel ainsi qu'une analyse statistique (test de Student) ont été réalisés.

Pour s'assurer que le type de diffuseur ainsi que les préparateurs choisis pour l'étude n'aient pas d'impact sur l'étude réalisée, une analyse statistique (test de Wilcoxon Mann-Whitney) sur le temps de remplissage en fonction du diffuseur Baxter / AMF et une analyse statistique (test de Wilcoxon Mann-Whitney) sur le temps de remplissage en fonction du préparateur ont été réalisées.

### **3- Résultats et Discussion**

#### **a) Temps de remplissage en fonction du type de remplissage**

Le tableau 7 et la figure 6 ci-dessous présentent le temps médian et moyen de remplissage en fonction du type de remplissage automatique / manuel.

<b>Temps (s)</b>	<b>Automatique N=24</b>	<b>Manuel N=24</b>	<b>Total N=48</b>	<b>P</b>
Médiane - (Intervalle)	153.5 (131 ; 183)	298 (277 ; 338)	230 (131 ; 338)	P<0.001
Moyenne – Ecart type (SD)	156.8 15.2	301.5 15.7	229.2 74.7	(Student)

**Tableau 7 : Temps de remplissage selon le type de remplissage**

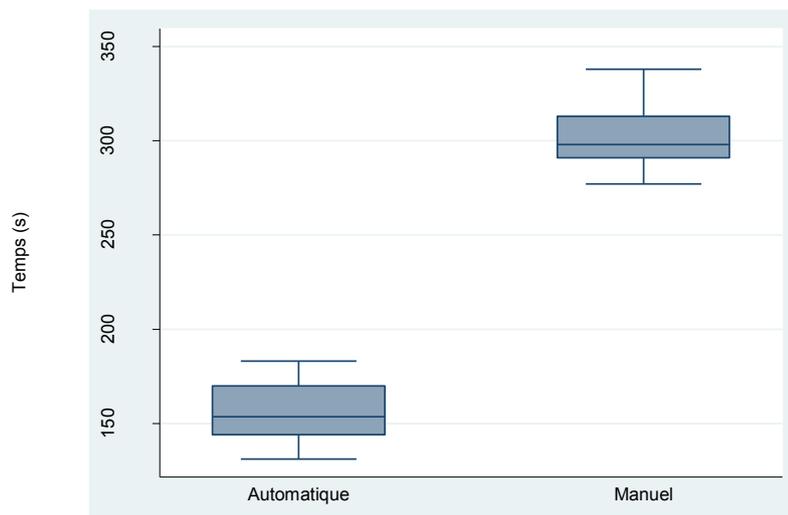


Figure 6: Temps de remplissage selon le type de remplissage

Le temps moyen de remplissage est de 156.8 secondes (extrêmes : 131-183) en automatique et de 301.5 secondes (extrêmes : 277-338) en manuel. Soit une différence de plus de 2 minutes entre les deux procédés de fabrication. Cette différence est significative avec  $P < 0.001$  au test de Student.

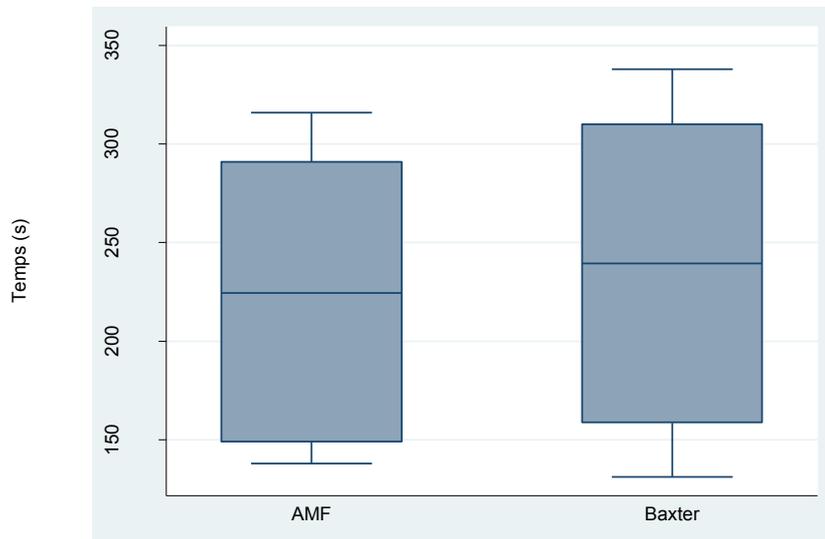
La diminution du temps de préparation est logique au vue des processus respectivement utilisés pour la fabrication manuelle et automatisée. En effet, la comparaison des deux processus de fabrication montre une différence importante sur le nombre d'étapes à réaliser avec et sans l'utilisation des pompes. Neuf étapes sont nécessaires pour préparer un diffuseur avec l'utilisation des pompes contre vingt-trois étapes sans l'utilisation des pompes. Cette différence est due en partie au fait que l'injection du solvant et de l'anticancéreux est effectuée en une seule fois grâce à l'automatisation contrairement au remplissage manuel où ces étapes sont répétées.

#### b) Temps de remplissage en fonction du type de diffuseur

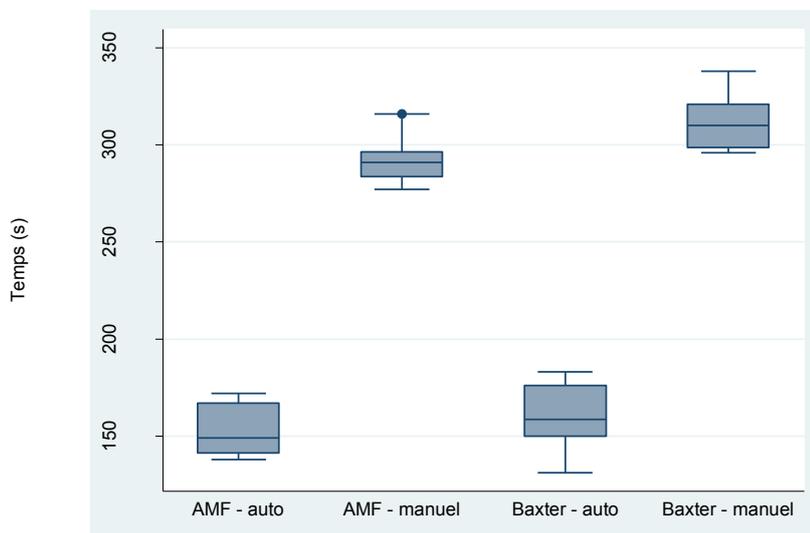
Le tableau 8 décrit le temps médian et moyen de remplissage en fonction du diffuseur Baxter / AMF et du type de remplissage automatique / manuel.

Temps (s)	Diffuseur AMF	Diffuseur Baxter	P
<b>Global</b>	N=24	N=24	P=0.089 (Wilcoxon)
Médiane - (Intervalle)	224.5 (138 ; 316)	239.5 (131 ; 338)	
Moyenne - SD	222.2 72.2	236.2 78	
<b>Automatique</b>	N=12	N=12	
Médiane - (Intervalle)	149 (138 ; 172)	158.5 (131 ; 183)	
Moyenne - SD	152.5 12.9	161.2 16.6	
<b>Manuel</b>	N=12	N=12	
Médiane - (Intervalle)	291 (277 ; 316)	310 (296 ; 338)	
Moyenne - SD	291.8 11.9	311.2 12.9	

Tableau 8 : Temps de remplissage selon le type de diffuseur



**Figure 7: Temps de remplissage selon le type de diffuseur**



**Figure 8: Temps de remplissage selon le type de remplissage et le type de diffuseur**

Le temps de remplissage n'apparaît pas significativement différent entre les deux diffuseurs ( $P=0.089$ , test de Wilcoxon Mann-Whitney).

Le type de diffuseur utilisé (BAXTER ou AMF) n'influe donc pas sur le temps de préparation automatisée.

### c) Temps de remplissage en fonction du préparateur

Le tableau 9 décrit le temps médian et moyen de remplissage en fonction du préparateur et du type de remplissage automatique / manuel.

Temps (s)	Préparateur 1	Préparateur 2	Préparateur 3	Préparateur 4	Préparateur 5	Préparateur 6
<b>Global</b>	N=8	N=8	N=8	N=8	N=8	N=8
Méd. - (Inter.)	229 (140 ; 338)	233.5 (146 ; 310)	216 (131 ; 311)	238 (144 ; 323)	230 (139 ; 321)	230 (142 ; 321)
Moyenne – SD	230.1 78.8	231.1 76.5	217.5 80.3	234.4 79.3	227.5 78.5	234.4 79
<b>Automatique</b>	N=4	N=4	N=4	N=4	N=4	N=4
Méd. - (Inter.)	158 (140 ; 181)	159.5 (146 ; 176)	143.5 (131 ; 155)	159.5 (144 ; 183)	153 (139 ; 176)	165.5 (142 ; 173)
Moyenne – SD	159.3 20.3	160.3 13.4	143.3 10.8	161.5 17.5	155.3 15.3	161.5 13.6
<b>Manuel</b>	N=4	N=4	N=4	N=4	N=4	N=4
Méd. - (Inter.)	294.5 (277 ; 338)	303.5 (291 ; 310)	289.5 (277 ; 311)	306.5 (293 ; 323)	297 (284 ; 321)	310.5 (287 ; 321)
Moyenne – SD	301 26.2	302 9.1	291.8 15.1	307.3 14.1	299.8 15.5	307.3 15.1

Tableau 9: Temps de remplissage selon le préparateur.

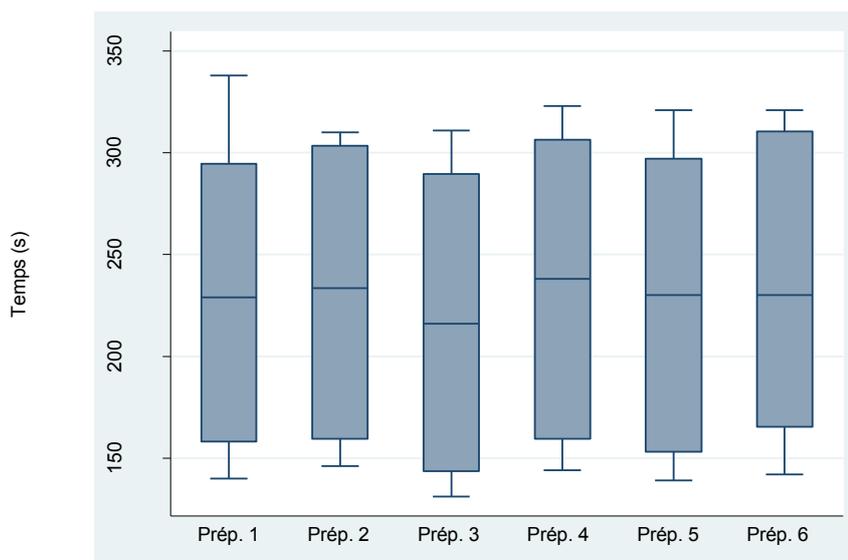


Figure 9: Temps de remplissage selon le préparateur.

Le temps de remplissage n'apparaît pas significativement différent entre les six préparateurs ( $P=0.895$ , test de Wilcoxon Mann-Whitney). Cependant, le faible nombre de mesures (8 mesures par préparateur) limite l'interprétation des résultats.

### Discussion

Grâce à l'utilisation des pompes, le temps de préparation a donc été divisé par 2 (156.8 secondes en moyenne pour une préparation automatique contre 301.5 secondes en moyenne pour une préparation manuelle). De plus, les habitudes des préparateurs sont à prendre en compte puisqu'ils sont habitués à préparer manuellement les diffuseurs mais ont peu d'expérience sur l'utilisation des pompes.

Seule une brève formation sur l'utilisation des pompes a été donnée aux préparateurs avant l'étude. On peut supposer que le temps de préparation par automatisation devrait encore diminuer avec utilisation quotidienne des pompes

Le temps de stérilisation du matériel est de vingt-quatre minutes. Les sas de stérilisation peuvent comporter quatre « grands » paniers ou six « petits » paniers. Pour assurer une bonne stérilisation de surface, les préparations manuelles des diffuseurs nécessitent l'utilisation de « grand » panier. Les préparations des paniers pour les préparations automatisées peuvent être réalisées dans des « petits » paniers puisque seulement deux éléments (étiquette patient et diffuseur) sont à stériliser. On peut donc envisager d'utiliser six « petits » paniers pour une seule stérilisation. On réaliserait donc six préparations en vingt-quatre minutes contre quatre préparations pour les préparations manuelles.

Dans cette étude, seul le temps de préparation des diffuseurs a été évalué. La préparation du montage des pompes ainsi que la préparation des paniers n'ont pas été prises en compte. Cependant, ces tâches sont souvent réalisées dans des temps morts et donc difficile à analyser et interpréter. En effet, il est prévu de préparer le matériel nécessaire au montage en fin de journée pendant la gestion des reliquats. La réalisation du montage sera effectuée le lendemain en début d'activité pendant le lancement des premières préparations en stérilisation. De plus, la préparation des paniers pour une préparation automatisée est logiquement moins longue que pour une préparation manuelle puisque moins d'éléments à ajouter dans un panier.

#### **4- Conclusion**

---

Avec un gain de temps d'environ deux minutes par préparation, le montage répond parfaitement au premier objectif d'optimisation du temps.

Les analyses statistiques montrent que le choix du diffuseur à remplir (Baxter ou AMF) n'a aucun impact sur le gain de temps observé. Ce gain de temps, comme le montre la dernière analyse statistique, n'est pas non plus dépendant du préparateur qui réalise la préparation.

### **III/ DIMINUTION DES TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES**

---

#### **1- Objectif**

---

L'augmentation de l'activité de chimiothérapie contraint les préparateurs à réaliser plus de préparation sur une journée. Les conséquences de cette augmentation d'activité peuvent être d'ordre mécanique pour les manipulateurs avec notamment la survenue de TMS. Ce risque est encore plus important lors du remplissage des diffuseurs car la membrane élastomérique exerce une résistance à l'injection dans le diffuseur.

Le second objectif auquel le montage doit répondre, est de diminuer le risque de survenue de TMS chez les préparateurs.

## 2- Matériels et Méthodes

Cette partie porte sur l'évaluation des TMS par un questionnaire d'auto-évaluation. Vingt-quatre questionnaires ont été complétés tels que chacun des 6 préparateurs a rempli le questionnaire pour chacun des 2 diffuseurs, en prenant en compte un remplissage automatique et manuel.

Le questionnaire est inspiré de la check-list OSHA (Occupational Safety and Health Administration) (annexe 2) utilisée par la société Américaine NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) pour le dépistage des situations de travail susceptibles d'être à risque de TMS du membre supérieur.

Le principe consiste à questionner le personnel sur ses conditions de travail. Cette liste est divisée en sept items: répétitivité, effort manuel, postures contraignantes, surpression cutanée, vibration, environnement de travail et maîtrise des cadences de travail. Ces items sont eux-mêmes divisés en sous items pondérés avec une note maximale à attribuer pour chaque sous-item.

Nous avons adapté cette liste à la préparation des diffuseurs. La répétitivité, l'effort manuel, les postures contraignantes (divisées en 5 sous-items) et la surpression cutanée ont été évalués. Cette grille, présentée en tableau 10, a été soumise aux six préparateurs qui ont participé à la préparation des diffuseurs lors de l'étude sur le gain de temps. Les préparateurs donnent un score en fonction de l'intensité des critères étudiés. Plus le score est élevé, plus le critère étudié est intense.

Le test de Wilcoxon Mann Whitney pour données appariées a été appliqué à chaque question pour tester la différence entre le remplissage automatique et manuel.

		Préparation manuelle	Préparation automatique	
Répétitivité des gestes				/7
Effort manuel				/6
Postures contraignantes	Cou: rotation/flexion			/2
	Epaules: membre supérieur sans appui ou coude plus haut que le milieu du torse			/3
	Mouvement rapide de l'avant-bras			/2
	Poignet: flexion/extension			/3
	Doigts			/1
Surpression cutanée				/4
<b>TOTAL</b>				<b>/28</b>

Tableau 10: Grille d'autoévaluation des TMS.

### 3- Résultats et Discussion

Le tableau 11 présente le score obtenu à chaque question, pour le remplissage automatique et manuel et de manière totale.

Questionnaire TMS	Automatique N=12	Manuel N=12	Total N=24	P (Wilcoxon)
<b>Q1 : Répétitivité</b>				<b>P=0.002</b>
Médiane - (Intervalle)	2 (1 ; 6)	6 (5 ; 7)	5.5 (1 ; 7)	
Moyenne – SD	3 1.7	6.3 0.6	4.6 2.1	
<b>Q2 : Effort manuel</b>				<b>P=0.002</b>
Médiane - (Intervalle)	2 (0 ; 4)	5 (4 ; 6)	4 (0 ; 6)	
Moyenne – SD	1.6 1.1	5.3 0.7	3.5 2.1	
<b>Q3 : Cou: rotation/flexion</b>				<b>P=0.343</b>
Médiane - (Intervalle)	1 (0 ; 2)	1 (0 ; 2)	1 (0 ; 2)	
Moyenne – SD	0.7 0.7	0.9 0.8	0.8 0.7	
<b>Q4 : Epaules</b>				<b>P=0.002</b>
Médiane - (Intervalle)	1 (1 ; 2)	2.5 (2 ; 3)	2 (1 ; 3)	
Moyenne – SD	1.2 0.4	2.5 0.5	1.8 0.8	
<b>Q5 : Mouvement rapide de l'avant-bras</b>				<b>P=0.030</b>
Médiane - (Intervalle)	0.5 (0 ; 2)	1.5 (0 ; 2)	1 (0 ; 2)	
Moyenne – SD	0.6 0.7	1.4 0.7	1 0.8	
<b>Q6 : Poignet</b>				<b>P=0.002</b>
Médiane - (Intervalle)	1 (0 ; 2)	3 (2 ; 3)	2 (0 ; 3)	
Moyenne – SD	1 0.6	2.7 0.5	1.8 1	
<b>Q7 : Doigts</b>				<b>P=0.002</b>
Médiane - (Intervalle)	0 (0 ; 1)	1 (1 ; 1)	1 (0 ; 1)	
Moyenne – SD	0.2 0.3	1 0	0.6 0.5	
<b>Q8 : Surpression cutanée</b>				<b>P=0.002</b>
Médiane - (Intervalle)	0 (0 ; 2)	3.5 (2 ; 4)	2 (0 ; 4)	
Moyenne – SD	0.5 0.7	3.4 0.7	2 1.6	
<b>Total</b>				<b>P=0.002</b>
Médiane - (Intervalle)	8 (3 ; 18.5)	23 (20 ; 28)	19.3 (3 ; 28)	
Moyenne – SD	8.7 4.5	23.5 2.8	16.1 8.4	

Tableau 11: Réponses au questionnaire TMS selon le type de remplissage.

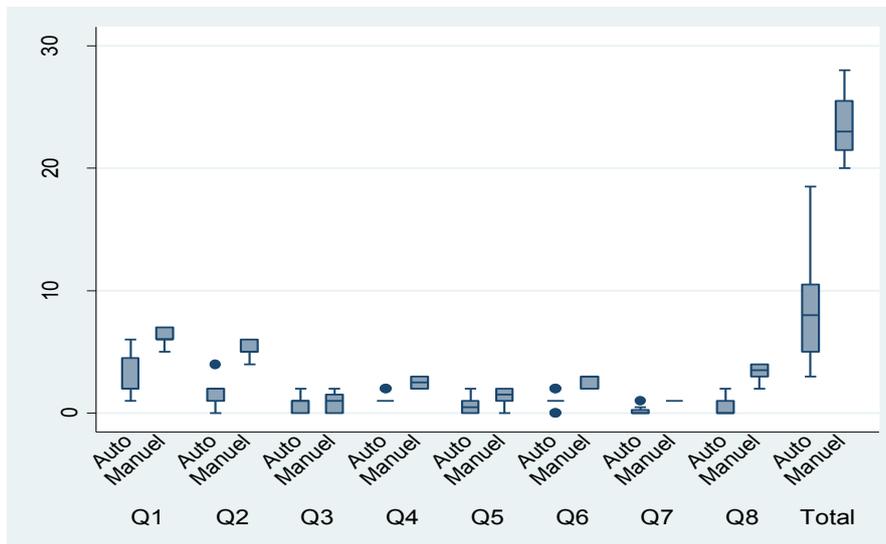


Figure 10: Réponses au questionnaire TMS selon le type de remplissage.

On obtient un score total moyen de 23,5/28 pour les préparations manuelles et un score total moyen de 8,7/28 pour les préparations automatisées.

Pour toutes les questions, excepté la question 3 (cou rotation/flexion), on observe une différence significative sur la diminution du risque de TMS entre le remplissage manuel et automatique.

Les quatre critères étudiés (répétitivité, effort manuel, postures contraignantes et surpression cutanée) sont donc nettement atténués grâce à l'automatisation.

D'après le questionnaire rempli par les préparateurs, l'automatisation permet une diminution de la répétitivité des gestes. Ce qui est logique au regard du processus gravimétrique dont certaines étapes de fabrication manuelles sont répétées telles que « pesée de la seringue », « prélèvement de solvant/anticancéreux », et « injection de solvant/anticancéreux dans le diffuseur ». Ces étapes peuvent être répétées trois à quatre fois dans une préparation manuelle de diffuseur. Or l'injection du solvant et du 5FU est effectuée en une seule fois grâce aux pompes.

Pour reconstituer manuellement un diffuseur, les préparateurs doivent injecter le solvant et le 5FU dans le diffuseur en fournissant un effort sur la seringue supérieur à la résistance exercée par la membrane péristaltique du diffuseur. Ces étapes demandent un effort manuel élevé et une surpression cutanée importante comme l'attestent les résultats du questionnaire. D'après les résultats du questionnaire, l'effort manuel ainsi que la surpression cutanée sont nettement diminués grâce à l'utilisation des pompes. Ce résultat était attendu puisque les étapes d'injection de solvant et de 5FU sont réalisées par les automates et non plus avec une seringue par le préparateur.

Une diminution des postures contraignantes des épaules, de l'avant bras, des poignets et des doigts est également observée avec l'utilisation des automates. En effet, les injections manuelles de solvant et de médicament cytotoxique pouvant être répétées quatre à cinq fois pour une seule préparation de diffuseur, imposent aux manipulateurs des postures inconfortables au niveau des membres supérieurs. Dans le processus de préparation automatisée, l'étape de pesée de la poche de solvant

impose également une posture contraignante aux préparateurs mais cette étape n'est répétée que deux fois pour une préparation.

Les résultats du questionnaire sont donc en faveur d'une diminution nette du risque de survenue des TMS par l'utilisation des pompes. Ces résultats sont en accord avec l'étude menée par l'équipe de F. Reisz des Hôpitaux Universitaire de Strasbourg qui consistait également à remplir la check-list OSHA par les préparateurs en prenant en compte d'une part les préparations manuelles et d'autre part les préparations automatisées par l'utilisation de pompe péristaltique. Une diminution significative du score et donc du risque de survenue de TMS a été observée dans cette étude (40).

#### **4- Conclusion**

---

Au vue des résultats, et d'après l'autoévaluation des préparateurs, l'automatisation des préparations des diffuseurs par le montage étudié est moins à risques de TMS comparé à une préparation manuelle.

### **IV/ EVALUATION ECONOMIQUE**

---

#### **1- Objectif**

---

Il existe différents types d'automates pour la préparation de chimiothérapies, avec des prix très différents. Les coûts de ces automates peuvent être de l'ordre de quelques milliers d'euros à plusieurs centaines de milliers d'euros.

Le COL a voulu intégrer un système automatisé des préparations tout en limitant le prix de fabrication.

L'objectif est d'évaluer le prix de fabrication automatisée d'un diffuseur comparé au prix de fabrication manuelle d'un diffuseur.

#### **2- Matériels et Méthodes**

---

Cette étude est une comparaison entre le prix de fabrication d'un diffuseur préparé manuellement et le prix de fabrication d'un diffuseur préparé avec les pompes.

Pour cela, un référencement du matériel utilisé pour les deux types de préparation a été réalisé.

Dans un premier temps, les prix de fabrication d'une préparation manuelle et automatisée ont été calculés. Dans un second temps, le prix du montage a été calculé et intégré au prix des préparations automatisées. Un graphique représentant le prix de préparation en fonction du nombre de préparation a été réalisé, permettant ainsi de lisser le prix du montage sur le nombre de préparation journalière.

### 3- Résultats et Discussion

Le tableau 12 correspond au matériel utilisé pour la préparation manuelle d'un diffuseur.

Matériel	Laboratoire	Référence	Prix unitaire (TTC)	Quantité	Prix total (TTC)
NaCl 0,9 % 250 ml EASYFLEX +	MACOPHARMA	ACG0419FR	0,69 euros	1	0,69 euros
Spike®	ICU	CH-70	1,31 euros	1	1,31 euros
Seringue 60 mL	BD	300865	0,22 euros	1	0,22 euros
Spiros®	ICU	CH2000S-PC	1,74 euros	1	1,74 euros
Take Set®	CODAN	16.4200	1,16 euros	1	1,16 euros
Diffuseur	BAXTER	FOLFusor® LV2: 2C4008K FOLFusor® LV5 : 2C4009K FOLFusor® LV10: 2C4063K	18,6 euros	1	18,6 euros
	AMF	AutoFuser® 2,5mL/h AA2011-1-S AutoFuser® 4mL/h AA2004-1-S AutoFuser® 10 mL/h AA2010-1	11,40 euros	1	11,40 euros

Tableau 12: Référencement du matériel utilisé pour la préparation manuelle d'un diffuseur.

Le prix de fabrication d'un diffuseur manuelle est de 23,72 euros TTC si on utilise un diffuseur Baxter et de 16,52 euros TTC si on utilise un diffuseur AMF.

Le tableau 13 correspond au matériel utilisé pour la préparation automatisée d'un diffuseur.

Matériel	Laboratoire	Référence	Prix unitaire (TTC)	Quantité	Prix total (TTC)
<b>Préparation d'un diffuseur</b>					
Diffuseur	BAXTER	FOLFusor <sup>®</sup> LV2: 2C4008K FOLFusor <sup>®</sup> LV5 : 2C4009K FOLFusor <sup>®</sup> LV10: 2C4063K	18,6 euros	1	18,6 euros
	AMF	AutoFuser <sup>®</sup> 2,5mL/h AA2011-1-S AutoFuser <sup>®</sup> 4mL/h AA2004-1-S AutoFuser <sup>®</sup> 10 mL/h AA2010-1	11,40 euros	1	11,40 euros
<b>Montage</b>					
Pompe de transfert Repeater <sup>®</sup>	BAXTER	H938099E	6876,43 euros	2	13752,86 euros
Tubulure de transfert de solutés petit volume Luer Lock	BAXTER	H938331	18 euros	2	36 euros
Raccord en Y	ICU	011-MC33128	1,548 euros	1	1,548 euros
Spiros <sup>®</sup>	ICU	CH2000S-PC	1,74 euros	3	5,22 euros
Take Set <sup>®</sup>	CODAN	16.4200	1,16 euros	1	1,16 euros
Poche vide 1L	MACOPHARMA	PB10005122T20CPP075	4,68 euros	1	4,68 euros
Poche NaCl 0,9% 1L	FRESENIUS KABI	8025-2	0,85 euros	2	1,70 euros
<b>Calibration quotidienne</b>					
Poche vide 100 mL	MACOPHARMA	YZG0219EU	2,7 euros	1	2,7 euros
Seringue 60 mL	BD	300865	0,22 euros	2	0,44 euros
Raccord femelle-femelle	ICU	011-DC	0,576 euros	2	1,152 euros
Spike <sup>®</sup>	ICU	CH-70	1,31 euros	10	13,1 euros

**Tableau 13: Référencement du matériel utilisé pour la préparation automatique d'un diffuseur**

Le prix d'une préparation automatisée comporte le prix du diffuseur, le prix du montage et du matériel nécessaire à la calibration des pompes lissés sur le nombre de préparations effectuées par jour.

Les pompes Baxter Repeater<sup>®</sup> ont une durée de vie estimée par les ingénieurs biomédicaux à 7 ans, ce qui permet de lisser le prix sur ces sept années. Soit un prix

TTC annuel pour les deux pompes de  $13\,752,86/7 = 1\,964,69$  euros. Avec un nombre de jours ouvrés de 250 jours environ, le prix des pompes pour une journée de travail est donc de  $1\,964,69/250 = 7,86$  euros TTC. Pour une journée d'activité le prix du montage et de la calibration est donc de 75,56 euros TTC environ.

Les figures 11 et 12 représentent le coût de préparation de diffuseur Baxter et AMF en fonction du nombre de préparations réalisées sur une journée avec et sans l'aide des pompes.

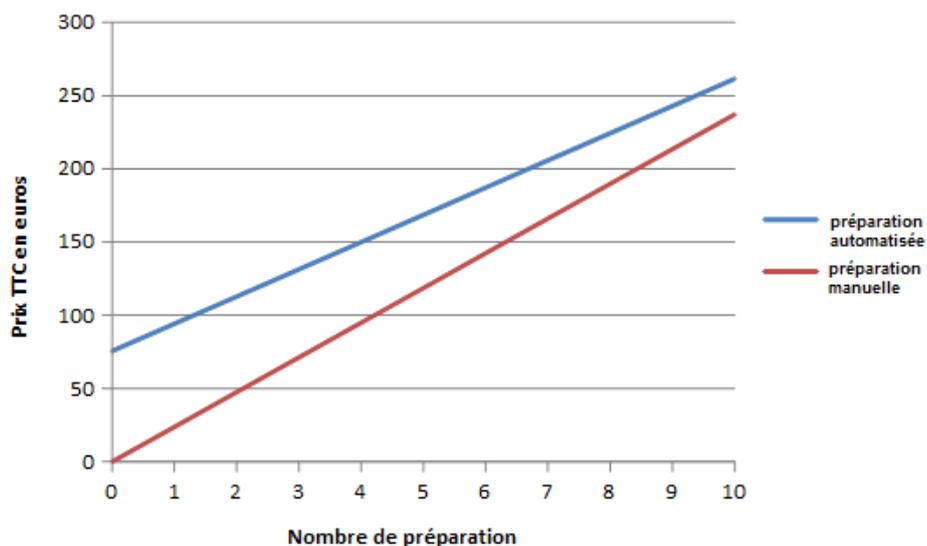


Figure 11: Coût de préparation des diffuseurs Baxter en fonction du nombre de préparations réalisées avec et sans l'aide des pompes.

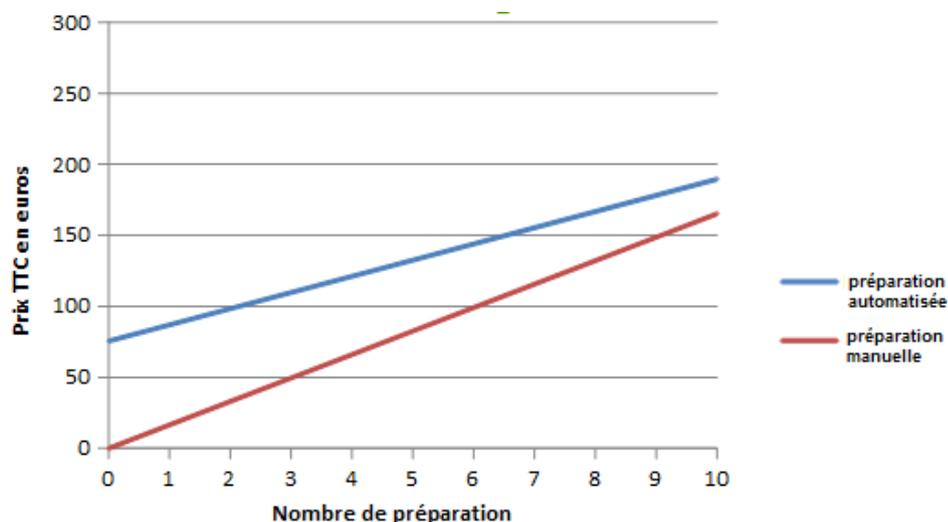


Figure 12: Coût de préparation des diffuseurs AMF en fonction du nombre de préparations réalisées avec et sans l'aide des pompes.

Pour la préparation d'un seul diffuseur Baxter dans la journée, la différence de prix de préparation entre les deux processus est de  $94,16$  (prix du montage + prix du diffuseur) –  $23,72 = 70,44$  euros TTC. Pour la préparation d'un diffuseur AMF, le prix du montage est le même donc la différence de prix est la même soit  $70,44$  euros

TTC. Comme on pouvait s'y attendre, le prix du montage impacte fortement le prix de la préparation automatisée.

Le montage journalier est prévu pour dix préparations de diffuseur. Si on réalise comme prévu, dix diffuseurs Baxter dans une journée, le prix total avec utilisation des pompes est de 261,6 euros et 237,2 euros sans l'aide des pompes. Dans ce cas-là, la différence de prix pour une préparation d'un diffuseur Baxter est de  $26,16 - 23,72 = 2,44$  euros.

Les mêmes calculs sont réalisés pour les diffuseurs AMF. Pour la préparation de dix diffuseurs AMF avec l'aide des pompes, le prix total est de 189,56 euros et 165,20 euros TTC sans l'aide des pompes. La différence de prix pour une préparation d'un diffuseur AMF est donc la même que pour les diffuseurs Baxter soit 2,44 euros.

Le prix du montage est donc lissé sur les dix préparations permettant ainsi de diminuer le surcoût d'une préparation automatisée. Le prix de la préparation automatisée d'un diffuseur AMF serait donc de 18,96 euros TTC (augmentation de 15% par rapport à une préparation manuelle) et de 26,16 euros TTC pour un diffuseur Baxter (augmentation de 10% par rapport à une préparation manuelle).

Le prix d'une préparation d'un diffuseur Baxter ou AMF avec l'aide des pompes serait inférieur à celui d'une préparation manuelle à partir de 19 préparations.

### **Discussion**

Le nombre de préparations réalisées sur une journée est important pour lisser le prix du montage. Au COL, environ dix diffuseurs par jour sont réalisés, diminuant fortement la différence de prix de préparation entre les deux processus de fabrication. De plus, il est envisageable de préparer les bolus de 5FU conditionnés en poche avec l'aide des pompes ce qui permettrait de lisser le prix du montage sur un nombre de préparation encore plus important et donc une rentabilité plus intéressante des pompes.

Les études précédentes ont montré une diminution des TMS et un gain de temps de préparation. Ces deux facteurs ont un impact sur la rentabilité économique d'un tel montage. En effet, on peut penser que la diminution des TMS diminuera le nombre d'arrêt maladie des préparateurs et que le temps gagné pour réaliser les préparations pourrait libérer les préparateurs pour effectuer d'autres tâches. L'impact de ces deux facteurs, sur le modèle économique de notre montage est cependant difficile à évaluer. Néanmoins il laisse à penser que la rentabilité des pompes est encore meilleure.

### **4- Conclusion**

---

La préparation automatisée d'un diffuseur coûte plus cher qu'une préparation manuelle si le nombre de préparation sur une journée est inférieur à 19. La différence de prix est entièrement due au prix du montage. Plus le nombre de préparations réalisées sur une journée est important, plus le prix du montage par préparation est faible.

Avec une moyenne de dix préparations par jour, le surcoût de préparation automatisée des diffuseurs est acceptable pour une utilisation en routine (surcoût de 2,44 euros par préparation).

## CONCLUSION ET DISCUSSION GENERALE

---

Notre objectif principal était d'optimiser et de sécuriser les préparations de traitement anticancéreux. Pour cela nous avons élaboré un montage composé de deux pompes péristaltiques Repeater®. Si plusieurs études ont montré les bénéfices de l'automatisation des préparations avec l'aide de pompe (34,36,39), aucune étude n'avait été menée sur un montage à deux pompes injectant le solvant puis le 5FU sans déconnexion du diffuseur.

Nous avons démontré que le montage étudié permet d'optimiser la préparation des diffuseurs de 5FU sans diminuer le niveau de sécurité du produit et du personnel.

L'analyse qui portait sur la mesure des volumes de remplissage de 81 diffuseurs Baxter et de 81 diffuseurs AMF a permis de valider l'exactitude des volumes administrés par les pompes sur une journée d'activité (erreur totale inférieure à 2,5%) et donc de valider notre montage pour la préparation de diffuseur Baxter et AMF.

L'analyse a permis de confirmer notre méthode de calibration des pompes, consistant à la lecture visuelle d'une seringue d'un volume d'injection de 40mL. Cette méthode de calibration réalisée une seule fois avant le début de l'activité assure l'exactitude des volumes injectés sur toute la journée.

Les bénéfices de l'automatisation ont été évalués sur les critères de temps de préparation et de diminution des TMS chez les préparateurs.

Le gain de temps a été évalué en comparant le temps d'une préparation manuelle et d'une préparation automatisée sur un total de 48 mesures de temps. Cette étude a permis d'évaluer le gain de temps à plus de 2 minutes par préparation en faveur de l'automatisation. Même si certains paramètres n'ont pas pu être étudiés (préparation des paniers et préparation du montage), ce gain de temps important permettra de diminuer le temps d'attente du patient lorsque le montage sera utilisé en routine.

La diminution du risque de survenue de TMS par l'automatisation des préparations a été confirmée par la troisième étude de ce travail. Cette étude consistait à remplir, par les manipulateurs, un questionnaire d'autoévaluation sur le risque de survenue de TMS après préparation manuelle et automatisée. La répétitivité des gestes, l'effort manuel, les contraintes de posture physique des épaules, des avant-bras, des poignets et des doigts ainsi que la surpression cutanée sont nettement diminués par l'automatisation des préparations. Seule la diminution des contraintes de posture du cou n'est pas significative d'après les analyses statistiques.

Malgré ces avantages, certains points s'identifient comme des limites :

Lors du montage, une étape est particulièrement à risque. En effet, le risque de connecter la poche remplie de 5FU à la pompe identifiée « Solvant » et connecter la poche d'un litre de NaCl 0,9% à la pompe identifiée « 5FU » pourrait avoir de graves conséquences. Ce risque est toutefois limité par le double contrôle du montage imposé dans la procédure.

Deuxièmement, l'exactitude des volumes repose essentiellement sur la calibration effectuée avant utilisation. Cette calibration déterminera l'exactitude des volumes injectés par les pompes sur toute la journée. Les calibrations des pompes sont réalisées par lecture visuelle de la seringue. Cette méthode est plus ou moins

précise et reste dépendante du préparateur effectuant la calibration, ce qui implique une formation adaptée et rigoureuse du personnel. Une mauvaise calibration augmente le risque d'erreur des volumes administrés. Cependant, le risque d'injection d'un volume trop faible ou trop important est toutefois limité, puisque notre système gravimétrique détecte des erreurs de volumes à plus ou moins 5% du volume théorique.

Le surcoût engendré par l'automatisation de la préparation représente la dernière limite relevée. L'étude économique indique un surcoût de 70,44 euros TTC si une seule préparation est réalisée dans la journée. Toutefois, ce surcoût de préparation, essentiellement due au prix du montage, diminue avec le nombre de préparations à réaliser quotidiennement pour atteindre 2,44 euros TTC pour 10 préparations, permettant ainsi de lisser le prix du montage. D'autre part, l'évaluation économique a été réalisée sur les prix du marché actuel. Lorsque l'automatisation des préparations sera utilisée en routine, une négociation des prix pourra être réalisée au vu de l'augmentation d'utilisation des consommables. De plus, le prix d'acquisition des pompes reste abordable en comparaison à d'autres automates plus chers et plus encombrants nécessitant parfois un réaménagement de l'unité engendrant des frais supplémentaires.

Le montage élaboré par notre unité répond donc aux objectifs de gain de temps et de diminution de TMS tout en restant exact sur les volumes injectés. Le montage s'intègre parfaitement à notre système de contrôle gravimétrique et permet un niveau de sécurité aussi élevé qu'une préparation manuelle. Enfin l'étude économique, montre que le surcoût engendré par l'automatisation des préparations peut être lissé sur le nombre de préparations effectuées par notre unité (moyenne de 10 diffuseurs de 5FU par jour).

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Causes de décès [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 23 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/causes-deces/>
2. Institut National Du Cancer. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers | [Internet]. [cité 21 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
3. Institut de Veille Sanitaire. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 / 2018 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 16 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2018/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017>
4. Institut National Du Cancer. Les cancers en France en 2017 - l'essentiel des faits et chiffres. 2018.
5. Code de la Santé Publique. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur - Article 1.
6. Bonnes pratiques de préparation. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2007.
7. Direction Européenne de la qualité du médicament et soins de santé. Monographie "Préparations Parentérales" Pharmacopée Européenne 9ème Edition -.
8. SANTE - Bulletin Officiel N°2005-3: Annonce N°34 [Internet]. [cité 23 mai 2018]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-03/a0030034.htm>
9. Gilles L, Favier B, Catillon F, Dussart C, Peyron F, Simoens X, et al. Optimisation des procédures de manipulation des chimiothérapies anticancéreuses: impact des contrôles de contamination environnementaux. Bull Cancer (Paris). 1 sept 2009;96(9):839- 49.
10. Taurin S, Kerjean G, Brouard A, Levron A. Evaluation de la contamination chimique lors de la préparation de chimiothérapies au sein d'une URCC [Internet]. [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/evaluation-de-la-contamination-chimique-lors-de-la-preparation-de-chimiotherapies-au-sein-d-une-urcc>
11. Sessink PJ, Van de Kerkhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? Arch Environ Health. juin 1994;49(3):165- 9.
12. Mullot H, Blondeel S, Escalup L, Negellen S, Chenailler C, Pelloquin A, et al. Intérêt et faisabilité des systèmes Tevadaptor® et Phaseal® dans une unité centralisée de préparation des anticancéreux. Pharm Hosp. 1 déc 2008;43(175):189- 99.
13. La règle des 5B [Internet]. [cité 22 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/guide/SITE/5B.htm>
14. Ford CD, Killebrew J, Fugitt P, Jacobsen J, Prystas EM. Study of medication errors on a community hospital oncology ward. J Oncol Pract. juill 2006;2(4):149- 54.
15. BONNABRY P. Sécurisation du circuit des chimiothérapies: de la prescription à l'administration. Hôpitaux Universitaires de Genève; 2015.
16. White R, Cassano-Piché A, Fields A, Cheng R, Easty A. Intravenous chemotherapy preparation errors: patient safety risks identified in a pan-Canadian exploratory study. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. févr 2014;20(1):40- 6.
17. 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.
18. Phillips J, Beam S, Brinker A, Holquist C, Honig P, Lee LY, et al. Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 1 oct 2001;58(19):1835- 41.

19. Zaragoza MR, Ritchey ML, Walter A. Neurourologic consequences of accidental intrathecal vincristine: A case report. *Med Pediatr Oncol.* 24(1):61- 2.
20. Rousselle A, Feutry F. Evaluation des performances d'un outil de sécurisation de la préparation des médicaments anticancéreux injectables : contrôle gravimétrique in-process couplé à un système d'identification des flacons par code DataMatrix. Thèse; 2017.
21. Rousselle A, Bogart E, Dubreucq V, Villain A, Delbey S, Sakji I, et al. Contrôle gravimétrique in-process : exactitude, déviation et performances en routine [Internet]. [cité 2 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/controle-gravimetrique-in-process-exactitude-deviation-et-performances-en-routine>
22. Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (troisième partie : Décrets). 2005-1023 août 24, 2005.
23. Société Française de Pharmacie Oncologique. Dossier du CNHIM, Revue d'évaluation thérapeutique, Décembre 2013, XXXIV, 5-6.
24. Aparicio T, Ducreux M, Chaussade S. 5-fluorouracile: données sur le métabolisme et place actuelle dans le traitement des cancers digestifs. 2002;
25. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Traitements - Traitements systémiques - Chimiothérapie - Les médicaments - Les antimétabolites - Les antipyrimidiques [Internet]. [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-antimetabolites/les-antipyrimidiques.html>
26. COMMISSION D'EVALUATION, DES PRODUITS ET PRESTATIONS, Haute Autorité de Santé. avis de la commission 21 mai 2003 Diffuseurs portables. Haute Autorité de Santé; 2003.
27. Diffuseur portable de médicaments et dispositifs associés... [Internet]. Euro-Pharmat.com. [cité 22 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.euro-pharmat.com/abord-parenteral/68-diffuseur-portable-de-medicaments-et-dispositifs-associes>
28. Guide d'utilisation des diffuseurs FOLFusor. Baxter Healthcare Corporation;
29. Comité des Dispositifs Médicaux, de la COMEDIMS AHPH. BON USAGE DES DISPOSITIFS MEDICAUX DE PERFUSION. 2015.
30. Ouali H, Bonnabry P, Widmer N, Blatrie C. Analyse et amélioration de la sécurité de la préparation et de l'administration des chimiothérapies par une analyse prospective des risques. *Pharm Hosp Clin.* 1 mars 2017;52(1):e34.
31. Roch C, Martelli N, Vernois J, Pradeau D, Caudron E. Evaluation des contraintes physiques liées à l'utilisation de dispositifs médicaux lors de la fabrication des préparations de médicaments médicaments cytotoxiques [Internet]. [cité 22 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/evaluation-des-contraintes-physiques-liees-a-l-utilisation-de-dispositifs-medicaux-lors-de-la-fabrication-des-preparations-de-medicaments-medicaments-cytotoxiques>
32. Blanc-Legier F, Madelaine I, Pinguet F. Recommandations S.F.P.O. Adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique. *Société Fr Pharm Oncol.* :12.
33. Sankhare D, Bardo P, Bisseux L, Batistella M, Benassaia L, Bellenger P, et al. Utilisation optimale de la pompe péristaltique BAXA REPEAT ® pour la fabrication de lots de préparations hospitalières. /data/revues/22111042/v47i4/S2211104212001993/ [Internet]. 14 déc 2012 [cité 26 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/774594>
34. Caffin A., Vazquez R, Guerrault-Moro M., Brossard D, Crauste-Manciet S. Intérêt d'une pompe péristaltique pour la préparation de doses standards de médicaments cytotoxiques. Centre Hospitalier Poissy-Saint Germain en Laye, [Internet]. [cité 26 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/interet-d-une-pompe-peristaltique-pour-la-preparation-de-doses-standards-de-medicaments-cytotoxiques>
35. Tolla-Le Port C, Algalarrondo X, Pons J, Descoutures J. Préparation centralisée de chimiothérapies : comparaison entre l'acquisition d'un isolateur et d'un automate de fabrication [Internet]. [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/preparation-centralisee-de-chimiotherapies-comparaison-entre-l-acquisition-d-un-isolateur-et-d-un-automate-de-fabrication-516>

36. Achain E, Boileau T, Sola C, Coutinho M, Pacher S, Cretu Y, et al. Evaluation de la faisabilité du remplissage des diffuseurs de 5Fluorouracile à l'aide d'une pompe [Internet]. [cité 22 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/evaluation-de-la-faisabilite-du-remplissage-des-diffuseurs-de-5fluorouracile-a-l-aide-d-une-pompe>
37. ICU Medical. Pharmacy Compounding Systems [Internet]. [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.icumed.com>
38. CODAN [Internet]. [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.codan.de/Products.asp?language=FRE>
39. 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 pompes d'oxaliplatine et comparaison de deux pompes semi-automatiques ». [Thèse]. Université de Lorraine, Thèse de doctorat en pharmacie; 2016.
40. Reisz F, Gairard-Dory A, Fonmartin K, Bourbon J, Gourieux B. Prévention des troubles musculo squelettiques en pharmacotechnie [Internet]. [cité 26 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/prevention-des-troubles-musculo-squelettiques-en-pharmacotechnie>

# ANNEXES

---

## ANNEXE 1

### Procédure de montage quotidien des pompes peristaltiques dédiées à la préparation des diffuseurs et poches de 5-Fluorouracile

#### Fin d'activité

- Constitution des paniers

Eléments nécessaire pour le montage :

3 Spiros

1 Take Set

1 poche vide d'un litre

1 poche de NaCl 0,9% d'un litre

1 raccord en « Y » avec valve anti-retour

2 tubulures spécifiques aux pompes

10 flacons de 5-fluorouracile(5 grammes) du même lot

10 spikes

1 poche vide de 100 mL qui servira de poubelle pour la purge des pompes

2 seringues de 60 mL

2 raccords femelle-femelle

En fin d'activité, les éléments cités ci-dessus doivent être préparés dans des paniers pour être ensuite mis en stérilisation sur l'isolateur 5.

#### Début d'activité

- Préparation de la poche de 5-fluorouracile

S'assurer que la pompe « 5-Fluorouracile » est positionnée à gauche de l'isolateur et la pompe « NaCl 0,9% » à droite de l'isolateur.

Accrocher la poche vide d'un litre sur la potence de la pompe « 5-fluorouracile ».

Connecter un Spiros sur la poche vide d'un litre puis y connecter une tubulure. Faire passer la tubulure dans la pompe notée « 5-Fluorouracile » puis allumer la pompe « 5-Fluorouracile ».

Mettre un spike sur chaque flacon de 5-Fluorouracile.

Appuyer sur le bouton « Reverse ». Appuyer sur « Volume » et entrer 0 puis appuyer sur « Start/Stop » pour être en mode Flux Continu.

Brancher les 10 flacons de 5-Fluorouracile un par un en laissant tourner la pompe. Une fois la poche vide remplie, appuyer sur « Start/Stop » pour arrêter la pompe. Appuyer sur « Reverse » pour annuler le mode inverse.

Demander un double contrôle.

- **Préparation de la poche de solvant**

Accrocher la poche vide d'un litre sur la potence de la pompe « 5-fluorouracile ».

Connecter un Spiros sur la poche NaCl 0,9% 1 litre puis y connecter une tubulure. Faire passer la tubulure dans la pompe notée « NaCl 0,9% » puis allumer la pompe « NaCl 0,9% ».

- **Montage des pompes**

Connecter les deux tubulures au raccord en Y.

Purger les tubulures :

- 5-Fluorouracile : connecter la poche vide de 100 mL puis injecter 15 mL pour purger la tubulure.
- NaCl 0,9%: connecter la poche vide de 100 mL puis injecter 15 mL pour purger la tubulure.

- **Calibration**

La calibration doit être réalisée tous les jours avant utilisation des pompes.

- Effacer la mémoire de la pompe en appuyant simultanément sur « Fonction » et « C/CE » puis appuyer ensuite sur « Clear Units Filled ».
- Sélectionner la vitesse « Medium 5 ».
- Connecter une seringue de 60 mL sur le raccord en « Y »
- Administrer 40mL de NaCl 0,9%.
- Lire le volume réellement administré dans la seringue.
- Appuyer sur la touche « Adjust ».
- Entrer le volume réellement administré puis appuyer de nouveau sur « Adjust ».
- Appuyer sur « start/stop » : la pompe administre alors 40 mL de NaCl 0,9%
- Renouveler l'opération si nécessaire.
- Faire de même pour la deuxième pompe avec le 5-Fluorouracile.

Un double contrôle du montage final est réalisé. Le nom de la personne qui réalise le montage et le nom de la personne qui contrôle le montage doivent être tracés.

## ANNEXE 2

# Check-list OSHA

ÉVALUATION DES FACTEURS DE RISQUE RELATIFS AUX MEMBRES SUPÉRIEURS					
A Facteurs de	B Critère figurant le facteur de risque	C	D	E	F
		Durée			Note
		2 à 4 heures	4 + à 8 heures	8 + heures	
		Entourer le chiffre		Ajouter 0,5 par heure suppl.	
<b>Répétitivité</b> (mouvements des doigts, du poignet, du coude, de l'épaule ou du cou)	1. Mouvements identiques ou comparables effectués à intervalles de quelques secondes <i>Mouvements ou gestes répétés toutes les 15 secondes ou moins (l'utilisation d'un clavier fait l'objet d'une évaluation particulière, ci-dessous)</i>	1	3		
	2. Frappe intensive sur un clavier <i>Évaluée séparément des autres tâches répétitives ; couvre les cadences régulières, comme pour la saisie de données</i>	1	3		
	3. Frappe intermittente sur un clavier <i>Évaluée séparément des autres tâches répétitives. Le travail sur clavier ou toute autre activité de saisie est alterné régulièrement avec d'autres activités qui correspondent à 50 à 75 % du temps de travail</i>	0	1		
<b>Effort manuel</b> (répété ou maintenu)	1. Préhension d'une charge de plus de 5 kg <i>Tenir un objet pesant plus de 5 kg ou serrer fortement une main dans une « préhension puissante »</i>	1	3		
	2. Prise digitale avec un effort de plus de 1 kg	2	3		
<b>Postures contraignantes</b>	1. Cou : rotation/flexion <i>Rotation du cou d'un côté ou de l'autre de plus de 20°, flexion du cou vers l'avant de plus de 20°, comme lorsqu'on regarde un écran, ou extension vers l'arrière de plus de 5°</i>	1	2		
	2. Épaules : membre supérieur sans appui ou coude plus haut que le milieu du torse <i>Le membre supérieur est sans appui s'il n'y a pas d'accoudoir pour des travaux de précision des doigts ou lorsque le coude est plus haut que le milieu du tronc</i>	2	3		
	3. Mouvement rapide de l'avant-bras <i>Pronosupination de l'avant-bras ou résistance à la rotation d'un outil Exemple : utilisation d'un tournevis manuel</i>	1	2		

	4. Poignet : flexion/extension <i>Flexion du poignet avec un angle de plus de 20° ou extension de plus de 30° La flexion/extension peut se produire en cours d'assemblage manuel ou de saisie de données</i>	2	3		
	5. Doigts <i>Prise digitale énergique pour maîtriser ou tenir un objet</i>	0	1		
<b>Surpression cutanée</b>	1. Pression d'objets durs ou coupants au contact de la peau <i>Notamment contact au niveau de la paume, des doigts, du poignet, du coude, de l'aisselle</i>	1	2		
	2. Utilisation de la paume de la main comme un marteau	2	3		
<b>Vibration</b>	1. Vibration localisée (sans amortissement des vibrations) <i>Vibration provenant du contact des mains avec un objet vibrant, tel qu'un outil électrique énergisé</i>	1	2		
	2. Etre assis ou debout sur une surface vibrante (sans amortissement des vibrations)	1	2		
<b>Environnement</b>	1. Eclairage (éclairage insuffisant-éblouissement) <i>Impossibilité de voir distinctement (reflets sur un écran d'ordinateur par exemple)</i>	1	2		
	2. Basses températures <i>Mains exposées à une température de l'air inférieure à 15°C dans le cas d'un travail léger, à - 6°C dans le cas d'un travail modéré à pénible ; air froid soufflé sur les mains</i>	0	1		
<b>Maîtrise des cadences de travail</b>	1. Pas de maîtrise des cadences de travail <i>Cadence de la machine, travail payé au rendement, surveillance constante ou délais impératifs quotidiens. Attribuer 1 point si présence d'un élément de non- maîtrise des cadences, 2 points si deux éléments ou plus</i>				
<b>Score</b> (faire le total des 2 pages)					

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
Année Universitaire 2017/2018

**Nom :** VILLAIN  
**Prénom :** Alexandre

**Titre de la thèse :** Optimisation de la préparation des chimiothérapies à base de 5-Fluorouracile par l'utilisation de pompes péristaltiques

**Mots-clés :** Automatisation ; Pompe péristaltique ; Troubles musculo-squelettiques ; Chimiothérapie ; Préparations

---

**Résumé :**

**Introduction :** La préparation des diffuseurs de 5-fluorouracile (5FU) est une activité à risque, chronophage et induisant des TMS (Troubles Musculo-Squelettiques) chez les manipulateurs. Pour réduire ces risques, notre unité a développé un système de remplissage automatisé composé de deux pompes péristaltiques (une pour le diluant, une pour le médicament cytotoxique). L'objectif a été de valider l'exactitude du montage puis d'évaluer l'impact de l'automatisation sur le temps et le coût de la préparation ainsi que sur la diminution des TMS.

**Matériels et méthodes :** L'exactitude a été déterminée en calculant l'erreur totale faite sur les volumes injectés par les pompes. Trois diffuseurs Baxter avec des débits différents ont été étudiés ainsi que leur équivalent (en temps d'administration) du laboratoire AMF. Pour une référence, les mesures ont été effectuées pour 3 volumes différents, répétés 3 fois à 3 moments de la journée pour un total de 27 mesures. L'étude sur le gain de temps, portait sur 48 mesures de temps. Six préparateurs différents ont rempli 2 diffuseurs différents, de manière automatique et manuelle, et chaque mesure a été répétée 2 fois. L'évaluation de l'impact de l'automatisation sur les TMS a été réalisée par un questionnaire d'auto-évaluation. Vingt-quatre questionnaires ont été complétés, chacun des 6 préparateurs a rempli le questionnaire pour chacun des 2 diffuseurs, en prenant en compte un remplissage automatique et manuel. Enfin, une comparaison entre le prix de fabrication d'un diffuseur préparé manuellement et le prix de fabrication d'un diffuseur préparé avec les pompes a été réalisée.

**Résultats :** Les volumes administrés par les pompes sont exacts (erreur totale < 2,5%) tout au long d'une journée d'activité. Le temps nécessaire à la préparation d'un diffuseur est divisé par 2 lors du remplissage assisté par les pompes (156,8s vs. 301,5s en préparation manuelle). L'automatisation des préparations des diffuseurs par le montage étudié est moins à risques de TMS comparé à une préparation manuelle (score de 8,7/28 vs. 23,5/28 ; le plus faible est le moins à risque). Enfin, pour une préparation de 10 diffuseurs (notre moyenne quotidienne), le coût matériel de préparation d'un diffuseur Baxter était de 26,16€ en cas d'utilisation du nouveau système et de 23,72€ en préparation manuelle. Pour les diffuseurs AMF cela était respectivement de 18,96€ et 16,52€.

**Conclusion :** Pour un surcout modéré, le montage élaboré par notre unité répond donc aux objectifs d'exactitude, de gain de temps et de diminution de TMS.

---

**Membres du jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Bertrand DÉCAUDIN**

Professeur des Universités – Faculté de Pharmacie de Lille  
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Assesseur(s) :**

**Monsieur le Docteur Frédéric FEUTRY**

Directeur de thèse  
Pharmacien, Praticien Spécialiste – Centre Oscar Lambret, Lille

**Madame le Docteur Aurélie TERRIER-LENGLET**

Maître de Conférences des Universités – Faculté de Pharmacie d'Amiens  
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

**Madame le Docteur Stéphanie GENAY**

Maître de Conférences des Universités – Faculté de Pharmacie de Lille