

Université de Lille

Année Universitaire 2018/2019

Faculté de Pharmacie de Lille

MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE

Soutenu publiquement le 5 Juillet 2019

Par **M^{elle} LEVENBRUCK Chloé**

Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur
tient lieu de

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

**ETUDE DE FAISABILITE POUR LA ROBOTISATION DES PREPARATIONS DE
CHIMIOETHERAPIES AU SEIN DE L'UNITE DE PREPARATION CENTRALISEE
DES CYTOTOXIQUES DU CHU DE LILLE**

Membres du jury :

Président : **Monsieur le Professeur Pascal Odou**
Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de pharmacie - Université de Lille
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Directeur de mémoire : **Madame le Docteur Michèle Vasseur**
Pharmacien, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseur(s) : **Madame le Docteur Laurence Escalup**
Pharmacien, Praticien Spécialiste
Institut Curie Paris

Madame le Docteur Aurélie Terrier-Lenglet
Pharmacien, Maître de Conférence des Universités – Praticien
Hospitalier
UFR de pharmacie - Université Picardie Jules Verne
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE

Soutenu publiquement le 5 Juillet 2019

Par **M^{elle} LEVENBRUCK Chloé**

Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur
tient lieu de

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

**ETUDE DE FAISABILITE POUR LA ROBOTISATION DES PREPARATIONS DE
CHIMIOETHERAPIES AU SEIN DE L'UNITE DE PREPARATION CENTRALISEE
DES CYTOTOXIQUES DU CHU DE LILLE**

Membres du jury :

Président : **Monsieur le Professeur Pascal Odou**
Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de pharmacie - Université de Lille
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Directeur de mémoire : **Madame le Docteur Michèle Vasseur**
Pharmacien, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseur(s) : **Madame le Docteur Laurence Escalup**
Pharmacien, Praticien Spécialiste
Institut Curie Paris

Madame le Docteur Aurélie Terrier-Lenglet
Pharmacien, Maître de Conférence des Universités – Praticien
Hospitalier
UFR de pharmacie - Université Picardie Jules Verne
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens



Faculté de Pharmacie de Lille

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

☎ 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	EI 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.	SERGHERAERT	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 Monsieur le Professeur Pascal Odou,

Vous me faites l'honneur de présider la soutenance de cette thèse et de juger mon travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Terrier-Lenglet,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.
Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Laurence Escalup,

Je suis très honorée de vous compter parmi mon jury. Merci pour votre expertise, votre confiance et votre gentillesse.

A Michèle,

Un grand merci pour ton enseignement, ta gentillesse, ta rigueur et ta disponibilité. Merci d'avoir su m'écouter et me soutenir dans cette année pleine de rebondissements...Tu as su me donner confiance en moi et me transmettre ta passion pour ce si beau domaine qu'est la pharmacotechnie. J'ai apprécié évoluer à tes côtés et j'espère que nous aurons l'occasion de retravailler ensemble.

A l'équipe de l'UPCC du CHU de Lille,

Merci à tous pour l'accueil que vous m'avez offert au sein de cette unité. La bonne humeur et les bons gâteaux ont rendu mon année passée avec vous des plus agréables.

A Mr Denhez : Merci pour l'atelier découpage/collage et votre investissement dans ce projet.

A Julie : Ce fut un réel plaisir d'avoir pu travailler avec toi.

A Marine : Merci pour ta disponibilité et ta gentillesse.

A Justin : Merci pour la relecture, ta gentillesse, ta rigueur et ta disponibilité tout au long du stage. Cela a été un plaisir de travailler avec toi.

A Monsieur Neuville et Clarisse,

Je vous remercie pour votre aide et de votre écoute pour notre recherche de DM pas toujours évidente dans ce projet.

A Christophe Lestrez,

Pour votre expertise, votre écoute et votre aide sur ce beau projet.

A Thang,

Pour ton aide, ton implication et ton intérêt pour cette thèse.

A l'équipe de Creil,

Merci pour votre accueil et les bons moments passés.

A Ferdinand pour m'avoir partagé votre savoir faire des posters et pour la confiance que vous m'avez donnée.

A La team St-Q,

Charlotte, Bruno, Mouna, Amel, Hind, Clémence et Adrien : de belles rencontres et de bonnes soirées passées dans cette magnifique cuisine de l'internat à refaire le monde. Merci pour ces moments et pour ceux à venir.

Tout particulièrement Chacha pour ta relecture de dernière minute et Bruno pour ta gentillesse et ton humour !

A Claire, Isabelle et Estelle,

Merci les copines pour tous ces moments à la fac, les « panini jambon » trop cuits et les révisions assises par terre dans le hall ou sur skype ! Merci d'être là encore aujourd'hui et pour vos conseils toujours avisés.

A mes co-internes Lillois,

Quentin, Marion, Victoria, Léa, Alice, Matthieu, Julie, Henri, Marine, Guillaume, Sixtine, Ophélie, Anaëlle, Donia, Agathe...

Dédicace toute particulière au BJ, le best groupe du mioum ever : Khaoula, James, Myriam, Jojo, Marie, LH. #ananasdenoel

Un grand merci tout particulièrement :

A Marie : Ma coreprésentante des internes, j'ai découvert une fille au top et j'ai apprécié travailler avec toi, organiser nos petits goûters entre internes et jouer les mamans de temps en temps...

A LH : Ma plus belle rencontre de l'internat, 1^{er} semestre, coloc d'amour, découverte de Lille, longue soirée à discuter et j'en passe. Merci d'avoir été là durant ces 4 années et on se retrouve à Paris !

A mes parents et mes grands-parents,

Sans qui tout cela n'aurait jamais été possible. Merci de m'avoir soutenue et supportée durant ces (longues !) années d'études et d'avoir toujours cru en moi. J'espère vous rendre fiers aujourd'hui. Cette fois-ci vous aurez enfin le droit de m'appeler Docteur !

A L.,

Tu te reconnaitras, merci d'avoir été là pour moi et de toujours être à l'écoute. Même si on se chamaille souvent, au fond on sait tous les deux que ce n'est que de l'amour. Merci pour l'aide sur ce magnifique sommaire et mes longs tableaux excel. Et merci de m'avoir supporté sur cette dernière ligne droite.

A mes frères Jeremy et Benoit,

La communication n'a pas toujours été facile et vous m'en avez fait voir, mais je ne serais sans doute pas devenue celle que je suis sans vous.

A Maxime,

Merci d'avoir été là durant (presque) tout mon internat et d'avoir subi mes aller-retours pendant ces années. D'avoir cru en moi et de n'avoir jamais douté de mes capacités. Merci également pour la plus belle des invitations de thèse.

A Claire, Thomas et Romain,

D'être à mes côtés depuis maintenant 12 ans, je sais que je pourrais toujours compter sur vous.

Sommaire

Abréviations.....	13
Liste des Figures	14
Liste des Tableaux	15
Liste des Annexes	15
INTRODUCTION	16
PARTIE 1 : QUELLE EST LA PLACE D'UNE ROBOTISATION EN PHARMACOTECHNIE HOSPITALIÈRE ?	18
I. Constat des unités de production hospitalière de taille importante – Chiffres du CHU de Lille	18
II. Les retours d'expérience des automates ou robots en pharmacotechnie	21
III. La robotisation : quels avantages et quels inconvénients ?	26
1) Les Troubles Musculo Squelettiques	26
2) Le risque d'erreur.....	26
3) La contamination chimique.....	27
4) L'impact financier	27
5) Evaluation du personnel.....	28
6) La réorganisation du personnel.....	28
7) Standardisation des doses.....	28
8) Communauté d'utilisateurs	29
PARTIE 2 : ETUDE DE FAISABILITE D'UNE ROBOTISATION DES CHIMIOThERAPIES ANTICANCEREUSES AU CHU DE LILLE.....	30
I. Une robotisation mais pour quelle productivité espérée ?	30
II. L'installation de ce robot est-elle possible dans notre unité ?	34
III. Cette robotisation entraine-t-elle une modification des dispositifs médicaux utilisés pour la préparation et l'administration ?.....	39
1) Analyse des répercussions sur le montage de perfusion	40
2) Analyse des répercussions sur les dispositifs de préparation.....	46
3) Analyse des répercussions sur les méthodes de contrôle	47
IV. Quelles sont les répercussions d'une robotisation sur le coût de production ?	47
V. Quels changements organisationnels seront à prévoir ?	51
DISCUSSION	53
1) Une réglementation encore imprécise pour ce type d'équipements .	53
2) L'impact de la robotisation sur le niveau de la contamination chimique.....	55
3) Marge de manœuvre pour plus de productivité.....	56
4) La relation Homme – Machine	57
5) Nos attentes en termes d'évolution des dispositifs de préparation et d'administration.....	59
6) Critères difficilement quantifiables dans l'analyse économique.....	59
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	60
Bibliographie.....	61
Annexes.....	65

Abréviations

ARS : Agence Régionale de Santé

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CBU : Contrat de Bon Usage

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIVAS : Centralised IntraVenous Additive Service

CTA : Centrale de Traitement d'Air

DCI : Dénomination Commune Internationale

DM : Dispositifs Médicaux

DS : Dose Standard

ETP : Equivalent Temps Plein

FFU : Fan Filter Unit

GERPAC : Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère
Controlée

GHT : Groupe Hospitalier de Territoire

HDJ : Hôpital De Jour

HPDD : Hospitalisation Programmée à Durée Déterminée

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

INCA : Institut National du Cancer

MTI : Médicament de Thérapie Innovante

PA : Principe Actif

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RH : Ressources Humaines

RIVA® : Robotic IV Compounding Automation

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

TMS : Troubles Musculo-Squelettiques

UPCC : Unité de Préparation Centralisée des Cytotoxiques

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Liste des Figures

Figure 1 : Circuit de préparations des chimiothérapies au CHU de Lille	19
Figure 2 : Evolution de l'activité de préparation de l'UPCC CHU de Lille	19
Figure 3 : Pharmahelp® (Fresenius) : version hotte (à gauche) et isolateur (à droite)	22
Figure 4 : Cytocare® (Omnicell)	23
Figure 5 : Kiro® (Grifols)	23
Figure 6 : ApotecaChemo® (Loccioni).....	24
Figure 7 : Pharmoduct® (Medasys)	24
Figure 8 : Equashield pro® (Equashield).....	25
Figure 9 : Coût par préparation en fonction du nombre de préparations annuelles ..	27
Figure 10 : Photographie de la RIVA® et ses principales exigences d'installation ...	34
Figure 11 : Plan de l'hypothèse 2 avec modules ajoutés	36
Figure 12 : Photo et schéma d'un FFU	37
Figure 13 : Implantation de la RIVA® dans l'unité actuelle et visualisation des différents flux	38
Figure 14 : Plan actuel vs hypothèse 3 avec RIVA®.....	38
Figure 15 : Plan hypothèse 3 avec la RIVA®	39
Figure 16 : Photographie d'un montage classique pour l'administration d'une chimiothérapie en poche	40
Figure 17 : Photographie du système d'injection RIVA® dans la poche.....	41
Figure 18 : Photographie des sites d'injection et d'administration d'une poche Freeflex® et une poche Freeflex+® (Fresenius)	41
Figure 19 : Dispositif Chemoclave®, perforateur avec connexion luer lock et valve Spiros®.....	42
Figure 20 : Dispositif Chemolock® : perforateur à gauche, Chemolock® male à droite.....	42
Figure 21 : « Bag Spike » Chemolock® (ICU Medical)	43
Figure 22 : Adaptateur Chemolock® male (ICU Medical) pour perfuseur	43
Figure 23 : Schéma d'un montage de chimiothérapie envisagé avec les dispositifs	44
Figure 24 : Photographie d'un montage de chimiothérapie (une poche par cure) avec Chemolock® (ICU Médical)	45
Figure 25 : Dispositif Lock and Go® (BD)	45
Figure 26 : Calculateur SFPO appliqué aux données du CHU.....	48

Figure 27 : Evolution annuelle des prix des préparations de chimiothérapie en comparaison à une hypothèse 100% manuelle et selon les différentes hypothèses d'automatisation.....	50
Figure 28 : Détails des dépenses selon les différentes hypothèses	50
Figure 29 : Exemple de planning d'une semaine type	51

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Nombre de préparations en 2017 et 2018 en fonction de la typologie de médicaments.....	31
Tableau 2 : Classement des DCI les plus préparées en 2017 et 2018	32
Tableau 3 : Liste des molécules sélectionnées pour une automatisation de la production (dans l'ordre décroissant du nombre de préparations).....	32
Tableau 4 : Méthodes de contrôle RIVA®/Préparation manuelle.....	47

Liste des Annexes

Annexe 1 : Questionnaire retour d'expérience LimeSurvey®.....	66
Annexe 2 : Doses standards 5-Fluoro-uracile au CHU de Lille	67
Annexe 3 : Doses standards Bortézomib au CHU de Lille	67
Annexe 4 : Doses standards Gemcitabine au CHU de Lille.....	68
Annexe 5 : Doses standards Irinotecan au CHU de Lille.....	68
Annexe 6 : Doses standards Oxaliplatine au CHU de Lille	69
Annexe 7 : Doses standards Paclitaxel au CHU de Lille	69
Annexe 8 : Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones	69
Annexe 9 : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère	70

INTRODUCTION

En 2018, l'Institut National du Cancer (INCA) recense 382 000 nouveaux cas de cancer par an et 157 400 décès liés à cette maladie. Le cancer est la première cause de mortalité chez l'Homme et la deuxième chez la Femme après les maladies vasculaires. L'activité de chimiothérapies en termes de séances et de séjours représente 40,8% de l'activité hospitalière totale en cancérologie(1). **L'accroissement du nombre de personnes traitées entraîne une demande plus importante de préparation de chimiothérapies et représente un challenge pour les établissements de santé** qui sont soucieux de la prise en charge du patient et de son parcours de soin.

Les cytotoxiques sont des médicaments à haut risque. Le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au Contrat de Bon Usage (CBU) des médicaments et des produits et prestations, mentionné à l'article L.162-22-27 du code de la sécurité sociale, impose des précautions minimales pour la préparation et le circuit général des anticancéreux et exige que la préparation des chimiothérapies soit centralisée et sous responsabilité pharmaceutique dans les établissements de santé possédant une activité d'oncologie(2). L'activité de préparation des cytotoxiques est régie par les chapitres 6 et 7 des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP)(3), et est guidée par une préoccupation essentielle : la sécurité, à la fois pour les malades qui reçoivent les chimiothérapies et, pour le personnel qui les manipule (Préparateur en Pharmacie Hospitalière : PPH) et les administre (Infirmier Diplômé d'Etat : IDE). Une formation spécifique du personnel, un équipement adapté et le respect de procédures rigoureuses sont indispensables pour pratiquer cette activité en toute sécurité. **Les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des établissements de santé ont dû s'adapter à cette activité grandissante en installant des unités centralisées de production des cytotoxiques de plus en plus performante.**

Avec l'accroissement du nombre de patients et l'arrivée des immunothérapies et des combinaisons de traitement, **les unités de préparation des anticancéreux sont désormais contraintes de devoir produire plus tout en conservant les mêmes exigences de qualité et de sécurité et les mêmes effectifs humains au regard des politiques de recrutement des centres hospitaliers.** En effet, le manque chronique de personnel au sein des unités ainsi que les contraintes de

temps dues à l'activité en flux tendu menacent l'équilibre fragile entre la charge de travail et la capacité de production.

L'optimisation et la réorganisation des flux de production représentent un véritable enjeu pour les pharmacies hospitalières afin d'améliorer la productivité, de satisfaire au mieux les demandes des services de soins et de permettre au personnel de travailler plus sereinement et de garantir la sécurité de prise en charge du patient. Dans une démarche d'amélioration de la qualité de prise en charge des patients et des outils de production, plusieurs solutions sont à étudier : les modules d'aide à la gestion des plannings et à la priorisation de la production, la standardisation des doses ou encore l'automatisation.

Dans ce contexte, nous essaierons dans une première partie de définir la place d'une robotisation en pharmacotechnie hospitalière et d'en présenter les avantages et les inconvénients en prenant compte des retours d'expérience. Ensuite nous vous présenterons l'étude de faisabilité d'une robotisation au sein de l'Unité de Préparation Centralisée des Cytotoxiques (UPCC) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille. Les objectifs seront d'évaluer la possibilité d'installation, la productivité potentielle, ainsi que l'impact financier et organisationnel d'une telle mutation dans cette unité.

PARTIE 1 : QUELLE EST LA PLACE D'UNE ROBOTISATION EN PHARMACOTECHNIE HOSPITALIÈRE ?

I. Constat des unités de production hospitalière de taille importante – Chiffres du CHU de Lille

Le CHU de Lille est un centre hospitalier universitaire avec une capacité de 3215 lits et est composé de 14 hôpitaux spécialisés tous regroupés sur le même site. En 2018, 18% des séjours du CHU concernent la cancérologie dont 70% en ambulatoire avec une augmentation de 4% par an. La grande majorité de l'activité est réalisée en Hôpital De Jour (HDJ) ou en Hospitalisation Programmée à Durée Déterminée (HPDD).

Les services concernés par les préparations de chimiothérapie se trouvent répartis dans 5 bâtiments différents. Cette logistique apporte donc une contrainte supplémentaire au niveau de la production, de la mise à disposition des traitements avec une répercussion au niveau de l'organisation des services de soins.

La prescription est réalisée par le médecin sur le logiciel Chimio[®] (Computer Engineering). Une fois la validation pharmaceutique réalisée par le pharmacien ou l'interne de pharmacie, les PPH éditent les fiches de fabrication et réalisent les préparations. Le contrôle se fait soit par contrôle analytique (pour plus de 50% de notre activité) soit par double contrôle visuel soit uniquement sur le contrôle du conditionnement final. Une libération pharmaceutique est ensuite effectuée par le pharmacien, l'interne ou l'externe en pharmacie. L'acheminement se fait par des navettes à heures fixes selon les établissements. A la demande des services de soins, un poster a été réalisé afin d'expliquer aux patients les différentes étapes du circuit des préparations pour mieux comprendre le temps d'attente d'arrivée des préparations de chimiothérapies anticancéreuses (Figure 1).

CIRCUIT DE PRÉPARATION DES CHIMIOTHÉRAPIES AU CHU DE LILLE

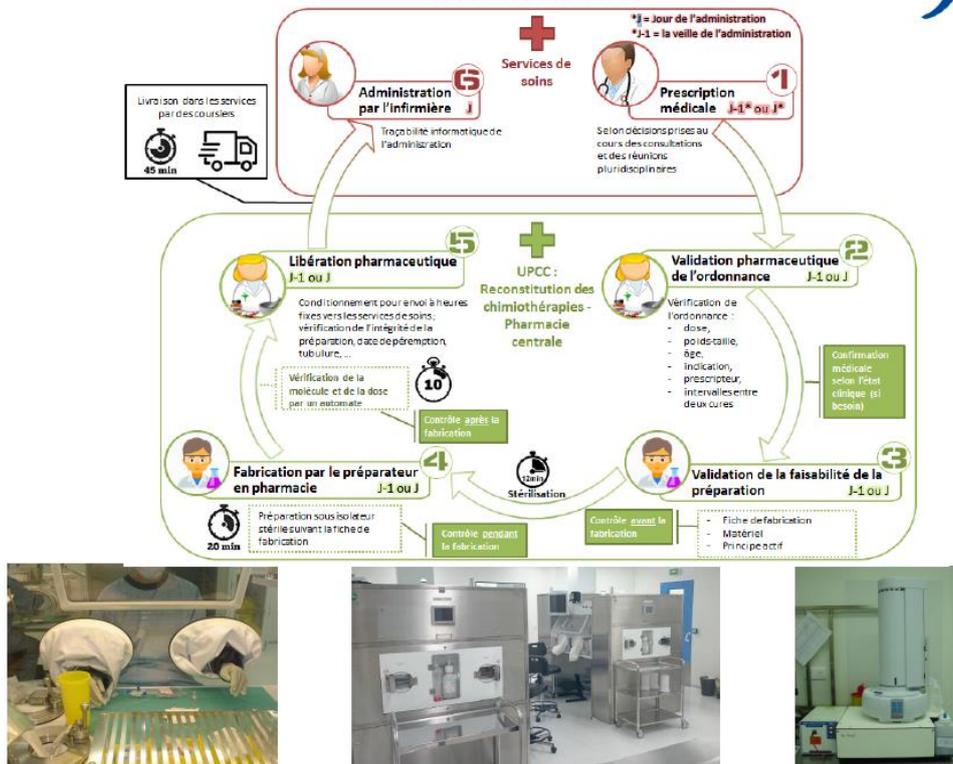


Figure 1 : Circuit de préparations des chimiothérapies au CHU de Lille

70% de l'activité se condense sur la matinée et seulement 30% de l'activité est anticipée.

Si l'on se base sur les chiffres des 12 dernières années, on observe une croissance d'environ 6% par an (Figure 2). En 2020, nous produisons plus de 50 000 préparations, hors notre installation actuelle est prévue pour 50 000 préparations.

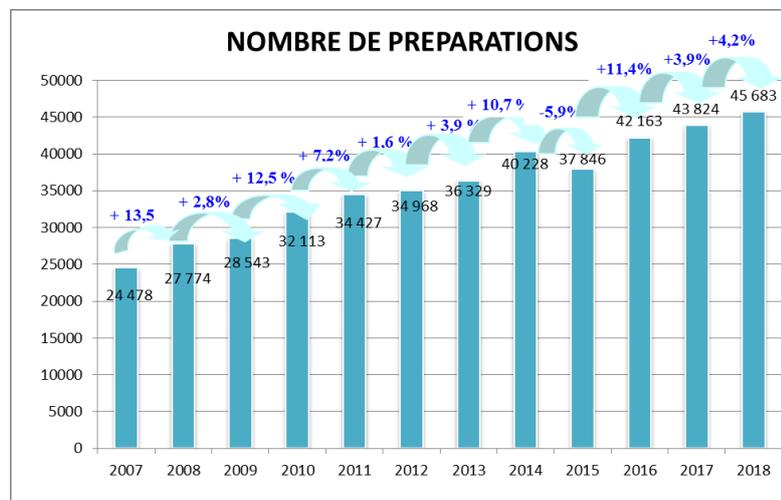


Figure 2 : Evolution de l'activité de préparation de l'UPCC CHU de Lille

Par ailleurs, l'organisation impulsée par la mise en place des Groupes Hospitaliers de Territoire (GHT) va tendre vers la mutualisation des activités et donc vers l'augmentation des sous-traitances notamment de pharmacotechnie. En 2016, 10 établissements publics de santé de la Métropole Lilloise et de la Flandre Intérieure se sont réunis en GHT, avec le CHU de Lille en tant qu'établissement support. L'augmentation du nombre de préparations couplée au manque d'effectif global amène à réfléchir à de nouvelles organisations. Dans notre cas, la sous-traitance des préparations cytotoxiques pour le CH d'Armentières a débuté en avril 2019 et ajoute 2000 préparations supplémentaires par an.

Ces volumes et ce peu de flexibilité entraînent différents problèmes : saturation des installations, dégradation des conditions de travail par augmentation de la cadence de production manuelle, risque d'incidents, allongement du temps de prise en charge du patient avec désorganisation des services.

Cette progression d'activité qui se rapproche de plus en plus de celles des industriels nous amène à réfléchir à une organisation nous permettant d'accroître notre productivité. Plusieurs méthodes peuvent être envisagées et souvent même associées comme l'augmentation des ressources humaines et des installations, l'anticipation des prescriptions, la standardisation des doses, l'optimisation et la priorisation des préparations, la robotisation, ou l'obtention par les laboratoires de poches déjà prêtes à l'emploi pour certaines molécules afin de diminuer la charge de travail.

Même si nous travaillons en parallèle sur des algorithmes de priorisation de nos activités, nous avons décidé de développer la robotisation. Les objectifs d'une robotisation sont multiples : accroître la sécurité de la prise en charge du patient tout en augmentant l'activité, améliorer l'ergonomie de travail des PPH, déployer le personnel sur des activités à plus haute valeur ajoutée comme les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) et surtout améliorer la qualité de l'accueil des patients en réduisant le temps d'attente et en permettant aux soignants de passer plus de temps avec leurs patients.

II. Les retours d'expérience des automates ou robots en pharmacotechnie

Depuis une dizaine d'années, de nombreux industriels se sont lancés dans la conception d'automates ou de robots de préparation des chimiothérapies ou de produits non cytotoxiques. Avant de faire un état du marché et des retours d'expérience, il est important de rappeler quelques définitions. Un robot est défini comme un « Appareil automatique capable de manipuler des objets ou d'exécuter des opérations selon un programme fixe, modifiable ou adaptable ». Un automate est défini comme une « Machine qui, par le moyen de dispositifs mécaniques, pneumatiques, hydrauliques, électriques ou électroniques, est capable d'actes imitant ceux des corps animés » (Définitions dictionnaire Larousse)(4). Les premiers automates utilisés sont des semi-automates qui nécessitent en grande partie l'intervention humaine. Ces semi-automates se présentent sous forme de pompes de remplissage (DIANA[®] : ICU médical, REPEATER[®] : Baxter, SMARTFILLER[®] : Added Pharma).

L'innovation technologique a fait son apparition avec la création d'automates de préparations des chimiothérapies autonomes sur toutes les étapes de préparation. Nous parlerons ici donc que des robots ou automates et non des semi-automates. Nous assimilerons les termes de robot et d'automate pour plus de simplicité.

Les attentes pharmaceutiques de tels équipements sont la productivité, l'autonomie, la sécurité pour les préparations et le personnel, la fiabilité, la rentabilité, la conformité au contexte réglementaire, l'intégration au système informatique existant et l'adaptabilité aux unités de préparations existantes.

Une enquête a été réalisée auprès des différentes PUI de France, de Belgique et de Suisse qui possédaient un robot pour la préparation des chimiothérapies. 7 centres ont été contactés, 3 réponses ont été reçues (LimeSurvey[®]) (Annexe 1).

Pharmahelp[®] fut le premier robot implanté en France à l'Institut Curie à Paris (Septembre 2010) et est présent également aux Hôpitaux Universitaires de Genève. Il peut être installé dans un isolateur ou une hotte à flux d'air laminaire et est développé par la société Fresenius Kabi (5) (Figure 3). Les préparations sous forme de poches doivent être tubulées et les seringues doivent être prémontées avant utilisation. Toutes ces manipulations sont réalisées par des préparateurs en amont de la préparation automatisée. En plus de ces manipulations, le remplissage des

dispositifs médicaux et des flacons dans l'isolateur se fait manuellement. Cela représente un temps préparateur important et nécessite leur présence permanente durant la production. Le Pharmahelp® ne permet la préparation que de poches, il est impossible de préparer des seringues. La productivité selon les utilisateurs varie entre 0 et 120 poches par jour selon les Dénominations Communes Internationales (DCI) et la disponibilité du personnel affecté. Il existe du matériel captif tel que les aiguilles et les prises d'air pour les flacons (6). La présence d'un voire de deux Equivalents Temps Plein (ETP) PPH et de 0.3 ETP pharmacien est nécessaire pour le fonctionnement de l'automate. Si l'équipe est en sous-effectif, le robot ne sera pas utilisé. L'étiquetage reste manuel. La fréquence de nettoyage de l'automate est quotidienne et dure environ 30 minutes avec un nettoyage plus approfondi en fin de semaine de 1 à 2 heures. La durée d'interruption de l'automate pour maintenance est de 5 à 15 jours par an selon les centres utilisateurs.



Figure 3 : Pharmahelp® (Fresenius) : version hotte (à gauche) et isolateur (à droite)

Le Cytocare® développé par la société Omnicell a été implanté au CHU de Poitiers (Figure 4). Il n'a pas été retenu par manque de productivité (7). Il est capable de produire des poches et des seringues. La productivité ne dépasse pas les 50 préparations sur une journée de 7h (8). Le contrôle des préparations se fait par gravimétrie. Le CHU de Namur en Belgique l'utilise pour des préparations non cytotoxiques et n'a pas obtenu la productivité attendue.



Figure 4 : Cytocare® (Omniceil)

Le KIRO® développé par Grifols est implanté en France au CHU de Bordeaux et à l'Hôtel Dieu de Paris. L'avantage conséquent par rapport aux autres robots est qu'il est auto-nettoyable, cela permet donc d'éviter au maximum les contaminations chimiques lors du nettoyage manuel. Les préparations peuvent être conditionnées en poches, en diffuseurs portables et en seringues. La productivité varie entre 30 et 60 poches par jour (9). Il existe des Dispositifs Médicaux (DM) captifs pour pompe de reconstitution des flacons. Les poches doivent être tubulées et les seringues ne sont pas prémontées d'aiguilles avant l'entrée dans le robot. Le fonctionnement du robot nécessite la présence d'1 ETP PPH, 0,2 ETP agent et de 0,2 ETP pharmacien. L'étiquetage est manuel. La fréquence de nettoyage est quotidienne et dure environ 30 minutes. La durée d'interruption de l'automate pour maintenance est de 2 jours par an (6).



Figure 5 : Kiro® (Grifols)

APOTECACHemo[®] est développé par Loccioni et est implanté en France à l'Institut Gustave Roussy qui en possède deux (Figure 6). Il se présente sous forme de Poste de Sécurité Microbiologique (PSM) (10). Les dispositifs médicaux sont captifs du robot (seringues prémontées, poches tubulées). Il nécessite la présence d'au moins 1 ETP PPH lors de la production.



Figure 6 : ApotecaChemo[®] (Loccioni)

Pharmoduct[®] de la société Medasys, n'est pas encore implanté en France. Il a la particularité de remplir des poches mères pour pouvoir ensuite remplir des poches filles. L'opération de remplissage du matériel prend également du temps.



Figure 7 : Pharmoduct[®] (Medasys)

Equashield pro[®] de la société Equashield, n'est pas encore implanté en France (Figure 8). Les DM associés sont captifs (système clos Equashield[®] à ajouter à tous les flacons avec seringues spécifiques) (11).



Figure 8 : Equashield pro® (Equashield)

RIVA® (Robotic IV Compounding Automation) développée par la société ARXIUM est un robot avec bras articulé utilisé depuis 2009 aux Etats-Unis pour les préparations non cytotoxiques et au Canada pour les préparations cytotoxiques. Il n'a pas encore été implanté en France et la première implantation en Europe a eu lieu en 2019 (Figure 10). L'avantage de la RIVA® par rapport aux autres robots est l'absence de DM captifs et l'automatisation de l'étiquetage des préparations. Il nécessite également un temps préparateurs moins important puisqu'il est capable de gérer tout le processus à l'exception du remplissage des DM et des flacons à l'intérieur de l'enceinte de la RIVA® même si cet équipement offre une grande capacité de chargement (12).

En conclusion de ces rapides descriptions, nous pouvons constater que les problèmes les plus souvent rencontrés avec ces automates/robots sont le plus souvent :

- L'impossibilité d'utiliser des poches préalablement tubulées
- L'utilisation par les robots de seringues prémontées avec aiguille
- L'étiquetage qui reste très souvent manuel
- L'impossibilité de reconstituer des poudres pour certains automates
- Le nettoyage manuel : risque de contamination chimique et microbiologique
- La maintenance régulière et coûteuse
- La présence plus ou moins importante des préparateurs autour de l'automate/robot avec des tâches qui peuvent être considérées comme moins intéressantes que les étapes de préparations habituelles.
- La productivité parfois modérée voire faible

III. La robotisation : quels avantages et quels inconvénients ?

Plusieurs aspects qui peuvent poser problème sont à prendre en compte dans les unités de production. L'automatisation présente de nombreux intérêts pour les éviter au maximum.

1) Les Troubles Musculo Squelettiques

Les Troubles Musculo-Squelettiques (TMS) sont des problèmes rencontrés fréquemment dans la plupart de nos unités de préparations. En effet, des facteurs de risque biomécaniques comme des efforts excessifs, une répétitivité des gestes ou encore un travail en position maintenue peuvent favoriser la survenue de TMS(13). La réalisation d'une activité longue et répétitive peut également augmenter la fatigue et donc le risque d'erreur. Les TMS constituent aujourd'hui la maladie professionnelle la plus répandue en France (14). En 2009, pour le régime général de l'Assurance Maladie, les TMS représentent plus de 80 % de l'ensemble des maladies professionnelles ayant entraîné un arrêt de travail ou une réparation financière en raison de séquelles (15).

L'automatisation va permettre de minimiser la pénibilité de certaines opérations qui peuvent aisément se faire par robotisation. Les solutions semi-automatiques répondent parfaitement aux objectifs d'économie de temps de préparation (deux fois plus rapide) et de réduction du risque de TMS (16).

2) Le risque d'erreur

La robotisation permet également de sécuriser la production avec un risque d'erreur moindre par rapport à une activité totalement manuelle (17)(18). L'incidence d'erreurs médicamenteuses associées au facteur humain est significative. Le robot permet un monitoring en temps réel de différents points clé dans la préparation (19). **Certaines équipes manipulant ces robots ont démontré que la précision et la reproductibilité étaient plus importantes avec le robot qu'en préparation manuelle (20).**

3) La contamination chimique

La robotisation a l'avantage de présenter **moins d'exposition pour le personnel** puisqu'il y aura moins de préparations manuelles, mais a **l'inconvénient d'entraîner plus de tâches** non usuelles qui peuvent être à l'origine de nouvelles contaminations chimiques : par exemple le retrait des flip-off avant l'entrée dans la zone de préparation. Nous reviendrons dans la discussion sur ce point car peu de données sont encore disponibles.

4) L'impact financier

Seger et al. estiment que le coût varie par préparation entre 5.10 (robot) et 5.22 dollars (préparation manuelle) ainsi qu'un coût moyen pour le matériel de 6.44 pour le robot et 13.36 pour le manuel (21) (Figure 3). **Au-delà de 34000 préparations annuelles, la préparation automatisée devient très avantageuse** (22). Cependant, la maintenance et l'amortissement représentent un coût beaucoup plus élevé qu'en préparation manuelle en isolateur ou hotte. Il est donc important de séparer les coûts directs, à savoir les dépenses personnel, les DM de préparation et d'administration, l'amortissement des locaux et des équipements, les prestations de bionettoyage et les coûts indirects qui regroupent les consommables, les fournitures de bureau, la gestion des déchets et autres dépenses non directement liées à l'activité de préparation et de calculer le coût de l'amortissement.

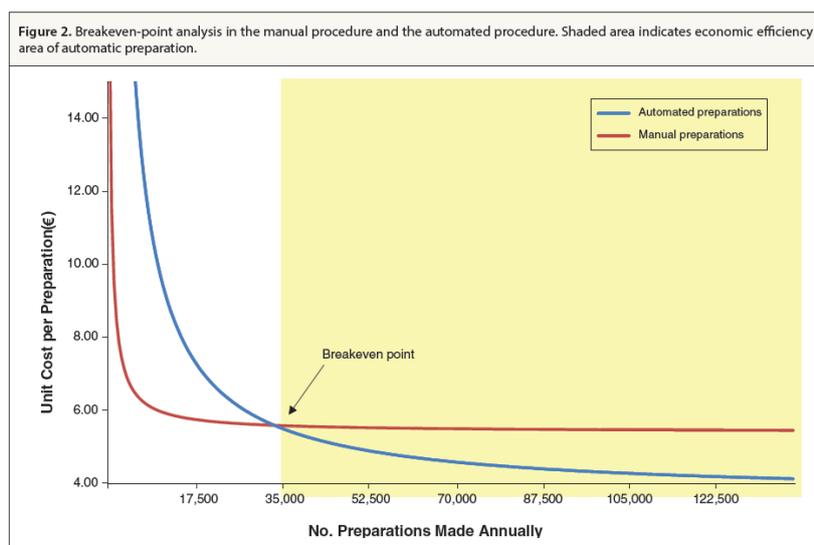


Figure 9 : Coût par préparation en fonction du nombre de préparations annuelles.
Source : Masini et al. Automated preparation of chemotherapy: quality improvement and economic sustainability. AJHSP, 2014;71(7):579-85.

5) Evaluation du personnel

Une évaluation positive des préparateurs a été observée dans plusieurs centres. La préparation automatisée était préférée à la préparation manuelle dans tous les aspects à part sur le temps de préparation (23). Moine et al. affirment que la moitié des PPH déclarent qu'ils préfèrent fabriquer 10 poches à l'aide de la pompe plutôt que manuellement (24). **Les PPH voient un intérêt certain à l'arrivée de ces nouveaux équipements** (25).

6) La réorganisation du personnel

L'implantation d'un robot permet à terme, **de réorganiser le temps de travail des préparateurs**. En effet, la présence du robot nécessite moins de temps préparateur que la préparation manuelle. Cela peut permettre de dégager du temps pour d'autres activités plus intéressantes pour les PPH, au sein de la pharmacie et des services de soins. L'activité croissante des essais cliniques, l'arrivée de nouvelles activités comme les préparations et dispensations de Médicaments de Thérapie Innovantes (MTI) sont des **activités de plus hautes valeurs ajoutées** où le PPH a sa place.

7) Standardisation des doses

Le nombre croissant de préparations et le nombre important de préparations non utilisées et jetées sont des arguments en faveur des standardisations des doses. En effet, la **mise en place des Doses Standards (DS) permet d'optimiser la productivité et d'améliorer l'organisation de l'unité** (26).

A partir de 2016, un travail a été initié au CHU de Lille en collaboration avec les médecins pour valider la mise en place de la standardisation des doses. A ce jour, on compte 6 molécules dont les doses ont été standardisées (5-FU, bortezomib, irinotecan, oxaliplatine, gemcitabine, paclitaxel) (Annexes 2 à 7). Le but étant de multiplier ces DS avant la mise en place d'un robot pour pouvoir par la suite produire en campagne et éventuellement en préparation hospitalière et gagner en productivité. En effet, une fois les DS approuvées par les équipes médicales et pharmaceutiques, il est plus aisé pour un robot de produire des campagnes de doses plutôt que des préparations à des doses individualisées. De plus, des productions en

série fabriquées de façon manuelle ne représentent pas un travail intéressant pour les préparateurs et augmentent considérablement le risque de TMS. Les standardisations de doses permettent également de réduire les délais d'attente pour les patients hospitalisés et l'optimisation de la gestion des reliquats.

8) Communauté d'utilisateurs

L'arrivée de différents robots sur le marché a créé des communautés d'utilisateurs qui entre eux se réunissent et érigent des recommandations (27). **Le partage d'informations et de bibliothèques permet aux utilisateurs d'appréhender plus facilement la prise en main de ces automates.**

Le plateau de pharmacotechnie du CHU de Lille est sur le plan qualitatif et quantitatif en plein essor. Cette progression d'activité nous amène à réfléchir à une organisation nous permettant d'accroître notre productivité, tout en assurant une meilleure sécurisation et une amélioration de la prise en charge des patients. L'une des méthodes envisagées dans ce cadre est la mise en place de l'automatisation, à côté d'autres technologies d'intelligence artificielle. **Dans ce cadre, nous avons un projet à court terme d'installation d'un robot pour la préparation des chimiothérapies et des immunothérapies. Notre choix s'est porté sur le robot RIVA® de la société ARXIUM dont l'étude de faisabilité sera décrite dans la deuxième partie.**

PARTIE 2 : ETUDE DE FAISABILITE D'UNE ROBOTISATION DES CHIMIOTHERAPIES ANTICANCEREUSES AU CHU DE LILLE

Ce travail consiste à envisager l'intégration du robot RIVA[®] (société ARXIUM) dans notre unité de production et d'aborder l'ensemble les différents aspects en termes de productivité, de faisabilité technique d'installation, de faisabilité organisationnelle, de faisabilité économique. Pour chacun des aspects, nous expliquerons la méthodologie utilisée et nous présenterons les résultats.

I. Une robotisation mais pour quelle productivité espérée ?

D'un point de vue méthodologique, les données d'activité de 2017 et 2018 ont été analysées pour effectuer un état des lieux de notre production. Ce bilan consiste à regrouper dans un même fichier toutes les DCI que l'on a préparées et pour lesquelles on retrouve :

- Le nombre de préparations réalisées : en différenciant les préparations par conditionnements : poches de différents volumes, seringues, systèmes pour perfusion passive comme les diffuseurs portables ou pour perfusion active : Rythmic[®] Infusion Sets (minifulls)
- La stabilité des DCI une fois reconstituées puis une fois diluées
- Les DM utilisés pour la préparation : aiguille, prise d'air, systèmes clos
- La méthode de contrôle : dosage analytique par un automate (spectromètre UV-Raman QcPrep[®]) ou double contrôle visuel
- Les volumes de Principes Actifs (PA) avec les minimum, maximum et moyen
- Le nombre de DS si existantes

Grace à cette base de données, il nous a été possible à la fois de déterminer le pourcentage de préparations que nous pourrions préparer à l'aide du robot mais aussi de définir les changements en ce qui concerne les consommables utilisés, nous y reviendrons dans le cadre de l'étude économique.

Nous avons ensuite défini les critères de choix nous permettant de sélectionner les DCI automatisables. Les critères sont les suivants :

- Le volume de préparation par DCI

- La possibilité de réaliser des DS puisque le but de l'automatisation est de pouvoir préparer des lots de préparations qui sont pénibles pour le manipulateur car répétitifs. L'automatisation des préparations en dose standards permet également un gain en productivité.
- La stabilité de la préparation ce qui permet de ne pas être dépendant trop souvent du personnel pour le déchargement des préparations effectuées.
- La pénibilité de préparation : Produit visqueux et/ou volume de prélèvement important
- Les conditions de stockage des PA
- La stabilité du reliquat : Le robot ne permet pas de rentrer des flacons déjà entamés.
- Le contenant final : La RIVA[®] n'est pas capable de préparer les poches vides, les diffuseurs portables et les Rythmic[®] Infusion Sets. Néanmoins les poches peuvent toutefois être vidées entièrement pas la RIVA[®].
- Les volumes prélevés : Les volumes trop faibles (inférieurs à 0,3 ml) par manque de précision (précision supérieure à 10%).
- La validation des DCI par ARxIUM

En 2017, 43824 préparations ont été réalisées avec 80 DCI différentes (hors molécules d'essais cliniques), dont 2265 essais cliniques. En 2018, 45683 préparations ont été reconstituées avec 84 DCI différentes, dont 3678 essais cliniques.

	2017	2018
Cytotoxiques	31897 (73%)	31509 (69%)
Anticorps	6799 (16%)	7622 (17%)
Essais cliniques	2265 (5%)	3678 (8%)
Autres (antiviraux, corticoïdes intrathécales)	2863(6%)	2874(6%)
Total	43824	45683

Tableau 1 : Nombre de préparations en 2017 et 2018 en fonction de la typologie de médicaments

	2017	2018
1	5-Fluorouracile	5-Fluorouracile
2	5-Azacitidine	5-Azacitidine
3	Cytarabine IV	Nivolumab
4	Nivolumab	Bevacizumab
5	Bevacizumab	Ganciclovir
6	Ganciclovir	Cytarabine IV
7	Paclitaxel	Cyclophosphamide
8	Bortezomib	Bortezomib
9	Cyclophosphamide	Pembrolizumab
10	Vincristine	Oxaliplatine

Tableau 2 : Classement des DCI les plus préparées en 2017 et 2018

En 2017, les 5 molécules les plus préparées représentent 31% du total des préparations et en 2018 27%.

Molécules validées par Arxium (% de préparations automatisables)	Molécules non encore validées mais faisables (% de préparations automatisables)
Bevacizumab (4,2)	5-Azacitidine (5,5)
Ganciclovir (4,1)	Nivolumab (5)
5-Fluorouracile (3,9)	Cytarabine (3,4)
Bortezomib (3,5)	Daratumumab (1,2)
Cyclophosphamide (3,4)	Cétuximab (0,7)
Pembrolizumab (3,3)	Daunorubicine (0,5)
Oxaliplatine (3,3)	Carfilzomib (0,5)
Vincristine (3,3)	Ifosfamide (0,5)
Paclitaxel (3,2)	Dacarbazine (0,5)
Carboplatine (2,7)	Paclitaxel albumine (0,3)
Doxorubicine (2,5)	Vindésine (0,3)
Méthotrexate (2,1)	Obinutuzumab (0,3)
Irinotecan (2,1)	Doxorubicine liposomale (0,3)
Gemcitabine (1,9)	Topotécan (0,3)
Etoposide (1,8)	Amsacrine (0,2)
Cisplatine (1,4)	Pertuzumab (0,2)
Pemetrexed (1,2)	Asparaginase-pegylée (0,1)
Etoposide phosphate (1,1)	Thiotépa (0,1)
Fludarabine (1)	Pixantrone (0,1)
Trastuzumab (IV, SC) (0,9)	Idarubicine (0,1)
Bléomycine (0,6)	Aflibercept (0,1)
Docetaxel (0,6)	Raltitrexed (0,1)
Vinblastine (0,6)	
Vinorelbine (0,6)	
Bendamustine (0,6)	
Epirubicine (0,2)	
54,1%	20,4%

Tableau 3 : Liste des molécules sélectionnées pour une automatisation de la production (dans l'ordre décroissant du nombre de préparations).

La liste des molécules les plus préparées a été comparée avec la liste des molécules approuvées par ARXIUM. Nous l'avons confronté à notre liste de molécules que nous aimerions préparer avec la RIVA[®] (tableau 3). L'estimation à 50 molécules pouvant être préparées avec la RIVA[®] représente environ 75% de la production totale. 26 molécules sont d'ores et déjà validées par ARXIUM et représentent environ 54,1% du total des préparations. **En toute prudence, l'hypothèse, validée conjointement avec ARXIUM, serait de commencer sur une production de 40% puis d'augmenter progressivement cette productivité à 50% puis à 60% dans un délai de 3 ans.**

La préparation des chimiothérapies anticancéreuses en mode automatisée est complètement différente de la préparation manuelle comme nous l'effectuons aujourd'hui. **Les nombreuses contraintes imposées par le robot doivent être prises en considération et il est nécessaire de s'adapter avant son installation pour optimiser au mieux la production tout en maintenant nos exigences de stérilité et de confinement chimique.** En effet, les préparations magistrales peuvent être préparées par le robot mais la préparation est plus longue comparée à une fabrication par lot. Par ailleurs, la standardisation des doses ouvre la possibilité à la production par campagne et aux préparations hospitalières. L'objectif étant d'ajouter 7 nouvelles molécules en doses standard avant la robotisation : le bevacizumab, la carboplatine, le ganciclovir, la doxorubicine, la cisplatine, le cyclophosphamide et le docetaxel.

Pour tout type de robot, **la stabilité des préparations présente également une limite à la préparation en campagne.** Les péremptions courtes (inférieur à 4h) ne pourront pas être préparées par le robot.

Pour les diffuseurs portables et Rythmic[®] Infusion Sets, la préparation manuelle reste malheureusement obligatoire pour le moment. La seule solution serait d'avoir un semi-automate supplémentaire qui soit capable de réaliser ces préparations.

De plus, la RIVA[®] n'est pas capable de reconnaître des flacons déjà entamés, ainsi **il n'est pas possible de sortir des reliquats de flacons** et les rentrer à nouveau pour une campagne ultérieure. Il est possible cependant d'en laisser dans

l'enceinte de préparation de la RIVA®. Se pose donc le problème des reliquats qui doivent être conservés au réfrigérateur. Lors des campagnes générant ces reliquats, un calcul devra être fait au préalable pour éviter au maximum la perte de reliquats de flacons qui auraient pu être utilisés.

II. L'installation de ce robot est-elle possible dans notre unité ?

D'un point de vue méthodologique, les exigences d'installation ont été fournies par la société ARXIUM (Figure 10). Un travail de réflexion a été mené avec les équipes du CHU (équipes techniques, ingénieur qualité air, pharmaciens) pour trouver une possibilité d'installer ce robot en minimisant les travaux et les coûts tout en perturbant le moins possible la zone d'activité actuelle. Notre objectif est bien de réaliser cette installation en ayant très peu d'impact sur la continuité d'activité. Ci-dessous les critères qui ont été étudiés :

- L'emprise au sol de la machine,
- Les vibrations,
- Les flux (personnel, matières premières, déchets, préparations),
- Le taux de renouvellement d'air,
- La température et l'humidité,
- La qualité de l'air de la Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) pour l'environnement immédiat du robot,
- Les espaces de travail et l'organisation de travail entre les deux modes de préparation (automatisée et manuelle),
- Les temps d'installation et de qualification,
- L'accessibilité du lieu pour la livraison et l'installation du robot,
- Le coût des travaux



Caractéristiques	Exigences RIVA
Surface au sol	17m ² Dimensions : 1.5*3*2.3m de hauteur
Zone de circulation	Adossé au mur sur un côté avec espacement de 15cm puis 1,22m sur les 3 autres faces
Poids	3000 kg à vide et d'environ 3130 kg à pleine charge. 16 pieds avec un poids approximatif de 195 kg sur chaque pied.
Sensibilité aux vibrations	Oui
Débit d'air	40m ³ /min , rejet extérieur
Environnement	classe C (ISO 7)
Dégagement de chaleur	3 - 4 kW (10,200 -13,700 BTU/h) de chaleur
Niveau sonore	64 à 68 dBA
Installation électrique	30 A - Voltage : 208 - 240 VAC

Figure 10 : Photographie de la RIVA® et ses principales exigences d'installation

Plusieurs hypothèses d'installation s'offrent à nous :

- Hypothèse 1 : Installer la RIVA[®] dans la ZAC actuelle en supprimant un isolateur

Selon la société ARxIUM, l'installation de la RIVA[®] dure en moyenne 6 à 8 semaines. Cela veut dire qu'il faudrait mettre en arrêt la ZAC pendant tout le temps de l'installation et trouver une solution dégradée en attendant que la RIVA[®] soit opérationnelle.

De plus, la RIVA[®] nécessitant une surface au sol importante pour son installation et son fonctionnement, il faudrait enlever 2 isolateurs sur les 3 de la ZAC actuelle. En effet, même si à terme notre objectif est d'atteindre 60% de production à l'aide de la RIVA[®], les 40% restant nécessiteront toujours une préparation manuelle, un isolateur semble donc limiter pour cette charge de travail. De plus cela semble risqué en cas de panne ou de maintenance. De plus, actuellement, un poste d'isolateur est consacré aux essais cliniques, activité qui ne cesse de croître, et qui pourrait demander un poste de travail supplémentaire.

Pour finir, en ce qui concerne la Centrale de Traitement d'Air (CTA), l'ajout d'un robot dans une salle qui a été dimensionnée pour 3 isolateurs pourrait modifier complètement l'aéroulque de la salle et par conséquent, demanderait des nouveaux réglages et une requalification plus poussée. Ce qui entrainerait un arrêt provisoire de la ZAC et donc un arrêt de la production.

Avec une activité aussi importante que celle du CHU de Lille, cela semble compliqué voire impossible.

- Hypothèse 2 : Agrandir la ZAC actuelle en ajoutant des modules sur le côté de l'UPCC (Figure 11) :

Cette hypothèse nous a semblé trop chère, et engendrerait trop de travaux. De plus, cela entrainerait un arrêt de l'activité beaucoup trop conséquent lors des travaux et une intégration moins évidente des flux existants.

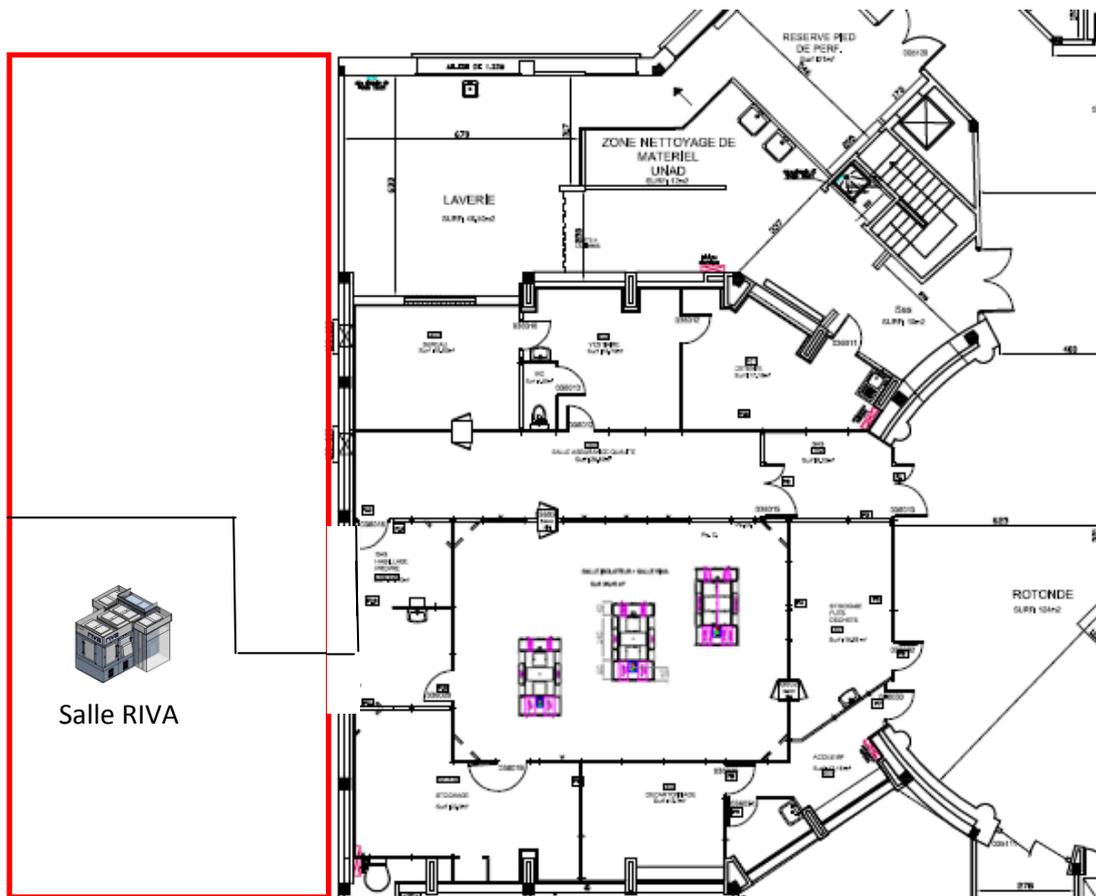


Figure 11 : Plan de l'hypothèse 2 avec modules ajoutés

- Hypothèse 3 : Etendre une nouvelle salle accolée à la ZAC actuelle : en agrandissant l'UPCC.

La CTA actuelle ne supportera pas une salle supplémentaire avec un robot, deux possibilités s'offrent à nous : ajouter une nouvelle CTA ou installer des FFU (Fan Filter Unit) (Figure 12) où sera positionné le robot pour pouvoir avoir un environnement de classe C autour du robot sans perturber la ZAC actuelle. Il faudrait ajouter 2 FFU dans la nouvelle salle pour obtenir une classe C. Dans l'idéal, il faudrait les placer à l'entrée de la salle du robot et ainsi perturber le moins possible l'aéroulque de la salle actuelle lors du retrait de la cloison (Figure 13).



Figure 12 : Photo et schéma d'un FFU

Il semble que la meilleure solution soit l'hypothèse n°3 dans notre cas.

Des discussions ont été menées pour valider cette solution. La ZAC serait étendue tout en laissant la cloison le temps de l'installation, du réglage et des premières qualifications avec une installation n'impactant pas l'activité sauf au moment d'ouvrir entre les 2 salles (Figure 14). L'ouverture ne nécessiterait pas plus de 4 jours d'inactivité (week-end inclus). Des cloisons vitrées seraient installées pour permettre une meilleure visibilité sur le robot (Figure 15). Cette installation nécessite de revoir les différents flux. L'entrée du personnel est modifiée et se fait au niveau de la laverie (Figure 14). Ainsi on ne modifie pas le circuit des matières premières et des déchets. Seules la sortie des préparations finies et l'entrée du personnel ont été modifiées. Les vestiaires et la salle de réunion/détente actuels seront remplacés par le SAS d'expédition avec une zone de stockage agrandi pour pouvoir stocker les préparations hospitalières réalisées par le robot.

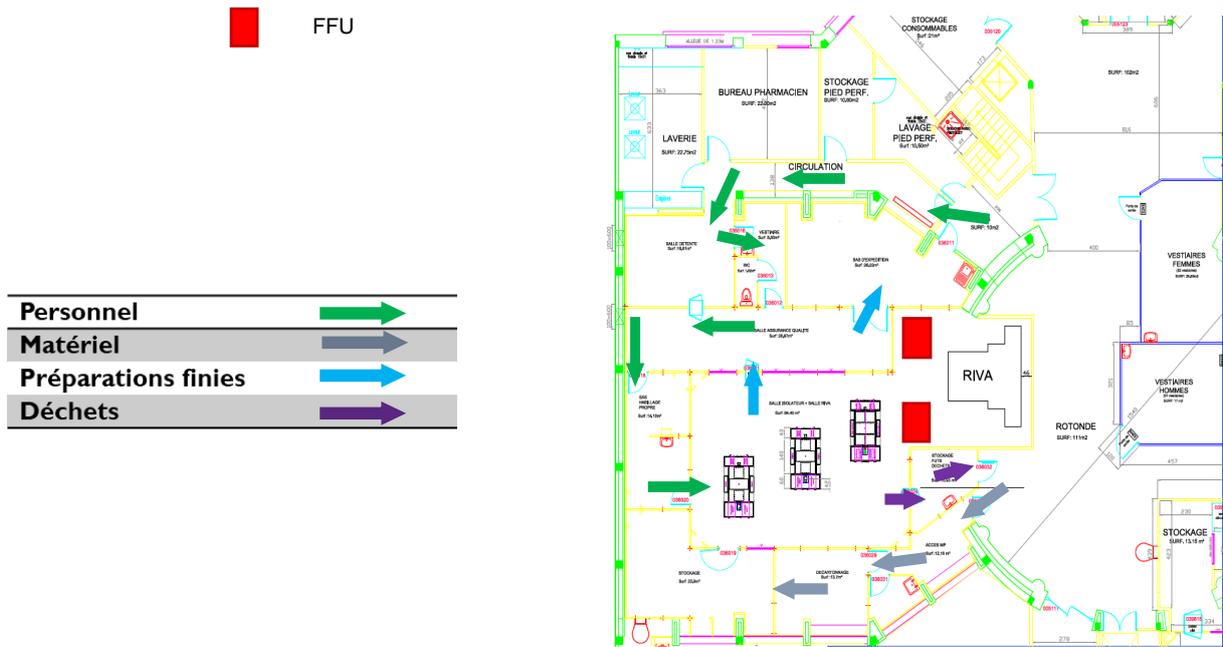


Figure 13 : Implantation de la RIVA® dans l'unité actuelle et visualisation des différents flux

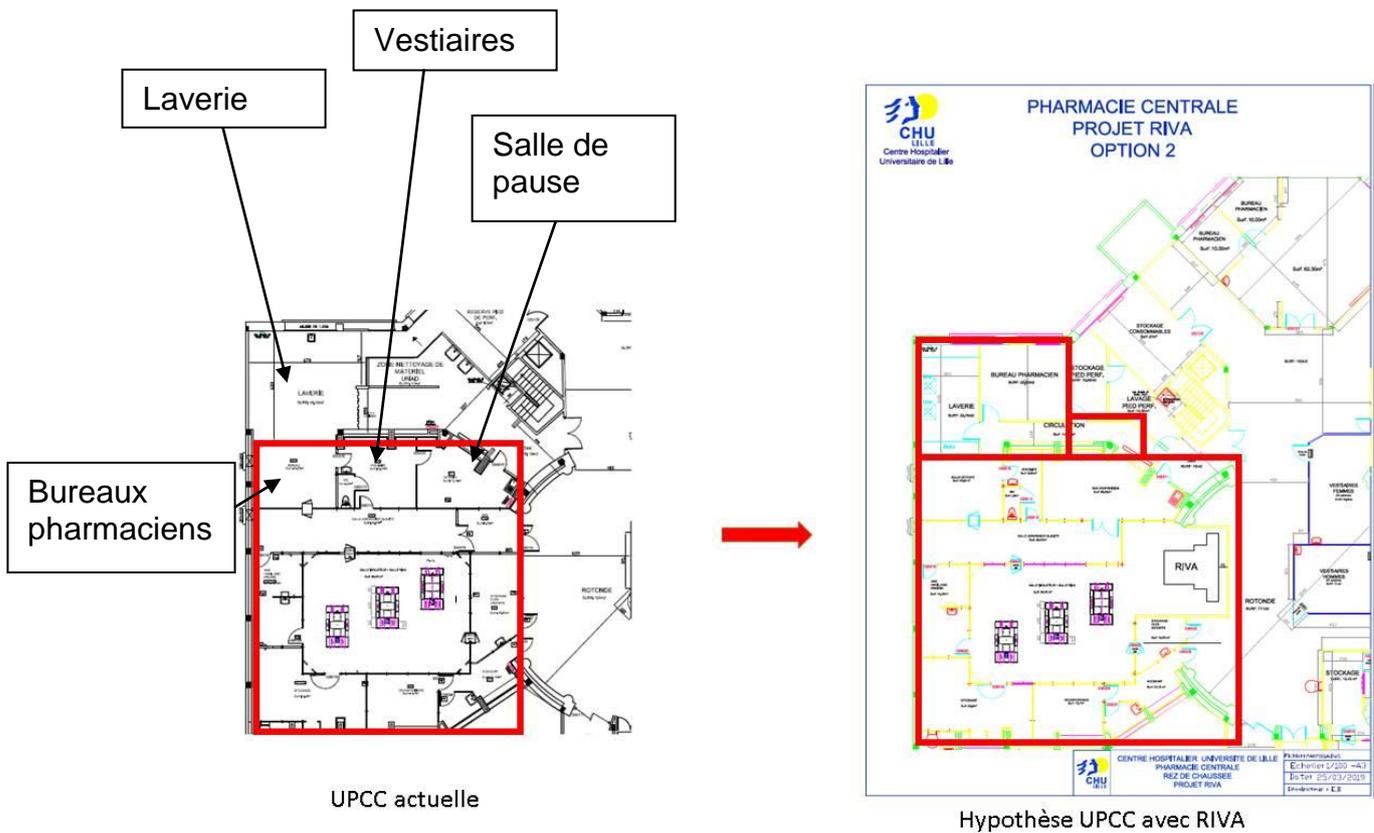


Figure 14 : Plan actuel vs hypothèse 3 avec RIVA®

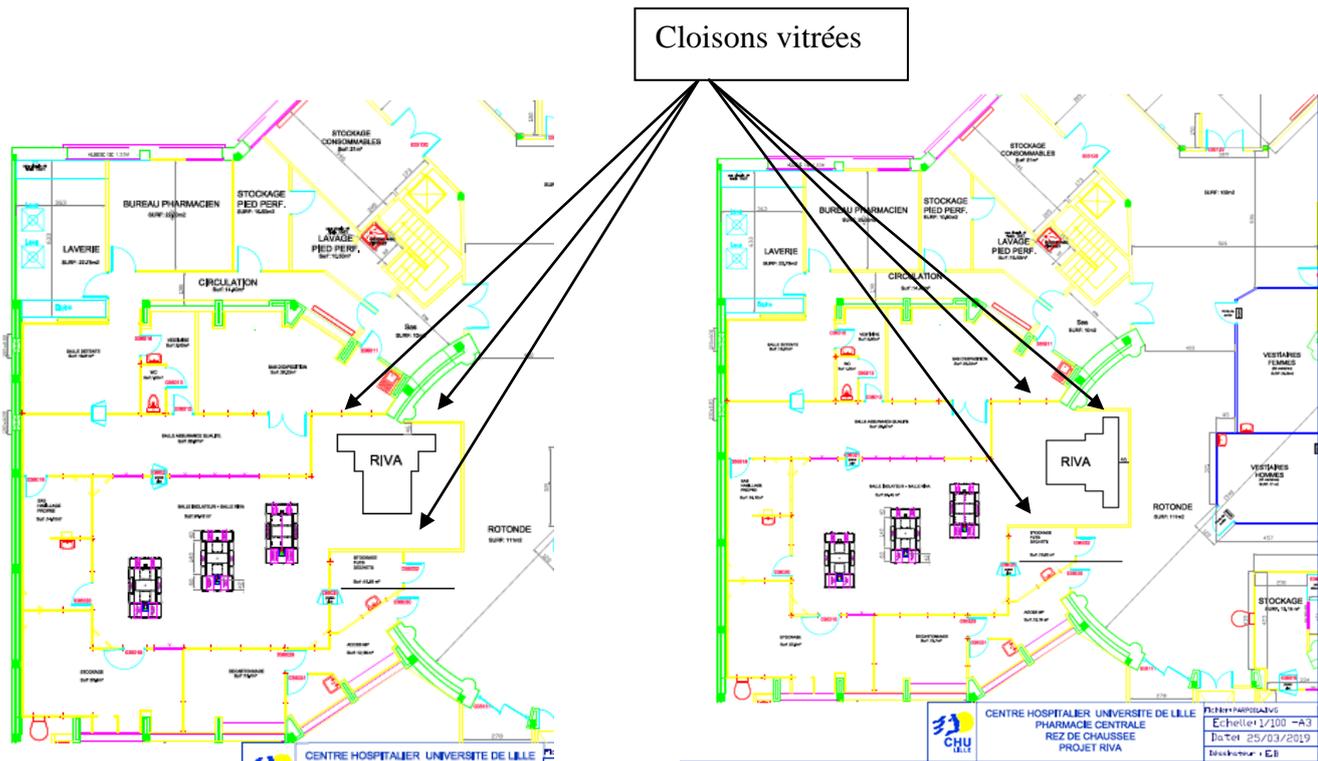


Figure 15 : Plan hypothèse 3 avec la RIVA®

III. Cette robotisation entraine-t-elle une modification des dispositifs médicaux utilisés pour la préparation et l'administration ?

Nous avons fait un état des lieux des DM compatibles pour la RIVA® puis nous avons fait la comparaison avec ce que l'on utilise actuellement. Nous avons réalisé une étude de marché des DM qui permettent une automatisation, une maîtrise des coûts et engendrant le moins possible l'intervention humaine

L'un des objectifs principaux de la robotisation est de diminuer au maximum les interventions manuelles. Le but étant de diminuer les risques d'erreur, de contamination, de diminuer les temps de préparation et de diminuer les temps humains nécessaires autour de la machine.

1) Analyse des répercussions sur le montage de perfusion

Actuellement, le montage classique de chimiothérapie se compose de la poche de chimiothérapie, tubulée au préalable et purgée avec du solvant neutre pour éviter le contact du cytotoxique avec les manipulateurs (IDE, PPH), que l'on vient connecter à un arbre à chimiothérapie (1, 2 ou 4 voies selon le protocole prescrit). Cet arbre à chimiothérapie est au préalable purgé avec une poche de solvant qui permettra également de rincer les tubulures après la fin de chaque administration de produits cytotoxiques (Figure 16).

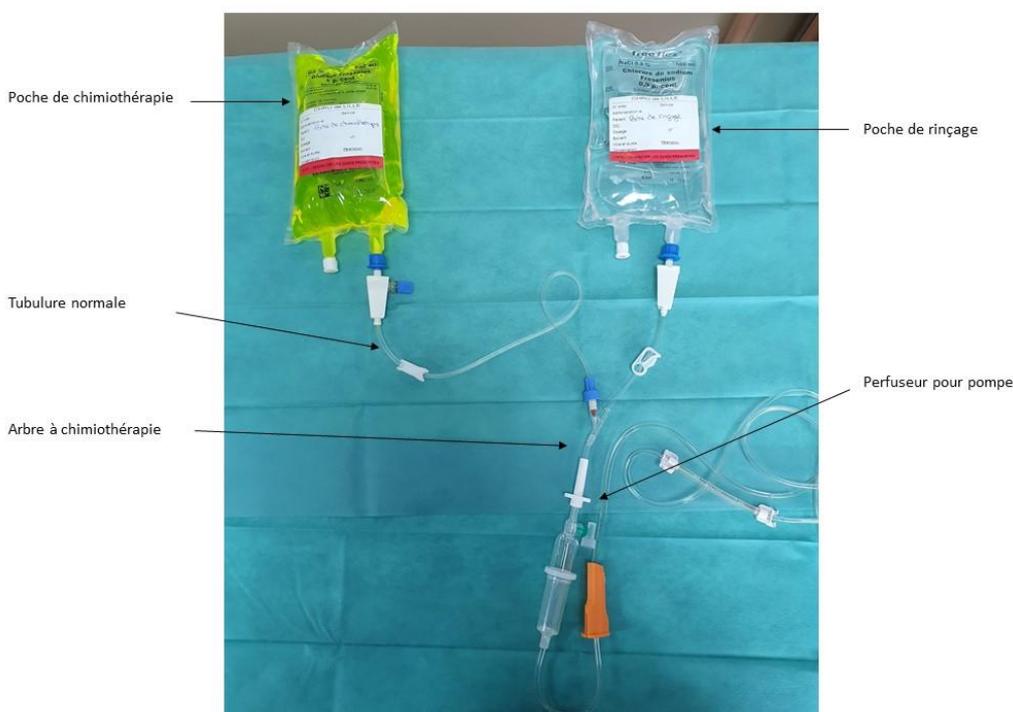


Figure 16 : Photographie d'un montage classique pour l'administration d'une chimiothérapie en poche

La première contrainte qui nous a posé problème a été l'impossibilité de tubuler la poche avant préparation par le robot. En effet, le robot n'est pas compatible avec les tubulures car celle-ci risquerait de bloquer les mouvements des bras robotisés. Il faut donc trouver un dispositif qui pourrait remplacer la tubulure, tout en gardant la sécurité d'utilisation des poches livrées dans les services pour toutes les personnes les manipulant (IDE, PPH) en termes de confinement chimique. L'idéal aurait été d'avoir une poche avec une connexion luer lock au niveau du site d'administration pour pouvoir connecter un perfuseur luer lock dans le service et une connexion trocard au niveau du site d'injection car le robot travaille exclusivement à

l'aiguille. Ce type de poche n'existe pas sur le marché. L'installation des poches à l'envers dans le robot pour avoir ce type de configuration n'est pas non plus possible car le col d'injection est différent sur un site d'injection et un site d'administration (Figures 17 et 18).



Figure 17 : Photographie du système d'injection RIVA® dans la poche

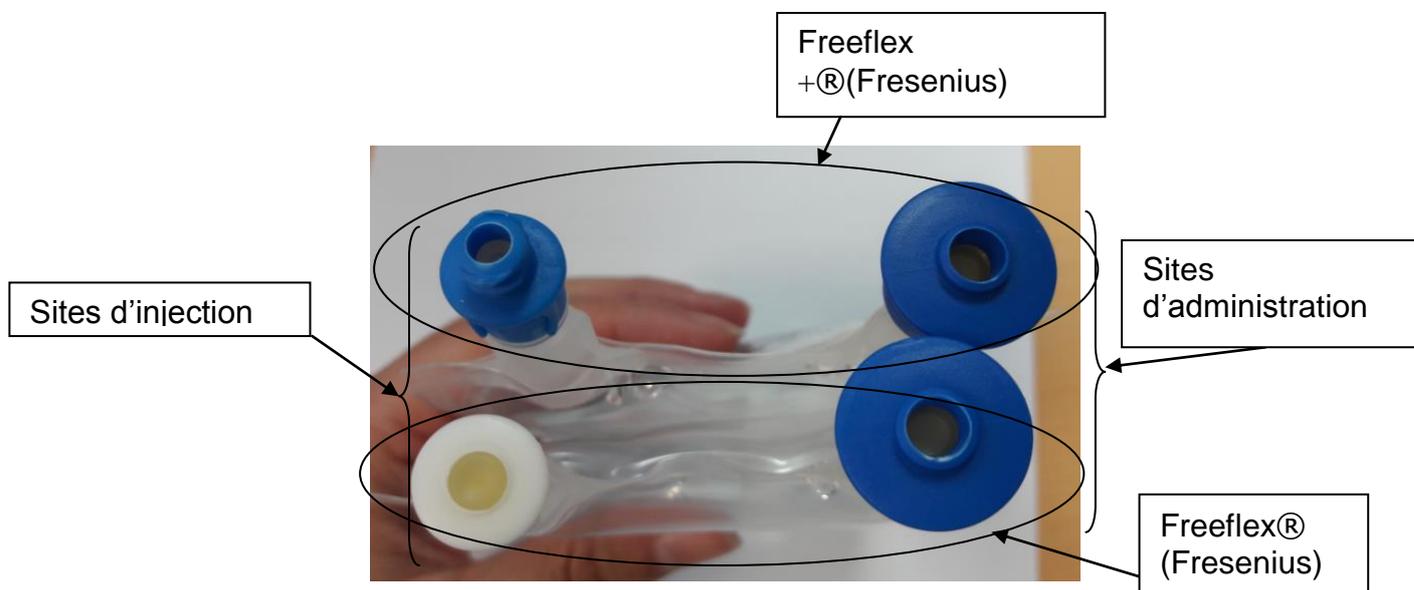


Figure 18 : Photographie des sites d'injection et d'administration d'une poche Freeflex® et une poche Freeflex+® (Fresenius)

De ce fait, l'installation d'un dispositif Luer Lock sur chaque poche avant entrée dans le robot est nécessaire et nécessitera l'intervention humaine.

Nous avons étudié les dispositifs Chemoclave® (Figure 19) ou Chemolock® (Figure 20) proposés par la société ICU medical et utilisés aux États-Unis dans les centres utilisateurs de la RIVA®. Notre idée était de livrer dans le service une poche prémontée avec ce dispositif pour que les IDE puissent connecter le système de perfuseur directement sur la poche avant injection au patient.



Figure 19 : Dispositif Chemoclave®, perforateur avec connexion luer lock et valve Spiros®



Figure 20 : Dispositif Chemolock® : perforateur à gauche, Chemolock® male à droite

Le système Chemoclave® que l'on pourrait venir connecter à la poche via un perforateur avec connexion luer lock et la valve Spiros®, ne présente pas une connexion 100% sèche (28) tout comme les dispositifs de transfert en système clos de type Texium® (BD), Equashield® (Equashield), Tevadaptor® (Teva), Qimono®

(Vygon) et Phaseal® (BD), qui eux ne possèdent pas de possibilité de connexion directe sur la poche qui pourrait convenir aux exigences de la RIVA®.

Nous avons donc testé la connexion entre le Chemolock®, la poche et le perfuseur. En effet, les connexions doivent être strictement sèches pour assurer la protection des manipulateurs vis-à-vis des produits cytotoxiques.

Un premier montage a été imaginé avec un « bag spike » percuté dans la poche avant son entrée dans la RIVA® (Figure 21). La poche, une fois remplie, sera envoyée dans les différents services avec ce spike. Dans le service, les IDE viendraient alors connecter la partie mâle du Chemolock® par clipsage avec au bout de celui-ci, une tubulure qui permettrait d'y connecter un perfuseur classique. Il est également possible d'ajouter un filtre entre le Chemolock® mâle et le perfuseur, à adapter en luer (Figure 22). Ce dispositif nous permettrait de s'affranchir des traditionnels arbres à chimiothérapies et des tubulures puisque chaque poche serait dotée d'un spike Chemolock®. Il y aurait alors un jeu de clipsage/déclipsage entre les poches de chimiothérapie et les poches de rinçage. Les IDE devront également munir leur poche de rinçage du système Chemolock® (Figure 21).



Figure 21 : « Bag Spike » Chemolock® (ICU Medical)



Figure 22 : Adaptateur Chemolock® male (ICU Medical) pour perfuseur

Le deuxième montage est le même mis à part la connexion entre le perfuseur et le système Chemolock®. L'idée étant de venir connecter directement en luer lock le perfuseur à la partie male du Chemolock® (Figures 23 et 24). La recherche d'un perfuseur compatible avec les pompes à perfusion des différents services utilisateurs a donc été effectuée (pompes Alaris® et Agilia®). Nos principales contraintes étant l'absence de PVC (notamment de DEHP) dans ces perfuseurs qui est incompatible avec de nombreuses molécules de chimiothérapie.

Un test en conditions réelles a été effectué avec une pompe pour vérifier la compatibilité avec les nouveaux dispositifs (absence d'alarmes ou de bulles d'air). Un test pour vérifier l'étanchéité du DM devra également être réalisé en conditions réelles. Ce deuxième montage est plus idéal pour nous car la connexion semble plus sécurisée que le premier montage.

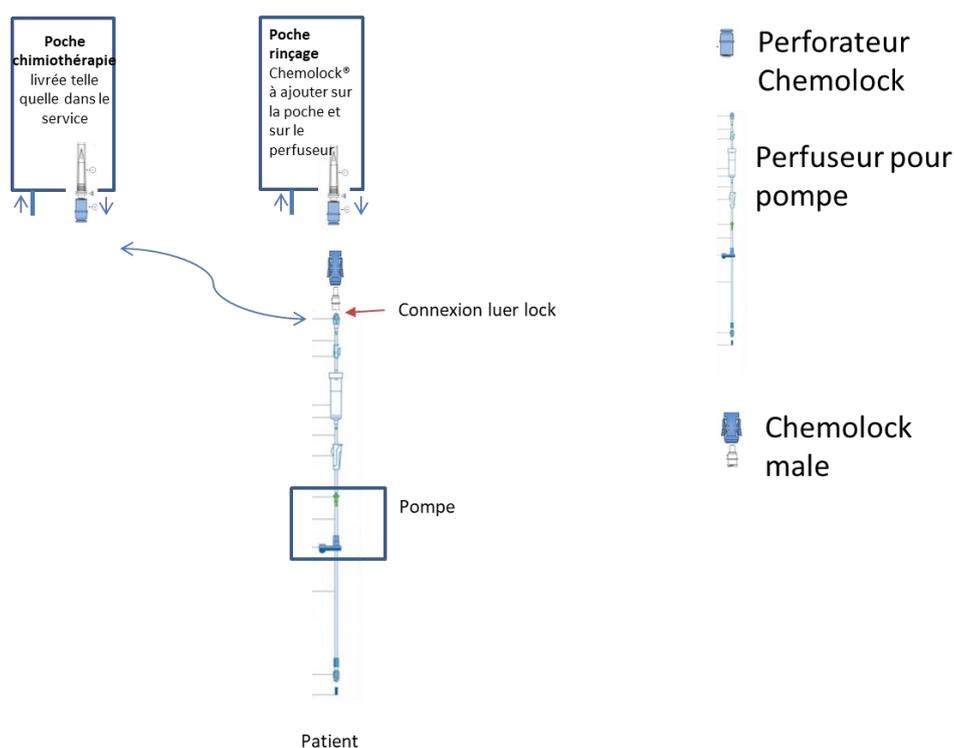
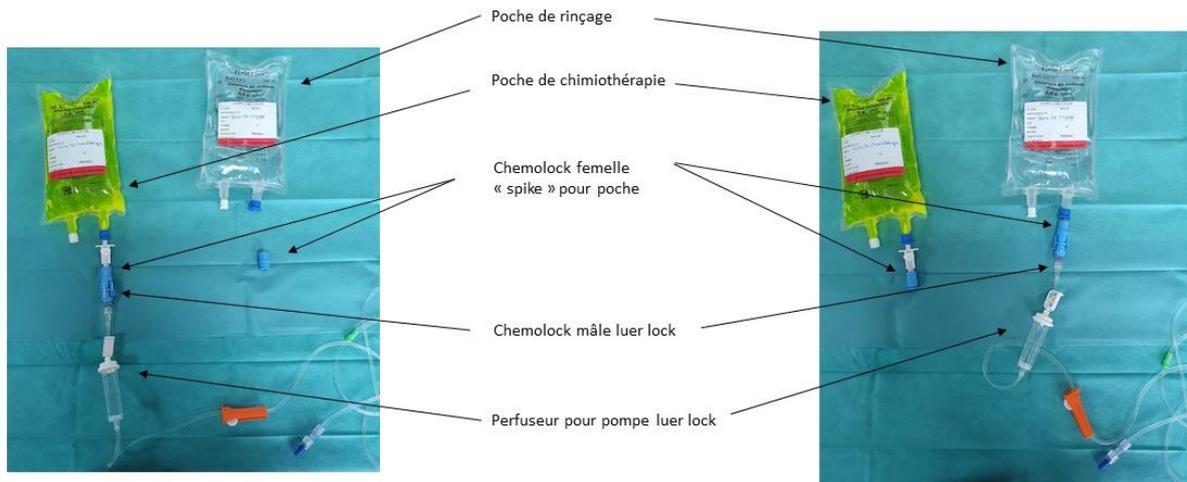


Figure 23 : Schéma d'un montage de chimiothérapie envisagé avec les dispositifs Chemolock® (ICU Médical)

Ce montage envisagé sera le même pour tous les services même si la poche n'est pas préparée par la RIVA® afin d'homogénéiser les pratiques et de limiter les références.



a. Connexion à la poche de chimiothérapie

b. Connexion à la poche de rinçage

Figure 24 : Photographie d'un montage de chimiothérapie (une poche par cure) avec Chemolock® (ICU Médical)

Seule la pompe du laboratoire Fresenius (Agilia®), qui est prédominante dans les services, possède un perfuseur sans DEHP avec une connexion luer lock. Le laboratoire BD ne propose pas un tel perfuseur et propose en substitution d'utiliser le dispositif universel Lock and Go® (Figure 25) qui permet via le Texium® de se connecter sur un luer male et de l'autre côté de trocarer le perfuseur classique.



Figure 25 : Dispositif Lock and Go® (BD)

Aucune bulle d'air ne s'est formée lors du test en conditions réelles avec la pompe Agilia® (plusieurs débits et volumes ont été testés). Il faudra néanmoins surveiller à l'usage cette absence de bulle d'air.

2) Analyse des répercussions sur les dispositifs de préparation

Nous avons également été confrontés à une autre problématique : le fait que le robot travaille exclusivement avec des aiguilles. Nos unités de production tendent de plus en plus à travailler sans aiguille pour une meilleure sécurisation lors de la préparation (absence de risque de piqûre accidentelle, absence de phénomène d'aérosolisation avec une contamination chimique plus maîtrisée) et une préparation facilitée (manipulation plus simple avec des systèmes sans aiguilles (spike ou dispositif de transfert en système clos)) (29).

Le robot a donc besoin de seringues prémontées d'aiguilles pour pouvoir fonctionner. Le robot n'étant pas capable de prémonter lui-même les aiguilles sur les seringues, il est obligatoire d'ajouter une étape lors de la préparation du chargement du matériel pour le robot, à savoir, le prémontage d'aiguille. Cela nous pose un problème puisque notre objectif est de minimiser le plus possible l'intervention humaine lors de la préparation.

Nous avons donc cherché des fournisseurs qui pourraient nous fournir des seringues déjà prémontées. Il existe des références de seringues prémontées en 20 et 50 ml chez le laboratoire BD. Malheureusement, l'aiguille a un diamètre beaucoup trop important (14G) et donc à haut risque de carottage et inutilisable par le robot. D'autres références existent mais la connexion est en luer simple, ce qui n'est pas compatible avec la RIVA®.

Nous serons donc obligés de prémonter les aiguilles en amont du remplissage de la machine.

L'ajout des systèmes Chemolock® et le prémontage d'aiguille nécessitera une ressource humaine à considérer puisque ce sera une nouvelle activité. De plus, il faudra réaliser ces étapes en milieu stérile à savoir rentrer les seringues et aiguilles dans un isolateur et les prémonter dans cette enceinte. Il faudra les ressortir dans un conditionnement fermé garantissant le maintien de la stérilité. Cela impose de travailler avec des multi conditionnements de seringues et d'aiguilles pour faciliter le travail et demanderait un espace de stockage plus important au sein de l'isolateur.

3) Analyse des répercussions sur les méthodes de contrôle

Contrôles réalisés	RIVA®	Préparation manuelle
Double contrôle visuel	Non	Oui
Analytique (QcPrep®)	Non	Oui (50%)
Gravimétrique	Oui (100%)	Non
Contrôle vidéo des flacons	Oui (100%)	Non

Tableau 4 : Méthodes de contrôle RIVA®/Préparation manuelle

Après intégration du RIVA® dans l'unité, seules 2% des préparations resteront à contrôler à l'aide de l'automate QcPrep® avec l'hypothèse RIVA® 60%. 100% des préparations réalisées à l'aide de RIVA® seront contrôlées (Tableau 4). **Il restera 16% des préparations qui ne pourront ni être préparées par RIVA® ni contrôlées par le QcPrep®. Elles nécessiteront un double contrôle visuel.**

IV. Quelles sont les répercussions d'une robotisation sur le coût de production ?

Une étude du coût de préparation a été réalisée en prenant en compte toutes les modifications à prévoir. Le coût d'une préparation manuelle a ensuite été comparé aux coûts d'une préparation automatisée selon les deux hypothèses à 40 et 60%.

Sur la même base de calcul que l'équipe de l'Institut Gustave Roussy (30), nous avons pris en compte dans nos calculs les différents paramètres suivants:

- Les dépenses de Titre 1 : Le personnel qui représentera la partie la plus importante des coûts. Si l'on reste sur le même mode de préparation à savoir 100% manuel : avec l'augmentation de l'activité, il faudrait embaucher des ETP PPH supplémentaires chaque année. Avec notre effectif actuel, nous sommes en mesure de préparer 38 600 préparations de chimiothérapie par an selon les recommandations de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) (31) (Figure 26).

- Les dépenses de titre 2 : consommables et maintenance du matériel : DM et matériel nécessaire à la préparation
- Les dépenses de titre 3 : L'amortissement et les coûts de location des équipements (travaux, achats, location)
- Les dépenses à caractère hôtelier : contrat de bionettoyage
- Les charges indirectes comprenant la gestion des déchets, les consommables de bureau et autres matériels non liés directement à l'activité de préparation.



Recommandation S.F.P.O.
ADAPTATIONS DES RESSOURCES LIÉES
A LA PHARMACIE ONCOLOGIQUE

Recommandations 13 et 16: Calculateur personnalisé pour l'adaptation du nombre de postes et/ou ETP préparateurs / pharmaciens selon le niveau et la spécificité d'activité
Source: www.sfpo.com

RECOMMANDATION N°13 : SEUILS DE PRODUCTION PRÉPARATEURS

Les activités de préparation ont évolué dans le temps avec des hétérogénéités en terme de profil de production liées à la préparation de médicaments en étude clinique, de médicaments utilisés en hématologie ou en pédiatrie, ou enco-re de médicaments à préparation particulièrement longue et complexe. En pratique, la pose des tubulures (recom-mandées dans les BPP [2]) et les contrôles (hors analytique) réalisés ou non par des Préparateurs en Pharmacie Hospi-talière (PPH) constituent des éléments à prendre en compte pour l'adéquation des ressources aux activités. Il est donc particulièrement important de connaître les seuils critiques selon un profil qu'il est possible de définir, lui-même pondérant le nombre maximum de préparations réalisables dans chaque unité. Ainsi, nous avons défini 2 profils ex-trêmes (Annexe 1):

- un profil standard correspondant à une majorité de préparations sans spécificité.
- un profil spécialisé dans lequel les activités optionnelles ont été intégrées (profil 13).

A titre d'exemple, un ajustement d'environ 10% de temps supplémentaire en préparateur a été mesuré entre ces 2 profils selon une modélisation des paramètres de pondération (Cf. figure 1). Cette nouvelle approche permet ainsi la redéfinition de seuils adaptés à la spécificité de chaque unité.

Cette méthode :

- ne s'applique pas aux organisations avec automate de production,
- inclut le temps de coordination,
- ne s'applique pas pour des plages horaires par personne supérieure à 7H30,
- ne tient pas compte des ouvertures de nuit et week-end.

Préparateurs

Données générales STRUCTURE		
Heures nettes de travail		7,5
Ratio poste/ETP préparateur		1,3
Nombre de préparateur à renseigner en Poste ou ETP	Poste	7,97
	équivalence en ETP	10,36
Pose tubulure		OUI
NB Jour ouvrés		252
Qui réalise les contrôles (non analytiques)		Préparateur Pharmacien
		OUI OUI

Votre profil	
Pourcentage d'hématologie (H) ou équivalent*	40%
Pourcentage d'essais cliniques (EC)	8%
Pourcentage pédiatrie (P)	15%
Pourcentage autre	37%
Heures nettes de préparation par poste	5,21
Cadence théorique (nombre prep / heure)	3,69
Ratio temps préparation/temps logistique	56%
Temps préparateur effectif par jour (heure)	59,78
Pondération	1,10
NB de préparations réalisables par préparateur/j	19
CAPACITE THEORIQUE / AN	38 600

*Hématologie ou équivalent: Estimation d'une part de l'activité concernée par des préparations complexes (Melphalan, Camustine, Doxo, liposomale, diffuseurs...)

NB : Ce modèle doit être appliqué avec prudence pour les rares unités réalisant plus de 50 000 préparations par an et nécessite des investigations supplémentaires. Le volume d'activité, leur niveau de spécialisation et leurs missions de recours nécessitent des moyens humains spécifiques.

Figure 26 : Calculateur SFPO appliqué aux données du CHU

Nous avons également décidé d'examiner le titre 2 des services de soins dans lesquels nous facturons les systèmes clos (Phaseal®, laboratoire BD), les tubulures, les perfuseurs, les arbres à chimiothérapie puisqu'il y aura un impact également sur ce budget.

L'objectif étant de déterminer le surcoût éventuel que peut représenter l'utilisation du robot par rapport à une production totalement manuelle ou au contraire le gain par préparation. L'estimation d'un coût par préparation avec cette méthode nous permet ainsi de déterminer la rentabilité du projet.

Plusieurs hypothèses ont été calculées, à savoir le coût d'une préparation manuelle avec l'équipement actuel, le coût d'une préparation avec une production de 40% RIVA®/60% préparation manuelle qui serait la 1^{ère} étape de notre processus de robotisation et le coût d'une préparation avec une production de 60% RIVA®/40% préparation manuelle qui serait notre objectif à atteindre.

Il a été décidé de se baser sur un effectif croissant de préparateur pour la préparation manuelle puisqu'on observe une augmentation de 6% chaque année, avec une base de 4500 préparations/PPH et par an (31). Pour l'hypothèse RIVA®, le nombre d'ETP PPH est revu à la baisse puisque le nombre de préparations manuelles diminue.

On obtient une baisse d'environ 1% du coût des préparations par an en moyenne pour une hypothèse 100% manuelle. Le différentiel de coût de préparation de chimiothérapie par rapport à la préparation manuelle est de -15% en moyenne par an si l'on se base sur l'hypothèse de débiter à 40% la 1^{ère} année puis 50% puis 60% en 3 ans avec **une baisse du coût des préparations au cumulé d'environ 21%** sur les 7 premières années d'automatisation (Figure 27). Le coût des préparations diminue en effet au fil des années avec une préparation 100% manuelle mais comparativement avec les hypothèses d'automatisation, la baisse est différente de façon significative. De plus, comme évoqué précédemment, l'UPCC est dimensionnée pour 50 000 préparations. Dès lors que la production dépassera ce chiffre (à partir de 2020), le coût d'une nouvelle installation adaptée devra être pris en considération.

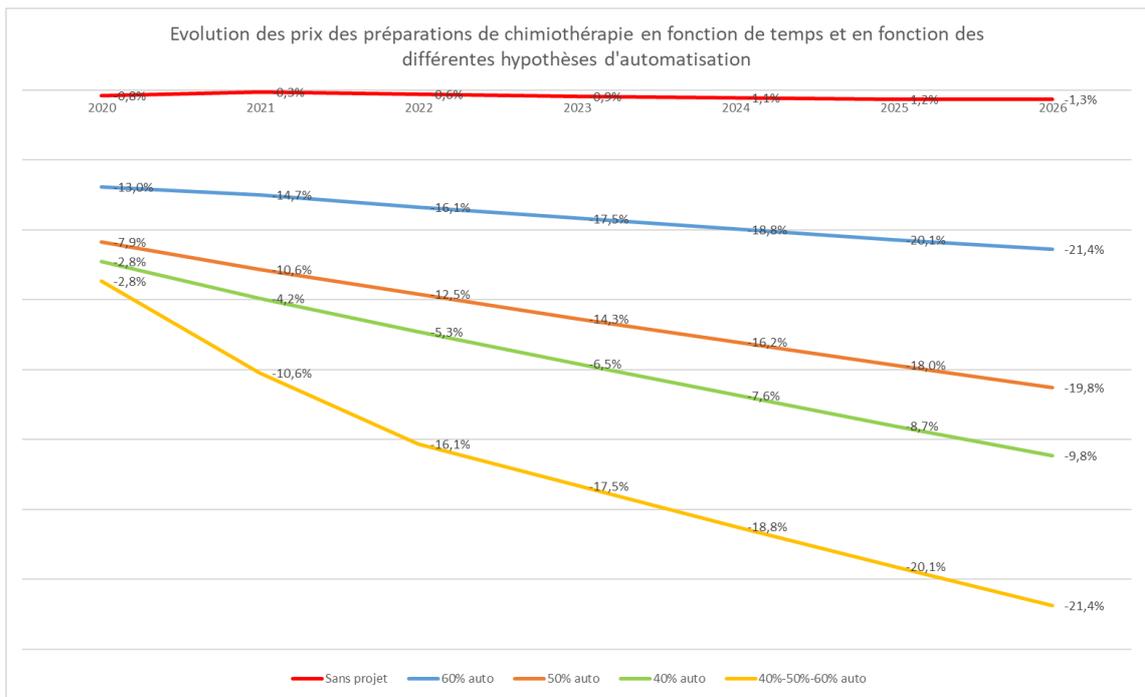


Figure 27 : Evolution annuelle des prix des préparations de chimiothérapie en comparaison à une hypothèse 100% manuelle et selon les différentes hypothèses d'automatisation

La Figure 28 représente le détail des dépenses par titre selon les différentes hypothèses. On observe que les coûts de l'hypothèse à 60% RIVA® de 2026 s'apparentent à ceux de 2018 en 100% manuel.

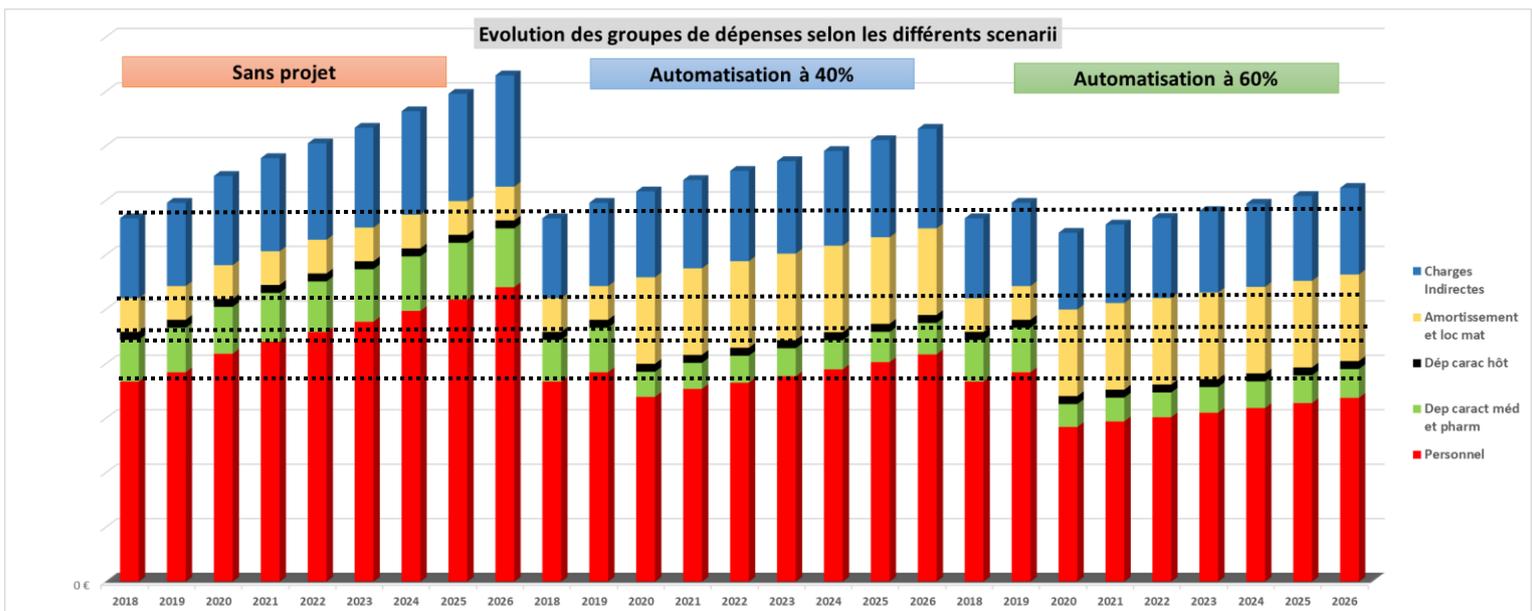


Figure 28 : Détails des dépenses selon les différentes hypothèses

V. Quels changements organisationnels seront à prévoir ?

La première étape est d'automatiser environ 40% de nos préparations totales. Le but étant de débiter par les molécules qui sont déjà préparées en DS puis d'ajouter les molécules en doses indépendantes du poids au fur et à mesure. Les molécules avec des longues stabilités et qui sont préparées quotidiennement à des volumes importants pourront également être ajoutées.

De nombreux anticorps possèdent des stabilités encore courtes et ne nous permettent pas de produire en lot. Pourtant de plus en plus d'anticorps sont prescrits en doses fixe : exemple du Nivolumab et Pembrolizumab qui sont deux molécules très prescrites au CHU.

Une première ébauche d'un planning a été réalisée et présentée aux pharmaciens experts d'ARXIUM (Figure 29). Ce type de planning nécessite une réorganisation complète de l'activité de l'UPCC et à moindre mesure des prescriptions de service.

	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi
07:00	7h - 10h00 : Préparations magistrales : navette de 10h	7h - 10h00 : Préparations magistrales : navette de 10h	7h - 10h00 : Préparations magistrales : navette de 10h	7h - 10h00 : Préparations magistrales : navette de 10h	7h - 10h00 : Préparations magistrales : navette de 10h
10:00	10h30 - 11h : Nettoyage		10h30 - 11h : Nettoyage	10h30 - 11h : Nettoyage	10h30 - 12h : Nettoyage
11:00	11h30 - 14h : Dose standard : 5-FU Environ 40 préparations	11h30 - 14h : Dose standard : Oxaliplatine Environ 40 préparations	11h30 - 14h : Dose standard : Irinotecan Environ 40 préparations	11h - 12h : Dose standard : Paclitaxel Environ 15 préparations	
12:00				12h - 13h : Dose standard : Gemcitabine Environ 15 préparations	12h - 14h : Dose standard : Carboplatine Environ 30 préparations
14:00	14h - 16h : Réajustement des doses standard	14h - 14h30 : Nettoyage	14h - 15h : Dose standard : Bortezomib Environ 15 préparations	14h - 16h : Dose standard : Cyclophosphamide Environ 30 préparations	14h - 16h : Dose standard : Ganciclovir Environ 30 préparations
15:00		15h - 16h : Dose standard : Bevacizumab Environ 15 préparations	15h - 16h : Dose standard : Bevacizumab Environ 15 préparations		
16:00	16h30 - 18h : Préparations magistrales pour le lendemain (préparations à température ambiante)	16h30 - 18h : Préparations magistrales pour le lendemain (préparations à température ambiante)	16h30 - 18h : Préparations magistrales pour le lendemain (préparations à température ambiante)	16h30 - 18h : Préparations magistrales pour le lendemain (préparations à température ambiante)	16h30 - 18h : Préparations magistrales pour le lendemain (préparations à température ambiante)

Figure 29 : Exemple de planning d'une semaine type

En bleu : préparations magistrales, en vert : préparations en DS, en rouge : les créneaux nettoyage

Il est possible de préparer environ 15 poches par heure selon ARxiUM. La meilleure solution serait de garder des plages horaires de dose standard comme la figure ci-dessus en ne préparant que 2 ou 3 DS par campagne par semaine. Ainsi, cela permettrait d'ajuster les DS en fonction des stocks et de la demande. La production représenterait environ 120 préparations par jour. Les maintenances bi mensuelles (2h) et mensuelles (4h) devront également être ajoutées au planning.

Pour les reliquats, l'objectif est d'optimiser au mieux par rapport au programme et aux consommations. L'installation du logiciel Oncosuite® qui permet d'optimiser les campagnes de production pour les préparations magistrales semble incontournable. Toutes les stabilités des reliquats se conservant au réfrigérateur sont revues et réévaluées en température ambiante. 13 molécules (27%) pouvant être préparées par la RIVA® ont un reliquat qui ne se conserve qu'au réfrigérateur. Il reste donc 37 molécules dont le reliquat est stable à température ambiante. Un des aspects qui nous a également posé problème est le fait de peler des emballages de poches et de DM avant l'entrée dans le robot. Actuellement, les emballages sont pelés directement dans l'isolateur puisque le matériel doit se trouver en milieu stérile avant la préparation pour éviter au maximum les contaminations microbiennes des solutions. Il est difficile d'imaginer peler les poches en classe C puis de les rentrer dans le robot en classe A. Un sas de stérilisation pourrait être installé sur le côté du robot à l'endroit du chargement. Celle-ci permettrait également d'enlever les flip-off avant l'entrée dans le robot.

Comme vu précédemment, il y a nécessité d'ajouter un temps agent/PPH pour prémonter les aiguilles, pré-connecter les poches, peler les DM et enlever le flip off des flacons avant l'entrée dans le robot.

Il faudra également ajouter du temps PPH pour la gestion des préparations hospitalières : les poches préparées à l'avance seront stockées et attribuées au fur et à mesure et ajouter un temps PPH de nettoyage car cette activité sera chronophage (environ 30 minutes par jour et un gros nettoyage d'au moins 1h30 par semaine).

DISCUSSION

La robotisation des préparations de chimiothérapie modifie complètement le fonctionnement d'une unité et notre vision de la production hospitalière. De nombreux aspects sont à prendre en compte et le changement des pratiques peut être une étape complexe à appréhender au sein des différents services que ça soit au niveau de la pharmacie ou des services de soins et aussi à faire valider auprès de la Direction de nos établissements. **Il est plus que nécessaire d'accompagner les équipes à la conduite du changement.**

En France, la majorité des préparations est réalisée de façon extemporanée au moment de la réception de la prescription et les doses restent adaptées au patient. L'inconvénient de ce mode de préparation est le manque de fluidité car il ne permet pas toujours d'anticiper et nécessite l'arrivée du patient ou le retour des résultats biologiques ou vérification de l'état clinique du patient avant préparation. Ce mode de fonctionnement est incompatible avec la surcharge des hôpitaux de jour qui recherchent des solutions pour optimiser la prise en charge des patients tout en augmentant leur capacité d'accueil. La mise en place des DS est une première étape à la mise en place des préparations hospitalières et la possibilité de réattribuer plus facilement les poches aux patients. La préparation par lot en est la seconde étape. Les préparations hospitalières ne répondent pas aux mêmes exigences que les préparations magistrales. L'étude de stérilité des préparations cytotoxiques (BPP Chapitre 2.3.4) (3) est une étape difficile à mettre en place (32).

La robotisation est faite en priorité pour ce type de préparation. **En aucun cas l'outil s'adaptera à notre mode de fonctionnement, ou si nous optons pour cette solution, cela se fera au détriment de la productivité et de la rentabilité de la machine.**

1) Une réglementation encore imprécise pour ce type d'équipements

Pour le monde hospitalier, la réglementation en vigueur (Bonnes Pratiques de Préparation) prévoit deux types d'enceintes de préparations : les isolateurs et les Poste de Sécurité Microbiologique (PSM).

Un PSM est une enceinte constituée d'une entrée et d'une sortie d'air avec filtration destinée à assurer la protection de l'utilisateur et de l'environnement contre les dangers liés aux aérosols dans la manipulation de micro-organismes dangereux. Il y a création d'une barrière immatérielle entre le manipulateur et la manipulation par un courant d'air entrant sur l'avant de l'enceinte. Ce courant est appelé veine de garde. La contamination microbiologique du produit manipulé est évitée.

Un isolateur est une enceinte close entourée de parois permettant une barrière physique étanche entre deux environnements séparés et maîtrisés. Le but étant de protéger le produit des contaminations environnementales et protéger le personnel lors de la manipulation de produit dangereux. Cet équipement est équipé d'un système embarqué de décontamination de surface.

Cependant, la RIVA® est-elle considérée comme un Poste de Sécurité Microbiologique (PSM) ou un isolateur ? La question peut se poser également pour d'autres robots disponibles sur le marché et reste primordiale pour l'installation de ceux-ci puisque la catégorie conditionne la classe particulaire et microbiologique de la ZAC dans laquelle ils doivent se trouver. (Annexes 8 et 9).

La réponse n'a pas été trouvée et reste en suspens. En effet, on pourrait le considérer comme un PSM puisqu'il n'y a pas de sas de décontamination pour l'entrée du matériel et le flux d'air y est unidirectionnel. Cependant, la zone de préparation est totalement fermée comme celle d'un isolateur et le système prévoit une phase de décontamination aux ultra-violets des septums de flacons avant ponction.

Pour les grandes structures hospitalières, les robots au sein des unités de production ont leurs places, la future réglementation devra donc prévoir ce type d'équipements et les prérequis pour les installer. Sur le même principe que l'équipe de Paris avec le robot Kiro® (33), nous projetons, si nous allons jusqu'à la concrétisation de ce projet, de mettre en place un plan de surveillance particulaire et microbiologique à la fois à l'intérieur de l'enceinte, au niveau de la zone de chargement et dans la ZAC environnante. Ce plan de validation sera accompagné d'une analyse de risque initiale qui sera remis à l'ARS lors de la demande de modification de nos locaux. Ces différents retours d'expériences et ces validations permettront de faire évoluer la réglementation.

2) L'impact de la robotisation sur le niveau de la contamination chimique

Sessink et al. ont démontré qu'il y avait moins de risque de contamination chimique (testé seulement sur le cyclophosphamide) avec le robot (Cytocare®) qu'avec un PPH. (34)

Krämer et al. ont comparé le niveau de contamination environnementale d'une unité de reconstitution des chimiothérapies lors de la fabrication d'une série de poches et de seringues par deux robots différents (Cytocare® et APOTECACHemo®) et un PPH. Pour les 135 poches de chimiothérapie fabriquées les concentrations de cytotoxiques retrouvées sur la surface de celles-ci étaient du même ordre de grandeur dans tous les cas. Pour les 35 seringues fabriquées avec l'automate, 3 scénarii ont été testés : A : pas de capuchonnage manuel des seringues préparées par l'automate, B : capuchonnage et retrait de l'air des seringues par un PPH, C : idem mais par un PPH plus expérimenté. Les surfaces étaient plus contaminées lorsqu'un PPH effectuait l'ajustement de volume et apposait un bouchon obturateur. Cette contamination était plus faible avec un PPH plus expérimenté (35).

Au CHU de Lille, les prélèvements chimiques sont déjà réalisés de manière mensuelle dans la ZAC et les isolateurs. Il faudra mettre au point un nouveau plan de prélèvement au niveau du robot en prenant en compte les zones à risque et en faire un suivi régulier.

La nouvelle activité de nettoyage devra être protocolisée et il faudra rechercher la meilleure technique afin d'éviter au maximum les contaminations chimiques et microbiologiques comme l'ont fait récemment une équipe allemande (36).

Nous serons très vigilants sur les étapes de retrait de flip-off et sur les répercussions qu'ils pourraient y avoir sur le niveau d'exposition du personnel.

L'intégration de cette robotisation nous fait revenir sur des grands principes qui nécessiteront une communication auprès des équipes et une adaptation des procédures et peut être une **évolution des robots en fonction de nos standards**

français comme l'ajout d'une enceinte étanche accolée à la zone de chargement nous permettant ainsi le retrait des flip-off en toute sécurité.

L'analyse de ce niveau de contamination chimique nous permettra également de **valider le principe de travail par campagne entre des anticorps monoclonaux et des cytotoxiques dans la même enceinte de préparation**. Selon ARXIUM, en cas d'aérosolisation, la distance entre les flacons stockés dans l'enceinte et le produit en préparation est suffisamment importante pour éviter tout risque de contamination. Cependant, il sera nécessaire de travailler exclusivement par campagne et de réaliser par la suite des nettoyages approfondis pour **éviter au maximum le risque de contamination croisée**.

3) Marge de manœuvre pour plus de productivité

Au CHU de Lille, historiquement, la préparation du Rituximab a toujours été réalisée dans les services de soins et n'a pas été reprise faute de personnel pour cette centralisation. Cela représente un nombre de préparations important (supérieur à 5000 préparations par an) et pourrait représenter une économie non négligeable du fait de la réutilisation des reliquats et de sa longue stabilité (180 jours pour le princeps et 28 jours pour le biosimilaire entre 2 et 8°C) une fois reconstitué(37)(38).

Avec la mutualisation des unités de production (GHT), l'activité toujours en hausse des productions de chimiothérapies et par conséquent l'arrivée des robots dans les PUI, de nouvelles études de stabilité pourraient voir le jour ainsi que des adaptations de DM aux robots qui amélioreraient considérablement le processus de robotisation et nous permettraient de produire toujours plus avec le robot.

On pourrait imaginer, dans le futur, que les industriels nous fournissant en DM et en solutés s'adaptent à ce nouveau mode de préparation pour être compatibles sans recours à l'intervention humaine. Cela nous faciliterait la tâche et nous permettrait de gagner en sécurité et en temps.

Une alternative possible pour diminuer notre charge de travail est proposée par le laboratoire SunPharma qui a commercialisé en 2016 des poches prêtes à l'emploi de Gemcitabine. Cependant, la pose d'un perfuseur sous isolateur est

nécessaire puisque la poche est livrée sans tubulure : il n'y a pas de prise en compte de la sécurité lors de l'administration. De plus, la coexistence de 2 modes de production pour une même molécule n'est pas idéale (39). Prochainement, le laboratoire SunPharma s'engage à fournir des poches dotées d'une connexion Luer lock, ce qui coïnciderait avec notre nouveau montage de perfusion et donc faciliterait leur utilisation. Le laboratoire prévoit également de sortir de nouvelles molécules : Irinotécan, Vinorelbine et Vincristine. Cependant, le coût de ces poches reste élevé et il faudra donc étudier plus en détail les dépenses de ce double circuit. Le CHU de Bordeaux a évalué ces poches. Le différentiel de coût s'élève à 2000 € sur 6 mois en faveur de l'utilisation des poches prêtes à l'emploi (40).

L'amélioration du robot avec ajout d'un deuxième bras articulé sera une possibilité dans les 3 ans à venir. Cela engendrera un gain en productivité, néanmoins en cas de manipulation de deux produits différents en simultané nécessitera de vérifier l'absence de contamination croisée.

4) La relation Homme – Machine

La présentation de la RIVA[®] à l'ensemble de l'équipe a été réalisée au démarrage de notre étude de faisabilité afin de percevoir leurs ressentis et surtout leurs craintes. Leurs premières craintes étaient que le robot **leur supprime leur poste et le caractère moins intéressant des tâches supplémentaires chronophages.**

Le nettoyage est un point critique qui a attiré leur attention car semble long et fastidieux et ils n'arrivent pas à se projeter sur cette activité qui leur semble à moins bonne valeur ajoutée que la production pure. La différence avec les autres robots est que l'un d'entre eux : Kiro[®] possède une fonction « autonettoyage » qui permet de gagner un temps considérable et qui permet un nettoyage plus efficace qu'un nettoyage manuel (41). En effet, certaines zones du robot peuvent être difficilement accessibles lors du nettoyage manuel. Le Kiro[®] intègre également des programmes automatiques de surveillance microbiologique à l'aide de Media fill tests. Krämer et al. ont également évalué la contamination microbienne à l'aide de Media-fill test de préparation réalisées par un robot (APOTECACHemo[®]) et un PPH expérimenté : les solutions ont révélé le même niveau de stérilité pour les deux procédures.(42)

En ce qui concerne **la gestion des déchets**, sur la RIVA®, une porte sous la zone de préparation permet d'accéder aux bacs de déchets. La zone est en pression négative avec une aspiration forte. L'air est rejeté directement dans la canalisation de rejet d'air. En ouvrant la porte, il est possible d'accéder aux bacs qui ne sont pas fermés. Il faudra amener le bac à la limite de sortie, poser le couvercle et sortir le bac. Les autres robots, possèdent une gestion des déchets en circuit fermé.

La question d'adapter la ressource RH à l'arrivée du robot se pose. En effet, il est difficile d'anticiper précisément l'activité avec le robot. Différentes expériences avec des automates ont montrées que la théorie ne correspondait pas toujours à la pratique (7). Il n'est donc pas concevable pour nous de supprimer des postes de PPH immédiatement mais de redéployer certains ETP sur d'autres activités à plus haute valeur ajoutée : MTI, activité de nutrition, essais cliniques. Ce redéploiement est à adapter en fonction de la productivité. En revanche sur le long terme, l'économie sur le titre 1 apparait évidente, puisqu'une activité croissante demanderait d'embaucher plus de personnel. Avec l'arrivée de la robotisation, ces nouvelles embauches ne seraient pas nécessaires.

Un concept, la cobotique, semble correspondre totalement à nos attentes et nos objectifs. Celui-ci correspond à la collaboration entre un homme et un robot. La robotique collaborative est une technologie qui utilise la robotique, la mécanique, l'électronique et les sciences cognitives pour assister l'homme dans ses tâches quotidiennes (43). Elle est mise en œuvre comme réponse pratique dans des situations où la robotique n'a pas de justification, alors que l'opérateur humain est indispensable mais confronté à des tâches difficiles ou pénibles, ou répétitives et à très faible valeur ajoutée (44). Ce concept montre bien que le robot n'est pas là pour remplacer l'humain mais pour l'assister, augmenter ces capacités. Les tâches pénibles et dans lesquelles l'humain a peu de valeur ajoutée sont transférés au cobot. La cobotique ouvre de nouvelles perspectives grâce au partage des tâches, à la conception ergonomique des postes de travail et entre ainsi pleinement au centre de la lutte contre la pénibilité et de la lutte contre les TMS.

5) Nos attentes en termes d'évolution des dispositifs de préparation et d'administration

Bien que des études aient été réalisées sur les connexions du dispositif Chemolock®, il sera indispensable de tester ce dispositif avec de la fluorescéine pour mettre en évidence l'étanchéité des connexions. En effet, lors d'une première présentation du dispositif et du montage à certaines IDE afin de recueillir leur avis, leur première inquiétude a été la sécurité du dispositif et leur doute sur la connexion. En effet, la disparition de la tubulure et de l'arbre à chimiothérapie les inquiète puisque selon les BPP (3) chapitre 7.6 : « *Si possible, les préparations contenant des substances dangereuses sont présentées prêtes à l'emploi, c'est-à-dire avec le perfuseur, ou le dispositif d'administration connecté et purgé avec le solvant de dilution afin que le personnel infirmier puisse effectuer l'administration sans risque* ». Un travail de formation et d'information devra être réalisé bien en amont de la mise en place de ce nouveau montage afin de rassurer les équipes.

Le nouveau montage sera utilisé pour toutes les poches, même celles produites manuellement pour éviter la multiplication des pratiques. Préparer plusieurs poches à la suite semble être la solution la plus pratique mais cette étape reste une partie à faible valeur ajoutée pour les PPH comparée à une préparation manuelle.

6) Critères difficilement quantifiables dans l'analyse économique

Lors de l'analyse économique, nous n'avons pas pu prendre en compte plusieurs critères :

- L'impact de l'absentéisme du personnel qui est parfois la conséquence d'une démotivation liée aux tâches répétitives.
- Le coût pour l'hôpital, la pharmacie et pour le système de santé des douleurs musculo-squelettiques, là aussi liés à la pénibilité et la répétitivité des gestes.
- Le coût lié aux pertes identifiées de médicament : en préparation robotisée (lot non adapté à la consommation) comme en préparation manuelle.
- L'impact d'un arrêt du robot en cas de panne.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'accroissement du nombre de préparation et nos difficultés RH nous amène à une impasse et nous fait prendre des risques chaque jour.

Nous avons pu valider la faisabilité technique pour l'installation de ce robot au sein de l'unité actuelle. Néanmoins nous pensons qu'il est possible de mettre en place une telle solution dans notre unité à condition de réaliser au préalable quelques ajustements comme la montée en charge de la standardisation des doses, le travail avec les équipes médicales et paramédicales pour coordonner les activités de soins et de préparation pour trouver une organisation adaptée, une bonne information de l'équipe pharmaceutique pour insister sur le principe de la cobotique ou collaboration et non de la robotique ou remplacement. Il nous reste désormais à valider ce projet par la direction afin d'obtenir les financements nécessaires.

Si ce projet aboutit, nous pourrions vérifier par la mise en place d'indicateurs nos objectifs en termes de productivité, de retour sur investissement et d'impact sur l'amélioration du circuit patient.

La chimiothérapie n'offre pas le terrain idéal pour la mise en place d'une robotisation de par ses nombreuses DCI, ses doses encore très individualisées et des contenants parfois incompatibles avec les solutions robotisées. Ces facteurs font que très souvent la productivité reste faible et le recours à l'homme reste important pour des étapes de chargement, de déchargement, de connexion des DM de perfusion et ou de préparation et tout cela pour un investissement important. Dans l'hypothèse d'une vérification de ce que nous avons avancé dans le cadre de cette étude de faisabilité, nous aurons moins de difficulté à prouver son intérêt dans une autre activité comme la centralisation des biothérapies ou les CIVAS (Centralised IntraVenous Additive Service). Ceci nous permettrait également de dimensionner autrement le plateau de pharmacotechnie de la nouvelle pharmacie prévue pour 2023 en insérant dans le projet une solution automatisée pour plusieurs activités.

Bibliographie

1. L'état de santé de la population en France - RAPPORT 2017. 2019 mai p. 14/436.
2. 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. [Internet]. 2019 [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000631121>
3. ANSM. Bonnes pratiques de préparation. 2007.
4. Définition robot et automate - Larousse 2019 [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/robot/69647>
5. Fresenius Kabi. Brochure Pharmahelp.
6. Grimaux J. Étude de faisabilité de la mise en place d'automates pour la préparation des chimiothérapies au sein des unités de reconstitution des cytotoxiques de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM). Faculté de pharmacie Marseille; 2017.
7. Bay M, Chasseuil E, Dupuis A, Princet I. Apports de l'automatisation de la préparations des médicaments anticancéreux [Internet]. GERPAC. [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/apports-de-l-automatisation-de-la-preparation-des-medicaments-anticancereux>
8. Nurgat Z, Faris D, Mominah M, Vibar A, Al-Jazairi A, Ewing S, et al. A three-year study of a first-generation chemotherapy-compounding robot. Am J Health Syst Pharm. 15 juin 2015;72(12):1036- 45.
9. Grifols. Brochure Kiro.
10. Loccioni. Brochure APOTECACHemo.
11. Equashield. Brochure Equashield Pro.
12. ARxIUM. Brochure RIVA.
13. Reisz F, Gairard-Dory A, Fonmartin K, Bourbon J. Prévention des troubles musculo squelettiques en pharmacotechnie [Internet]. GERPAC. 2016 [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/prevention-des-troubles-musculo-squelettiques-en-pharmacotechnie>
14. Coutarel F. La prévention des troubles musculo-squelettiques en conception : quelles marges de manoeuvre pour le déploiement de l'activité ? [Internet]. Bordeaux; 2004 [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00821248>
15. Comprendre les troubles musculosquelettiques [Internet]. AMELI. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/tms/comprendre-troubles-musculosquelettiques>.
16. Villain A, Feutry F, Bogart E, Villain J, Sakji I, Marliot G. Préparations des chimiothérapies à base de 5FU par l'utilisation de pompes peristaltiques impacte sur le

- risque de survenue de troubles musculo-squelettiques et le temps de préparation [Internet]. GERPAC. 2018 [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/preparations-des-chimiotherapies-a-base-de-5fu-par-l-utilisation-de-pompes-peristaltiques-impacte-sur-le-risque-de-survenue-de-troubles-musculo-squelettiques-et-le-temps-de-preparation>
17. Pacheco Ramos M de la P. Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos. *Farm Hosp.* 1 mai 2015;(0):137- 46.
 18. Pugliese S, Nigri N, Moriconi L, D'Arpino A. PP-047 Automated intravenous chemotherapy workflow: the added benefit to reduce potential medication errors. In: Production and preparation [Internet]. British Medical Journal Publishing Group; 2017 [cité 27 mai 2019]. p. A222.1-A222. Disponible sur: <http://ejhp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ejhp-2017-000640.494>
 19. GIORGETTI S, Morichetta A, Scoccia L, Meo M de, Minnucci A, Paolucci D, et al. The advantage of automation in the preparation of chemotherapy drugs for the interception of errors. *Eur J Hosp Pharm.* 1 mars 2018;25(Suppl 1):A32.
 20. Iwamoto T, Morikawa T, Hioki M, Sudo H, Paolucci D, Okuda M. Performance evaluation of the compounding robot, APOTECaChemo, for injectable anticancer drugs in a Japanese hospital. *J Pharm Health Care Sci.* 2017;3:12.
 21. Seger AC, Churchill WW, Keohane CA, Belisle CD, Wong ST, Sylvester KW, et al. Impact of robotic antineoplastic preparation on safety, workflow, and costs. *J Oncol Pract.* nov 2012;8(6):344- 9, 1 p following 349.
 22. Masini C, Nanni O, Antaridi S, Gallegati D, Marri M, Paolucci D, et al. Automated preparation of chemotherapy: quality improvement and economic sustainability. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 avr 2014;71(7):579- 85.
 23. Goiffon E, Bayle R, Chevrier R. Automatisation de la préparation des chimiothérapies à doses standardisées : enquête de satisfaction à propos de deux automates de préparation [Internet]. GERPAC. 2017 [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/automatisation-de-la-preparation-des-chimiotherapies-a-doses-standardisees-enquete-de-satisfaction-a-propos-de-deux-automates-de-preparation>
 24. Moine M, Menard C, Sankhare D, Ventroux G. Préparation manuelle ou semi-automatique de petits lots : quelle est la préférence du préparateur ? [Internet]. GERPAC. 2015 [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/spip.php?article1222>
 25. Pichon F, Oubaida R, Derai L, Chancelade V, Dieng S, Ahalli A, et al. Point de vue du préparateur/technicien à l'utilisation des robots pour la préparation des cytotoxiques [Internet]. GERPAC. [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/point-de-vue-du-preparateur-technicien-a-l-utilisation-des-robots-pour-la-preparation-des-cytotoxiques>
 26. Pouliquen A-L, Escalup L, Jourdan N, Cottu P, Faure P, Madelaine-Chambrin I. Dose standardisation of anticancer drugs. *Int J Clin Pharm.* avr 2011;33(2):221- 8.
 27. Yaniv AW, Orsborn A, Bonkowski JJ, Chew L, Krämer I, Calabrese S, et al. Robotic i.v. medication compounding: Recommendations from the international community of APOTECaChemo users. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 janv 2017;74(1):e40- 6.

28. MASSON F, HENRY C, NOIREZ V, RONDELOT G. Tests comparatifs de 7 dispositifs de transfert en système clos. Poster Europharmat présenté à; 2017 oct; Saint-Malo.
29. Davis J, McLauchlan R, Connor TH. Exposure to hazardous drugs in Healthcare: An issue that will not go away. *J Oncol Pharm Pract.* mars 2011;17(1):9- 13.
30. Desmaris R, Tran L, Chenailler C, Lemare F, Laforgue P, Gaudin A. Coût d'une préparation d'anticancéreux injectable. *Gestions hospitalières.* mai 2018;(Numéro 576):321- 6.
31. Recommandation sfpo - Adaptation des ressources V1 [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/travaux-publications-sfpo/>
32. Courtin J. Etude de faisabilité des préparations hospitalières injectables de 5-fluorouracile au centre hospitalier régional et universitaire de Lille : validation de l'essai de stérilité selon la méthode classique de la pharmacopée européenne et évaluation d'une méthode alternative. Lille; 2017.
33. Jobard M, Brandely-Piat M-L, Chast F, Batista R. Qualification of a chemotherapy-compounding robot. *J Oncol Pharm Pract.* 18 avr 2019;107815521984332.
34. Sessink PJM, Leclercq GM, Wouters D-M, Halbardier L, Hammad C, Kassoul N. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* avr 2015;21(2):118- 27.
35. Krämer I, Federici M, Schierl R. Environmental and Product Contamination during the Preparation of Antineoplastic Drugs with Robotic Systems. *Pharm Technol Hosp Pharm.* 28 août 2018;3(3):153- 64.
36. Federici M, Raffaelli J, Paolucci D, Schierl R, Krämer I. Efficacy of four cleaning solutions for the decontamination of selected cytotoxic drugs on the different surfaces of an automated compounding system. *J Occup Environ Hyg.* 2 janv 2019;16(1):6- 15.
37. Paul M, Vieillard V, Jaccoulet E, Astier A. Long-term stability of diluted solutions of the monoclonal antibody rituximab. *Int J Pharm.* oct 2012;436(1- 2):282- 90.
38. Vieillard V, Paul M, Ibrahim T, Astier A. Extended stability of the rituximab biosimilar CT-P10 in its opened vials and after dilution and storage in polyolefin bags. *Ann Pharm Fr.* nov 2017;75(6):420- 35.
39. Herbin G, Delbary E, Join S, Brunet G, Kiep E, Pobel C. Place des poches prêtes à l'emploi de Gemcitabine dans une unité de préparation des anticancéreux pratiquant le "dose banding ". GERPAC. 2017.
40. Gigan M, Berroneau A, Crauste-Manciet S. Bilan de 6 mois d'utilisation des poches industrielles de Gemcitabine à doses standards. *Hopipharm.* 2019.
41. Tames MJ, Cajaraville Ordonana G, Goldberg L. The validation of an automated self-cleaning process in a new robot for the preparation of cytotoxic drugs. [Internet]. GERPAC. 2014 [cité 1 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/the-validation-of-an-automated-self-cleaning-process-in-a-new-robot-for-the-preparation-of-cytotoxic-drugs>

42. Krämer I, Federici M, Kaiser V, Thiesen J. Media-fill simulation tests in manual and robotic aseptic preparation of injection solutions in syringes. *J Oncol Pharm Pract.* avr 2016;22(2):195- 204.
43. Cobotique [Internet]. [cité 9 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.mbs.fr/cobotique.html>
44. Claverie B, Blanc BL, Fouillat P. La cobotique: La robotique soumise. *Commun Organ.* 1 déc 2013;(44):203- 14.

Annexes



Un semi automate se présente sous forme de pompe de remplissage qui permet d'apporter une aide pour la préparation des chimiothérapies.

Un robot est un outil qui permet de réaliser les préparations de façon plus autonome.

Partie A: Description du centre

A1. Nature du centre

CHU

CH Général

Clinique

Centre de lutte contre le cancer

Autre

Autre

A2. Nombre de préparations par an

< 5000

5000 - 15000

15000 - 20000

20000 - 50000

> 50000

A3. Pratiquez-vous la standardisation des doses ?

Oui

Non

A4. Standardisation de doses, si oui : quel pourcentage ?

Partie B: Description de l'automate

B1. Votre automate est-il un semi automate ou un robot ?

Semi automate

Robot



D2. Vos préparations sont préparées dans des poches :

Vides

Classiques (de 50 ml à 1L)

Autre

Autre

D3. Préparez-vous des seringues ?

1 ml

3 ml

5 ml

10 ml

20 ml

50 ml

Autre

Autre

D4. Préparez-vous des diffuseurs ?

Oui

Non

D5. Combien de préparations effectuez-vous par jour avec le robot ?

Partie E: Dispositifs médicaux associés

E1. Utilisez-vous des DM captifs de votre robot ?

Oui

Non

E2. DM captifs : Si oui lesquels ?



B2. Quel est votre robot ou semi automate ?

B3. Depuis quand le robot/semi automate est-il installé ?

Partie C: Description de la ZAC

C1. Quelle est la classe du lieu d'installation du robot/semi automate ? Si Classe A précisez si dans un isolateur ou dans une hotte

Classe A

Classe B

Classe C

Classe D

Autre

Autre

C2. Le robot est-il implanté dans la même zone que la préparation manuelle des chimiothérapies ?

Oui

Non

Partie D: Description des préparations

D1. Quelles sont les molécules que vous préparez à l'aide du robot ?



E3. Vos poches sont-elles tubulées avant d'être rentrées dans le robot ?

Oui

Non

E4. Vos seringues de préparation sont-elles prémontées avec des aiguilles au préalable ?

Oui

Non

Partie F: Ressources humaines

F1. Combien d'ETP PPH consacrez-vous à la robotisation ?

F2. Combien d'ETP Pharmacien consacrez-vous à la robotisation ?

F3. Combien d'ETP Agent consacrez-vous à la robotisation ?

Partie G: Autre

G1. Comment se déroule la gestion des déchets ?

G2. L'étiquetage est-il manuel ou automatisé ?

Manuel

Automatisé

Autre

Autre

5-FLUOROURACILE perfusion courte

Mise en place : Novembre 2017– Couvre 93% des préparations de 5-Fluorouracile

Doses Standards préparées	Dose Minimale	Dose Maximale
450 mg	430 mg	475 mg
500 mg	476 mg	525 mg
550 mg	526 mg	575 mg
600 mg	576 mg	625 mg
650 mg	626 mg	675 mg
700 mg	676 mg	725 mg
750 mg	726 mg	775 mg
800 mg	776 mg	840 mg

5-FLUOROURACILE perfusion longue

Mise en place : Novembre 2017– Couvre 92% des préparations de 5-Fluorouracile

Doses Standards préparées	Dose Minimum	Dose Maximum
3200 mg	3040 mg	3400 mg
3600 mg	3401 mg	3800 mg
4000 mg	3801 mg	4200 mg
4400 mg	4201 mg	4600 mg
4800 mg	4601 mg	5040 mg

Annexe 2 : Doses standards 5-Fluoro-uracile au CHU de Lille

BORTEZOMIB SOUS-CUTANEE

Mise en place : Avril 2016 – Couvre 97% des préparations de bortézomib

Doses Standards préparées	Dose Minimale	Dose Maximale
2 mg	1.9 mg	2.1 mg
2.2 mg	2.11 mg	2.3 mg
2.4 mg	2.31 mg	2.5 mg
2.6 mg	2.51 mg	2.73 mg

Annexe 3 : Doses standards Bortézomib au CHU de Lille

GEMCITABINE

Mise en place : Janvier 2019– Couvre 85% des préparations de gemcitabine

Doses Standards préparées	Dose Minimale	Dose Maximale
1520 mg	1450 mg	1600 mg
1680 mg	1601 mg	1750 mg
1840 mg	1751 mg	1900 mg
2000 mg	1901 mg	2050 mg
2160 mg	2051 mg	2250 mg

Annexe 4 : Doses standards Gemcitabine au CHU de Lille

IRINOTECAN

Mise en place : Novembre 2018– Couvre 86.5% des préparations d'irinotecan

Doses Standards préparées	Dose Minimale	Dose Maximale
130 mg	125 mg	135 mg
140 mg	136 mg	145 mg
150 mg	146 mg	155 mg
160 mg	156 mg	165 mg
170 mg	166 mg	180 mg

Annexe 5 : Doses standards Irinotecan au CHU de Lille

OXALIPLATINE

Mise en place : Novembre 2018– Couvre 70% des préparations d'oxaliplatine

Doses Standards préparées	Dose Minimale	Dose Maximale
240 mg	228 mg	254 mg
270 mg	255 mg	284 mg
300 mg	285 mg	314 mg
330 mg	315 mg	346 mg
360 mg	347 mg	378 mg

Annexe 6 : Doses standards Oxaliplatine au CHU de Lille

PACLITAXEL

Mise en place : Janvier 2019– Couvre 77.5% des préparations de paclitaxel

Doses Standards préparées	Dose Minimale	Dose Maximale
108 mg	103 mg	115.2 mg
120 mg	115.3 mg	124.8 mg
132 mg	124.9 mg	138 mg
144 mg	138.1 mg	150 mg
156 mg	150.1 mg	162 mg
168 mg	162.1 mg	175.2 mg
180 mg	175.3 mg	184.8 mg
192 mg	184.9 mg	199.8 mg

Annexe 7 : Doses standards Paclitaxel au CHU de Lille

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

Annexe 8 : Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité (BPP 2007).

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

Annexe 9 : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère Contrôlée (BPP 2007).



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ... LEVENBRUCK Chloé ... INE :

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 05 05 2019 à 15 h 00 Amphithéâtre ou salle : ... Curie ...

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : ... VASSEUR ...

Prénom : ... Michèle ...

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/05/2019

Signature :

Avis du président du jury

Nom : ... DRU ...

Prénom : ... Lucy ...

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 4/06/2019

Signature :

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

 Le Doyen
B. DECAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2018/2019

Nom : Levenbruck

Prénom : Chloé

Titre du mémoire / thèse :

Etude de faisabilité pour la robotisation des préparations de chimiothérapies au sein de l'unité de préparation centralisée des cytotoxiques du CHU de Lille

Mots-clés :

Robotisation, chimiothérapies, préparations, dispositifs médicaux, doses standards, coût de production

Résumé :

Introduction : La situation financière des établissements de santé et le manque de personnel nous amène à réfléchir à de nouvelles alternatives dans le but de sécuriser la prise en charge des patients et de maintenir une productivité nécessaire pour une activité toujours plus importante.

L'automatisation est un moyen qui tend à se développer en pharmacotechnie et que nous avons décidé d'étudier pour notre unité de production réalisant à ce jour plus de 45000 préparations/an et avec une augmentation d'environ 6% par an.

L'objectif de ce travail est d'évaluer une solution robotisée pour la préparation des chimiothérapies anticancéreuses au CHU de Lille.

Matériel et méthode : Ce travail consiste à envisager l'intégration du robot RIVA® (société ARxIUM) dans notre unité de production et d'aborder l'ensemble les différents aspects en termes de productivité, de faisabilité technique d'installation, de faisabilité organisationnelle, de faisabilité économique. L'objectif étant d'atteindre un taux d'automatisation de 60% en 3 ans.

Résultats : Plusieurs hypothèses d'installation ont été proposées. Un nouveau montage d'administration des chimiothérapies a été étudié. L'automatisation permet de réduire les coûts de préparation d'environ de 15% par an par rapport à une préparation manuelle.

Conclusion : Nous avons pu valider la faisabilité technique pour l'installation de ce robot au sein de l'unité actuelle. Néanmoins nous pensons qu'il est possible de mettre en place une telle solution dans notre unité à condition de réaliser au préalable quelques ajustements comme la montée en charge de la standardisation des doses, le travail avec les équipes médicales et paramédicales pour coordonner les activités de soins et de préparation, une bonne information de l'équipe pharmaceutique pour insister sur le principe de la cobotique ou collaboration et non de la robotique ou remplacement.

Membres du jury :

Président : Odou Pascal, Professeur, CHU de Lille, Faculté de pharmacie Lille

Assesseur(s) : Vasseur Michèle, Docteur en pharmacie, CHU de Lille
Escalup Laurence, Docteur en pharmacie, Institut Curie Paris
Aurélien Terrier-Lenglet, Maître de conférences, CHU Amiens