

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le Jeudi 06 Octobre 2022
Par Mme BALTORA Marion

INTEGRATION DE LA ROBOTIQUE DANS LE PROCESSUS
DE PRODUCTION DES CHIMIOETHERAPIES : APPORTS ET
CONTRAINTES

Membres du jury :

Président :

M. le Professeur Nicolas SIMON

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie, Centre Hospitalier
Universitaire de Lille

Directeur de thèse :

M. le Docteur Alexandre VILLAIN

Pharmacien - Praticien spécialiste des CLCC, Centre Oscar Lambret, Lille

Assesseurs :

M. le Professeur Jean-Louis CAZIN

Professeur des Universités – Praticien spécialiste des CLCC et Directeur du Centre de
Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie, Faculté de pharmacie de Lille-Centre
Oscar Lambret-Lille

M. le Docteur Basile DECTOT

Pharmacien, Praticien hospitalier – Centre Hospitalier de Dunkerque

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Remerciements

A mon jury de thèse,

Monsieur le Professeur Nicolas SIMON,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de ma plus grande reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean-Louis CAZIN,

Pour avoir accepté de juger mon travail. Soyez assuré de toute mon estime.

Monsieur le Docteur Basile DECTOT,

Merci de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

Au Docteur Alexandre Villain, mon Directeur de thèse,

Merci pour ton aide à la réalisation de ce travail et ta disponibilité. J'espère rester un bon souvenir en tant que première thèse que tu auras dirigée.

Au Centre Oscar Lambret,

A Ilyes Sakji, merci pour ce semestre, ta pédagogie, et merci pour ton aide pour cette thèse.

A Marie, merci pour ta bonne humeur quotidienne et ce semestre en CPC.

A toute l'équipe du COL, pour ces bons moments et ces nombreux appels par vitre interposée.

A toutes les équipes avec qui j'ai eu plaisir à apprendre et travailler.

A ma famille,

Maman, Papa, les mots me manquent pour exprimer mon amour pour vous. Je suis tellement reconnaissante pour ce quatuor inébranlable que nous formons. Merci pour votre soutien sans faille. Merci pour tout.

Elise, il est compliqué de poser des mots sur notre relation tant elle est forte. Tu es la meilleure sœur, amie, partenaire de TP (ou presque), co-interne, et bientôt collègue Docteur dont on puisse rêver. Chaque moment passé avec toi est si précieux. Je t'aime.

A vous, Papy et Mamie Rosset, merci pour tous ces moments incroyables, aussi bien dans la capitale qu'à la montagne. Vous nous avez appris le sens de la famille, et je pense que vous pouvez être fiers de l'amour qui se dégage de la nôtre.

Aux Reginaburgiens, pour tous ces moments incroyables en famille, à Paris, dans le sud ou à Fontenay. Pour tous ces fous rires, et tout cet amour. J'ai beaucoup de chance de vous avoir.

Mamie Balto, j'espère que tu vois tes petits soleils briller de là-haut. Tu resteras pour toujours mon modèle de gentillesse, de bravoure, de patience, de sérénité et surtout d'amour.

Lucas, tu es la plus belle chose qui me soit arrivée à Lille. Merci pour ton soutien, ta bienveillance, ta patience (surtout ta patience), ton humour (lourd parfois). J'ai beaucoup de chance de t'avoir à mes côtés.

A mes amis,

Mathilde, tu représentes ce qu'est la réelle amitié pour moi. 22 ans plus tard, rien n'a changé, tu es comme une sœur.

A cette joyeuse bande d'internes, Lilise, Dredre, Fefe, Camcam, Cece, Alf, Val, Toitoin, Baba, Flore, Ali et Adri, vous avez fait de ces 3 ans d'internat un réel bonheur. Je n'ai jamais autant rigolé qu'avec vous, mais vous avez également toujours été présents quand c'était plus compliqué. A tous nos moments passés ensemble, et à tous ceux qui restent à venir.

A tous mes précieux amis Amiénois, Guigui, Florine, Loréna, Medmed, Mirna, Maissa, Jeo, Alexis, Delph, Léa et tous les autres. Je sais à quel point j'ai de la chance d'avoir pu grandir à vos côtés. Merci pour tout.

A toutes ces belles rencontres de l'internat, Paulo, Patou, Lucile, Daniel, Laulau, Caro, Maxstane, Dodo, Myriam, et tellement d'autres. J'ai appréhendé mon arrivée sur Lille pendant des mois, et finalement, toutes vos présences m'ont fait m'y sentir chez moi. Ces années d'internat passent bien trop vite avec vous tous à mes côtés.

Et à tous ceux qui de près ou de loin égayent ma vie.

Table des matières

Liste des figures	17
Liste des tableaux	17
Liste des abréviations	18
Introduction	19
I. Contexte	21
1. Le Centre Oscar Lambret	21
a. Locaux.....	21
b. Equipements	23
c. Personnel	24
d. Organisation.....	25
e. Contrôles et maintenance	28
2. Etat des lieux de la robotisation en chimiothérapies.....	29
a. Définitions	29
b. Apports et contraintes du procédé robotisé.....	29
c. Inventaire des robots disponibles.....	46
d. Etat des lieux en France.....	49
II. Intégration du robot au sein de l'unité de production du COL	51
1. Choix du robot	51
2. Mise en place du robot	53
a. Installation du robot.....	53
b. Qualification du robot	56
c. Qualification du personnel.....	59
3. Intégration du robot dans la routine du circuit des chimiothérapies	60
a. Equipements	60
b. Production	60
c. Personnel	61
d. Nettoyage et maintenance du robot	61

e. Consommables	62
f. Attentes économiques	63
Discussion	65
Conclusion	69
Bibliographie.....	70

Liste des figures

Figure 1 : Plan des locaux de pharmacotechnie du COL.....	23
Figure 2 : Etapes durant lesquelles le logiciel Chimio intervient	24
Figure 3 : Balance Cytocontrol v1	27
Figure 4 : Description des systèmes de contrôles du COL	28
Figure 5 : Robot APOTECAchemo	52
Figure 6 : Plan de la ZAC après intégration du robot.....	54
Figure 7 : Onglet interface pour l'envoi de la demande de préparation au robot	55
Figure 8 : Points de prélèvements des contrôles microbiologiques	58
Figure 9 : Organisation de la maintenance du robot	62
Figure 10 : Matrice SWOT de l'intégration d'un robot au COL	67
Figure 11 : Les étapes de construction d'un plan d'action	68

Liste des tableaux

Tableau 1 : Contamination environnementale avec un procédé robotisé	37
Tableau 2 : Contamination microbiologique avec un procédé robotisé.....	39
Tableau 3 : Récapitulatif des apports et contraintes du procédé robotisé.....	46
Tableau 4 : Comparaison des différents robots commercialisés.....	48
Tableau 5 : Etat des lieux des robots en France.....	49
Tableau 6 : Planning prévisionnel de qualification du robot	57
Tableau 7 : Planning prévisionnel de formation du personnel de la pharmacie	59

Liste des abréviations

5-FU : 5-Fluorouracile

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

COL : Centre Oscar Lambret

CH : Centre Hospitalier

CHIP : Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CPC : Centrale de Préparation des Chimiothérapies

CTA : Centrale de Traitement d'Air

GC-MS : Chromatographie Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse

HDJ : Hospitalisation De Jour

HFAL : Hôte à flux d'air laminaire

HPLC-MS : Chromatographie en Phase Liquide Couplée à la Spectrométrie de Masse

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health

OSHA : Occupational Safety and Health Administration

QC : Qualification de conception

QI : Qualification d'installation

QO : Qualification opérationnelle

QP : Qualification de performance

SAP : Seringues auto pulsées

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

TMS : Troubles Musculo-squelettiques

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Introduction

En 2020, en France, 347400 personnes ont reçu un traitement par chimiothérapie, représentant plus de 3 millions d'hospitalisations (1). Entre 2010 et 2018 le nombre de nouveaux cas de cancers a augmenté de 6000 chez l'homme et de 23000 chez la femme (2).

Cette augmentation conduit en parallèle à l'augmentation du nombre de chimiothérapies à produire. C'est le cas notamment au centre Oscar Lambret (COL), où une augmentation de 19% du nombre de préparations a été constatée en 6 ans, avec 32805 préparations réalisées en 2015 contre 39163 en 2021.

Cette augmentation de production engendre certaines problématiques, aussi bien pour le patient, avec une augmentation du temps d'attente, mais également pour le personnel, avec un accroissement des troubles musculo-squelettiques (TMS), une augmentation du stress au travail, et un risque de contamination chimique plus important, ces risques étant proportionnels à la production (3). De plus, l'étape de préparation des chimiothérapies est reconnue comme l'une des étapes les plus à risque du circuit (4).

Les recommandations de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) précisent qu'en fonctionnement optimal, le délai d'attente d'un patient après le feu vert médical ne devrait pas dépasser une heure, incluant donc les temps de validation, de préparation et de libération pharmaceutique, ainsi que le temps de transport vers les unités de soin (5).

Aussi, la préparation de chimiothérapies doit répondre aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) (6), et est ainsi soumise à des contraintes, notamment en termes de stérilité, de contamination chimique, microbiologique et particulaire.

Dans ce contexte, le respect de ces contraintes, et la parfaite sécurité du patient doivent demeurer optimum alors même que l'effectif humain reste inchangé.

Afin de répondre à ces nouvelles problématiques, une orientation vers d'autres procédés de préparation paraît être une solution.

En parallèle, l'offre en robotisation pharmaceutique se développe en pharmacotechnie et pourrait être une réponse concrète à ces problèmes.

Cependant, la robotisation présente également des difficultés et sa mise en place peut présenter certaines limites comparée au procédé manuel. Elle doit pouvoir s'intégrer à l'établissement, et répondre aux difficultés relatives aux préparations d'anticancéreux. Si l'acquisition d'un robot est envisagée, son intégration est alors indispensable à étudier, en prenant en compte tous les facteurs relatifs à l'établissement : techniques, organisationnels, humains, économiques, ou encore réglementaires.

L'objectif de ce travail est de déterminer les apports et les contraintes de l'intégration d'un robot au sein d'un processus de production des chimiothérapies, dans le but de l'optimiser. Pour cela, une analyse préalable de l'unité dans laquelle le robot sera intégré est nécessaire.

La première partie de ce travail établit un état des lieux de l'unité de production du COL, suivie d'une analyse de la littérature sur la robotisation en pharmacotechnie.

La seconde partie s'attache à décrire l'intégration d'un robot ainsi que certaines contraintes nécessaires à connaître et à prendre en compte pour une mise en place optimisée de ce nouveau matériel au sein de notre unité de préparation.

I. Contexte

1. Le Centre Oscar Lambret

Afin de définir les meilleures conditions d'intégration du robot au sein de notre unité de préparation, il est nécessaire de prendre en compte le fonctionnement et les flux actuels de l'unité, la disposition des locaux et les méthodes de travail du personnel.

En moyenne, 39000 préparations sont réalisées chaque année au sein de la centrale de préparation des chimiothérapies du COL.

Les chimiothérapies sont réalisées pour le service d'hospitalisation de jour adultes (HDJ) qui représente 80 à 100 patients par jour, les services d'hospitalisation de jour et continue pédiatriques, les services d'hospitalisation continue adultes, le service de recherche clinique et les services de chirurgie.

Les préparations sont destinées aux traitements oncologiques (hors cancers hématologiques).

Le conditionnement final des préparations varie selon différents critères. Il s'agit de poches, de seringues, de diffuseurs (permettant une administration à domicile), de préparations pour administration par seringues auto pulsées (SAP), de seringues pour administrations intratéchales ou encore des préparations pour Chimio-Hyperthermie Intra-Péritonéale (CHIP).

a. Locaux

Les locaux de la ZAC sont aménagés de manière à prévenir toute contamination microbiologique ou particulaire des préparations. Ils requièrent donc des contrôles permettant de répondre aux BPP.

Tous les accès aux locaux sont conditionnés par un badge nominatif. Seules les personnes formées et autorisées peuvent y entrer.

Les flux de personnel, de matériel entrant, de produits sortants et de déchets sont différenciés physiquement.

Ainsi on peut distinguer 4 flux au sein de la ZAC :

- **Un flux d'entrée des matières premières** composé d'une salle de décartonnage et déconditionnement, ainsi que d'une salle de stockage des flacons et des dispositifs médicaux. Cette salle est en dépression par rapport à l'environnement. La salle de stockage communique avec la ZAC grâce à deux SAS. Une pré-décontamination au peroxyde d'hydrogène est effectuée lors du transfert vers la zone blanche.

- **Un flux d'entrée du personnel** composé de deux vestiaires distincts (hommes et femmes) desservant un SAS commun qui permet l'entrée au sein de la ZAC. Un marquage au sol délimitant 3 zones (noire/grise/blanche) guide les opérateurs dans le processus d'habillage avant l'entrée en zone de préparation. Les vestiaires sont en surpression (+10 à 15 Pa) par rapport à l'environnement extérieur.

Les règles d'habillage de la classe C sont définies par les BPP et sont les suivantes :
« Les cheveux et le cas échéant, la barbe et la moustache sont couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que de chaussures ou couvre-chaussures adaptés sont à porter. Le tissu ne libère virtuellement pas de fibres ou de particules » (6).

Le SAS commun est en surpression par rapport aux vestiaires (30 Pa), mais également par rapport à la zone de préparation. Il permet le confinement de la contamination chimique à l'intérieur de la zone, mais empêche également la contamination microbiologique en évitant aux contaminants extérieurs d'entrer.

La zone de préparation est une zone classée C, comprenant 5 isolateurs classés A. Cette salle est en dépression (-15 Pa) et les isolateurs également (-30 Pa). Les isolateurs en dépression par rapport à l'environnement permettent le confinement des contaminations chimiques en leur sein.

- **Un flux de sortie des préparations terminées** : une fois terminées, les préparations sont transférées de la zone blanche vers une salle extérieure à la ZAC via deux SAS en surpression. Cette salle est réservée à la validation pharmaceutique et à la libération des préparations de chimiothérapies.

Une fois la libération pharmaceutique réalisée, les préparations sont envoyées aux différents services via un système pneumatique.

- **Un flux pour les déchets** : la ZAC est reliée par un SAS en surpression à une pièce exclusivement réservée aux déchets.

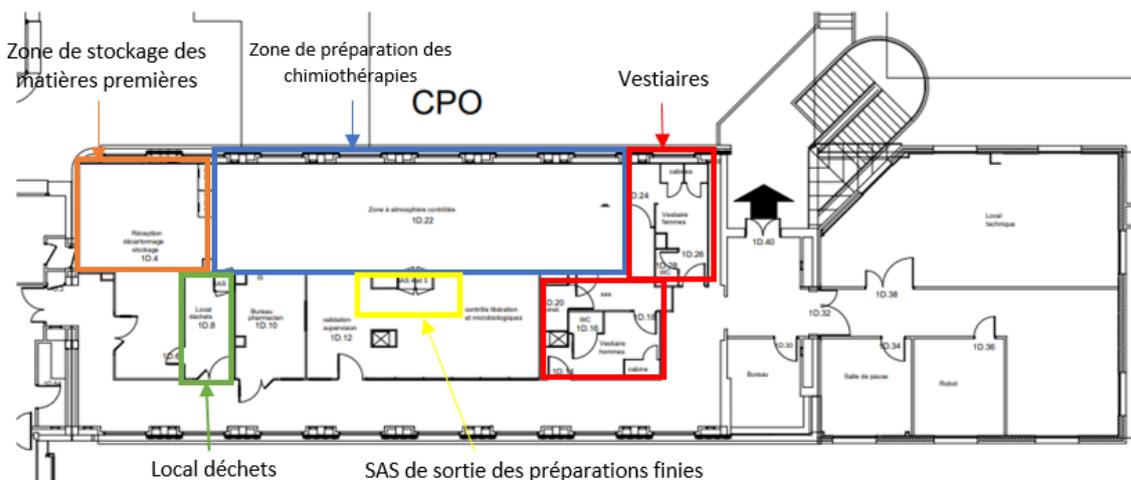


Figure 1 : Plan des locaux de pharmacotechnie du COL

Le renouvellement d'air de la ZAC est un renouvellement tout air neuf, c'est-à-dire que l'air sortant n'est pas recyclé au sein de la Centrale de Traitement d'Air (CTA).

b. Equipements

Au sein de cette zone, les équipements et logiciels utilisés sont les suivants :

Isolateurs

La ZAC est composée de 5 isolateurs monopostes de la marque Eurobioconcept®. Quatre isolateurs sont réservés à la préparation des cytotoxiques, et 1 à celle des anticorps.

Ils sont placés en dépression par rapport à l'environnement de la ZAC, afin de protéger le personnel des effets toxiques des molécules manipulées. Les isolateurs sont en classe A selon les BPP.

La décontamination de ces isolateurs est réalisée par peroxyde d'hydrogène et dure 24 minutes. Quatre paniers de préparations peuvent être décontaminés à chaque cycle. Chaque cycle comprend 3 phases : phase d'injection, temps de contact et aération.

Un système de tubing permet la sortie des préparations sans rompre la stérilité des isolateurs.

Dispositifs médicaux

Les dispositifs médicaux utilisés pour la préparation des chimiothérapies sont des dispositifs sans aiguille afin d'assurer la sécurité des préparateurs en évitant les blessures par piqûres. Ces dispositifs sécurisés sont d'autant plus importants que la piqûre expose directement le personnel au produit cytotoxique. Ces dispositifs sécurisés permettent également la réduction de l'aérosolisation, et donc de la contamination environnementale.

En revanche, ces dispositifs sont plus onéreux que les aiguilles classiques.

Logiciel CHIMIO®

Le logiciel d'aide à la prescription et à la préparation des chimiothérapies est le logiciel Chimio®. Il est au centre de notre circuit, et intervient à toutes les étapes de production représentées sur le schéma suivant (Figure 2)

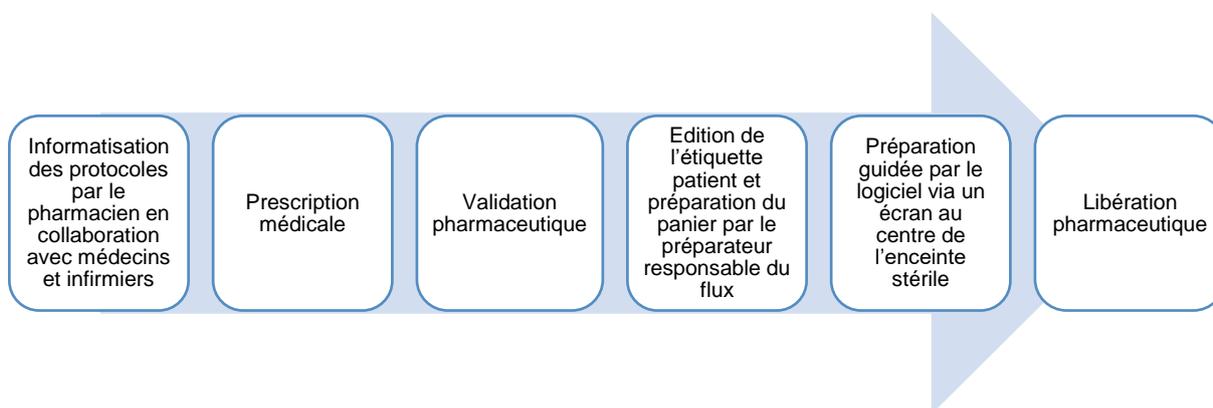


Figure 2 :Etapes durant lesquelles le logiciel Chimio intervient

Ainsi, notre circuit est entièrement dématérialisé, de la prescription à la libération.

c. Personnel

En conditions optimales, 7 préparateurs en pharmacie sont présents au sein de la zone de préparation : 5 postés sur un isolateur, et 2 dit « au flux » (gérant les préparations de paniers, le lancement des campagnes de stérilisations...).

Un agent est chargé du déconditionnement des DM et flacons, des entrées en stock, des inventaires ou encore des transferts de stocks vers la zone.

La validation pharmaceutique est assurée par un pharmacien et un interne en pharmacie. La libération pharmaceutique et l'envoi des préparations sont réalisés soit par un pharmacien soit par un interne.

Ces effectifs sont néanmoins amenés à être régulièrement modifiés en raison du manque de personnel pouvant être engendré par des congés et/ou des arrêts maladies par exemple.

Ainsi, la fluctuation du personnel nous amène à réfléchir à des solutions de production qui nécessiteraient moins d'intervention humaine, et qui seraient donc moins impactées par ces manques d'effectifs.

d. Organisation

En terme d'organisation, le circuit du COL est organisé afin d'optimiser le temps d'attente des patients, tout en assurant la qualité des préparations réalisées. Pour cela, certaines spécificités et systèmes de contrôles ont été mises en place.

Les prescriptions anticipées

L'hôpital de jour du COL accueille chaque jour jusque 100 patients, il est donc indispensable d'anticiper certaines préparations.

L'anticipation des prescriptions vise à minimiser le temps d'attente des patients. Elle permet également une optimisation de l'organisation de la production.

Cette anticipation n'est réalisable que pour une liste prédéfinie de molécules (67% des molécules produites au COL). Cette liste prend en compte la stabilité des molécules diluées, la fréquence de prescription mais également leur coût afin de minimiser les pertes financières en cas d'annulation.

Cette liste a été diffusée aux services de soin afin d'optimiser la gestion des plannings, et d'éviter des anticipations « non réalisables ».

L'anticipation des préparations est réalisée lors des « temps morts » de la journée.

Les molécules onéreuses et/ou peu stables sont réalisées le jour même et ne sont pas anticipées. L'objectif étant de minimiser l'attente du patient, le COL s'est fixé une limite d'une heure entre la validation médicale et l'arrivée de la préparation au sein du service.

Les prescriptions anticipées représentent environ 50% des cures de chimiothérapies. En revanche, le taux de préparation de ces cures est dépendant du personnel disponible, des équipements disponibles, et de la charge de travail du jour.

Les doses standardisées

A l'anticipation des préparations est associée **une standardisation des doses**. Lors de la prescription, la dose calculée de la molécule est arrondie à une dose standard préalablement déterminée, soit supérieure, soit inférieure. Ces doses standardisées n'entraînent jamais une variation de dose de plus de 10%.

Cette standardisation permet de réattribuer plus facilement la préparation si l'administration prévue initialement est annulée, et également un gain de temps et un gain financier non négligeables sur une année.

Des doses standardisées ont été définies pour 54 % des molécules préparées au COL et approximativement 50 % des préparations retournées à la pharmacie sont réattribuées.

Le travail en ajout

Pour l'HDJ, **un système de préparation par ajout** a été validé. Cela signifie que lors de la préparation d'une poche par exemple, si le préparateur doit ajouter un certain volume de produit, celui-ci l'ajoute directement sans enlever préalablement ce même volume en solvant. Cela permet un gain de temps lors de la préparation. Cette méthode n'est réalisable que si la concentration de la solution finie reste stable.

Travail en flux tendu

Au COL, la production est réalisée en flux tendu, également appelée production juste-à-temps.

Un panier est préparé par préparation dès la validation pharmaceutique puis stérilisé durant 24 minutes.

Cette méthode de travail permet de sécuriser le circuit. En effet, éviter le sur-stockage au sein de l'isolateur permet d'éviter les confusions entre flacons lors de la préparation.

Un autre avantage est l'économie réalisée en cas de dé-stérilisation de l'isolateur qui implique de jeter tout ce qui s'y trouve. En revanche, cela peut entraîner des pertes de temps, car toute nouvelle préparation ou tout oubli lors de la préparation des paniers nécessitera un nouveau cycle de décontamination de 24 minutes.

Systemes de contrôles

Pour le contrôle des préparations, deux méthodes sont associées.

Premièrement, un contrôle des flacons par lecture des DataMatrix (code-barre bidimensionnel à haute densité, permettant de représenter une quantité importante d'informations sur une surface réduite) permet un contrôle qualitatif. En cas de DataMatrix non lisible sur conditionnement primaire, les flacons sont ré-étiquetés manuellement, et double contrôlés.

Si le flacon n'est pas conforme à la fiche de fabrication, que la molécule ou le dosage diffèrent, la préparation ne peut être réalisée. Ce contrôle permet la reconnaissance du flacon et donc le respect des BPP en matière de traçabilité grâce au traçage et à l'archivage du lot et de la date de péremption du produit sur la fiche de fabrication.

Deuxièmement, un contrôle in-process par contrôle gravimétrique à l'aide de balances de précision Cytocontrol v1® (Figure 3 : **Balance Cytocontrol v1**) de la société Lourd'Innov est réalisé. Ces balances sont interfacées à CHIMIO® et s'incrémentent à la fiche de fabrication au cours de la préparation, validant, ou non les masses prélevées ou injectées à chaque étape.



Figure 3 : Balance Cytocontrol v1

Enfin, un contrôle libératoire est réalisé avant dispensation au service. Ce contrôle comprend un contrôle visuel, un contrôle d'identitovigilance, un contrôle du solvant, de la tubulure et de sa purge, de la dose et de la date de péremption.

Ces contrôles permettent de sécuriser tout le processus de préparation et de s'affranchir d'un double contrôle humain allégeant la ressource humaine nécessaire.

Ainsi, tous les paramètres nécessaires, à savoir, le principe actif, la dose injectée, le solvant de dilution, la concentration finale, la présence ou non d'un opabag, et l'intégrité de la préparation sont contrôlés et la traçabilité est assurée. Ces différentes étapes sont résumées au sein de la figure 4.

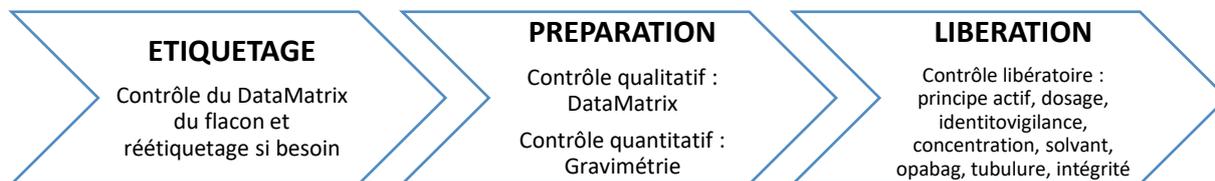


Figure 4 : Description des systèmes de contrôles du COL

e. Contrôles et maintenance

Afin de s'assurer du respect des normes particulières et microbiologiques relatives à la classe A des isolateurs et à la classe C de la salle de travail environnante, des prélèvements microbiologiques et particuliers sont exigés par les BPP.

Chaque semaine les isolateurs sont vidés puis nettoyés et une stérilisation hebdomadaire est effectuée. Des prélèvements pour contrôles microbiologiques par prélèvements d'empreintes de gants sont réalisés avant cette stérilisation.

Les autres prélèvements microbiologiques (prélèvement d'air, géloses contact et géloses de sédimentation) sont effectués mensuellement par une société extérieure (ISE Expertise). Cette même société réalise les prélèvements fongiques et particuliers tous les 6 mois.

Le bionettoyage de la salle est réalisé quotidiennement par l'équipe d'entretien.

Ainsi, l'analyse de notre circuit actuel permettra d'adapter au mieux l'intégration du robot, et de s'appuyer sur certaines spécificités qui permettront de faciliter celle-ci.

2. Etat des lieux de la robotisation en chimiothérapies

a. Définitions

Il existe 3 types de procédés de préparation des chimiothérapies.

La préparation manuelle, « qui fait appel à l'intervention active de l'homme, par opposition à automatique » (7) est le procédé le mieux connu et le plus ancien. Elle constitue le mode de préparation le plus utilisé de nos jours. Elle est réalisée au sein d'isolateurs ou de hottes à flux d'air laminaires (HFAL).

Cette préparation manuelle s'oppose à la préparation automatique « qui fonctionne par des moyens mécaniques sans intervention humaine » (8).

La robotisation se définit comme la « substitution de robots à des opérateurs humains pour l'accomplissement de tâches industrielles » (9). C'est ce procédé de préparation qui nous intéresse dans ce cadre d'acquisition d'un robot.

Entre deux se trouve la préparation semi-automatique qui « se dit d'un appareil, d'une installation dont le cycle de travail comprend des phases à déroulement automatique séparées par des interventions manuelles » (10). L'intervention humaine reste indispensable tout au long de ce procédé.

Selon le type d'automatisation retenu, l'impact au sein d'une unité de préparations des chimiothérapies ne sera pas le même, et donc, l'intégration différente.

b. Apports et contraintes du procédé robotisé

Afin d'envisager les bénéfices mais également les contraintes que pourrait apporter l'intégration d'un robot au sein d'une unité de production de chimiothérapies, une recherche bibliographique a été réalisée. Pour se faire, l'expérience des centres équipés d'un robot a été recherchée dans la littérature. Les apports et contraintes exprimés par les centres travaillant uniquement manuellement ont également été pris en compte.

Les bases de données PUBMED, Science Direct et Google Scholar ont été utilisées dans un premier temps. Les sites de l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS), de Légifrance et AMELI ont également été consultés afin de recueillir les

informations concernant notamment la réglementation et les obligations de l'employeur vis-à-vis des personnels.

Les principaux mots-clés utilisés ont été les suivants : chemotherapy compounding, robotic compounding, automatic compounding, automated compounding, manual compounding, impact of robotic, robotic implementation, antineoplastics, cytostatics, environmental contamination, chemotherapy quality, microbiological performance, dose accuracy, precision, musculoskeletal disease.

Ces mots-clés ont été associés avec les opérateurs logiques « AND » et « OR ».

Les références des articles sélectionnés dans la première phase de la démarche ont également été exploitées lorsqu'elles étaient pertinentes.

Apports attendus du procédé de préparation robotisé

De nombreux apports sont attendus lors de l'acquisition d'un robot de préparation des chimiothérapies. Les retours d'expériences de la littérature permettent de les argumenter. Ils sont les suivants :

- Réduction du risque d'erreur médicamenteuse et amélioration de la précision de dosage du produit fini

La Société Française de Pharmacie Clinique définit l'erreur de préparation d'un médicament comme une « erreur médicamenteuse survenant au niveau de la préparation d'une dose de médicament, qu'il s'agisse de sa formulation, de sa préparation galénique, de son conditionnement ou de son étiquetage, quel qu'en soit l'auteur y compris le patient lui-même » (11).

Les erreurs médicamenteuses liées aux chimiothérapies sont un risque majeur du fait de leur forte toxicité, elles peuvent parfois même s'avérer fatales.

Bien que la centralisation des préparations à la pharmacie au sein de ZAC ait été une étape déterminante dans la sécurisation du circuit (12,13), des failles demeurent.

La préparation des chimiothérapies est une étape à risque d'erreurs médicamenteuses. Le type d'erreurs de préparations est varié et documenté dans la bibliographie.

Gilbert *et al.*, en 2018, ont identifié 11 étapes à risque d'erreurs dans le circuit de préparation de la chimiothérapie, avec par exemple, la transcription manuelle de l'ordonnance sur l'informatique. Le fait de mettre plus d'une préparation par panier, la

multitude de flacons et reliquats dans l'isolateur ou encore l'étiquetage des préparations après sortie de l'isolateur sont également sources d'erreurs potentielles (14).

A Besancon, en 2001, Limat *et al.*, ont rapporté un taux d'erreur de 0,45 % sur un nombre total de 30819 préparations réalisées manuellement au sein de leur unité. Parmi elles, 42,1 % étaient considérées comme majeures (mauvaise dose, erreur de solvant, défaut d'étiquetage...) et 57,9 % étaient mineures (mauvais dispositif de perfusion, mauvais conditionnement...). Lors de cette étude, la procédure de contrôle de la dose de médicament se limitait toutefois à une comparaison entre la dose prescrite et le nombre de flacons utilisés. Les facteurs de risques associés à ces erreurs étaient le nombre de flacons utilisés pour la préparation, ou encore la charge de travail journalière (15).

Dans leur étude datant de 2015, Ulas *et al.*, ont interrogé 206 infirmières sur les types d'erreurs médicamenteuses rencontrées en unité de chimiothérapies en Turquie. Il est précisé que les infirmières peuvent aussi bien préparer qu'administrer les chimiothérapies. 34,8 % d'entre elles ont décrit des erreurs d'étiquetage des préparations (nom du patient, nom ou dose du médicament), 8,3% ont décrit un oubli d'ajout de la molécule dans la poche, et 17,2 % l'ajout d'une mauvaise molécule dans la poche (16).

Bateman *et al.*, en 2009, en analysant les erreurs de préparation au sein d'unités de production centralisées en Angleterre, ont déterminé un taux d'erreur global de 0,49 % (sur 958 532 préparations). Parmi ces erreurs, 40 % concernaient les médicaments cytotoxiques. La nature de ces erreurs était variée, avec 34,2 % d'erreurs d'étiquetage, 11,1 % d'erreurs de transcription, 7,4 % d'erreurs sur la date de péremption, 6,5 % d'erreurs sur le volume final, 5,2 % d'erreurs de dose, 4,3 % d'erreurs de diluants, 4,3 % d'erreurs de principe actif, et 2,3 % d'erreurs sur le choix du contenant. Toutes ces erreurs, bien que souvent détectées avant administration aux patients (dans 99,4 % des cas selon cette étude) exposent les patients à des conséquences pouvant s'avérer dramatiques (17).

Enfin, une étude menée sur la précision des doses des préparations de chimiothérapies par Poppe *et al.*, en 2016, a démontré que sur 1156 préparations, 28,3 % des doses différaient de plus de 5 % de la dose prescrite. Les facteurs de

risques relevés dans l'étude sont : les préparations pédiatriques, les préparations à petits volumes, les molécules nécessitant une reconstitution, et les seringues. La précision en processus manuel peut donc dépendre de certains facteurs liés aux préparations (18).

Tous ces résultats sont issus de données de littérature après une préparation uniquement manuelle des chimiothérapies et démontrent bien un risque lors de ce procédé de préparation. Ce risque peut par exemple être associé à la répétitivité des tâches, à la charge de travail ou encore aux interruptions de tâches (15).

La SFPO recommande d'ailleurs de ne pas dépasser 2 heures de travail consécutives par manipulateur afin de ne pas altérer leur vigilance (5).

Toutes ces erreurs exposent les patients à des conséquences potentiellement graves. Bien que les techniques de contrôles actuelles permettent une limitation de ces risques (18), la robotisation des préparations semble trouver sa légitimité en diminuant le taux d'erreurs de préparation, et donc, en améliorant la qualité du circuit, et du produit fini (19,20).

Plusieurs études comparent la précision ou les erreurs recensées lors de la préparation robotisée par rapport à la préparation manuelle.

L'équipe de Masini *et al.* a comparé en 2014 durant 4 semaines la production manuelle à la production robotisée par le robot APOTECACHemo® de Loccioni. 681 préparations ont été analysées : 333 préparations manuelles et 348 robotisées. Les 2 techniques ont démontré leur précision et leur exactitude sans différence significative. Dix préparations de trastuzumab préparées par le robot présentaient une variation par rapport à la dose prescrite entre 5,18 et 8,06 %, ces erreurs ont pu être attribuées à une erreur systématique non aléatoire, corrigée par la suite en recalibrant un certain nombre de variables relatives aux flacons contenant du trastuzumab. En revanche, une erreur ponctuelle entraînant un écart par rapport à la dose prescrite supérieur à 10% (17 % précisément) a été détectée pour une préparation manuelle (21).

Seger *et al.*, en 2012, ont observé lors de l'utilisation d'un robot une réduction du taux de rejet des préparations (de 12,5 % en préparation manuelle à 0,9 %). Ce rejet s'appliquait pour des variations de doses de plus de 5 % entre dose prescrite et dose préparée (22).

Lors d'évaluations des performances du robot APOTECACHemo® dans leurs centres, l'équipe d'Iwamoto *et al.* en 2017, et l'équipe de Geersing *et al.*, en 2020, ont également conclu à une amélioration de la précision et de l'exactitude du robot par rapport à la préparation manuelle, en comparant les erreurs de doses. Ces améliorations s'observaient aussi bien pour les molécules sous forme de poudre à reconstituer, que pour les molécules prêtes à l'emploi (23,24).

La précision des préparations obtenues en processus robotisé peut dépendre du type de préparations ou des volumes requis pour la préparation. C'est ce que Jobard *et al.*, ont démontré en 2020, lors de la qualification de leur robot Kiro Oncology® de Grifols. En effet, pour des plus petits volumes à injecter dans des poches, plus de préparations ont été refusées car en dehors de l'intervalle d'acceptation de +/- 10% (25).

Concernant la sécurisation du circuit, l'équipe de Yaniv *et al.*, en 2017, a montré que lors de l'utilisation du robot APOTECACHemo®, lorsqu'un opérateur chargeait un flacon ou un conditionnement primaire incorrect, la préparation était systématiquement rejetée, sécurisant ainsi le circuit (26).

La possibilité d'erreurs de transcription et d'identification des produits, des solvants et des diluants ont également été éliminées respectivement lors de l'informatisation des prescriptions et de l'introduction de l'automatisation dans l'étude de Masini *et al.* (21).

La diminution du risque d'erreurs médicamenteuses engendrée par les robots de préparation permet donc, dans la majorité des expériences rapportées une amélioration de la précision du dosage du produit fini et une diminution du taux d'erreurs. Aussi, l'acquisition d'un robot permettrait d'éviter la dispensation de préparations erronées, et donc la sécurisation du circuit au niveau de la pharmacie

- Réduction des risques de TMS du personnel

Nous avons évoqué l'importance du personnel dans le circuit de préparation des chimiothérapies, il est donc légitime d'analyser ce qui est décrit dans la littérature sur les avantages de la robotisation sur les personnels.

L'article L4121-3 du code du travail stipule que « l'employeur, compte tenu de la nature des activités de l'établissement, évalue les risques pour la santé et la sécurité des travailleurs, y compris dans le choix des procédés de fabrication, des équipements de

travail, des substances ou préparations chimiques [...] dans l'organisation du travail et dans la définition des postes de travail » (27). Or, la préparation des chimiothérapies est une tâche reconnue comme à risque de TMS (28).

Les TMS des membres supérieurs et inférieurs sont des troubles de l'appareil locomoteur pour lesquels l'activité professionnelle peut jouer un rôle dans la genèse, le maintien ou l'aggravation. Ils affectent principalement les muscles, les tendons et les nerfs, c'est-à-dire les tissus mous (29).

Les membres les plus souvent impactés sont les mains, poignets et doigts dans 38% des cas, les épaules dans 30% des cas ou encore les coudes dans 22% des situations. En France, les TMS représentent 87 % des maladies professionnelles et sont la cause de 30% des arrêts de travail (30). La prise en compte des TMS constitue donc un enjeu majeur en pharmacie hospitalière, pour préserver la santé du personnel, mais également parce que leur impact sur le manque d'effectif est non négligeable.

La check-list de l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA) permet de déterminer le risque d'apparition de TMS. Les facteurs de risques reconnus en pharmacotechnie sont la répétitivité des mouvements (mouvements comparables ou identiques réalisés à intervalles de quelques secondes), et les postures contraignantes liées notamment au travail en isolateurs ou hottes (31).

Dans le cadre de la préparation des cytotoxiques, le risque de TMS peut varier selon les préparations. Ce risque dépend de la nécessité de reconstituer ou non les flacons, qui est plus ou moins difficile selon la solubilité de la molécule, et nécessite de ce fait plus ou moins d'efforts. Le remplissage des diffuseurs est également l'une des tâches les plus contraignantes et exige une force plus élevée comparée aux autres préparations. Enfin, le choix des référencements des dispositifs médicaux doit être judicieux afin de limiter les risques associés (32).

Bien que la prévention des troubles musculo-squelettiques puisse passer par l'adaptation de la posture, des aménagements des postes de travail, ou encore l'alternance des tâches effectuées par les préparateurs en pharmacie (29), cela ne permet pas la disparition complète de ces pathologies invalidantes. Ainsi, l'automatisation peut s'avérer essentielle dans cette prévention.

Des études ont déjà démontré l'intérêt de semi-automates tels que les automates de remplissage des seringues ou des diffuseurs (31,33). Cet impact bénéfique sur la réduction de la pénibilité ressentie lors d'une séance de travail a également été confirmé pour d'autres tâches comme par exemple lors de la préparation de poches de nutrition parentérale (34).

Aucune étude n'a pour l'instant décrit une réduction des TMS grâce aux robots dans le domaine de la préparation de chimiothérapies. Cela peut s'expliquer par le manque de recul sur ces technologies, et la difficulté à démontrer leur impact positif sur des pathologies de type TMS qui sont multi-factorielles et qui s'installent souvent sur des temps longs.

Cependant, ces nouvelles technologies réduisent l'implication humaine dans le procédé de préparation, et on peut ainsi supposer que leur impact sera non négligeable sur la réduction des TMS.

- Diminution du risque de contamination chimique

Le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) définit un médicament dangereux comme « un médicament possédant une ou plusieurs des six caractéristiques suivantes chez l'homme ou l'animal : cancérogénicité, tératogénicité ou autre toxicité de développement, reprotoxicité, toxicité d'organe à faible dose, génotoxicité, et profils de structure et de toxicité des nouveaux médicaments qui imitent les médicaments existants considérés comme dangereux selon les critères ci-dessus » (35).

Les médicaments cytotoxiques présentent une toxicité liée à leur mécanisme d'action et sont donc des médicaments dangereux.

Une étude de Chouquet *et al.*, en 2018, a notamment montré le potentiel mutagène des anthracyclines aux concentrations réalisées pour les préparations de chimiothérapies (36).

L'exposition du personnel aux substances cytotoxiques a déjà été démontrée par des études (37–39) notamment par le biais de contacts avec des surfaces contaminées (40). La principale voie de contamination est la voie cutanée, mais la voie pulmonaire est également possible si des particules sont en suspension dans l'air.

Aussi, des études ont démontré les dangers potentiels sur le personnel lors de la manipulation de ces substances, notamment un risque cancérigène (41–43) ou reprotoxique (44).

Cette exposition concerne tous les acteurs impliqués dans le circuit en contact avec les préparations : les préparateurs en pharmacie, les agents de transports des préparations, les pharmaciens, ou encore les infirmiers lors de l'administration.

La contamination chimique des zones de production, et donc, du personnel, est ainsi une préoccupation majeure lors de la préparation des cytotoxiques.

L'un des bénéfices attendus d'un robot est la réduction de cette contamination, et donc une protection accrue du personnel par une moindre exposition aux cytotoxiques.

Ainsi, des centres préalablement équipés d'un robot ont effectué des comparaisons de contamination environnementale par les cytotoxiques entre la préparation manuelle et la préparation robotisée.

Les résultats de ces différentes études peuvent être résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1) :

Article	Résumé
<p>Schierl <i>et al.</i>, 2016 (45)</p>	<p>Objectif : Comparaison de la contamination au cyclophosphamide entre préparation en isolateur et préparation par le robot APOTECACHemo® 50 échantillons sur le robot, et 48 lors de la préparation manuelle réalisés sur 4 jours Prélèvements sur gants, surfaces, poches et sols Analyse par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) Résultats : 19 échantillons sur 50 au-delà de la limite de détection en préparation robotisée (38,8%), et 30 sur 48 en manuelle (62,5%) Moins de contamination sur la surface des poches ou sur les gants lors de la préparation robotisée Zones à risques dans le robot : sous le dispositif de dosage par exemple, à prendre en compte pour le nettoyage</p>
<p>Iwamoto <i>et al.</i>, 2017 (24)</p>	<p>Objectif : Comparaison de la contamination au cyclophosphamide et au 5-Fluorouracile (5-FU) entre préparation en isolateur et préparation par le robot APOTECACHemo® Prélèvements gants, surfaces (avant et après préparation) et poches</p>

	<p>Zones prédéfinies à risque dans le robot : zone de chargement, surface de stockage de la zone de préparation, surface sous le dispositif de dosage où la préparation a lieu, balance, pince du bras du robot</p> <p>Analyse par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (HPLC-MS)</p> <p>Résultats : Pas de contamination des poches avec la préparation robotisée, tandis que 2 échantillons sur 4 étaient positifs au 5-FU en préparation manuelle.</p> <p>Deux échantillons sont revenus positifs au niveau des surfaces du robot : au niveau de la pince et sous le dispositif de dosage. Les auteurs précisent la nécessité de le prendre en compte lors du nettoyage du robot.</p>
<p>Werumeus Buning et al., 2020 (46)</p>	<p>Objectif : Comparaison de la contamination au cyclophosphamide et au 5-FU sur 284 échantillons (113 lors de la procédure manuelle, 171 lors de la procédure robotisée) entre préparation manuelle et préparation par le robot APOTECACHemo®</p> <p>Evaluation de la contamination croisée entre différentes molécules lors de la préparation robotisée</p> <p>Evaluation de la procédure de nettoyage du robot</p> <p>Analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS).</p> <p>Résultats : Procédure de nettoyage du robot réévaluée devant une contamination environnementale en son enceinte trop importante et supérieure à la préparation manuelle. En revanche, contamination des poches et contaminations croisées moins importante avec le robot.</p>
<p>Telleria et al., 2021 (47)</p>	<p>Objectif : Evaluation de l'efficacité du système d'auto-nettoyage du robot Kiro® pour la décontamination chimique</p> <p>Contamination volontaire un mélange de 8 cytotoxiques de concentrations connues, avant auto-nettoyage de celui-ci</p> <p>Résultats : Pas de traces de cytotoxiques retrouvées suite à l'autonettoyage du robot excepté des traces de carboplatine à faible dose.</p>

Tableau 1 : Contamination environnementale avec un procédé robotisé

Les résultats de ces différentes études comparatives montrent l'intérêt du robot en termes de contamination chimique de l'environnement et sur le conditionnement de la préparation.

Cette réduction de contamination permettrait donc une sécurisation accrue pour tous les personnels impliqués dans le circuit des chimiothérapies.

En revanche, devant des contaminations fréquentes dans l'enceinte du robot, notamment au niveau des zones dites « à risque » (pince du bras du robot, zone sous le bras de préparation...), ces études mettent en avant l'importance des procédures

de nettoyage du robot et ce point sera à prendre en compte une fois le robot installé dans notre centre.

- Maintien de l'asepsie des préparations

L'un des principaux risques liés aux préparations parentérales est le risque de contamination microbiologique de la préparation. Cette contamination peut entraîner des conséquences infectieuses gravissimes chez les patients impactés (48,49).

La centralisation des préparations de chimiothérapies au sein de ZAC a d'ores et déjà démontré une forte réduction de ce risque microbiologique par rapport à la préparation au sein même des services de soin (50).

Il reste toutefois une préoccupation majeure pour le pharmacien. De ce fait, l'intégration d'un robot doit pouvoir garantir la stérilité des préparations.

Des tests microbiologiques doivent donc être réalisés lors de la préparation robotisée afin de prouver l'asepsie de la méthode.

Les résultats des études microbiologiques décrites dans la littérature sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 2) :

Article	Résumé
<p>Geersing <i>et al.</i>, 2019 (51)</p>	<p>Objectif : Qualification du processus de préparation aseptique du robot APOTECACHemo® : réalisation de tests de remplissage aseptique (96 préparations sur 3 jours par 3 opérateurs différents), de tests microbiologiques environnementaux (géloses contacts, géloses de sédimentation, échantillons d'air) et étude sur la conservation microbiologique des flacons au sein du robot (préparation de 300 seringues en réutilisant les mêmes flacons sur 6 jours).</p> <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune contamination microbiologique détectée sur les tests de remplissage aseptiques (96 préparations et 300 seringues) : procédé sécurisé et réutilisation des flacons possible - Tests microbiologiques : zone de préparation conforme à la classe A, et zone de chargement conforme à la classe B selon les BPP.
<p>Krämer <i>et al.</i>, 2020 (52)</p>	<p>Objectif : Evaluation de la faisabilité des doses standardisées de ganciclovir et étude de la stabilité microbiologique des poches prêtes à l'emploi, préparées par le robot APOTECACHemo®. Réalisation de tests de remplissage aseptique (incubation et contrôle de 50 préparations réalisées sur 5 jours durant 12 semaines) et de tests microbiologiques environnementaux (géloses contacts, géloses de sédimentation, empreintes de gants).</p>

	<p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune contamination microbiologique détectée sur les poches même après 12 semaines d'incubation. - Tests microbiologiques : la zone de préparation respecte bien les exigences de la classe A selon les BPP.
Krämer et al., 2015 (53)	<p>Objectif : Comparaison des taux de contamination microbiologique entre la préparation par le robot APOTECACHemo® et la préparation manuelle par des tests de remplissage aseptique (500 préparations pour chaque procédé).</p> <p>Contrôle environnemental microbiologique des zones critiques du robot afin d'en valider les méthodes de nettoyage (gélouses contacts, gélouses de sédimentation, empreintes de gants).</p> <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune contamination microbiologique pour les deux procédés sur les 1000 tests de remplissage aseptique. - Tests microbiologiques : résultats conformes aux limites à l'exception de la zone de chargement du robot, contamination des gants des opérateurs supérieure lors de la préparation manuelle.
Jobard et al., 2020 (25)	<p>Objectif : Réalisation des tests microbiologiques nécessaires à la qualification du robot Kiro® : contrôles environnementaux (gélouses contacts, gélouses de sédimentation, empreintes de gants, échantillons d'air), tests de remplissage aseptique (6 tests à intervalle hebdomadaire).</p> <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune contamination sur les tests de remplissage aseptique - 2 prélèvements contacts (empreintes de gants) positifs : peut-être dû au fait des manipulations sous hottes, alors que isolateurs en temps normal

Tableau 2 : Contamination microbiologique avec un procédé robotisé

Ces articles démontrent donc bien la qualité microbiologique des chimiothérapies produites par les robots disponibles, et leur stabilité. Une comparaison avec le procédé manuel ne montre pas de différence significative.

En revanche, un point sensible mis en avant est la difficulté de travailler sous hotte lorsque le personnel est habitué aux isolateurs.

- Augmenter la productivité

La productivité est définie comme le « Rapport entre le résultat d'une activité productive (biens et services) et les facteurs de production que l'on a utilisés pour parvenir à cette production » (54).

La réduction du temps de préparation des chimiothérapies entraîne un gain de productivité et donc une diminution du temps d'attente du patient au sein du service. Si les conditions de travail au sein d'une unité sont optimisées, il est difficilement envisageable d'améliorer la productivité des préparateurs. En effet, cela serait synonyme de stress supplémentaire, et une source potentielle d'erreurs.

La production amenée à progresser d'années en années d'une part, et la difficulté de recrutement des préparateurs d'autre part, incitent les centres à intégrer un système robotisé dans le circuit de préparation des chimiothérapies ce qui permettrait de répondre à la problématique de besoins croissants à effectifs constants.

Néanmoins le fait que la robotique soit plus rapide ou plus efficace que la préparation manuelle reste une question controversée tant l'utilisation de robot et les flux de travail sont différents selon les centres (55).

Par exemple, concernant le temps de préparation des chimiothérapies, certaines études concluent à un temps de préparation plus élevé lors de la préparation robotisée (21,22) tandis que d'autres concluent à un temps plus faible (56).

En 2017, Iwamoto *et al.*, ont tout de même démontré qu'à lui seul, le robot a pu atteindre jusqu'à 70,4% de la production journalière totale de la pharmacie. En revanche, il n'est pas précisé le nombre de préparations réalisées sur cette journée (24).

Riestra *et al.* ont montré en 2022 que certains critères de choix permettent d'optimiser la productivité d'un robot :

- Le choix de flacons de grands volumes (moins de besoins de reconstitution, moins de remplacements...)
- La réalisation d'un maximum de préparation par cycle du robot
- La minimisation de l'utilisation de produits moussants ou visqueux dans le robot
- L'augmentation du nombre de personnes qualifiées pour l'utilisation du robot et l'augmentation de la durée de fonctionnement du robot

Les auteurs proposent également d'exprimer la productivité d'un robot en préparations/heure et non en temps/préparation, qui est un meilleur reflet de la productivité (55).

Silimbani *et al.*, ont quant à eux démontré en 2019 que bien que les temps de production soient comparables entre procédé manuel et robotisé, le temps de travail consacré aux activités indirectes a été réduit de 85 % grâce à l'utilisation du système robotisé permettant le redéploiement des préparateurs sur d'autres tâches. Ils ont également démontré que le nombre annuel de préparations pour un préparateur à temps plein était trois fois plus élevé lors du processus robotisé que dans lors processus manuel (en moyenne : 15066 en robotisé contre 5036 en manuel) (57).

La réalisation de poches standardisées, comme dans notre centre, apparaît également comme un élément favorable à l'amélioration de la productivité d'un robot au sein d'une unité (58). La production est réalisée par campagne. Pour leur réalisation, le robot n'utilise qu'une seringue pour toutes les préparations et n'a à gérer qu'une sorte de flacons (moins de reliquats, moins de flacons à jeter), cela permet donc d'optimiser la productivité du robot.

Ainsi, bien que parfois controversée, l'amélioration de la productivité à l'aide d'un robot semble avérée si les flux de travail ainsi que certains facteurs (nombre de préparations par cycle, taille des flacons...) sont optimisés lors du fonctionnement. Ces facteurs devront être pris en compte lors de l'installation du robot au COL.

D'autres avantages de la robotisation sont attendus mais non documentés dans la bibliographie. Par exemple, une diminution du risque de blessures par piqûres pour les établissements travaillant toujours avec des aiguilles est à considérer.

Les inconvénients et difficultés envisagés du procédé de préparation robotisé

Maintenant que les apports du robot ont été analysés, il est important de souligner que des contraintes sont également à prendre en compte pour l'intégration.

- Coût

Le coût d'acquisition d'un robot représente un investissement important pour un centre hospitalier. En effet, le prix d'achat s'élève à plusieurs centaines de milliers d'euros. Cet achat n'est donc pas accessible à tous les centres. Les coûts d'installation et de maintenance du robot peuvent également s'avérer dissuasifs pour certaines unités de préparation.

Le calcul du retour sur investissement prend en compte de nombreux critères : le coût d'acquisition, le coût de maintenance annuelle, le coût des consommables, le coût des équipements supplémentaires, le coût des interfaces, les travaux, le coût ou le gain ressources humaines, le coût de fonctionnement, les gains qualitatifs attendus et la réduction des stocks et des pertes (59). Ce retour sur investissement est donc complexe à estimer car, par exemple, les gains attendus dépendent de l'optimisation de la productivité du robot selon de nombreux critères précédemment cités.

Le centre hospitalier (CH) d'Argenteuil a étudié les coûts engendrés par l'acquisition d'un isolateur par comparaison à l'acquisition d'un robot, en prenant en compte 3 groupes de dépenses : les dépenses d'équipements, les dépenses de fonctionnement et celles de personnel. Sur 5 ans, le processus manuel montrait un avantage économique non négligeable par rapport au processus robotisé. Toutefois, ce calcul ne prend pas en compte le coût des dosages pour le contrôle du produit fini (60).

Masini *et al.*, ont décrit en 2014 un seuil de rentabilité à 34000 préparations par an avec le robot APOTECACHemo® (21).

Dans leur étude de 2018, Bhakta *et al.*, ont estimé à 8 ans et demi le temps nécessaire pour atteindre la rentabilité de leur robot IV Station Onco® au sein de leur unité dont la production annuelle est d'environ 40000 préparations. Au-delà de ce temps, le robot permettrait l'économie d'environ 129000 euros par an (61).

Enfin, Galy *et al.*, ont étudié en 2011 le coût de fonctionnement de l'unité de préparation manuelle de l'hôpital Edouard-Herriot (Lyon) qui peut être réparti en 4 postes de dépenses dont le plus important est celui du personnel (66 à 78%), les investissements (5 à 15%), des entretiens et maintenances (3 à 15%) et du consommable (4 à 16%). Ainsi, en réduisant les ressources humaines nécessaires, la préparation robotisée pourrait conduire à un impact positif non négligeable sur les finances (62).

Ces éléments sont évidemment à moduler en fonction de l'activité initiale du centre, du coût du travail dans le pays réalisant l'étude, des dispositifs médicaux utilisés ou encore des équipements sur place.

Ainsi, les données permettent d'estimer un retour sur investissement plus important et plus rapide si l'utilisation du robot est optimisée, et si le centre a une activité suffisante.

- Non adhésion du personnel

L'arrivée d'un robot au sein d'une unité peut générer un manque d'adhésion du personnel dû à une résistance naturelle au changement et à la crainte d'un remplacement par le robot. En effet, cette mise en place va impacter les tâches de chacun et modifier les missions. Ainsi, l'accompagnement au changement est primordial et passe notamment par la formation afin de faciliter l'appropriation technique et organisationnelle de l'automate (59).

Toutefois, les études montrent qu'une fois le robot implanté, cette non-adhésion s'estompe et laisse place à une satisfaction des équipes.

Par exemple, un questionnaire d'évaluation des conditions de travail comparant le travail manuel et le travail robotisé (APOTECAchemo®) destiné à l'équipe pharmaceutique (préparateurs et pharmaciens) a été réalisé par l'équipe de Masini *et al.* en 2014. Les résultats montrent que le processus automatisé est jugé meilleur par rapport au processus manuel en terme de sécurité pour le patient et pour l'agent, de traçabilité du produit et de support logistique (21).

Aussi, l'arrivée d'un second automate au sein de la pharmacie hospitalière de l'institut Curie déjà équipée est perçue de manière positive et 90% des préparateurs estiment que celui-ci améliore leurs conditions de travail. Cela démontre l'acceptation de celui-ci une fois installé en routine (63).

- Réorganisation des locaux et des flux de travail

L'intégration d'un robot entraîne nécessairement de nombreuses réorganisations dans les locaux et les flux de travail.

Concernant les locaux, les robots commercialisés actuellement sont majoritairement des hottes à flux d'air laminaires. Cela impose un environnement en classe C selon les BPP (6). L'aménagement d'une zone de classe C peut s'avérer être un frein si la zone est préalablement classée D.

Le travail sous HFAL impose également une formation appropriée du personnel afin de garantir la qualité du produit et notamment son asepsie.

Le robot nécessite des locaux et une ZAC adaptés à l'équipement. Pour cela, des travaux peuvent s'avérer nécessaire, dont le coût et la temporalité ne sont pas négligeables.

Concernant les flux de travail, leur nécessaire réorganisation a été notamment décrite par Yaniv *et al.*, en 2013. Le flux de patients a tendance à connaître des pics qui

peuvent entraîner des retards de production aussi bien lors de la préparation manuelle que robotisée. Dans ces moments, certaines doses peuvent être acheminées vers la file d'attente de préparation manuelle afin de fournir le meilleur délai d'exécution. Le travail le week-end peut également permettre un flux plus rapide en semaine. Enfin, le remplacement des préparateurs qui partent en pause doit être anticipé afin que le robot n'ait pas de période d'inactivité en journée (26).

Un questionnaire réalisé par cette même équipe en 2017 montre que 100 % des 27 participants pensent qu'optimiser l'utilisation d'un robot nécessite des ajustements dans le flux de travail et qu'il est judicieux d'impliquer dans sa refonte, aussi bien les pharmaciens et les techniciens familiarisés avec le flux de travail antérieur, que le fournisseur en tant qu'expert de la technologie. Ils soulignent également l'importance d'une réflexion en amont sur les procédures de nettoyage (64).

- Temps nécessaire à l'intégration

La nécessité des temps de qualification du robot et de formation du personnel sont à ajouter en sus des activités normales des unités. Cela peut s'avérer contraignant en termes de contraintes horaires et charge de travail.

L'ARS Ile de France, dans un document concernant l'automatisation des pratiques en pharmacie datant de 2019, stipule qu'il est souvent difficile de prévoir le bon moment pour former les agents. Former juste avant la mise en place peut être contraignant au vu de la désorganisation inhérente à l'installation. En revanche, former les agents trop tôt ne leur permettra pas de mettre rapidement en pratique les acquis ce qui impliquera un rappel de formation le moment venu (59). Ces formations doivent donc être adaptées afin de ne pas perturber le travail.

Le robot nécessite également d'être qualifié pour pouvoir être opérationnel. La qualification peut s'avérer chronophage comme le confirment Jobart *et al.*, dont la qualification du robot Kiro® en 2020 a duré 6 mois (25). C'est pourquoi le maintien d'une solution pour permettre la préparation dans des délais corrects si le robot ne fonctionne pas est nécessaire.

- Dépendance à une machine

L'un des avantages de la préparation manuelle est l'absence de dépendance à une entité automatique, et donc l'absence de problématique liée au bon fonctionnement de

celui-ci. En effet, la robotisation induit des risques de dysfonctionnements mécaniques, des pannes ou encore des problèmes de logiciels.

Une étude réalisée en 2015 en Arabie Saoudite montre que, sur 3 ans, le robot a été opérationnel en moyenne 46,7% du temps. Les auteurs expliquent ce chiffre par de nombreux problèmes techniques (problèmes de serrages du bras du robot par exemple) et les retards de prise en charge de ces problèmes par des ingénieurs compétents (65). Cette expérience illustre les difficultés qui pourraient être engendrées par le passage au procédé robotisé si l'intégration de celui-ci n'était pas réalisée en conditions optimales. Cela démontre également la nécessité de garder une alternative pour la préparation des produits en cas de matériel non opérationnel, et l'importance de la maintenance et de la qualification du robot.

Seger *et al.*, ont observé en 2012 lors de leur période d'étude 45 problèmes liés à l'utilisation du robot, représentant 4,6% des préparations réalisées. Parmi eux, 41 avaient pour origine des défaillances mécaniques du robot (rejets de la préparation finale, échecs de reconstitution du produit...), et 4 des défaillances du logiciel. Ces problèmes sont non prédictibles et peuvent altérer le flux de travail de production, en engendrant des retards, ou du stress supplémentaire pour le personnel (22).

Ces pannes peuvent s'avérer handicapantes et perturber la production optimale des centres.

D'autres inconvénients semblent pertinents à ajouter bien que non retrouvés détaillés dans la littérature à l'heure actuelle. Par exemple, lors de l'installation du robot, selon les contraintes des locaux, un arrêt de la production sera nécessaire dans la ZAC le temps des travaux, il sera donc nécessaire d'anticiper cette installation afin de ne pas en faire pâtir les patients. De plus, le circuit des chimiothérapies fonctionnant principalement autour d'un logiciel d'aide à la prescription et à la dispensation des médicaments, il est important que le robot puisse être interfacé avec celui-ci. Cela ajoute un critère important au choix du robot.

Cette recherche permet donc de conclure sur un certain nombre d'avantages associés à l'acquisition d'un robot. Cependant, elle met également en lumière des difficultés rencontrées par certains centres, et ainsi de noter des points importants à prendre en compte pour l'intégration d'un futur robot au sein de notre unité, notamment la prise en compte du coût, l'appréhension du personnel ou encore la nécessité de garder une

solution de secours en cas de dysfonctionnement de la machine. Ces éléments sont résumés au sein du tableau 3.

APPORTS	CONTRAINTES
- Réduction du risque d'erreur médicamenteuse	- Coût du robot
- Sécurisation du circuit	- Non adhésion du personnel
- Réduction de la contamination chimique	- Contraintes de temps liées à l'installation
- Maintien de l'asepsie des préparations	- Dépendance à une machine
- Augmentation de la productivité	- Réorganisation des locaux
- Réduction du risque de blessures	- Réorganisation des flux de travail
	- Interfaçage avec le logiciel Chimio®

Tableau 3 : Résumé des apports et contraintes du procédé robotisé

c. Inventaire des robots disponibles

Actuellement, 5 robots sont disponibles sur le marché pour la production des chimiothérapies :

- IV Station Onco® (Health Robotics)
- APOTECACHemo® (Loccioni)
- Riva® (Arxium)
- Kiro Oncology® (Grifols)
- Intelligent compounding system® (Steriline)

Deux automates de production sont également disponibles et capables de produire des chimiothérapies.

- Pharmoduct (Médasys)
- Pharmahelp (Fresenius Kabi)

Leurs différences majeures avec les systèmes appelés « robots » sont :

- L'absence de bras pour la production
- L'impossibilité de contrôler en temps réel la dose prélevée (vérification par pesée finale uniquement)
- La capacité de produire uniquement des préparations en poches
- L'utilisation de spécialités pharmaceutiques prêtes à l'emploi uniquement

Ainsi, ceux-ci ne seront pas décrits par la suite, notre travail ayant pour objet la robotique.

Les robots diffèrent sur de nombreux critères, notamment :

- L'enceinte du robot (isolateur ou poste à flux d'air laminaire)
- Le type de contrôle qualitatif (codes-barres, datamatrix, reconnaissance photographique)
- Les contenants de préparations réalisables (poches, seringues, diffuseurs)
- Les spécialités réalisables (solutions prêtes à l'emploi, poudres à reconstituer)
- La capacité de chargement
- Le mode de gestion des déchets et des reliquats
- Le mode de nettoyage (automatique ou non)

Les différents critères des **robots** disponibles ont été récoltés à partir de différentes sources (66–69) et des sites internet des fournisseurs et sont résumés au sein du tableau ci-dessous (Tableau 4).

	Apoteca chemo® Loccioni	IV Station Onco® Omnicell	Riva® Arxium, Intelligent hospital systems	Kiro Oncology® Grifols	Intelligent compounding system (ICS)® Steriline
ENVIRONNEMENT DE TRAVAIL	HFAL	HFAL	HFAL	HFAL ou isolateur	Isolateur
NOMBRE DE BRAS DE TRAVAIL	1 bras	1 bras	1 bras	2 bras	2 bras
DISPOSITIFS PRIS EN CHARGE	Poches, seringues, infuseurs	Flacons, poches	Poches, seringues	Poches, seringues, infuseurs	Poches, seringues, infuseurs
CAPACITE DE CHARGEMENT	24 flacons 8 poches 8 seringues	28 flacons 22 poches 42 seringues	16 flacons 28 poches 5 seringues	12 flacons 8 poches 8 seringues	NC
MODE DE CONTROLE	- Codes-barres et Data Matrix - Reconnaissance photographique	-Codes-barres et Data Matrix - Reconnaissance photographique - RFID	- Codes-barres et Data Matrix - Reconnaissance photographique	- Codes-barres et Data Matrix - Reconnaissance photographique	-Codes-barres et Data Matrix - Reconnaissance photographique - RFID
PRECISION DU CONTROLE GRAVIMETRIQUE	± 5%	± 5% (volume ≥ 0.2 ml)	NC	0,25 à 1 mL : ± 10% > 1 mL : ± 5%	±5%
MODE DE NETTOYAGE	Manuel UV	Manuel	Manuel	Automatisé Vaporisation H2O2	Automatisé Vaporisation H2O2

HFAL : Hotte à flux d'air laminaire, NC : Non communiqué

Tableau 4 : Comparaison des différents robots commercialisés

d. Etat des lieux en France

Bien que l'automatisation et la robotisation des unités de préparation de chimiothérapies reste pour le moment minoritaire en France, elle est en expansion depuis plusieurs années.

En France, actuellement, des centres sont déjà assistés par des automates ou robots. Ainsi, le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, l'institut Gustave Roussy, l'institut Curie, la clinique Cochin à Paris, ainsi que Montpellier sont déjà équipés de robots en cours de fonctionnement.

Pour d'autres hôpitaux ou centres de lutte contre le cancer, les automates et robots sont en cours d'acquisition. Ces hôpitaux sont par exemple le CHU de Rennes, le CHU de Strasbourg, et notre centre, le centre Oscar Lambret (COL). D'autres centres sont potentiellement en cours d'acquisition d'un robot mais sont pour le moment non connus.

L'état des lieux français en termes de robots pour la préparation de chimiothérapies figure dans le tableau suivant (Tableau 5). Cette liste est non exhaustive et les automates ne sont pas pris en compte dans ce tableau.

	En fonctionnement	En cours d'acquisition
APOTECAchemo®	- Gustave Roussy, Paris - Clinique Cochin, Paris	- Centre Oscar Lambret, Lille - CHU de Rennes - CHU de Strasbourg
RIVA®	- CHU de Lille	
Kiro oncology®	- Institut Curie, Paris - Hôtel Dieu, Paris - CHU de Bordeaux	
Intelligent compounding system®	- CHU de Montpellier	

Tableau 5 : Etat des lieux des robots en France

II. Intégration du robot au sein de l'unité de production du COL

L'intégration est définie comme le « Rattachement à une même unité de production, de toutes les opérations qui conduisent de la matière première (intégration amont) à la réalisation ou même à la diffusion du produit fini (intégration aval) » (70).

Au COL, l'intégration du robot est prévue dans les prochains mois, et fait suite à une période de réflexion autour de celui-ci.

Toutes les étapes décrites par la suite sont le résultat de la réflexion préalable pour l'intégration dans notre unité, cependant elles seront amenées à évoluer si des ajustements sont nécessaires au moment même de l'intégration.

L'idée d'intégration d'un robot au COL a été motivée par l'augmentation du nombre de chimiothérapies d'années en années avec un accroissement de 19,4% entre 2015 et 2021. En plus de cette augmentation des productions, le COL se heurte à des difficultés de recrutement de préparateurs en pharmacie.

1. Choix du robot

Une analyse comparative des différents robots disponibles sur le marché a été réalisée.

Différents critères de choix ont été pris en compte :

- **Des critères économiques** : le coût du robot et le retour sur investissement attendu, les contrats d'installation, de qualification et de maintenance
- **Des critères techniques** : la possibilité d'interfaçage avec le logiciel CHIMIO® utilisé au COL, les préparations réalisables avec le robot
- **Des critères organisationnels** : la possibilité d'aménagement au sein de la ZAC existante

Les retours d'expériences des différents centres possédants des robots, notamment les centres de lutte contre le cancer (CLCC) ont été pris en compte. Un groupe de travail et de partage d'expérience autour de la robotisation est d'ailleurs en cours de création afin d'optimiser les partages d'expériences.

Après étude, analyse de faisabilité et discussion de ces différents paramètres, le robot choisi pour être intégré au flux de travail du COL est le robot **APOTECACHemo**[®] de chez Loccioni (Figure 5).



Figure 5 : Robot APOTECACHemo

Certaines particularités ont particulièrement motivé notre choix, notamment :

- La possibilité de production des diffuseurs, fréquemment réalisés au centre Oscar Lambret.
- L'interfaçage possible avec le logiciel Chimio[®] était également un critère de choix indispensable.
- D'un point de vue économique, l'offre relative à ce robot était l'une des plus intéressantes pour notre centre.
- La flexibilité d'adaptation du fournisseur sur différentes problématiques :
 - Adaptation de l'étiquetage selon les besoins du centre
 - Option permettant la réalisation de petits volumes (inférieurs à 5 mL)
 - Ouverture dédiée aux prélèvements particuliers directs
- Le robot APOTECACHemo[®] a été conçu pour être le plus ergonomique possible et de ce fait réduire les TMS :
 - Panneau de travail à hauteur réglable
 - Luminosité adaptée
- Enfin, les retours d'expériences positifs de centres hospitaliers français utilisant ce robot nous ont confortés dans ce choix.

Ainsi, une fois le robot choisi, la mise en place de celui-ci nécessite de nombreux éléments de réflexion.

2. Mise en place du robot

a. Installation du robot

L'installation du robot nécessite des réflexions préalables. En effet, l'adaptabilité aux locaux, le temps nécessaire et les contraintes d'installation, ainsi que la place, les flux de matières et de personnels sont des facteurs essentiels à prendre en compte.

Locaux

Le COL ne possédant qu'une ZAC, l'installation du robot se fera dans cette zone. L'avantage est la possibilité de mutualisation du personnel entre la préparation manuelle et la préparation robotisée, la nécessité d'une unique CTA, et la simplification du flux de travail. Par conséquent les flux d'entrées de matières premières, des personnels, des déchets, et des préparations terminées resteront inchangés. En revanche, cette installation nécessite un volume suffisant ainsi que des réaménagements nécessaires. De plus, une panne dans la zone impacterait la préparation robotisée et manuelle.

Concernant l'acheminement du robot, le site d'installation doit pouvoir être atteint à travers un parcours qui permet le transport et le déplacement de l'appareil dans les couloirs du centre. Les couloirs doivent pouvoir soutenir le poids du système et permettre un transit sans encombre du robot. Ainsi, une étude préalable des conditions énoncées a été effectuée et des travaux d'aménagement sont prévus pour permettre l'intégration du robot. Les couloirs ne respectant pas les conditions décrites au sein du guide de pré-installation du fournisseur, l'abattement d'une cloison sera nécessaire. Suite à ces travaux, la salle devra donc être remise à blanc et requalifiée.

La salle de préparation pourra restée en classe C selon les BPP. En effet, le robot étant une hotte à flux d'air laminaire, et le risque microbiologique étant considéré comme faible, cette classe est suffisante pour accueillir le robot. Ainsi les consignes d'habillement resteront les mêmes que celles actuelles.

En termes de place, afin de permettre l'installation du robot au sein de la zone existante, l'un des cinq isolateurs sera retiré de la ZAC (Figure 6).

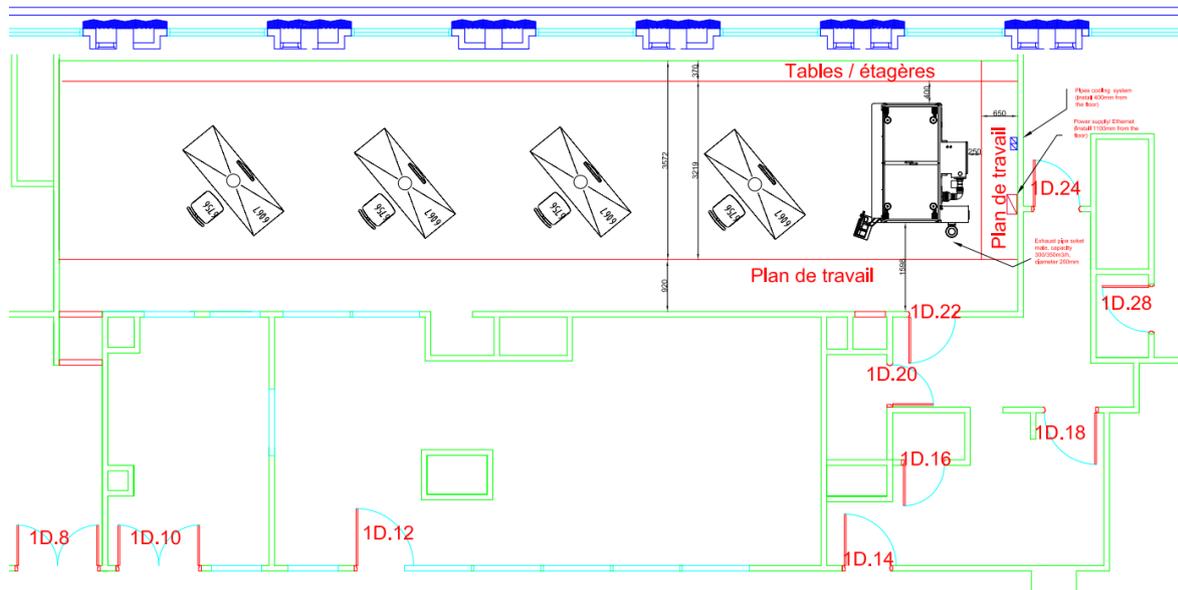


Figure 6 : Plan de la ZAC après intégration du robot

Au sein de la ZAC, la portée du sol, la hauteur minimale, l'éclairage de la pièce, le système de conditionnement (permettant de garantir une température à l'intérieur de la pièce inférieure à 25°C, en tenant compte de toutes les sources de chaleur présentes durant le fonctionnement de l'appareil, et une humidité relative inférieure à 85%) et le système d'évacuation de l'air ont été également étudiés et validés en amont.

Raccordements et connexions nécessaires

Afin d'assurer le fonctionnement de l'appareil, différents raccordements ou connexions sont nécessaires au sein de la pièce et doivent être installés ou vérifiés, notamment :

- Un raccordement électrique
- Une évacuation d'air
- Une connexion au réseau

Afin d'extraire la chaleur générée par le robot, le système de conditionnement est relié au système de distribution d'eau refroidie.

Temporalité d'installation du robot

L'installation du robot nécessitant des travaux, elle nécessitera l'arrêt de production au sein de la ZAC durant au minimum 2 semaines.

Devant cette nécessité de coupure d'une durée importante, une solution a été réfléchi afin d'assurer la continuité des soins. Ainsi, une Steriroom® de chez Eurobioconcept

sera installée provisoirement dans les locaux de la CPC pour la durée des travaux. Cette installation n'est pas prise en charge par le fournisseur et reste aux frais du centre. Cette installation nécessitera d'être qualifiée. Elle sera en classe C, et un passe-plat permettra la sortie des préparations. Au sein de cette tente de préparation provisoire, 2 hottes seront installées. Cette installation ne permettra cependant pas de se substituer aux 5 isolateurs utilisés en pratique. Ainsi, l'organisation de cette période devra être revue, des anticipations plus importantes qu'habituellement seront nécessaires et des horaires étendus de préparation seront programmés la semaine précédant les travaux.

Interfaçage du robot avec le logiciel CHIMIO®

Nous avons décrit le processus entièrement dématérialisé du COL. Ainsi, une interface entre le logiciel actuel et le robot serait idéal.

Le logiciel Chimio® peut communiquer avec le système APOTECA manager. Il peut en effet envoyer des ordres et recevoir des résultats de production.

En pratique, il est possible d'autoriser ou non via le logiciel Chimio® la production automatisée, et ce, par molécule ou par solvant. Cette autorisation se fait à partir de chaque fiche produit du logiciel.

Si une préparation est réalisable par l'automate, alors, il est possible à partir d'un nouvel onglet « Interface » sur Chimio® d'envoyer l'ordre de préparation à l'automate (Figure 7). Il est toujours possible par la suite d'annuler cette demande en cas de besoin.

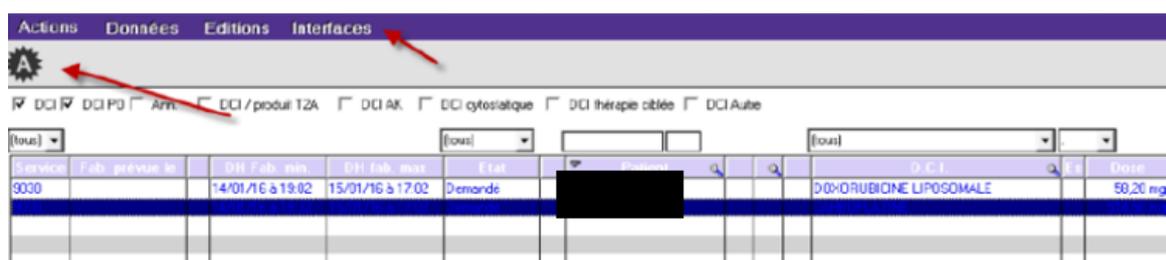


Figure 7 : Onglet interface pour l'envoi de la demande de préparation au robot

Un logiciel propre au robot (APOTECA manager) enregistre toutes les données de traçabilité obligatoires (les numéros de lot, les dates de péremption ou encore les contrôles gravimétriques).

b. Qualification du robot

Les BPP définissent la qualification comme une « opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus » (6).

La qualification du robot est obligatoire et permet d'assurer la qualité du produit fini. Elle permet de s'assurer de la robustesse du procédé.

Quatre étapes de qualifications sont nécessaires lors de l'intégration d'un équipement.

Les étapes de qualifications

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) définissent ces 4 qualifications (71) :

- **La qualification de conception (QC)** : vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés. Elle est réalisée à la sortie de l'usine par le fournisseur.
- **La qualification d'installation (QI)** : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.
- **La qualification opérationnelle (QO)** : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.
- **La qualification de performance (QP)** : vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.

La QC se fait en sortie d'usine. C'est pourquoi elle ne sera pas détaillée dans le cadre de l'intégration au sein de notre unité.

La QI se déroulera à la fin de l'installation du robot avant utilisation, elle sera réalisée par le fournisseur.

La QO s'assurera du bon fonctionnement du robot dans l'environnement de la ZAC. Les données devront être conformes aux spécifications prédéfinies. Elle sera également réalisée par le fournisseur.

La QP sera réalisée par notre équipe en utilisation normale du robot afin de vérifier l'efficacité des tâches et la qualité des produits.

Le tableau 6 décrit le planning prévisionnel de qualification envoyé par le fournisseur.

Qualification	Durée	Vérifications effectuées
QI	1 jour	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La vérification de la bonne installation des équipements ▪ L'étalonnage des équipements et des instruments ▪ La vérification des raccordements ▪ La vérification des certificats de matériaux ▪ La déclaration de conformité CE de l'équipement ▪ La vérification de la présence d'étiquettes sur les équipements
QO	1 jour	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La vérification de la classe ISO de la zone de préparation à l'intérieur de l'équipement ▪ La vérification du flux d'air laminaire à l'intérieur de l'équipement ▪ La température dans la zone de préparation à l'intérieur de l'équipement ▪ Le test de fuite du filtre HEPA ▪ L'accès aux profils utilisateurs et accès utilisateurs ▪ Le fonctionnement des alarmes critiques
QP	3 jours	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tests de remplissage aseptique ▪ Tests de surveillance particulière de l'air ▪ Tests de surveillance microbiologique

Tableau 6 : Planning prévisionnel de qualification du robot

La qualification de performance sera donc réalisée par l'équipe pharmaceutique. Elle comprend des tests permettant de s'assurer de la qualité du produit fini.

Tests de remplissage aseptique

La qualification du procédé de production du robot et du personnel y travaillant s'effectue à l'aide des tests de remplissage aseptique.

Ce sont des tests microbiologiques critiques réalisés pour évaluer la performance d'un procédé de fabrication aseptique en remplaçant le produit pharmaceutique par un milieu de culture stérile. Les milieux de culture utilisés pour les tests sont des milieux Tryptone Caséine Soja.

Ils permettent ainsi de valider la stérilité du produit final, la procédure de préparation aseptique et de qualifier le personnel. Ils sont décrits dans les documents du fournisseur.

Les tests de remplissage auront lieu sur 3 jours consécutifs, et seront réalisés par deux personnes différentes chaque jour. Chaque personne réalisera 16 tests de remplissage sur une durée d'environ 4 heures. Chacun des 16 tests est décrit dans les protocoles du fournisseur.

Après manipulation, les tests seront incubés pendant 14 jours à 30°C.

La validation sera réalisée par contrôle visuel à la fin de la période d'incubation.

Le critère d'acceptation pour un échantillon approuvé est l'absence de croissance d'organismes microbiologiques à l'œil nu.

Tests de surveillance microbologique et particulaire de l'air et de l'environnement

Parallèlement aux tests de remplissage aseptique, des surveillances particulières et microbiologiques seront également effectuées.

Le **comptage particulaire** sera réalisé avec un compteur particulaire. Le nombre maximal autorisé de particules par m³ d'air correspond aux limites de la classe A selon les BPP soit 3520 particules de 0,5 µm, et 20 particules de 5 µm.

Les **contrôles microbiologiques** seront réalisés sur prélèvements d'air, sur géloses contacts et géloses de sédimentation.

Les points des prélèvements réalisés tiennent bien compte des zones critiques du robot en termes de contamination. Ils sont représentés sur le schéma d'une vue du dessus du robot ci-dessous (Figure 8).

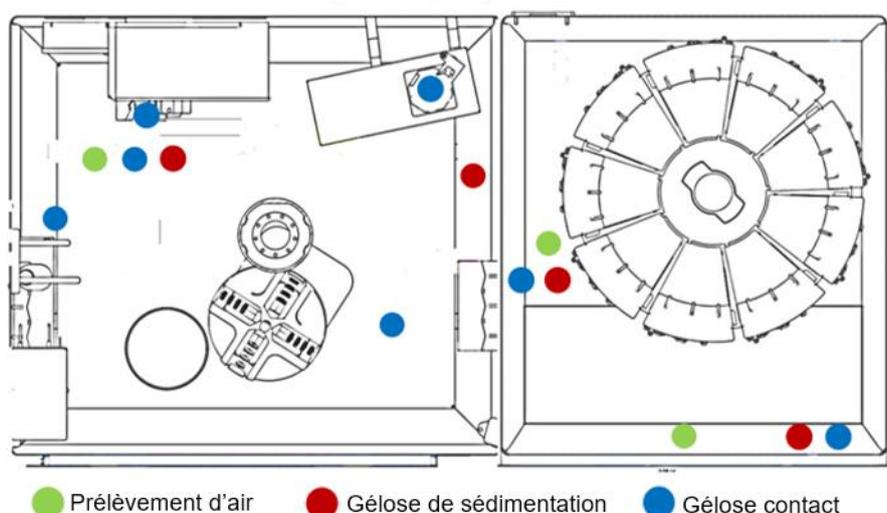


Figure 8 : Points de prélèvements des contrôles microbiologiques

Les prélèvements d'air seront effectués après chaque session de travail de 4 heures. Les géloses de sédimentation seront remplacées toutes les 4 heures de travail et les géloses contact seront réalisées à la fin de chaque journée de tests.

Les limites d'acceptation sont celles de la classe A des bonnes pratiques de préparation. Aucune unité formant colonie ne doit être visible sur les géloses (6).

c. Qualification du personnel

La formation du personnel après installation du robot est réalisée par le fournisseur sur une période de 2 semaines. Celle-ci comprend des « cours », des exercices pratiques et des conseils auprès du personnel de la pharmacie.

Le déroulé de cette formation est décrit dans le tableau 7.

Date	Formation prévue
Jour 1	Prise de connaissance du mode d'emploi Mise en marche de l'appareil Présentation de l'application APOTECA manager Présentation de l'application de l'APOTECA chemo Formation sur les lampes UV et l'arrêt du système
Jour 2	Suivi de l'état de fabrication Procédure de chargement et étiquetage des matériaux Gestion des échecs de préparation
Jour 3	Gestion et exécution des préparations (différents contenants finaux) Modification de la séquence de fabrication des préparations et gestion des urgences Déchargement des préparations et contrôle final Étiquetage final et enregistrement de la libération Chargement et déchargement des conteneurs à déchets
Jour 4	Gestion de la reconstitution Gestion des cas particuliers et des urgences Procédures de nettoyage Manipulation du robot via les «commandes manuelles»
Jour 5	Pratique de fabrication
Jour 6, 7, 8 et 9	Formation en conditions réelles et travail sur l'optimisation du flux de travail
Jour 10	Questionnaire avancé et tests d'apprentissage du personnel

Tableau 7 : Planning prévisionnel de formation du personnel de la pharmacie

Cette formation sera réalisée pour 10 personnes de la pharmacie par le fournisseur. Au-delà, une tarification supplémentaire sera appliquée.

Ainsi une formation en interne devra être mise en place afin de former l'ensemble du personnel au robot.

Le personnel biomédical, chargé du fonctionnement optimal et de la maintenance des équipements, sera également formé sur 2 jours afin de leur permettre une connaissance du matériel.

3. Intégration du robot dans la routine du circuit des chimiothérapies

L'utilisation du robot en routine doit prendre en compte les expériences tirées de la littérature ainsi que notre organisation actuelle. Il est toutefois important d'avoir conscience que ces éléments de réflexions sont amenés à être reconsidérés au fur et à mesure de l'expérience acquise.

a. Equipements

Le remaniement des locaux suite à l'installation du robot va permettre de garder 4 isolateurs disponibles. Redéfinir leur utilisation sera donc nécessaire.

Ce remaniement variera en fonction de la montée en charge sur le robot et donc du nombre de préparations réalisées par celui-ci.

Lors des premières semaines d'utilisation du robot, les isolateurs seront tous utilisés pour la préparation des chimiothérapies du jour. La séparation entre préparations de cytotoxiques et d'anticorps sera toujours réalisée.

b. Production

La production des préparations à l'aide du robot sera effectuée selon une montée en charge. Celle-ci est difficile à prédire tant les expériences décrites dans la bibliographie diffèrent entre les centres.

Dans un premier temps, les préparations réalisées par le robot seront les préparations anticipées pour J+1 et J+2 afin de ne pas perturber les délais d'attente actuels.

Il s'agira d'un traitement par campagne, en priorisant les doses standardisées.

A terme, l'ambition est de produire un maximum de préparations avec le robot. Les chiffres exacts sont toutefois difficiles à estimer car les études ont montré, comme décrit dans la première partie, les différences de productivité selon les centres.

Toutefois, il est prévu que les essais cliniques ainsi que certaines préparations pour la pédiatrie restent exclusivement préparés manuellement. En effet, les tubulures utilisées par le service des essais cliniques ne sont pas adaptées à la production par robot, et le robot n'est pas adapté aux préparations de SAP par exemple. De même, certains produits dont la purge de la tubulure est réalisée avec le produit ne pourront être réalisés dans le robot et resteront en production manuelle.

Les plages de fonctionnement du robot resteront équivalentes aux plages de préparations en isolateurs actuelles. Cela correspond à un travail de 8h à 17h du lundi au vendredi.

c. Personnel

Un préparateur sera requis pour le fonctionnement du robot. Il sera chargé du chargement du robot, de la programmation des cycles, du déchargement et du nettoyage.

L'intégration du robot dans notre unité ayant déclenché certaines appréhensions au sein de l'équipe pharmaceutique, et notamment chez les préparateurs, des réunions par groupes de travail seront programmées afin de discuter des doutes de chacun. Toutes les explications concernant le robot, la production attendue et les bénéfices escomptés seront données lors de ces réunions.

L'objectif à terme est de redéployer les préparateurs sur des tâches à plus haute valeur ajoutée, et avec des risques de TMS moindre.

Les retours d'expériences de certains centres permettent de confirmer que les discussions autour du projet contribuent à minimiser les appréhensions.

Par exemple, l'une des mesures envisagées au COL pour favoriser l'intégration du robot auprès de l'équipe est de lui donner un nom.

d. Nettoyage et maintenance du robot

Le **nettoyage du robot** sera effectué manuellement et quotidiennement. Selon l'expérience des centres, ce nettoyage prend entre 30 et 45 minutes.

Une attention particulière sera portée sur les zones décrites à risques dans la littérature : la zone sous le bras de préparation ou la pince du bras du robot par exemple (24,45,46).

Concernant la stérilisation du robot, il s'agit d'une stérilisation par rayonnement UV. Celle-ci dure 4 heures et est effectuée chaque soir après le nettoyage manuel.

La **maintenance** prévue dans les contrats est décrite dans la figure 9.

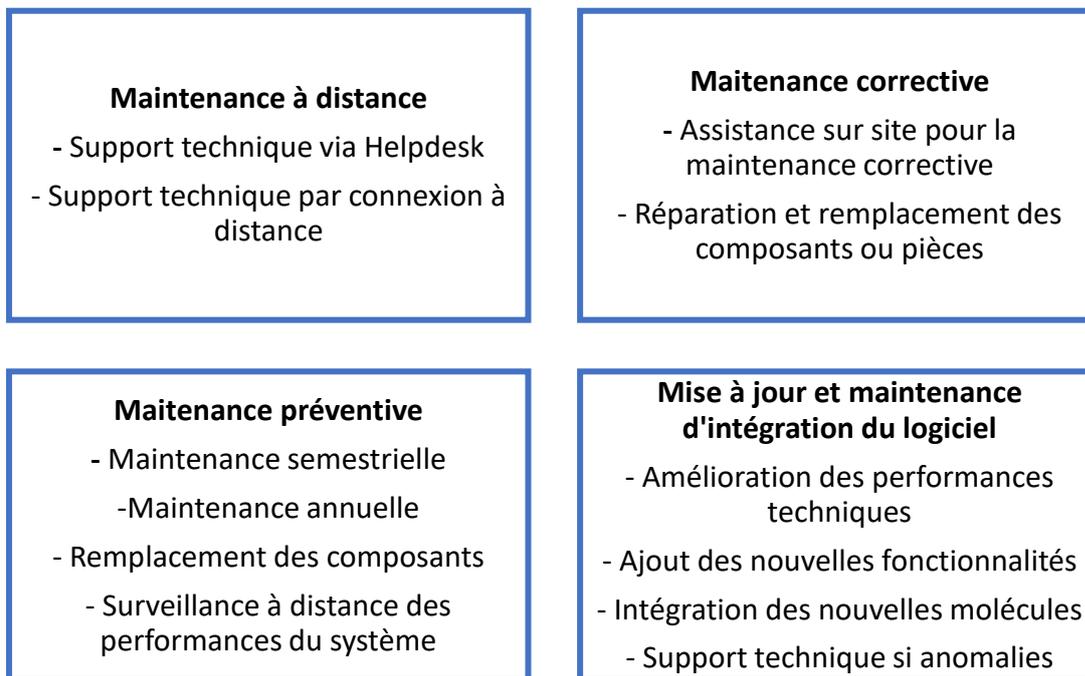


Figure 9 : Organisation de la maintenance du robot

Cette maintenance est incluse dans les 36 mois de garantie du robot, puis sera facturée annuellement.

Certaines pièces seront directement disponibles sur place au COL afin de permettre une meilleure réactivité et une résolution plus rapide des problèmes en cas de besoin, grâce notamment à l'aide de la maintenance à distance.

e. Consommables

Une partie du matériel nécessaire à l'utilisation du robot est du matériel captif. Cela signifie que le matériel devra être directement commandé auprès du fournisseur. Il s'agit par exemple des étiquettes, des seringues avec aiguilles pré-montées. Les prix sont fixés par le fournisseur.

Les consommables étant importés d'Italie, l'idée pour le moment est de commander ce matériel de manière trimestrielle. Ces commandes nécessiteront des suivis réguliers des stocks, notamment en fonction de l'évolution de la productivité du robot.

De plus, dans le futur, une réflexion pourrait être réalisée lors des marchés sur le volume des flacons. Nous avons en effet vu l'optimisation du temps décrite en première partie lors de l'utilisation de flacons de grand volumes (55).

f. Attentes économiques

Nous avons vu la difficulté d'estimer le retour sur investissement tant il dépend de la production réalisée avec le robot.

Dans notre centre, le fournisseur estime qu'il sera bénéficiaire au bout de 2 ans et demi. Ces données sont toutefois à prendre avec du recul et à ne pas considérer pour acquises tant, les facteurs peuvent être variables selon l'utilisation du robot comme nous l'avons décrit précédemment.

Notre revue bibliographique montre explicitement que pour ce qui concerne les coûts, les bénéfices du robot sont variables.

Différents paramètres seront à prendre en compte comme :

- La productivité du robot : à terme, le fournisseur annonce une productivité de 18 à 20 préparations par heure pour le robot, impliquant un préparateur. La productivité moyenne d'un préparateur en préparation manuelle est de 8 préparations par heure.
- Les dysfonctionnements et pannes du robot qui peuvent rapidement entraîner des dépenses supplémentaires
- Les consommables utilisés par le centre au préalable, l'utilisation de dispositifs médicaux onéreux au préalable pour la préparation manuelle (spiros, ou spikes) peuvent entraîner un retour sur investissement plus rapide
- Les coûts de maintenance du robot
- Les arrêts maladies des préparateurs
- Le coût des travaux d'installation du robot

Ainsi, une étude médico-économique sera réalisée par la suite.

Discussion

Ce travail permet de recenser les avantages liés à l'intégration d'un robot et plus particulièrement en termes de sécurité, non seulement pour les patients, mais également pour le personnel (pharmaceutique ou non). La robotisation permet de répondre à l'augmentation des besoins de production de chimiothérapies, en améliorant la productivité et en conservant la qualité du produit fini.

Ce gain en termes de qualité passe par l'amélioration de la précision des préparations et la réduction du risque d'erreur médicamenteuse tout en assurant l'asepsie des produits finis.

La réduction de la contamination chimique liée à la préparation ainsi que la réduction des TMS en comparaison à la préparation manuelle assurent un gain de sécurité et de qualité de vie au travail pour le personnel.

Ainsi, ces apports amènent les centres à s'orienter de plus en plus vers la robotisation. D'autant plus que l'offre de robot augmente d'années en années (Tableau 3).

En revanche, des contraintes ont également pu être documentées dans ce travail. Ces contraintes nécessitent d'être prises en compte dans la réflexion préalable à l'intégration d'un robot afin d'en minimiser l'impact. Dans le cas contraire, des difficultés pourraient rapidement apparaître lors de la mise en place.

La première contrainte est le coût non négligeable d'une telle installation, la rentabilité future doit pouvoir être assurée. Les centres dont la production est importante semblent être les centres pour lesquels la rentabilité est atteinte. Les robots ont en effet été évalués rentables pour les centres produisant plus de 34000 préparations par an, ce qui est le cas de notre centre (21).

Les appréhensions du personnel et la résistance au changement peuvent être un réel frein à l'avancée optimale d'un projet d'automatisation. Il est donc primordial d'intégrer l'équipe dans le projet et de travailler de manière collaborative afin de réunir les compétences de chacun et permettre l'appropriation du projet.

La dépendance à une machine et le risque de panne technique entraînent la nécessité de garder une alternative pour la production après l'intégration en cas d'incapacité d'utilisation du robot. Aussi, le contrat de maintenance, et le lien avec le service informatique doivent être optimisés afin de permettre un déblocage rapide de la situation en cas de problème.

Le temps nécessaire à la qualification de performance du robot ou à la formation du personnel est également à prendre en compte. Ces formations doivent être réalisées en plus de l'activité journalière sans en perturber le bon déroulé.

Enfin, l'intégration nécessite une réorganisation des méthodes de travail et des flux. Chacun doit pouvoir trouver sa place, notamment au moment de la montée en charge.

Ces contraintes démontrent bien que l'intégration de la robotique au sein d'une unité centralisée nécessite une réflexion en amont concernant les locaux, les flux de travail, le personnel, le budget ou encore l'organisation du travail. Elle dépendra alors de chaque centre et de ses spécificités préalables.

Grâce à ce travail, nous pouvons mettre en avant que certaines spécificités du processus actuel du COL, décrit en première partie, permettront de faciliter l'intégration du robot, et d'optimiser son utilisation.

Ainsi, la réalisation de préparations anticipées sera un réel avantage. Il est en effet prévu de déporter ces préparations anticipées vers le robot ce qui limitera l'impact sur le patient d'une potentielle défaillance ou difficulté au démarrage de l'activité.

Les doses standardisées seront également un élément positif majeur en permettant l'anticipation des préparations.

Aussi, la réalisation des préparations pourra être réalisée par campagne. Ainsi, lors de leur préparation, le robot n'utilise qu'une seringue pour toutes les préparations et n'a à gérer qu'une sorte de flacons (moins de reliquats, moins de flacons à jeter). Cela permet une réduction du temps de préparation, et une amélioration de la productivité (72).

Le travail en ajout permet également un gain de temps en supprimant l'étape de retrait du solvant de la poche, et en permettant l'injection du produit directement.

Le processus déjà entièrement dématérialisé permettra également de minimiser les changements liés au robot dont le travail se fait en dématérialisé également.

Enfin, les 4 isolateurs restants permettront en cas de défaillance d'assurer la production. Toutefois, ces isolateurs nécessiteront une maintenance adaptée afin d'assurer leur bon fonctionnement à tout moment.

Pour garantir une intégration optimale du robot, il est indispensable de mettre en place une réflexion et une mobilisation pluridisciplinaires. Elles concernent tous les acteurs de la pharmacie, le fournisseur, les équipes techniques, la direction mais également les services de soin qui devront comprendre la réorganisation engendrée par la baisse d'activité nécessaire au sein de la ZAC et les potentielles répercussions en termes d'attente pour les patients et le service.

Une matrice SWOT permet de faire le bilan à la date de rédaction de ce document de ce qui a été mis en évidence dans les paragraphes précédents, en prenant en compte les apports et contraintes de l'intégration d'un robot et les spécificités du COL. Les points forts, les faiblesses, les opportunités et les menaces de la mise en place d'un robot au COL y sont décrits (Figure 10).

<p style="text-align: center;">Forces</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Soutien de l'établissement pour la mise en place du projet ● Faisabilité de l'implantation ● Retours d'expériences et bibliographie sur le robot choisi ● Spécificités du circuit actuel : préparations anticipées, doses standardisées, travail en ajout et circuit dématérialisé ● Augmentation de l'activité du COL 	<p style="text-align: center;">Faiblesses</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ZAC unique ● Groupe de travail à renforcer ● Investissement important ● Appréhensions des préparateurs en pharmacie
<p style="text-align: center;">Opportunités</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Amélioration du service au patient (réduction du temps d'attente) ● Amélioration de la qualité du produit fini ● Réduction des risques pour les personnels : TMS et contamination environnementale ● Réponse aux besoins croissants de production de chimiothérapies 	<p style="text-align: center;">Menaces</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Temps d'implantation et de qualification du robot et du temps de formation du personnel important ● Gestion d'un fonctionnement en mode dégradé : défaillance du robot, panne du système informatique... ● Gestion de la résistance au changement : appropriation de la nouvelle organisation dans l'espace et le temps et nouvelles pratiques de travail ● Dépendance vis-à-vis des consommables captifs

Figure 10 : Matrice SWOT de l'intégration d'un robot au COL

Certains de ces éléments peuvent être repris pour proposer certaines actions susceptibles de faciliter l'implantation et l'acceptation du robot par l'ensemble des acteurs du projet.

Ainsi, des propositions d'actions se dégagent de ce travail et pourraient être mises en place. Ces actions sont de natures techniques, organisationnelles ou humaines. Si ces actions sont validées par l'équipe projet, un plan pourra être établi par l'équipe, par exemple sous la forme suivante (Figure 11), et permettra d'optimiser l'intégration du robot.



Figure 11 : Les étapes de construction d'un plan d'action (73)

Parmi les actions, une réorganisation des flux et des plannings de production des chimiothérapies en amont permettra à chacun de trouver sa place plus rapidement et de mieux intégrer le robot.

Un travail organisationnel sur la rédaction de procédures et modes opératoires est nécessaire afin de guider l'équipe. Des procédures dégradées en cas de panne ou dysfonctionnement seront à prévoir également.

Aussi, la mise en place d'indicateurs de suivi sera indispensable afin de mesurer l'impact du robot. Ils permettront de tracer et comparer la productivité et l'apport en sécurité des produits et des personnels. Ces indicateurs seront également importants en termes d'acceptation du robot par l'équipe. Un suivi du ressenti de l'équipe sur ses

conditions de travail suite à l'arrivée du robot pourra également être réalisée à l'aide d'un questionnaire, ainsi qu'une comparaison avec le procédé manuel.

La mise en place de temps dédiés à la formation du personnel et au partage afin de permettre à tous de se sentir inclus dans le projet serait également un point clé dans l'intégration du robot.

La principale limite de ce travail est de ne pas pouvoir suivre cette intégration en temps réel pour des contraintes temporelles. Ainsi, un futur travail d'analyse en conditions réelles permettrait un retour d'expérience sur l'intégration et mettrait en avant les potentielles défaillances et facteurs à adapter afin de permettre une intégration optimale d'un robot au sein d'une unité. Le retour d'expérience pourrait alors être valorisé autour de publications permettant le partage d'informations à destination de centres souhaitant s'équiper de robot, car le secteur des préparations de chimiothérapies est amené à continuer son développement face aux besoins croissants.

Conclusion

Pour conclure, il est certain que la robotisation des centres va s'accroître d'années en années face aux avantages apportés par cette solution et aux besoins croissants. Cependant, cette intégration doit être réfléchie et anticipée afin de ne pas désorganiser le processus de production ou entraîner des appréhensions au sein du personnel. Le partage d'expériences entre les centres est primordial et permettra d'optimiser l'intégration au sein de futures unités de préparation et de leurs équipes.

Bibliographie

1. Institut National du Cancer. Panorama des cancers en France. 2022. p19. [Internet] Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2022>.
2. Institut National Du Cancer. Les cancers en France en 2017 - l'essentiel des faits et chiffres. 2018. [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
3. Connor TH, DeBord DG, Pretty JR, Oliver MS, Roth TS, Lees PSJ, et al. Evaluation of Antineoplastic Drug Exposure of Health Care Workers at Three University-Based US Cancer Centers. J Occup Environ Med. oct 2010;52(10):1019-27.
4. Tlijani M, Thabti A, Hamdi A, Ben Said A, Limayem Blouza I. Management du risque lié au processus de préparation des chimiothérapies à l'institut Salah Azaiz de Tunis. Pharm Hosp Clin. juin 2020;55(2):167-77.
5. Recommandations S.F.P.O. - Adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique (2019) [Internet]. p. 19. Disponible sur: https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations_v2.11-%C3%A0-publier.pdf
6. Bonnes pratiques de préparation. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2007.
7. Larousse É. Définitions du manuel [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/manuel/49268>
8. Larousse É. Définitions d'automatique [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/automatique/6749>
9. Larousse É. Définitions de la robotisation [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/robotisation/69651>
10. Larousse É. Définitions de semi-automatique [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/semi-automatique/71967>
11. Société française de pharmacie clinique. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. Paris: Société française de pharmacie clinique; 2006. 72 p.

12. Dehmel C, Braune SA, Kreymann G, Baehr M, Langebrake C, Hilgarth H, et al. Do centrally pre-prepared solutions achieve more reliable drug concentrations than solutions prepared on the ward? *Intensive Care Med.* août 2011;37(8):1311-6.
13. Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, Sadeghipour F, Bigler L, Mach N. Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. *Int J Qual Health Care.* 1 févr 2006;18(1):9-16.
14. Gilbert RE, Kozak MC, Dobish RB, Bourrier VC, Koke PM, Kukreti V, et al. Intravenous Chemotherapy Compounding Errors in a Follow-Up Pan-Canadian Observational Study. *J Oncol Pract.* mai 2018;14(5):e295-303.
15. Limat S, Drouhin JP., Demesmay K, Tissot E, Jacquet M, Woronofl-lemsi MC. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. *Pharm World Sci.* 2001;23(3):102-6.
16. Ulas A, Silay K, Akinci S, Dede DS, Akinci MB, Sendur MAN, et al. Medication Errors in Chemotherapy Preparation and Administration: a Survey Conducted among Oncology Nurses in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 18 mars 2015;16(5):1699-705.
17. Bateman R, Donyai P. Errors associated with the preparation of aseptic products in UK hospital pharmacies: lessons from the national aseptic error reporting scheme. *BMJ Qual Saf.* 1 oct 2010;19(5):e29-e29.
18. Poppe LB, Savage SW, Eckel SF. Assessment of final product dosing accuracy when using volumetric technique in the preparation of chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract.* 1 févr 2016;22(1):3-9.
19. Bates DW, Cohen M, Leape LL, Overhage JM, Shabot MM, Sheridan T. Reducing the Frequency of Errors in Medicine Using Information Technology. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 2001;8(4):299-308.
20. Bates DW. Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ.* 18 mars 2000;320(7237):788-91.
21. 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.* 4/1/2014 2014;71(7):579-85.

22. 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.
23. Geersing TH, Klous MG, Franssen EJF, van den Heuvel JJG, Crul M. Robotic compounding versus manual compounding of chemotherapy: Comparing dosing accuracy and precision. *Eur J Pharm Sci.* déc 2020;155:105536.
24. 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.* 24 avr 2017;3(1):12.
25. Jobard M, Brandely-Piat ML, Chast F, Batista R. Qualification of a chemotherapy-compounding robot. *J Oncol Pharm Pract.* 1 mars 2020;26(2):312-24.
26. Yaniv AW, Knoer SJ. Implementation of an i.v.-compounding robot in a hospital-based cancer center pharmacy. *Am J Health Syst Pharm.* 15 nov 2013;70(22):2030-7.
27. Chapitre 1er : Obligations de l'employeur. (Articles L4121-1 à L4121-5) - Légifrance [Internet]. [cité 10 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006178066/>
28. Ouali H, Bonnabry P, Widmer N, Blatrie C. Analyse et amélioration de la sécurité de la préparation et de l'administration des chimiothérapies par une analyse prospective des risques. *Pharm Hosp Clin.* mars 2017;52(1):e34.
29. INRS - Troubles musculo-squelettiques ce qu'il faut retenir [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/tms-troubles-musculosquelettiques/ce-qu-il-faut-retenir.html>
30. AMELI - Troubles musculo-squelettiques : définition et impact [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/entreprise/sante-travail/risques/troubles-musculosquelettiques-tms/tms-definition-impact>
31. Reisz F, Gairard-Dory A, Fonmartin K, Bourbon J, Gourieux B. Prévention des troubles musculo squelettiques en pharmacotechnie [Internet]. [cité 10 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/prevention-des-troubles-musculo-squelettiques-en-pharmacotechnie>
32. Roch C. Evaluation of physical constraints related to the use of medical devices during the cytotoxic compounding [Internet]. *Scribd.* 2015 [cité 28 avr 2022]. Disponible sur:

https://fr.scribd.com/embeds/283361347/content?start_page=1&view_mode=slideshow&access_key=key-LYLXbiygiSk6n21O3jkW&show_recommendations=true

33. Villain A. [Thèse] Optimisation de la préparation des chimiothérapies à base de 5-Fluorouracile par l'utilisation de pompes péristaltiques. Lille; 2018.
34. Tavernier J. Perception de la pénibilité au travail en unité de pharmacotechnie : Evaluation de l'impact de l'automatisation de la préparation de poches de nutrition parentérale [Internet]. GERPAC. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/perception-de-la-penibilite-au-travail-en-unite-de-pharmacotechnie-evaluation-de-l-impact-de-l-automatisation-de-la-preparation-de-poches-de-nutrition-parenterale>
35. NIOSH - List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings (2014) [Internet]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/default.html>
36. Chouquet T, Acramel A, Sauvageon H, Plé A, Jourdan N, Madelaine I, et al. Mutagenicity assessment of environmental contaminations in a hospital centralized reconstitution unit. *Ecotoxicol Environ Saf.* déc 2018;165:174-81.
37. Hon CY, Teschke K, Demers PA, Venners S. Antineoplastic drug contamination on the hands of employees working throughout the hospital medication system. *Ann Occup Hyg.* juill 2014;58(6):761-70.
38. Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. *Int Arch Occup Environ Health.* juin 2005;78(5):403-12.
39. Santos AN, Oliveira RJ, Pessatto LR, Gomes R da S, Alberto Ferreira de Freitas C. Biomonitoring of pharmacists and nurses at occupational risk from handling antineoplastic agents. *Int J Pharm Pract.* 26 sept 2020;28(5):506-11.
40. Hon CY, Teschke K, Chu W, Demers P, Venners S. Antineoplastic Drug Contamination of Surfaces Throughout the Hospital Medication System in Canadian Hospitals. *J Occup Environ Hyg.* juill 2013;10(7):374-83.
41. Dimich-Ward H, Lorenzi M, Teschke K, J. Spinelli J, Ratner PA, Le ND, et al. Mortality and cancer incidence in a cohort of registered nurses from British Columbia, Canada. *Am J Ind Med.* déc 2007;50(12):892-900.
42. Hansen J, Olsen JH. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. *Scand J Work Environ Health.* févr 1994;20(1):22-6.

43. Ratner PA, Spinelli JJ, Beking K, Lorenzi M, Chow Y, Teschke K, et al. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC Nurs.* déc 2010;9(1):15.
44. Connor TH, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid MA. Reproductive Health Risks Associated With Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings: A Review of the Evidence. *J Occup Environ Med.* sept 2014;56(9):901-10.
45. Schierl R, Masini C, Groeneveld S, Fischer E, Böhlandt A, Rosini V, et al. Environmental contamination by cyclophosphamide preparation: Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECAchemo. *J Oncol Pharm Pract.* 1 févr 2016;22(1):37-45.
46. Werumeus Buning A, Geersing TH, Crul M. The assessment of environmental and external cross-contamination in preparing ready-to-administer cytotoxic drugs: a comparison between a robotic system and conventional manual production. *Int J Pharm Pract.* 14 janv 2020;28(1):66-74.
47. Telleria N, García N, Grisaleña J, Algaba N, Bergareche E, Tamés MJ, et al. Evaluation of the efficacy of a self-cleaning automated compounding system for the decontamination of cytotoxic drugs. *J Oncol Pharm Pract.* août 2021;27(6):1343-53.
48. Chiang PC, Wu TL, Kuo AJ, Huang YC, Chung TY, Lin CS, et al. Outbreak of *Serratia marcescens* postsurgical bloodstream infection due to contaminated intravenous pain control fluids. *Int J Infect Dis.* 1 sept 2013;17(9):e718-22.
49. Muller AE, Huisman I, Roos PJ, Rietveld AP, Klein J, Harbers JBM, et al. Outbreak of severe sepsis due to contaminated propofol: lessons to learn. *J Hosp Infect.* 1 nov 2010;76(3):225-30.
50. Austin PD, Hand KS, Elia M. Systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of parenteral doses prepared under aseptic techniques in clinical and pharmaceutical environments: an update. *J Hosp Infect.* déc 2015;91(4):306-18.
51. Geersing TH, Franssen EJJ, Pilesi F, Crul M. Microbiological performance of a robotic system for aseptic compounding of cytostatic drugs. *Eur J Pharm Sci.* mars 2019;130:181-5.
52. Krämer I, Federici M. Implementation and microbiological stability of dose-banded ganciclovir infusion bags prepared in series by a robotic system. *Eur J Hosp Pharm.* juill 2020;27(4):209-15.

53. Krämer I, Federici M, Kaiser V, Thiesen J. Media-fill simulation tests in manual and robotic aseptic preparation of injection solutions in syringes. *J Oncol Pharm Pract.* 1 avr 2016;22(2):195-204.
54. Larousse É. Définitions de la productivité [Internet]. [cité 12 août 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/productivite/C3%A9/64133>
55. Riestra AC, López-Cabezas C, Jobard M, Campo M, Tamés MJ, Marín AM, et al. Robotic chemotherapy compounding: A multicenter productivity approach. *J Oncol Pharm Pract.* 1 mars 2022;28(2):362-72.
56. Amodeo I, Pesenti N, Raffaelli G, Sorrentino G, Zorz A, Traina S, et al. Robotic Therapy: Cost, Accuracy, and Times. *New Challenges in the Neonatal Intensive Care Unit. Front Pharmacol.* 26 nov 2019;10:1431.
57. Silimbani P, Tontini M, Moriconi L, Paolucci D, Federici M, Masini C. Optimisation of compounding organisation after implementing a robotic system for automated preparation of oncologic drugs. *Sect 3 Prod Compd.* mars 2019;A48.1-A48.
58. Carrez L, Martin V, Verrey AS, Furrer P, Bouchoud L, Falaschi L, et al. Qualification and Performance Evaluation of an Automated System for Compounding Injectable Cytotoxic Drugs. *Pharm Technol Hosp Pharm.* 28 août 2018;3(3):165-75.
59. ARS Ile-de-France. Guide de mise en oeuvre de l'automatisation [Internet]. 2019 p. 48. Disponible sur: <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/system/files/2019-06/Guide-mise-en-oeuvre-automatisation-2019.pdf>
60. Préparation centralisée de chimiothérapies : comparaison entre l'acquisition d'un isolateur et d'un automate de fabrication [Internet]. [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/preparation-centralisee-de-chimiotherapies-comparaison-entre-l-acquisition-d-un-isolateur-et-d-un-automate-de-fabrication-516>
61. Bhakta SB, Carmine Colavecchia A, Coffey W, Curlee DR, Garey KW. Implementation and evaluation of a sterile compounding robot in a satellite oncology pharmacy. *Am J Health Syst Pharm.* 1 juin 2018;75(11_Supplement_2):S51-7.
62. Galy G, Bauler S, Buchi M, Pirot F, Pivot C. Coût de fonctionnement d'une unité de reconstitution des cytotoxiques : estimation des besoins en personnel et équipements et estimation du coût moyen d'une préparation selon le niveau de production et d'exigences. *Bull Cancer (Paris).* oct 2011;98(10):1153-63.

63. Pichon F, Oubaïda R, Derai L. Point de vue du préparateur/technicien à l'utilisation des robots pour la préparation des cytotoxiques [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/point-de-vue-du-preparateur-technicien-a-l-utilisation-des-robots-pour-la-preparation-des-cytotoxiques>
64. 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.* 1 janv 2017;74(1):e40-6.
65. 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.
66. Grimaux J. [Thèse] Etude 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). Marseille; 2017.
67. Deljehier T. [Thèse] Qualification des performances d'un robot de production de médicaments injectables en pharmacie hospitalière. Bordeaux; 2018.
68. Health Robotics : présentation du robot i.v. Station® [Internet]. [cité 16 août 2022]. Disponible sur: http://www.pharmauae.com/wp-content/uploads/2013/04/i.v.station_onco.pdf
69. KIRO Oncology – Kiro Grifols [Internet]. [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.kirogrifols.com/kiro-oncology/>
70. Larousse É. Définitions de l'intégration [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/int%C3%A9gration/43533>
71. Bonnes pratiques de fabrication. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2015. [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
72. Heloury J. [Thèse] Comparaison de 3 procédés aseptiques (manuel, semi-automatique et robotique) de la production des médicaments injectables au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux : évaluation de la productivité et réalisation d'une analyse de risque. Limoges; 2019.

73. Sellitto J. Modèle de Plan d'Action [Internet]. 2018 [cité 30 août 2022]. Disponible sur:
<https://www.cadresenmission.com/blog/plan-action-modele/>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : BALTORA

Prénom : Marion

Titre de la thèse : INTEGRATION DE LA ROBOTIQUE DANS LE PROCESSUS DE PRODUCTION DES CHIMIOTHERAPIES : APPORTS ET CONTRAINTES

Mots-clés : Chimiothérapies, Robotisation, Intégration, Optimisation, Apports, Contraintes

Résumé

L'essor des immunothérapies et le vieillissement de la population entraînent un accroissement des besoins de production de chimiothérapies. Devant l'augmentation de ces besoins, les pharmacies hospitalières sont amenées à s'adapter afin d'augmenter leur productivité. Toutefois, ce développement ne doit pas se faire au dépens de la qualité du produit fini ou de la santé du personnel sujet aux troubles musculo-squelettiques. La robotisation apparaît alors comme une solution potentielle à cette problématique. C'est pourquoi le Centre Oscar Lambret (COL), dont l'activité a fortement augmenté ces dernières années, a songé à l'acquisition d'un robot.

Bien que les robots de préparation des chimiothérapies présentent de nombreux avantages, comme la réduction des contaminations chimiques, ou l'augmentation de la productivité, leur intégration nécessite toutefois de prendre en compte un certain nombre de contraintes afin d'être optimale. Ainsi, ce travail bibliographique résume la littérature au sujet de ces apports et contraintes, et décrit le processus d'intégration du robot au COL. Les éléments qui ressortent de ce travail montrent bien que cette intégration doit être réfléchie et élaborée afin de ne pas désorganiser le processus de production ou entraîner des appréhensions au sein du personnel. Le partage d'expériences entre les centres est primordial et permettra d'optimiser l'intégration au sein de futures unités de préparation, et des équipes.

Membres du jury :

Président : M. le Professeur Nicolas Simon

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie, CHU de Lille

Directeur de thèse : M. le Docteur Alexandre Villain

Pharmacien - Praticien spécialiste des CLCC, Centre Oscar Lambret, Lille.

Assesseurs :

M. le Professeur Jean-Louis Cazin

Professeur des Universités – Praticien spécialiste des CLCC, Faculté de pharmacie de Lille-Centre Oscar Lambret-Lille

M. le Docteur Basile Dectot

Pharmacien, Praticien hospitalier – Centre Hospitalier de Dunkerque