

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 14 octobre 2022

Par Mr LECOUTRE Arthur

**QUALIFICATION ET MISE EN PRODUCTION DE LUNETTES DE REALITE
AUGMENTEE COMME OUTIL D'AIDE A LA PREPARATION ET AU CONTROLE -
APPLICATION DANS LE CADRE DE LA PREPARATION DES ESSAIS
CLINIQUES**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Pascal ODOU

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

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Michèle VASSEUR

Pharmacien, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseur(s) :

Madame le Docteur Frédérique DANICOURT

Pharmacien, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier de Dunkerque

Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN

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

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

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
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	Hai 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

À Monsieur le Professeur Pascal ODOU,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect

À Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN,

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté d'être membre de ce jury et d'avoir pris le temps de juger ce travail.

À Madame le Docteur Frédérique DANICOURT,

Je te remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse et de juger ce travail. Merci pour ta formation lors de mes débuts en tant qu'interne.

À Madame le Docteur Michèle VASSEUR,

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur de m'encadrer dans ce travail. Merci de m'avoir donné le goût de la pharmacotechnie lors de mon externat. Merci pour tes conseils avisés, ton encadrement ainsi que le temps que tu as investi dans la réalisation de ce travail. Ce sera un plaisir de continuer d'avancer sur ce projet.

À la super équipe de l'UPCC

Merci de vous être autant investi dans ce projet, j'ai hâte de vous retrouver.

Aux équipes et pharmaciens rencontrés durant mon internat, merci pour les enseignements que vous m'avez transmis, les projets réalisés et pour tous les bons moments partagés avec vous.

À ma famille

A mes parents, merci de m'avoir toujours soutenu et accompagné dans toutes les étapes de ma vie. J'en suis là grâce à vous.

A mes frères et sœur, merci d'avoir partagé tant de bons souvenirs avec moi, vous êtes les meilleurs.

A mes cousins et cousines proches ou lointains avec qui j'ai grandi.

A mes grands-parents, merci pour tout ce que vous m'avez transmis.

À mes amis

A mes amis d'enfance JB, Léo, Elliott, Nathan, Hana, Noé. A tous ces bons moments partagés et à nos superbes vacances, vous êtes toujours là quand j'en ai besoin et je vous en remercie.

A mes amis de la faculté, Marine, Rémi et Anthony et à tous ces bons souvenirs avec vous.

A tous mes co-internes Tristan, Lucas, Marie, Myriam, Patricia et tous les autres. Merci pour tous vos conseils et d'être là dans les bons comme dans les mauvais moments. A tous nos verres à venir pour fêter toutes ces thèses.

À Manon

Merci d'avoir été à mes côtés pendant ces 6 dernières années, pour tous les voyages et tous ces beaux souvenirs que nous avons vécus ensemble. Merci pour ton soutien dans les moments difficiles, tes mots de réconfort et ton amour infailible. A notre avenir ensemble dans ce nouveau chez nous.

Table des matières :

Table des figures	17
Table des tableaux	18
Table des annexes	19
Abréviations	20
Partie I : Introduction	21
Un nouvel outil d'aide à la préparation et au contrôle pour de nouvelles thérapeutiques	22
1. Le Cancer : incidence et stratégie thérapeutique.....	22
2. Cadre réglementaire des préparations et choix des méthodes de contrôle.....	24
3. Procédé de préparation et de contrôle des essais cliniques au CHU de Lille	26
4. Présentation des lunettes comme outil d'aide à la préparation et au contrôle.....	29
Objectifs du travail	35
Partie II : Matériels et méthodes.....	37
Tests de qualification effectués avant la mise en production des lunettes de réalité augmentée	37
1. Qualification de conception	37
2. Qualification d'installation	37
Test de réception du WIFI	38
Test d'accessibilité aux environnements de Chimio®.....	38
Test de reconnaissance des commandes vocales	38
Test d'autonomie des lunettes	38
Test de lecture des codes-barres ou datamatrix et de qualité des photos prises.....	38
3. Qualification opérationnelle en dehors de la ZAC	39
Définition du périmètre	39
Définition et déroulement des étapes de préparation	39
4. Qualification de performance en ZAC	40
5. Information, formation et évaluation du personnel	40
Analyse de l'impact de la dématérialisation et de l'intégration des lunettes dans le circuit de préparation des essais cliniques notamment sur l'aspect organisationnel et sécuritaire	41
1. Audit pour la période post dématérialisation	41
2. Audit sur la préparation des essais cliniques après la mise en production des lunettes de réalité augmentée.....	42
3. Comparaison des différents temps de préparations et de contrôle sur les 3 procédés de fabrication	43
Retour d'expérience après 6 mois d'utilisation des lunettes de réalité augmentée	45

1. Bilan d'activité.....	45
2. Audit de satisfaction	45
Partie III : Résultats	47
Tests de qualification effectués avant la mise en production des lunettes de réalité augmentée	47
1. Qualification d'installation	47
Test de réception au WIFI	47
Test d'accessibilité aux environnements de CHIMIO®.....	47
Test de reconnaissance des commandes vocales	47
Test d'autonomie des lunettes	48
Test de lecture des codes-barres ou datamatrix et de qualité des photos prises.....	48
2. Qualification opérationnelle en dehors de la ZAC	48
Définition du périmètre	48
Définition et déroulement des étapes de préparation	49
3. Qualification de performance en ZAC	53
4. Information, formation et évaluation du personnel	53
Analyse de l'impact de la dématérialisation et de l'intégration des lunettes dans le circuit de préparation des essais cliniques notamment sur l'aspect organisationnel et sécuritaire	55
1. Audit pour la période post dématérialisation	55
2. Audit sur la préparation des essais cliniques après la mise en production des lunettes de réalité augmentée	56
3. Comparaison des différents temps de préparations et de contrôle sur les 3 procédés de fabrication	57
Retour d'expérience après 6 mois d'utilisation des lunettes de RA	64
1. Bilan d'activité.....	64
2. Audit de satisfaction	67
Partie IV : Discussion	71
1. Intégration de la dématérialisation dans un process de fabrication	71
2. Intégration des lunettes dans le circuit de fabrication des essais cliniques	72
3. Perspectives / Evolutions et améliorations envisagées	75
Conclusion	77
Bibliographie	78
Annexes.....	81

Table des figures

Figure 1 : Évolution du nombre total de préparations de chimiothérapie au CHU de Lille entre 2010 et 2021	26
Figure 2 : Évolution du nombre de préparations d'essais cliniques en cancérologie au CHU de Lille entre 2010 et 2021	27
Figure 3 : Exemple d'un écran de préparation visible dans les lunettes lors de la manipulation.....	30
Figure 4 : Exemple d'un écran de supervision Chimio® des préparations effectuées avec les lunettes	31
Figure 5 : Photographie des lunettes de réalité augmentée HMT-1 Real Wear®	32
Figure 6 : Avantages et inconvénients apportés par les évolutions du circuit des préparations pour essais cliniques au CHU de Lille	33
Figure 7 : Processus de fabrication des poches paramétré sur le logiciel Chimio®	49
Figure 8 : Processus de fabrication des seringues paramétré sur le logiciel Chimio®	50
Figure 9 : Processus de fabrication des diffuseurs ou poches vides paramétré sur le logiciel Chimio®	51
Figure 10 : Photographie de l'utilisation des lunettes de réalité augmentée en isolateur	54
Figure 11 : Graphique représentant la distribution des temps entre l'édition de l'étiquette de fabrication et le début de préparation entre les différents circuits de préparation	58
Figure 12 : Graphique représentant la distribution des temps de préparation entre les différents circuits de préparation	59
Figure 13 : Graphique représentant la distribution des temps entre la fin de préparation et la libération entre les différents circuits de préparation	60
Figure 14 : Graphique représentant le nombre de venues pour le double contrôle visuel pour les circuits de fabrication papier et dématérialisé	61
Figure 15 : Graphique représentant la distribution des temps de double contrôle visuel pour les circuits de préparation papier et dématérialisé	61
Figure 16 : Graphique représentant la distribution des temps de contrôle libératoire avec et sans lunettes dans un circuit où seuls les pharmaciens libèrent les essais cliniques.....	62
Figure 17 : Graphique représentant la distribution des temps de contrôle libératoire avec et sans lunettes dans un circuit où les pharmaciens et les internes libèrent les essais cliniques.....	63
Figure 18 : Evolution du nombre de préparations réalisées aux lunettes par rapport au nombre de préparations d'essai clinique réalisés.....	64
Figure 19 : Répartition des manipulateurs utilisant les lunettes de réalité augmentée lors de la préparation d'essai clinique	65
Figure 20 : Evolution du nombre de préparations avec le pourcentage de photographies de mauvaise qualité	66
Figure 21 : Exemple de photographie jugée de mauvaise qualité	66

Table des tableaux

Tableau I : Nombre d'articles référencés dans PUBMED portant sur la réalité augmentée de 2017 à 2021	29
Tableau II : Résultats des temps recueillis au cours de l'audit post dématérialisation	55
Tableau III : Résultats des temps recueillis au cours de l'audit post lunettes	56
Tableau IV : Tableau comparatif des temps mesurés pour les trois circuits étudiés	57

Table des annexes

Annexe 1 : Extrait de la présentation du cahier de test réalisé pour la QO et la QP pour l'utilisation des lunettes de réalité augmentée	81
Annexe 2 : Extrait de la grille de qualification des opérateurs avant l'utilisation des lunettes de réalité augmentée.....	82
Annexe 3 : Grille de recueil de données pour le procédé dématérialisé de préparation	83
Annexe 4 : Extrait du questionnaire de satisfaction des lunettes de réalité augmentée comme outil d'aide à la préparation et au contrôle.....	84
Annexe 5 : Présentation des données et des tests utilisés pour la comparaison des temps entre les différents circuits de préparation	85
Annexe 6 : Présentation des données et des tests utilisés pour les tests post hoc.....	86
Annexe 7 : Présentation des données et des tests utilisés pour la comparaison du temps de double contrôle visuel et du nombre de venues avant et après la dématérialisation	87
Annexe 8 : Présentation des données et des tests utilisés pour la comparaison du temps de contrôle libérateur avant et après lunettes	88

Abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIP : Code Identifiant de Présentation

CRISTAL : Centre de Recherche en Informatique, Signal et Automatique de Lille

ETP : Equivalent Temps Plein

GRITA : Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées

HPLC : High Performance Liquid Chromatography = Chromatographie en phase liquide haute performance

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

RA : Réalité Augmentée

UPCC : Unité de Préparation Centralisée des Cytotoxiques

UV : Ultra-Violet

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Partie I : Introduction

La préparation des chimiothérapies injectables est classée comme une activité à haut risque notamment pour les caractéristiques suivantes : préparations stériles, médicaments à marge thérapeutique étroite, produits dangereux pour le personnel et l'environnement (1,2). La mise en place de l'informatisation, de la dématérialisation, des techniques de contrôle et de la robotisation permet d'accroître la sécurité du procédé de préparation et de contrôle tout en maîtrisant les ressources humaines liées à cette activité. Dans le cadre des préparations pour la recherche biomédicale en cancérologie, certaines méthodes de contrôle ou certains procédés robotisés ne peuvent être utilisés. Néanmoins ces préparations sont parfois complexes et les exigences des promoteurs plus importantes. Devant l'accroissement du nombre de préparations pour essais cliniques, le développement de nouvelles technologies permettant d'assister la préparation et tracer chaque étape semble nécessaire. Ainsi, l'Unité de Préparation Centralisée des Cytotoxiques (UPCC) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille s'est équipée d'un nouvel équipement : des lunettes de réalité augmentée utilisées comme outil d'aide à la préparation et au contrôle des préparations. Le développement des lunettes a été le fruit de la collaboration entre le Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées (GRITA) de la faculté de Pharmacie de Lille, le groupe Centre de Recherche en Informatique, Signal et Automatique de Lille (CRISTAL) de l'Ecole centrale de Lille et la société Computer Engineering commercialisant le logiciel CHIMIO®. Elles ont été intégrées dans notre unité dans le but de guider le préparateur étape par étape lors de la préparation et de permettre la prise de photos de la préparation ceci dans le but de remplacer le double contrôle visuel in process. Ces images enregistrées seront consultées *a posteriori* lors du contrôle libératoire. L'outil a pu être testé, adapté et amélioré au sein de notre unité et aujourd'hui il est utilisé en routine pour la préparation des essais cliniques.

Après un rappel sur l'évolution du circuit des préparations des essais cliniques en cancérologie au CHU de Lille et une présentation de cet outil développé, ce travail abordera trois objectifs :

- décrire le procédé de qualification des lunettes,
- comparer le circuit de préparation incluant les lunettes avec nos anciens circuits de préparations papier et dématérialisé,
- présenter un retour d'expérience après 6 mois d'utilisation des lunettes.

Un nouvel outil d'aide à la préparation et au contrôle pour de nouvelles thérapies

1. Le Cancer : incidence et stratégie thérapeutique

Le cancer est une pathologie résultant d'un dysfonctionnement du contrôle de la réplication cellulaire entraînant une multiplication anarchique des cellules ce qui provoque l'apparition d'une masse appelée tumeur maligne. Cette masse tumorale peut devenir métastatique, elle peut alors se détacher de son point d'origine et aller coloniser d'autres organes et localisation dans le corps (3). À terme le cancer va progressivement détruire son environnement en se multipliant et ainsi menacer la survie du patient. Les cancers sont regroupés en trois grandes catégories : les carcinomes qui se développent à partir d'un épithélium, les sarcomes qui se développent à partir d'un tissu (os, muscle, graisse) et enfin les cancers hématopoïétiques qui se développent à partir de la moelle osseuse (4). Une des difficultés dans le traitement du cancer est d'identifier clairement le type de cancer afin de choisir la thérapeutique la plus adaptée à son traitement. Enfin l'un des piliers de la prise en charge est le dépistage du cancer car plus le dépistage est précoce, meilleure est la survie du patient.

En 2018 l'incidence des cancers est de 382 000 cas par an en France (204 600 chez les hommes et 177 400 chez les femmes). Le cancer le plus fréquent chez l'homme est le cancer de la prostate (25% ; -3,5% entre 2010 et 2018) puis le cancer du poumon (15% ; -0,3% entre 2010 et 2018) et enfin le cancer colorectal (11% ; -1,4% entre 2010 et 2018). Chez la femme le cancer le plus fréquent est le cancer du sein (33% ; +0,6% entre 2010 et 2018), suivi par le cancer colorectal (11% ; pas de différence d'incidence entre 2010 et 2018) et enfin le cancer du poumon (8,5% ; +5% entre 2010 et 2018). Ces taux d'incidence tendent à stagner voire à diminuer ces dernières années avec un ralentissement de la progression chez la femme et une baisse de l'incidence chez l'homme (5). En parallèle il existe une augmentation de la prévalence des cancers : en 2017 3,8 millions de personnes souffraient d'un cancer (5). Cette augmentation de la prévalence est due à l'augmentation de la survie. Face à l'augmentation du nombre de patient souffrant de cancer, différentes stratégies thérapeutiques sont mises en place.

La première stratégie de lutte contre le cancer est la prévention des facteurs de risque, il est estimé que 40% des cancers peuvent être évités. La volonté principale est de dépister plus précocement les cancers afin de pouvoir les traiter au plus vite et ainsi d'augmenter les chances de survie des patients. En France 9 millions de personnes se font dépister chaque année (6).

Grâce à la promotion de la recherche et de l'innovation une augmentation importante du nombre et de la diversité des thérapeutiques utilisées dans la lutte contre le cancer ces dernières années est constatée. Actuellement avec l'essor des thérapies ciblées et immunothérapies la prise en charge est de plus en plus spécialisée dans le traitement du cancer, il est possible de mieux typer le cancer et mieux adapter les traitements grâce à l'essor de la recherche notamment en biologie moléculaire. Les traitements du cancer sont classés en 3 grandes catégories : la chirurgie, la radiothérapie et enfin les médicaments. Les médicaments anticancéreux sont regroupés en 5 grandes classes : les chimiothérapies conventionnelles, les immunothérapies, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées et enfin les médicaments radiopharmaceutique (7). En 2018, 26 % des avis positifs de l'Agence européenne du médicament en vue de bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché concernaient l'oncologie. Entre 2009 et 2019 le nombre de patients inclus dans un essai clinique a quasiment doublé. Ainsi en octobre 2019, 48 % des essais cliniques enregistrés au niveau mondial concernaient l'oncologie (8).

L'augmentation du nombre de personne à traiter ainsi que celui des essais cliniques contraint les établissements de santé à s'adapter à la demande en augmentant aussi bien ses moyens matériels qu'humains, ainsi la préparation des médicaments anticancéreux tend à se centraliser au sein de centres de plus grandes tailles ayant des capacités de production importantes et un accès à l'innovation facilité.

2. Cadre réglementaire des préparations et choix des méthodes de contrôle

L'article L.5121-5 du Code de la Santé Publique impose que « la préparation des médicaments soit réalisée en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et que ces bonnes pratiques prévoient les modalités de suivi permettant d'assurer la traçabilité des médicaments »(9). Ce texte fait référence aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) qui est un texte de référence opposable édité par l'ANSM regroupant des indications aux pharmacies de ville et hospitalières pour la préparation afin de garantir la qualité de leurs préparations. Cette notion de maîtrise de process de préparation est donc expliquée dans les BPP. La préparation des chimiothérapies est une activité à haut risque que ce soit pour le manipulateur ou pour le patient qui nécessite un environnement contrôlé stérile et un matériel protégeant le préparateur. La mise en place d'un contrôle rigoureux permet de garantir la juste dose et le bon produit pour le patient (10). L'ANSM n'impose pas de méthode de contrôle en particulier dans les BPP. Le choix du mode de contrôle reste à la liberté du pharmacien dès lors qu'il garantit la sécurité de la préparation, le respect des BPP ainsi qu'une traçabilité satisfaisante.

Il existe de nombreuses méthodes de contrôle permettant de garantir la sécurité d'une préparation.

La première méthode de contrôle est le contrôle visuel, c'est une technique nécessitant l'intervention d'une personne tierce au cours de la fabrication afin de vérifier l'emploi du bon produit, du bon volume et du bon déroulement de la préparation.

Le contrôle analytique peut être réalisé à partir d'une chaîne de chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC : High Performance Liquid Chromatography) ou à partir d'un Spectromètre Ultra-violet (UV) Raman. Il permet d'identifier et de quantifier la molécule à partir d'un aliquote prélevé au sein de la préparation réalisée.

Le contrôle gravimétrique permet de mesurer précisément la dose contenue dans une seringue/poche/dispositif en mesurant la différence de poids avant et après ajout de la solution médicamenteuse. En connaissant la densité il est possible de déterminer précisément la dose contenue dans la seringue/poche/dispositif.

Enfin le contrôle vidéonumérique est une méthode de contrôle utilisant un outil numérique capable de prendre des photos aux différentes étapes de la préparation pour un contrôle in process ou *a posteriori*. Cet outil inclue parfois un contrôle in process réalisé par une intelligence artificielle permettant la validation automatique des volumes ou des matériels utilisés.

Chacune de ces méthodes de contrôle a ses avantages et ses inconvénients. G. LeRoch présente une analyse comparant les différentes méthodes de contrôle afin d'évaluer les avantages et inconvénients de chacune de ces méthodes (11) :

- Le contrôle visuel est exhaustif et ne demande pas d'investissement ou de compétences particulières mais il entraîne une interruption de tâche répétée pour le contrôleur et un risque d'erreur lors de la lecture du volume.

- Le contrôle analytique permet un contrôle fiable mais requiert de s'équiper en matériel parfois coûteux et de disposer des spectres de chaque molécule à analyser rendant parfois le contrôle par cette méthode impossible.

- Le contrôle gravimétrique est très fiable et peut être utilisé in process mais il nécessite un paramétrage en amont et une connaissance de la densité du produit et n'est pas exhaustif car il ne permet pas d'identifier de façon certaine le produit. Néanmoins s'il est couplé à une méthode de reconnaissance du produit il devient alors une méthode de contrôle qualitative et quantitative.

- Le contrôle vidéo numérique est un mode de contrôle utilisant une interface numérique permettant la prise d'image à des moments clés de la préparation, il requiert également un investissement dans le matériel mais permet un contrôle in process et une traçabilité *a posteriori* des images enregistrées. Son utilisation a commencé à être envisagée dans les années 2010 (12).

La recherche biomédicale portant sur des médicaments à usage humain est encadrée par les règles de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) qui sont décrites à l'article L.1121-3 du Code de la Santé Publique. Ces règles ont pour but de protéger le patient en garantissant la sécurité des produits utilisés ainsi que la crédibilité de l'utilisation de ces produits chez l'homme (13). La préparation des essais cliniques requiert ainsi des modalités de préparation souvent particulières avec un accès aux thérapeutiques restreint ne permettant pas de valider des techniques de contrôle qualitative et quantitative comme le contrôle analytique ou gravimétrique. La plupart des contrôles sont donc réalisés par double contrôle visuel. De plus, en fonction des autorisations des établissements notamment pour la réalisation des essais de phase

I, c'est-à-dire de première administration chez l'homme, les modalités de préparation se complexifient avec des étapes de dilutions successives car les dosages fournis sont beaucoup plus élevés que les paliers de doses testés. Ainsi pour des préparations les plus complexes, il est souvent utilisé le double contrôle visuel qui est la méthode de contrôle la moins fiable et la plus consommatrice de temps et de ressource humaine. Ce constat amène donc les centres à perfectionner leurs procédés et à innover.

3. Procédé de préparation et de contrôle des essais cliniques au CHU de Lille

L'UPCC du CHU de Lille a vu son nombre de préparations augmenter au fur et à mesure des années. Il a été mis en avant une augmentation du nombre de préparations d'environ 4,8% par an en moyenne sur la période de 2010 à 2021 (Figure 1).

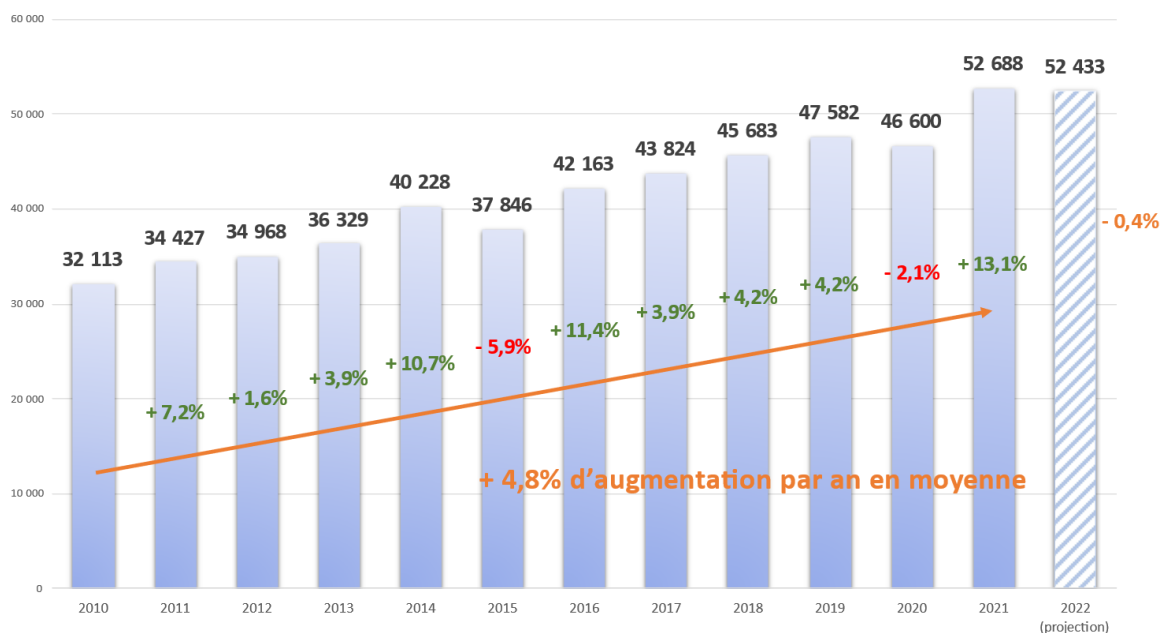


Figure 1 : Évolution du nombre total de préparations de chimiothérapie au CHU de Lille entre 2010 et 2021

En ce qui concerne les préparations pour essais cliniques, il a été observé sur la même période une augmentation moyenne de 15% par an avec une accélération de cette activité sur les cinq dernières années (Figure 2). Une diminution en 2020 a été observée, celle-ci est liée au ralentissement de l'activité provoqué par la crise de la COVID.

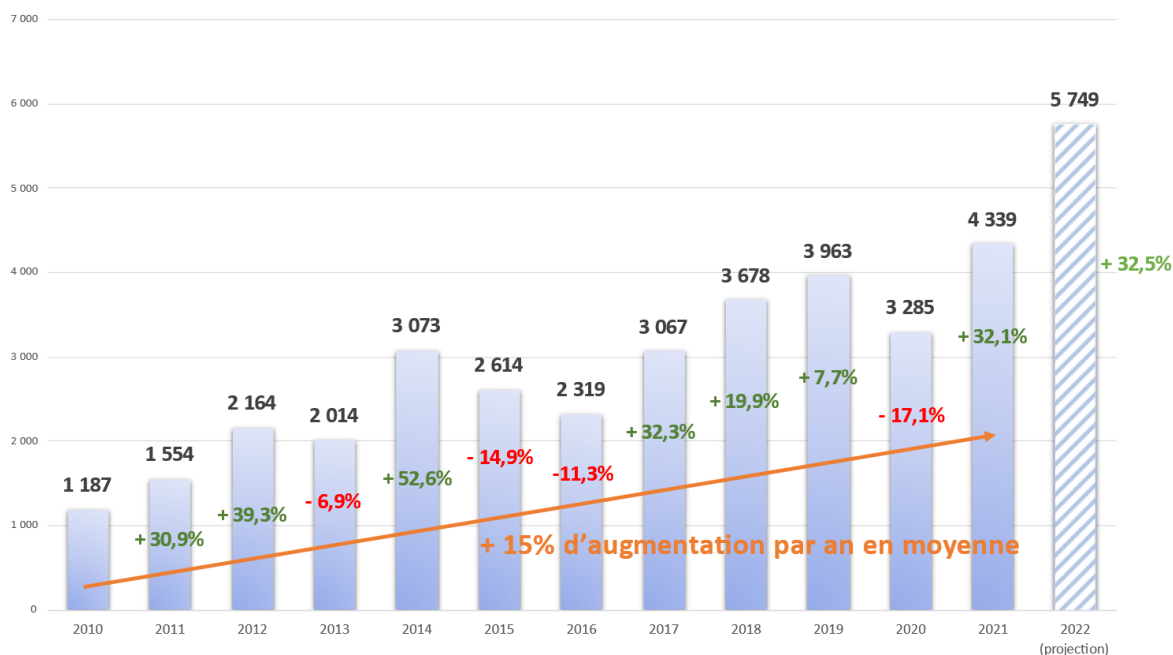


Figure 2 : Évolution du nombre de préparations d'essais cliniques en cancérologie au CHU de Lille entre 2010 et 2021

La production au sein de l'unité est effectuée pour la partie manuelle à l'aide de deux isolateurs bi poste et de deux isolateurs mono poste de la société SIEVE. Pour la production manuelle le contrôle se fait soit par contrôle analytique à l'aide d'un QCPREP (spectromètre UV RAMAN) de la société Icônes Services soit par double contrôle visuel. Face à cette évolution importante de l'activité, l'unité s'est équipée en 2021 d'un robot RIVA de la société ARXIUM.

Au niveau du personnel, l'unité est composée de 2,5 pharmaciens, de 10 préparateurs et d'un agent de pharmacie. L'unité possédait 7 Equivalents Temps Pleins (ETP) en 2010 contre 10 ETP en 2021 ce qui équivaut à l'ajout de 3 ETP supplémentaires pour une progression d'environ 20 000 préparations. Ainsi l'augmentation de la production ne s'est pas accompagnée d'une augmentation des effectifs de façon proportionnelle. Le besoin de préparer rapidement afin d'avoir un temps d'attente le plus faible possible pour les patients, la multiplicité des tâches à réaliser par la même personne, la gestion d'un nombre important de préparations à réaliser en s'adaptant à l'heure des navettes, le manque de personnel, entraînent un travail dans des conditions non optimales avec un risque élevé d'erreur. La littérature décrit de nombreux exemples d'erreur de préparation et ces erreurs peuvent avoir des conséquences graves (14,15). Les solutions utilisant l'automatisation et optimisant le circuit réduisent le risque d'erreur comparé au circuit classique et manuel(16). Il y a donc un besoin de trouver des outils fiables permettant de faciliter la production pour

l'équipe et sécuriser la préparation tout en maîtrisant les coûts d'installation et de fonctionnement.

Dans un travail préliminaire réalisé en 2019 au sein de l'unité, une analyse du circuit des essais cliniques utilisant des supports papier de préparation générés par le logiciel Chimio® a été réalisée (17). Un audit ayant pour objectif d'énumérer les oublis de traçabilité et les interruptions de tâches lors du double contrôle visuel a été réalisé ainsi qu'un calcul des temps nécessaires à la réalisation de chaque étape dans le circuit d'une préparation d'un protocole d'essai clinique. Les résultats de l'analyse ont montré des oublis de traçabilité dans 8,8% des préparations, un nombre de venue moyen par préparation de 1,6 avec dans 51% des cas une interruption de tâche. Dans 42% plusieurs venues du double contrôleur et dans 6,7% des cas un double contrôleur différent pour les divers contrôles d'une même préparation. Lors de ce premier travail, les résultats obtenus ont permis de mettre en évidence les faiblesses du circuit notamment concernant le double contrôle visuel et une désorganisation du travail au sein de la zone de production pouvant être source d'erreur.

Dans une démarche d'amélioration continue de la qualité, l'équipe s'est équipée en 2019 d'un procédé de fabrication dématérialisée utilisant l'interface "nouvelle fabrication" du logiciel CHIMIO® de la société Computer Engineering. Le passage à la fabrication dématérialisée a nécessité la mise en place de différents équipements. Tout d'abord une installation d'écrans tactiles fixés sur les différents isolateurs permettant au préparateur de naviguer sur CHIMIO® et d'accéder au mode opératoire de chaque préparation. D'autre part, le passage en dématérialisé a forcé la création de nouveaux codes-barres à la fois pour identifier les intervenants, pour identifier les préparations à l'aide du numéro d'ordonnancier mais également des datamatrix pour l'identification des différents produits et dispositifs utilisés pour chaque préparation. Il a également fallu se fournir en douchettes étanches et résistantes à la décontamination afin de scanner ces différents datamatrix et pour pouvoir naviguer dans CHIMIO® sans avoir à sortir les mains de l'isolateur.

4. Présentation des lunettes comme outil d'aide à la préparation et au contrôle

Lors du travail préliminaire réalisé en 2019 (17), une preuve de concept a été faite pour l'utilisation des lunettes de réalité augmentée pour l'amélioration et la sécurisation de la préparation des essais cliniques.

La Réalité Augmentée (RA) est un outil en plein essor dans de nombreux champs d'activités et notamment dans le domaine de la santé (18,19). La réalité étendue est un terme regroupant la réalité augmentée et la réalité virtuelle. Le nombre de nouvelles publications concernant la réalité augmentée a bondit de façon exponentielle entre 2017 et 2021 (Tableau I).

Tableau I : Nombre d'articles référencés dans PUBMED portant sur la réalité augmentée de 2017 à 2021

2017	2018	2019	2020	2021
269	375	534	709	928

La réalité augmentée est énormément utilisée comme outil de formation notamment à l'aide de caméra frontale dans le cadre de l'enseignement de chirurgie ou d'anatomie (20) ceci permettant de présenter des gestes compliqués à un grand nombre d'étudiants avec des ressources minimales. Elle peut également être utilisée dans le cadre de la prise en charge de différentes pathologies. Par exemple, dans la rééducation physique des patients en post chirurgie, elle a démontré une augmentation des scores cliniques sans avoir besoin de contact entre les patients et les soignants ce qui est intéressant dans les périodes limitant les rendez-vous comme durant la COVID (21,22). Elle peut également être utilisée dans le cadre du traitement de douleur du membre fantôme (23) et dans le traitement des troubles du comportements post traumatique (24).

Le plus grand potentiel de la réalité augmentée reste son application comme outil de travail : la possibilité de l'utiliser comme aide dans de nombreuses chirurgies notamment dans la chirurgie mini-invasive où l'intelligence artificielle peut aider le chirurgien en le dirigeant vers les zones à réséquer (25). La réalité augmentée est également exploitée afin de visualiser et manipuler des structures de molécules en 3D (26). En dehors du domaine de la santé, elle commence à être utilisée dans les chaînes de production en industrie afin de faciliter la coordination entre humain et machine (27). La réalité augmentée a pour objectif de diminuer la charge mentale au travail et ainsi augmenter la productivité et la sécurité de l'utilisateur dans son rôle (28).

Face à ces éléments de contexte, une démarche de recherche et de développement, a été conduite pendant plusieurs années. Le logiciel AR CHIMIO[®] a été le fruit d'une longue collaboration entre GRITA, CRISTAL et la société Computer Engineering. C'est un logiciel s'intégrant aux lunettes de réalité augmentée permettant de donner à l'utilisateur toutes les informations sur chaque étape de la préparation ainsi que la possibilité de prendre des photos des étapes critiques (requérant autrefois d'un double contrôle visuel). Cet outil est entièrement pilotable par commande vocale ce qui permet à l'utilisateur de manipuler sans interruption et sans intervention extérieure. Chaque commande a été créée sur demande afin de garantir une cohérence avec nos pratiques et éviter les activations intempestives suite à des interférences sonores. Les indications de préparations ainsi que les commandes vocales utilisables sont affichées sur l'écran des lunettes (Figure 3).

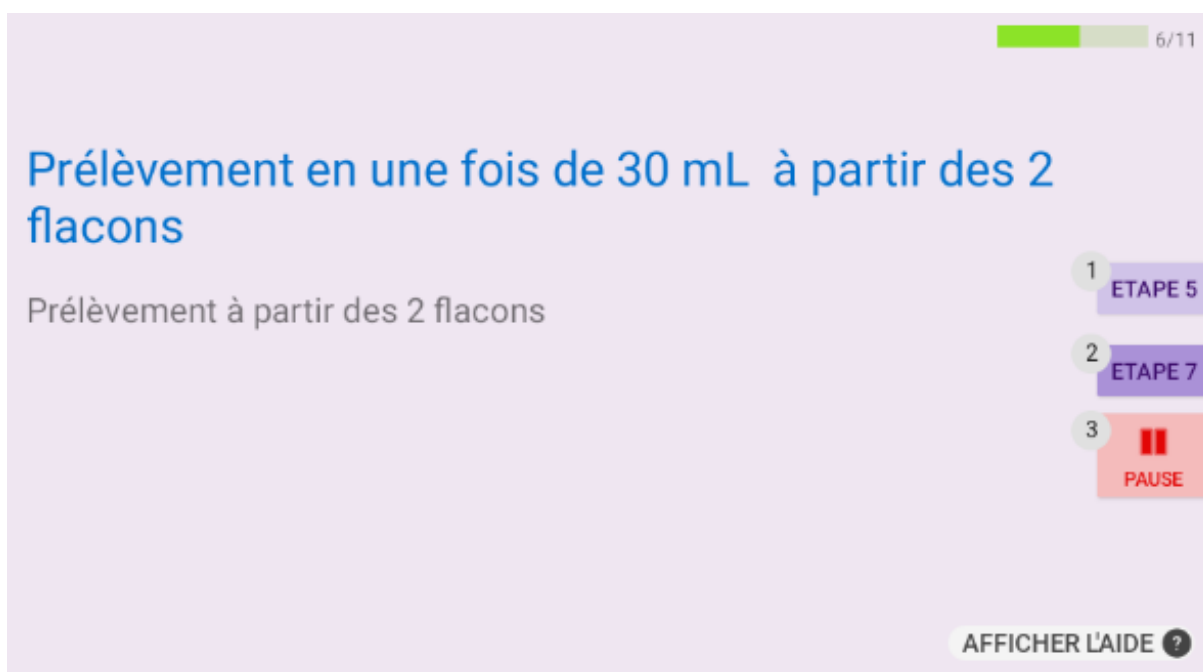


Figure 3 : Exemple d'un écran de préparation visible dans les lunettes lors de la manipulation

Les données recueillies à l'issue de la préparation sont alors intégrées sur le logiciel CHIMIO[®], elles pourront être consultées en temps réel ou au moment du contrôle libératoire puis archivées afin d'être consultées *a posteriori*.

Les lunettes utilisent la réalité virtuelle non immersive ce qui signifie que l'utilisateur a accès à la dimension virtuelle sans pour autant pouvoir influencer sur celle-ci, en effet la dimension virtuelle présente uniquement les indications de préparation des différentes étapes du process (contrairement à un jeu dans lequel il est possible de bouger des objets dans la dimension virtuelle par exemple) (29).

Les lunettes sont donc un outil de réalité augmentée permettant une sécurisation et un contrôle de la préparation des chimiothérapies. En effet les objectifs

sont multiples : remplacer le double contrôle visuel dans le cadre de la préparation des essais cliniques, diminuer le nombre d'interruption de tâche au cours de la préparation en limitant le recours à une personne tierce, sécuriser la préparation avec une traçabilité à long terme des volumes enregistrés par photographie, guider et sécuriser le préparateur dans la fabrication (progression étape par étape). Le contrôle de la préparation est réalisé *a posteriori* avec les lunettes grâce aux différentes photos prises par le manipulateur à chaque étape (Figure 4). Le double contrôle est donc effectué par le pharmacien libérant la préparation en dehors de la zone de de préparation. C'est un passage à un mode de contrôle post process ne permettant pas de corriger une éventuelle erreur de volume mais cela permet de conserver une traçabilité des étapes et une preuve de la bonne réalisation de la préparation en cas de problème.



Figure 4 : Exemple d'un écran de supervision Chimio® des préparations effectuées avec les lunettes

Au cours du développement de l'application AR CHIMIO®, différents types de lunettes ont été testées par l'équipe afin de choisir l'élément s'intégrant au mieux dans la pratique et permettant le meilleur rendu en production. Les éléments de choix pris en compte étaient la capacité des lunettes à utiliser le WIFI, son intégration au sein du réseau (notamment par l'équipe réseau devant le risque d'ajouter des objets connectés pouvant être une porte d'entrée à des menaces informatiques), sa facilité

de décontamination et sa robustesse face à la méthode de décontamination employée et enfin son ergonomie d'utilisation et de port. Ce questionnaire a été réalisé durant l'étude préliminaire de 2019 (17). Le choix final s'est porté sur les lunettes de réalité augmentée HMT-1[®] de la société REALWEAR[®] qui sont portées à l'aide d'un bandeau frontal sur lequel est attachée une caméra et disposant d'un écran porté par un bras articulé modulable pouvant être placé sur l'œil droit ou gauche ce qui permet à la lunette de s'adapter à chaque préparateur même ceux portant des lunettes de vue (Figure 5).



Figure 5 : Photographie des lunettes de réalité augmentée HMT-1 Real Wear[®]

L'utilisation des lunettes nécessite en amont un paramétrage des process de fabrication dans la configuration de CHIMIO[®]. Les process paramétrés sont dépendant du mode de conditionnement utilisés pour la préparation (poches, seringues, diffuseurs...).

La mise en place des différents circuits (dématérialisé puis intégrant les lunettes de réalité augmentée) a amené des modifications au sein de l'unité apportant des avantages et inconvénients. Ces modifications sont présentées dans la figure 6 et seront décrites plus précisément par la suite.

Circuit de préparation des essais cliniques avec fiche de fabrication papier

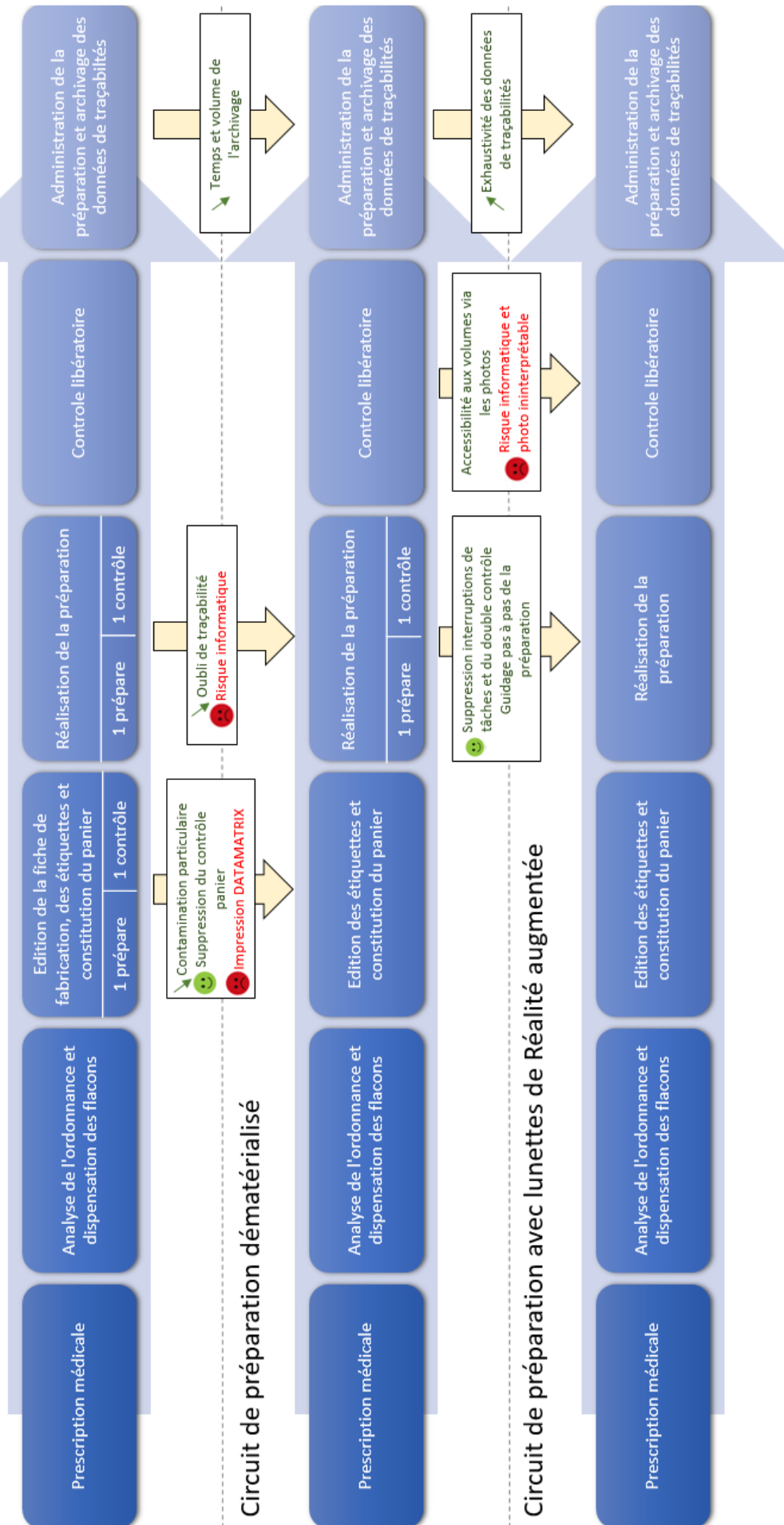


Figure 6 : Avantages et inconvénients apportés par les évolutions du circuit des préparations pour essais cliniques au CHU de Lille

Objectifs du travail

La dématérialisation du procédé de préparation et/ou l'intégration d'outils innovants pour l'aide à la préparation et au contrôle s'inscrivent tous deux dans une démarche qualité d'amélioration continue des pratiques. L'information, la mise en place de tests de qualification et l'évaluation de ces pratiques permettent de sécuriser le circuit et d'accompagner les équipes dans ces changements.

Ce travail présente donc un triple objectif :

- Le premier consiste à présenter les tests de qualification réalisés avant la mise en production des lunettes de réalité augmentée.
- Le deuxième consiste à analyser l'impact de la dématérialisation et de l'intégration des lunettes dans le circuit des essais cliniques notamment sur l'aspect organisationnel et sécuritaire.
- Le troisième consiste à faire un retour d'expérience après 6 mois d'utilisation des lunettes pour la préparation des essais cliniques comprenant un bilan d'activité et un audit de satisfaction effectué auprès des utilisateurs.

Partie II : Matériels et méthodes

Tests de qualification effectués avant la mise en production des lunettes de réalité augmentée

Le premier objectif de ce travail est de présenter les tests de qualification effectués ayant permis la mise en production en toute sécurité les lunettes de réalité augmentée. Comme tout équipement ou système informatique il existe quatre niveaux de qualification décrit dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) :

- La Qualification de Conception (QC)
- La Qualification d'Installation (QI)
- La Qualification Opérationnelle (QO)
- La Qualification de Performance (QP)

1. Qualification de conception

La qualification de conception est la vérification documentée que la conception proposée de l'équipement ou du système informatique proposé convient aux usages auxquels ils sont destinés. Cette partie est non décrite ici car il s'agissait du travail préliminaire effectué entre GRITA, l'école Centrale de Lille et Computer Engineering.

2. Qualification d'installation

La qualification d'installation est une phase de tests qui permet de s'assurer que chacun des éléments du système informatique est installé conformément au cahier des charges, aux recommandations du fournisseur et aux réglementations en vigueur (30,31). L'utilisation des lunettes nécessite une connexion au réseau de l'hôpital et au logiciel de prescription par l'intermédiaire d'un web service accessible via une connexion WIFI. La navigation dans l'application se fait ensuite par commandes vocales. Le déroulement de la préparation, la validation des étapes et la sauvegarde des éléments se font par lecture de code à barres ou de datamatrix et par prise de photos. Il ne sera pas abordé ici les tests de connexion au réseau car ils ont été intégralement menés par la Direction des Ressources Numériques de l'hôpital avant même la mise à disposition au niveau de la pharmacie. En revanche, la pharmacie a réalisé d'autres tests :

Test de réception du WIFI

La réception et la stabilité de la connexion au réseau WIFI ont été testées sur des préparations tests au niveau de tous les postes de travail en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) grâce à l'observation du nombre de barres sur le symbole WIFI au niveau des lunettes.

Test d'accessibilité aux environnements de Chimio®

Le test de connexion au logiciel Chimio a été réalisé sur les environnements de recette et de production en utilisant une connexion au Webservice via un url enregistré dans le logiciel des lunettes AR CHIMIO®. La connexion a donc été testée en connectant les lunettes aux différents environnements.

Test de reconnaissance des commandes vocales

Concernant la qualité du contrôle vocal, il existe au niveau de la zone de préparation de nombreuses interférences sonores (bruit de la ventilation de la centrale d'air, bruit des isolateurs, bruit des personnes y travaillant). Ce test a été réalisé par plusieurs opérateurs (comprenant une voix masculine et une voix féminine) sur l'ensemble des zones de l'unité de préparation en utilisant les commandes vocales nécessaires pour le fonctionnement de l'application (« suivant » « retour » « arrière » « valider » « photo » « pause »).

Test d'autonomie des lunettes

Ce test a été réalisé en observant après chaque session d'utilisation le nombre de barres restant au niveau du symbole batterie.

Test de lecture des codes-barres ou datamatrix et de qualité des photos prises

Ce test a été réalisé par un opérateur au niveau d'un isolateur avec des préparations fictives (seringues de petits et grands volumes ainsi qu'une poche) afin de vérifier la lecture des codes barre ou des datamatrix et de juger de la qualité des photos au sein de l'isolateur et donc à travers la paroi vitrée.

3. Qualification opérationnelle en dehors de la ZAC

La qualification opérationnelle est une phase de tests qui permet de s'assurer que le système informatique est capable de fonctionnements conformes répétés dans les limites déterminées par le cahier des charges et les spécifications. Elle permet de vérifier la conformité de toute fonctionnalité critique du système, prise séparément (30,31).

Définition du périmètre

En lien avec l'équipe pharmaceutique et les membres du projet, il a été défini dans un premier temps le périmètre souhaité pour l'utilisation de cet outil. Cette étape permettra à la fois de fixer des objectifs mais aussi de mieux orienter les tests de fonctionnalités.

Définition et déroulement des étapes de préparation

Chaque préparation fait appel à une succession d'étapes pré paramétrées dans CHIMIO®, modifiables pour chaque centre et en lien avec le conditionnement final de la préparation. Ainsi les étapes sont à définir pour les préparations qui se feront en poches, en seringues ou en diffuseurs et non pas par produit préparé.

Un brainstorming a été réalisé en regroupant les préparateurs et les pharmaciens de l'équipe pour déterminer un enchaînement des étapes types permettant de s'adapter à toutes les préparations intégrant le périmètre défini préalablement.

Une fois l'ordre défini, une discussion a été entamée avec l'équipe de développement de Computer Engineering afin de créer les étapes informatiques répondant le mieux à nos besoins.

Puis les étapes de préparation ont été paramétrées dans l'ordre adapté dans chaque processus de fabrication dans le but de couvrir chaque cas de figure (avec ou sans reconstitution, un ou plusieurs flacon(s), avec ou sans reliquat, avec ou sans dilution etc...).

Enfin un cahier de test (Annexe 1) a été créé dans le but de tester chaque cas de figure, il prenait en compte la forme galénique de la matière première (solution ou lyophilisat), le conditionnement final (poches, seringues, poches vides...), la présence d'un reliquat utilisable ou non. Dans le déroulé de ces tests, certains ont été réalisés avec les mauvaises poches ou les mauvais produits afin de vérifier que l'application était capable de détecter les erreurs. Ce cahier comprenait également une colonne « commentaires/axes d'améliorations » pour recueillir les erreurs du logiciel à corriger,

les points bloquants, les points à améliorer, les cas particuliers à aborder, les options d'ergonomie à envisager. Ce cahier de test a été renvoyé aux différents acteurs du projet afin de valider la qualification des lunettes sur paillasse avant de les tester en environnement de production. L'environnement de recette du logiciel Chimio® et du web service a été utilisé pour ces tests.

4. Qualification de performance en ZAC

La qualification de performance correspond à la phase de tests qui permet de s'assurer que le système informatique fonctionne correctement dans des conditions réelles d'utilisation, conformément au cahier des charges et que tous les éléments nécessaires à l'utilisation en production du système sont disponibles (30,31).

Une fois les étapes validées en QO, le cahier de test a été réalisé mais cette fois ci en environnement de production c'est-à-dire au niveau des isolateurs de la ZAC. Les tests ont donc été effectués afin de pouvoir valider la faisabilité technique des préparations et l'utilisation des lunettes en ZAC à l'aide du même procédé de préparation factice reprenant toutes les formes galéniques et de conditionnement. Une attention particulière a été portée sur la lecture des datamatrix et sur la qualité des photos pour valider la QP.

5. Information, formation et évaluation du personnel

Pour compléter cette démarche de qualification, il est essentiel de pouvoir accompagner les équipes aux changements. Ainsi, une démarche d'information, un plan de formation et un protocole d'évaluation ont été réalisés.

Concernant l'information de l'avancée du projet auprès de l'équipe, deux méthodes ont été utilisées : la communication orale lors des réunions d'unité et la communication visuelle mise en place dans l'unité depuis 2018.

Une fois les étapes de qualification des lunettes terminées, un plan de formation a été réalisé. La première étape de ce plan consistait en une présentation générale des lunettes et de leur utilisation en réunion d'équipe. A la suite de cette réunion, les préparateurs ont été formés sur une séance d'une heure en petit groupe en dehors de la ZAC à l'aide d'une préparation fictive dont le mode opératoire n'était pas présenté auparavant. L'objectif de cette formation était de prendre en main la gestion des commandes vocales et de leurs fonctions ainsi que le bon placement des lunettes. Une fois cette formation initiale achevée, les préparateurs ont pu manipuler avec les

lunettes en environnement de production sur des préparations destinées à des patients. Les 10 premières manipulations étaient suivies et double contrôlées par un formateur afin de répondre aux questions potentielles du préparateur et de résoudre les éventuels problèmes rencontrés. Un système de report du visuel des lunettes sur un écran d'ordinateur a été mis en place pour accompagner ces premières préparations et faciliter la formation.

Afin d'évaluer la bonne prise en main des lunettes par les utilisateurs une grille de qualification (Annexe 2) a été rédigée puis soumise aux membres de l'équipe formés afin de valider leur utilisation en routine.

Une fois ce parcours de formation réalisé, les lunettes étaient disponibles pour être utilisées en routine pour la préparation des essais cliniques.

Analyse de l'impact de la dématérialisation et de l'intégration des lunettes dans le circuit de préparation des essais cliniques notamment sur l'aspect organisationnel et sécuritaire

Afin de pouvoir se comparer aux résultats de l'audit réalisé avant 2019 sur le circuit papier (17) il a été décidé de réaliser un audit de ce circuit des préparations des essais cliniques à deux moments différents :

- après la mise en place de la dématérialisation
- après la mise en place des lunettes de réalité augmentée

ceci dans le but de mettre en avant l'amélioration de la sécurité du procédé mais aussi d'évaluer les impacts sur les temps de préparation et de contrôle.

1. Audit pour la période post dématérialisation

Cet audit a été réalisé à l'aide d'un observateur extérieur à la préparation récupérant différents temps à l'aide d'un chronomètre sur une grille d'audit prédéterminée (Annexe 3).

La grille d'audit regroupait différents items afin de collecter le plus d'informations possible dans les différentes étapes de la préparation :

- Heure d'édition des étiquettes de préparation (heure à laquelle les étiquettes sont transférées en zone de production afin de commencer la préparation du panier)
- Heure du début de la préparation
- Temps de double contrôle visuel (fractionné en nombre de venue)

- Nombre et heure des différents contrôles et potentielles interruptions de tâches
- Heure de fin de préparation
- Heure et temps du contrôle libératoire (déterminé par le pharmacien ou l'interne contrôlant la préparation et correspondant au temps entre le moment où la préparation commence à être contrôlée et sa libération)

L'observateur externe n'intervenait pas dans la préparation pour les doubles contrôles visuels afin de répertorier au mieux les interruptions de tâches et le temps d'attente du préparateur lors de la demande du double contrôle visuel. Les données des préparations ont ensuite été compilées dans un fichier Excel® afin de pouvoir être comparées par la suite aux données de préparation de l'audit effectué en 2019 avant la dématérialisation puis à celles de l'audit du circuit incluant les lunettes.

2. Audit sur la préparation des essais cliniques après la mise en production des lunettes de réalité augmentée

La mise en production des lunettes a permis de récupérer des données grâce à l'interfaçage des lunettes avec CHIMIO®. L'application récupère et stocke automatiquement les temps de préparation à chaque étape de la préparation. Une requête a permis d'extraire tous les temps recherchés afin de pouvoir les analyser.

Les temps recueillis étaient :

- Le temps entre l'édition de l'étiquette et le début de la préparation
- Le temps de préparation
- Le temps entre la fin de la préparation et la libération.

Néanmoins le temps de contrôle et de libération ne peut pas être extrait informatiquement à partir de CHIMIO®. Une nouvelle fiche de recueil a été réalisée dans le but de quantifier le temps de contrôle libératoire afin d'évaluer le temps supplémentaire requis pour le contrôle des différents volumes et des étapes de la préparation et mesurer l'impact des lunettes sur l'organisation du contrôle libératoire.

3. Comparaison des différents temps de préparations et de contrôle sur les 3 procédés de fabrication

Suite à la réalisation des différents audits 3 circuits différents au cours de nos évolutions ont été définis :

- Préparation utilisant des fiches de fabrication papier
- Préparation utilisant la fiche de fabrication dématérialisée grâce à l'outil nouvelle fabrication de CHIMIO®
- Préparation à l'aide des lunettes de réalité augmentée et du logiciel AR CHIMIO®.

Les temps de préparation et de contrôle ont pu être récupérés :

- Pour le circuit utilisant les fiches de fabrications papier, les données ont été récupérées grâce aux résultats du travail préliminaire réalisé en 2019 (17).
- Pour le circuit utilisant les fiches de fabrication dématérialisées, ils correspondent à l'audit sur la préparation des essais cliniques post dématérialisation.
- Pour la préparation à l'aide des lunettes, les données ont été directement extraites de CHIMIO® et les temps de contrôle libératoire ont été recueillis manuellement.

Une fois les différents temps récupérés, le but de l'analyse a été de :

- Mesurer l'impact en termes de temps des différentes évolutions sur le temps de préparation, le temps de double contrôle et celui du contrôle libératoire,
- Déterminer le nombre et l'impact des interruptions de tâches,
- Evaluer les risques de chaque circuit et mettre en avant les axes d'améliorations.

Les 3 audits ont été menés sur des moments différents, ainsi les préparations n'ont pas été comparées selon les molécules utilisées mais selon les types de préparation. Trois catégories de préparations ont donc été définies lors du recueil : poche, seringue et poche vide. Néanmoins les données ont ensuite été regroupées selon leur catégorie (fiche de fabrication papier / dématérialisée / lunettes) à cause du faible effectif de certains types de préparation. Les analyses statistiques ont été réalisées sur le site Pvalue.io. Les tests utilisés pour la comparaison des temps des différents circuits sont

des tests non paramétriques de comparaison de moyenne de type Kruskal-Wallis. Les tests post hoc ont été réalisés à l'aide d'un test T de Welch.

Les différents items comparés étaient :

- La moyenne du temps entre l'édition des étiquettes et le début de la préparation
- La moyenne du temps de préparation
- Le nombre de venue moyen pour le double contrôle visuel
- Le temps moyen resté pour le double contrôle visuel
- Le temps moyen entre la fin de la préparation et la libération

Une analyse des différences des temps de double contrôle ainsi que du nombre de venues entre les circuits de préparation papier et dématérialisé a été réalisée à l'aide d'un test de Mann Whitney.

Un item supplémentaire a été observé entre le circuit de préparation dématérialisé et le circuit de préparation utilisant les lunettes. Cet item correspond au temps de contrôle libératoire recueilli durant les deux audits. Entre ces deux périodes il y a eu une évolution de l'organisation du service, lors de l'audit post dématérialisation les internes et les pharmaciens libéraient les essais cliniques alors qu'une fois les lunettes mise en place seuls les pharmaciens libéraient. Deux analyses ont donc été réalisées séparément à l'aide d'un test de Mann-Whitney afin de déterminer les différences du temps de contrôle libératoire entre la période avant et après lunettes.

Retour d'expérience après 6 mois d'utilisation des lunettes de réalité augmentée

1. Bilan d'activité

Après 6 mois d'utilisation des lunettes pour la préparation et le contrôle des essais cliniques, quelques données ont pu être extraites.

Les éléments recherchés étaient :

- Le nombre de préparations réalisées selon le type de préparation (Seringues / poches / Poches vides),
- L'évolution suivie mois par mois et le pourcentage d'essais réalisés aux lunettes sur le pourcentage d'essais total ont également été analysés,
- Le nombre d'opérateurs différents pour la manipulation avec les lunettes,
- Le nombre de non-conformités,
- La qualité des photos réalisées et le nombre de photos manquantes ou inexploitable,
- Le nombre et la nature des incidents rencontrés,
- Le volume de stockage des photos pour l'ensemble de ces préparations.

Les données ont pu être extraites via une requête CHIMIO[®] sauf pour la qualité des photos. Celle-ci est un point essentiel de ce mode de contrôle, elle est donc restée un point primordial dans l'évaluation de l'outil, chaque photo a été analysée *a posteriori* par le même opérateur afin de définir si la qualité était suffisante pour lire un volume de façon fiable et si elle comprenait bien toutes les informations attendues.

2. Audit de satisfaction

Suite à la mise en production des lunettes nous avons conçu un audit de satisfaction afin de recueillir l'avis de l'équipe sur l'utilisation des lunettes (Annexe 4). Cet audit a d'abord été créé sur un format papier puis après validation par les différents acteurs du projet a été transposé en Microsoft Form afin de faciliter la récupération des données.

L'audit a été scindé en 5 grands thèmes comprenant entre 4 et 12 questions

- Evaluation du matériel physique (lunettes REAL WEAR[®]) : cette partie regroupe des questions sur le confort de port du matériel, la lisibilité de l'écran et l'ergonomie d'utilisation générale

- Evaluation de l'application AR CHIMIO[®] : cette section contient des questions concernant l'utilisation de l'application au cours de la préparation, la clarté des commandes vocales, des indications de l'application.
- L'impact organisationnel des lunettes
- Le contrôle libérateur : cette partie est réservée pour les pharmaciens effectuant le contrôle libérateur.
- Enfin une dernière partie effectue un focus sur les erreurs et problèmes rencontrés lors de l'utilisation des lunettes

Chacune de ces catégories contient des questions fermées à laquelle l'audité répond sur une échelle définie de 1 à 5 et des questions ouvertes auxquelles il peut répondre par des phrases rédigées. Dans chaque section, une question était ouverte afin de recueillir les idées d'amélioration de chaque membre de l'équipe.

Partie III : Résultats

Tests de qualification effectués avant la mise en production des lunettes de réalité augmentée

1. Qualification d'installation

Test de réception au WIFI

Au moment de la conception de l'unité, une borne WIFI a été installée par anticipation au niveau de la zone tertiaire qui juxtapose la zone de préparation, en effet les cloisons métalliques type salles propres atténuent fortement le signal. Lors du test, la connexion WIFI a été jugée satisfaisante au niveau de tous les postes de préparation de la zone isolateur (3 barres sur 3). En revanche la connexion est instable au sein de la zone de stockage et de préparation des paniers (1 barre sur 3). Les lunettes ne sont donc pas utilisables pour la préparation des paniers mais sont utilisables sur tous les isoleurs pour la préparation. L'assistance de la préparation des paniers grâce aux lunettes nécessiterait un ajout de borne WIFI en zone propre.

Test d'accessibilité aux environnements de CHIMIO®

L'accessibilité des lunettes aux serveurs de test et de production de CHIMIO® a été paramétrée selon deux adresses URL distinctes. La connexion des lunettes aux deux environnements est fonctionnelle dans les tests en dehors et dans la zone sans interférence ni défaut de communication. Une adresse internet existe pour chaque environnement (recette et production) pour interroger le web service et vérifier qu'il fonctionne correctement. Ces adresses peuvent être utilisées en cas de problème afin de déterminer la cause.

Test de reconnaissance des commandes vocales

Les différents mots clés sont reconnus quel que soit l'opérateur (voix masculine ou féminine). Il n'a pas été remarqué de perturbation avec le bruit de la ventilation ou des isoleurs. Par contre, les sons de claquements de paniers inox sur des chariots inox déclenchaient parfois des commandes aléatoires mais ce phénomène reste anecdotique. La possession d'une seule paire de lunette au moment des tests a empêché de définir si l'utilisation simultanée de plusieurs lunettes entraînait des interférences entre les commandes vocales.

Test d'autonomie des lunettes

L'autonomie n'a pas été mesurée directement mais lors de l'utilisation en dehors et dans la ZAC, aucun problème d'autonomie n'a été décelé. Elle a été jugée à environ 6 heures d'utilisation continue.

Test de lecture des codes-barres ou datamatrix et de qualité des photos prises

Aucun problème de lecture de codes-barres ou de datamatrix a été décelé y compris au sein de l'isolateur. En ce qui concerne la qualité des photos, les critères de jugements étaient la netteté ainsi que la lisibilité pour la lecture des volumes et des différents éléments visuels (identification du flacon, lecture des numéros de lot, identification de la poche utilisée). Il est parfois difficile de pouvoir scanner les codes-barres et prendre les photos de bonne qualité, c'est pour cela que 3 niveaux de zoom ont été intégrés. La possibilité d'obtenir 3 niveaux de zoom permet également de focaliser la photo sur l'élément attendu et grâce à la qualité des photos de permettre un rendu plus facilement lisible au contrôle libérateur (niveau 1 : poche, niveau 2 seringue de 50mL ou 20mL, niveau 3 pour les seringues de 1,3 et 5mL).

2. Qualification opérationnelle en dehors de la ZAC

La qualification opérationnelle des lunettes a été décomposée en différentes étapes.

Définition du périmètre

Le périmètre choisi pour le démarrage de l'utilisation des lunettes en routine a été le circuit de préparation des essais cliniques de par la complexité des protocoles et la limitation des méthodes de contrôle utilisable pour ce type de préparation.

Un plan de montée en charge a été défini en trois phases :

- Phase I : Réalisation de 75% de la production des essais cliniques ne nécessitant pas de suivre certaines particularités comme l'utilisation de dispositifs médicaux spécifiques non paramétrables à ce jour dans l'application AR Chimio®
- Phase II : Réalisation de 100% de la production des essais cliniques nécessitant quelques évolutions de l'application AR Chimio® et du paramétrage
- Phase III : Extension de l'utilisation sur des préparations non essais cliniques à haut risque ne pouvant pas être contrôlées analytiquement ou dont la

préparation ne peut être robotisée (par exemple les préparations destinées à la voie intrarachidienne).

Définition et déroulement des étapes de préparation

La création des étapes s'est déroulée sur un mois (12/2021 – 01/2022). Trois processus de préparation ont donc été créés afin de couvrir le plus large champ de préparation possible :

- Premier processus pour les poches de dilution (Figure 7) : correspondant à toutes les spécialités (solution ou lyophilisat) diluées dans une poche préremplie quel que soit le solvant de dilution et le volume final.

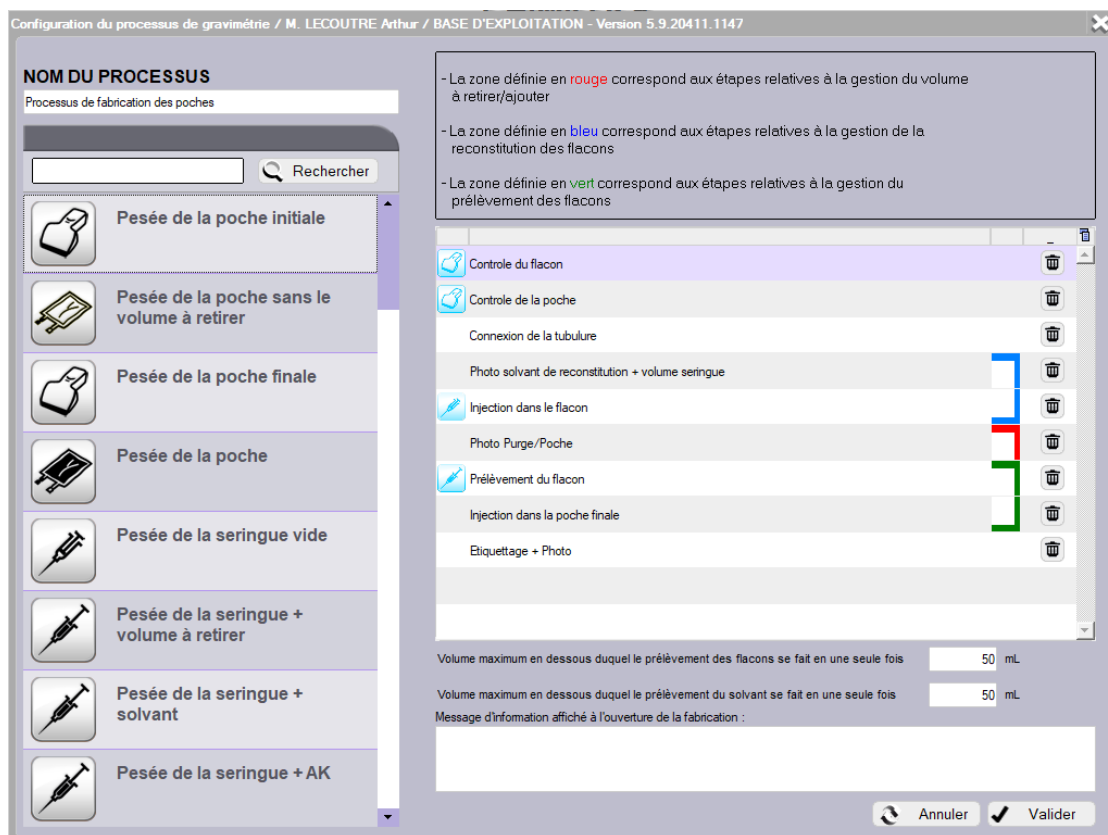


Figure 7 : Processus de fabrication des poches paramétré sur le logiciel Chimio®

- Deuxième processus pour les « seringues » (Figure 8) : correspondant aux spécialités (solution ou lyophilisat) diluées en seringues sans dilution ou avec dilution quel que soit le volume final et le solvant de dilution.

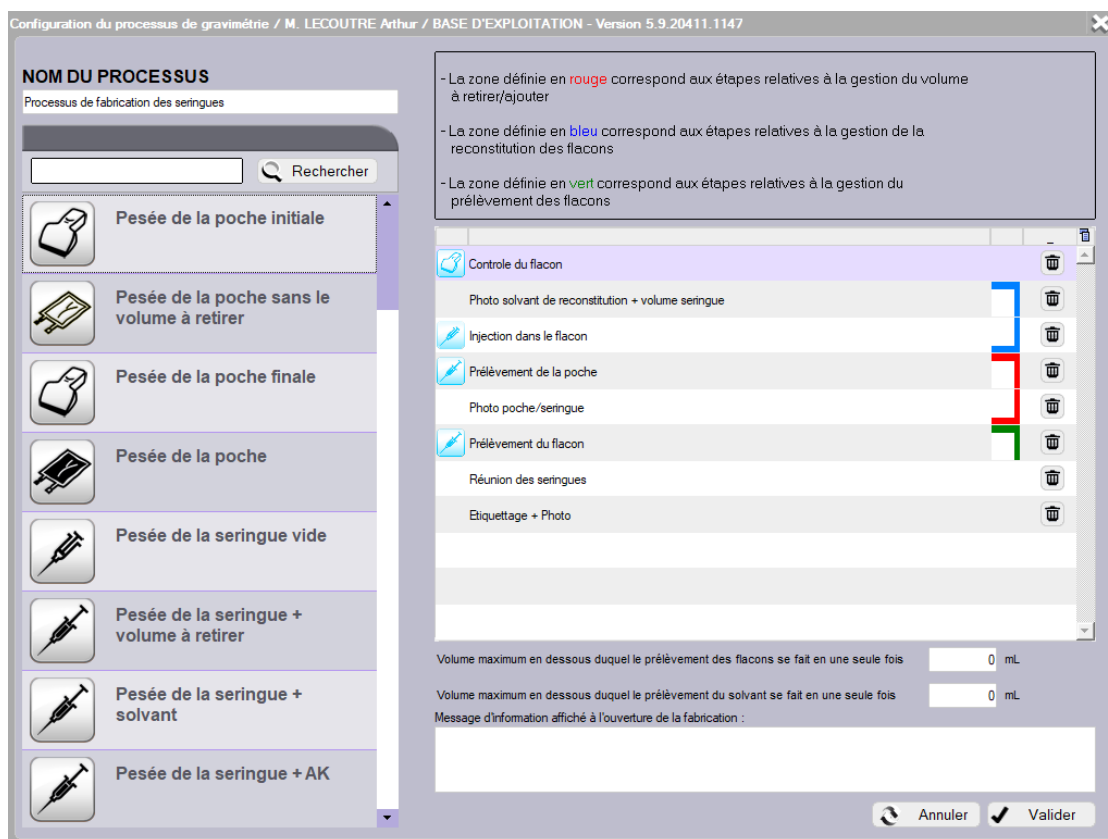


Figure 8 : Processus de fabrication des seringues paramétré sur le logiciel Chimio®

- Troisième processus pour les poches vides ou diffuseurs (Figure 9) : correspondant aux spécialités (solution ou lyophilisat) diluées en poches vides ou en diffuseurs sans dilution ou avec dilution quel que soit le volume final et le solvant de dilution.

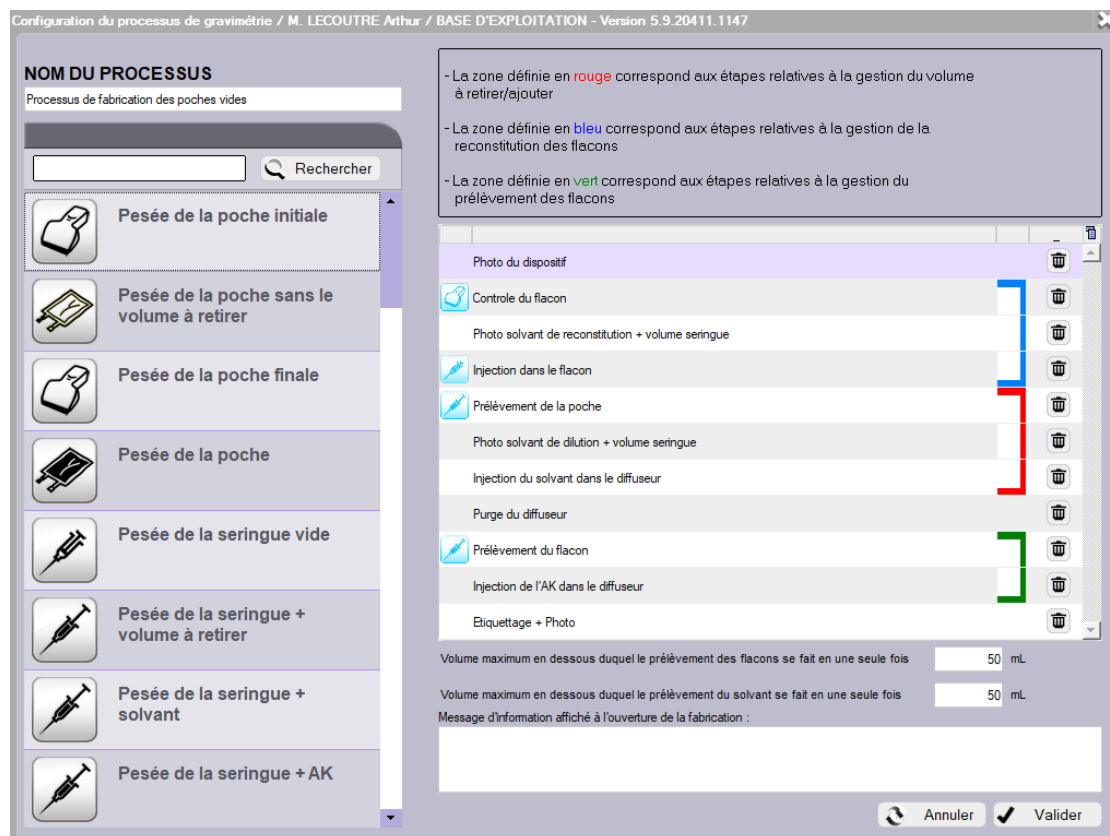


Figure 9 : Processus de fabrication des diffuseurs ou poches vides paramétré sur le logiciel Chimio®

La rédaction du cahier de test (Annexe 1) et le déroulement des tests ont été réalisés en trois semaines (01/2022 – 02/2022) sous un format Word reprenant chacune des combinaisons possibles en fonction des différents processus :

1. Fabrication d'une poche avec reconstitution d'un lyophilisat (avec et sans reliquat)
2. Fabrication d'une poche avec utilisation d'une solution prête à l'emploi (avec et sans reliquat)
3. Fabrication d'une seringue de solution pure avec reconstitution d'un lyophilisat (avec et sans reliquat)
4. Fabrication d'une seringue de solution pure avec utilisation d'une solution prête à l'emploi (avec et sans reliquat)
5. Fabrication d'une seringue complétée avec un diluant avec reconstitution d'un lyophilisat (avec et sans reliquat)
6. Fabrication d'une seringue complétée avec un diluant à partir d'une solution prête à l'emploi (avec et sans reliquat)
7. Fabrication d'un infuseur avec reconstitution d'un lyophilisat (avec et sans reliquat)

8. Fabrication d'un infuseur à partir d'une solution prête à l'emploi (avec et sans reliquat)
9. Fabrication d'une poche vide avec reconstitution d'un lyophilisat (avec et sans reliquat)
10. Fabrication d'une poche vide avec utilisation d'une solution prête à l'emploi (avec et sans reliquat)

Lors des tests intégrant des erreurs volontaires (mauvais produits ou mauvais solvants), il était impossible de poursuivre la préparation car l'application n'était pas en mesure de faire la cohérence des données entre celles attendues et celles scannés.

En parallèle du déroulement de ces tests, les erreurs du logiciel rencontrées et les axes d'améliorations envisagés ont été présentés à la fin du cahier de test afin que l'équipe de développement puisse juger de leur faisabilité. De ce travail a résulté plusieurs corrections majeures de l'application :

- Intégration des numéros de lots des produits et des poches sur l'écran des lunettes visibles lors de la préparation,
- Intégration d'un décompte des flacons nécessaires pour la préparation lors des phases d'identification,
- Possibilité de diviser les volumes de purge ou de principe actif en volume faisable et adapté en fonction des seringues utilisées,
- Retenir l'heure de fin de préparation pour la mise à jour de l'heure de péremption sur Chimio[®],
- Ajouter des messages d'erreurs sur l'application AR Chimio[®] pour identifier plus facilement le type de problème (problème serveur, Code Identification de Présentation (CIP) invalide, lot non reconnu...)
- Augmenter l'ergonomie de l'affichage des photographies lors du contrôle libérateur.

Ce premier rendu du cahier de test des étapes a été présenté courant janvier 2022 aux membres du projet. Trois modifications de l'application AR Chimio[®] et une mise à jour du web service et de Chimio[®] ont été nécessaires pour corriger les erreurs et intégrer les axes d'améliorations. Le cahier de test a ensuite été transposé sous format Excell afin de pouvoir réitérer les tests facilement lors des différents changements de version. Une fois la version AR Chimio[®] acceptée (fin février 2022), les tests ont pu être démarrés en environnement ZAC.

3. Qualification de performance en ZAC

Le même déroulé des tests décrits dans le paragraphe précédent a été réalisé toujours sur l'environnement de recette CHIMIO® mais en conditions réelles d'utilisation c'est-à-dire en ZAC. Aucun problème n'a été relevé au cours de ces tests et la QP a pu être validée pour un passage en production.

4. Information, formation et évaluation du personnel

L'équipe a été informée de l'avancée des différentes étapes de qualification par plusieurs canaux de communication : des réunions de service au cours desquelles les avis ont pu être discutés, un tableau de management visuel diffusant des informations importantes et dates clés et enfin lors des démonstrations de l'utilisation à l'équipe.

Une fois les lunettes qualifiées la formation du personnel a démarré début mars 2022 et s'est étalée sur quinze jours. Les 8 préparateurs ont été vus en entretien par groupe de deux afin de leur présenter les différentes commandes vocales ainsi que l'utilisation des lunettes et du logiciel. Ils ont d'abord pu essayer les lunettes en dehors de la zone de production sur des préparations factices afin de s'habituer au placement de la lunette et à l'utilisation des commandes vocales.

Les modes opératoires tests utilisés lors de la formation regroupaient des modes opératoires variés, de différentes longueurs et utilisant différents dispositifs d'administration et type de produit :

- Poche d'un produit à diluer avec deux flacons de solution prête à l'emploi
- Seringue d'un produit à diluer utilisant un flacon d'un lyophilisat
- Seringue d'un produit pur utilisant un reliquat et un nouveau flacon d'un lyophilisat

A la suite de cette formation initiale, les 8 préparateurs ont été qualifiés grâce à une grille d'évaluation reprenant les différents points d'attention et de fonctionnement des lunettes et les conduites à tenir face à certains cas dans l'utilisation du logiciel (Annexe 2).

La prise en main de l'outil a été assez rapide pour la plupart des membres de l'équipe. Entre 3 et 6 semaines le préparateur était autonome dans l'utilisation des lunettes (Figure 10). Les lunettes ont été utilisées en production pour les essais cliniques à partir du mois de mars et sans assistance à partir de mi-avril.



Figure 10 : Photographie de l'utilisation des lunettes de réalité augmentée en isolateur

Analyse de l'impact de la dématérialisation et de l'intégration des lunettes dans le circuit de préparation des essais cliniques notamment sur l'aspect organisationnel et sécuritaire

1. Audit pour la période post dématérialisation

L'audit des différentes étapes de préparation a été réalisé sur 8 semaines du 22/11/2021 au 14/01/2022. Pour 47 préparations regroupant 23 produits différents le recueil des données a été exhaustif sur toutes les étapes du circuit et a permis de calculer les temps présentés dans le tableau II.

Tableau II : Résultats des temps recueillis au cours de l'audit post dématérialisation

Items relevés	Type de préparation		
	Poche	Seringue	Poche Vide
Nombre de préparations	20	17	10
Temps entre l'édition des étiquettes de fabrication et le début de la préparation (en minutes) (min/max)	24,50 (9/42)	27,47 (7/81)	31,70 (21/49)
Temps de préparation (en minutes) (min/max)	5,26 (2,27/20,08)	3,44 (1,72/8,73)	7,03 (3,43/15,9)
Nombre moyen de venues pour le double contrôle visuel (interruption de tâche) (min/max)	2,25 (1/6)	1,35 (1/3)	1,3 (1/3)
Temps moyen du double contrôle visuel (en minutes) (min/max)	1,74 (0,33/8)	1,62 (0,17/8,73)	4,34 (0,53/15,9)
Temps entre la fin de la préparation et la libération (en minutes) (min/max)	19,30 (8/37)	15,65 (3/34)	14,30 (4/26)

Le temps de contrôle libératoire a pu être récupéré en parallèle pour 117 préparations correspondant à 32 produits différents. Le temps moyen de contrôle libératoire était de 2,4 minutes (0/6).

2. Audit sur la préparation des essais cliniques après la mise en production des lunettes de réalité augmentée

La requête de Chimio® a permis d'extraire les temps recherchés pour 564 préparations réalisées aux lunettes sur une période de 6 mois. Les différents temps sont présentés dans le tableau III ci-dessous.

Tableau III : Résultats des temps recueillis au cours de l'audit post lunettes

Items relevés	Type de préparation		
	Poche	Seringue	Poche Vide
Nombre de préparations	419	144	1
Temps entre l'édition des étiquettes de fabrication et le début de la préparation (en minutes) (min/max)	31,82 (9/100)	34,63 (4/96)	37
Temps de préparation (en minutes) (min/max)	6,35 (1/23)	3,84 (1/19)	3
Nombre moyen de venues pour le double contrôle visuel (interruption de tâche)			
Temps moyen du double contrôle visuel			
Temps entre la fin de la préparation et la libération (en minutes) (min/max)	18,86 (3/72)	18,62 (1/72)	24

Les temps de contrôle libératoire ont pu être recueillis pour 283 préparations d'essais cliniques réalisées avec les lunettes sur la période du 25/07/2022 au 05/09/2022. Le temps de contrôle libératoire moyen pour les essais réalisés aux lunettes était de 1,65 minute (1/7).

3. Comparaison des différents temps de préparations et de contrôle sur les 3 procédés de fabrication

Une synthèse des données recueillies sur les 3 procédés de préparation est présentée dans le tableau IV.

Tableau IV : Tableau comparatif des temps mesurés pour les trois circuits étudiés

	Circuit de préparation avec fiche de fabrication papier			Circuit de préparation dématérialisé			Circuit de préparation avec lunettes de RA		
	Poche	Seringue	Poche vide	Poche	Seringue	Poche vide	Poche	Seringue	Poche vide
Nombre de préparations	60	9	6	20	17	10	419	144	1
Temps entre l'édition des étiquettes de fabrication et le début de la préparation (minutes) (min/max)	27,33 (8/67)	19 (10/33)	36,5 (28/54)	24,5 (9/42)	27,47 (7/81)	31,73 (21/49)	31,82 (9/100)	34,63 (4/96)	37
Temps moyen de préparation (minutes) (min/max)	5,22 (0,7/16,33)	3,95 (2,1/6,75)	12,66 (6,67/16,23)	5,26 (2,27/20,08)	3,44 (1,72/8,73)	7,03 (3,43/15,9)	6,35 (1/23)	3,84 (1/19)	3
Nombre moyen de venues du double contrôleur (min/max)	1,63 (1/4)	1,33 (1/2)	1,33 (1/2)	2,25 (1/6)	1,35 (1/3)	1,3 (1/3)			
Temps moyen du double contrôle visuel (minutes) (min/max)	2,16 (0,22/5,27)	2,22 (1,32/4,78)	8,46 (3,98/15,53)	1,74 (0,33/8)	1,62 (0,17/8,73)	4,34 (0,53/15,9)			
Temps moyen entre la fin de la préparation et la libération (minutes) (min/max)	18,37 (4/72)	16,67 (9/30)	23,83 (10/44)	19,3 (8/37)	15,65 (3/34)	14,3 (4/26)	18,86 (3/72)	18,62 (1/72)	24

La comparaison des différents temps entre les différents circuits de fabrication a été réalisée sur l'ensemble des préparations quel que soit le mode opératoire du fait des petits effectifs de certains types de préparations. L'ensemble des données comparées est répertorié dans l'annexe 5.

La comparaison des temps entre l'édition des étiquettes de fabrication et le début de la préparation montre une différence entre les circuits ($p=0,00269$). Les résultats sont représentés par un graphique dans la figure 11.

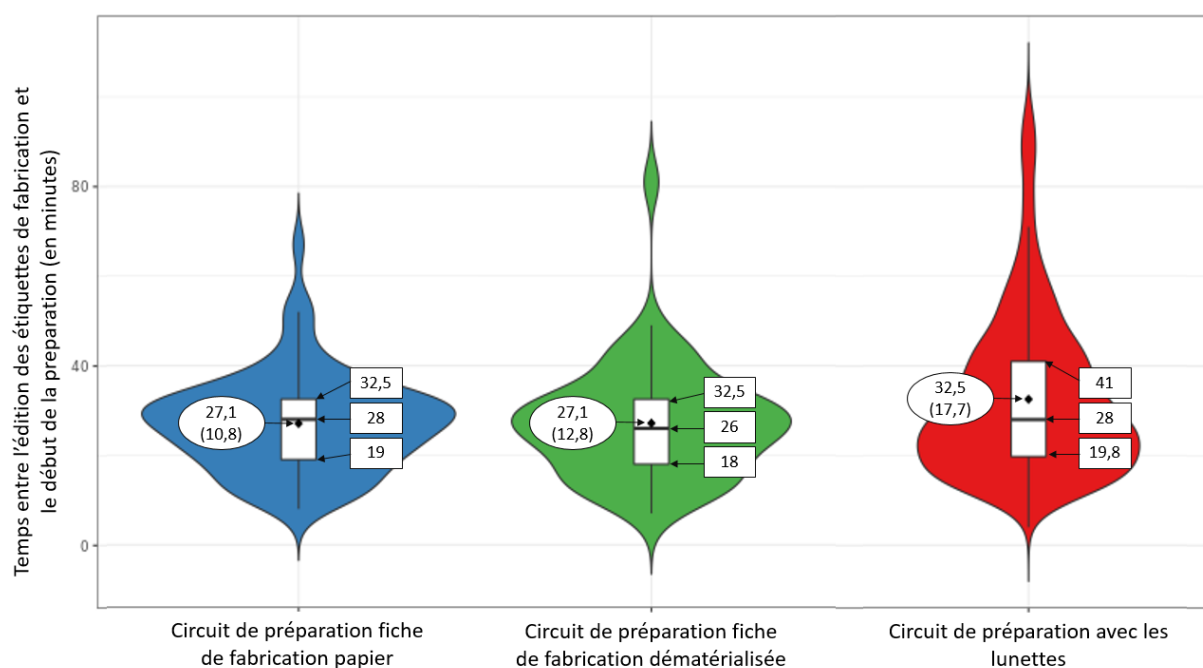


Figure 11 : Graphique représentant la distribution des temps entre l'édition de l'étiquette de fabrication et le début de préparation entre les différents circuits de préparation

La moyenne du temps entre l'édition des étiquettes de fabrication et le début de la préparation est de 32,5 minutes pour le circuit utilisant les lunettes de réalité augmentée contre 27,1 minutes pour les deux autres circuits.

Des tests post hoc ont été réalisés afin de déterminer l'origine de la différence entre ces trois circuits (présentés en annexe 6) :

- La comparaison entre les temps pré dématérialisation et post dématérialisation ne révèle pas de différence significative entre la moyenne des temps de l'édition de l'étiquette de fabrication jusqu'au début de la préparation ($p=0,986$).
- La comparaison entre les temps post dématérialisation et post lunettes révèle une différence significative entre la moyenne des temps de l'édition de l'étiquette de fabrication jusqu'au début de la préparation ($p=0,00881$).

- La comparaison entre les temps pré dématérialisation et post lunettes et révèle une différence significative entre la moyenne des temps de l'édition de l'étiquette de fabrication jusqu'au début de la préparation ($p=0,000252$).

Le temps entre l'édition des étiquettes de fabrication et le début de la préparation est donc augmenté pour le circuit de préparation des essais cliniques utilisant les lunettes de réalité augmentée par rapport aux deux autres circuits.

La comparaison des temps de préparation a été réalisée ne révèle pas de différence statistique entre les différents circuits ($p=0,291$). Les résultats sont représentés par un graphique au niveau de la figure 12.

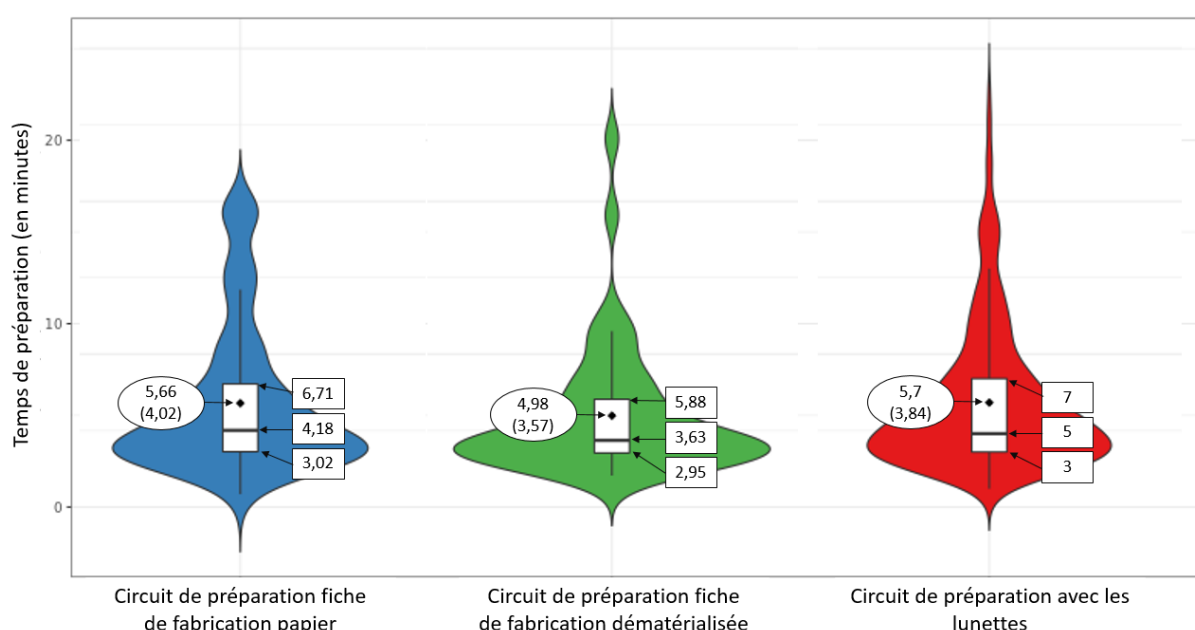


Figure 12 : Graphique représentant la distribution des temps de préparation entre les différents circuits de préparation

Enfin La comparaison des temps de la fin de la préparation à la libération ne révèle pas de différence statistique entre les différents circuits ($p=0,815$). Les résultats sont représentés par un graphique au niveau de la figure 13.

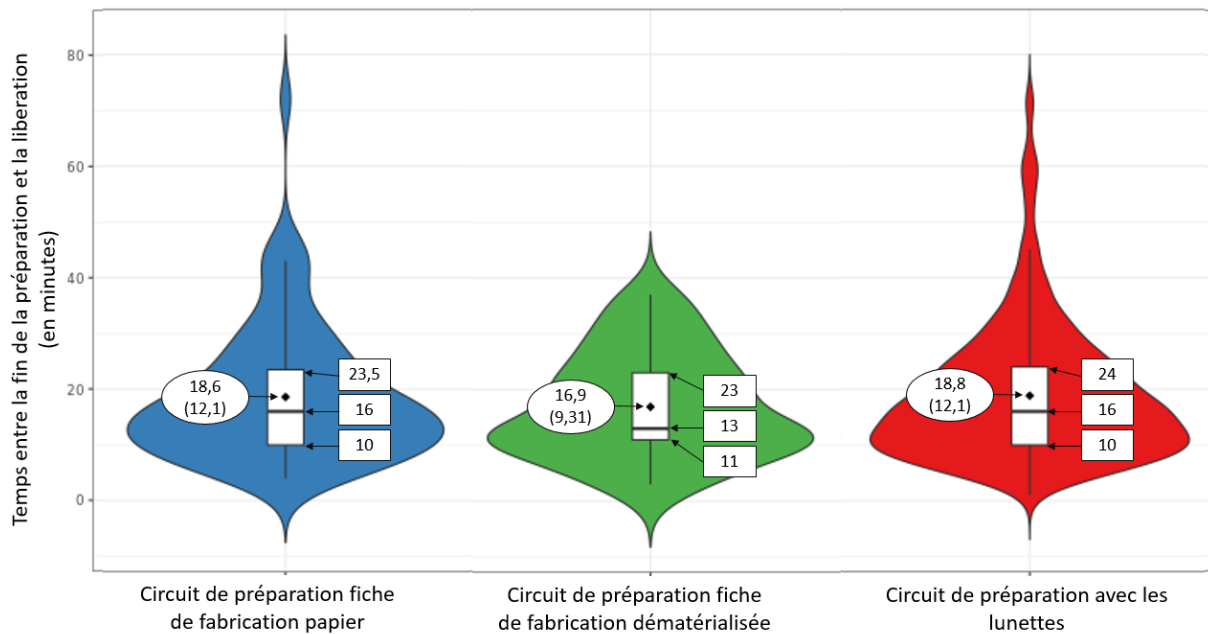


Figure 13 : Graphique représentant la distribution des temps entre la fin de préparation et la libération entre les différents circuits de préparation

L'ensemble des données utilisées pour l'analyse des différences pour le nombre de venues et le temps pour le double contrôle visuel entre les circuits pré et post dématérialisation est regroupé dans l'annexe 7.

La comparaison du nombre de venues ne montre pas de différences entre le circuit utilisant les fiches de fabrication papier par rapport au circuit dématérialisé ($p=0,614$) (Figure 14).

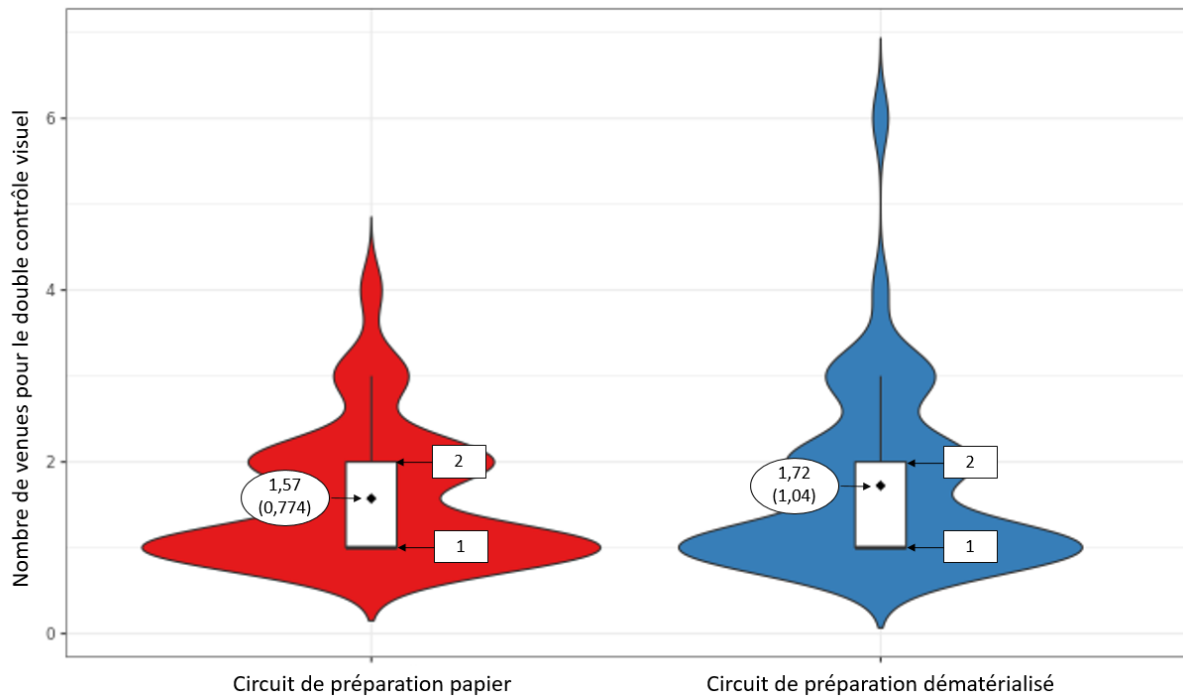


Figure 14 : Graphique représentant le nombre de venues pour le double contrôle visuel pour les circuits de fabrication papier et dématérialisé

En revanche la durée du double contrôle visuel est significativement différente entre ces deux circuits ($p=0,00306$) (Figure 15)

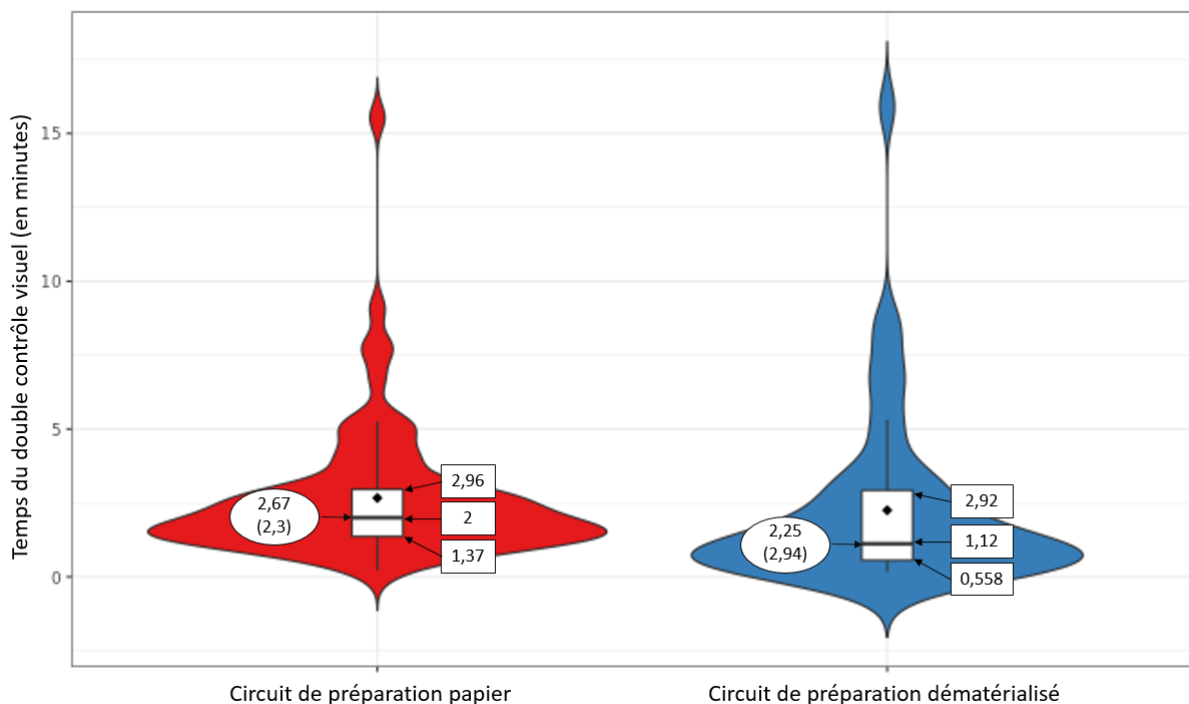


Figure 15 : Graphique représentant la distribution des temps de double contrôle visuel pour les circuits de préparation papier et dématérialisé

La comparaison des temps de contrôle libératoire réalisée sur le recueil de la période du 25/07/2022 au 30/08/2022 correspondant à la période post lunettes avec

une organisation où seuls les pharmaciens libéraient les essais cliniques. Cette comparaison a été réalisée à l'aide d'un test de Mann Whitney et n'a pas montré de différence entre les temps de libération post dématérialisation et les temps de libération post lunettes (p=0,0727) (Figure 16).

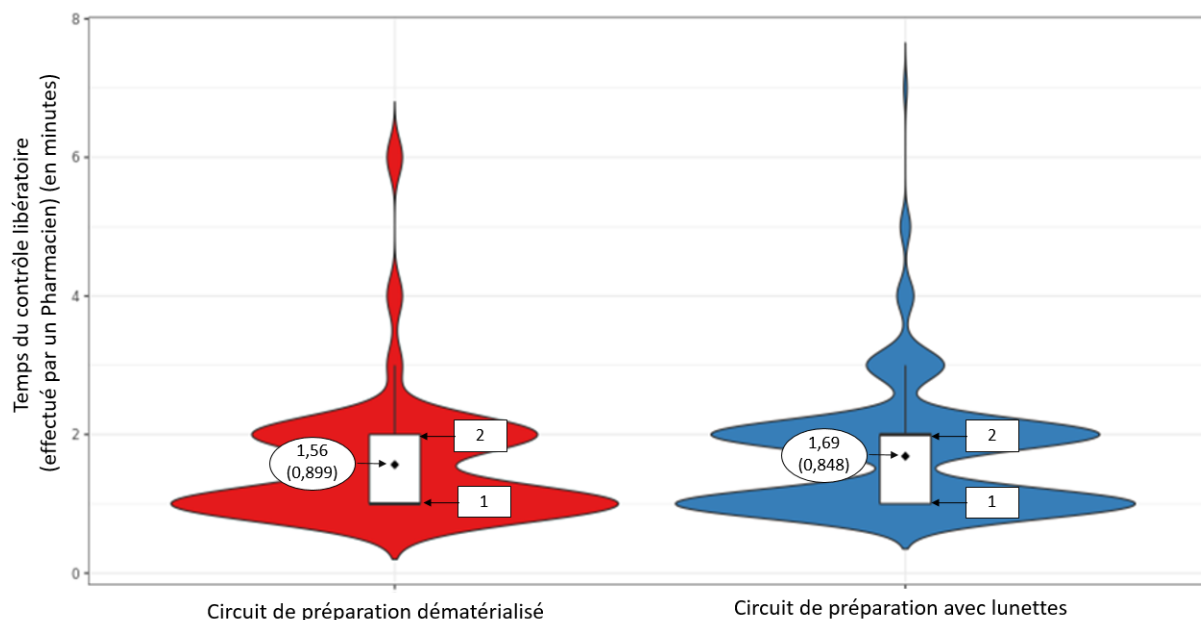


Figure 16 : Graphique représentant la distribution des temps de contrôle libératoire avec et sans lunettes dans un circuit où seuls les pharmaciens libèrent les essais cliniques

Dans le cas où les temps de contrôle libératoire recueillis lors de l'audit dans la période du 22/11/2021 au 14/01/2022 où à la fois les internes et les pharmaciens libéraient les essais cliniques sont ajoutés à l'analyse, il est observé une différence significative des temps de contrôle libératoire (p=0.000175) (Figure 17).

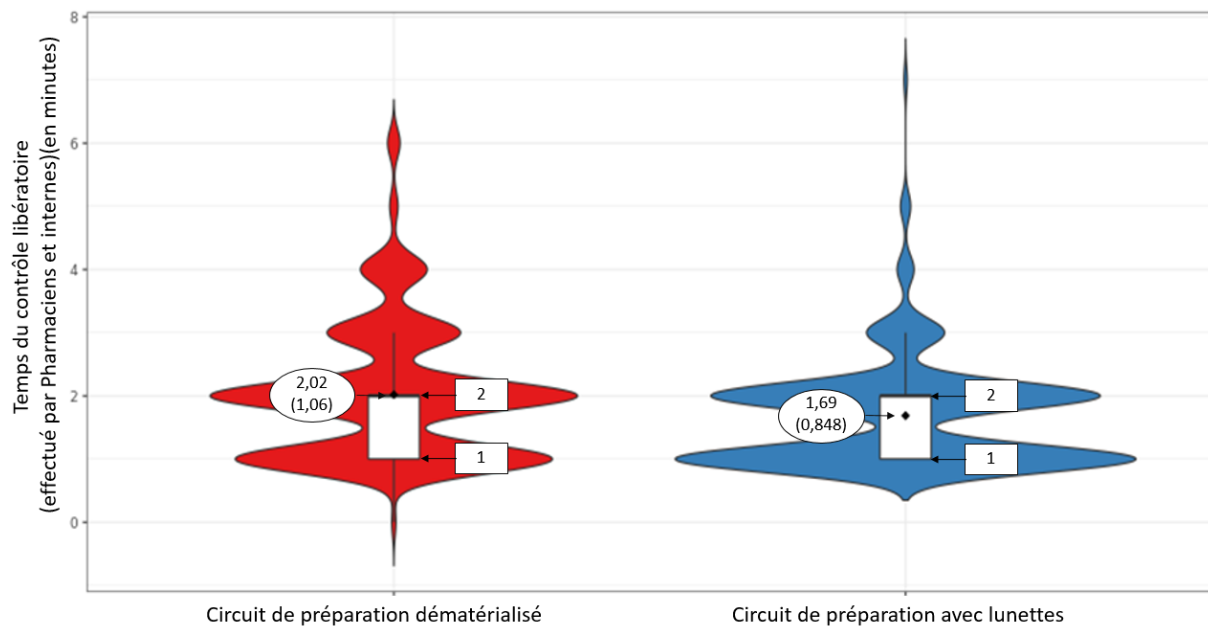


Figure 17 : Graphique représentant la distribution des temps de contrôle libératoire avec et sans lunettes dans un circuit où les pharmaciens et les internes libèrent les essais cliniques

Les données utilisées pour la comparaison des temps de contrôle libératoire sont regroupées dans l'annexe 8.

Retour d'expérience après 6 mois d'utilisation des lunettes de RA

1. Bilan d'activité

L'évolution du nombre de préparations réalisées aux lunettes a pu être comparée avec le nombre total d'essais cliniques produits sur la même période (figure 18). En 6 mois, 564 préparations d'essais cliniques ont été réalisées avec les lunettes.

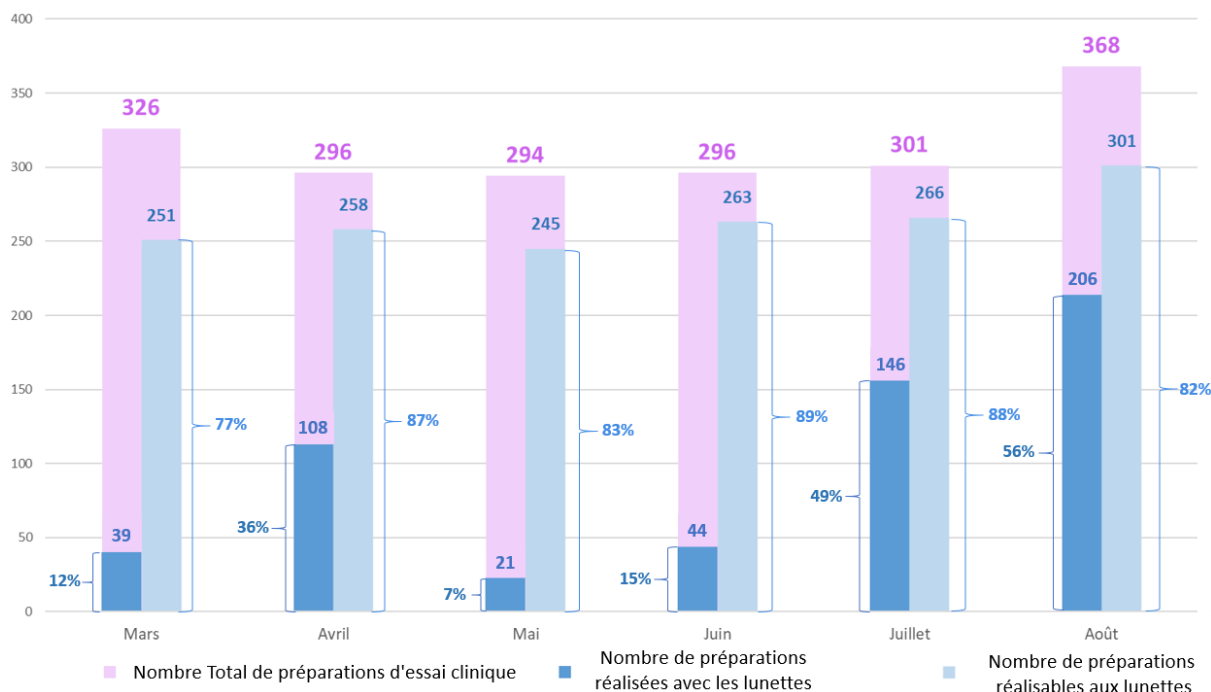


Figure 18 : Evolution du nombre de préparations réalisées aux lunettes par rapport au nombre de préparations d'essai clinique réalisés

L'analyse de la répartition des manipulateurs ayant utilisé les lunettes révèle une disparité dans l'utilisation des lunettes en routine au début de l'utilisation puis tend à s'homogénéiser par la suite (figure 19).

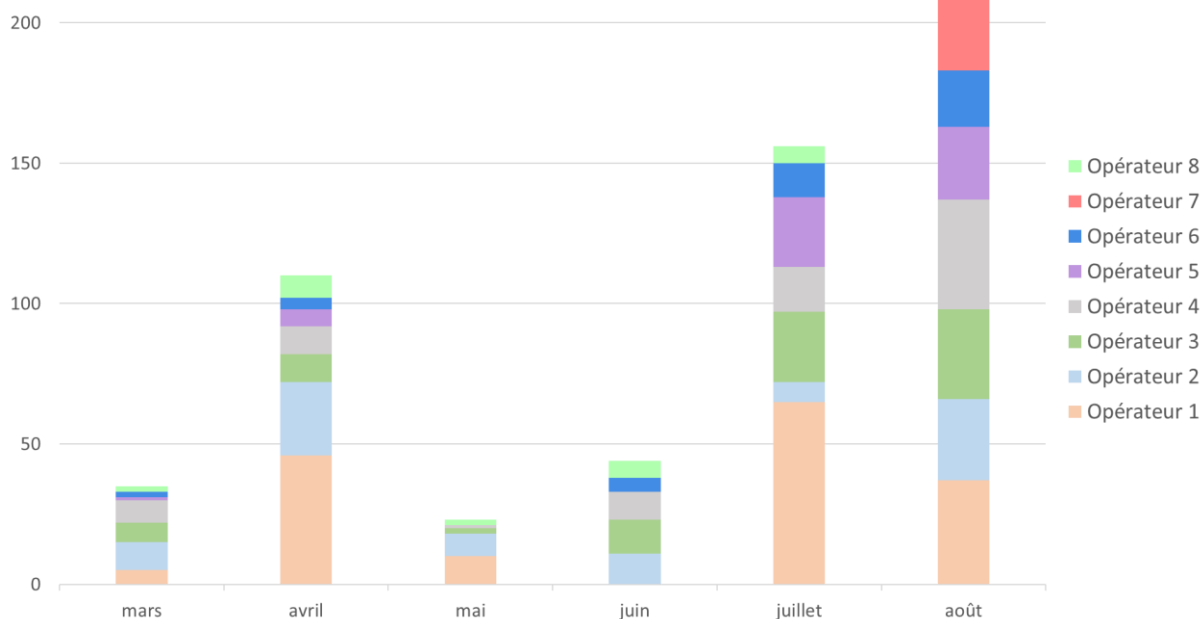


Figure 19 : Répartition des manipulateurs utilisant les lunettes de réalité augmentée lors de la préparation d'essai clinique

Une analyse a également été faite sur la qualité des photographies prises et de l'exhaustivité des données de traçabilité. Après analyse des photos sur les 564 préparations, 68 (12%) présentaient une photographie de mauvaise qualité (floue), 8 (1,4%) présentaient une photographie mal cadrée ou manquante, enfin 2 (0,3%) préparations présentaient une inversion dans les étapes des photos (inversion des photos entre le volume de prélèvement de solution médicamenteuse et le volume de purge du solvant).

Un quart (146/564 soit 26%) des photos des poches utilisées pour la reconstitution ou la dilution ne laissaient pas visualiser le lot de la poche utilisée (figure 21). Ce résultat n'affecte pas la sécurité de la préparation car la poche étant scannée à l'aide d'un datamatrix le lot est conservé informatiquement. Cette dérive dans l'utilisation des lunettes devra être corrigée à l'aide de formation complémentaire et d'un rappel à l'équipe. L'évolution du pourcentage de photographies de mauvaise qualité est exposée dans la figure 20.

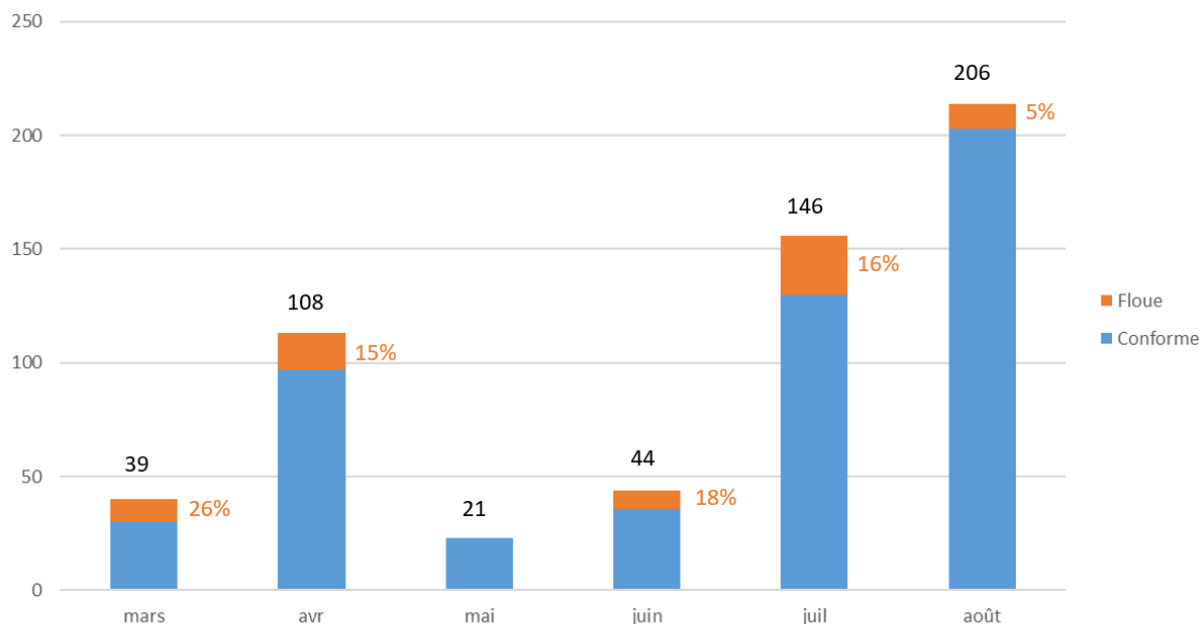


Figure 20 : Evolution du nombre de préparations avec le pourcentage de photographies de mauvaise qualité



Figure 21 : Exemple de photographie jugée de mauvaise qualité

Concernant le volume de stockage requis pour l'utilisation en routine des lunettes pour 564 préparations réalisées, le volume utilisé est d'environ 2Go. Actuellement, les photos sont stockées sur un serveur interne du CHU et accessible à

tout moment sans nécessité de passer par CHIMIO[®], elles sont également accessibles sur le dossier de préparation de Chimio[®]

Les incidents n'ont pas été quantifiés, néanmoins l'utilisation des lunettes a été affectée par de nombreux problèmes de déconnexion et d'accès au webservice au cours du mois de mai. La cause de ces problèmes n'a pas pu être identifiée par l'équipe de CHIMIO[®] ou par l'équipe réseau du CHU. Un formatage des lunettes ainsi qu'une réinstallation de l'application AR CHIMIO[®] a permis de résoudre ces problèmes et de reprendre l'utilisation des lunettes en routine. D'autres incidents liés à une utilisation erronée des lunettes ont entraîné des dysfonctionnements notamment la modification non intentionnelle de l'URL servant à accéder au webservice ainsi que la modification du langage des lunettes. Ces problèmes ont été rapidement résolus par les membres de l'unité une fois identifiés.

Aucune libération de préparation n'a été refusée au cours des 6 mois d'utilisation. Les éléments non consultables du fait de photos floues ou de problème d'interface ont pu être récupérés lors du contrôle libératoire (notamment les flacons pour les numéros de lot illisibles).

2. Audit de satisfaction

L'audit de satisfaction a permis de recueillir l'avis de 12 personnes : 3 pharmaciens, 8 préparateurs et 1 interne. L'ensemble des personnes qualifiées et amenées à utiliser les lunettes de RA ont répondu à ce questionnaire (Annexe 4).

Concernant l'évaluation du matériel :

La facilité d'installation des lunettes sur la tête a été noté 4,4/5. La facilité de placement de l'écran pour permettre une bonne visibilité a été noté 3,5/5. 78% (8/12) des utilisateurs ont essayé la visibilité avec les deux yeux. La majorité de l'équipe (8) estime qu'il faut environ 4 à 6 préparations réalisées avec les lunettes pour se sentir à l'aise dans son utilisation (1 considère qu'une à trois préparations suffisent et 1 ne se sent toujours pas à l'aise avec les lunettes). Le confort du port prolongé a été jugé à 3,2/5. Le temps de port maximal est estimé à 1 heure pour 6 personnes, 1 personne considère que le temps de port maximal est de 3 heures, 1 qu'il est inférieur à 1 heure et 1 supérieur à 5 heures. La facilité de lecture des indications de préparations est notée 3,9/5. Les lunettes sont jugées peu gênantes lors de leur port pour une préparation qui ne les utilise pas (3,8/5).

Concernant l'évaluation de l'application AR CHIMIO[®] :

La facilité de prise en main de l'application est notée 4,5/5. La majorité de l'équipe (5) estime qu'il faut environ 1 à 3 préparations afin de se sentir à l'aide avec le déroulement des étapes, le reste considère qu'il faut 4 à 6 préparations. La facilité de prise en main des commandes vocales a été notée 4,4/5. Les axes d'améliorations proposés sont :

- l'ajout de repères visuels dans l'isolateur afin de faciliter la prise des photos,
- l'ajout de formations régulières lors de mises à jour impactant l'utilisation,
- l'ajout d'une formation sur la résolution de problèmes récurrents (comme le verrouillage des lunettes non intentionnel par exemple),
- le changement du mode de prise de photo (passage d'un mode automatique à un déclenchement par commande vocale), la possibilité de faire défiler le mode opératoire par commande vocale,
- la possibilité de s'identifier après un autre utilisateur lors du changement de poste par commande vocale.

La facilité de scan des différents datamatrix a été notée 4/5. L'équipe a jugé qu'il était modestement facile d'identifier si une photo est de bonne qualité à travers l'écran de la lunette (3,3/5). Les indications de préparations sont jugées claires et pertinentes (4,3/5). L'enchaînement des étapes de préparation a été jugé approprié (4,5/5). Les préparateurs se sentent en sécurité lorsqu'ils suivent les indications de préparation fournies par le logiciel (4,6/5). L'équipe a plutôt l'impression de gagner du temps sur la préparation quand les lunettes sont utilisées (3,5/5).

Les axes d'amélioration proposés concernant l'utilisation générale des lunettes ont été :

- la possibilité de visualiser le mode opératoire complet,
- l'ajout d'une bande son pour la lecture du mode opératoire,
- un changement dans l'ordre des étapes pour les produits nécessitant une reconstitution des flacons (scan de la poche de dilution après la reconstitution du flacon pour éviter le risque de confusion entre les solvants de dilution et de reconstitution),
- une diminution du temps de latence de la commande vocale entre le passage des étapes

Concernant l'impact des lunettes sur le circuit de préparation des essais cliniques

D'après l'équipe les lunettes n'ont pas impacté négativement l'organisation du circuit des préparations (3,78/5). L'équipe pense qu'il est envisageable d'utiliser les lunettes pour la préparation de tous les essais clinique (3,6/5) et qu'elles peuvent également être utilisées pour le contrôle d'autres préparations (4,6/5).

Les axes d'amélioration proposés pour l'intégration des lunettes dans le circuit sont :

- l'utilisation des lunettes pour le chargement du robot RIVA
- l'utilisation des lunettes pour l'attribution des doses standards aux patients

Concernant le contrôle libératoire

Les pharmaciens qui sont les seuls à avoir répondu à ces questions ont trouvé que : l'information qu'une préparation avait été réalisée avec les lunettes n'était pas facilement retrouvée (3,5/5), l'accès à l'écran de supervision était facile (4,5/5), les étapes relatées sur l'écran de supervision étaient transparentes (4,5/5), les photos étaient de bonne qualité (4,25/5) et enfin la personne effectuant le contrôle libératoire se sentait en sécurité de libérer la préparation (4,75/5).

L'axe d'amélioration proposé pour le contrôle libératoire était un message d'alerte signifiant au pharmacien la fin de la préparation d'un essai afin que celui-ci puisse consulter les volumes en avance et gagner du temps sur le contrôle libératoire.

Sur le plan de la gestion des données l'extraction des données pour les monitorings a été impactée modérément par l'arrivée des lunettes (3/5)

Concernant les incidents

Les problèmes les plus fréquemment remontés étaient la défaillance du réseau. Cette observation est due aux nombreux problèmes de déconnexion du réseau rencontrés de la période de mai à juin.

Partie IV : Discussion

1. Intégration de la dématérialisation dans un process de fabrication

La dématérialisation est une technique s'inscrivant dans une démarche d'amélioration de la qualité et de la sécurité de procédés de préparation notamment celui des chimiothérapies.

Ce passage à la dématérialisation présente plusieurs avantages. Premièrement la dématérialisation permet une sécurisation en diminuant le risque d'erreur. Le scan du numéro d'ordonnancier de la préparation permet d'afficher sur l'écran uniquement les données pour cette préparation. Chaque étape dans le circuit est horodatée et reliée à l'opérateur qui a réalisé cette étape. L'identification des matières premières utilisées pour la préparation permet d'identifier qu'on utilise le bon produit et le bon dosage par validation du code CIP. Ce code unique à chaque dosage existant de chaque médicament empêche le risque de confusion entre deux produits similaires. Si un mauvais produit ou dosage est utilisé, une alerte sera affichée lors du scan de ce produit. Le scan permet également de vérifier que le produit n'est pas périmé par un contrôle de cohérence sur la date de péremption et de tracer les lots utilisés. L'heure de péremption est réajustée à la fin de la préparation ce qui permet de gagner un temps précieux pour les produits à courte limite d'utilisation. Les étapes d'identification sont des étapes obligatoires et bloquantes en cas de non-reconnaissance des composants. Deuxièmement, l'abandon du papier permet également de diminuer la contamination microbiologique et fongique liée à la présence de papier en ZAC. Le passage des fiches de fabrication papier de la zone de préparation à la zone assurance qualité est également un vecteur de contamination chimique. La suppression des fiches de fabrication papier entraîne la suppression du temps de classement et d'archivage. Troisièmement, l'analyse des temps de préparation a montré qu'il n'y avait pas d'augmentation du temps de préparation ou de celui du contrôle entre la dématérialisation et le circuit papier. Le temps de contrôle global comprenant le temps de contrôle des paniers, le temps de double contrôle et le temps du contrôle libérateur n'a pas pu être évalué par manque de recueil lors des différents audits mais il est probablement réduit avec le passage à la dématérialisation car le temps de contrôle des paniers est supprimé.

La dématérialisation comporte également des inconvénients. Le premier est le besoin de modifier la version de Chimio® et de s'équiper en matériel ce qui peut avoir un coût notable (environ 5000 euros par poste de travail : Panel PC, douchettes). Le passage à la dématérialisation nécessite d'avoir un code barre ou datamatrix exploitable (contenant CIP13, lot et péremption) sur les emballages primaires. Or seulement 20% des matières premières présentent ce code exploitable. Ainsi dans 80% des cas, un réétiquetage est nécessaire représentant une activité à faible valeur ajoutée, consommatrice de temps et à risque d'erreurs. Enfin l'informatisation expose au risque informatique avec des bugs ou problèmes de connexion et nécessite de prévoir une procédure dégradée avec un retour au papier en cas de panne.

Dans notre unité, la dématérialisation gagnerait encore à être améliorée avec notamment l'utilisation des datamatrix pour l'ensemble des solutés et dispositifs médicaux utilisés (poches utilisées comme solvant de reconstitution, seringues, aiguilles, perfuseurs...). Les attentes vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique sont très fortes pour que le datamatrix deviennent un standard des étiquetages des conditionnements primaires. D'autre part, les attentes vis-à-vis du logiciel Chimio® sont également importantes car le paramétrage de certains modes opératoires reste très compliqué à réaliser (plusieurs solvants de reconstitution, de dilution, dilution successive, ajout de produit pour l'amorçage de certains dispositifs...).

2. Intégration des lunettes dans le circuit de fabrication des essais cliniques

La qualification et la mise en place des lunettes dans l'unité ont été réalisées sur la période de décembre 2021 à mi-mars 2022. Ce nouvel outil s'est bien intégré dans nos process de préparation et s'adapte particulièrement aux essais cliniques car il permet une certaine souplesse dans son utilisation pour un coût d'achat faible (2000 euros la paire de lunettes). En effet il ne nécessite pas de paramétrage au cas par cas pour chaque produit mais seulement un processus de paramétrage global pour un type de préparation. Les lunettes permettent un réel avantage dans la formation du préparateur car il permet un accompagnement étape par étape au cours de la préparation, limitant ainsi les erreurs de préparation. Les lunettes sont adaptables à l'utilisateur grâce au bras articulé de la caméra qui peut être modulé et venir se placer de façon à permettre la meilleure visibilité pour chacun et il est estimé qu'il faut entre 3 et 6 semaines à un préparateur pour utiliser les lunettes de façon optimale en

fonction de l'appétence du manipulateur pour les nouvelles technologies. Enfin un des avantages des lunettes est qu'elles ne sont pas fixées à un poste de travail et peuvent donc être transférées entre différents isolateurs afin de permettre la manipulation de différentes catégories de produits sans nécessité d'achat conséquent de matériel. Il peut donc être déployé sur des centres de plus petite taille afin de répondre à leur besoin de sécurisation et de contrôle pour des préparations hors essais cliniques. Les lunettes permettent également une sécurisation par la traçabilité des photos que l'on pourra conserver ainsi que la suppression des interruptions de tâches par le report du double contrôle en dehors de la zone de préparation. Le temps de préparation ou de contrôle libérateur n'est pas affecté par les lunettes mais elles apportent un gain de sécurité de par la suppression des interruptions de tâches au sein de la zone de préparation ce qui diminue le risque d'erreur. La différence observée entre les temps de contrôle libérateur lors de l'intégration des résultats de l'analyse de novembre 2021 à janvier 2022 peut s'expliquer par le changement de procédure pour la libération des essais cliniques. En effet les internes libèrent moins vite les préparations du fait de leur différence d'expérience par rapport aux pharmaciens et moins bonnes connaissances des protocoles d'essais. La suppression des étapes de contrôle du panier grâce à la dématérialisation et le temps d'interruption de tâche pour le double contrôle visuel grâce aux lunettes entraîne une diminution du temps de contrôle global des préparations. L'acquisition d'une deuxième paire de lunettes à partir de juin 2022 a permis de démontrer que l'utilisation des deux paires simultanément ne pose aucun problème d'interférences entre les commandes vocales.

En revanche les lunettes présentent un inconvénient majeur, celui de réaliser un contrôle *a posteriori* de la préparation. Ainsi en cas d'erreur, la préparation doit être recommencée. L'augmentation du temps entre l'édition des étiquettes de fabrication et le début de la préparation peut être due au temps qu'il faut au préparateur pour s'équiper et adapter la lunette à sa vue. Dans ce cas cette différence pourra s'estomper si le préparateur manipulant avec les lunettes les garde adaptées sur la tête tout au long de son poste. L'arrivée des lunettes a également soulevé de nouveaux problèmes à prendre en compte comme la gestion des interfaces entre AR CHIMIO[®] et CHIMIO[®], les problèmes de WIFI, les problèmes de connexion au réseau. En effet lors du début de l'utilisation des lunettes, des problèmes de connexion au réseau ont empêché le bon fonctionnement de celles-ci, aussi lors de la mise en place, un travail important avec l'équipe réseau a été réalisé afin de permettre l'intégration d'un objet connecté en toute sécurité dans la structure réseau du CHU sans gêner le bon fonctionnement de celui-ci. Le retour des équipes sur les incidents techniques pourra être réévalué au

travers d'un nouvel audit afin de juger leur ressenti sur les lunettes sans être affecté par les récents problèmes de réseau.

Le volume du stockage informatique des photos recueillies a également été discuté et est considéré comme acceptable par rapport au gain de traçabilité qu'il permet. Les lunettes étant un objet connecté, elles ouvrent également le réseau à la possibilité d'attaques informatiques et nécessitent donc un temps de paramétrage au préalable afin de protéger les structures. Il faudra être vigilant concernant les dérives d'utilisation des lunettes notamment pour la prise des photos qui est un point crucial du contrôle des volumes *a posteriori*. Il sera donc nécessaire de refaire un audit sur la qualité des photographies prises à un an après démarrage.

On observe une augmentation progressive du nombre de préparations d'essais cliniques réalisées avec les lunettes avec une chute en mai qui correspond à une période où un problème de réseau empêchait la manipulation avec les lunettes. La répartition non homogène des préparateurs au début de l'utilisation des lunettes s'explique par deux facteurs. Le premier est l'organisation séquentielle de la formation par petit accompagnement individuel. Le deuxième facteur est la période estivale avec l'enchaînement de différents congés du personnel.

L'arrivée des lunettes a légèrement modifié le circuit de préparation des essais cliniques avec notamment un changement de la traçabilité informatique au niveau du scan des datamatrix des produits utilisés (auparavant scanné lors de la préparation du panier et au moment de la préparation, ils sont maintenant scannés et photographier lors de la reconstitution ou du prélèvement de la solution). La plus grande modification du circuit a été l'arrêt du double contrôle visuel qui est un point très apprécié par l'équipe surtout en période de tension sur les ressources humaines . Ce double contrôle visuel est néanmoins reporté sur le pharmacien de validation et le risque d'erreur n'est donc pas supprimé. Grace à la conservation des photos un audit pourra être réalisé *a posteriori* afin de mesurer le taux d'erreur réel sur la lecture des volumes pour le double contrôle.

3. Perspectives / Evolutions et améliorations envisagées

Toujours dans une démarche d'amélioration de la qualité, le but est de tendre vers un circuit toujours plus sécurisé et permettant de réduire au maximum le temps de préparation et de contrôle.

Pour le circuit dématérialisé, un travail sur l'identification de tous les dispositifs médicaux, des poches et des flacons utilisés grâce à des datamatrix apposés par les fournisseurs permettra d'accroître le niveau de sécurité.

Bien que l'outil présenté sous la forme de lunettes de réalité augmentée soit fonctionnel, il ne permet pas à l'heure actuelle de contrôler l'ensemble des modes opératoires de tous les essais cliniques. En effet certains protocoles d'essais nécessitent des solvants supplémentaires à ajouter au cours de la préparation ou encore des dilutions successives qui ne sont pas pour l'instant intégrées dans l'outil. Un des premiers axes d'amélioration sera donc de pouvoir paramétrer l'ensemble des modes opératoires de préparations d'essais cliniques afin de répondre pleinement au besoin exprimé et de s'affranchir complètement du double contrôle visuel classique. Des développements sont en cours pour chacune des actions d'amélioration remontées dans les questionnaires de satisfaction.

Un élargissement du périmètre d'utilisation des lunettes serait aussi une option intéressante pour la préparation des chimiothérapies conventionnelles (hors essai clinique) nécessitant un contrôle strict (par exemple les préparations destinées à la voie intrarachidienne). L'utilisation des lunettes comme outil pour l'attribution doses standards à un patient est également envisagée en permettant un contrôle de cohérence entre l'étiquette de la préparation standard et l'étiquette nominative. Les lunettes pourraient également être utilisées comme outil de formation des nouveaux arrivants grâce à l'enregistrement de vidéos didacticielles présentant par exemple les bons gestes lors de la réalisation d'une préparation.

Sur une vision à plus long terme, le passage d'un contrôle in process à la place d'un contrôle *a posteriori* permettrait d'optimiser l'outil et de sécuriser le circuit en évitant les pertes financières en cas de contrôle non conforme.

Conclusion

Les lunettes de réalité augmentée pour la préparation des essais cliniques sont aujourd'hui opérationnelles au CHU de Lille et sont devenues un outil accepté par l'équipe qui permet de fluidifier et de sécuriser notre circuit. Les résultats des différents audits réalisés montrent que cet outil s'intègre facilement dans le circuit sans générer une désorganisation et au contraire permet de maintenir des temps comparables de préparation tout en diminuant le temps de contrôle total des fabrications.

Bien que cet outil nécessite des améliorations, il ouvre la porte à une sécurisation et à une capacité de traçabilité plus importante que celle obtenue par le double contrôle visuel. Les lunettes sont également un atout fiable dans les périodes où les ressources humaines sont limitées car il permet une préparation sécurisée sans interruption de tâche pour la personne qui effectue le double contrôle.

L'utilisation des lunettes par d'autres centres permettrait d'élargir le champ des utilisations et de vérifier son adaptabilité à d'autres environnements et organisations de travail. Les possibilités d'évolution des lunettes sont multiples et nécessitent un travail collaboratif entre les différents acteurs afin de pouvoir exploiter le plein potentiel de ce nouvel outil.

Bibliographie

1. 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.
2. Ouali H, Bonnabry P, Widmer N, Blatrie C. Analyse et amélioration de la sécurité de la préparation et de l'administration des chimiothérapies par une analyse prospective des risques. *Pharm Hosp Clin*. 1 mars 2017;52(1):e34.
3. Définition cancer [Internet]. [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
4. Types et stades des cancers - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 15 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Types-et-stades-des-cancers>
5. Panorama des cancers en France - Edition 2022 - Ref : PANOKFR2022 [Internet]. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2022>
6. La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 - Stratégie de lutte contre les cancers en France [Internet]. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/La-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030>
7. Les classifications des molécules anticancéreuses - Méthodes [Internet]. [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Methodes/Les-classifications-des-molecules-anticancereuses>
8. Inclusion des patients dans les essais cliniques en cancérologie : l'enquête annuelle de l'Institut national du cancer - Recherche clinique [Internet]. [cité 15 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Enquete-annuelle-de-recherche-clinique-en-cancerologie>
9. Article L5121-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032906195/2022-08-01/
10. O'Neal BC, Worden JC, Couldry RJ. Telepharmacy and bar-code technology in an i.v. chemotherapy admixture area. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 juill 2009;66(13):1211-7.
11. Roch GL. Étude de faisabilité de l'installation d'un contrôle vidéonumérique pour les préparations d'anticancéreux au sein de la pharmacie a usage intérieur de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. 26 mai 2016;82.
12. Lebel D, Thibault M, Bussièrès JF. Asynchronous validation and documentation of sterile compounding in a hospital pharmacy. *Can J Hosp Pharm*. juill 2010;63(4):323-7.

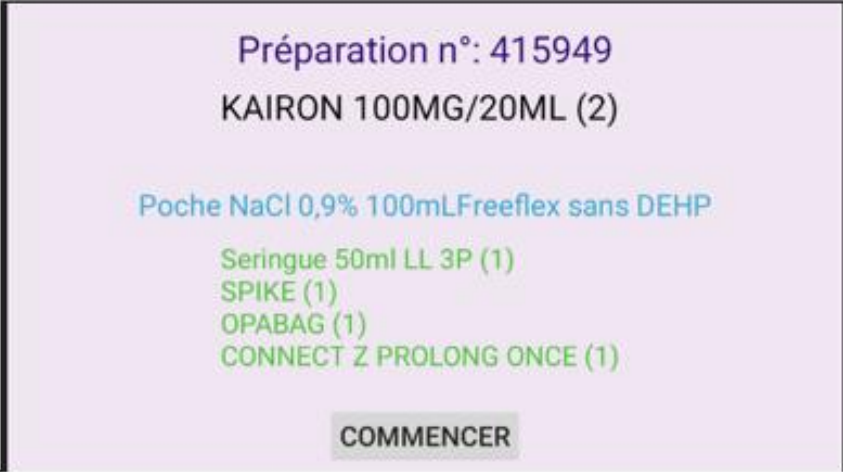


13. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0277 du 30/11/2006 [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=REqL9dEa6zHzO_9B-g8NfXy_5j9RBhfoFzUoFVjb4G4=
14. Gilbert RE, Kozak MC, Dobish RB, Bourrier VC, Koke PM, Kukreti V, et al. Intravenous Chemotherapy Compounding Errors in a Follow-Up Pan-Canadian Observational Study. *J Oncol Pract.* mai 2018;14(5):e295-303.
15. Aversa SML, Zanon S, Marino D, Canova F, Chiarion-Sileni V, Jirillo A. Overdose of Vinblastine in place of Vinorelbine during IGEV chemotherapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* oct 2012;34(5):879-80.
16. Batson S, Mitchell SA, Lau D, Canobbio M, de Goede A, Singh I, et al. Automated compounding technology and workflow solutions for the preparation of chemotherapy: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* nov 2020;27(6):330-6.
17. Vilain J. Evaluation du circuit de préparation des essais cliniques de chimiothérapie au CHU de Lille et mise au point d'un protocole d'évaluation d'une technique de réalité augmentée. 2019.
18. Sutherland J, Belec J, Sheikh A, Chepelev L, Althobaity W, Chow BJW, et al. Applying Modern Virtual and Augmented Reality Technologies to Medical Images and Models. *J Digit Imaging.* févr 2019;32(1):38-53.
19. Venkatesan M, Mohan H, Ryan JR, Schürch CM, Nolan GP, Frakes DH, et al. Virtual and augmented reality for biomedical applications. *Cell Rep Med.* 21 juill 2021;2(7):100348.
20. Barteit S, Lanfermann L, Bärnighausen T, Neuhann F, Beiersmann C. Augmented, Mixed, and Virtual Reality-Based Head-Mounted Devices for Medical Education: Systematic Review. *JMIR Serious Games.* 8 juill 2021;9(3):e29080.
21. Berton A, Longo UG, Candela V, Fioravanti S, Giannone L, Arcangeli V, et al. Virtual Reality, Augmented Reality, Gamification, and Telerehabilitation: Psychological Impact on Orthopedic Patients' Rehabilitation. *J Clin Med.* 7 août 2020;9(8):E2567.
22. Vinolo Gil MJ, Gonzalez-Medina G, Lucena-Anton D, Perez-Cabezas V, Ruiz-Molinero MDC, Martín-Valero R. Augmented Reality in Physical Therapy: Systematic Review and Meta-analysis. *JMIR Serious Games.* 15 déc 2021;9(4):e30985.
23. Aternali A, Katz J. Recent advances in understanding and managing phantom limb pain. *F1000Research.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1167.
24. Eshuis LV, van Gelderen MJ, van Zuiden M, Nijdam MJ, Vermetten E, Olf M, et al. Efficacy of immersive PTSD treatments: A systematic review of virtual and augmented reality exposure therapy and a meta-analysis of virtual reality exposure therapy. *J Psychiatr Res.* nov 2021;143:516-27.
25. Giannone F, Felli E, Cherkaoui Z, Mascagni P, Pessaux P. Augmented Reality and Image-Guided Robotic Liver Surgery. *Cancers.* 14 déc 2021;13(24):6268.

26. Fombona-Pascual A, Fombona J, Vicente R. Augmented Reality, a Review of a Way to Represent and Manipulate 3D Chemical Structures. *J Chem Inf Model*. 25 avr 2022;62(8):1863-72.
27. Costa G de M, Petry MR, Moreira AP. Augmented Reality for Human-Robot Collaboration and Cooperation in Industrial Applications: A Systematic Literature Review. *Sensors*. 1 avr 2022;22(7):2725.
28. Jeffri NFS, Awang Rambli DR. A review of augmented reality systems and their effects on mental workload and task performance. *Heliyon*. 8 mars 2021;7(3):e06277.
29. Ayoub A, Pulijala Y. The application of virtual reality and augmented reality in Oral & Maxillofacial Surgery. *BMC Oral Health*. déc 2019;19(1):238.
30. Accueil | COFRAC - Comité français d'accréditation [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: https://tools.cofrac.fr/fr/documentation/index.php?fol_id=6
31. Guide technique d'accréditation - Systèmes d'information dématérialisés GEN GTA 02 - Révision 00 [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://tools.cofrac.fr/documentation/GEN-GTA-02>

Annexes

Annexe 1 : Extrait de la présentation du cahier de test réalisé pour la QO et la QP pour l'utilisation des lunettes de réalité augmentée

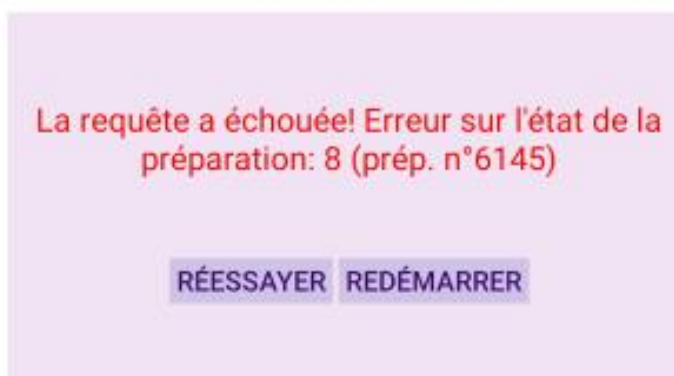
Procédé N° 2 : Fabrication d'une poche à partir d'une solution prête à l'emploi (2 flacons)

Nom de l'étape	Commentaire / axe d'amélioration
<p>1/ Vue d'ensemble de la préparation</p> 	<p>Possibilité de rendre plus lisible le nombre de flacon ? Ajout du nom du patient ?</p>
<p>2/ Contrôle du flacon</p> 	<p>Possibilité d'ajouter la numérotation du flacon en cours (flacon 1/n ; 2/n) ?</p>
<p>3/ Contrôle de la poche</p> 	<p>Possibilité d'ajouter le lot de la poche choisie lors du picking ?</p>

Procédure de qualification à l'utilisation des lunettes REALWEAR

- Préparer 3 préparations de KAIRON
 - o Poche NaCl sans reconstitution
 - o Poche Vide avec reconstitution
 - o Seringue complétée sans reconstitution

- Question théoriques :
 - o Ce message s'affiche lors du scan d'une préparation que faite vous ?



- o Quel volume dois-je purger dans ma seringue ici ?



- o Comment accéder à la préparation à partir de cet écran ? Que signifie le message en rouge ? Comment le faire disparaître ?



Fiche d'observation

Date :
n° ordonnancier :
Patient :

Zone assurance qualité

Temps d'édition des étiquettes datamatrix (temps entre l'impression de l'ordonnance et l'agrafage des étiquettes à l'ordonnance) :

Zone de stockage

Heure de réception des flacons :	PPH réceptionnant les flacons :
Heure édition des étiquettes de préparations :	
Collage des étiquettes Data matrix sur flacon : oui / non	
Nombre de flacons :	
Heure de préparation du panier :	PPH préparant le panier :
Heure du passage du panier dans sas d'entrée / de sortie de l'isolateur : (entourer le sas utilisé)	Isolateur utilisé :

Salle isolateurs

Heure du début de la préparation :	PPH préparant la poche :
Heure double contrôle des flacons / solvants : (utilisation du badge personnel ? oui / non)	PPH double contrôleur : Rôle du PPH double contrôleur :
Interruption de tâches ? Oui / non	
Heure double contrôle des volumes : (utilisation du badge personnel ? oui / non)	PPH double contrôleur : Rôle du PPH double contrôleur :
Interruption de tâches ? Oui / non	
Nombre total de venue pour le double contrôle :	
Temps chronométré de venue pour le double contrôle :	
Heure de fin de préparation :	
Temps de préparation chronométré :	

Zone assurance qualité

Temps de contrôle en AQ :
(Du bipage de la poche jusqu'à l'édition des fiche de colisage)
Heure de libération (à récupérer sur chimio) :

Questionnaire de satisfaction des lunettes REALWEAR®

1. Evaluation du matériel (lunettes REALWEAR)

Fonction :

	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui	NA
Trouvez-vous que les lunettes sont faciles à adapter sur la tête ?					
L'écran est-il facile à placer ?					
Avez-vous essayé la visibilité avec les deux yeux ?					
A partir de combien de préparation vous êtes-vous senti à l'aise pour placer la lunette ?				
Le port prolongé est-il confortable ?					
A combien de temps estimez-vous le temps de port maximal ?				
La lecture est-elle agréable (indications de préparation + visibilité des photos prises avant validation) ?					
Les lunettes gênent-elles la vision lors d'une préparation en dématérialisation classique ?					

2. Evaluation de l'application CHIMIO AR®

	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui	NA
Pensez-vous que la prise en main de l'application est facile ? (courbe d'apprentissage)					
A partir de combien de préparation vous êtes-vous senti à l'aise pour le déroulement des étapes ?					
Trouvez-vous que la prise en main des commandes vocales est facile ?					
Envisagez-vous des axes d'améliorations concernant la prise en main de l'application ?				
Auriez-vous besoin de commandes vocales supplémentaires ou de modification des commandes ?					
Si oui lesquelles ?				
Trouvez-vous que le scan des différents Data matrix est facile ?					
Trouvez-vous qu'il est facile d'identifier si une photo est de bonne qualité à travers l'écran de la lunette ?					
Trouvez-vous que les indications de préparation sont claires et pertinentes ?					
Trouvez-vous l'enchaînement des étapes de préparation approprié ?					
Vous sentez-vous en sécurité lorsque vous suivez les indications lors de la préparation ?					
Une fois l'outil pris en main avez-vous l'impression de gagner du temps sur la préparation ?					
Voyez-vous des axes d'amélioration pour l'utilisation des lunettes en général ?				

Annexe 5 : Présentation des données et des tests utilisés pour la comparaison des temps entre les différents circuits de préparation

Temps observé	Circuit de préparation pré dématérialisation n = 75 Médiane [Q25-75]	Circuit de préparation post dématérialisation n = 47 Médiane [Q25-75]	Circuit de préparation avec les lunettes de réalité augmentée n = 564 Médiane [Q25-75]	P-Value (p)	Interprétation
Temps entre l'édition des étiquettes de fabrication et le début de la préparation (minutes)	28 [19;32.5]	26 [18;32.5]	28 [19,8;41]	0,00269	Les effectifs comparés étant faibles, un test non paramétrique a été réalisé (test de Kruskal-Wallis). L'interprétation exacte est que le rang moyen de Temps de préparation est significativement différent suivant le circuit de préparation.
Temps de préparation (minutes)	4,18 [3,02;6,71]	3,63 [2,95;5,88]	5 [3;7]	0,291	Les effectifs comparés étant faibles, un test non paramétrique a été réalisé (test de Kruskal-Wallis). L'interprétation exacte est que le rang moyen de Temps de préparation n'est pas significativement différent suivant le circuit de préparation .
Temps entre la fin de la préparation et la libération (minutes)	16 [10;23.5]	13 [11;23]	16 [10;24]	0,815	Les effectifs comparés étant faibles, un test non paramétrique a été réalisé (test de Kruskal-Wallis). L'interprétation exacte est que le rang moyen de Temps entre la fin de la préparation et la libération n'est pas significativement différent suivant le circuit de préparation.

	Circuit de préparation pré dématérialisation n = 75 Moyenne (Ecart type)	Circuit de préparation avec les lunettes de réalité augmentée n = 564 Moyenne (Ecart type)	P value (p)	Interprétation
Temps entre l'édition des étiquettes de fabrication et le début de la préparation (minutes)	27,1 (10,8)	32,5 (17,7)	0,000252	Le test utilisé est un Welch Two Sample t-test. L'interprétation est que la moyenne de temps entre l'édition des étiquettes et le début de la préparation est significativement différente entre les circuits de préparation prématérialisation et le circuit avec les lunettes de réalité augmentée
	Circuit de préparation pré dématérialisation n = 75 Moyenne (Ecart type)	Circuit de préparation post dématérialisation n = 47 Moyenne (Ecart type)	P value (p)	Interprétation
Temps entre l'édition des étiquettes de fabrication et le début de la préparation (minutes)	27,1 (10,8)	27,1 (12,8)	0,986	Le test utilisé est un Welch Two Sample t-test. L'interprétation est que la moyenne de Temps entre l'édition des étiquettes et le début de la préparation n'est pas significativement différente entre les circuits de préparation pré et post dématérialisation
	Circuit de préparation post dématérialisation n = 47 Moyenne (Ecart type)	Circuit de préparation avec les lunettes de réalité augmentée n = 564 Moyenne (Ecart type)	P value (p)	Interprétation
Temps entre l'édition des étiquettes de fabrication et le début de la préparation (minutes)	27,1 (12,8)	32,5 (17,7)	0,000881	Le test utilisé est un Welch Two Sample t-test. L'interprétation est que la moyenne de Temps entre l'édition des étiquettes et le début de la préparation est significativement différente entre les circuits de préparation post dématérialisation et le circuit avec les lunettes de réalité augmentée

Annexe 7 : Présentation des données et des tests utilisés pour la comparaison du temps de double contrôle visuel et du nombre de venues avant et après la dématérialisation

	Préparation réalisée en circuit papier n = 75	Préparation réalisée en circuit dématérialisé n = 47	P value (p)	Interprétation
Nombre de venues pour le double contrôle visuel Médiane [Q25-75]	1 [1;2]	1 [1;2]	0,614	Les effectifs comparés étant faibles, un test non paramétrique a été réalisé (test de Mann-Whitney). L'interprétation exacte est que le rang moyen de Nombre de venues n'est pas significativement différent suivant le circuit de préparation
	Préparation réalisée en circuit papier n = 75	Préparation réalisée en circuit dématérialisé n = 47	P value (p)	Interprétation
Temps du double contrôle visuel Médiane [Q25-75]	2.00 [1.37; 2.96]	1.12 [0.558; 2.92]	0,00306	Les effectifs comparés étant faibles, un test non paramétrique a été réalisé (test de Mann-Whitney). L'interprétation exacte est que le rang moyen de Temps du double contrôle est significativement différent suivant le circuit de préparation

<p>Audit de la période du 25/07/2022 au 30/08/2022 (Pharmaciens)</p> <p>Temps de contrôle libératoire (Minutes) Moyenne(Ecart-type)</p>	<p>Préparation réalisée en circuit dématérialisé</p> <p>1,56 (0,899)</p>	<p>Préparation réalisée avec les lunettes</p> <p>1,69 (0,848)</p>	<p>P value (p)</p> <p>0,0727</p>	<p>Interprétation</p> <p>Les effectifs comparés étant faibles, un test non paramétrique a été réalisé (test de Mann-Whitney). L'interprétation exacte est que le rang moyen de Temps de contrôle libératoire (minutes) n'est pas significativement différent suivant Lunettes</p>
<p>Audit de la période du 23/11/2021 au 06/01/2022 (Pharmaciens et Internes) + Audit de la période du 25/07/2022 au 30/08/2022 (Pharmaciens)</p> <p>Temps de contrôle libératoire (Minutes) Moyenne(Ecart-type)</p>	<p>Préparation réalisée en circuit dématérialisé</p> <p>2,02 (1,06)</p>	<p>Préparation réalisée avec les lunettes</p> <p>1,69 (0,848)</p>	<p>P value (p)</p> <p>0,000175</p>	<p>Interprétation</p> <p>Les effectifs comparés étant faibles, un test non paramétrique a été réalisé (test de Mann-Whitney). L'interprétation exacte est que le rang moyen de Temps de contrôle libératoire (minutes) est significativement différent suivant Lunettes</p>

Nom : LECOUTRE
Prénom : Arthur

Titre de la thèse : Qualification et mise en production de lunettes de réalité augmentée comme outil d'aide à la préparation et au contrôle - Application dans le cadre de la préparation des essais cliniques.

Mots-clés : Chimiothérapies / Essais cliniques/ Préparations et contrôle / Réalité augmentée / Qualification d'équipements / Audit de satisfaction / Sécurisation

Résumé :

L'Unité de Préparation Centralisée des Cytotoxiques (UPCC) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille s'est équipée d'un nouvel équipement : des lunettes de réalité augmentée utilisées comme outil d'aide à la préparation et au contrôle des préparations. Le développement des lunettes a été le fruit de la collaboration entre le Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées (GRITA) de la faculté de Pharmacie de Lille, le groupe Centre de Recherche en Informatique, Signal et Automatique de Lille (CRISTAL) de l'Ecole centrale de Lille et la société Computer Engineering commercialisant le logiciel CHIMIO®. Elles pour but de guider le préparateur étape par étape lors de la préparation et de permettre la prise de photos de la préparation ceci dans l'optique de remplacer le double contrôle visuel in process. Ces images enregistrées seront consultées a posteriori lors du contrôle libératoire. L'outil a pu être testé, adapté et amélioré au sein de l'UPCC du CHU de Lille et aujourd'hui il est utilisé en routine pour la préparation des essais cliniques.

L'objectif de ce travail est triple : décrire le procédé de qualification des lunettes, comparer le circuit de préparation incluant les lunettes avec nos anciens circuits de préparations papier et dématérialisé, présenter un retour d'expérience après 6 mois d'utilisation des lunettes.

Comme tout équipement et/ou système informatique il existe quatre niveaux de qualification décrit dans les Bonnes Pratiques de Fabrication : la qualification de conception, la qualification d'installation, la qualification opérationnelle, la qualification de performance. Une fois l'outil qualifié et validé, une formation et une évaluation des préparateurs ont été organisées avant la mise en production.

Trois circuits de préparations ont été identifiés et audités (papier, dématérialisé et intégrant les lunettes). L'analyse des différents éléments n'a pas montré de différence entre les temps de préparation, les temps séparant la fin de fabrication et la libération ni le temps de contrôle libératoire. En revanche une différence entre le temps d'édition des étiquettes de préparation et le début de la préparation a été observée entre les circuits de préparation papier et dématérialisés par rapport à celui utilisant les lunettes.

Après 6 mois d'utilisation, 564 préparations ont été réalisées avec cet outil. L'analyse de la qualité des photographies prises montre que le pourcentage de photographies de mauvaise qualité tend à diminuer en lien avec une meilleure appropriation de l'outil par l'équipe. L'audit de satisfaction a mis en avant une très bonne acceptation de cet outil au sein de l'équipe et un souhait d'élargir le périmètre des préparations effectuées de cette manière.

Les lunettes de réalité augmentée sont une innovation apportant un degré de sécurité supplémentaire sans affecter l'organisation du service pour un budget raisonnable. L'adaptabilité de l'outil lui permet de s'intégrer dans différents environnements de travail. De nombreux axes d'amélioration sont en cours de développement et permettront d'augmenter la performance de cette nouvelle technique.

Membres du jury :

Président : ODOU Pascal, Professeur des universités Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier CHU de Lille.

Assesseur(s) : VASSEUR Michèle, Praticien Hospitalier CHU de Lille
DANICOURT Frédérique, Praticien Hospitalier CH de Dunkerque
DECAUDIN Bertrand, Professeur des universités Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier CHU de Lille.