



**HAL**  
open science

# Étude de faisabilité de la mise en place d'automates pour la préparation des chimiothérapies au sein des unités de reconstitution des cytotoxiques de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM)

Julie Grimaux

► **To cite this version:**

Julie Grimaux. Étude de faisabilité de la mise en place d'automates pour la préparation des chimiothérapies au sein des unités de reconstitution des cytotoxiques de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM). Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01516799

**HAL Id: dumas-01516799**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01516799>**

Submitted on 2 May 2017

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

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

MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE  
PHARMACIE

OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE – PRATIQUE ET  
RECHERCHE

Soutenu le 28 avril 2017

Par Mademoiselle GRIMAUX Julie  
Née le 23 août 1990

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988  
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE

----oOo----

**ETUDE DE FAISABILITE DE LA MISE EN PLACE D'AUTOMATES  
POUR LA PREPARATION DES CHIMIOETHERAPIES  
AU SEIN DES UNITES DE RECONSTITUTION DES CYTOTOXIQUES  
DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE DES HOPITAUX DE MARSEILLE (AP-HM)**

----oOo----

Président : Monsieur le Professeur Pascal RATHELOT (PU-PH)

Membres : Monsieur le Docteur Pierre BERTAULT PERES

Monsieur le Docteur Frédéric MARCON (MCU-PH)

Monsieur le Docteur Bertrand POURROY – *Directeur de thèse*

# REMERCIEMENTS

## **A mon directeur de thèse**

Monsieur le Docteur Bertrand Pourroy

Qui me fait l'honneur de diriger cette thèse,  
Comme le temps est passé vite depuis ce premier semestre d'internat,  
Grâce à tes connaissances, ta pédagogie, ta disponibilité,  
Tu m'as fait découvrir et apprécier cette belle spécialité de pharmacie hospitalière,  
C'est un privilège d'être ton élève,  
Que ce travail soit l'occasion de t'exprimer mon profond respect,  
Tous mes remerciements pour ton investissement et ta confiance.

*Dédicace spéciale à la statue d'Henri IV du Pont Neuf à Paris...  
notre mythique point de rendez-vous parisien , gravé à jamais dans nos fous rires...*

## **A mes juges**

Monsieur le Professeur Pascal Rathelot

Monsieur le Docteur Pierre Bertault Peres

Monsieur le Docteur Frédéric Marçon

Qui me font l'honneur d'être parmi mes juges,  
Je vous remercie sincèrement de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail,  
Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer ma reconnaissance et ma gratitude.

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER  
AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES  
DANS LES THESES.  
CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A  
LEURS AUTEURS. »

# TABLE DES MATIERES

## LISTE DES ABREVIATIONS

<u>INTRODUCTION</u> .....	1
---------------------------	---

## PREMIERE PARTIE : NOUVEAUX CONCEPTS ET NOUVEAUX OUTILS D'AIDE A LA GESTION DU FLUX DE PRODUCTION EN CHIMIOTHERAPIE.....4

I – Sécurisation du circuit des chimiothérapies.....	4
I – 1. Aspects réglementaires de la préparation des chimiothérapies.....	4
I – 2. Erreurs médicamenteuses et préparation des chimiothérapies.....	5
I – 3. Développement du concept de centralisation des UCPC.....	6
I – 4. Des projets toujours plus ambitieux : exemple de l'Oncopôle à Toulouse.....	6

## II – Aides à l'organisation du flux de production : anticipation, standardisation des doses et modélisation en temps réel.....10

II – 1. Préparations anticipées.....	11
II – 1.1. Préparation magistrale ou hospitalière ?.....	11
II – 1.2. Principe des préparations anticipées : exemple du système PROCHE.....	12
II – 2. Dose Banding.....	15
II – 2.1. Définition du Dose Banding.....	15
II – 2.2. Intérêt du Dose Banding.....	17
a) Calcul de la dose des anticancéreux : des méthodes controversées au fil du temps .....	17
b) Impact du dose banding sur le flux de production des chimiothérapies..	20
II – 2.3. Limites du Dose Banding.....	21
II – 2.4. Etat des lieux du Dose Banding en France.....	22
II – 3. Modélisation en temps réel : exemple au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours.....	24

## III – Les innovations technologiques : une voie en devenir.....28

III – 1. Les automates de préparations dans le milieu de la pharmacie hospitalière.....	28
III – 1.1. Prémices de la robotisation des préparations : les semi-automates.....	28
a) Pompes volumétriques « pousse seringues ».....	29
b) Pompes péristaltiques à galets.....	31

III – 1.2. Bénéfices espérés de l’automatisation de la production des préparations injectables stériles.....	32
a) Augmenter la productivité.....	32
b) Améliorer la qualité des préparations.....	33
c) Prévenir les troubles musculo-squelettiques en pharmacotechnie.....	35
III – 1.3. L’automatisation des préparations de cytotoxiques : état des lieux des dispositifs disponibles ou en cours d’acquisition sur le marché français.....	37
a) PharmaHelp® de Fresenius Kabi.....	37
b) Kiro Oncology® de Kiro Grifols.....	39
c) APOTECACHemo® de Loccioni.....	41

DEUXIEME PARTIE : EVALUATION DE LA FAISABILITE DE LA MISE EN PLACE D’AUTOMATES DE PREPARATIONS AU SEIN DES UCPC DE L’AP-HM.....

I – Etat des lieux des UCPC de l’AP-HM.....	44
I – 1. Circuit de production des chimiothérapies à l’AP-HM.....	44
I – 1.1. Inclusion, prescription et validation pharmaceutique.....	45
I – 1.2. Edition des fiches de fabrication, des étiquettes et préparation des plateaux.....	45
I – 1.3. Préparation et contrôle des chimiothérapies.....	46
I – 1.4. Libération, dispensation et acheminement des préparations.....	46
a) CHU Timone.....	47
b) CHU Nord.....	49
I – 2. Locaux et équipements.....	49
I – 2.1. CHU Timone.....	50
I – 2.2. CHU Nord.....	51
I – 3. Organisation des Ressources Humaines.....	51
I – 3.1. CHU Timone.....	52
I – 3.2. CHU Nord.....	53
I – 4. Profil de production de chaque unité en 2016.....	54
I – 4.1. CHU Timone.....	54
I – 4.2. CHU Nord.....	56
II – Projet de restructuration du pôle pharmacie à l’AP-HM.....	58
III – Matériel et Méthodes.....	59

III – 1. Rencontre de différents fournisseurs d’automates de préparations de chimiothérapie.....	59
III – 2. Choix des automates de préparations pour les modélisations : analyse de performances.....	60
III – 3. Modélisations des activités de production.....	65
III – 3.1. Requête.....	65
a) Mise en évidence d’une semaine « type » et modélisations en conditions réelles.....	66
b) Mise en évidence des journées de production les plus intenses et modélisations en « stress test ».....	66
III – 3.2. Méthodologie choisie pour la représentation des différentes modélisations.....	67
III – 3.3. Prérequis à la modélisation.....	68
a) Circuit des chimiothérapies.....	68
b) Equipements et locaux.....	68
c) Organisation des ressources humaines.....	69
d) Types de préparations prises en charge par les automates.....	70
III – 3.4. Résultats recherchés à partir des modélisations.....	71
III – 4. Retour d’expérience des utilisateurs d’automates de préparations en France.....	72
III – 4.1. Questionnaire.....	72
III – 4.2. Visites sur site .....	72
IV – Résultats.....	73
IV – 1. <i>Benchmark</i> .....	73
IV – 2. Analyse de performances : choix des automates modélisés.....	78
IV – 3. Journées et semaines modélisées.....	82
IV – 3.1. Semaines moyennes de production.....	82
a) Au sein de l’UCPC Timone.....	82
b) Si fusion des deux UCPC.....	82
IV – 3.2. Journées de production les plus intenses.....	83
a) Au sein de l’UCPC Timone.....	83
b) Au sein de l’UCPC Nord.....	83
c) Si fusion des deux UCPC.....	83
IV – 3.3. Total des modélisations.....	84
IV – 4. Organisation des postes de PPH avec un automate de préparations.....	88
IV – 4.1. CHU Timone.....	88
IV – 4.2. CHU Nord.....	88
IV – 4.3. Fusion des deux UCPC.....	89

IV – 5. Répartition de la production entre anticorps et cytotoxiques.....	89
IV – 6. Mise en place d'un automate de préparations en conditions réelles.....	91
IV – 6.1. Semaine « type » au sein de l'UCPC Timone.....	91
a) Impacts quantitatifs sur le flux de production.....	91
b) Impacts qualitatifs sur le flux de production.....	99
IV – 6.2. Semaine type « Fusion des UCPC Timone et Nord ».....	106
a) Impacts quantitatifs sur le flux de production.....	106
b) Impacts qualitatifs sur le flux de production.....	114
IV – 7. Mise en place d'un automate de préparations en « stress test ».....	121
IV – 7.1. Journées de production les plus intenses au sein de l'UCPC Timone.....	122
a) Impacts quantitatifs sur le flux de production.....	122
b) Impacts qualitatifs sur le flux de production.....	126
IV – 7.2. Journées de production les plus intenses au sein de l'UCPC Nord .....	130
a) Impacts quantitatifs sur le flux de production.....	130
b) Impacts qualitatifs sur le flux de production.....	134
IV – 7.3. Journées de production les plus intenses en cas de fusion des UCPC Timone et Nord .....	137
a) Impacts quantitatifs sur le flux de production.....	137
b) Impacts qualitatifs sur le flux de production.....	138
IV – 8. Résultats clés.....	145
IV – 9. Retour d'expériences des utilisateurs français.....	146
IV – 9.1. Réponses au questionnaire.....	146
IV – 9.2. Visite sur site.....	146
V – Discussion.....	149
V – 1. Des profils de production différents sur chaque UCPC de l'AP-HM.....	149
V – 2. Avantages et inconvénients des deux automates sélectionnés.....	150
V – 3. Contraintes logistiques : freins à l'exploitation optimale d'un automate.....	152
V – 4. Un choix d'automatisation orienté vers les cytotoxiques ... mais qu'en serait-il sur les anticorps ?.....	154
V – 5. Automate et productivité.....	155
V – 5.1. En conditions réelles.....	156
V – 5.2. En conditions critiques.....	159
V – 6. Automate et qualité.....	162
V – 6.1. Vers un rééquilibrage des flux matin/après midi ?.....	162
V – 6.2. Conséquences sur le travail des PPH.....	163



V – 6.3. Une sécurisation supplémentaire dans le contrôle qualité des préparations de cytotoxiques.....	164
V – 7. Et pour l’avenir alors ?.....	167
<u>CONCLUSION</u> .....	170
<u>BIBLIOGRAPHIE</u> .....	171
<u>ANNEXES</u> .....	182
<u>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES</u> .....	199

## **ABREVIATIONS**

AAG : *Alpha-1-acid glycoprotein*

Ac : Anticorps

AGR : Analyse Globale de Risques

AP-HM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

ARS : Agence Régionale de Santé

ASH : Agent de service hospitalier

ASyMS® : *Advanced Symptom Management System*

AUC : Aire sous la courbe

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CAM : *Complementary and Alternative Medicine*

CBU : Contrat de Bon Usage

CHG : Centre Hospitalier Général

CHR : Centre Hospitalier Régional

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CMF : Cyclophosphamide, Méthotrexate , 5-Fluorouracile

CMP : Cyclophosphamide

DB : Dose Banding

DCI : Dénomination Commune Internationale

DCV : Double Contrôle Visuel

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DP : Date de Péremption

EAHP : *European Association of Hospital Pharmacists*

EC : Essai Clinique

ETP : Equivalent Temps Plein

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

GHT : Groupement Hospitalier de Territoire

HAD : Hospitalisation A Domicile

HC : Hospitalisation Conventiennelle

HDJ : Hospitalisation de Jour

HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève

IGR : Institut Gustave Roussy

IUCT : Institut Universitaire du Cancer Toulouse

IRC : Institut Claudius-Regaud

IT : Intrathécal

IV : Intraveineux

MTX : Méthotrexate

OSHA : *Occupational Safety and Health Administration*

PA : Préparation Anticipée

PACA : Provence Alpes Côte d'Azur

PAPC : Programme d'Anticipation de Prise en charge des Chimiothérapies

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

PROCHE : Programme d'optimisation du circuit chimiothérapie

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RH : Ressources Humaines

SC : Surface Corporelle

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

TMS : Troubles Musculo-Squelettiques

UBCO : Unité de Biopharmacie Oncologie

UCPC : Unité Centralisée des Préparations de Chimiothérapie

UF : Unité Fonctionnelle

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

5-FU : 5-Fluorouracile

## **INTRODUCTION**

Les cytotoxiques sont des médicaments à haut risque. Le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage (CBU) des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-27 du code de la sécurité sociale [1] impose des précautions minimales pour la préparation et le circuit général des anticancéreux et exige que la préparation des chimiothérapies soit centralisée et sous responsabilité pharmaceutique dans les établissements de santé possédant une activité d'oncologie.

L'activité de préparation des cytotoxiques est régie par les chapitres 6 et 7 des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) [2], et est guidée par une préoccupation essentielle : la sécurité, à la fois pour les malades qui reçoivent les chimiothérapies et, pour le personnel qui les manipule et les administre. Un équipement adapté, une formation spécifique du personnel et le respect de procédures rigoureuses sont indispensables pour pratiquer cette activité en toute sécurité.

En France, l'incidence des cancers augmente [3]. En 2012, 355 354 nouveaux cas de cancer ont été estimés. Le cancer est la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme. Cependant, la mortalité est en baisse avec 148 378 décès liés au cancer en 2012. Ce recul de la mortalité s'explique notamment par une meilleure prise en charge des patients (dépistage précoce, soins de support) et par des thérapeutiques toujours plus innovantes (thérapies ciblées, immunothérapie).

Cet accroissement du nombre de personnes traitées entraîne des demandes de préparations de chimiothérapie toujours plus importantes.

Les centres hospitaliers universitaires (CHU) de Marseille ne dérogent pas à ce constat. Depuis l'ouverture des unités centralisées des préparations de chimiothérapie (UCPC) de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) en 2007, leur activité a cru de façon continue. L'activité a augmenté de 3,5% et de 14% entre 2015 et 2016, respectivement pour le CHU de la Timone et le CHU Nord. Il est fort probable que cette augmentation d'activité se poursuive dans les prochaines années avec l'essor de l'immunothérapie, déjà à l'origine de cette forte augmentation d'activité à l'hôpital Nord.

En outre, la restructuration territoriale des soins, notamment dans le cadre des Groupements Hospitaliers de Territoire (GHT) pourrait impacter cette activité par la prise en charge de la production de sites extérieurs à l'AP-HM.

Cette hausse de l'activité est à l'origine de nouvelles problématiques au sein des UCPC en général et notamment de l'AP-HM.

Les équipes en charge de la préparation des anticancéreux sont désormais contraintes de devoir produire plus tout en conservant les mêmes exigences de qualité et de sécurité et les mêmes effectifs humains au regard des politiques de recrutement des centres hospitaliers. En effet, le manque chronique de personnel au sein des UCPC ainsi que les contraintes de temps inhérentes à l'activité en flux tendu menacent sans cesse l'équilibre fragile entre la charge de travail et la capacité de production. A cela s'ajoute que la manipulation de produits toxiques, onéreux et la crainte d'une possible erreur pouvant être lourde de conséquences pour le patient constituent d'importants facteurs de stress pour le personnel qui s'en trouvent majorés par la production en flux tendu.

Les plateaux techniques de l'AP-HM ont été conçus et mis en place il y a près de 10 ans et présentent un coût d'entretien et de maintenance non négligeable. Les recommandations nationales indiquent d'ailleurs que « le renouvellement d'un équipement doit être envisagé au terme des 10 ans d'exploitation » [4].

Les enjeux sont multiples et de taille pour les UCPC face à ces contraintes grandissantes : augmenter la productivité tout en assurant la sécurité du personnel et des patients, garantir la qualité des préparations, éviter le « gaspillage » de produits onéreux et offrir au corps médical et infirmier ainsi qu'au patient un service rendu pharmaceutique efficace. La nécessité de prendre en charge toujours plus de patients dans un temps limité exige d'une part un travail supplémentaire de communication avec les différents acteurs du circuit, et d'autre part de trouver des solutions logistiques facilitant l'organisation des UCPC afin que la chimiothérapie attende le patient et non le contraire...

L'optimisation voire la réorganisation des flux de production des UCPC représente un véritable enjeu pour les pharmaciens hospitaliers afin d'améliorer la productivité, de satisfaire au mieux les demandes des services de soins et de permettre au personnel de travailler plus sereinement.

Dans une démarche d'amélioration des outils de production, la centralisation des UCPC, les modules d'aide à la gestion des plannings, la standardisation des doses et le concept anglo-saxon de « *dose-banding* », ou encore l'automatisation sont autant de solutions à étudier.

Dans une première partie nous réaliserons une revue de la littérature des différents outils existants pour rationaliser le flux de production des chimiothérapies.

Puis, dans une seconde partie, nous réaliserons l'étude de faisabilité de la mise en place d'automates de préparations de chimiothérapies au sein de l'AP-HM. Pour ce faire, un état des lieux des différentes UCPC de l'AP-HM sera présenté ainsi que la problématique actuelle avec le projet de restructuration du pôle pharmacie. Deux scénarios ont été envisagés pour la mise en place d'un automate de préparations : soit la centralisation de la production des chimiothérapies sur un seul site, soit le maintien des deux unités de production indépendantes comme actuellement avec une unité « Nord » d'une part et une unité « Timone » d'autre part.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt en terme de production mais aussi en terme d'organisation des ressources humaines en cas d'implantation d'un automate de préparation.

## **1<sup>ère</sup> PARTIE : NOUVEAUX CONCEPTS ET NOUVEAUX OUTILS D'AIDE A LA GESTION DU FLUX DE PRODUCTION EN CHIMIOTHERAPIE**

La production des préparations de chimiothérapie fait suite à une prescription médicale individuelle, basée sur la surface corporelle (calculée à partir du poids et de la taille) ou le poids du patient. Cette préparation magistrale, conformément aux Bonnes Pratiques de Préparation [2], se fait de façon extemporanée, au sein d'une URC d'une PUI par un personnel formé à la manipulation des produits cytotoxiques et à la reconstitution de médicaments stériles. Des contrôles qualitatifs et quantitatifs sont mis en œuvre tout au long du processus mais aussi une fois la préparation terminée afin de garantir la nature et la concentration de la molécule présente dans la préparation. Les préparations sont obligatoirement libérées par le pharmacien responsable de l'UCPC et délivrées au service pour être finalement administrées au patient. Comme pour n'importe quel type de médicament, la règle des 5 « B » s'impose pour la préparation des cytotoxiques (le Bon médicament, à la Bonne dose, avec la Bonne voie, au Bon patient et au Bon moment).

## **I – Sécurisation du circuit des chimiothérapies**

La moindre erreur survenant sur le circuit de préparation des cytotoxiques peut avoir des conséquences dramatiques sur le patient. En effet, compte tenu de l'index thérapeutique étroit de cette classe de médicaments, de la toxicité importante des molécules employées, des administrations répétées et prolongées, de l'utilisation de voies d'administration à haut risque (parentérale, intrathécale), sans oublier la fragilité des patients traités en oncologie, une sécurisation maximale de toutes les étapes s'impose.

Depuis les années 90, de nombreuses mesures ayant pour but de sécuriser les différentes étapes du circuit de préparation des chimiothérapies dans les UCPC sont recommandées [5]. Un outil développé par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) en 2012 [6] propose notamment la standardisation des fiches de fabrication, la traçabilité des actes réalisés, y compris des contrôles, au moment où ils sont réalisés, la formation et l'évaluation régulière du personnel, la multiplication des contrôles, par des personnes différentes, ou encore la réalisation d'une seule préparation à la fois et dans sa totalité par la même personne.

Dans son travail de thèse, Brigitte Bonan [7] réalise une analyse de gestion des risques du circuit des chimiothérapies et observe que le nombre total de situations à risque envisagées sur les seules phases de production et de contrôle est de 213. L'analyse par phase ou sous-système montre que le nombre le plus important de situations dangereuses concerne la phase de préparation (88 situations dangereuses). Les phases concernant l'ordonnance, le dossier patient, ainsi que la phase d'administration des chimiothérapies constituent un groupe relativement homogène de situations dangereuses. Le troisième groupe constitué des phases de consultation et d'acheminement représente un nombre inférieur de situations dangereuses (14 et 17).

### **I – 1. Aspects réglementaires de la préparation des chimiothérapies**

L'article L. 5121-5 du Code de la Santé Publique mentionne que « la préparation de médicaments doit être réalisée en conformité avec les bonnes pratiques de préparation (BO n°2007/7bis) par une pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé dûment autorisé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en



application de l'article L. 5124-9 ou dans les conditions prévues à l'article L. 5126-2 ». Ainsi, l'ensemble des activités incluses dans le processus de préparation, telles que les opérations de protection et de formation du personnel, d'organisation, d'hygiène, de préparation proprement dite, de conditionnement, de contrôle ainsi que le système de gestion de la qualité sont réalisées selon les BPP opposables de 2007 [2]. La préparation des cytotoxiques doit répondre à des exigences de stérilité, de pureté et de stabilité, de conditionnement et d'étiquetage pour garantir une utilisation qui soit la plus sûre possible.

## **I – 2. Erreurs médicamenteuses et préparation des chimiothérapies**

Les agents anticancéreux ont été décrits comme la deuxième cause de décès imputée à une erreur médicamenteuse derrière les opiacés [8].

En raison du faible index thérapeutique et du haut risque iatrogénique des cytotoxiques, l'étape de préparation des chimiothérapies se révèle particulièrement à risque. Plusieurs études centrées sur la préparation des médicaments injectables et plus précisément sur les anticancéreux tentent de fournir des données sur les erreurs concernant la préparation. Néanmoins ces erreurs restent d'une manière générale peu documentées. La plupart des publications soulèvent en effet la difficulté d'avoir une exhaustivité concernant le recueil des erreurs de préparation, difficulté certainement liée à une sous-déclaration [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

Une étude prospective réalisée sur une année au sein d'un CHU français montre que sur 22 138 préparations analysées, 2% d'erreurs médicamenteuses ont été recueillies. Quarante-vingt-dix-sept pourcent (97%) ont été interceptées et 3% sont arrivées jusqu'au patient. Parmi ces erreurs, 26 soit 0,12% sont directement liées à l'étape de préparation [17]. D'autres études retrouvent des taux d'erreurs de préparation compris entre 0,4% et 0,5% [15, 16].

Entre 2004 et 2005, une autre étude française portant sur 16 647 préparations de chimiothérapie retrouve 1225 non conformités (7,36%) dont un taux d'erreurs de préparations de 2,8% sur 4683 préparations contrôlées par contrôle analytique [18].

Les points les plus critiques observés lors de l'étape de préparation et susceptibles d'engendrer une erreur médicamenteuse sont les suivants : erreurs de principe actif (mauvaise molécule), de dose de principe actif (concentration finale du produit erronée), de

solvant, de matériel utilisé (poche, tubulure), de durée de conservation ou encore méthodes de manipulation inappropriées [19]. Afin d'optimiser les opérations chronophages de manipulation des cytotoxiques tout en garantissant une protection maximale du personnel, la formation continue a aujourd'hui une place centrale [20].

### **I – 3. Développement du concept de centralisation des UCPC**

La manipulation de médicaments cytotoxiques a toujours fait partie des préoccupations majeures au sein des PUI et des services de soins. Afin d'améliorer la qualité des préparations administrées aux patients et la sécurité du personnel pharmaceutique et infirmier, le développement de la centralisation des préparations de cytotoxiques au sein des PUI n'a cessé de s'imposer depuis les années 1980 [21]. Les enjeux de la centralisation des préparations de cytotoxiques sont multiples : protection des manipulateurs, prévention de la contamination microbiologique des préparations, meilleure gestion des produits, amélioration de la qualité des préparations grâce à des installations et une organisation adaptée. Par ailleurs, la centralisation facilite le contrôle des préparations et la mise en place d'un système qualité [22, 23].

Cette évolution a été favorisée par la mise en place du plan Cancer et confortée par la réglementation, en particulier le Contrat de Bon Usage (CBU) des médicaments et la circulaire du 22 février 2005 concernant l'organisation des soins en cancérologie. D'après cette circulaire [24], en sus de la conformité aux référentiels des BPP, la préparation des cytotoxiques doit être réalisée dans une unité spécifique avec isolateur ou hotte à flux laminaire sous la responsabilité d'un pharmacien. En 2005, 38% seulement des établissements préparant des chimiothérapies répondaient néanmoins à cette condition.

### **I – 4. Des projets toujours plus ambitieux : exemple de l'Oncopôle à Toulouse**

En France, les patients atteints d'un cancer peuvent être pris en charge par différentes filières : les établissements publics (CHU et centres hospitaliers généraux (CHG)), les établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC) dont les centres de lutte contre le cancer (CLCC), et les établissements privés (cliniques privées). Ces différentes structures

ont, pour des raisons financières, mis en place des filières de soins exclusives et compétitives. Chaque structure a dû développer des atouts qui lui sont propres :

- Les *CHU*, organisés en services ou départements d'organe, ont inclus l'oncologie le plus souvent dans des « blocs organes » (réforme de 1958). Ce choix permet la prise en charge d'un patient porteur d'une tumeur d'organe donné dans une filière de compétence médicale et de technologie d'investigation très performante dans cet organe donné. Néanmoins, de plus en plus de CHU alternent actuellement des organisations « blocs organes » et/ou « blocs spécialités ».
- Les *hôpitaux généraux* ont souvent mis l'accent sur la proximité géographique de la prise en charge des patients.
- Les *CLCC*, spécialisés dans la prise en charge des seuls cancers (ordonnance de 1945) ont organisé leur activité, quel que soit l'organe atteint, en « départements de thérapeutiques du cancer » (médecine, chirurgie et radiothérapie). Ils ont développé des outils d'investigation et de traitement propres au cancer. Ils ont de plus mis l'accent sur une prise en charge globale du patient en intégrant les différents soins d'accompagnement ou soins de support.
- Les *cliniques privées* ont mis l'accent sur la création de filières de soins très personnalisées avec les médecins généralistes ou les médecins spécialistes libéraux.

Toujours dans le but d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients atteints d'un cancer, de nouveaux concepts voient le jour. Le projet de l'Institut Universitaire du Cancer Toulouse (IUCT) avec la création de l'Oncopôle en est un exemple. L'expérimentation d'une 3<sup>ème</sup> voie réunissant les modes de fonctionnement des CHU et des CLCC fait l'originalité et le caractère unique du projet toulousain.

Le projet de l'Oncopôle de Toulouse Midi Pyrénées a été lancé en 2004 par Philippe Douste-Blazy, alors maire de Toulouse. La région compte un CLCC (l'Institut Claudius-Regaud (ICR)), un CHU (avec une répartition de l'oncologie sur deux sites : Purpan et Rangueil-Larrey), 13 CHG et 17 cliniques privées. L'idée du projet est de regrouper sur un même campus des acteurs publics et privés de la formation initiale et continue en santé, de la recherche fondamentale, des soins et de la valorisation sociétale et économique.

Pour réaliser ce plateau technique, les deux structures publiques toulousaines (ICR et

CHU) ont décidé d'engager une coopération unique en France puisqu'elle permet le regroupement fonctionnel des activités médicales à visée oncologique pour former l'IUCT. L'activité de l'IUCT est ainsi répartie sur trois sites : Purpan, Rangueil-Larrey et le nouveau site de Langlade. Chaque site se voit attribuer une prise en charge spécifique, diagnostique et médicale, de certains cancers. Cette activité oncologique est exercée sur une logique d'organe propre au CHU pour les sites de Purpan et de Rangueil-Larrey ; elle est assurée sur une logique mixte (« organe » et « cancer ») sur le site de Langlade.

La Pharmacie de l'IUCT-Langlade est située au rez-de-chaussée du nouvel établissement. Les surfaces de la pharmacie comprennent 2 zones de préparation des chimiothérapies d'une surface totale de 300 m<sup>2</sup>. La PUI de l'IUCT-Langlade réalise l'ensemble des reconstitutions et des préparations de chimiothérapies anticancéreuses pour l'IUCT-Langlade mais aussi pour le CHU de Toulouse, soit 80 000 à 100 000 préparations/an avec une répartition de 2/3 pour l'IUCT-Langlade et 1/3 pour le CHU. La PUI de l'IUCT-Langlade réalise également des préparations pour le compte d'établissements associés (hôpital Joseph Ducuing, HAD Santé Relais Domicile,...). En outre, la pharmacie assure les activités pharmaceutiques de gestion des médicaments expérimentaux en tant que PUI de centre investigateur.

La pharmacie de l'IUCT-Langlade s'implique enfin dans l'accompagnement des patients traités par des anticancéreux par voie orale à domicile.

Le nombre d'ordonnances de médicaments rétrocédables par la pharmacie de l'IUC-Langlade peut être estimé à 4 000 ordonnances par an ce qui correspond à une moyenne de 15 à 20 patients au guichet de rétrocession par jour.

L'UCPC, et a fortiori la PUI, sont inscrites dans une démarche qualité afin de mieux définir les besoins, de formaliser l'existant (documentation qualité), d'améliorer en permanence l'existant (déclaration d'incidents, analyse de risques) et de vérifier l'application de cette politique qualité (indicateurs, audits). Il s'agit ainsi de promouvoir, en collaboration avec les équipes soignantes, l'amélioration de la qualité de la prise en charge des patients. L'expertise acquise via la certification de l'UCPC du CHU (certification ISO 9001) permet de renforcer et d'étendre à l'ensemble des activités pharmaceutiques de la PUI, cette culture sécuritaire tout en favorisant les collaborations d'équipes médicales et paramédicales.

Malheureusement aucune étude n'est retrouvée dans la littérature pour établir un premier bilan de cette « super » centralisation de la prise en charge anticancéreuse des patients d'un point de vue production pharmaceutique.

## **II – Aides à l’organisation du flux de production : anticipation, standardisation des doses et modélisation en temps réel**

Le flux de préparations de chimiothérapie est régulé par l’arrivée des prescriptions médicales et est rarement continu sur une journée d’activité. Il est une succession de creux et de pics durant lesquels la charge de travail pour la pharmacie est importante et peut être source d’erreurs. En fait, plus que l’augmentation globale du volume à produire, ce sont surtout les pics d’activité qui compliquent l’organisation du travail.

Les cures de chimiothérapie peuvent être administrées au patient dans un service de soins en hospitalisation conventionnelle (HC), mais la majorité d’entre elles sont aujourd’hui réalisées en hospitalisation de jour (HDJ). Les structures d’HDJ accueillent de nombreux patients chaque jour. Elles présentent de nombreux avantages pour le patient comme pour l’établissement de soins : diminution du temps passé à l’hôpital, moindres coûts engendrés. Néanmoins, la charge de travail générée par les HDJ est concentrée sur une courte période, imposant à la pharmacie un pic d’activité journalier qui augmente souvent les délais de dispensation des préparations. Ces situations sont également source de stress, à la fois pour le service de soins ou l’HDJ qui est en attente de la réception de la préparation, et pour le personnel pharmaceutique qui a pour mission de préparer les chimiothérapies dans un délai raisonnable. Ces situations de stress peuvent mener à des erreurs médicamenteuses évitables [25].

Ceci génère également un temps d’attente non négligeable pour le patient, pouvant atteindre parfois plusieurs heures. En effet, entre les analyses biologiques, l’examen clinique, l’entretien médical, la fabrication de la ou des préparations de chimiothérapie, leur(s) temps de passage et les formalités de sortie, l’attente est parfois longue pour les patients traités en HDJ [26, 27, 28].

L’organisation des services en HDJ impose une production en temps réel dans des délais souvent très courts. Tout retard pris peut avoir des conséquences économiques et humaines, qu’il s’agisse d’heures supplémentaires pour le personnel ou d’hospitalisation imposée au patient.

Aujourd’hui le défi est donc de réduire le temps de mise à disposition des préparations, essentiellement en ambulatoire, tout en conservant les exigences de qualité et de sécurité

imposées par les référentiels opposables tels que les BPP et les référentiels admis de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO).

La recommandation n°12 de la SFPO [29] énonce que « *En fonctionnement optimal, le délai d'attente d'un patient pour l'administration d'une préparation en hospitalisation de jour ne doit **pas dépasser une heure après le feu vert médical** (hors études cliniques) » ». Ce délai ne s'entend qu'avec un équipement, un personnel et une organisation adaptée à l'activité.*

Afin de diminuer le temps d'attente des patients et de lisser le flux d'activité au niveau de la production des anticancéreux, plusieurs solutions se sont développées au cours des dernières années : l'anticipation des validations médicales des prescriptions, la standardisation des doses et le « *dose-banding* », la modélisation en temps réel ou encore le développement d'automates.

## **II – 1. Préparations anticipées**

L'anticipation des préparations semble aujourd'hui indispensable pour l'optimisation de la gestion des patients programmés en HDJ afin de :

- Diminuer le temps d'attente des préparations
- Améliorer l'organisation de la production
- Faciliter le planning infirmier
- Générer des économies

### **II – 1.1. Préparation magistrale ou hospitalière ?**

Le Code de la Santé Publique (CSP) définit deux statuts de préparation [30] encadrées par les BPP [2] :

- **La préparation magistrale**, réalisée extemporanément, fait suite à une prescription nominative : « Tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché (...) ».
- **La préparation hospitalière**, non nominative et préparée à l'avance : « Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement ».

En France, la majorité des préparations sont réalisées extemporanément au moment de la réception de la prescription et sont adaptées au patient. L'inconvénient de ce mode de préparation est le manque de fluidité car il ne permet pas d'anticipation.

## **II – 1.2. Principe des préparations anticipées : exemple du système**

### **PROCHE**

Dans les UCPC de production importante, l'anticipation des préparations est primordiale. Le médecin anticipe la validation médicale de la prescription du patient ce qui permet à la pharmacie de préparer la chimiothérapie en avance dans la mesure du possible. Cette option est notamment déployée de plus en plus en HDJ. Par exemple, une consultation anticipée à J-1 du patient permet au médecin de donner son feu vert médical la veille pour le lendemain, permettant ainsi à la pharmacie de préparer la chimiothérapie à l'avance.

A la Timone, en raison d'une forte activité de production, le principe des préparations anticipées (PA) est fortement employé (cf plus loin). En revanche, à l'hôpital Nord, très peu de préparations sont anticipées (cf plus loin). Autre exemple, à l'IUCT-Langlade à l'Oncopôle de Toulouse, en raison d'une activité importante de préparations, la mise en place d'un programme d'anticipation de la prise en charge des chimiothérapies (PAPC) a été nécessaire.

Un programme innovant en oncologie nommé « PROCHE » (Programme d'Optimisation du Circuit des Chimiothérapies) développé en 2012 par les équipes des docteurs Brigitte Bonan et Florian Scotté à l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris exploite au mieux ce concept de PA [31]. Le but est d'une part d'améliorer le confort de la prise en charge des patients en HDJ en réduisant leur temps d'attente et, d'autre part, de diminuer le gaspillage des cytotoxiques.

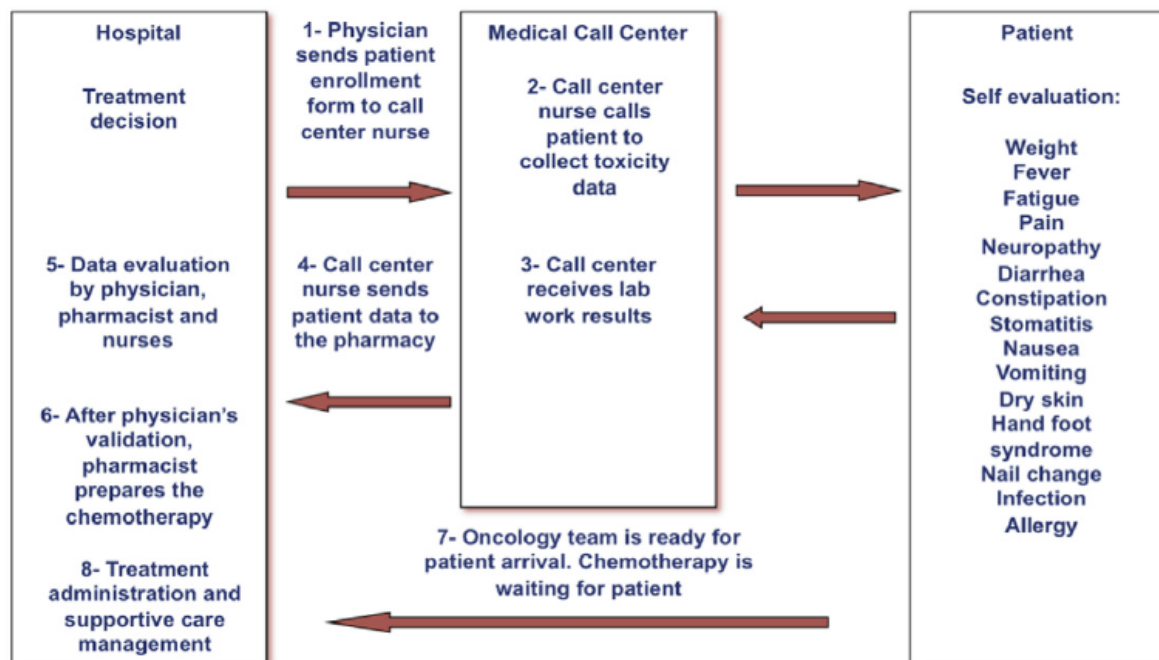
En effet, un patient en HDJ examiné le jour J par l'oncologue doit s'armer de patience avant de recevoir sa chimiothérapie. Il attend d'abord les résultats de son analyse biologique réalisée suite à sa consultation avec le médecin, puis, si celle-ci est bonne, il attend la préparation de sa chimiothérapie. Ces temps d'attente sont pénibles pour les patients et génèrent stress et fatigue [32].



Dans le système PROCHE, un centre d'appel (*Call Center*) extérieur à l'hôpital constitué d'infirmières est créé. Les infirmières sont chargées d'appeler les patients programmés en HDJ la veille de leur chimiothérapie afin de collecter leurs résultats d'analyse biologique réalisée en amont et les éventuels effets indésirables rencontrés suite à leur chimiothérapie (recueil basé sur le questionnaire « National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 » [33]). Il s'agit en fait d'une auto-évaluation du patient sur certains critères comme la fièvre, le poids, la douleur, la fatigue, les troubles digestifs, les allergies, le syndrome main-pied, etc.

Les résultats recueillis sont ensuite communiqués à l'hôpital et évalués par le médecin, le pharmacien, les infirmières et, si le feu vert médical est donné, l'UCPC peut préparer 24h à l'avance la chimiothérapie (sauf pour les molécules stables moins de 24 heures qui sont préparées en priorité à l'arrivée du patient (Figure 1).

En revanche, si les informations recueillies par le centre d'appel extérieur ne permettent pas au patient de recevoir sa prochaine chimiothérapie, l'oncologue décide de reporter la cure. Par ailleurs, selon les effets indésirables relevés par le patient, l'équipe médicale peut adapter à l'avance le traitement (posologie), voire mettre en place des soins de support (antiémétiques...).



**Figure 1 :** Système PROCHE - Flow chart, d'après Scotte et al. [31]

Bien entendu, des imprévus restent tout de même à prendre en compte dans un tel système comme une dégradation de l'état général du patient au dernier moment ou l'arrivée subite d'une infection mais les résultats de l'étude sont très encourageants et montrent [34] :

- Une diminution du temps d'attente des patients de 66 minutes en moyenne,
- Une augmentation du taux d'occupation des lits en HDJ : de 1,35 à 1,61 patients/lit/jour,
- Une meilleure prise en charge du patient et une meilleure gestion des effets secondaires souvent de grade 1 ou 2, en particulier la fatigue, la douleur, les neuropathies et les nausées (adaptation des soins de support),
- Une meilleure gestion du stress des patients et de l'équipe médicale,
- Une limitation du gaspillage des cytotoxiques non administrés de 2 à 6% ; les économies engendrées sur 6 mois d'étude sont estimées à 37 000€.

Dans les années à venir, l'évolution serait d'intégrer ce même système de surveillance des patients sous chimiothérapie à leur téléphone portable afin de pouvoir anticiper certaines toxicités du traitement mais aussi pour renforcer l'observance au traitement. Un tel projet serait particulièrement intéressant pour les chimiothérapies per os.

McCann dans son projet ASyMS® (*Advanced Symptom Management System*) s'est intéressé à un tel concept [35, 36]. Son étude a randomisé 120 patients atteints de cancer du poumon, du sein ou de côlon selon deux bras : le premier bras bénéficiait du système de gestion des effets indésirables via leur téléphone mobile en envoyant directement aux infirmières référentes du centre un message sur la toxicité rencontrée et, le second bras recevait le process standard de suivi sans mise en place de l'outil téléphonique. Les résultats observés sont positifs avec le bras bénéficiant du système de gestion des toxicités via le téléphone portable en termes d'amélioration de la communication avec les professionnels de santé et en terme de prise en charge précoce des toxicités. Le patient devient acteur de son traitement et de sa maladie. Il est rassuré par ce suivi et n'attend pas la prochaine consultation avec l'oncologue pour faire part des effets indésirables rencontrés. Le système ASyMS® a permis d'éviter dans certains cas des complications majeures grâce à la

réévaluation du traitement en temps réel (diminution de posologie, traitements annexes prescrits,...).

## **II – 2. Dose Banding**

### **II – 2.1. Définition du Dose Banding**

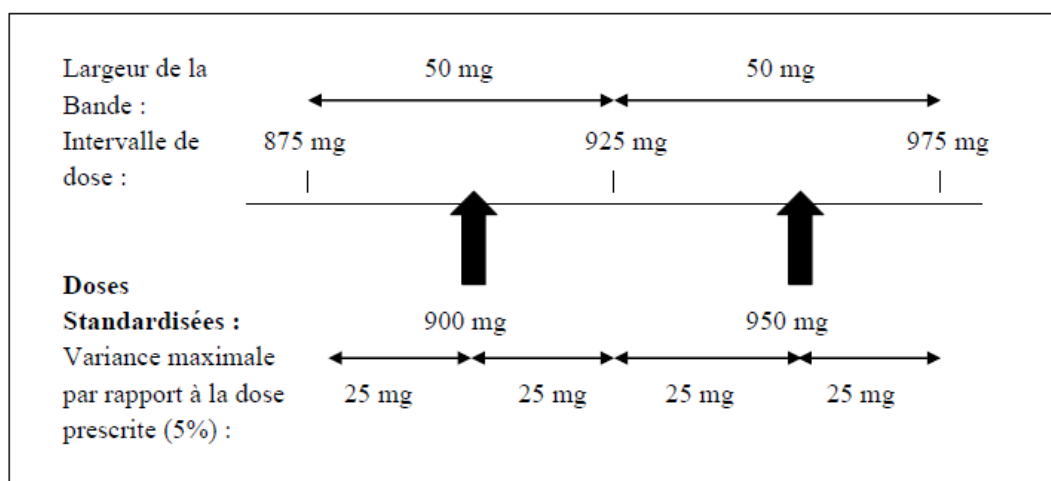
Le Dose Banding (DB) est un concept anglo-saxon. Il est le fruit des travaux menés par l'équipe de James Baker à l'Hôpital Universitaire de Birmingham (Royaume Uni) à la fin des années 1990. Afin de rationaliser son flux de production de chimiothérapies et de réduire le temps d'attente des patients, James Baker envisage la préparation anticipée des chimiothérapies et un système de doses standardisées basé sur la surface corporelle. (SC).

A l'époque, le protocole le plus prescrit est le CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate (MTX), 5-Fluorouracile (5-FU)) pour le traitement du cancer du sein. De ce fait, le fournisseur Baxter décide de préparer des seringues de MTX et de 5-FU et de les adresser directement aux pharmacies qui n'ont alors plus qu'à les réétiqueter avant dispensation aux services de soins. Les résultats de cette première expérience de DB sont encourageants : 95% de la production a pu ainsi être standardisée et le délai de dispensation des chimiothérapies dans les unités de soins est raccourci à 15 minutes, permettant notamment d'augmenter le nombre de patients traités [37].

Le concept est repris en 2001 par Richard Plumridge et Graham Sewell qui définissent alors de façon plus formelle le DB : « Un système par lequel, suivant un accord entre la pharmacie et les prescripteurs, les doses calculées d'anticancéreux injectables sont arrondies à une dose standard pré-déterminée supérieure ou inférieure. La variation entre la dose standardisée et la dose calculée ne doit pas excéder 5%. La dose standardisée sera alors administrée au moyen d'une ou plusieurs perfusions ou seringues fabriquées par la pharmacie ». Parallèlement Plumridge et Sewell montrent l'importance et la nécessité de stabilité microbiologique, chimique et physique pour la réalisation d'un tel procédé [28].

Plus simplement, des « bandes » ou des fourchettes de doses sont définies. Une dose dite standard est déterminée et correspond généralement à la moyenne des doses de

la « *band* ». L'écart entre la dose standardisée et les bornes de chaque bande ne doit pas être supérieur à 5% comme l'illustre le schéma ci-dessous [28].



**Figure 2 :** Schéma d'élaboration des bandes de doses, d'après Plumridge et al. [28]

En pratique, la dose prescrite par le médecin est le plus souvent fonction de la SC du patient, d'où la création de « tranches de doses » selon la SC.

C'est le cas par exemple à l'Institut Curie à Paris qui utilise le DB pour l'Endoxan®. Un patient sous Endoxan® 500mg/m<sup>2</sup> et qui a une SC à 1,72 m<sup>2</sup> devrait recevoir une dose de 860 mg. Mais, si cette dose est standardisée, le médecin prescrira 850 mg comme l'indique le tableau correspondant ci-dessous [38].

Intervalles de dose ( <i>band</i> )	Dose standard	SC comprise entre
725 – 775 mg	750 mg	1,45 – 1,55 m <sup>2</sup>
775 – 825 mg	800 mg	1,55 – 1,65 m <sup>2</sup>
825 – 875 mg	850 mg	1,65 – 1,75 m <sup>2</sup>

**Figure 3 :** Utilisation du dose banding à l'Institut Curie, d'après une présentation à l'Institut Curie de Audrey Hurgon - « Préparation des cytotoxiques en séries » [38]

Au fil des années, le DB tend à se développer Outre-Manche. Le réseau des pharmaciens oncologiques anglais élabore même en 2010 un guide pour la mise en place du DB en chimiothérapie dans les UCPC. Ce guide indique que tout médicament est candidat à la standardisation si il est fréquemment utilisé, si il est prescrit en mg/m<sup>2</sup> et si il est stable sur du long terme [39].

## II – 2.2. Intérêt du Dose Banding

### a) Calcul de la dose des anticancéreux : des méthodes controversées au fil du temps

Au début de l'emploi des agents cytotoxiques, le calcul de la dose optimale d'anticancéreux à administrer au patient est essentiellement basé sur le poids de celui-ci, et plus particulièrement sur sa SC. Parmi les premières équations recensées, la plus connue et la plus utilisée, est la formule de Dubois et Dubois [40] qui est encore beaucoup citée. Pourtant, celle-ci a été mise au point en 1916 à partir de moulages réalisés sur seulement 19 personnes.

Aujourd'hui, le calcul des doses de chimiothérapies se fait toujours sur les données de cette formule empirique qui met en relation la masse, la taille et la surface corporelle suivant un modèle multiplicatif.

La nécessité d'ajuster la posologie à la SC est reprise quelques années plus tard pour limiter les effets engendrés par les variabilités intra- et inter-individuelles. Les résultats des travaux de Pinkel et Friereich dans les années 1960 se dirigent en ce sens : puisque les capacités d'élimination sont proportionnelles à la SC, les doses doivent être rapportées à la SC pour obtenir les mêmes concentrations plasmatiques [41, 42].

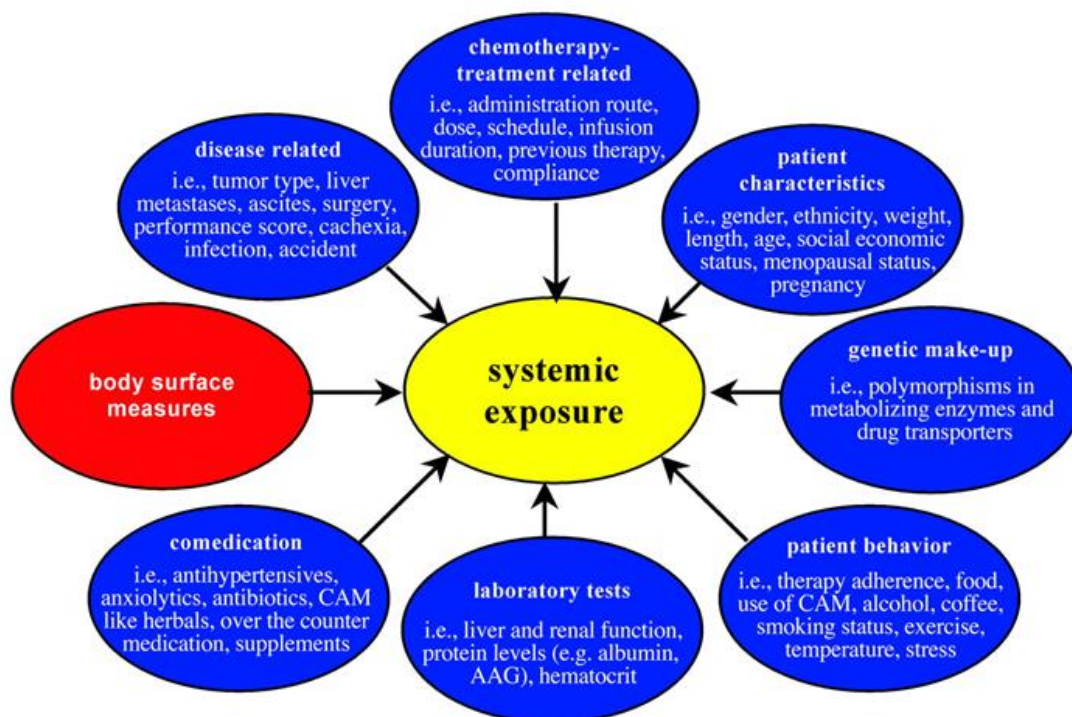
Cependant, presque 70 ans après la formule de Dubois et Dubois, d'autres études réfutent l'utilisation de la SC comme base de calcul des doses de chimiothérapies.

En 1990, Grochow conclut sur une étude de 9 anticancéreux que « *la normalisation des doses à un des trois paramètres : poids, taille et SC n'a qu'un intérêt limité, et la SC n'est pas plus utile que le poids ou la taille seule* » [43].

De la même manière en 2002, Sharyn Baker met en évidence que le calcul des doses d'anticancéreux à partir de la SC ne permet de réduire la variabilité inter-individuelle de la clairance que pour 5 des 33 anticancéreux étudiés [44].

Par ailleurs, le lien entre SC, dose d'anticancéreux délivrée au niveau tumoral et toxicité n'est pas clairement établi [39, 45].

L'étude menée par Mathijssen [46] montre qu'il n'y a pas de corrélation entre la SC et les paramètres de pharmacocinétique. Les seuls paramètres influant sur la dose systémique reçue par le patient sont ceux schématisés ci-après dans la figure 4.



**Figure 4 :** Facteurs influant sur la variabilité inter-individuelle de la dose thérapeutique, d'après Mathijssen et al. [46]  
 AAG : *alpha-1-acid glycoprotein* ; CAM : *Complementary and Alternative Medicine*

De plus, Mathijssen explique dans son travail qu'il y a une imprécision non négligeable lors de la détermination de la SC soit parce que selon la formule de calcul employée, des erreurs peuvent subsister, soit parce que lors des mesures poids et taille (balance, toise) des imprécisions peuvent intervenir. En outre, la SC n'est pas toujours réévaluée à chaque cycle de chimiothérapie, biaisant ensuite le calcul de la dose d'anticancéreux prescrite.

En 2011, Chatelut compare les aires sous la courbe (AUC) de 6 anticancéreux (paclitaxel, docétaxel, irinotécan, topotécan, cisplatine, doxorubicine) dans trois situations :

- Administration d'une dose calculée selon la SC
- Administration d'une dose standardisée DB
- Administration d'une dose fixe selon les critères pharmacocinétiques.

Les résultats montrent que pour 4 des 6 molécules étudiées, la précision par rapport à une AUC cible est meilleure avec des doses calculées sur la SC. Cependant, aucune différence significative en terme d'efficacité n'a été démontré entre les doses calculées sur la SC et celles standardisées DB [47].

Si le concept de détermination de la dose en fonction de la SC est de plus en plus remis en cause [48], celui de la prescription au « milligramme près » l'est également [47]. En pratique, l'arrondi des doses de chimiothérapie à une dose supérieure ou inférieure existe déjà. L'oncologue décide par exemple de plafonner la dose et d'arrondir à la dose entière la plus proche chez les patients dont la SC est supérieure ou égale à  $2m^2$ ; parfois c'est le logiciel qui limite la SC à  $2m^2$ . Inversement, l'oncologue a souvent tendance à diminuer la dose chez un sujet âgé ou chez un patient cachectique [49].

De plus, selon la concentration de la spécialité à préparer, le volume à prélever est parfois arrondi pour rendre possible la mesure selon la précision du matériel de préparation disponible.

Pour certains anticancéreux comme le carboplatine ou certains anticorps (Ac), la prescription n'est pas faite selon la SC. Le domaine des chimiothérapies per os en est aussi un exemple concret. Dans le traitement des cancers colorectaux et gastriques par exemple, les comprimés de capécitabine (Xeloda®) sont dosés à 150 et 500 mg. Par conséquent, la dose calculée est arrondie à la dose la plus proche de sorte qu'il soit possible d'administrer la dose en combinant les deux dosages. Cette « standardisation des doses » n'impacte pas pour autant l'efficacité clinique de l'anticancéreux comme le souligne l'étude menée par Rudek [50].

Aujourd'hui, d'autres thérapies ciblées per os comme le gefitinib ou l'imatinib ont également des posologies fixes administrées quelle que soit la SC du patient. Or, bien que les thérapies ciblées comme les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) n'aient pas le même index thérapeutique que les chimiothérapies dites « conventionnelles », elles ne sont pas pour autant dénuées de toxicités.

Certains principes actifs se sont même révélés aussi efficaces pour des doses fixes que pour des doses calculées selon la SC (trastuzumab, rituximab, docétaxel) [51].

Néanmoins, le profil de tolérance lié à une dose fixe peut parfois être discutable. En effet, plusieurs études montrent que ce n'est pas la SC qui importe pour la prescription des chimiothérapies mais la masse musculaire. A SC égale, la toxicité est différente selon la masse musculaire car le volume de distribution des molécules est différent. Un patient en surcharge pondérale peut être dénutri au sens protéique du terme à l'origine d'un manque de fabrication de masse musculaire. Ces patients dits sarcopéniques présentent des

concentrations plasmatiques souvent augmentées en principe actif et rencontrent parfois des toxicités plus importantes au traitement [52].

Toutefois, aucun seuil n'existe actuellement pour définir la sarcopénie et un travail en collaboration avec les médecins nutritionnistes s'impose pour adapter un traitement anticancéreux à la composition corporelle du patient.

Enfin, dans les prochaines années, la détermination des doses d'anticancéreux devrait de plus en plus s'appuyer sur la composition corporelle d'une part et sur le polymorphisme génétique du patient d'autre part, polymorphisme à l'origine de la variabilité individuelle des paramètres de pharmacocinétique [43]. Mathijssen montre par exemple que des patients sont plus susceptibles de développer une toxicité par le 5-FU, la 6-mercaptopurine ou l'irinotécan s'ils présentent certains allèles des gènes codants respectivement pour les enzymes dihydropyrimidine dehydrogenase, thiopurine-methyltransferase, uridine-diphosphate glucuronidase [46]. Un génotypage de chaque patient permettrait de déterminer pour chaque anticancéreux l'efficacité potentielle de celui-ci en plus de l'AUC et d'ajuster ainsi au plus près la dose à administrer [53, 54]. Toutefois, un tel monitoring des patients n'est pas envisageable en routine à l'heure actuelle.

#### b) [Impact du DB sur le flux de production des chimiothérapies](#)

En Grande Bretagne, plus de 80% des oncologues sont convaincus du DB [55]. Ce concept de doses standardisées a démontré plusieurs intérêts [27, 47, 55, 56, 57, 58, 59, 60]:

- Préparation à l'avance de chimiothérapies
- Diminution du temps d'attente des patients (les doses disponibles sont dispensées plus rapidement)
- Augmentation du nombre de patients traités par heure
- Optimisation de l'activité de production en comblant les périodes de faible activité et en lissant les pics d'activité
- Diminution du risque d'erreurs lors de la fabrication
- Diminution du risque de contaminations croisées entre différentes molécules



- Possibilité de réaliser un contrôle qualité prospectif (échantillonnage plus aisé qu'avec des préparations individualisées extemporanées)
- Diminution du stress des patients et de l'équipe de soins par la disponibilité immédiate des préparations
- Diminution du stress de l'équipe de production
- Limitation du gaspillage des cytotoxiques et réduction des coûts imputés aux pertes liées aux doses réalisées extemporanément.

Une étude menée en 2014 au Centre Jean Perrin à Clermont Ferrand compare le temps de dispensation de trois circuits de production en HDJ [61] :

- Préparations magistrales du jour même
- Préparations magistrales anticipées
- Préparations hospitalières à doses standardisées.

Dans cette étude, les préparations nominatives dont la production est anticipée la veille sont considérées comme des préparations magistrales et, les préparations non nominatives à doses standardisées dont la production est anticipée de plusieurs jours sont considérées comme des préparations hospitalières.

Les résultats montrent un gain de temps de 12 minutes avec les PA et de 9 minutes avec les préparations de DB en absence de contrôle analytique comparativement aux préparations réalisées le jour même, et de 29 et 19 minutes respectivement en cas de contrôle analytique. Le gain de temps apparaît plus favorable aux PA mais une plus grande souplesse organisationnelle est démontrée avec le circuit du DB.

### **II – 2.3. Limites du Dose Banding**

Le DB n'a d'intérêt que si le volume de production de l'anticancéreux est important et que la stabilité dans le temps de l'anticancéreux après reconstitution et dilution est relativement étendue. La préparation doit en effet pouvoir être stockée sur une durée satisfaisante [56, 62].

De plus, bien que la majeure partie des oncologues acceptent une variation maximale de 5 voire 10% entre la dose théorique et standardisée, le risque de sous-dosage représente une réelle crainte pour certains d'entre eux [55].

Aussi, si certains sont convaincus du gain de temps lié à la simplification de la préparation des chimiothérapies par la standardisation, d'autres y voient des aspects délétères [60]. En effet, avec le concept de DB est souvent discutée la question de la toxicité et de l'adaptation posologique. Bien que le DB permette l'administration d'une dose standard de concentration inférieure face à l'apparition d'une toxicité, si le patient bénéficie déjà de la dose standard la plus faible, il ne pourra bénéficier d'une concentration moindre que par le retour à une dose individualisée. Par conséquent, il est primordial d'évaluer si les différences observées entre DB et doses individualisées ont un impact sur la toxicité.

Certaines préparations sont également inadaptées au DB. C'est le cas notamment de l'oncologie pédiatrique en raison des écarts de poids, parfois importants, entre les enfants. De la même manière, il semble plus adapté d'avoir recours à une méthode de calcul de dose individualisée pour les sujets cachectiques ou au contraire obèses [39, 55]. La clairance et le volume de distribution chez ces individus sont souvent très différents et, par conséquent, la dose réellement distribuée dans l'organisme est fortement modifiée par rapport aux doses étudiées dans les essais cliniques.

Le DB ne peut pas non plus s'appliquer aux préparations réalisées dans le cadre d'un essai clinique, ni aux nouvelles spécialités, aux molécules onéreuses, ou aux spécialités dont les données de stabilité sont peu connues.

## **II – 2.4. Etat des lieux du DB en France**

Le DB apparait en France vers la fin des années 2000. Le CHU de Dinan, l'hôpital Saint Louis et l'Institut Curie à Paris sont les premiers établissements français à réaliser des études de faisabilité sur la standardisation des doses de certains anticancéreux.

L'Institut Curie estime dans son étude que les anticancéreux sont des bons candidats à la standardisation si :

- Ils font l'objet d'au moins 250 préparations par an (soit 5 par semaine)
- Ils peuvent être compris entre maximum 5/6 doses standards de sorte que chacune d'entre elle soit préparée assez fréquemment et que, si besoin, elle puisse être réattribuée avant la date de péremption
- Le pourcentage de standardisation avec l'anticancéreux choisi est supérieur à 60% avec une cohorte importante de patients permettant une réattribution facile des préparations

- Ils présentent une stabilité physico-chimique satisfaisante (plus de 14 jours)
- Ils sont faciles à préparer (volume facile à prélever ou solution prête à l'emploi).

Au total, 6 molécules ont ainsi été retenues : la gemcitabine, le docétaxel, le pemetrexed, la vinorelbine, le trastuzumab et le rituximab [56].

Le concept a néanmoins été adapté car pour parvenir à limiter le nombre de doses standards à un maximum de 5, la variation observée entre dose calculée et dose standardisée a parfois été portée à 10% (acceptée par les oncologues).

Trois types de préparations de doses arrondies sont ainsi distingués à l'Institut Curie : les PA avec prescription (préparation nominative faite la veille), les PA sans prescription (stock de préparations avec des doses arrondies : si retour de la préparation, celle-ci peut être remise en stock), les prescriptions « au fil de l'eau » en dose arrondie uniquement (cohorte homogène de patients nécessaire pour la réattribution).

Les résultats du délai de mise à disposition des préparations (étude menée sur une semaine) ont mis en évidence que :

- Le délai entre la validation et la mise à disposition dans le service de doses arrondies est en moyenne de 14 minutes (minimum 2 minutes, maximum 1 heure si association à une autre chimiothérapie)
- Le délai de mise à disposition des préparations prescrites le jour même est en moyenne de 1h01 (minimum 30 minutes et maximum 2h05 (Essais Cliniques (EC))
- Le délai global de mise à disposition avec anticipation et doses arrondies est en moyenne de 24 minutes.

L'Institut Curie va aujourd'hui encore plus loin dans le développement du DB en automatisant le processus de standardisation des doses. Ainsi, des préparations par « lots » sont réalisées, réduisant encore le délai de mise à disposition (estimée en moyenne à 20 minutes).

D'autres unités se sont lancées dans le DB. C'est le cas par exemple du Centre Hospitalier Régional (CHR) de Metz-Thionville qui, dans le cadre des protocoles FEC, FOLFOX et FOLFIRI, a mis en place une standardisation des doses de 5-FU. Trois doses standards ont été établies : 100mg, 600mg, 800mg permettant de couvrir des doses allant de 570 à 975 mg. Toutefois, les résultats de l'étude ne montrent pas un gain de temps global très important, ni une mise à disposition plus rapide des préparations [63].

De la même manière, le Centre Hospitalier du Mans en 2013 a choisi de standardiser les préparations de 5-FU et de cyclophosphamide en fixant 2 à 3 doses pour chacun de ces deux anticancéreux. Le bilan après 3 mois semble positif : aucune poche n'a été jetée contrairement à ce que craignaient les pharmaciens. D'autres molécules comme le rituximab sont prévus à terme [64].

A Nancy, le rituximab a fait l'objet d'une étude de faisabilité de DB avec des bandes de 60 mg comprises entre [570mg-630mg] et [810mg-870mg] [62].

A Marseille, en 2014 au CHU de la Timone, un travail réalisé dans le cadre d'un mémoire de DES de Pharmacie Hospitalière a évalué la possibilité d'adapter le DB sur les mêmes critères que Curie (volume de production, stabilité, etc) [65]. Pour ce faire, il a été sélectionné 9 DCI (Dénominations Communes Internationales) : 5-FU, bevacizumab, bortezomib sous cutané, carboplatine, gemcitabine, oxaliplatine, paclitaxel, rituximab et vincristine. Les bandes de doses ont été établies en fonction des productions par intervalles et non par pics. La méthodologie choisie était de ne créer que 5 bandes de doses maximum par anticancéreux avec des intervalles de doses à +/-5% de la dose à administrer d'une part et permettant d'absorber au moins 50% de la production totale de la molécule par le concept de bandes d'autre part. Les paramètres choisis pour la création des bandes de doses ont conduit à éliminer le carboplatine et le 5-FU hors doses bolus. Les 8 DCI choisies représentaient près de 15% de la production globale. Les résultats de l'étude indiquent que le lissage de l'activité de production n'est pas aussi optimal que souhaité. Si la répartition de l'activité entre le matin et l'après-midi est améliorée passant respectivement de 73% à 62% le matin et de 27% à 38% l'après-midi, le DB n'apparaît pas comme une solution idéale pour gagner en anticipation de préparations pour les DCI sélectionnées.

### **II – 3. Modélisation en temps réel : exemple au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours**

Au CHRU de Tours a été développé en collaboration avec le laboratoire informatique de l'école Polytechnique de Tours, avec la société ETICSYS et avec *Computer engineering*, le concept de modélisation en temps réel pour rationaliser l'activité de production et réduire le délai d'attente de mise à disposition des chimiothérapies dans les services de soins [66].

L'Unité de Biopharmacie Clinique Oncologie (UBCO) de Tours réalise de l'ordre de 35 000 préparations par an. Au cours des dernières années, la réflexion de l'équipe pharmaceutique s'est tournée vers le développement d'un outil qui organiserait en temps réel le planning des chimiothérapies à réaliser afin de pouvoir délivrer celles-ci à temps (vue globale de la production et prise en compte des délais à respecter). Pour ce faire, des algorithmes ont été développés et c'est un modèle heuristique qui a permis de donner naissance au principe de modélisation en temps réel [67, 68].

L'objectif de la modélisation en temps réel est de générer de manière automatique sur le logiciel de production, un planning des préparations de chimiothérapies à réaliser pour chaque patient en tenant compte des heures prévues d'administration.

De plus, en cas de protocoles comportant plusieurs chimiothérapies avec des intervalles de temps à respecter, le module doit être capable de calculer automatiquement les heures auxquelles celles-ci devront être préparées.

Le logiciel Planif<sup>onco</sup>® élaboré entre 2006 et 2008 au CHRU de Tours est chargé de l'optimisation de l'ordonnancement de la production des préparations (Figure 5).

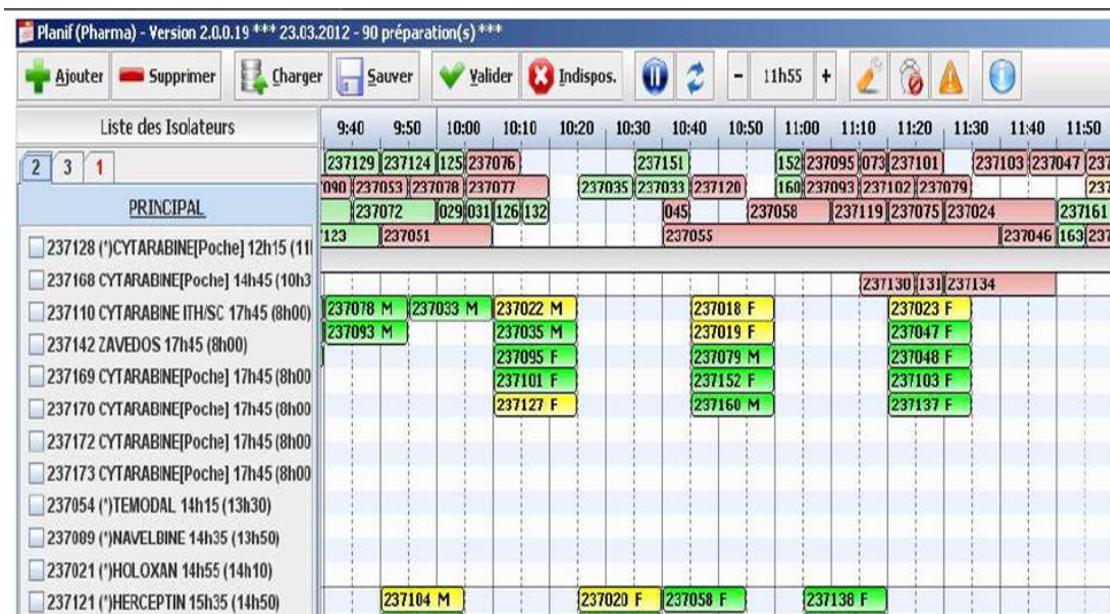


Figure 5 : Exemple d'un planning de fabrication sur Planif<sup>onco</sup>®, d'après Tournamille [66].

Parallèlement, entre 2008 et 2010, l'équipe pharmaceutique de Tours poursuit son travail en développant un autre logiciel : Pilote <sup>onco®</sup> chargé de la planification de la production, du suivi de l'état de la production en temps réel et de la livraison des préparations.

Aujourd'hui, ce projet de gestion de production des préparations de chimiothérapies se nomme Onco <sup>suite®</sup> et est composé des deux modules Planif <sup>onco®</sup> et Pilote <sup>onco®</sup>.

En pratique, la modélisation est paramétrée pour les prescriptions planifiées de sorte que l'heure d'arrivée du patient corresponde à l'heure de planification de la préparation proprement dite. L'étape de stérilisation est anticipée : celle-ci est lancée 30 minutes avant l'heure prévue d'arrivée du patient (le patient arrive au moment où le plateau de la préparation est mis dans l'isolateur).

Le modèle permet de faire face à une demande très variable d'un service à l'autre et d'une spécialité à une autre. Le logiciel aménage des plages de fabrication selon l'activité (réelle et prévisible) et selon le statut des préparations (au fil de l'eau ou anticipées). En outre des spécificités peuvent être paramétrées sur les différents isolateurs ou hottes à flux laminaires comme grouper les préparations d'Ac monoclonaux, les préparations intrathécales (IT), les préparations d'essais cliniques, celles liées à des reliquats, etc. Par ailleurs, toujours dans le but d'optimiser la sécurité du circuit des anticancéreux, chaque étape de la production est tracée au moyen de scanettes (validation pharmaceutique, préparation du plateau, contrôle du plateau, stérilisation, réalisation de la préparation, contrôle visuel, contrôle analytique, libération, stockage, envoi, réception et administration).

Une interface existe entre le logiciel de prescription et de préparation, logiciel Chimio<sup>®</sup> au CHRU de Tours, et le logiciel de modélisation et de suivi de production. Le logiciel de production indique la localisation lors de la validation (dématérialisation). Il y a un retour d'information du logiciel Chimio<sup>®</sup> dans le logiciel de production : la préparation pourra être réalisée dans les temps ou non.

D'après l'équipe pharmaceutique de Tours, les points positifs d'une telle modélisation sont multiples :

- Suivi en temps réel de l'activité de production
- Encombrement minimal des isolateurs

- Gestion de la disponibilité des postes et de l'organisation du lendemain (possibilité par exemple d'avancer l'heure d'arrivée du personnel)
- Libération du personnel lors des plages critiques (12h30-14h00) et adaptation des temps de pause (30 minutes à 1 heure), possibilité de réaliser d'autres activités pendant ces « creux » comme la maintenance, etc.

A Tours, les pharmaciens évaluent à 2 heures le temps entre l'arrivée d'un patient et l'administration de sa chimiothérapie : programmation du patient à son arrivée (15 minutes) ; consultation avec le médecin et prescription (15 minutes) ; validation pharmaceutique, préparation de la chimiothérapie, contrôles, envoi, réception et début d'administration (1h30). Depuis le déploiement à l'UBCO de Tours de la modélisation en temps réel, le délai de mise à disposition a été réduit de 45 minutes passant de 2 heures à 1h15.

## **III – Les innovations technologiques : une voie en devenir**

### **III – 1. Les automates de préparations dans le milieu de la pharmacie hospitalière**

Avec l'avènement des nouvelles technologies et les progrès scientifiques considérables de ces dernières années, l'environnement du pharmacien hospitalier est en pleine évolution. Pour renforcer la qualité et la sécurité de la prise en charge du patient, de nouveaux dispositifs plus complexes, issus des nanotechnologies et intégrant de l'électronique sont apparus sur le marché médical y compris dans le domaine pharmaceutique. Ces innovations espèrent bien apporter un second souffle aux pratiques actuelles.

L'automatisation de la fabrication des chimiothérapies est l'une des solutions innovantes qui doit être envisagée par le pharmacien hospitalier pour faire face à l'augmentation toujours plus importante des demandes de chimiothérapies. Celle-ci permettrait de diminuer le risque d'erreurs lié aux facteurs humains, de diminuer le temps nécessaire à la fabrication des préparations et d'améliorer l'ergonomie du travail. Par ailleurs, le développement d'automates de préparation s'inscrit dans un contexte où la pharmacotechnie détient une position majeure de contribution à la sécurisation du médicament [69,70].

#### **III – 1.1. Prémices de la robotisation des préparations : les semi-automates**

Le choix parmi les automates d'aide à la préparation en milieu aseptique est encore limité. Les premiers automates développés sont en réalité des assistants à la préparation d'où leur dénomination « semi-automates ».

Sur le marché des semi-automates sont distinguées les pompes volumétriques type « pousse-seringues » et les pompes péristaltiques à galets. Ces pompes sont principalement employées dans les PUI pour la fabrication des poches de nutrition parentérale.



#### a) Pompes volumétriques « pousse-seringues »

Les pompes volumétriques sont constituées de pousses seringues contrôlés par motorisation. Selon les modèles, il existe un ou plusieurs canaux de seringues assurant le remplissage simultané de plusieurs poches.

C'est le cas par exemple de la pompe Diana® (ICU Médical) (Figure 6), utilisée sous hotte. Elle contrôle du début à la fin le process de préparation de médicaments injectables comme les cytotoxiques [71].



**Figure 6** : Illustration du semi automate Diana®, d'après ICU Medical [71].

Le risque de contamination est minimisé au moyen d'un système clos Chemoclave. La pompe Diana® est constituée de deux canaux : le canal 1 permet les transferts à faible volume, l'injection du médicament dans les poches, seringues, cassettes et diffuseurs ; le canal 2 permet les transferts à grands volumes, la reconstitution des poudres, le retrait d'un volume de solvant des poches pré remplies, l'injection de solvant dans les poches de perfusion IV du patient, le remplissage d'une seringue, d'un diffuseur ou d'une cassette et la préparation d'une série de flacons par lot.

En pratique, le PPH scanne le code data matrix présent sur la prescription du patient et suit les indications de la pompe (identification du produit, volume). Une fois le mélange terminé, le système Diana® lance l'impression d'une étiquette non nominative qui regroupe les informations suivantes : nom du médicament, volume, date et heure de la préparation.

Le CHRU de Lille a réalisé la qualification opérationnelle de l'automate Diana® sous hotte à flux laminaire et a montré qu'il répondait bien aux spécifications des BPP 2007 pour une activité en classe A [72].

D'autres pompes volumétriques (Figure 7) existent comme MedOC 4xx VMC® (ICU médical), Mibmix® (Hemedis), qui permettent le remplissage simultané de poches filles à l'aide de 4 seringues (1 minute pour remplir 4 poches de 200mL), ou encore Baxa MM12®(Baxa), Medimix et Mini Medimix® (IMF) de petite taille, déplaçable sous un isolateur.



**Figure 7 :** Illustrations : (A) Pompe MedOC 4xx VMC (ICU Medical) – (B) Pompe Mini Medimix® (IMF) – (C) Pompe Mibmix® (Hemedis)

### b) Pompes péristaltiques à galets

Les pompes péristaltiques à galets sont aussi des pompes volumétriques mais le mécanisme d'action est différent. Des galets situés dans une tête de pompe entraînent l'aspiration d'une solution. La tubulure est écrasée par la rotation des galets et, derrière le point d'écrasement, un phénomène de dépression se crée lorsque la tubulure reprend sa forme initiale, entraînant le remplissage de la tubulure. De plus, grâce à la rotation, la solution « coincée » entre les deux galets est poussée vers la sortie de la tubulure. L'avantage de ces pompes est que la solution n'entre en contact qu'avec l'intérieur de la tubulure contrairement aux pompes « pousse seringues » où la solution passe par une seringue, une valve anti retour et une tubulure. Elles conviennent parfaitement à la répartition d'une poche mère en poches filles.

Parmi les pompes péristaltiques présentes sur le marché (Figure 8), il y a la pompe REPEATER® (Baxa), la pompe Vantage P® (Verder) et la pompe 520UN® (Watson Marlow).



**Figure 8** : Illustrations : (A) Pompe Repeater® (Baxa) – (B) Pompe Vantage P EZ® (Verder) – (C) Pompe 5200UN® (Watson Marlow)

Même si les semi-automates représentent une aide précieuse pour les PPH, la main de l'Homme reste indispensable avec un tel concept. Une étape de formation du personnel est indispensable pour veiller à la bonne utilisation de l'équipement.

Par ailleurs, l'installation de nouvelles technologies représente un coût non négligeable et nécessite des qualifications opérationnelle et de performance ainsi que des maintenances régulières.

### **III – 1.2. Bénéfices espérés de l'automatisation de la production des préparations injectables stériles**

Les automates et semi-automates d'aide à la fabrication ont pour objectifs :

- De réduire les risques d'erreurs liés au facteur humain (meilleure homogénéité de la manipulation et meilleure précision),
- D'améliorer l'ergonomie du travail et de diminuer la fatigabilité des PPH, notamment l'incidence des troubles musculo squelettiques (TMS),
- De gagner du temps, notamment en cas de production de lots.

#### **a) Augmenter la productivité**

La volonté pour certaines PUI de fabriquer des préparations injectables en « lots » est à l'origine du développement des premiers concepts d'automatisation [56]. La préparation d'une poche mère puis sa répartition en poches filles demande un temps considérable aux PPH et induit une fatigue non négligeable. Par conséquent, la productivité est loin d'être optimale avec un process manuel [73]. Un procédé de fabrication en lots ne serait donc rentable que si ce dernier est automatisé. C'est notamment de ce postulat que les premiers semi-automates de préparations se sont développés pour la reconstitution en série de flacons, de poudres ou de lyophilisats et pour la réalisation en série de mélanges de solutions injectables.

L'UCPC de l'hôpital Saint Louis à Paris s'est intéressée à la préparation en lots du cyclophosphamide (CPM). Depuis 2014, l'unité est dotée en plus de sa pompe de répartition BAXA Repeater® du système Pharmashaker® de Medical Dispensing Systems pour automatiser l'étape de reconstitution des spécialités sous forme de poudre. La mise à disposition de lots de CPM leur permet d'honorer une prescription sur trois. L'emploi complémentaire des deux équipements technologiques permet la fabrication de lots de grande taille qui ne seraient pas réalisables manuellement [74].

Une étude menée sur les préparations hospitalières de seringues pédiatriques (antibiotiques et antalgiques) et de poches d'analgésie (ropivacaine et sufentanil) avec ou sans pompe volumétrique BAXA Repeater® au sein du Nouvel Hôpital Civil à Strasbourg [75] confirme un gain total de temps avec le procédé automatisé pour des lots supérieurs à 10 poches d'analgésie à préparer. En revanche, l'acquisition de la pompe n'a pas montré

d'intérêt pour les grandes séries de petits volumes de seringues de pédiatrie (temps moyen de remplissage identique avec ou sans la pompe). Par ailleurs, l'étude souligne les étapes supplémentaires dues à l'utilisation de la pompe : décontaminations, purges et calibrations de l'appareil.

L'automate Medimix® (IMF) répond également aux attentes de la production par lots de poches de nutrition parentérale au vu des résultats de la qualification opérationnelle réalisée en 2012 au CHI de Poissy Saint Germain en Laye [76].

La simulation de la production de poches de 5-FU a été évaluée selon 3 circuits : soit par répétition manuelle de la même préparation, soit par la préparation d'un mélange mère et de sa répartition en poches filles de manière manuelle, ou à l'aide d'une pompe péristaltique. L'équipe du CHI de Poissy Saint Germain conclue à une différence significative sur le temps total de fabrication et d'analyse en faveur du procédé automatisé. Le gain de temps apporté par la pompe péristaltique permet d'améliorer le rendement de productivité pour la préparation de doses standardisées de 5-FU [77].

L'automatisation apporte aussi un gain de temps de préparation pour l'hôpital universitaire de Genève (HUG) qui se dote en 2000 du semi-automate Baxa® MM12 pour la fabrication des poches de nutrition parentérale. Une interface entre le logiciel de prescription et le logiciel du semi-automate facilite la gestion des prescriptions, l'impression des fiches de fabrication et des étiquettes. Les résultats soulignent un gain de temps d'environ 60% : la fabrication de 10 poches par jour demande 6h avec un procédé manuel contre 2,5h avec un procédé semi-automatique [78, 79, 80].

#### b) Améliorer la qualité des préparations

Les médicaments injectables sont un point particulièrement sensible du circuit du médicament dans les hôpitaux. Parmi les événements indésirables relevés avec les cytotoxiques, la proportion des erreurs de préparation est estimée entre 0 et 11% [81].

Les erreurs de préparations sont davantage quantitatives (erreurs sur les volumes) que qualitatives (mauvais principe actif) et les plus critiques sont : la sélection d'un mauvais flacon de principe actif (erreur de produit) [82], une mauvaise voie d'administration (la littérature rapporte beaucoup d'erreurs avec la voie intrathécale) [83, 84, 85], des erreurs

sur les fiches de fabrication, un mauvais volume prélevé, une erreur sur le solvant de dilution [15, 17, 19], un mauvais étiquetage [86, 87].

Dans un contexte de système qualité toujours plus exigeant et compte tenu des conséquences dramatiques auxquelles les patients peuvent être exposés suite à ces erreurs de préparation, le marché des nouvelles technologies trouve toute légitimité dans le domaine des préparations injectables stériles. La qualité des préparations doit être la meilleure possible pour sécuriser au maximum le circuit des préparations injectables à l'hôpital.

L'automatisation du remplissage aseptique permettrait d'éviter les erreurs de volumes, d'ajouts, d'oublis, d'améliorer la sécurité microbiologique, et si possible d'améliorer le rendement de production tout en apportant une plus grande souplesse organisationnelle à l'équipe de production comparativement aux procédures manuelles [88, 89].

L'étude menée en 2009 à l'hôpital « The Brigham and Women's/Dana Farber Cancer Care Center » [90] montre que la part d'échecs dans la reconstitution des cytotoxiques dus à un défaut de précision de la dose représente 12,5% en préparation manuelle contre 0,9% au moyen d'un automate ( $p < 0,001$ ).

Une meilleure précision dans la préparation des poches de nutrition parentérale est aussi constatée avec le semi-automate Baxa® MM12 à Genève comparativement à la procédure manuelle (déviations comprises entre 5 et 10% de la dose souhaitée pour 22,9% des 105 préparations fabriquées manuellement contre 1,7% de déviation pour les 116 préparations fabriquées par le semi-automate) [78,79, 80].

Une analyse prospective des risques menée selon la méthode AMDEC [91] confirme ces résultats au sein des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG). Les risques d'oubli d'un produit, d'erreur de dosage et de contaminations croisées sont réduits avec le semi-automate et la sécurité de l'ensemble du processus de fabrication est renforcée.

Les hospices de Lyon utilisent actuellement une nouvelle version de l'automate Baxa® EM 2400 pour la fabrication des poches de nutrition parentérale dont la stabilité et la stérilité sont assurées pendant 14 jours [92].

Toutefois, comme le précise l'étude menée sur plus d'un an et demi au CHU de Clermont Ferrand [93], il ne s'agit pas de substituer les PPH par des robots. En effet, si leurs résultats sont significatifs et indiquent que la qualité des poches de nutrition parentérale est meilleure par un procédé automatisé que manuel grâce à une meilleure précision des

volumes obtenus (pourcentage de non-conformité en terme de poids est de 21,33% lors de la préparation manuelle contre 0,70% avec l'automate), le gain reste faible en raison de la bonne qualité des préparations réalisées manuellement.

#### c) Prévenir les troubles musculo-squelettiques en pharmacotechnie

Le travail requis lors de la reconstitution des chimiothérapies est chronophage et impose certaines contraintes aux PPH :

- Environnementales (hygiène, travail sous hotte ou isolateur, qualité des procédures de travail)
- Psychique (niveau de concentration maximal exigé à chaque instant pour une précision des doses la plus exacte possible)
- Physique (fatigue, postures contraignantes, mouvements répétitifs à l'origine de troubles musculo-squelettiques (TMS))
- Organisationnelle (durée des séances, pression due aux obligations de timing).

Plusieurs équipes se sont intéressées à la prévention de la survenue des TMS dans leur UCPC mais aussi au ressenti des PPH suite à l'acquisition d'un automate pour les assister dans les préparations.

Une étude menée au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg s'est appuyée sur la checklist de l'*Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) pour apprécier le risque d'apparition des TMS lors de la fabrication de préparations stériles hospitalières et notamment lors de la reconstitution des cytotoxiques selon les deux process : manuels et automatisés avec une pompe péristaltique. Les facteurs de risque pris en compte par la grille de l'OSHA sont les suivants : répétitivité, effort manuel, posture contraignante, surpression cutanée, vibration, environnement et maîtrise des cadences de travail. Cent pourcent (100%) des questionnaires retournés présentent un score à risque de survenue de TMS lors d'un procédé manuel. Les résultats de 13 PPH soulignent comme facteurs de risque les plus critiques la répétitivité (mouvements identiques ou comparables effectués à des intervalles de quelques secondes) et les postures contraignantes (mouvements de flexion et d'extension du poignet). A l'aide d'un automate de remplissage des seringues, les scores de la grille s'améliorent et montrent une diminution de la répétitivité et de la surpression cutanée d'une part et une nette amélioration des postures d'autre part [94].

D'autres travaux sur le sujet aboutissent aux mêmes conclusions. L'équipe pharmaceutique du CHU de Clermont Ferrand emploie un automate pour la préparation des poches de nutrition parentérale et confirme le bénéfice de l'automatisation dans la prévention des TMS. La pénibilité au travail ressentie par les PPH est diminuée avec l'automate d'une part parce que les séances de travail sont plus courtes (niveau de concentration maximal exigé sur de plus courtes périodes), et d'autre part parce que l'automate apporte un réel confort en améliorant les contraintes physiques de postures et de répétitivité des gestes [95].

Enfin, comme nous l'avons décrit précédemment, la tendance est de combiner automatisation et Dose Banding pour optimiser la productivité. L'étude menée à l'hôpital Saint Louis à Paris montre que l'association des deux permet également de diminuer la pénibilité du travail. Le nombre minimal de poches à fabriquer en lots au-delà duquel le semi-automate devient indispensable est estimé par les PPH à 14 [96].

A l'Institut Curie à Paris et au CHI Poissy Saint Germain, la fabrication robotisée de doses standardisées apporte aussi des bénéfices sur l'ergonomie des préparations [56, 77].

Le développement de pompes n'est que le premier pas vers un processus majeur d'automatisation de la production des préparations hospitalières injectables. Le devenir de la recherche est aujourd'hui de plus en plus tourné vers la robotique [94].



### **III – 1.3. L’automatisation des préparations de cytotoxiques : état des lieux des dispositifs disponibles ou en cours d’acquisition sur le marché français**

Dans le domaine de l’oncologie, l’innovation technologique a fait son apparition avec la création d’automates de préparations des chimiothérapies.

L’Institut Curie et l’Hôtel Dieu à Paris et l’Oncopôle de Toulouse sont dotés de tels automates. L’IGR à Paris, plus grand centre producteur de chimiothérapies en France, envisage très sérieusement l’acquisition d’un automate.

#### **a) PharmaHelp® de Fresenius Kabi**

- *Versions* : L’automate de préparation PharmaHelp® se présente à la fois en version hotte à flux d’air laminaire (PSM type 2) (version la plus répandue) et en version isolateur (version développée avec les HUG).



**Figure 9** : Automate de préparation PharmaHelp®

- *Conception et utilisation* : Une tête robotique s’articule de manière linéaire pour à la fois prélever le volume de cytotoxique dans le flacon au moyen d’une seringue présente sur un carrousel, puis réaliser son transfert dans une poche [97].

Sur un rail métallique de quelques dizaines de centimètres de long, sont suspendues, tête à l’envers, jusqu’à 16 poches de solvant (NaCl ou Glucose). A l’arrière des poches, sont situés les flacons de cytotoxiques nécessaires, et à gauche le carrousel avec les différentes seringues de prélèvement.

Les étapes de pré et post processing impliquent la préparation du matériel (phase de « picking ») nécessaire au cycle de préparation, les contrôles vidéo, RFID et gravimétriques avant et après préparation ainsi que les différents étiquetages. Ces étapes peuvent se faire parallèlement avec la phase de production.

Les numéros de lots et dates de péremption des flacons de cytotoxiques sont entrés manuellement dans le logiciel du PharmaHelp® et sont vérifiés par le PPH en phase de picking. Par ailleurs, le numéro de lot de chaque flacon est assigné à un cycle de production qui est également affiché à l'écran en phase de pré-processing, permettant au PPH de vérifier l'exactitude du numéro de lot et de la date de péremption. Les flacons et les poches sont attachés par le PPH à des adaptateurs ou portoirs avec une puce RFID pour garantir la traçabilité tout le long du process de production.

Le PPH charge manuellement les seringues, les flacons et les poches.

Le nettoyage est réalisé manuellement chaque jour.

- *Types de production* : Le PharmaHelp® n'est aujourd'hui capable que de produire des préparations de chimiothérapies en poches pour administration IV et à partir de cytotoxiques prêts à l'emploi.
- *Rendement (données du fournisseur)* : 44 poches en une heure (hors temps de pre- et post-processing et chargement/déchargement), soit entre 20 et 25 poches par heure pour un process complet.
- *Recensement en France* : Le prototype de cet automate est toujours en fonction à l'Institut Curie à Paris (reconstitution des poudres possible, absente dans la version actuelle). L'Oncopôle à Toulouse utilise le PharmaHelp® en routine.
- *Performances* : Les HUG ont évalué les performances du PharmaHelp® version hotte en terme d'exactitude, de reproductibilité et de productivité [98]. Les résultats indiquent que le remplissage est juste, fidèle et exact à partir de 3 mL. La production dure en moyenne 45+/- 12 minutes pour 10 poches : 30% pour les étapes manuelles (24% pour la préparation de la production et 6% pour le contrôle), et 70% pour les étapes automatiques. La publication souligne que malgré la robotisation, de nombreuses tâches manuelles et contraignantes subsistent.

Les mêmes conclusions sont retrouvées dans la publication de l'hôpital universitaire d'Heidelberg en Allemagne [99]. Le débit moyen de préparations par l'automate est de 22,5 préparations par cycle d'une heure, hors temps de pre et post processing. Le temps

nécessaire à toutes les étapes manuelles est très important, estimé à 76 minutes par cycle. Cette perte de temps s'explique notamment par l'architecture de leur UCPC, non fonctionnelle mais aussi parce que le robot impose de nombreuses étapes manuelles. De plus, en raison de la limite du volume des seringues à 60 ml, de nombreuses préparations de leur production ne peuvent être réalisées. Le gain se fait dans leur hôpital en terme de ressources humaines en supprimant 1 poste de double contrôle visuel (DCV), et en terme de contrôle qualité des préparations (contrôle par caméra, RFID et gravimétrie avec le robot). De plus, une diminution de la pénibilité du travail et des TMS est également remarquée.

b) Kiro Oncology® de Kiro Grifols

- *Version* : L'automate de préparation Kiro Oncology® se présente actuellement en version hotte à flux d'air laminaire (PSM type 2).



**Figure 10** : Automate de préparation Kiro Oncology®

- *Conception et utilisation* : Le robot est équipé de deux bras mécaniques : un bras pour la reconstitution des cytotoxiques en poudre, et un bras pour prélever le volume de cytotoxique et l'injecter dans un dispositif type poche, seringue, cassette ou diffuseur [100]. Au centre de la hotte est situé un carrousel pouvant accueillir jusqu'à 12 flacons de cytotoxiques. A droite de la hotte, deux pompes péristaltiques permettent la reconstitution

des poudres au moyen d'un premier bras. A gauche, sont situés 8 emplacements pour les dispositifs finaux d'administration : poches, seringues, cassettes et diffuseurs. En dessous, sont placées les seringues utilisées pour prélever les volumes et les injecter dans les dispositifs finaux au moyen du 2<sup>ème</sup> bras.

Les étapes de pré et post processing impliquent la préparation du matériel (phase de « picking ») nécessaire au cycle de préparation, les contrôles vidéo (flacons et seringues), par codes-barres (flacons) et gravimétriques avant et après préparation ainsi que les différents étiquetages. Ces étapes ne peuvent pas se faire parallèle de la phase de production. Le PPH charge manuellement les seringues, les flacons et les dispositifs finaux d'administration.

Un numéro de préparation est attribué par l'automate et correspond aussi à l'emplacement du flacon, de la seringue et dispositif final sous la hotte. Les numéros de lots et dates de péremption des flacons de cytotoxiques sont tracés par le code-barres.

Kiro Oncology® intègre des programmes automatiques de surveillance microbiologique à l'aide de Media fill tests : MFT pour contrôler la qualité du processus.

Un système d'auto nettoyage innovant facilite la décontamination chimique chaque jour [101].

- *Rendement (données du fournisseur) : 10 préparations en une heure pour les préparations dites complexes (poche de trastuzumab) et 25 préparations en une heure pour les préparations plus simples (poche de 5-FU) (hors temps de pre- et post-processing et chargement/déchargement).*
- *Recensement en France : L'Hôtel Dieu à Paris utilise cet automate.*
- *Performances : L'équipe de l'Hôtel Dieu a montré l'exactitude, la répétabilité et la justesse du Kiro Oncology® pour des volumes supérieurs à 1 mL à la fois pour des solutions aqueuses et des solutions moussantes pour la fabrication de poches et de seringues [102].*

c) [APOTECACHemo® de Loccioni](#)

- *Version* : L'automate de préparation APOTECACHemo® se présente actuellement en version hotte à flux d'air laminaire (PSM type 3).



**Figure 11** : Automate de préparation APOTECACHemo®

- *Conception et utilisation* : Il est équipé d'un unique bras mécanique [103, 104].  
La hotte représente un magasin rotatif automatique avec 9 emplacements, contenant chacun 3 flacons de médicaments, 3 seringues et un emplacement pour le dispositif final : poche, seringue ou diffuseur.  
Le robot anthropomorphe charge seul le matériel nécessaire à la préparation.  
La reconstitution des poudres se fait au moyen du même bras qui sert à injecter un volume dans le dispositif final.  
Les étapes de pré et post processing impliquent la préparation du matériel nécessaire au cycle de préparation, les contrôles vidéo ou data matrix ou par codes-barres pour les flacons et les seringues, et gravimétriques avant et après préparation ainsi que les différents étiquetages. Ces étapes peuvent se faire parallèlement avec la phase de production car les 9 secteurs sont indépendants.  
Un codes-barres est attribué par l'automate pour chaque préparation et assure la traçabilité. Les numéros de lots et dates de péremption des flacons de cytotoxiques sont tracés par le code-barres.  
Une procédure manuelle assistée permet de nettoyer chaque jour l'automate.

- *Rendement (données du fournisseur)* : Entre 12 et 20 préparations par heure. Dans le cas de médicaments en poudre, le temps de préparation est allongé par la durée de reconstitution, dépendant elle-même du médicament.
- *Recensement en France* : L'IGR à Paris envisage sérieusement l'acquisition de l'automate APOTECACHemo®.
- *Performances* : Plusieurs articles expliquent les avantages et les inconvénients à l'implantation de cet automate.

Une étude indique que 10 mois ont été nécessaires au paramétrage de l'automate en raison de problèmes successifs rencontrés : contrôles gravimétriques trop souvent en dehors des limites souhaitées, erreurs dans la reconnaissance des flacons, attente de la mise en place d'une interface avec le logiciel de prescription, ou encore à cause des erreurs humaines fréquentes lors du chargement et déchargement de l'automate par le PPH. Une réorganisation de la production s'impose lors de l'implantation d'un automate et l'anticipation des préparations permet de rentabiliser l'automate. Cette équipe n'utilise pas le robot pour la réalisation de seringues car celles-ci ne peuvent pas être capuchonnées dans la zone de préparation mais lors du déchargement par le PPH. La formation des équipes à un tel équipement prend du temps et nécessite beaucoup de motivation [105].

Dans un hôpital espagnol, une étude sur 31 mois (9 mois de période de test et 22 mois d'utilisation en routine) observe que 40% de leur production peut être entièrement automatisée (11 865 préparations) [106].

En terme de contamination environnementale, une étude [107] a comparé la préparation de poches de cyclophosphamide sous hotte à flux d'air laminaire versus la production avec APOTECACHemo®. Le taux de détection de la contamination était respectivement de 70% versus 15%. Le taux de contamination avec la procédure manuelle était faible sur la plupart des zones mais significatif sur les gants (0,0004-0,0967 ng/cm<sup>2</sup>) et sur 70% des poches (inférieur à 0,0004-2,89 ng/cm<sup>2</sup>). La contamination était plus faible avec les préparations réalisées par l'automate (1 gant sur 8 : 0,0007 ng/cm<sup>2</sup> et 3 poches sur 20 : 0,0005, 0,0019, 0,0094 ng/cm<sup>2</sup>).

Par ailleurs, des études microbiologiques [108, 109] ont également été réalisées et concluent après utilisation de media fill tests, que la zone de production et du carrousel sont certifiées classe A, que les zones de chargement et déchargement sont certifiées classe B, et l'environnement extérieur certifié classe C.

Une étude de centralisation des préparations associée à l'implantation d'un robot indique également un gain financier [110]. Sur 4 mois d'analyse de préparations de bevacizumab, de cetuximab et de trastuzumab par l'automate APOTECACHemo<sup>®</sup>, un gain annuel de 90 000 euros a été généré par la centralisation des préparations et l'implantation du robot de préparations. Ceci s'explique notamment par sa capacité à gérer les reliquats d'une part et par la diminution du risque d'erreurs humaines qu'il a apporté d'autre part.

## 2ème PARTIE :

### **EVALUATION DE LA FAISABILITE DE LA MISE EN PLACE D'AUTOMATES DE PREPARATIONS AU SEIN DES UCPC DE L'AP-HM**

#### **I – ETAT DES LIEUX DES UCPC DE L'AP-HM**

##### **I – 1. Circuit de production des chimiothérapies à l'AP-HM**

Actuellement, la production des anticancéreux par le pôle pharmacie AP-HM est réalisée au sein de la structure transversale Oncopharma. Cette structure est constituée de deux unités géographiques distinctes :

- Oncopharma Timone, qui assure la production des services de cancérologie du secteur Centre (Timone et Conception),
- Oncopharma Nord, qui réalise les chimiothérapies pour l'hôpital Nord.



**Figure 12 :** Situation géographique des deux unités Oncopharma de l'AP-HM



## **I – 1.1. Inclusion, prescription et validation pharmaceutique**

La prescription des médicaments anticancéreux au sein du pôle pharmacie AP-HM est informatisée au moyen du logiciel Chimio<sup>®</sup>, logiciel intégré en réseau entre les unités de soins et les UCPC Oncopharma Timone et Oncopharma Nord.

Tous les protocoles sont créés sur Chimio<sup>®</sup> par le pharmacien en concertation avec l'oncologue ou l'hématologue selon un Thésaurus [111]. Ils requièrent tous une double validation médicale et pharmaceutique.

En pratique, le médecin inclut un patient dans un protocole, et, à partir de cette inclusion, il prescrit la chimiothérapie avec la dose à administrer en fonction de l'état général du patient, de sa morphologie, des résultats biologiques (taux de polynucléaires neutrophiles, clairance de la créatinine...) et de sa tolérance aux traitements (effets secondaires préalables). La chimiothérapie est préparée lorsque l'oncologue valide la prescription en y donnant son aval médical, dénommé « OK chimio ».

Le pharmacien participe aux réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) impliquant son établissement. A défaut, il a accès aux comptes rendus des RCP nécessaires à la validation des prescriptions. Chaque prescription de chimiothérapie est systématiquement validée par un pharmacien. Son analyse porte à la fois sur les données légales de l'ordonnance paramétrées au sein du logiciel Chimio<sup>®</sup> et sur les données spécifiques de celle-ci (taille du patient, poids, surface corporelle, inclusion, diagnostic, protocole de référence utilisé, numéro de la cure, historique, traçabilités antérieures, repos, inter-cure, résultats biologiques ...).

Le pharmacien est particulièrement vigilant au contrôle des doses (dose par prise, doses cumulées, éventuelles variations de posologies...), à l'adéquation de l'indication par rapport aux protocoles de référence, à la faisabilité de la préparation (volumes, débit, solvant...).

## **I – 1.2. Edition des fiches de fabrication, des étiquettes et préparation des plateaux**

Les fiches de fabrication et les étiquettes sont éditées à partir d'un modèle validé intégré au système informatique. La fiche de fabrication est en lien direct avec la prescription, sans saisie manuelle des données. Elle contient toutes les données nécessaires au PPH pour la reconstitution, la préparation, le conditionnement et la conservation.

Parallèlement à l'impression de la fiche de fabrication, les étiquettes qui seront collées ultérieurement sur la préparation s'impriment.

Les plateaux ou paniers de stérilisation sont préparés à l'aide des fiches de fabrication éditées. Tout le matériel nécessaire à la réalisation des préparations (flacons des produits, poches des solvants, seringues, cassettes, diffuseurs, dispositifs d'administration, étiquettes...) est mis dans un plateau. Les plateaux sont ensuite mis à stériliser dans les sas des isolateurs pendant 15 minutes. L'agent stérilisant employé dans les deux unités est l'acide peracétique.

### **I – 1.3. Préparation et contrôle des chimiothérapies**

La préparation d'une chimiothérapie doit répondre en tout point aux normes des BPP et en particulier aux chapitres 6 «Préparations de médicaments stériles» et 7 «Préparations de médicaments contenant des produits à risque ou particulièrement dangereux pour le personnel ou l'environnement».

Le PPH vérifie la correspondance entre l'étiquette, la fiche de fabrication et le contenu du plateau avant de commencer la préparation. Puis, il réalise la préparation en se basant sur la fiche de fabrication.

L'ensemble des étapes de préparation est contrôlé à l'AP-HM par double contrôle visuel (DCV). Pour chaque préparation, en plus du PPH qui manipule, un autre PPH vérifie l'identité du patient, effectue un contrôle visuel des flacons et des solvants (nom de la molécule, numéro de lot du flacon, concentration, date de péremption...) et valide les volumes prélevés par le manipulateur. Ce second PPH « trace » manuellement ce contrôle sur la fiche de fabrication.

### **I – 1.4. Libération, dispensation et acheminement des préparations**

Le contrôle libératoire des préparations est assuré à l'AP-HM, conformément aux BPP par du personnel pharmaceutique : pharmaciens ou internes en pharmacie. Ce contrôle est réalisé selon une grille de validation contresignée pour une ultime validation par un sénior.

L'interne vérifie la conformité du cycle de stérilisation, la correspondance entre l'étiquette collée sur l'emballage de la chimiothérapie et la fiche de fabrication, les doses et

les contenants (volumes et solvants), l'intégrité du conditionnement, l'absence de particules et de bulles dans les seringues notamment, la traçabilité du DCV sur la fiche de fabrication.

Si l'un des points est non conforme, le pharmacien décide si la préparation doit être détruite et refaite ou si l'erreur peut être corrigée. Si l'ensemble est conforme, le pharmacien libère la préparation et le PPH la dispense informatiquement sur le logiciel Chimio®. Des glacières identifiées pour chaque unité de soins sont ensuite préparées et en attente de départ.

Le transport des chimiothérapies aux services de soins constitue la dernière étape du circuit.

#### a) CHU Timone

A la Timone, le transport est effectué par une équipe de coursiers avec des heures de passage fixes pour chaque service. Les services sont tous relativement distants de l'UCPC.



**Figure 13 :** Vue d'avion du site de production et des circuits de livraison au sein du secteur Centre de l'AP-HM

Au total, 14 tournées sont réalisées par jour :

Heure de tournée	Service
8h30	Enfants
9h30	Oncologie digestive et neuro-oncologie
9h45	Oncologie médicale et dermatologie
10h30	Hématologie Conception
11h00	Oncologie digestive et neuro-oncologie
11h15	Oncologie médicale et dermatologie
11h30	Enfants
13h00	Oncologie digestive, neuro-oncologie, oncologie médicale et dermatologie
14h00	Enfants
14h30	Oncologie digestive, neuro-oncologie, oncologie médicale et dermatologie
14h30	Hématologie Conception
16h00	Enfants
16h15	Oncologie médicale et dermatologie
16h30	Oncologie digestive et neuro-oncologie

**Tableau 1** : Heures d'acheminement des préparations de cytotoxiques selon les services de soins au sein du secteur Centre de l'AP-HM

Les principales unités fonctionnelles (UF) à la Timone correspondent aux spécialités suivantes :

Services	UF
<b>Enfants</b>	214 et 5426 (HDJ hématologie pédiatrique)
	213 et 5422 (HC hématologie pédiatrique)
	2937 (secteur protégé hématologie pédiatrique)
	5427 (HDJ oncologie pédiatrique)
	5423 (HC oncologie pédiatrique)
	4183 (UPIX (Unité Pédiatrique d'Isolément X))
<b>Oncologie digestive (Professeur Seitz)</b>	3811 (HDJ), 3810 et 3813 (HC)
<b>Neuro-oncologie (Professeur Chinot)</b>	3392 (HDJ), 3391, 3390, 5289, 5825 (HC)
<b>Oncologie médicale (Professeur Duffaud)</b>	3302 (HDJ), 3301, 3104, et 3105 (HC)
<b>Dermatologie</b>	463 (HDJ), 461 (HC)
<b>Hématologie Conception</b>	3548 (HDJ), 3547, 3262, 2645, 2571 (HC).

**Tableau 2** : Correspondance entre les unités fonctionnelles et les spécialités oncologiques au sein du secteur Centre de l'AP-HM

Par ailleurs, la livraison des préparations finies est assurée par des personnels AP-HM au sein de la Timone et par une société privée entre les sites (deux courses par jour en moyenne : 10h30, 14h30 (plus ou moins 16h30), notamment pour l'acheminement des préparations de la Timone vers la Conception.

#### b) CHU Nord

Contrairement à la Timone, à l'hôpital Nord, il n'y a pas de système de tournées avec des horaires fixes pour chaque unité de soins. Le transport des chimiothérapies dans les services se fait au fil de l'eau, en fonction de l'avancement des préparations. En moyenne, 8 courses par jour ont lieu, soit 1 course toutes les heures : la première à 9h et la dernière à 16h00.

Les principales UF à l'hôpital Nord correspondent aux spécialités suivantes :

Services	UF
<b>Oncologie multidisciplinaire et innovation thérapeutique (Professeur Barlesi)</b>	5904 (HDJ), 5902 (HC)
<b>Hépto-gastro-entérologie et oncologie digestive (Professeur Grimaud)</b>	7040 (HDJ) et 2041 (HC)

**Tableau 3** : Correspondance entre les unités fonctionnelles et les spécialités oncologiques à l'hôpital Nord de l'AP-HM

## I – 2. Locaux et équipements

Des isolateurs en surpression permettent la préparation des chimiothérapies au sein des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC) des CHU Timone et Nord.

Les deux UCPC ont été conçues de manière à respecter autant que possible le procédé de marche en avant. Dans la mesure où aucun contact entre l'intérieur de l'isolateur et l'environnement n'intervient, l'isolateur en surpression est apte à protéger le manipulateur. Le choix de la surpression par rapport à la dépression a été choisi à l'AP-HM pour limiter le risque de contamination microbologique. L'intérieur de l'isolateur correspond à un traitement d'air de classe A.

Dans les deux unités, il existe une zone d'habillage pour l'entrée et la sortie du personnel séparée de la zone de production (ZAC) par un sas sécurisé.

Les emballages primaires des matières premières sont retirés dans une zone de décartonnage. Les flacons sont ensuite passés en zone de production, zone en surpression classe C, par l'intermédiaire d'un autre sas sécurisé.

Les surfaces de chaque unité et leurs équipements sont les suivants :

	<b>Oncopharma Timone</b>	<b>Oncopharma Nord</b>
<b>Traitement d'air</b>	1 (Surpression – Classe C)	1 (Surpression – Classe C)
<b>Equipements de production</b>		
<b>Isolateurs</b>	5 (9 postes de travail)	2 (3 postes de travail)
<b>Hottes à flux laminaire*</b>	0	1
<b>Surface totale</b>	232 m2	77 m2
<b>Zone propre (ZAC + sas)</b>	82 m2	41.7 m2
<b>Autres surfaces (bureau, dispensation)</b>	150 m2	35.3 m2

*\*La hotte à flux d'air laminaire, installée au sein de l'unité avant la parution du texte réglementaire régissant l'activité de production, n'est utilisable que ponctuellement car étant implantée dans une ZAC de classe C et non B.*

**Tableau 4 :** Equipements et surfaces dédiés à la production des unités Oncopharma de l'AP-HM

### I – 2.1. CHU Timone

A la Timone, les PPH travaillent sous isolateurs rigides, sans stock, en flux tendu. Depuis 2007, quatre isolateurs doubles postes sont destinés à la préparation des produits toxiques stériles dont un est entièrement dédié à la reconstitution des anticorps (Ac).

L'activité de production est dite en flux tendu : les plateaux contenant tout le matériel nécessaire à la reconstitution des préparations sont faits au moment où celles-ci doivent être réalisées. Aucun matériel n'est stocké au sein de l'isolateur.

En raison des limites architecturales, les produits finis (poches, cassettes, seringues, diffuseurs) sont récupérés dans le même sas qui a servi de transfert des flacons après leur décartonnage. De plus, la salle de libération est également la zone de stockage des chimiothérapies en attente de départ après leur dispensation.

## I – 2.2. CHU Nord

A l'hôpital Nord, les PPH manipulent sous isolateur de stockage avec un fonctionnement mixte. Contrairement à la Timone, les plateaux ne sont pas tous faits au moment de la préparation ; du matériel et des flacons sont stockés dans une enceinte de stockage de l'isolateur double poste. Les flacons conservés à température ambiante sont rentrés dans l'isolateur la veille pour le lendemain. Seules les étiquettes seront rentrées dans l'isolateur le jour même. Néanmoins, pour les produits réfrigérés et les essais cliniques (EC), les plateaux sont réalisés selon le même principe qu'à la Timone, en flux tendu.

En pratique, un PPH dans l'isolateur de stockage prépare un plateau en fonction des données de la fiche de fabrication puis transfère le plateau dans le second isolateur dans lequel la préparation est réalisée. La fiche de fabrication est transférée au PPH qui manipule par le PPH en charge du double contrôle visuel. La libération des préparations s'effectue au sein même de la ZAC.

## I – 3. Organisation des Ressources Humaines

Les effectifs en ressources humaines (RH) des unités Oncopharma Timone et Nord sont présentés en équivalent temps plein (ETP) par catégorie de personnels dans le tableau 5. Le weekend, il existe une astreinte composée d'un pharmacien et d'un PPH formé aux préparations des cytotoxiques pour réalisation éventuelle de certaines chimiothérapies.

	<b>OncoPharma Timone</b>	<b>OncoPharma Nord</b>
<b>Personnels Médicaux</b>		
<b>Pharmaciens</b>	3,2	1, 3
<b>Internes en pharmacie</b>	4	2
<b>Personnels non médicaux</b>		
<b>PPH</b>	11,5	4,8
<b>Cadre de Santé</b>	0,8	0,2
<b>Coursiers</b>	4	2
<b>ASH</b>	1	0,2

**Tableau 5** : Effectifs en ressources humaines des unités Oncopharma de l'AP-HM en 2016

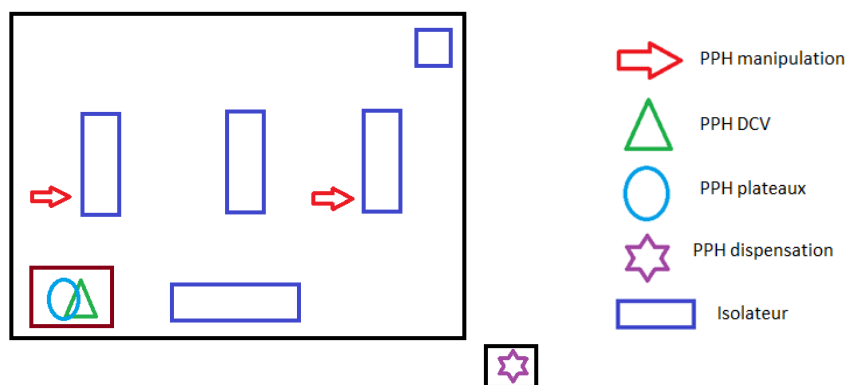
### I – 3.1. CHU Timone

L'unité Oncopharma Timone est ouverte de 8h00 à 17h00. L'équipe est composée de 11,5 PPH ETP, de 3,3 pharmaciens ETP, de 4 internes et 2 externes en pharmacie, de 0,8 cadre de santé ETP, de 4 coursiers et d'un agent de service hospitalier (ASH). L'effectif cible est de 8 PPH en permanence conformément à la recommandation 13 de la SFPO [112].

L'équipe est organisée de la façon suivante entre 8h-9h, 12h-14h et 15h48-17h (1) :

- 1 PPH fait les plateaux et le DCV,
- 2 PPH manipulent,
- 1 PPH fait la dispensation.

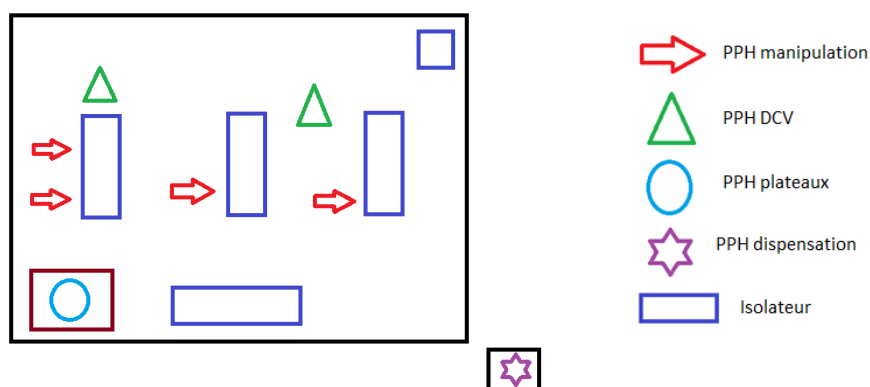
Les PPH se déplacent d'un isolateur à un autre selon les préparations à réaliser : anticorps, essais cliniques, chimiothérapies destinées aux services adultes ou au service enfants.



**Figure 14** : Organisation des RH par tranches horaires au sein de l'unité OncoPharma Timone (1)

L'équipe est organisée de la façon suivante entre 9h-12h et entre 14h-15h48 (2) :

- 1 PPH fait les plateaux,
- 4 PPH manipulent,
- 2 PPH font le DCV
- 1 PPH fait la dispensation.



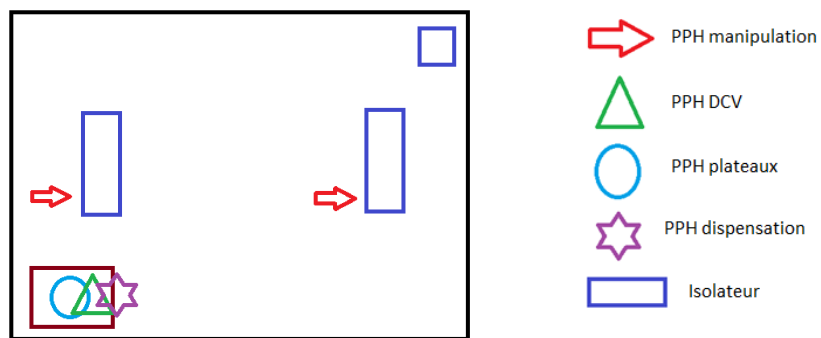
**Figure 15** : Organisation par tranches horaires au sein de l'unité OncoPharma Timone (2)



### I – 3.2. CHU Nord

L'unité Oncopharma Nord est ouverte de 8h00 à 16h00. L'équipe est composée de 4,8 PPH ETP, de 1,3 pharmaciens ETP, de 2 internes et d'un externe en pharmacie, de 0,2 cadre de santé ETP, de 2 coursiers et de 0,2 ASH ETP. L'effectif cible est de 3 PPH en temps normal : un arrive à 8h et part à 15h48, les deux autres arrivent à 8h30 et partent à 16h18.

Deux PPH manipulent. Le troisième PPH réalise les plateaux de ce qui n'a pas pu être entré la veille dans l'isolateur de stockage (essais cliniques et produits réfrigérés) et réalise DCV et dispensation.

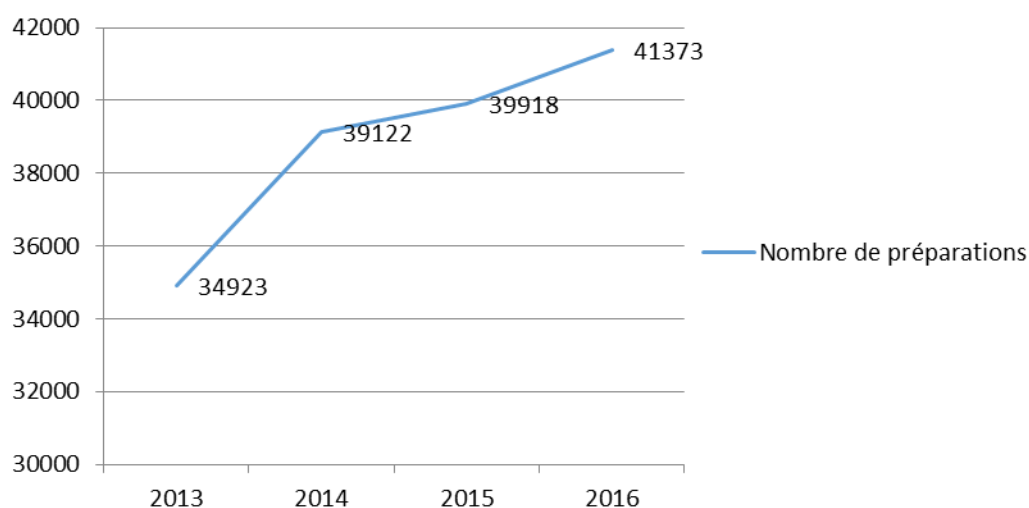


**Figure 16** : Organisation des RH au sein de l'unité OncoPharma Nord

## I – 4. Profil de production de chaque unité en 2016

### I – 4.1. CHU Timone

Le CHU de la Timone est un grand centre de 1132 lits de médecine et de chirurgie, dont 59 lits d'oncologie pédiatrique et 110 d'oncologie adulte. Les spécialités d'oncologie traitées sont les suivantes : hématologie (20%), pédiatrie (20%), essais cliniques (5%) et l'ensemble représenté par la dermatologie, la gastro-entérologie, la neurologie, la gynécologie pour un peu plus de la moitié de l'activité (55%). Le nombre de préparations de chimiothérapies réalisées au sein de l'UCPC Timone ne cesse d'augmenter depuis ces 4 dernières années (Figure 17).

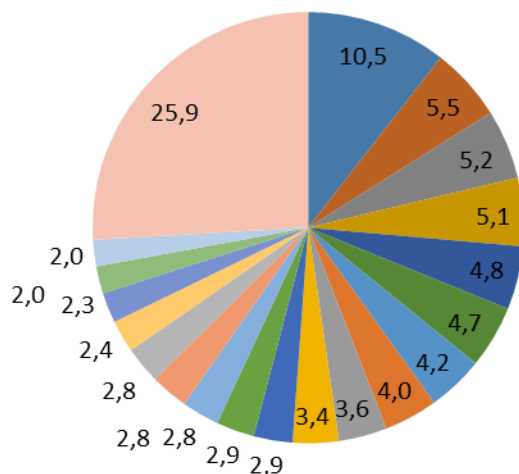
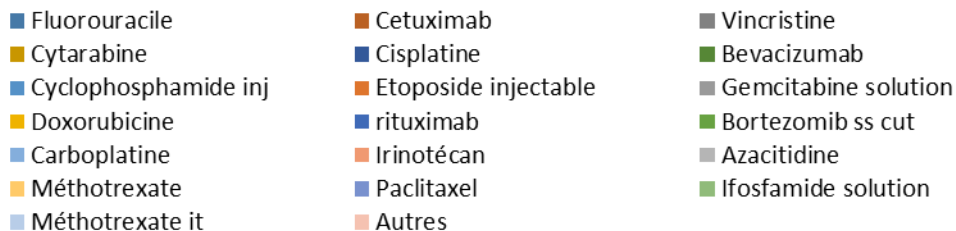


**Figure 17** : Nombre de préparations réalisées au sein de l'unité Oncopharma Timone de 2013 à 2016

En 2016, 41 373 préparations ont été fabriquées (+3,5 % d'augmentation par rapport à 2015), dont 2525 essais cliniques (EC).

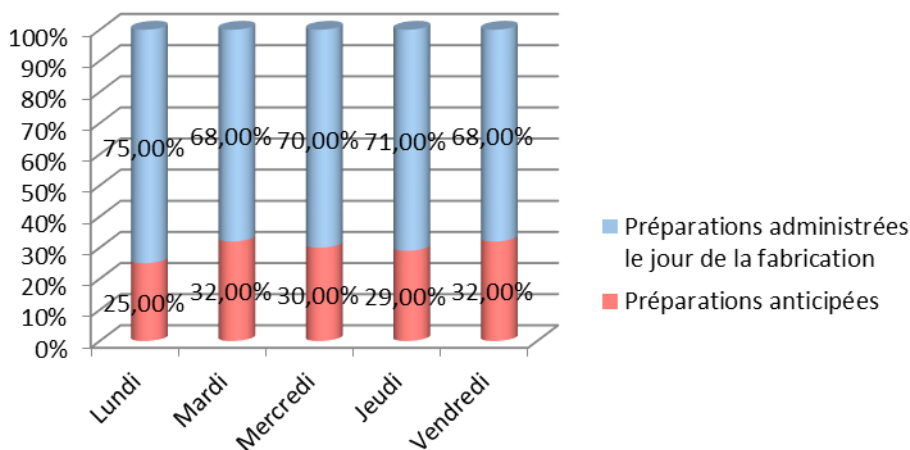
A la Timone, toutes les spécialités adultes et pédiatriques du marché sont référencées à l'origine d'un profil de production très « éclaté » (Figure 18).

En 2016, l'ensemble des préparations réalisées pour les services adultes et pédiatriques à la Timone a nécessité l'emploi de 97 DCI différentes hors EC ; une DCI pouvant faire l'objet de plusieurs préparations (exemple : methotrexate intraveineux (IV) et methotrexate intrathécal (IT)).



**Figure 18** : Répartition (en%) de la production par anticancéreux en 2016 au sein du site Oncopharma Timone

Par ailleurs, le flux de production est déséquilibré entre le matin et l'après-midi. En moyenne, 70 % des préparations sont réalisées chaque jour entre 8h et 12h et 30 % entre 12h et 16h (cf plus loin). Pour lisser l'activité de production et optimiser le flux de production, la Timone opte depuis 2009 pour l'anticipation des préparations pour le lendemain. Toutefois, la majorité des « OK Chimio » sont donnés tardivement, après 16h, rendant complexe l'optimisation du flux par cette seule option. En 2016, les PA représentent 25% de l'activité de la production le lundi, 32% le mardi, 30% le mercredi, 29% le jeudi et 32% le vendredi (Figure 19).

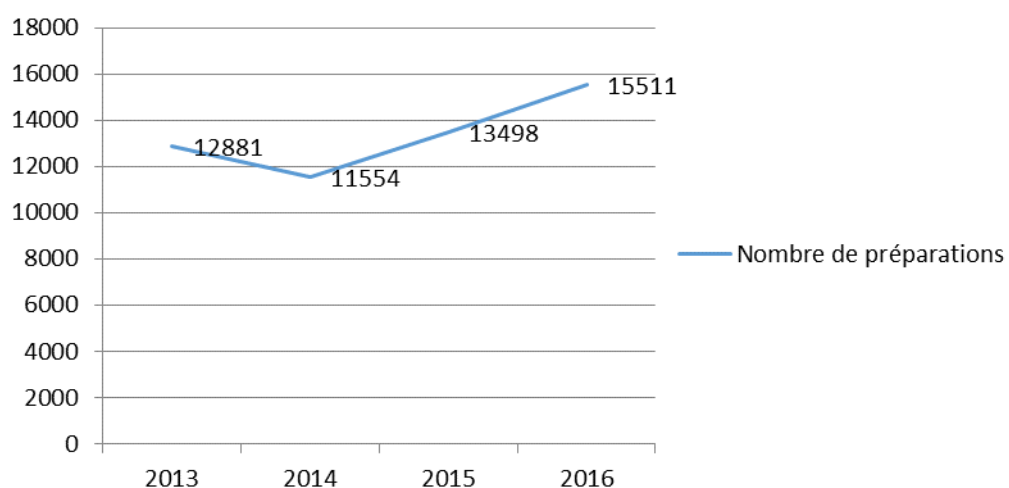


**Figure 19** : Part de préparations anticipées par jour en moyenne en 2016 au sein de l'unité Oncopharma Timone

## I – 4.2. CHU Nord

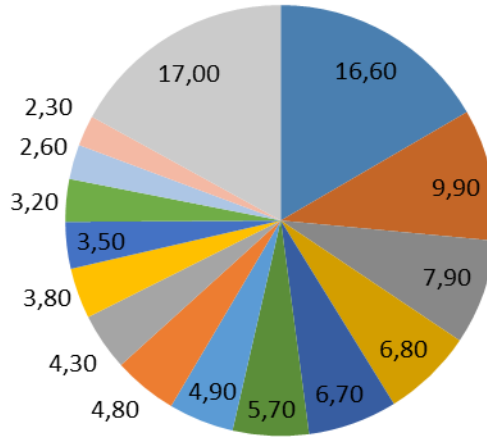
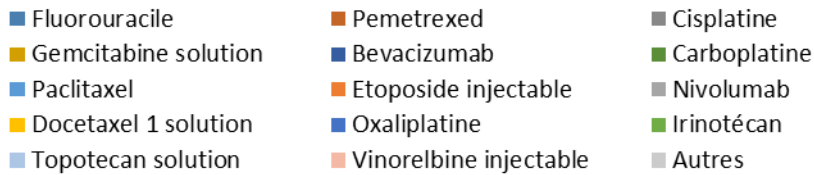
Le CHU Nord regroupe 813 lits de médecine et de chirurgie, dont 71 lits d'oncologie. Les spécialités d'oncologie traitées sont les suivantes : dermatologie, pneumologie, gastro-entérologie et gynécologie représentent la majeure partie de l'activité de préparation (70%) ; le reste correspond à la part non négligeable d'essais cliniques (30%). A noter que les spécialités « hématologie » et « pédiatrie » ne sont pas traitées sur ce site.

Comme pour l'unité Oncopharma Timone, le nombre de préparations de chimiothérapies réalisées au sein de l'unité Oncopharma Nord est en forte augmentation (Figure 20). En 2016, 15 511 préparations ont été fabriquées, (+ 14% d'augmentation par rapport à 2015), dont 1370 EC. Cette nette augmentation à l'hôpital Nord s'explique par l'arrivée sur le marché de l'immunothérapie, notamment en pneumologie (spécialité traitée uniquement sur le site Nord à l'AP-HM) avec le nivolumab.



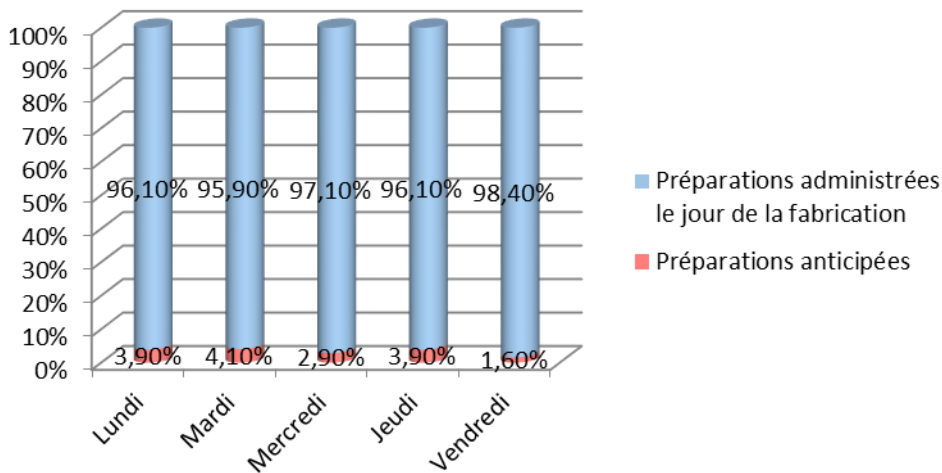
**Figure 20** : Nombre de préparations réalisées au sein de l'unité Oncopharma Nord de 2013 à 2016

A l'hôpital Nord, l'ensemble des préparations réalisées en 2016 a nécessité l'emploi de 53 DCI différentes hors EC, soit presque deux fois moins que pour la Timone. Le profil de production est plus simple qu'à la Timone : en 2016, 5 DCI se partagent 47,9% de la production totale : le 5-fluorouracile (16,6%), le pemetrexed (9,9%), le cisplatine (7,9%), la gemcitabine (6,8%) et le bevacizumab (6,7%) (Figure 21).



**Figure 21** : Répartition (en%) de la production par anticancéreux en 2016 au sein du site Oncopharma Nord

Enfin, contrairement à la Timone, l'anticipation des préparations ne peut permettre d'équilibrer le flux de production. En effet, d'une part, les médecins sur ce site n'anticipent pas les « OK Chimio » et d'autre part, les EC, préparations non éligibles à l'anticipation, représentent 30% de l'activité de cette unité (Figure 22).



**Figure 22** : Part de préparations anticipées par jour en moyenne en 2016 au sein de l'unité Oncopharma Nord

## **II – PROJET DE RESTRUCTURATION DU POLE PHARMACIE A L'AP-HM**

Actuellement, un projet de restructuration du pôle pharmacie s'organise à l'AP-HM pour fin 2017/2018. L'objectif est de créer une plateforme centralisée de pharmacotechnie regroupant les préparations de chimiothérapies, les préparations de nutrition parentérale et les autres préparations stériles et non stériles.

Au sein des 2 UCPC de l'AP-HM, l'activité de production ne cesse d'augmenter chaque année (+ 3,5% entre 2015 et 2016 à la Timone ; + 14% entre 2015 et 2016 à l'hôpital Nord ; + 5,4% si fusion des 2 UCPC au prorata de leur production respective). Les conséquences de cette évolution posent de réels problèmes en terme de gestion des ressources humaines. En raison du climat économique actuel et compte tenu de l'insuffisance des crédits alloués, on ne peut espérer une augmentation des effectifs à l'hôpital.

Rationaliser la production est donc devenu indispensable et urgent au sein des UCPC de l'AP-HM pour réussir à gérer au mieux l'adéquation de la charge de travail et les ressources humaines tout en respectant les contraintes de sécurité et d'assurance qualité.

Deux projets de modernisation des process de fabrication et de contrôle des chimiothérapies sont en cours d'évaluation à l'AP-HM :

- L'implantation d'un automate de préparations,
- L'équipement de tous les isolateurs par contrôle vidéo DrugCam® dans chaque UCPC.

L'implantation d'un automate de préparations est envisagée dans cette étude selon plusieurs scénarios : au sein de l'UCPC Nord, au sein de l'UCPC Timone, ou au sein d'une unité centralisée regroupant les activités de production des 2 UCPC de l'AP-HM.

## **III – MATERIELS ET METHODES**

### **III – 1. Rencontre de différents fournisseurs d'automates de préparations de chimiothérapies**

Des rencontres ont été organisées à l'hôpital de la Timone avec les différents fournisseurs d'automates de préparations de chimiothérapies actuellement présents en France ou en cours d'acquisition :

- Le 07 février 2017 avec le laboratoire Grifols commercialisant l'automate Kiro®
- Le 27 février 2017 avec le laboratoire Fresenius commercialisant l'automate PharmaHelp®
- Le 27 février 2017 avec le laboratoire Loccioni commercialisant l'automate ApotecaCHEMO®

Par ailleurs, un rapide entretien avec le laboratoire Omnicell commercialisant l'automate IV STATION ONCO® a eu lieu lors du 22<sup>ème</sup> Congrès de l'EHP (European Association of Hospital Pharmacists) à Cannes le 22 mars 2017.

Les capacités techniques des automates présents actuellement sur le marché français ou en cours d'acquisition sont comparées selon un tableau constituant le *benchmark*.

Les items suivant sont étudiés :

- La conception (hotte ou isolateur)
- Les dispositifs finaux produits (poches, cassettes, diffuseurs, seringues)
- Les capacités à reconstituer une poudre, à ajouter ou à retirer un volume
- Les volumes minimal et maximal que l'automate est capable d'injecter
- Les caractéristiques des flacons pouvant être intégrés dans l'automate
- Le matériel nécessaire à la réalisation des préparations et leur caractère captif ou non
- Le débit de production
- Le système de reconnaissance et de traçabilité des flacons et des dispositifs
- Les méthodes de contrôle pré, per et post processing
- Le temps des différentes étapes
- La méthode de l'emballage final

- L'interface avec le logiciel de prescription
- Le nettoyage et la maintenance de l'automate.

### **III – 2. Choix des automates de préparations pour les modélisations : analyse de performances**

A partir des données obtenues sur chaque automate de préparations lors des rencontres avec les fournisseurs, et afin d'identifier les automates d'intérêt avec lesquels nous modéliserons les activités de production, nous avons réalisé une analyse technique des différentes installations :

- PharmaHelp<sup>®</sup> et Kiro<sup>®</sup> dans leurs versions hottes et isolateurs,
- ApotecaChemo<sup>®</sup>.

Un automate supplémentaire a été rajouté à cette évaluation (IV Station Onco<sup>®</sup>, Omnicell) en raison de la présentation récente de cette installation au cours du congrès de l'EHP en avril 2017.

Cette analyse de performances, inspirée de la méthodologie d'Analyse Globale de Risques, a été réalisée après identification de 31 items clés en lien avec :

- La production proprement dite (PROD),
- L'Hygiène-Sécurité-Environnement (HSE),
- La gestion des ressources humaines (GRH),
- Les Matériels, Infrastructures et Equipements (MIE).

Pour chaque point technique, une échelle de cotation en 3 à 5 niveaux a été réalisée (Tableau 6).

Pour chaque point technique, un nombre de points a été attribué en fonction de l'échelle de cotation (1 = performance la plus élevée, 5 = performance la plus faible).

Un score global a enfin été calculé pour chaque installation.

Ce score est compris entre 31 (performance la plus élevée) et 155 (performance la plus faible).

Les choix des automates retenus pour les simulations ont été définis a priori comme ceux présentant un score global inférieur au score médian des différents automates.



**Tableau 6 : Echelle de cotation des performances par point technique**

PROCESSUS	POINTS CLES	ITEM	1	2	3	4	5
HSE	Traitements d'air (ISO)	Contamination microbiologique	Risque inférieur au risque actuel	Risque inférieur au risque actuel mais avec mesures de sécurité supplémentaires	Risque identique au risque actuel	Risque supérieur au risque actuel mais réductible avec des mesures correctives supplémentaires	Risque supérieur au risque actuel
HSE	Sécurité chimique (hotte/iso)	Contamination chimique	Risque inférieur au risque actuel	Risque inférieur au risque actuel mais avec mesures de sécurité supplémentaires	Risque identique au risque actuel	Risque supérieur au risque actuel mais réductible avec des mesures correctives supplémentaires	Risque supérieur au risque actuel
HSE	Sécurité chimique Decontamination	Contamination chimique	Risque inférieur au risque actuel	Risque inférieur au risque actuel mais avec mesures de sécurité supplémentaires	Risque identique au risque actuel	Risque supérieur au risque actuel mais réductible avec des mesures correctives supplémentaires	Risque supérieur au risque actuel
HSE	Ajout d'une tubulure prémontée	Contamination microbiologique	Risque inférieur au risque actuel	Risque inférieur au risque actuel mais avec mesures de sécurité supplémentaires	Risque identique au risque actuel	Risque supérieur au risque actuel mais réductible avec des mesures correctives supplémentaires	Risque supérieur au risque actuel
HSE	Capuchonnage seringues per process	Contamination microbiologique	Risque inférieur au risque actuel	Risque inférieur au risque actuel mais avec mesures de sécurité supplémentaires	Risque identique au risque actuel	Risque supérieur au risque actuel mais réductible avec des mesures correctives supplémentaires	Risque supérieur au risque actuel
HSE	Capuchonnage seringues per process	Contamination chimique	Risque inférieur au risque actuel	Risque inférieur au risque actuel mais avec mesures de sécurité supplémentaires	Risque identique au risque actuel	Risque supérieur au risque actuel mais réductible avec des mesures correctives supplémentaires	Risque supérieur au risque actuel
HSE	Reconnaissance des flacons	Contrôle	Système identifiant produit + lot + peremption sans intervention humaine	Système identifiant produit + lot + péremption avec intervention humaine (réétiquetage ou appariement)	Système identifiant produit uniquement	Système identifiant produit uniquement avec intervention humaine	Aucune identification
HSE	Traçabilité des N°lots des flacons	Traçabilité	Système identifiant produit + lot + peremption sans intervention humaine	Système identifiant produit + lot + peremption avec intervention humaine (réétiquetage ou appariement)	système identifiant produit uniquement	Système identifiant produit uniquement avec intervention humaine	Aucune identification
HSE	Traçabilité des N°lots des poches	Traçabilité	Système identifiant produit + lot + peremption sans intervention humaine	Système identifiant produit + lot + peremption avec intervention humaine (réétiquetage ou appariement)	système identifiant produit uniquement	Système identifiant produit uniquement avec intervention humaine	Aucune identification

PROCESSUS	POINTS CLES	ITEM	1	2	3	4	5
HSE	Trabilité dans le robot	Tracabilité	Système identifiant produit + lot + peremption sans intervention humaine	Système identifiant produit + lot + peremption avec intervention humaine (réétiquetage ou appariement)	système identifiant produit uniquement	Système identifiant produit uniquement avec intervention humaine	Aucune identification
HSE	Contrôle	Contrôle	Contrôle qualitatif et quantitatif (dosage)	Contrôle quantitatif de l'ensemble du process (volume prelevée et injectés, prep debut prep fin)	Contrôle quantitatif de certaines étapes du process uniquement	Pesée avant apres de la poche	Pas de contrôle
HSE	Emballage	Contamination microbiologique	Risque inférieur au risque actuel	Risque inférieur au risque actuel mais avec mesures de sécurité supplémentaires	Risque identique au risque actuel	Risque supérieur au risque actuel mais réductible avec des mesures correctives supplémentaires	Risque supérieur au risque actuel
HSE	Déchargement de la prod	Contamination microbiologique	Risque inférieur au risque actuel	Risque inférieur au risque actuel mais avec mesures de sécurité supplémentaires	Risque identique au risque actuel	Risque supérieur au risque actuel mais réductible avec des mesures correctives supplémentaires	Risque supérieur au risque actuel
HSE	Etiquetage Produit fini	Tracabilité	Etiquetage automatisé per process	Etiquetage automatisé post process	Etiquetage semi automatisé post process	Etiquetage manuel post process	Etiquetage manuel hors système automatisé
HSE	Gestion des déchets	Contamination chimique	Risque inférieur au risque actuel	Risque inférieur au risque actuel mais avec mesures de sécurité supplémentaires	Risque identique au risque actuel	Risque supérieur au risque actuel mais réductible avec des mesures correctives supplémentaires	Risque supérieur au risque actuel
HSE	Nettoyage du robot	Contamination chimique	Risque inférieur au risque actuel	Risque inférieur au risque actuel mais avec mesures de sécurité supplémentaires	Risque identique au risque actuel	Risque supérieur au risque actuel mais réductible avec des mesures correctives supplémentaires	Risque supérieur au risque actuel
PROD	types de préparations dispositifs	Liste des DM	Seringues tous types, cassettes poches vides et diffuseurs et toutes poches	Seringues hors tuberculine, diffuseurs poches souples et poches vides	Seringues hors tuberculine, poches souples et poches vides	Seringues hors tuberculine et poches souples	Uniquement poches souples
PROD	Types de préparations produits	Liste des produits	Tous les poduits	Tous les produits sauf EC	Tous les produits sauf EC et produits de faibles volumes	Tous les produits sauf EC, produits à reconstituer et produits de faibles volumes	Produits prêts à l'emploi uniquement

PROCESSUS	POINTS CLES	ITEM	1	2	3	4	5
<b>PROD</b>	Reconstitution	Capacité de reconstitution	Reconstitution avec vitesse variable en fonction des produits simultanément à la préparation d unités	Reconstitution avec vitesse variable en fonction des produits en alternance avec la préparation d unités	Utilisation de flacons reconstitués manuellement dans l'enceinte de pré-processing	Utilisation de flacons reconstitués manuellement Hors enceinte de pré-processing	Pas d'utilisation de flacons reconstitués
<b>PROD</b>	Dilution prélever/injecter un volume de soluté neutre	Capacité de préparation	Prélèvement et injection de soluté neutre quelquesoit le dispositif	Prélèvement et injection de soluté neutre dans poches et seringues	Prélèvement et injection de soluté neutre dans poches	Prélèvement de soluté neutre dans poches	Aucun prélèvement et injection de soluté neutre
<b>PROD</b>	Dilution volume maximal injectable dans la poche	Capacité de préparation	Aucune limitation de volume d' anticancéreux injecté dans les poches		Maximum 200 mL		Maximum 100 mL
<b>PROD</b>	Dilution volume minimal prélevable par seringue	Capacité de préparation	Aucune limitation de volume d' anticancereux prélevé par les seringues	Limitation à 0,25 mL du volume d' anticancereux prélevé par les seringues	Limitation à 0,5 mL du volume d' anticancereux prélevé par les seringues	Limitation à 1 mL du volume d' anticancereux prélevé par les seringues	Limitation à 3 mL du volume d' anticancereux prélevé par les seringues
<b>PROD</b>	Captivité matériel	Captivité du matériel	Auncun matériel captif et adaptation à tous les matériels disponibles au marché	Materiel non captif mais validation uniquement avec certains fournisseurs	Captivité d'un seul matériel et reste des matériels validés chez un seul fournisseur	Captivité d'une partie conséquente (> ou = 3) des matériels et reste des matériels validés chez un seul fournisseur	Tout matériel de préparation captif
<b>PROD</b>	Mise enplace des DM (Dispositifs Médicaux) de protection	tubulures et bouchons	Implantation des duoperfs et bouchonnage des seringues automatisés	Duoperf implantable en préprocess et bouchonnage automatisé des seringues	Duoperf implantable en préprocess sans bouchonnage automatisé des seringues	Mise en place post process stérile des bouchons	Mise en place post process stérile des bouchons et duoperfs
<b>MIE</b>	Transmission ordres de production	Interface	Ordres de production envoyés automatiquement depuis Chimio® vers l'automate	Ordre de prod envoyé directement sur un logiciel intermédiaire depuis Chimio® puis transmis à l'automate	Ordre de production récupéré directement sur l'automate depuis Chimio®	Ordre de production récupéré directement sur un logiciel intermédiaire depuis Chimio® puis transmis à l'automate	Ordre de production ressaisi sur l'automate
<b>PROD</b>	Déroulement de la production	Batchs	Chargemnt prod et déchargment en flux tendu		Chargement et dechargment cadencés		Segmentation obligatoire en pré-per-post processing

PROCESSUS	POINTS CLES	ITEM	1	2	3	4	5
PROD	Capacité de production affichée	Nombre/jour	Plus de 200	100-200	50-100	25-50	0-25
PROD	Implémentation de la base	Captivité de la base de contrôle	Implémentation locale de la base		Mixte		Implémentation centralisée de la base
PROD	Nettoyage du robot	Durée journaliere	Nettoyage entierement automatisé de moins de 30 minutes	Nettoyage partiellement automatisé de moins de 30 minutes	Nettoyage partiellement automatisé de 30 minutes à 1 h	Nettoyage non automatisé mais guidé de 30 minutes à 1 h	Nettoyage manuel de 30 minutes à 1h00
PROD	Maintenances/Immobilisation	Durée	Pas d'immobilisation	Immobilisation 1 à 2 jours en week end	Immobilisation 1 à 2 jours en semaine 1 fois par an	Immobilisation 1 à 2 jours en semaine plusieurs fois par an	Immobilisation plus de 2 jours en semaine
GRH	Pilotage du robot	Formation/nombre/activité dans et hors robot	1 PPH sans formation activité hors robot	1 PPH avec formation activité hors robot	1 PPH avec formation activité dans et hors robot	Plus de 1 PPH avec formation activité dans et hors robot	Plus d 1 PPH avec formation et activité dans et hors robot

### III – 3. Modélisations des activités de production

#### III – 3.1. Requête

La requête s'est faite sur une année pleine : du 07/09/15 au 04/09/16.

Toutes les données ont été extraites du logiciel Chimio® . Nous avons pour cela eu recours :

- Au requetteur du logiciel :

- Menu « question », sous menu « jour » afin de déterminer les volumes d'activité journaliers et les volumes de production anticipée journaliers,
- A la fonction de « suivi d'activité » : Menu « utilitaires/maintenance », sous menu « suivi d'activité » pour la structure horaire de la production et des prescriptions ;

- A une requête SQL spécifique afin d'obtenir l'ensemble des données nécessaires pour les modélisations : UF, Nom et prénom du patient, DCI, dose prescrite, dose administrée, date prévue d'administration, date de « OK », heure de « OK », date de fabrication, heure de « en cours de préparation », heure de « préparé » sur notre période de requête :

```
SELECT DISTINCT PATIENT.NOOBSPAT IPP, PATIENT.NOMPAT NOM, PATIENT.PRENOMPAT PRENOM,
PATIENT.DATENAISPA DATE_NAISSANCE, LIGNEPRE.CODESERV UF,DCI.NOMDCI DCI, LIGNEPRE.DOSEPRES
DOSE_PRES, LIGNEPRE.DOSEADM DOSE_ADM, LIGNEPRE.CODEINCIDE CODE_INCIDENT,

INCIDENT.NOMINCIDEN LIBELLE_INCIDENT, CODE_CONDUITE,
CONDUITE.NOMCONDUIT LIGNEPRE.COMMENTADM COMMENT_ADM, DA TE_ADMIN_PREVUE,substr(DHOK,1,8)
DA TE_OK, HEURE_OK,substr(DHFAB,1,8) DATE_FAB, substr(DHFAB,9,4) HEURE_FAB FROM PATIENT, INCLUSIO,
PRESCRIP, LIGNEPRE, DCI, INCIDENT, ETAPE, CONDUITE WHERE PATIENT.PACLEUNIK = INCLUSIO.PACLEUNIK AND
INCLUSIO.IOCLEUNIK = PRESCRIP .IOCLEUNIK AND PRESCRIP .POCLEUNIK = LIGNEPRE.POCLEUNIK AND
DCI.DCCLEUNIK = LIGNEPRE.DCCLEUNIK AND INCIDENT.CODEINCIDE = LIGNEPRE.CODEINCIDE AND
CONDUITE.CODECONDUI = LIGNEPRE.CODECONDUI AND LIGNEPRE.LOCLEUNIK = ETAPE.LOCLEUNIK AND
ETAPE.NUMETAPE = 8 AND

LIGNEPRE.CODECONDUI LIBELLE_CONDUITE, LIGNEPRE.DATEADMP substr(DHOK,9,4)

LIGNEPRE.CODEINCIDE IS NOT NULL AND LIGNEPRE.CODEINCIDE NOT IN ('0', '- 1') AND ETAPE.DATEETAPE >=
'20150907' AND ETAPE.DATEETAPE <= '20160904' AND PATIENT.INACTIVPAT <> 1 AND LIGNEPRE.DCCLEUNIK>1
ORDER BY PATIENT.NOMPAT, PATIENT.PRENOMPAT, DCI.NOMDCI
```

20150907 : date début période au format AAAAMMJJ 20160904 : date fin période au format AAAAMMJJ.

L'activité en cas de fusion des deux unités est envisagée dans notre étude comme l'addition des activités des deux UCPC séparées.

a) [Mise en évidence d'une semaine « type » et modélisations en conditions réelles](#)

Afin de déterminer si l'implantation d'un automate de préparations permet d'équilibrer le flux de production entre le matin et l'après-midi et de gagner en productivité, nous avons sélectionné une semaine moyenne de production à la Timone.

Pour chaque jour de la semaine, nous avons modélisé :

- Selon l'organisation actuelle
- En cas d'implantation d'un automate de préparations.

Le même travail a été réalisé sur une semaine type en cas de fusion des deux UCPC.

Ce travail n'a pas été réalisé sur l'hôpital Nord compte tenu du pourcentage quasi nul d'anticipation sur ce site.

b) [Mise en évidence des journées de production les plus intenses et modélisations en « stress test »](#)

Afin de déterminer si un automate de préparations permet d'absorber les plus grosses journées de production, nous avons mis en évidence pour chaque UCPC :

- Les deux jours ouvrés de la semaine où la production est la plus importante,
- Le jour ouvré de la semaine où la production est la moins importante.

Parmi ces jours, nous avons sélectionné ceux où le plus grand nombre de préparations ont été réalisés.

Nous avons modélisé ces trois journées pour chaque UCPC :

- Selon l'organisation actuelle
- En cas d'implantation d'un automate de préparation.

Le même travail a été réalisé sur le scénario de fusion des deux UCPC.

### **III – 3.2. Méthodologie choisie pour la représentation des différentes modélisations**

Chaque modélisation est réalisée au moyen d'un tableur Excel®.

Une case du tableau correspond à une préparation pour laquelle est précisée chaque fois le nom de la molécule, le dosage et le service auquel elle est destinée. Les PA sont symbolisées par un fond blanc et leurs noms de DCI sont soulignés. Pour les semaines types, sont écrites en rouge les DCI pouvant être préparées la veille pour le lendemain par les PPH si un automate est implanté.

Sur l'axe horizontal, sont représentées les heures de la journée. La production manuelle par les PPH est par définition intrinsèquement liée à des facteurs humains. Afin d'avoir une même base de comparaison, et en raison de la variabilité inter individuelle humaine, toutes les journées sont modélisées dans un premier temps en conditions réelles sans automate de préparations. Une case du tableau représente 6 minutes soit le temps moyen d'une préparation. Pour plus de clarté, les horaires sont légendés de 12 minutes en 12 minutes correspondant à la réalisation de 2 préparations par un PPH.

Sur ce même axe, sont également indiquées les différentes tournées de livraison pour les unités de soins. Chaque tournée correspond à un code couleur.

Sur l'axe vertical, sont représentés les différents postes de préparation des PPH. Les cases noircies correspondent à l'absence de PPH en raison des horaires d'arrivée et de départ de ces derniers, des pauses, ou parce qu'aucune préparation n'est à réaliser à cet instant.

La modélisation des robots est également représentée par un système de cases dessinées en dessous de la modélisation actuelle pour mieux percevoir les capacités de l'automate à absorber une part de la production. Les cycles des automates sont étendus selon la durée des cycles fournisseurs et selon les horaires auxquels les automates peuvent être chargés

Le remaniement des postes de PPH correspond à une autre modélisation en remaniant les espaces libérés par la mise en place de l'automate.

En raison des nombreuses modélisations réalisées, un seul exemple type sera présenté dans la partie Résultats.

### **III – 3.3. Prérequis à la modélisation**

#### **a) Circuit des chimiothérapies**

Les modélisations sont réalisées en respectant pour chaque préparation :

- Le nom de la molécule et son dosage,
- Le service pour lequel la préparation est fabriquée,
- L'heure de « OK chimio » donné par les oncologues,
- L'heure à laquelle la préparation est mise en cours de production,
- L'heure à laquelle la préparation est finie d'être fabriquée,
- L'heure de tournée,
- Le jour prévu d'administration par rapport au jour de préparation (pour la mise en évidence des PA),
- Les capacités de l'automate (type de dispositif produit, temps d'un cycle, moyenne du débit annoncé par le fournisseur).

Pour les modélisations, une moyenne de 1 préparation en 6 minutes par PPH a été choisie suite à une semaine pendant laquelle les externes en pharmacie ont chronométrés le temps de préparation des PPH (temps de stérilisation compris, selon l'hypothèse que les plateaux de stérilisation sont à chaque fois optimisés).

Cette base permet d'harmoniser et de comparer tous les scénarios.

Pour le scénario de fusion des deux unités, les mêmes tournées que celles décrites en *2<sup>ème</sup> partie I-1.4.* sont respectées et un système de courses est envisagé toutes les heures vers l'hôpital Nord.

#### **b) Equipements et locaux**

Les modélisations sont réalisées avec les équipements vus en *2<sup>ème</sup> partie I-2* pour chaque UCPC, et en additionnant les équipements de chaque UCPC dans le scénario de fusion des UCPC.



La fusion des deux unités est envisagée sur un nouveau site, proche de la Timone.

Les modélisations faites avec l'ajout d'un automate de préparations sont réalisées en respectant les données fournisseurs.

### c) Organisation des ressources humaines

Les modélisations des activités actuelles sont réalisées avec l'organisation des RH vu en 2<sup>ème</sup> partie I-3 pour chaque UCPC, et en additionnant les RH de chaque UCPC dans le scénario de fusion des UCPC.

Les modélisations avec les automates de préparations sont réalisées avec un PPH dédié toute la journée.

Par ailleurs, de manière à pouvoir optimiser le plus de cycles de production avec l'automate dans une journée, l'organisation suivante a été envisagée pour les modélisations avec l'automate :

- Pour la Timone : toujours un effectif cible de 8 mais avec :
  - o 5 PPH entre 8h-9h et 13h et-14h (1 PPH au robot, 2 PPH à la manipulation, 1 PPH au DCV, 1 PPH aux plateaux),
  - o 8 PPH entre 9h-12h et 14h-15h45 (1 robot, 3 manipulation, 2 PPH DCV, 1 PPH plateaux, 1 PPH dispensation)
  - o 3 PPH entre 13h-14h (1 robot, 1 manipulation, 1 DCV et plateaux)
  - o 3 PPH entre 15h45-17h : (2 PPH manipulation, 1 DCV et qui décharge le dernier cycle de l'automate).
- Pour l'hôpital Nord, toujours un effectif cible de 3 PPH mais avec :
  - o 2 PPH entre 8h-9h et 12h14h (1 PPH DCV et qui lance le robot, 1 PPH manipulation)
  - o 3 PPH entre 9h-12h et 14h-15h45 (1 PPH au robot, 1 manipulation et 1 DCV)
  - o 1 PPH entre 15h45-16h24 : déchargement du dernier cycle du robot.

Les remaniements des postes de PPH manuels suite à l'implantation d'un automate sont également modélisés car permettent d'observer si le redéploiement des RH est réellement envisageable en pratique. En effet, la productivité humaine est variable d'un jour à l'autre et

comme les modélisations ont été faites selon les heures de « en cours de préparation » (donnée peu précise et difficile à modéliser car plusieurs préparations ont ce même horaire) et « préparé » (donnée plus précise correspondant à une seule préparation), il est nécessaire de valider la faisabilité des hypothèses de départ sur l'organisation des RH.

Enfin, les modélisations actuelles ont été réalisées en considérant l'effectif cible de PPH, mais il n'est pas certain qu'en réalité tout l'effectif était bien présent pendant ces journées modélisées en version actuelle, d'où l'importance des modélisations du remaniement des postes de PPH avant et après implantation d'un automate.

#### d) Types de préparations prises en charge par les automates

Les modélisations prennent en considération les types de molécules que chaque automate peut prendre en charge (selon ce que l'automate reconstitue, selon les volumes qu'il est capable d'injecter, etc).

Par ailleurs, les automates de préparation imposent certaines restrictions :

- L'ARS PACA impose de fabriquer les Ac monoclonaux sur des isolateurs différents de ceux dédiés à la préparation des autres cytotoxiques. C'est pourquoi, dans notre étude, les automates ne fabriqueront que l'une des deux catégories de molécules. Le choix s'est tourné vers les cytotoxiques pour les raisons suivantes :
  - Les cytotoxiques sont plus porteurs de risques que les Ac ; l'automatisation de ces molécules apporterait un gain qualitatif avec des contrôles pré, per et/ou post process plus sûrs que le DCV actuel.
  - Les préparations d'Ac représentent 22% et 24% de la production des chimiothérapies respectivement à la Timone et à l'hôpital Nord (cf plus loin). Si l'on considère que l'augmentation de la production entre 2015 et 2016 (+ 3,5% à la Timone et + 14% à l'hôpital Nord) n'est imputable qu'à la production d'Ac, le volume de préparations de cytotoxiques demeure toujours supérieur au volume de préparations d'Ac (78% versus 22%).
  - Du type de poche nécessaire à la fabrication de certains Ac, incompatible avec les capacités des automates (cf plus loin).

- Les EC ne pourront être fabriqués par les automates de préparations.
- Certaines molécules particulières : les suspensions d'azacitidine, la decitabine (nécessite une rapidité de manipulation avec une poche réfrigérée), le cabazitaxel, le blinatumomab, les chimio embolisations (procédé complexe de préparation en 2 étapes), et la carmustine injectable (nécessite une double reconstitution) sont volontairement exclues pour les modélisations avec le robot.

### **III – 3.4. Résultats recherchés à partir des modélisations**

L'objectif de ce travail de modélisation est de pouvoir discuter :

- De l'aspect qualitatif du flux de production : la mise en place d'un automate de préparations permet-elle de rationaliser/d'équilibrer les flux de production et de diminuer la pression des PPH ?
- De l'aspect quantitatif : la mise en place d'un automate permet-elle d'absorber plus d'activité et d'optimiser le flux de production ?

## **III – 4. Retour d’expérience des utilisateurs d’automates de préparations en France**

### **III – 4.1. Questionnaire**

Afin de comparer les données fournisseurs avec la réalité pratique, nous avons réalisé un questionnaire sur les automates de préparation que nous avons adressé aux différents utilisateurs français ayant déjà acquis ou allant acquérir un tel outil.

Le questionnaire est constitué de 10 questions (Annexe 1) avec des réponses pré-paramétrées et la possibilité à chaque question d’ajouter un commentaire libre. Le lien pour répondre au questionnaire est direct via *SurveyMonkey*.

Le questionnaire a été envoyé début janvier 2017 par mail aux responsables de chaque UCPC à l’Institut Curie à Paris, à l’Hôtel Dieu à Paris, à l’Institut Gustave Roussy à Paris et à l’Oncopôle à Toulouse.

L’intérêt du questionnaire est d’évaluer les différentes expériences dans les hôpitaux français, connaître la manière dont leur automate est utilisé en routine et estimer le rendement de chaque robot.

### **III – 4.2. Visites sur site**

Pendant ce travail, nous avons organisé des visites sur site pour voir l’automate de préparations fonctionner.

Une visite à l’Hôtel Dieu le 20 février 2017 nous a permis de mieux appréhender les avantages et les inconvénients d’un automate, en particulier du Kiro®. D’autres visites, à Toulouse et à Ancône (Italie) sont en cours de demande auprès des fournisseurs.

## **IV – RESULTATS**

### **IV – 1. Benchmark**

Le tableau 7 présente l'ensemble des caractéristiques techniques des automates de chimiothérapies étudiés.

**Tableau 7 : Tableau comparatif des capacités techniques des automates présents ou en cours d'acquisition en France**

	PharmaHelp®		Kiro®		ApotecaCHEMO®
Fournisseur	Fresenius Kabi		Grifols		Loccioni
Hotte à flux d'air laminaire (type de poste de sécurité microbiologique (PSM))? Isolateur?	2 versions existent :		2 versions existent :		PSM type 3
	PSM type 2 (version dite LAF : Laminar Air Flow)	Isolateur (la partie automatique du PharmaHelp® version hotte est intégrée dans un modèle d'isolateur d'EuroBio Concept® ou JCE Biotechnology®)	PSM type 2	Isolateur (en cours de développement, pour fin 2017)	
Conception	Devant : rail avec les poches Derrière, en parallèle des poches : les flacons	SAS pour entrer produits Isolateur 1 pour préprocessing Isolateur 2 = PharmaHelp® pour préparation Isolateur 3 = post processing : PASS-box pour récupérer les produits	Hotte avec : - à gauche, les contenants finaux et en dessous les seringues de prélèvement - à droite, les pompes pour reconstitution - au centre, le carroussel avec les flacons	SAS pour faire entrer les produits et pour stérilisation Isolateur 1 pour préprocessing Isolateur 2 pour préparation Sortie Tubing	Hotte avec : -classe A pour la zone de préparation -classe B pour le chargement et le déchargement -classe C à l'extérieur 9 secteurs de chargement
Décontamination du matériel et des flacons ou stérilisation (agent stérilisant et temps de stérilisation?)	Décontamination par pulvérisation d'un spray alcoolique	Stérilisation de 30 minutes au peroxyde d'hydrogène H2O2	Décontamination par pulvérisation d'un spray alcoolique	Stérilisation de 30 minutes au peroxyde d'hydrogène H2O2	Décontamination par pulvérisation d'un spray alcoolique
Tête automatique ou bras pour la manipulation ?	1 tête automatique qui bouge de façon linéaire pour prélever dans les flacons de cytotoxiques et injecter dans le dispositif final		2 bras (1 bras pour la reconstitution et 1 bras pour l'injection)		1 bras (prélèvement dans les flacons et reconstitution ne peuvent être faits en parallèle)
Mode de fonctionnement? - Dose banding? (1 molécule, plusieurs préparations, 1 dose par plage de production) - Par campagne? (1 molécule, plusieurs préparations, différentes doses/plage de production) - Au fil de l'eau?	Dose banding ou campagne ou préparations patients personnalisées		Dose banding (rare) ou campagne (rare) ou préparations patients personnalisées		Dose banding ou campagne ou préparations patients personnalisées
Types de dispositifs capable de produire?	Poches de 50 ml à 1000 ml Seringues et diffuseurs en développement (pour fin 2017) (pas de cassettes)		Poches, seringues de produits purs (1,3, 5,10,20 et 50 ml Luer Lock®), diffuseurs, cassettes (mais en pratique : cassettes complexes à réaliser)	Poches, seringues de produits purs (1,3,10 et 50 ml Luer Lock®), diffuseurs, cassettes (en pratique : cassettes complexes à réaliser)	Poches Diffuseurs (difficile en pratique) Seringues
Réalise des préparations à partir de médicaments prêts à l'emploi?	Oui		Oui		Oui
Vitesse de prélèvement modulable selon le principe actif?	Oui		Oui		Oui
Réalise des préparations à partir de médicaments en poudre? Comment?	Non		Oui, au moyen de 2 pompes péristaltiques (poches d'eau PPI ou de glucose ou de NaCl) : que 2 types de solvants de reconstitution différents par cycle		Oui : prend l'emplacement d'une poche de préparation
Vitesse de reconstitution modulable selon le principe actif?	Non concerné		Oui 2 cycles de reconstitution : 1 "vigoureux" pour préparations type cyclophosphamide - 1 "doux" pour Ac monoclonaux type trastuzumab		Oui (8 positions)
Capable de retirer un volume? Si Oui, comment gère t'il la "poubelle"?	Oui, grâce aux poches "poubelles" PharmaHelp Bag® (= poche Freeflex® vide) Selon le volume à retirer, l'automate calcule le nombre de poches "poubelles" nécessaires à la production.		Oui : 1 poche poubelle vide		Oui : dispositif d'aspiration des liquides en excès qui retire le volume excédentaire
Capable d'ajouter un volume de soluté neutre?	Oui		Oui		Oui pour des poches mais non pour des seringues
Capable de remplir une poche vide?	Oui		Oui		Non

	PharmaHelp®	Kiro®		ApotecaCHEMO®
Caractéristiques des flacons pouvant être chargés dans l'automate? (taille du flacon / diamètres du flacon et de son bouchon)	Hauteur maximale = 200 mm Diamètre flacon maximal : 54 mm Diamètre bouchon du flacon : entre 13 et 20 mm	Tous les flacons entre 0,5 et 100 ml (mais tenir compte de la taille du flacon) Adaptateurs universels pour tenir les flacons Hauteur maximale = 102 mm ; Diamètre flacon maximal : 54 mm		Hauteur maximale = 108 mm Diamètre flacon maximal : 54 mm Diamètre bouchon du flacon : entre 13 et 30 mm
Matériel nécessaire à l'automate pour la réalisation des préparations? Matériel captif?	Matériel captif Fresenius® : * PharmaNeedle® : aiguille spécifiquement développée pour l'automate à la place d'un spike classique afin de minimiser les quantités résiduelles de médicament dans les flacons, de réduire le "carottage" des bouchons (pointe de l'aiguille en forme conique), de réduire le risque d'aérosolisation lors de l'extraction de l'aiguille du bouchon par une ouverture positionnée sur le côté de l'aiguille et non en sa pointe. * PharmaVent® : utilisé comme un spike pour faire une prise d'air et faciliter le retrait du volume de cytotoxique souhaité du flacon. * PharmaHelp Bag® : poche "poubelle" Freeflex® d'un volume de 300 ml * Poches Freeflex® 50-1000 ml (Ecoflac B.Braun® pas possible) * Seringues pour transferts (non captif) : CODAN® 50 ml et BD® 20 ml (pas seringues à tuberculine : pas les IT pour pédiatrie)	Poches Freeflex® (Fresenius, Baxter, B.Braun, Grifols...) (poches Ecoflac B.Braun® : pas testées) Seringues pour transferts: BD® 50, 20, 10, 5, 3 et 1 ml (pas de seringues à tuberculine : pas les IT pour pédiatrie) Bouchons de seringues B.Braun®		Poches Freeflex® 50 à 1000 ml (Fresenius, Baxter, B.Braun, ...) (Ecoflac B.Braun® : possible mais plus contraignant) Seringues pour transferts: BD® 50, 20, 5 ml (pas seringues à tuberculine : pas les IT pour pédiatrie) Seringues avec aiguilles prémontées par Loccioni mais matériel non captif
Volume minimal et maximal capable de prélever?	Volume minimum = 3 ml / Volume maximal = 150 ml	Volume minimum = 0,25 ml / Volume maximal = 200 ml		Volume minimum = 1 ml Volume maximal = 100 ml
Nombre maximal de préparations capable de réaliser au cours d'un cycle	16 positions = 16 préparations = 1 "batch" (actuellement que pour des poches; prévision fin 2017 de pouvoir, sur ces 16 places, préparer des seringues et des diffuseurs)	8 positions pour accueillir poches, cassettes ou diffuseurs, et 4 positions pour des seringues	10 positions pour accueillir poches, cassettes ou diffuseurs, et 8 positions pour des seringues	9 emplacements mais indépendants les uns des autres dont 1 pour le déchargement
Capacités de chargement du carrousel en nombre de flacons et en nombre de molécules	16 flacons par cycle et <b>6 molécules différentes</b> (carrousel à 6 positions)	12 flacons		Magasin rotatif avec 9 emplacements contenant chacun : 3 flacons de médicaments, 3 emplacements pour les seringues, 1 aiguille avec capuchon et 1 emplacement pour poche ou diffuseur ou seringue Capacité de chargement de 24 flacons en même temps et non de 27 parce qu'un secteur doit être vide pour l'opération de déchargement
Possibilité de réutiliser la même seringue plusieurs fois pour un même principe actif?	Oui	Non (en cours de développement)	Oui	Oui
Gestion des reliquats	Oui mais réutilisation uniquement des reliquats générés par l'automate pour des futures préparations	Oui (gestion de 10 reliquats)		Oui
Possibilité d'ajouter une ligne de perfusion ou un système Duoperf® sur les poches lors du chargement de l'automate?	Oui	Oui		Non : à installer après la fabrication de la préparation pour ne pas gêner le fonctionnement de l'automate
Si production de seringues, comment sont-elles "recapuchonnées" en fin de préparation?	Manuellement au moment du déchargement	Manuellement au moment du déchargement		Manuellement au moment du déchargement
Système de reconnaissance des flacons et des poches?	* Par caméra : reconnaissance de l'étiquette du flacon mais pas du lot et de la date de péremption (prévision que ce soit par Data Matrix® prochainement) * Par codes barres : reconnaissance des poches mais pas du lot et de la date de péremption (prévision que ce soit par Data Matrix® prochainement)	Par Data Matrix® ou codes barres ou vidéo : reconnaissance des flacons / seringues Par gravimétrie : reconnaissance des poches, diffuseurs, cassettes		Par Data Matrix® ou codes barres ou vidéo : reconnaissance des flacons et seringues Par gravimétrie : reconnaissance des poches et diffuseurs

	PharmaHelp®		Kiro®		ApotecaCHEMO®
Traçabilité des N° de lots des flacons et des poches?	* Flacons : informations entrées manuellement dans le logiciel de l'automate pour chaque flacon et vérifiées par l'opérateur en phase de "picking" avec le support de la "picking list". Les N° de lots de chaque flacon sont assignés à un cycle de production et est aussi affiché à l'écran en phase de "pre-processing" où le PPH vérifie. * Poches Non tracées		Flacons : code Data Matrix® ou code barres ou vidéo du flacon Pas de traçabilité des lots des poches, seringues, diffuseurs, cassettes		Flacons : Data Matrix® ou code barres ou vidéo du flacon (lots entrés manuellement dans Apotecamanager® et PPH valide que c'est le bon lot) Pas de traçabilité des lots des poches, seringues, diffuseurs, cassettes
Système de liaison de la préparation à la poche, à la seringue, au diffuseur et au flacon?	Système de reconnaissance RFID® (flacons et poches sont appariés à des adaptateurs RFID® par le PPH lors du préprocessing (mais pas de photos prises lors de l'appariement) : assure la traçabilité tout le long du process		Etiquettes initiales et finales à codes barres pour chaque préparation avec N°de préparation lié au N°du portoir		Etiquettes initiales et finales à codes barres pour chaque préparation / vérification automatique de la hauteur correcte du flacon de médicament dans les emplacements dédiés en magasin
Méthode de contrôle pré, per et post processing (Vidéo? Garvométrie? Analytique?)	* Pré-processing : contrôle vidéo/gravimétrie (pesées des flacons et des poches) et système RFID® (le poids initial des flacons et des poches est mesuré et enregistré sur la puce RFID® attachée à chaque flacon et poche). * Per processing : flacons et poches sont identifiés et tracés par la puce RFID® tout le long de la production * Post processing : gravimétrie : différence entre le poids initial et final des poches et prise en compte de la densité du cytotoxique pour calculer la dose injectée et le pourcentage d'erreur relatif (%) et absolu (mg)		* Pré-processing : lecture Data Matrix® ou code barres du flacon, sinon lecture complète de l'étiquette par vidéo / Pesée des poches car pas de codes barres sur les poches * Per processing : gravimétrie * Post processing : gravimétrie : différence entre le poids initial et final des poches et prise en compte de la densité du cytotoxique pour calculer la dose injectée et le pourcentage d'erreur relatif (%) et absolu (mg)		* Pré-processing : lecture code barres du flacon ou Data Matrix® et lecture complète de l'étiquette par vidéo / pesée des poches et identification code barres (réétiquetage de la poche) * Post processing : gravimétrie : différence entre le poids initial et final des poches et prise en compte de la densité du cytotoxique pour calculer la dose injectée et le pourcentage d'erreur relatif (%) et absolu (mg)
Si gravimétrie : précision acceptée?	Plus ou moins 5%		Plus ou moins 5% si volume entre 2 et 200 ml Plus ou moins 10% si volume entre 0,25 ml et 1 ml		Plus ou moins 5%
Etapes du process	* Pre-processing : validation des prescriptions dans Chimio® par le pharmacien / envoi des préparations dans le logiciel de l'automate / automate calcule automatiquement tout le matériel nécessaire à la préparation ("picking list" pour le PPH) / mise en place des lignes de perfusion sur les poches / appariement des flacons et des poches aux adaptateurs RFID® / contrôles visuel et gravimétrique (pesées des flacons et des poches avec adaptateurs RFID®) / introduction des PharmaVent dans les flacons / seringues équipées de l'aiguille PharmaNeedle / mise en place des adaptateurs RFID® sur le rail (devant pour les poches et derrière pour les flacons) / fixation des seringues au carroussel * Processing : préparation et enregistrement RFID® * Post processing : déchargement des poches préparées / pesée des préparations et impression des étiquettes finales / retrait des adaptateurs RFID®		* Chargement de l'automate : Validation de la prescription dans Chimio®/ Envoi de la préparation depuis Chimio® dans Kirosoft® / automate calcule automatiquement le matériel nécessaire aux préparations / impression d'une étiquette à coller sur le dispositif final avec un codes barres et un numéro correspondant à l'emplacement du dispositif dans l'automate / Pesée des poches avec les lignes de perfusion / Mise en place des poches ou autres dans l'automate, puis des seringues et des flacons selon l'ordre indiqué par l'automate. * Production * Dechargement de l'automate et pesée des poches	* Chargement de l'automate comme pour la hotte : 10 minutes * Stérilisation : 30 min * Pre-processing (mise en place des Duoperf®, collage des étiquettes, ...) : 20 minutes * Production : 20 minutes * Dechargement de l'automate : 10 minutes	D'après fournisseur : * Chargement : 10/15 secondes * Production : 100 sec pour seringue; 260 sec pour poche et 450 sec pour diffuseur * Dechargement : 10/15 secondes
Méthode pour l'emballage final	A l'extérieur (d'où extérieur des préparations non stérile)	A l'intérieur, dans l'isolateur 3	A l'extérieur (d'où extérieur des préparations non stériles)		A l'extérieur (d'où extérieur des préparations non stériles)
Temps d'un cycle de l'automate? (Préprocessing/Production/Post-processing)	Estimé à 1 heure (pas le détail : dépend de la complexité des préparations à réaliser)	Estimé à 1h30 (30 minutes de stérilisation supplémentaire par rapport à la version hotte)	40 minutes (Chargement de l'automate: 10 minutes; Production : 20 minutes ; Dechargement de l'automate : 10 minutes)	1h30	Pas de cycle de chargement : ApotecaCHEMO® travaille sans aucun temps de configuration (secteurs indépendants)
Possibilité de préparer le matériel pour un prochain cycle pendant que l'automate fonctionne?	Oui : étape de pré-processing en parallèle avec la production		Non	Oui	Oui : fonctionne par secteur et non par cycle



	PharmaHelp®		Kiro®		ApotecaCHEMO®
Possibilité de charger un prochain cycle pendant que l'automate fonctionne?	Non	Oui	Non	Oui	Oui : on peut charger les secteurs indépendamment les uns des autres une fois leurs préparations respectives terminées
Possibilité de décharger les préparations de l'automate et de mettre en attente le contrôle des préparations pour charger un autre cycle dans l'automate?	Oui : étape de post-processing en parallèle avec la production		Non	Oui	Oui
Méthode de déchargement des préparations	Manuelle	Via une "PASS-box OUT"	Manuelle	Via un système de "tubing"	Manuelle
Étiquettes en post processing collées sur la préparation finale sont-elles paramétrables avec les données exigées par la réglementation française? (nom du patient, nom de la molécule, dose, volume, concentration, N°d'ordonnancier et N°d'identification attribué par l'automate)	Oui		Oui		Oui
Possibilité de "forcer" l'automate si il se met en alarme de manière Non justifiée?	Oui		Non		Oui
Rendement annoncé	* 20 à 25 préparations par heure (processus complet, temps de pré et post-processing compris) * 60 à 90 préparations par jour		Entre 6 et 20 préparations par heure (moyenne à 10/heure en routine)	En développement : pas de rendement annoncé	Entre 12 et 20 préparations par heure (moyenne à 15/heure en routine) Dans le cas de médicaments en poudre, le temps de préparation est allongé par la durée de la phase de reconstitution, dépendant elle même du médicament
Gestion des déchets	Manuel : pas de poubelles en liaison avec l'automate pour jeter les emballages et les flacons de cytotoxiques	* Préprocessing : petite poubelle à l'intérieur de l'isolateur 1. * PharmaHelp® : poubelle en dessous de l'automate récupère les déchets cytotoxiques	Poubelles connectées sous la hotte pour les flacons de cytotoxiques et pour les aiguilles	Poubelles connectées sous l'isolateur pour les étapes de pre-processing et de production	Poubelles connectées sous la hotte pour les flacons de cytotoxiques et pour les aiguilles
Interface avec Chimio®	Oui : Chimio® envoie les informations à PharmaHelp® directement		Oui à minima (interface en cours) : aujourd'hui système avec logiciel Kirosoft® qui envoie des informations à Chimio® et Chimio® qui envoie à l'automate Kiro®		Non connu
Possibilité de créer un sous stock de flacons et de matériel pour l'automate dans Chimio®	Oui		Oui		Oui
Nécessité de passer par le fournisseur pour implémenter la base (pour ajouter une densité, ajouter un cytotoxique si nouveau marché, etc)	Non		Oui (en cours d'évolution)		Oui
Modalités de validation par le pharmacien	Validation du cycle en sortie sur Chimio® et possibilité d'accéder au détail des étapes d'une préparation		Validation en sortie sur Kirosoft® et possibilité d'accéder au détail des étapes d'une préparation		Validation en sortie sur Apotecamanager® et possibilité d'accéder au détail des étapes d'une préparation.
Temps de nettoyage de l'automate/jour	30 minutes		30 minutes (pulvérisation de 10 litres d'eau déminéralisée; solution diluée désinfectante et 5 litres de peroxyde d'hydrogène et d'acide peracétique; séchage avec filtres HEPA)		30 minutes (procédure manuelle assistée)
Modalités de maintenance	2 maintenances/an en préventif : immobilisation de l'automate entre 2 jours et 2 jours et demi (maintenance le weekend non envisageable)		1 jour tous les 3 mois et 2 jours complets d'immobilisation/an (maintenance possible le weekend)		1 jour tous les 6 mois (maintenance possible le weekend)
Utilisateurs actuels en routine dans le monde	<ul style="list-style-type: none"> <li>France : Institut Universitaire du Cancer Oncopole Toulouse (2014 - hotte)</li> <li>Allemagne : Heidelberg University Hospital (2013 - hotte)</li> <li>Suisse : Geneva University Hospitals (HUGs) (2013 - hotte)</li> <li>Suède : Lund University Hospital (2015 - hotte)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suisse : Geneva University Hospitals (HUGs) (2015 - isolateur)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Espagne : San Sebastian, Barcelone, Valence</li> <li>France : Hôtel Dieu Paris</li> <li>USA : Chicago, Connecticut</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Italie : CHU d'Ancone, IRST Centre de Cancérologie à Meldola</li> <li>Allemagne : CHU de Mainz</li> <li>USA : Cleveland Clinic, CHU Johns Hopkins à Baltimore</li> <li>Corée du Sud : Samsung Centre Médical à Seoul</li> <li>Danemark : Copenhague</li> <li>Espagne : Barcelone</li> </ul>

## **IV – 2. Analyse des performances : choix des automates modélisés**

Les points techniques ont été attribués à chaque point clé au regard de la grille de cotation prédéfinie. Les résultats sont présentés dans le Tableau 8.

Les scores varient de 84 (Kiro® Isolateur) à 119 (PharmaHelp® Hotte).

La valeur médiane des scores est 103.

Les scores globaux permettent de classer les automates selon l'ordre décroissant ci-dessous :

- Kiro® Isolateur (84 points)
- PharmaHelp® Isolateur (101 points)
- Kiro® Hotte (102 points)
- IV Station Onco® (104 points)
- ApotecaChemo® (110 points)
- PharmaHelp® Hotte (119 points).

**Les automates retenus pour les simulations sont donc Kiro® (Hotte et Isolateur) et PharmaHelp® Isolateur.**

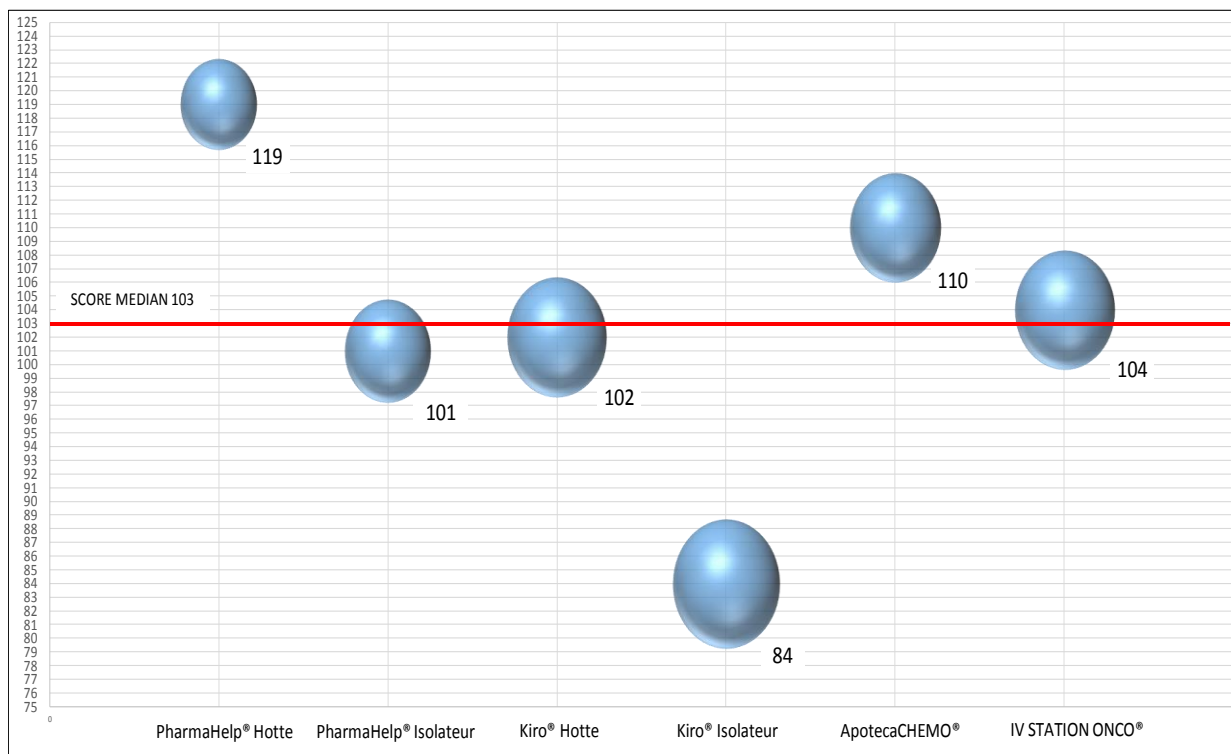
En raison du différentiel technique très important du Kiro® version isolateur par rapport au Kiro® Hotte, seule la modélisation avec la version isolateur sera finalement réalisée.

La représentation graphique ci-dessous (Figure 23) montre la répartition des automates selon leur score technique. Le diamètre des sphères représente les différentiels de prix tarif entre les différents automates.

**Tableau 8 : Résultats de l'échelle de cotation des performances pour chaque automate étudié**

PROCESSUS	POINT DE PROCESS	ITEM	PharmaHelp®		Kiro®		ApotecaCHEMO®	IV STATION ONCO®
			HOTTE	ISOLATEUR	HOTTE	ISOLATEUR	HOTTE	HOTTE
HSE	Traitements d'air (ISO)	Contamination microbiologique	5	3	5	3	5	4
HSE	Sécurité chimique (hotte/iso)	Contamination chimique	5	3	5	3	5	5
HSE	Sécurité chimique décontamination	Contamination chimique	5	4	5	3	5	5
HSE	Ajout d'une tubulure prémontée	Contamination microbiologique	5	3	5	3	5	5
HSE	Capuchonnage des seringues per process	Contamination microbiologique	5	4	5	3	5	3
HSE	Capuchonnage des seringues per process	Contamination chimique	5	4	5	3	5	3
HSE	Reconnaissance des flacons	Contrôle	4	4	2	2	2	2
HSE	Traçabilité des N°lots des flacons	Tracabilité	2	2	2	2	2	2
HSE	Traçabilité des N°lots des poches	Tracabilité	5	5	5	5	5	5
HSE	Tracabilité produit fini	Tracabilité	2	2	2	2	2	2
HSE	Contrôle	Contrôle	2	2	2	2	5	5
HSE	Emballage	Contamination microbiologique	5	3	4	3	5	5
HSE	Déchargement de la production	Contamination microbiologique	4	3	4	3	3	5
HSE	Etiquetage	Tracabilité	3	3	3	3	3	1
HSE	Gestion des déchets	Contamination chimique	4	1	1	1	1	1
HSE	Nettoyage du robot	Contamination chimique	5	4	4	3	4	5
PROD	Types de préparations Dispositifs	Liste des DM	5	5	2	2	3	3

PROCESSUS	POINT DE PROCESS	ITEM	PharmaHelp®		Kiro®		ApotecaCHEMO®	IV STATION ONCO®
			HOTTE	ISOLATEUR	HOTTE	ISOLATEUR	HOTTE	HOTTE
PROD	Types de préparations Produits	Liste des produits	4	4	3	3	3	3
PROD	Reconstitution	Capacité de reconstitution	4	3	1	1	2	2
PROD	Dilution : prélever/injecter un volume de soluté neutre	Capacité de préparation	3	3	3	3	3	3
PROD	Dilution : volume maximal injectable dans la poche	Capacité de préparation	1	1	3	3	5	1
PROD	Dilution volume minimal prélevable par la seringue	Capacité de préparation	5	5	2	2	4	3
PROD	Captivité du matériel	Captivité du matériel	4	4	3	3	2	2
PROD	Mise en place des DM (Dispositifs Médicaux) de protection	Tubulures et bouchons	4	4	4	4	4	3
MIE	Transmission ordres de production	Ordres de production entre Chimio® et l'automate	2	2	3	3	4	4
PROD	Déroulement de la production	Batches	3	3	5	3	1	1
PROD	Capacité de production affichée	Nombre/jour	3	3	3	3	2	3
PROD	Implementation de la base	Captivité de la base de contrôle	5	5	3	3	5	5
PROD	Nettoyage du robot	Durée journaliere	4	4	3	3	5	5
PROD	Maintenances Immobilisation	Durée	3	3	2	2	2	5
GRH	Pilotage du robot	Formation/nombre/activité dans et hors robot	3	2	3	2	3	3
<b>SCORE GLOBAL</b>			<b>119</b>	<b>101</b>	<b>102</b>	<b>84</b>	<b>110</b>	<b>104</b>
<b>SCORE MEDIAN</b>			<b>103</b>					



**Figure 23 :** Représentation graphique de l'analyse des performances des automates étudiés

### **Caractéristiques des automates choisis pour la modélisation :**

Pour les deux automates sélectionnés, les cycles durent 1h30 (Tableau 7). L'étape de chargement de l'automate peut être réalisée en parallèle de l'étape de stérilisation du cycle en cours. Ceci permet de réduire l'attente entre deux cycles, et de « superposer » deux cycles.

Pour notre étude, en raison d'un processus plus complexe pour la réalisation de cassettes et de diffuseurs d'après les réponses apportées par les fournisseurs, nous avons volontairement éliminé ces dispositifs dans les modélisations de nos cycles avec automate.

Le débit de préparations que nous avons choisi est une moyenne du débit annoncé par les deux fournisseurs sélectionnés. Nous avons ainsi choisi un débit de :

- 8 poches et 6 seringues pour le Kiro®
- 12 poches pour le PharmaHelp®.

Par ailleurs, en raison des seringues utilisées par les automates de préparations pour prélever les volumes (pas de seringue à tuberculine notamment), les préparations

intrathécales sont exclues de nos cycles avec automate. Seules les seringues de produits purs sont modélisées.

En outre, en raison des volumes maximum de prélèvement pour les deux automates, les préparations de MTX hautes doses ne sont pas réalisables par ces derniers.

Enfin, pour l'automate PharmaHelp® dont le volume minimum de prélèvement est de 3 ml, les préparations d'asparaginase, de bléomycine, de vincristine, de vindésine, de vinblastine pour les enfants, de cyclophosphamide injectable oral, de topotécan, et de cladribine sous cutanée (SC) ne peuvent être réalisées.

### **IV – 3. Journées et semaines modélisées**

#### **IV – 3.1. Semaines moyennes de production**

##### **a) Au sein de l'UCPC Timone**

Sur notre période de requête, sont réalisées en moyenne sur ce site :

- 187+/-27 préparations le lundi,
- 168+/-21 préparations le mardi,
- 154+/-25 préparations le mercredi,
- 139+/-23 préparations le jeudi,
- 136+/-28 préparations le vendredi.

La semaine du 02/11/15 au 06/11/15 représente une semaine moyenne de production avec :

- 192 préparations le lundi,
- 171 préparations le mardi,
- 155 préparations le mercredi,
- 141 préparations le jeudi,
- 140 préparations le vendredi.

##### **b) Si fusion des deux UCPC**

Sur notre période de requête, la semaine du 06/06/16 au 10/06/16 représente une semaine moyenne de production avec :

- 266 préparations le lundi,
- 210 préparations le mardi,
- 190 préparations le mercredi,
- 194 préparations le jeudi,

- 190 préparations le vendredi.

### **IV – 3.2. Journées de production les plus intenses**

#### **a) Au sein de l'UCPC Timone**

Le lundi et le mardi correspondent aux journées où la production est la plus intense ; le vendredi celle où la production est la plus faible (cf ci-dessus). Sur notre période de requête, parmi ces trois jours de la semaine, les plus grands nombres journaliers de préparations ont été observé :

- Le lundi 07/12/15 avec 212 préparations,
- Le mardi 17/05/16 avec 223 préparations,
- Le vendredi 22/01/16 avec 189 préparations.

#### **b) Au sein de l'UCPC Nord**

Sur notre période de requête, sont réalisées en moyenne sur ce site :

- 54+/-9 préparations le lundi,
- 64+/-8 préparations le mardi,
- 54+/-8 préparations le mercredi,
- 63+/-10 préparations le jeudi,
- 40+/-9 préparations le vendredi.

Le mardi et le jeudi correspondent aux journées où la production est la plus intense ; le vendredi celle où la production est la plus faible. Sur notre période de requête, parmi ces trois jours de la semaine, les plus grands nombres de préparations journaliers ont été observés :

- Le mardi 12/07/16 avec 83 préparations,
- Le jeudi 25/08/16 avec 92 préparations,
- Le vendredi 29/07/16 avec 56 préparations.

#### **c) Si fusion des deux UCPC**

Compte tenu des résultats précédents des UCPC Timone et Nord, nous avons déterminé les lundi, mardi, jeudi (3 jours de la semaine où la production est la plus intense) et le vendredi (jour de la semaine où la production est la moins intense) pour lesquels la somme des activités de chaque UCPC est la plus forte. Les journées mises en évidence sont :

- Le lundi 11/01/16 avec 303 préparations
- Le mardi 17/05/16 avec 341 préparations

- Le jeudi 12/11/15 avec 276 préparations
- Le vendredi 27/11/15 avec 239 préparations.

### **IV – 3.3. Total des modélisations**

Pour chacune des 20 journées sélectionnées, nous avons modélisé plusieurs situations :

- *En version actuelle* avec 4 PPH manipulateurs à la Timone, 2 à l'hôpital Nord et 6 en cas de fusion des 2 UCPC
- *En cas d'implantation de l'automate Kiro®* avec 3 PPH manipulateurs à la Timone, 1 à l'hôpital Nord et 5 en cas de fusion des 2 UCPC. Un autre PPH est affecté à l'automate toute la journée.
- *En cas d'implantation de l'automate PharmaHelp®* avec 3 PPH manipulateurs à la Timone, 1 à l'hôpital Nord et 5 en cas de fusion des 2 UCPC. Un autre PPH est affecté à l'automate toute la journée.
- De plus, afin d'observer le redéploiement des RH suite à la mise en place d'un automate, nous avons également modélisé le *remaniement des postes de PPH* pour chaque journée.

Nous avons ainsi obtenu 100 modélisations (Tableau 9).

<b>Scénario modélisé</b>	Situation actuelle	Avec Kiro®	Avec PharmaHelp®	Remaniement postes de PPH avec Kiro®	Remaniements postes de PPH avec PharmaHelp®
<b>Nombre de modélisations</b>	20	20	20	20	20

**Tableau 9** : Nombre de modélisations par scénario sur le total des 20 journées modélisées

Pour illustrer notre méthodologie, nous présentons ci-après l'exemple de modélisation du lundi 06/06/16 en cas de fusion des 2 UCPC sans automate et avec l'automate Kiro® entre 8h et 10h (Figure 24).



**Figure 24 : Modélisation sans automate et avec l'automate Kiro®**  
 le lundi de la semaine type « Fusion des 2 UCPC » entre 8h et 10h

Nord + Timone : lundi 06/06/2016 (semaine type)  
**MODELISATION ACTUELLE ET AVEC L'AUTOMATE KIRO ENTRE 8H ET 10H**

Heures de tournées vers les unités de soins

	Tournée Enfants Timone 8h30	DCI : Préparations à l'avance
	1ère tournée Nord 9h00	
	Tournée Adultes Timone 9h30	
	Tournée Extérieurs Timone 9h45	
	2ème tournée Nord 10h00	
	Tournée Conception 10h30	
	Tournée Adultes Timone et 3ème tournée Nord 11h00	
	Tournée Extérieurs Timone 11h15	
	Tournée Enfants Timone 11h30	
	4ème tournée Nord 12h00	
	Tournée Extérieurs et Adultes Timone et 5ème tournée Nord 13h00	
	Tournée Enfants Timone et 6ème tournée Nord 14h00	
	Tournée Extérieurs et Adultes Timone 14h30	
	Tournée Conception et 7ème tournée Nord 15h00	
	Tournée Enfants Timone et 8ème tournée Nord 16h00	
	Tournée Extérieurs Timone 16h15	
	Tournée Adultes Timone 16h30	

**SANS AUTOMATE**


	8.00 à 8.12		8.12 à 8.24		8.24 à 8.36			8.36 à 8.48		8.48 à 9.00	
Poste 1 PPH MANUEL (Ac)			bevacizumab 925 mg (3302)	rituximab 530 mg (3548)				nivolumab 210 mg (0463)	nivolumab 190 mg (0463)		
Poste 2 PPH MANUEL (Ac)			cetuximab 385 mg (3302)	daratumumab 960 mg (3548)				nivolumab 210 mg (0463)	pembrolizumab 95 mg (0463)		
Poste 3 PPH MANUEL	mitomycine c 10 mg (4160)	gemcitabine 1600 mg (3811)	oxaliplatine 125 mg (3811)	oxaliplatine 110 mg (3811)	irinotécan 320 mg (3811)	paclitaxel 300 mg (3302)	irinotécan 20 mg (3302)	gemcitabine 800 mg (3302)	carboplatine 150 mg (3302)	carboplatine 360 mg (3302)	
Poste 4 PPH MANUEL	gemcitabine 1360 mg (3811)	oxaliplatine 95 mg (3811)			docetaxel 1 solution 76 mg (3811)	paclitaxel 180 mg (3302)	gemcitabine 1720 mg (3302)			docetaxel 1 solution 130 mg (3302)	
Poste 5 PPH MANUEL	gemcitabine 1200 mg (3811)	oxaliplatine 130 mg (3811)			paclitaxel 174 mg (3302)	irinotécan 16,4 mg (3302)	gemcitabine 1960 mg (3302)			epirubicine 200 mg (3302)	
Poste 6 PPH MANUEL											
Poste 7 PPH MANUEL											
Poste 8 PPH MANUEL											

**AVEC KIRO®**

	8.00 à 8.12		8.12 à 8.24		8.24 à 8.36			8.36 à 8.48		8.48 à 9.00	
poste 1 (Ac)			bevacizumab 925 mg (3302)	rituximab 530 mg (3548)				nivolumab 210 mg (0463)	nivolumab 190 mg (0463)		
poste 2 (Ac)			cetuximab 385 mg (3302)	daratumumab 960 mg (3548)				nivolumab 210 mg (0463)	pembrolizumab 95 mg (0463)		
poste 3	mitomycine c 10 mg (4160)		oxaliplatine 125 mg (3811)	oxaliplatine 110 mg (3811)	irinotécan 320 mg (3811)	paclitaxel 300 mg (3302)	irinotécan 20 mg (3302)				
poste 4		oxaliplatine 95 mg (3811)			docetaxel 1 solution 76 mg (3811)	paclitaxel 180 mg (3302)				docetaxel 1 solution 130 mg (3302)	
poste 5		oxaliplatine 130 mg (3811)			paclitaxel 174 mg (3302)	irinotécan 16,4 mg (3302)				epirubicine 200 mg (3302)	
poste 6											
poste 7											
poste 8											

<b>1er cycle Kiro (1 PPH)</b>	gemcitabine 1360 mg (3811)	gemcitabine 1200 mg (3811)	gemcitabine 1600 mg (3811)	gemcitabine 1720 mg (3302)	gemcitabine 1960 mg (3302)	gemcitabine 800 mg (3302)	carboplatine 150 mg (3302)	carboplatine 360 mg (3302)	bortezomib SC 2,1750 (3548)	bortezomib SC 2,1750 (3548)
<b>2ème cycle Kiro (1 PPH)</b>	bendamustine 125 mg (3548)	bendamustine 92,5 mg (3548)	irinotécan 240 mg (3811)	carboplatine 540 mg (3302)	gemcitabine 1720 mg (3302)	dacarbazine 990 mg (3302)	etoposide inj 80 mg (0213)			

 Ex : Préparations redistribuées à l'automate

## SANS AUTOMATE

	Nord		Tournée Adultes Timone				Tournée Extérieurs Timone			2ème Tournée	
	9.00 à 9.12	9.12 à 9.24	9.24 à 9.36	9.36 à 9.48	9.48 à 10.00						
Poste 1 PPH MANUEL (Ac)									bevacizumab 325 mg (7040)	nivolumab 240 mg (0463)	
Poste 2 PPH MANUEL (Ac)										nivolumab 290 mg (0463)	
Poste 3 PPH MANUEL	5 FU 1000 mg (3302)	bortezomib SC 1,750 (3548)	5 FU 4800 mg (7040)	epirubicine 190 mg (5904)	5 FU 3100 mg (3811)	carboplatine 240 mg (5904)	cisplatine 38 mg (7040)	cyclophosphamide inj 780 mg (5904)	doxorubicine 26 mg (0214)	5 FU 4200 mg (7040)	
Poste 4 PPH MANUEL	cyclophosphamide inj 1000 (3302)	oxaliplatine 170 mg (7040)	5 FU 4800 mg (7040)	5 FU 8950 mg (5904)	5 FU 4800 mg (3811)	gemcitabine 1480 mg (5904)	etoposide inj 80 mg (0213)	etoposide inj 80 mg (0213)	asparaginase 6000 mg (0214)	5 FU 700 mg (7040)	
Poste 5 PPH MANUEL	bortezomib SC 2,1750 (3548)	5 FU 800 mg (7040)	bortezomib SC 2,350 (3548)	cyclophosphamide inj 960 (5904)	5 FU 3600 mg (3811)	carboplatine 150 mg (0213)	etoposide inj 120 mg (0214)	epirubicine 158 mg (5904)	asparaginase 4800 mg (0214)	oxaliplatine 140 mg (5904)	
Poste 6 PPH MANUEL	bortezomib SC 2,1750 (3548)	5 FU 800 mg (7040)	bendamustine 125 mg (3548)	irinotécan 240 mg (3811)	carboplatine 540 mg (3302)	etoposide inj 168 mg (0213)	docetaxel 1 solution 150 mg (5904)	5 FU 800 mg (5904)	irinotécan 320 mg (7040)	5 FU 4000 mg (5904)	
Poste 7 PPH MANUEL	bortezomib SC 2,3750 (3548)	bortezomib SC 2,350 (3548)	bendamustine 92,5 mg (3548)	5 FU 3100 mg (3811)	gemcitabine 1720 mg (3302)	mitomycine c intravésicale 40 mg (2325)	etoposide inj 104 mg (0214)	etoposide inj 96 mg (0213)	daunorubicine 38 mg (0214)		
Poste 8 PPH MANUEL	oxaliplatine 170 mg (7040)	bortezomib SC 2,1750 (3548)	cisplatine 60 mg (5904)	5 FU 3550 mg (3811)	dacarbazine 990 mg (3302)	gemcitabine 1520 mg (7040)	etoposide inj 80 mg (0213)	doxorubicine 22 mg (0214)			

## AVEC KIRO®

	Nord		Tournée Adultes Timone				Tournée Extérieurs Timone			2ème Tournée	
	9.00 à 9.12	9.12 à 9.24	9.24 à 9.36	9.36 à 9.48	9.48 à 10.00						
poste 1 (Ac)									bevacizumab 325 mg (7040)	nivolumab 240 mg (0463)	
poste 2 (Ac)										nivolumab 290 mg (0463)	
poste 3	5 FU 1000 mg (3302)		5 FU 4800 mg (7040)	epirubicine 190 mg (5904)	5 FU 3100 mg (3811)	carboplatine 240 mg (5904)	cisplatine 38 mg (7040)	cyclophosphamide inj 780 mg (5904)		5 FU 4200 mg (7040)	
poste 4	cyclophosphamide inj 1000 (3302)	oxaliplatine 170 mg (7040)	5 FU 4800 mg (7040)	5 FU 8950 mg (5904)	5 FU 4800 mg (3811)	gemcitabine 1480 mg (5904)		etoposide inj 80 mg (0213)		5 FU 700 mg (7040)	
poste 5		5 FU 800 mg (7040)		cyclophosphamide inj 960 (5904)	5 FU 3600 mg (3811)	carboplatine 150 mg (0213)		epirubicine 158 mg (5904)		oxaliplatine 140 mg (5904)	
poste 6		5 FU 800 mg (7040)				etoposide inj 168 mg (0213)	docetaxel 1 solution 150 mg (5904)	5 FU 800 mg (5904)	irinotécan 320 mg (7040)	5 FU 4000 mg (5904)	
poste 7				5 FU 3100 mg (3811)		mitomycine c intravésicale 40 mg (2325)		etoposide inj 96 mg (0213)	daunorubicine 38 mg (0214)		
poste 8	oxaliplatine 170 mg (7040)		cisplatine 60 mg (5904)	5 FU 3550 mg (3811)		gemcitabine 1520 mg (7040)	etoposide inj 80 mg (0213)				
	bortezomib SC 2,3750 (3548)	bortezomib SC 2,350 (3548)	bortezomib SC 2,1750 (3548)	bortezomib SC 1,750 (3548)	Fin 1er cycle Kiro						
	etoposide inj 120 mg (0214)	bortezomib SC 2,350 (3548)									

Les résultats de la mise en place d'un automate sont présentés sous deux angles :

- Les impacts quantitatifs :

- Part des préparations réalisées par l'automate et celles réalisées par les PPH ;
- Part des préparations manuelles réalisables en plus par les PPH en cas de mise en place d'un automate (observée, d'une part avec prise en compte des heures de « OK chimio », et théorique d'autre part, si non prise en compte des heures de « OK Chimio ») ;
- Répartition du nombre de préparations à réaliser sur la semaine en conditions réelles (selon le gain d'anticipation apporté ou non chaque jour par la part de préparations manuelles réalisables en plus et si les heures de « OK Chimio » le permettent) ;
- Part des capacités réellement exploitées de l'automate ;
- Gain en productivité observé et théorique (si l'automate fonctionne avec tous les cycles pleins et que toutes les préparations manuelles réalisables théoriquement en plus sont réellement fabriquées) ;
- L'augmentation de production envisageable.

- Les impacts qualitatifs :

- Nombre moyen de préparations par PPH ;
- Répartition du nombre de préparations entre le matin et l'après-midi ;
- Le volume de préparations anticipées (PA) ;
- La répartition des PA entre les PPH et l'automate.

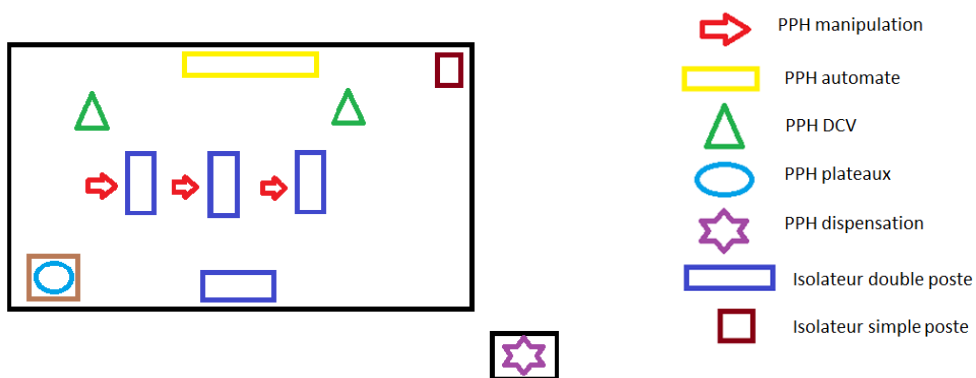
Tous les résultats bruts issus des modélisations sont présentés en annexes (n°2 à n°6).

## IV – 4. Organisation des postes de PPH avec un automate de préparations

Toutes nos modélisations confirment l'hypothèse de départ de redéploiement des postes de PPH.

### IV – 4.1. CHU Timone

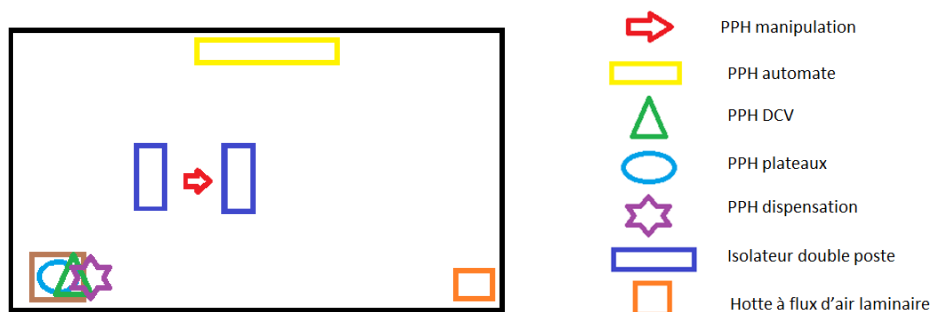
L'organisation des postes de PPH en cas d'implantation d'un automate au sein de l'UCPC Timone est illustrée en Figure 25.



**Figure 25** : Organisation des RH en cas d'implantation d'un automate de préparations au sein de l'unité OncoPharma Timone

### IV – 4.2. CHU Nord

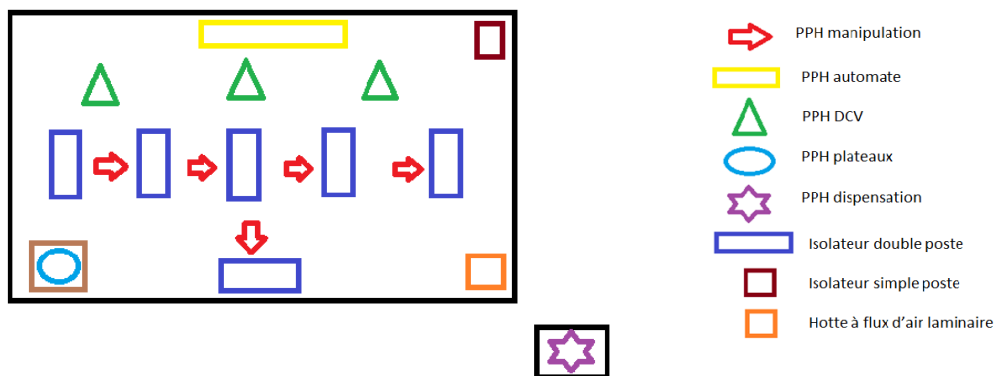
L'organisation des postes de PPH en cas d'implantation d'un automate au sein de l'UCPC Nord est illustrée en Figure 26.



**Figure 26** : Organisation des RH en cas d'implantation d'un automate de préparations au sein de l'unité OncoPharma Nord

### IV – 4.3. Fusion des 2 UCPC

L'organisation des postes de PPH en cas d'implantation d'un automate au sein d'une nouvelle unité regroupant les activités de production du CHU Timone et du CHU Nord est illustrée en Figure 27.



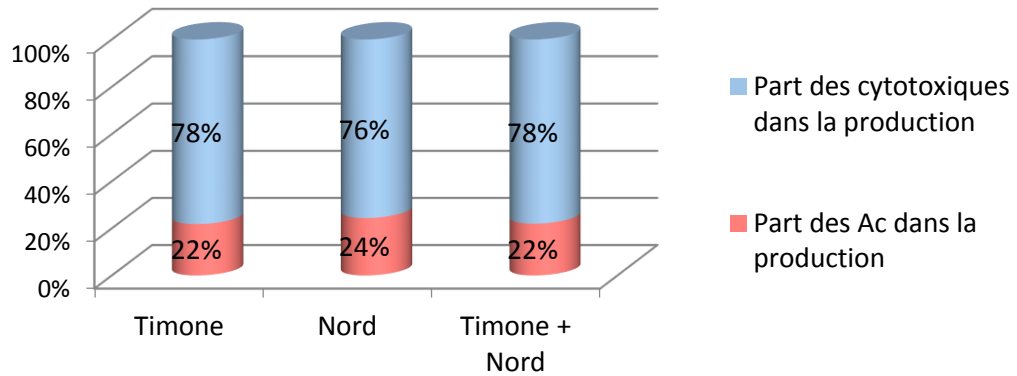
**Figure 27** : Organisation des RH en cas d'implantation d'un automate de préparations au sein d'une nouvelle unité fusionnant les activités des 2 UCPC Timone et Nord

### IV – 5. Répartition de la production entre anticorps et cytotoxiques

Sur notre période de requête ont été fabriquées :

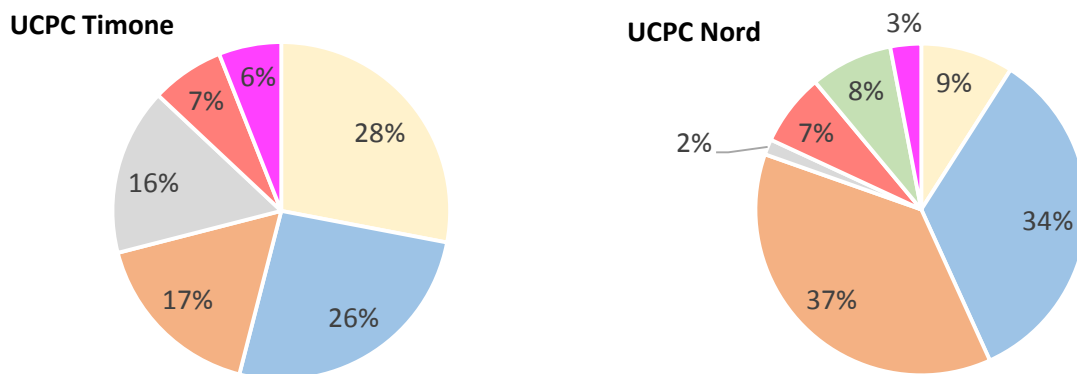
- 42 094 préparations de chimiothérapies au sein de l'UCPC Timone dont 32 904 cytotoxiques et 9190 Ac ;
- 14 790 préparations de chimiothérapies au sein de l'UCPC Nord dont 11 183 cytotoxiques et 3607 Ac.

La figure 28 montre la répartition des préparations entre Ac et cytotoxiques au sein des UCPC Timone, Nord et en cas de fusion des 2 UCPC sur notre période de requête.



**Figure 28 :** Répartition des préparations entre Ac et cytotoxiques au sein des UCPC Timone, Nord et en cas de fusion de ces 2 UCPC

La figure 29 montre pour les UCPC Timone et Nord la part de chaque Ac dans la production totale d'Ac sur notre période de requête.



**Figure 29 :** Part de chaque Ac dans la production totale d'Ac au sein des UCPC Timone et Nord

- cetuximab
- bevacizumab
- nivolumab
- rituximab
- trastuzumab
- trastuzumab SC
- Autres

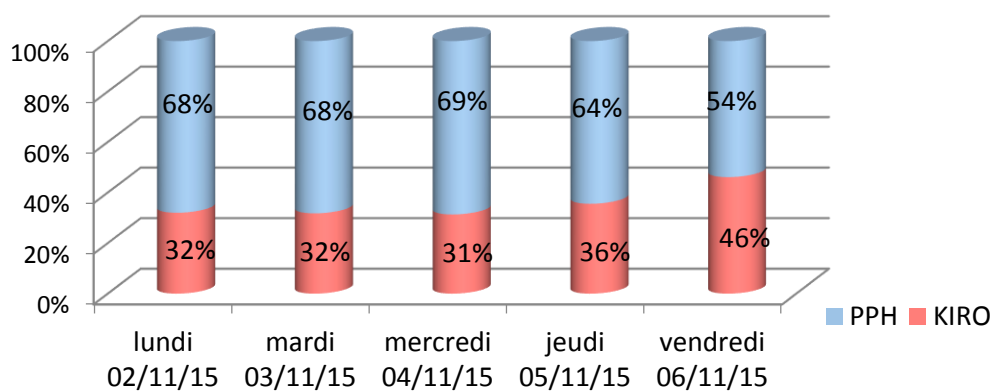
## IV – 6. Mise en place d'un automate de préparations en conditions réelles

### IV – 6.1. « Semaine type » au sein de l'UCPC Timone

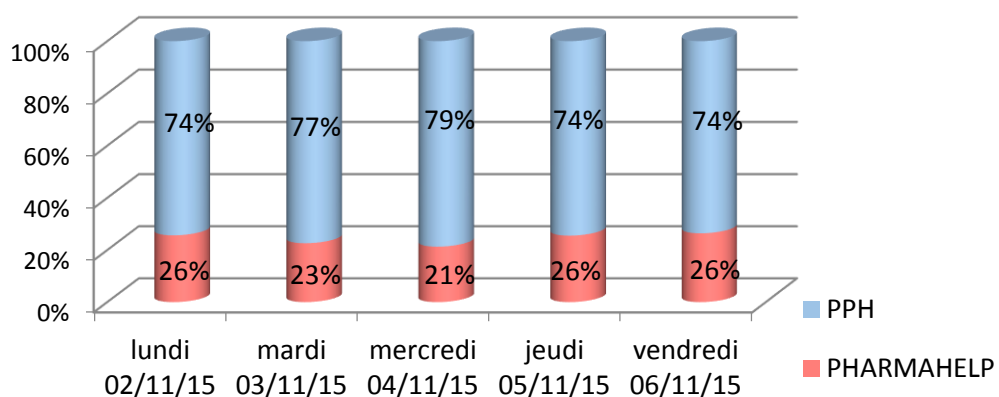
#### a) Impacts quantitatifs sur le flux de production

##### ➤ Part des préparations fabriquées par l'automate

Les figures 30 et 31 montrent la répartition des préparations journalières entre les PPH et les automates (Kiro® ou PharmaHelp®) au cours de la « semaine type » Timone.



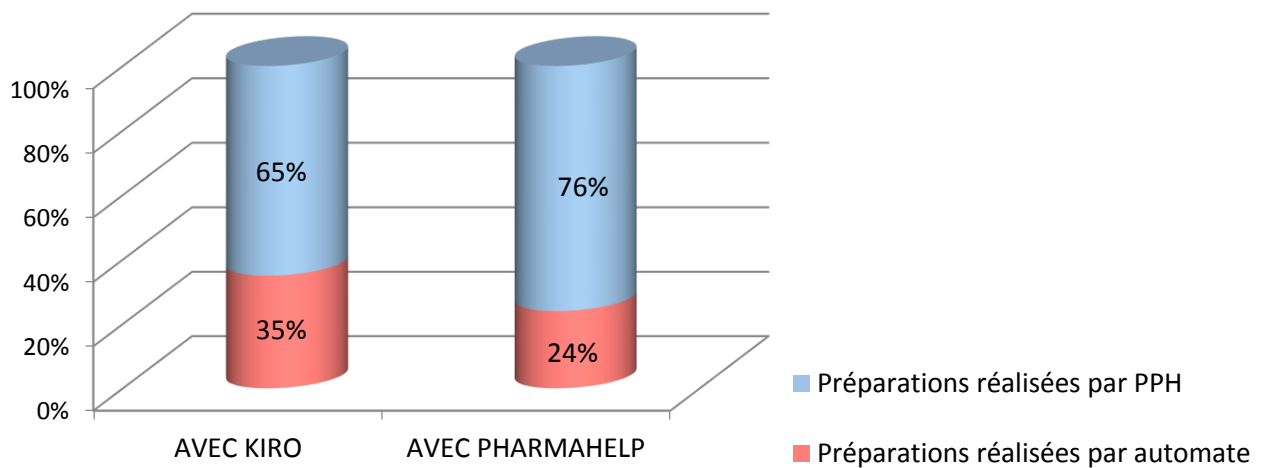
**Figure 30** : Répartition des préparations journalières entre les PPH et l'automate Kiro® au cours de la « semaine type » Timone



**Figure 31** : Répartition des préparations journalières entre les PPH et l'automate PharmaHelp® au cours de la « semaine type » Timone

Au total, sur la « semaine type » Timone, environ un tiers de la production peut être prise en charge par Kiro® contre environ un quart par le PharmaHelp® (Figure 32).

Par ailleurs, de manière globale, plus de préparations sont réalisées avec un automate en fin de semaine, le jeudi et le vendredi, au cours de la « semaine type » Timone.



**Figure 32 :** Répartition moyenne des préparations journalières entre les PPH et les automates au cours de la « semaine type » Timone



➤ Pourcentage de préparations manuelles réalisables en plus pour le lendemain

En conditions réelles, nous avons regardé chaque jour :

- Le nombre de préparations manuelles réalisables en plus par les PPH grâce à l'ajout d'un automate, en tenant compte de la chronologie des « OK Chimio » réellement donnés (*gain observé*),
- Le nombre de préparations manuelles réalisables en plus par les PPH grâce à l'ajout d'un automate sans tenir compte de la chronologie des « OK Chimio » (*gain théorique*).

Les tableaux 10 et 11 explicitent ces données :

	<b>Lundi 02/11/15</b>	<b>Mardi 03/11/15</b>	<b>Mercredi 04/11/15</b>	<b>Jeudi 05/11/15</b>	<b>Vendredi 06/11/15</b>
<b>Kiro® (observé)</b>	4%	4%	11%	9%	Non concerné car weekend (WE)
<b>Kiro® (théorique)</b>	8%	26%	13%	16%	Non concerné car WE
<b>PharmaHelp® (observé)</b>	1,5%	0%	0%	0%	Non concerné car WE
<b>PharmaHelp® (théorique)</b>	8%	27%	14%	15%	Non concerné car WE

**Tableau 10** : Gains observé et théorique (en%) en préparations manuelles chaque jour ouvré de la « semaine type » Timone si implantation d'un automate de préparations

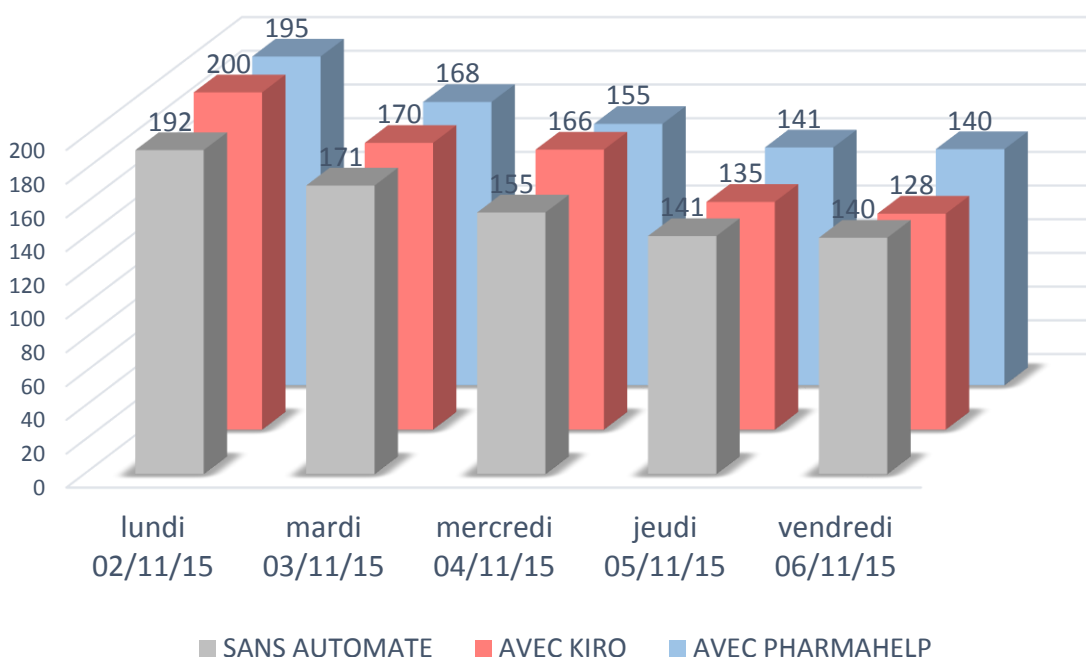
	<b>Kiro®</b>	<b>PharmaHelp®</b>
<b>Gain moyen de préparations manuelles (en%) observé</b>	7%	0%
<b>Gain moyen de préparations manuelles (en %) théorique</b>	16%	16%

**Tableau 11** : Gains moyens, réel et théorique, (en%) de préparations manuelles au cours de la « semaine type » Timone si implantation d'un automate de préparations

Il existe un meilleur gain en préparations manuelles avec le Kiro®, mais reste sous exploité par manque de « OK Chimio » pour les PA pendant les heures ouvrées.

➤ Répartition journalière du nombre de préparations réalisées au cours de la « semaine type » Timone

Une répartition différente des 799 préparations fabriquées au cours de la semaine se dessine grâce au gain de PA pouvant être réellement réalisées en plus chaque jour en cas d'implantation d'un automate.



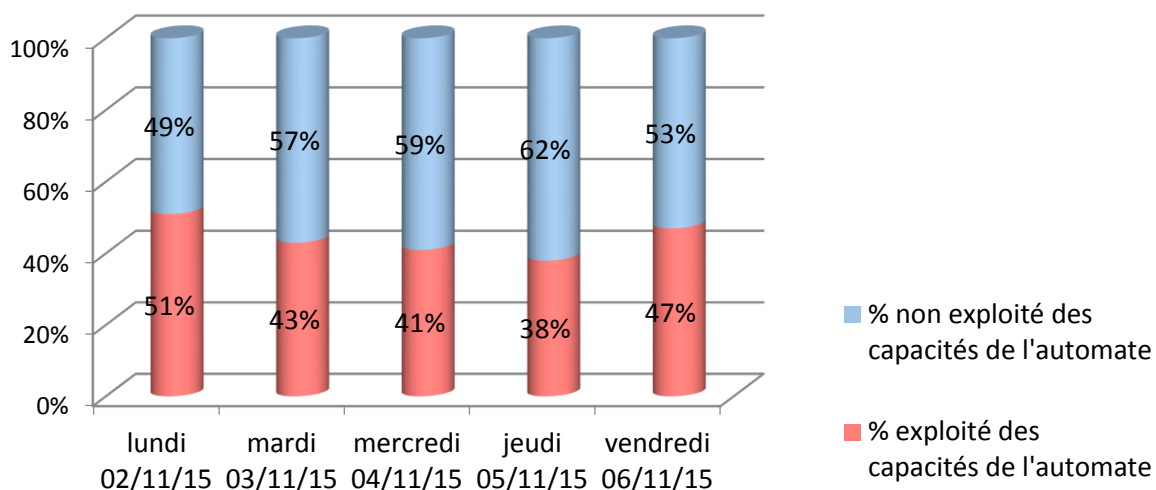
**Figure 33 :** Répartition, actuelle et si implantation d'un automate de préparations, du nombre de préparations fabriquées chaque jour ouvré de la « semaine type » Timone

La figure 33 montre :

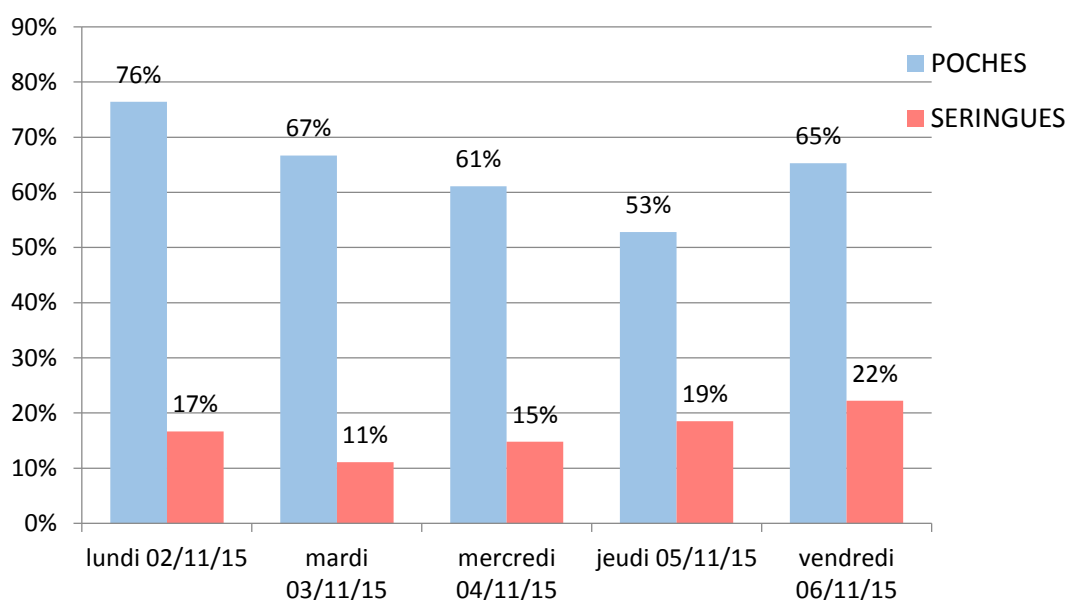
- Qu'en cas d'implantation du Kiro®, plus de préparations peuvent être prises en charge en début de semaine, avec meilleure anticipation des préparations et par conséquent moins de préparations en fin de semaine ;
- Qu'il y a peu de changement entre la répartition sans automate et avec le PharmaHelp®.

➤ Rendement de production observé de chaque automate par rapport à ses capacités maximales de production

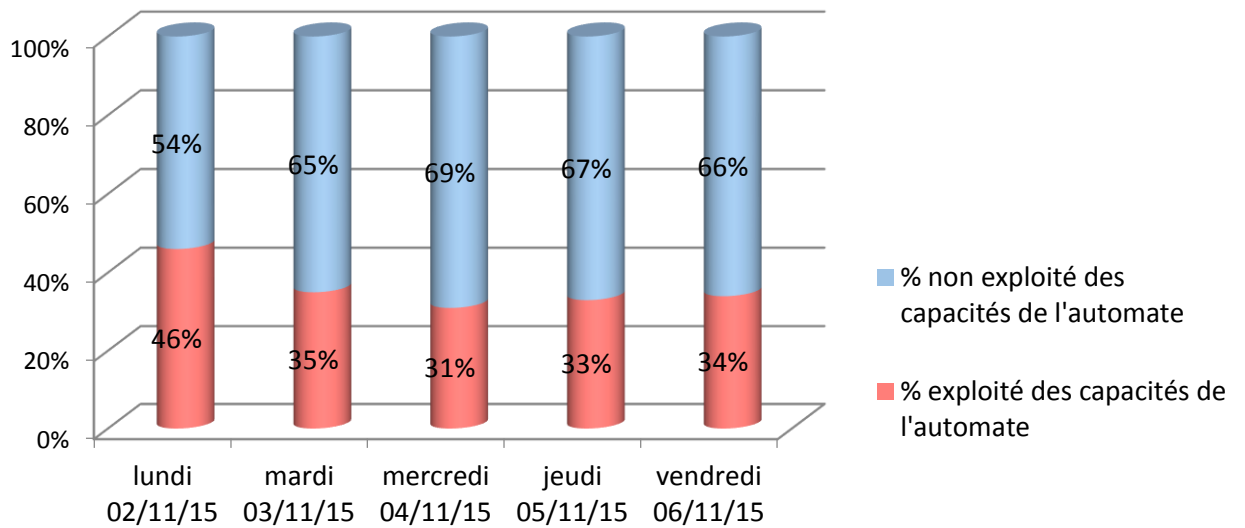
Les figures 34 à 36 montrent le rendement de production observé des deux automates par rapport à leurs capacités maximales de production chaque jour de la « semaine type » Timone.



**Figure 34 :** Rendement observé de l'automate Kiro® par rapport à son rendement maximal de production chaque jour de la « semaine type » Timone

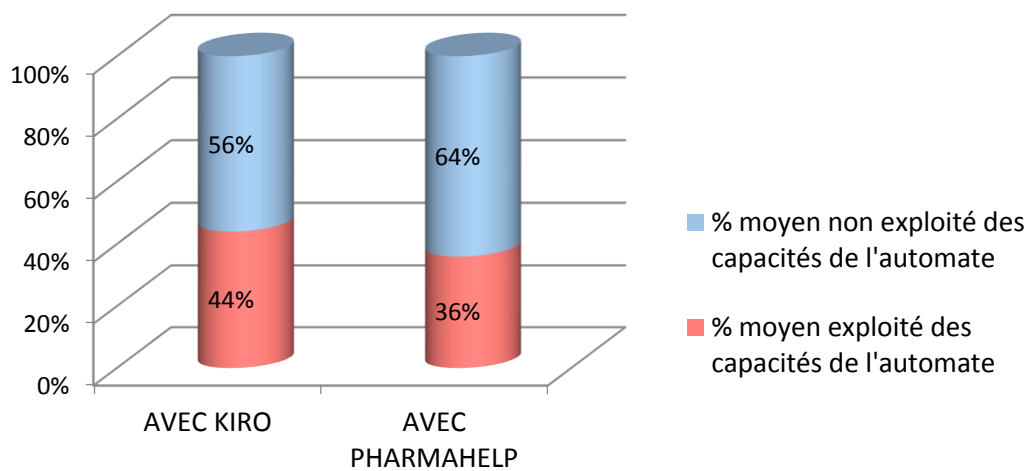


**Figure 35 :** Rendement observé en poches et en seringues de l'automate Kiro® par rapport à ses capacités maximales de production chaque jour de la semaine "type" Timone



**Figure 36 :** Rendement observé de l'automate PharmaHelp® par rapport à son rendement maximal de production chaque jour de la « semaine type » Timone

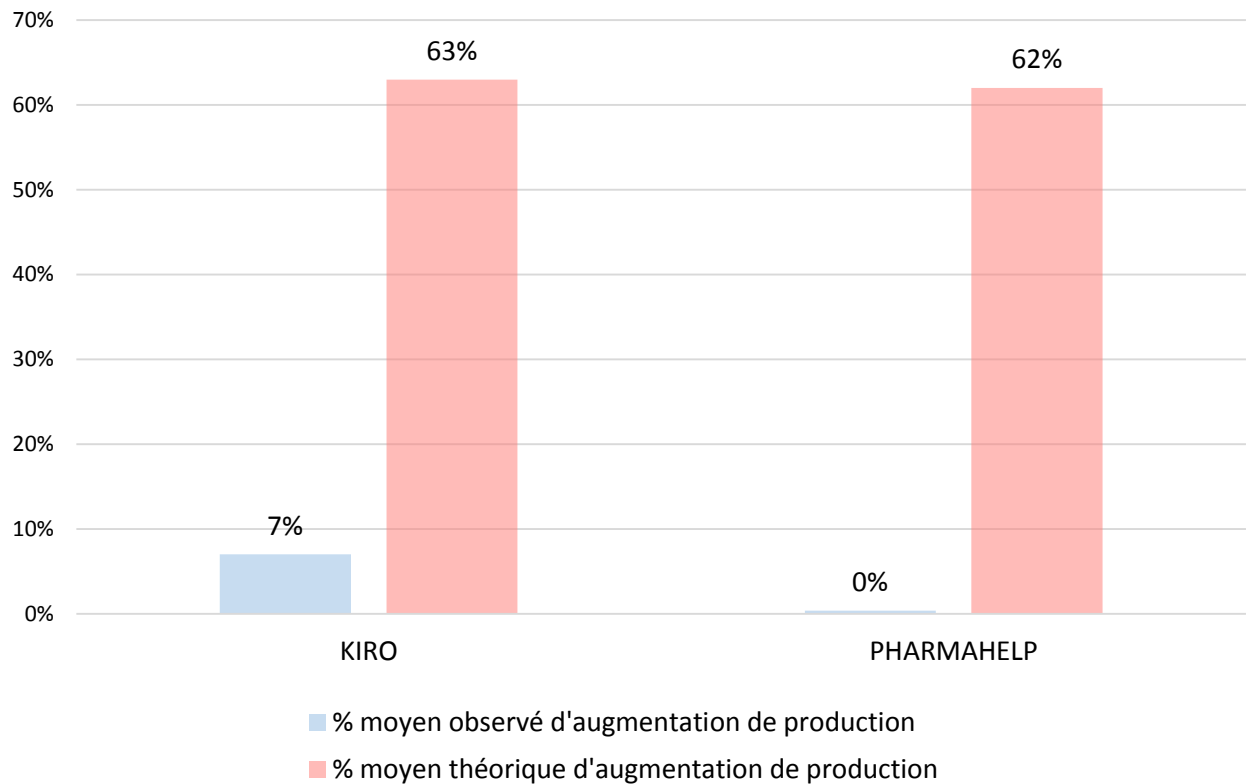
Au total, le rendement de production est inférieur à 50% pour les deux automates, mais meilleur avec le Kiro®. Par ailleurs, il existe une sous exploitation des capacités de production des seringues avec le Kiro®.



**Figure 37 :** Rendement de production moyen observé des automatons Kiro® et PharmaHelp® par rapport à leurs capacités maximales de production au cours de la « semaine type » Timone

➤ Gain moyen en productivité observé et théorique

Pour obtenir le résultat théorique, nous avons réalisé la somme des préparations réalisables manuellement en plus chaque jour (sans tenir compte des heures de « OK chimio ») et des préparations réalisables en plus si l'ensemble des cycles des deux automates sont pleins.



**Figure 38** : Gain moyen observé et théorique de production avec un automate au cours de la « semaine type » Timone

➤ Augmentation de production maximale envisageable au cours d'une « semaine type » Timone (observée et théorique) :

- Observée :

En 2016, 41 373 préparations ont été fabriquées (+ 3,5% de production par rapport à 2015). Compte tenu des 7% d'augmentation de productivité envisageable observée avec Kiro®, un total de 44 269 préparations pourraient être fabriquées. Si l'on considère le même rythme de croissance de 3,5% pour les futures années, alors l'automate « absorbera » l'augmentation d'activité jusqu'en 2018.

Aucune augmentation de productivité est envisageable avec PharmaHelp® selon les résultats observés.

- Théorique :

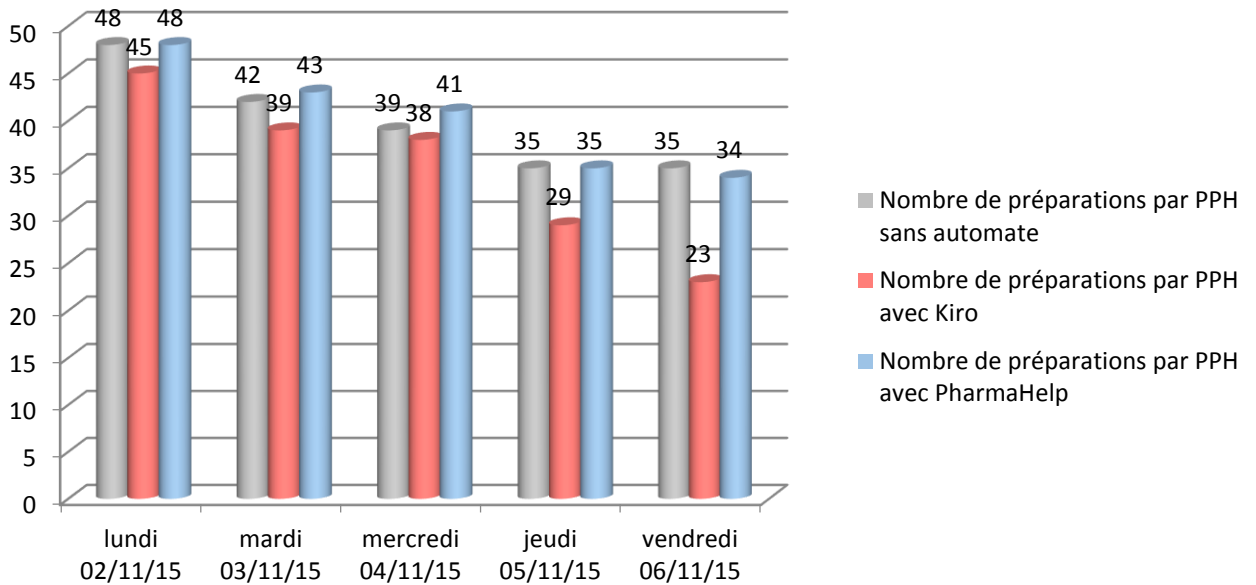
En 2016, 41 373 préparations ont été fabriquées (+ 3,5% de production par rapport à 2015). Compte tenu des 63% d'augmentation de productivité envisageable théoriquement avec Kiro®, un total de 67 438 préparations pourrait être fabriqué. Si l'on considère le même rythme de croissance de 3,5% pour les futures années, alors l'automate « absorbera » l'augmentation d'activité jusqu'en 2064.

Compte tenu des 62% d'augmentation de productivité envisageable théoriquement avec PharmaHelp®, un total de 67 024 préparations pourrait être fabriqué. Si l'on considère le même rythme de croissance de 3,5% pour les futures années, alors l'automate « absorbera » l'augmentation d'activité jusqu'en 2063.

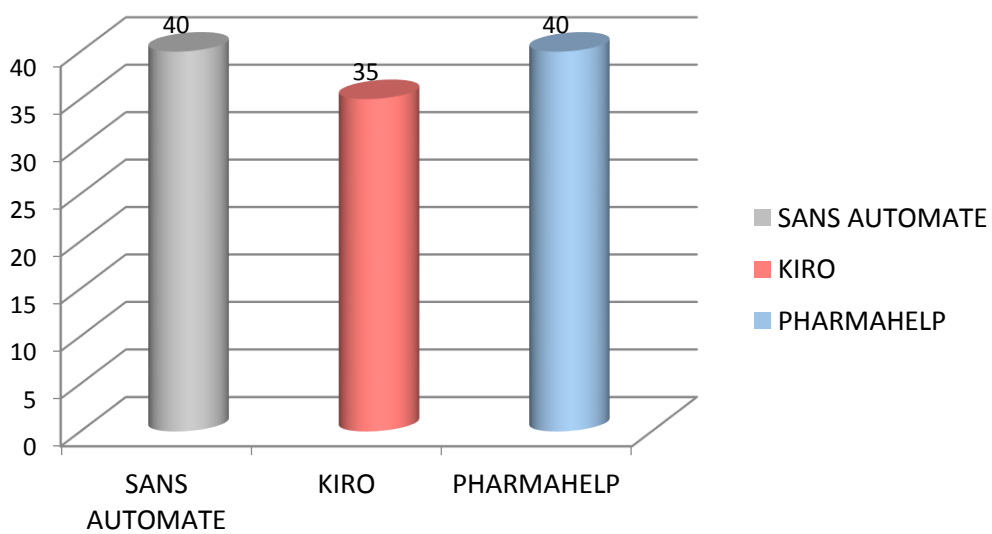
## b) Impacts qualitatifs sur le flux de production

### ➤ Nombre de préparations fabriquées par PPH

Les figures 39 et 40 montrent le nombre moyen de préparations par PPH au cours de la « semaine type » Timone en situation actuelle ou avec automate.



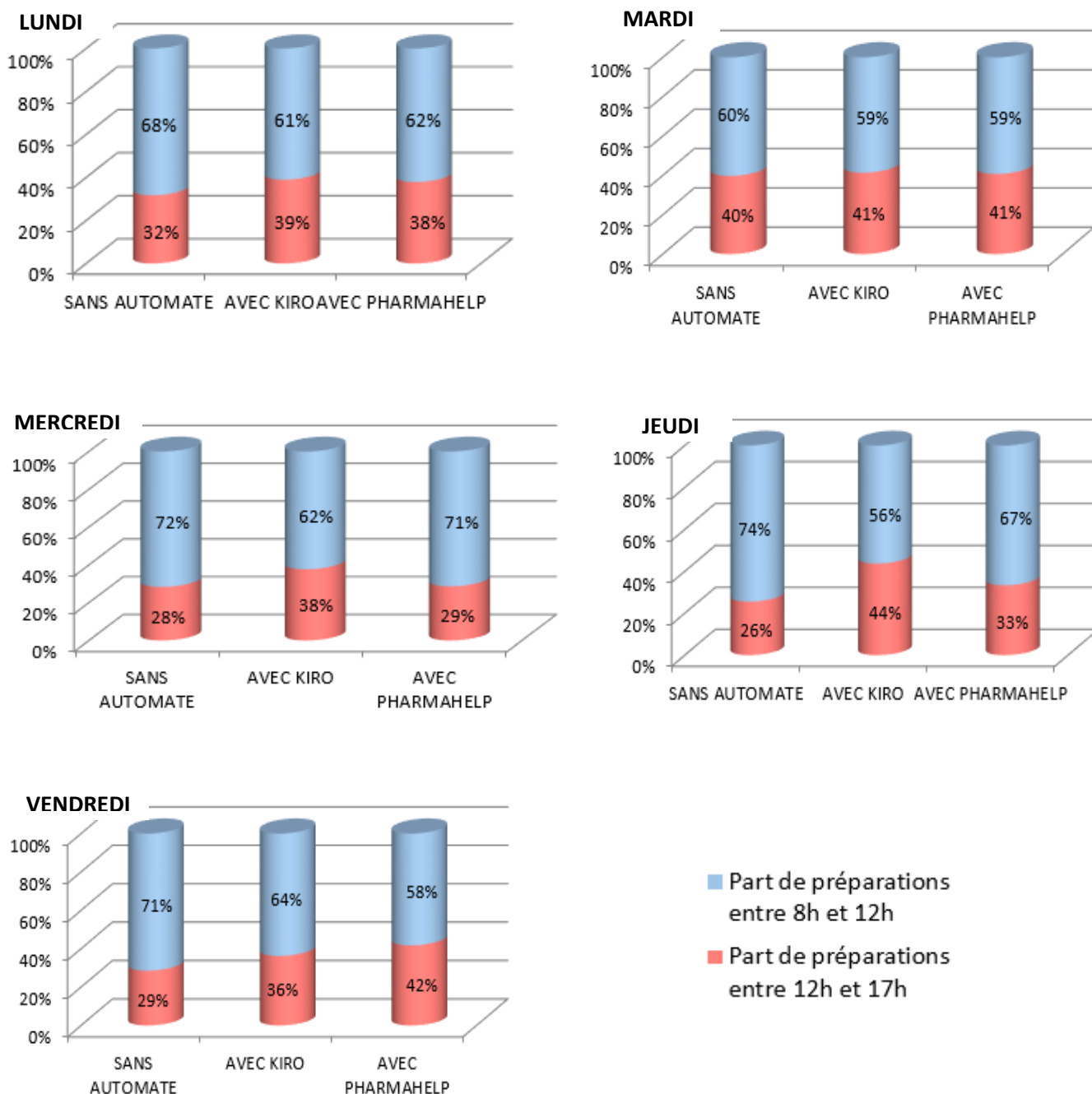
**Figure 39 :** Nombre de préparations réalisées par PPH chaque jour ouvré au cours de la « semaine type » Timone avec ou sans automate



**Figure 40 :** Nombre moyen de préparations par PPH au cours de la « semaine type » Timone

➤ Répartition des préparations dans la journée (matin et après-midi)

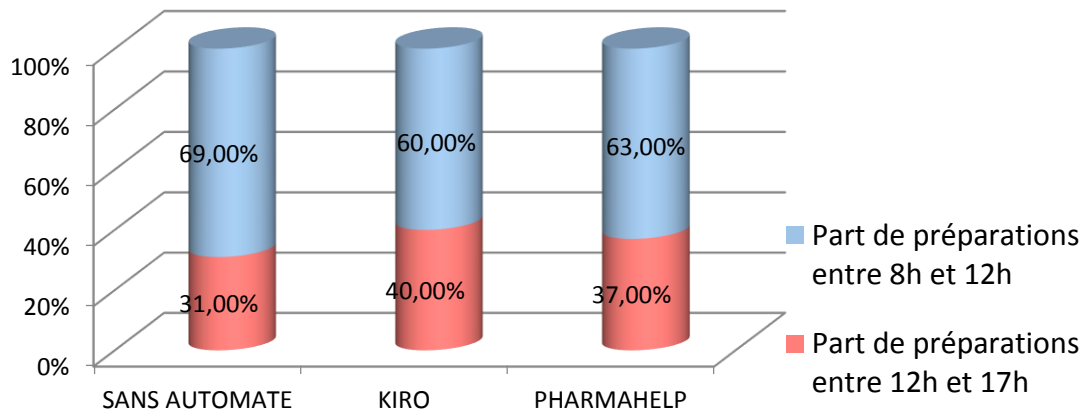
La figure 41 montre pour les 5 jours de la semaine la répartition des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi sans et avec automate.



**Figure 41 :** Répartition des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi, pour les 5 jours de la « semaine type » Timone



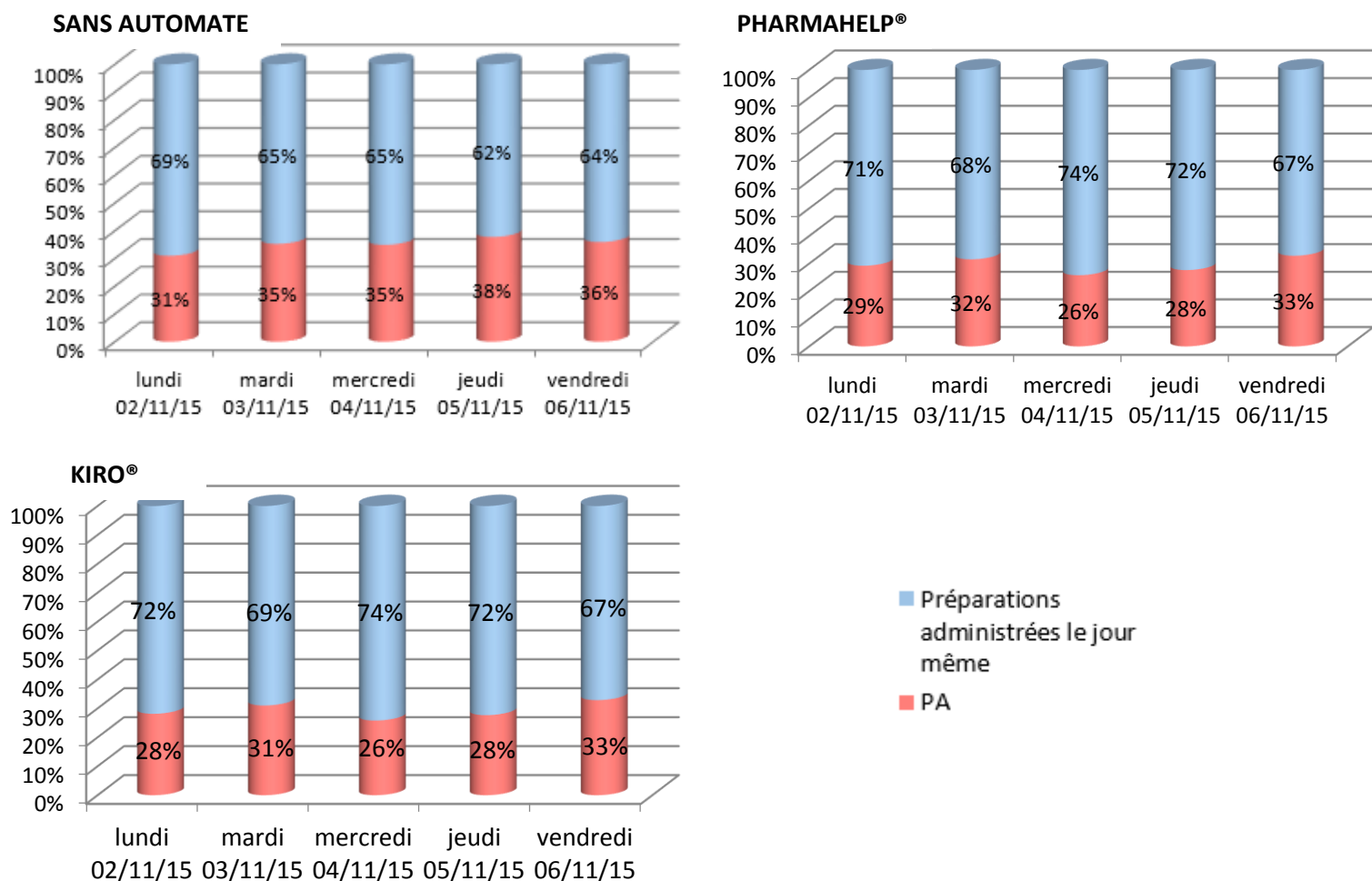
Soit en moyenne :



**Figure 42 :** Répartition moyenne des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi, au cours de la « semaine type » Timone

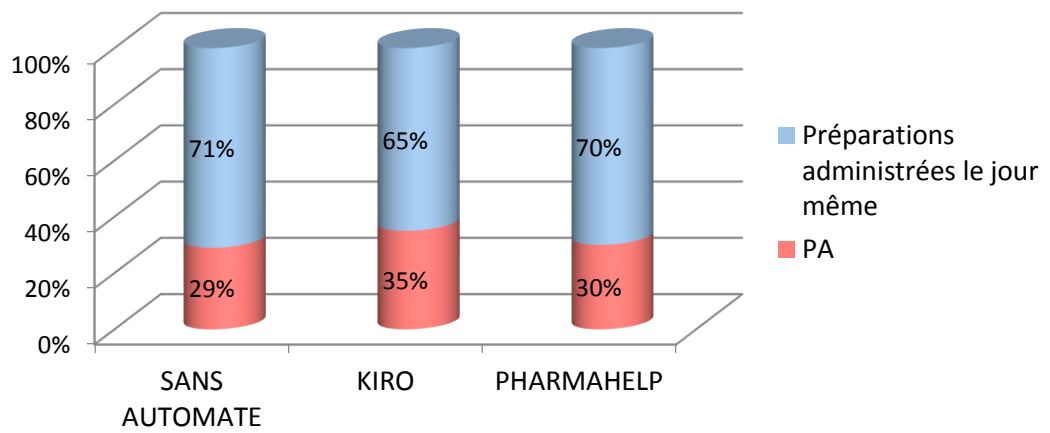
➤ Volume de préparations anticipées

La figure 43 montre la part des préparations anticipées dans la production au cours de la « semaine type » Timone, avec et sans automate.



**Figure 43 :** Part des préparations anticipées dans la production, avec et sans automate, au cours de la « semaine type » Timone

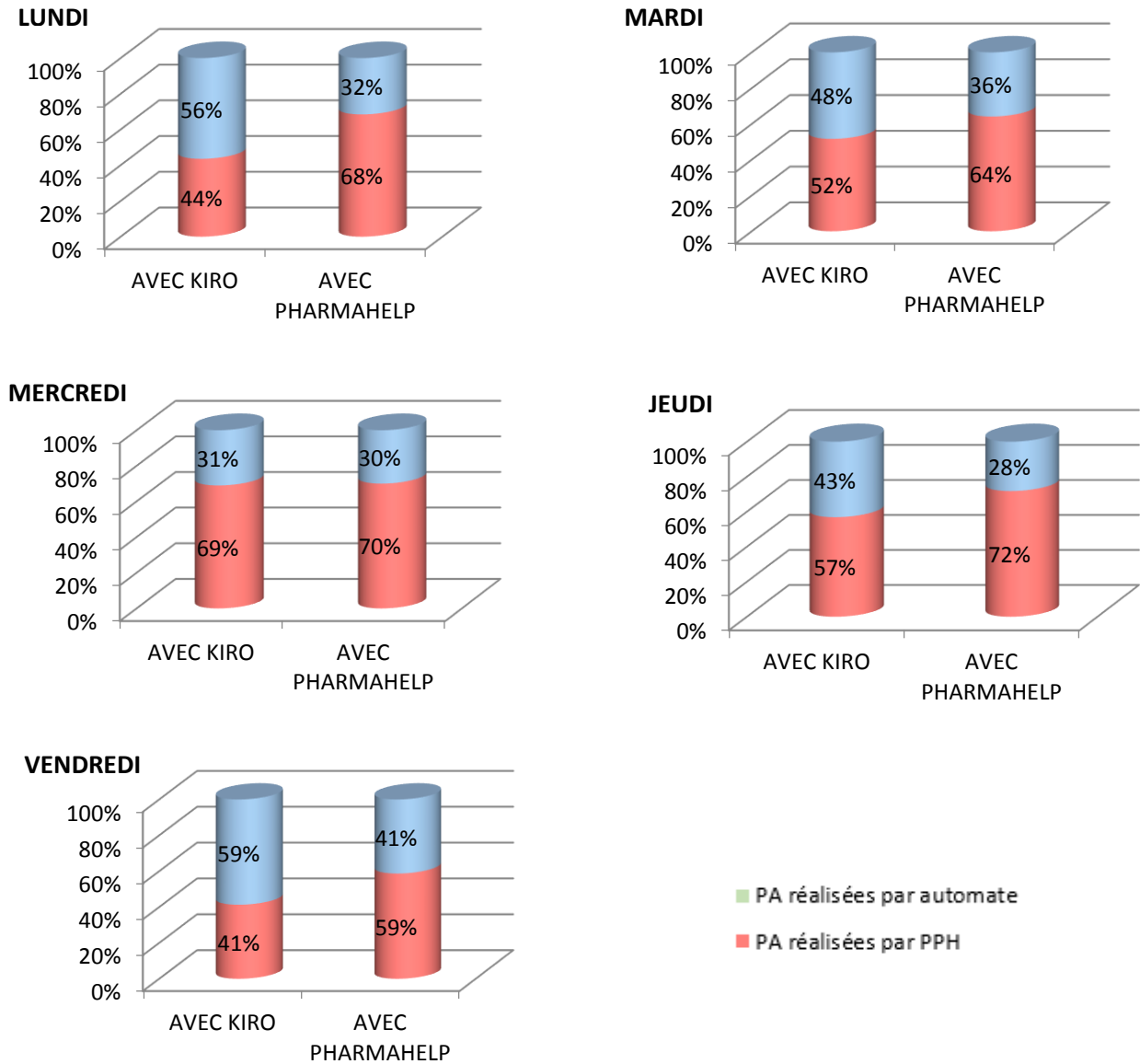
Soit en moyenne, plus de PA réalisées par le Kiro® :



**Figure 44** : Part moyenne des préparations anticipées dans la production au cours de la « semaine type » Timone

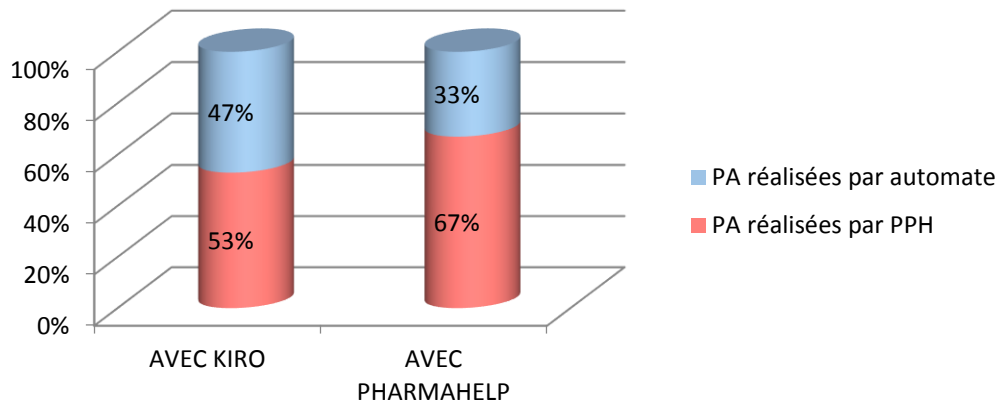
➤ Répartition des préparations anticipées entre les PPH et l'automate

La figure 45 montre pour les 5 jours de la semaine la répartition des préparations anticipées entre PPH et automate suivant Kiro® ou PharmaHelp®.



**Figure 45 :** Répartition des préparations anticipées entre PPH et automate pour les 5 jours de la « semaine type » Timone

Soit en moyenne :



**Figure 46** : Répartition moyenne des préparations anticipées entre PPH et automate au cours de la « semaine type » Timone

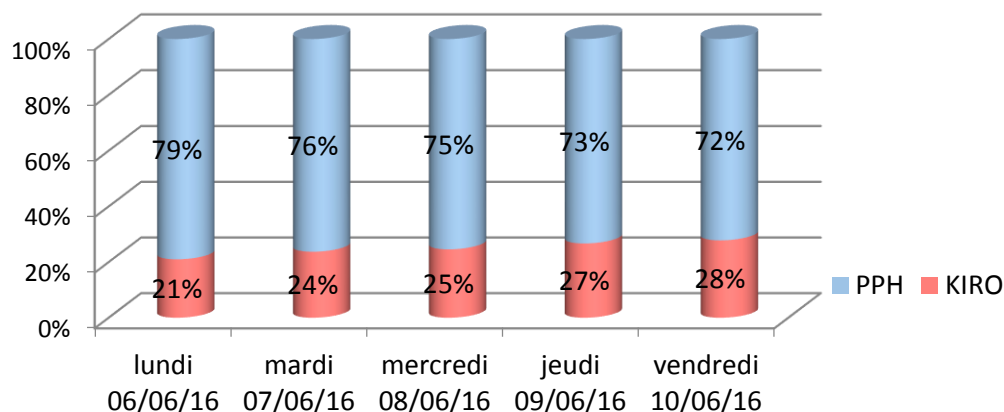
Les PPH fabriquent plus de PA que l'automate. Il existe un équilibre de presque 50/50 avec le Kiro®, en particulier en fin de semaine.

## IV – 6.2. Semaine type « Fusion des UCPC Timone et Nord »

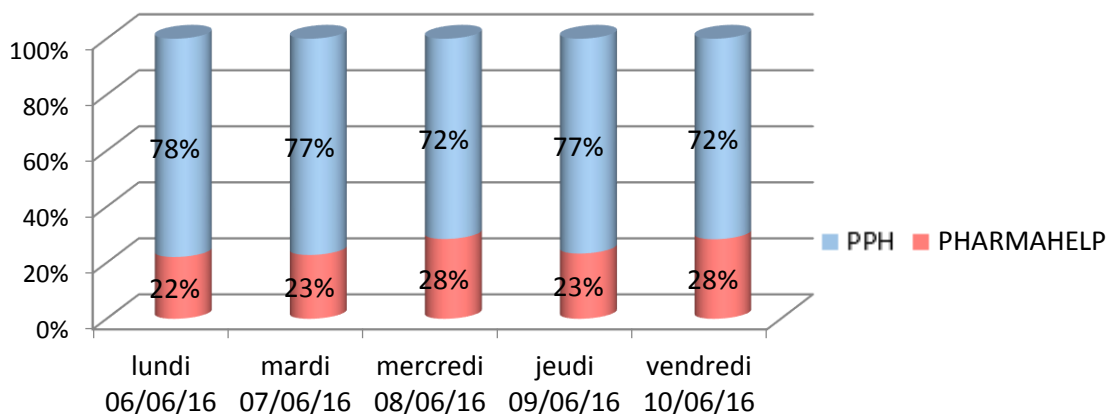
### a) Impacts quantitatifs sur le flux de production

#### ➤ Part des préparations fabriquées par l'automate :

Les figures 47 et 48 montrent la répartition des préparations journalières entre les PPH et les automates (Kiro® ou PharmaHelp®) au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».



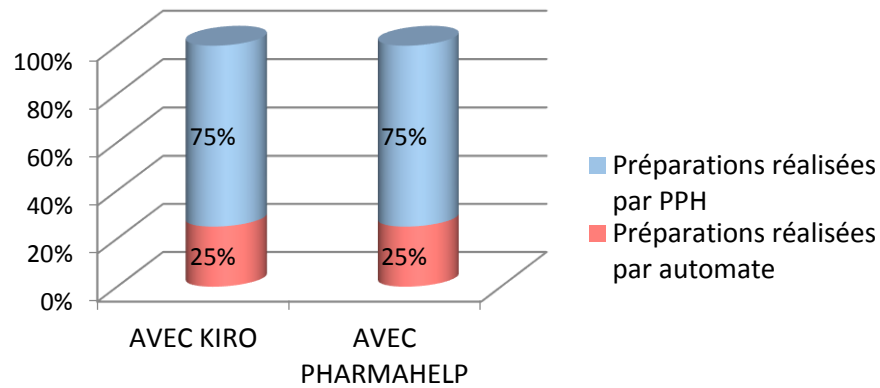
**Figure 47 :** Répartition des préparations journalières entre les PPH et l'automate Kiro® au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »



**Figure 48 :** Répartition des préparations journalières entre les PPH et l'automate PharmaHelp® au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

Au total, sur la semaine type « Fusion des 2 UCPC », un quart de la production peut être prise en charge par Kiro® et par PharmaHelp® (Figure 49).

Par ailleurs, de manière globale, plus de préparations sont réalisées avec un automate en fin de semaine, le jeudi et le vendredi, au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».



**Figure 49 :** Répartition moyenne des préparations entre les PPH et les automates au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

➤ Pourcentage de préparations manuelles réalisables en plus pour le lendemain

En conditions réelles, nous avons regardé chaque jour :

- Le nombre de préparations manuelles réalisables en plus par les PPH grâce à l'ajout d'un automate en tenant compte de la chronologie des « OK Chimio » réellement donnés (*gain observé*)
- Le nombre de préparations manuelles réalisables en plus par les PPH grâce à l'ajout d'un automate sans tenir compte de la chronologie des « OK Chimio » (*gain théorique*)

Les tableaux 12 et 13 explicitent ces données :

	<b>Lundi 06/06/16</b>	<b>Mardi 07/06/16</b>	<b>Mercredi 08/06/16</b>	<b>Jeudi 09/06/16</b>	<b>Vendredi 10/06/16</b>
<b>Kiro® (observé)</b>	5%	9%	5%	10%	Non concerné car WE
<b>Kiro® (théorique)</b>	5%	14%	20%	15%	Non concerné car WE
<b>PharmaHelp® (observé)</b>	5%	9%	5%	11%	Non concerné car WE
<b>PharmaHelp® (théorique)</b>	5%	14%	22%	12%	Non concerné car WE

**Tableau 12 :** Gains observé et théorique (en %) en préparations manuelles chaque jour ouvré de la « semaine type « Fusion des 2 UCPC » si implantation d'un automate de préparations

	<b>Kiro®</b>	<b>PharmaHelp®</b>
<b>Gain moyen de préparations manuelles (en%) observé</b>	8%	8%
<b>Gain moyen de préparations manuelles (en %) théorique</b>	13,5%	13%

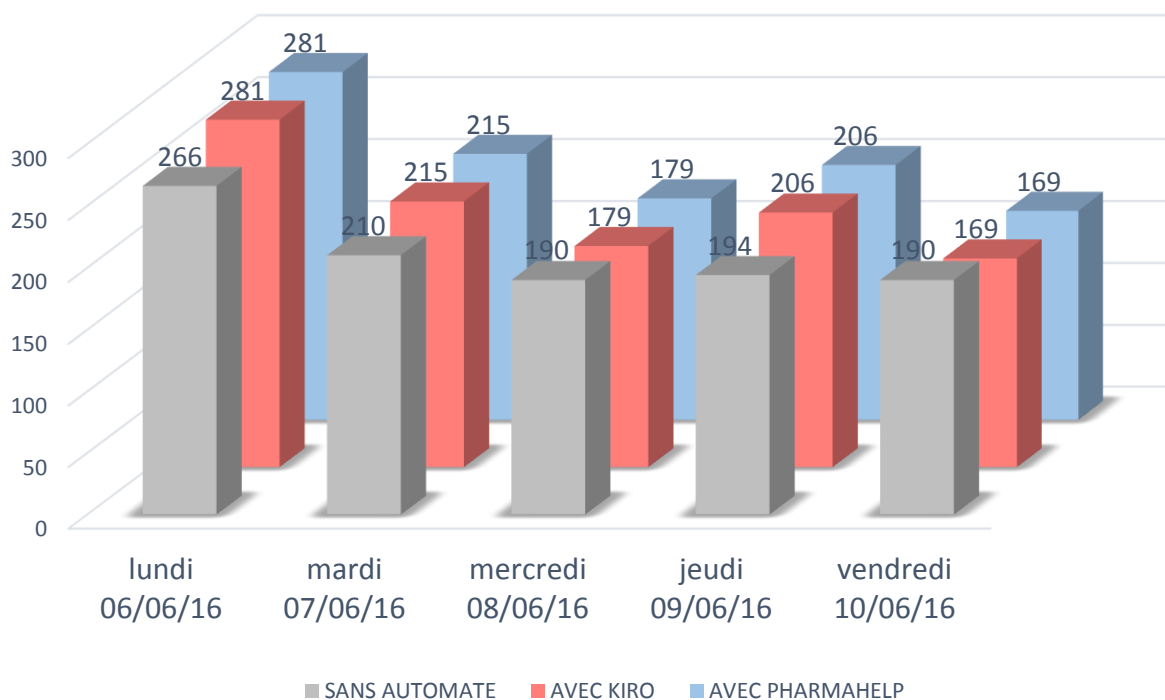
**Tableau 13 :** Gains moyens, réel et théorique, (en %) de préparations manuelles au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC » si implantation d'un automate de préparations

Le gain en préparations manuelles est le même pour les deux automates mais reste sous exploité par manque de « OK Chimio » pour les PA pendant les heures ouvrées.



➤ Répartition journalière du nombre de préparations réalisées au cours de semaine  
« type » fusion des 2 UCPC :

Une répartition différente des 1050 préparations fabriquées au cours de la semaine se dessine grâce au gain de PA pouvant être réellement réalisées en plus chaque jour en cas d'implantation d'un automate.

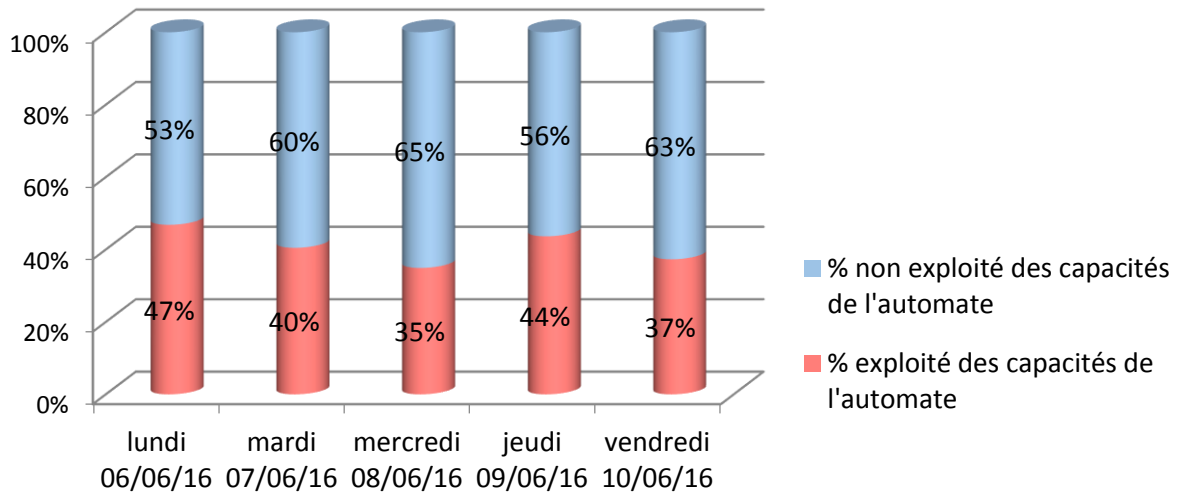


**Figure 50 :** Répartition, actuelle et si implantation d'un automate de préparations, du nombre de préparations fabriquées chaque jour ouvré de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

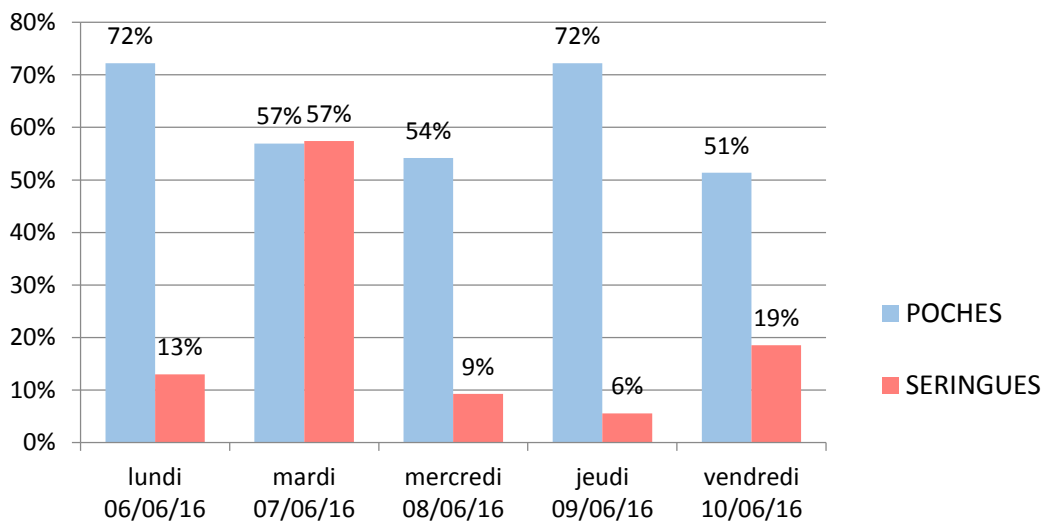
La figure 50 montre qu'en cas d'implantation du Kiro® ou du PharmaHelp®, plus de préparations peuvent être prises en charge en début de semaine, avec meilleure anticipation des préparations et par conséquent moins de préparations en fin de semaine.

➤ Rendement de production observé de l'automate par rapport à ses capacités maximales de production

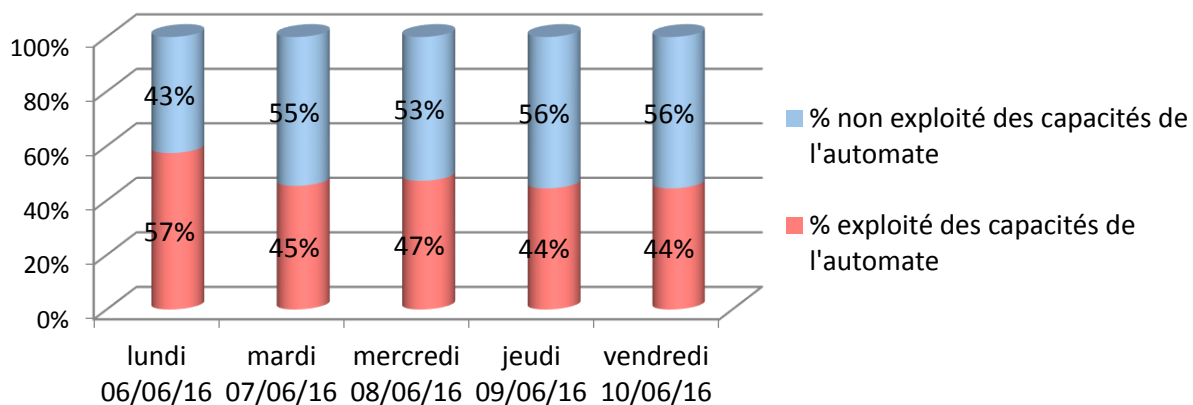
Les figures 51 à 53 montrent le rendement de production observé des deux automates par rapport à leurs capacités maximales de production chaque jour de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».



**Figure 51 :** Rendement observé de l'automate Kiro® par rapport à son rendement maximal de production chaque jour de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

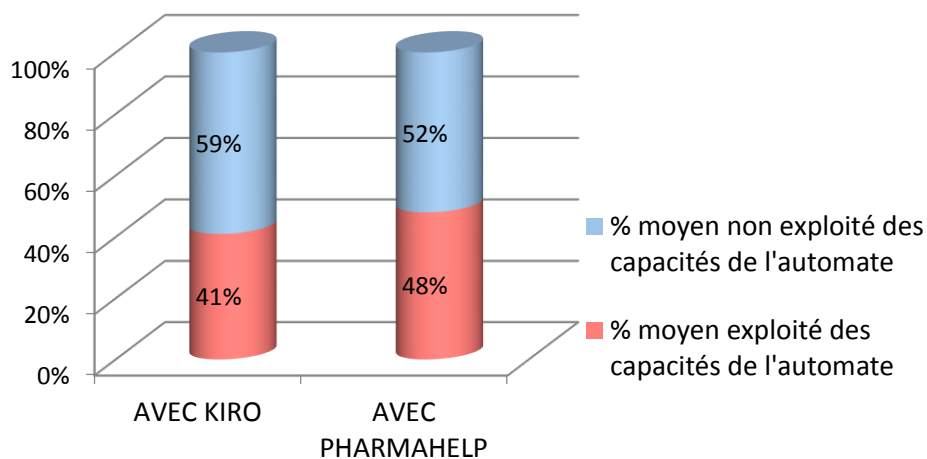


**Figure 52 :** Rendement observé en poches et en seringues de l'automate Kiro® par rapport à ses capacités maximales de production chaque jour de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »



**Figure 53 :** Rendement observé de l'automate PharmaHelp® par rapport à son rendement maximal de production chaque jour de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

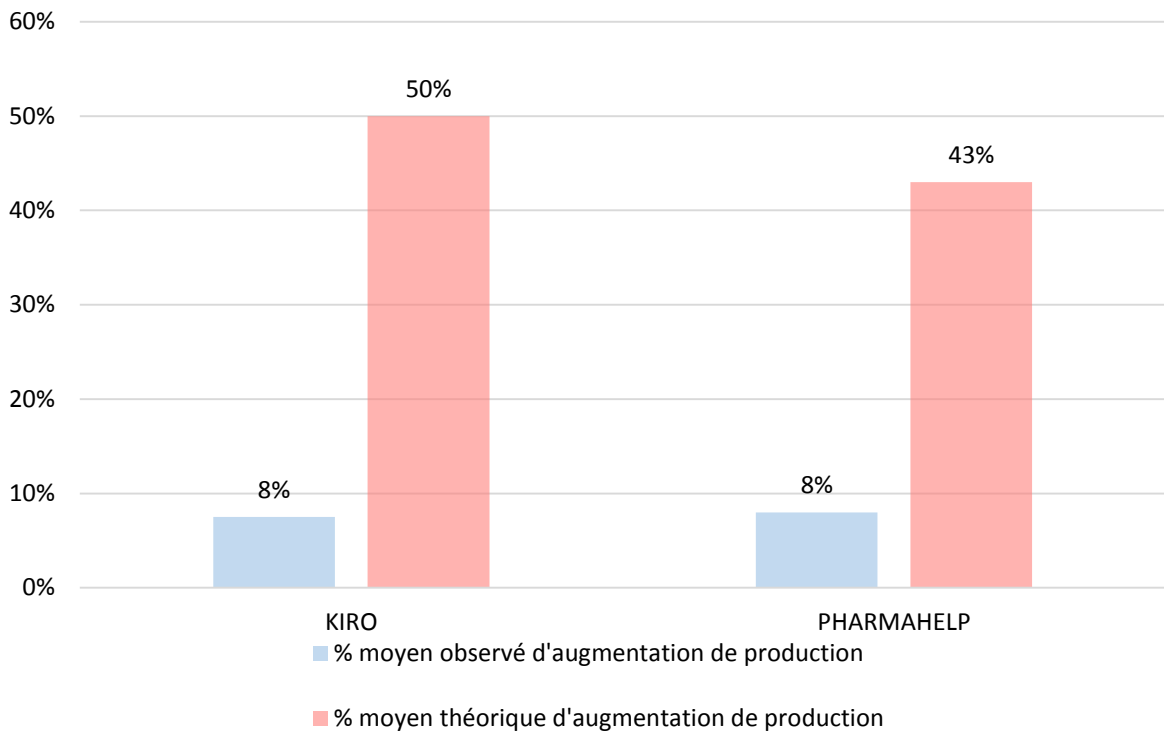
Au total, le rendement de production est inférieur à 50% pour les deux automates, mais meilleur avec le PharmaHelp®. Par ailleurs, il existe une sous exploitation des capacités de production des seringues avec le Kiro®.



**Figure 54 :** Rendement de production moyen observé des automatons Kiro® et PharmaHelp® par rapport à leurs capacités maximales de production au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

➤ Gain moyen en productivité observé et théorique :

Pour obtenir le résultat théorique, nous avons réalisé la somme des préparations réalisables manuellement en plus chaque jour (sans tenir compte des heures de « OK chimio ») et des préparations réalisables en plus si l'ensemble des cycles des deux automates sont pleins.



**Figure 55 :** Gain moyen observé et théorique de production avec un automate au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

➤ Augmentation de production maximale envisageable :

- Observée :

En 2016, 56 884 préparations auraient été fabriquées en cas de fusion des 2 UCPC.  
Compte tenu des 8% d'augmentation de productivité envisageable observée avec Kiro® et PharmaHelp®, un total de 61 435 préparations pourraient être fabriquées. Si l'on considère comme rythme de croissance une moyenne pondérée des deux rythmes de croissance entre 2015 et 2016 sur chaque UCPC, et sachant que les préparations de la Timone représente 80% de la production en cas de fusion des 2 UCPC et celles de Nord 20%, nous obtenons une moyenne de 5,4% pour les futures années, alors les deux automates n'« absorberont » aucune augmentation d'activité en plus.

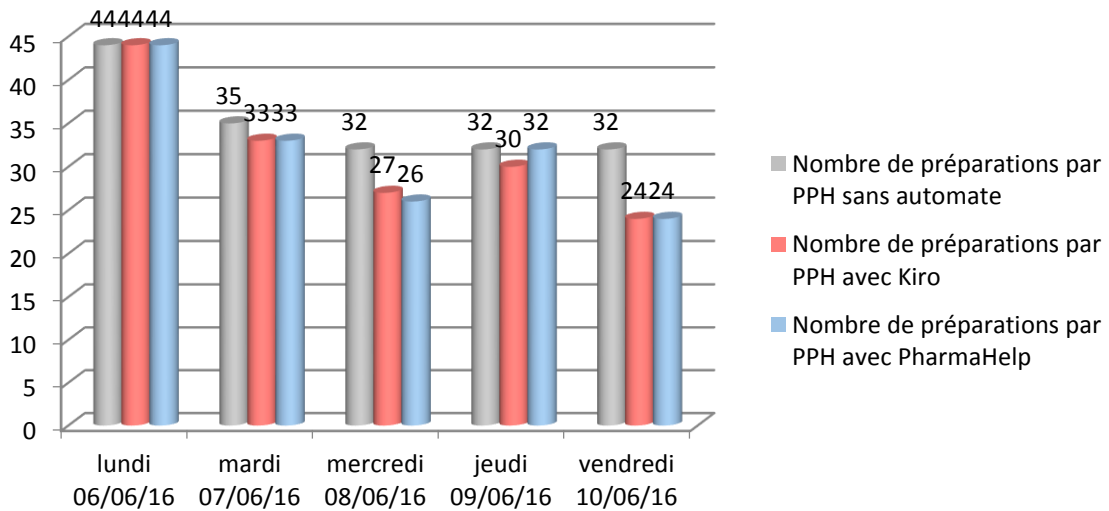
- Théorique :

En 2016, 56 884 préparations auraient été fabriquées en cas de fusion des 2 UCPC  
Compte tenu des 50% d'augmentation de productivité envisageable théoriquement avec Kiro®, un total de 113 768 préparations pourrait être fabriquées. Si l'on considère le même rythme de croissance estimé à 5,4% pour les futures années, alors l'automate « absorbera » l'augmentation d'activité jusqu'en 2054.  
Compte tenu des 43% d'augmentation de productivité envisageable théoriquement avec PharmaHelp®, un total de 81 344 préparations pourrait être fabriquées. Si l'on considère le même rythme de croissance estimé à 5,4% pour les futures années, alors l'automate « absorbera » l'augmentation d'activité jusqu'en 2043.

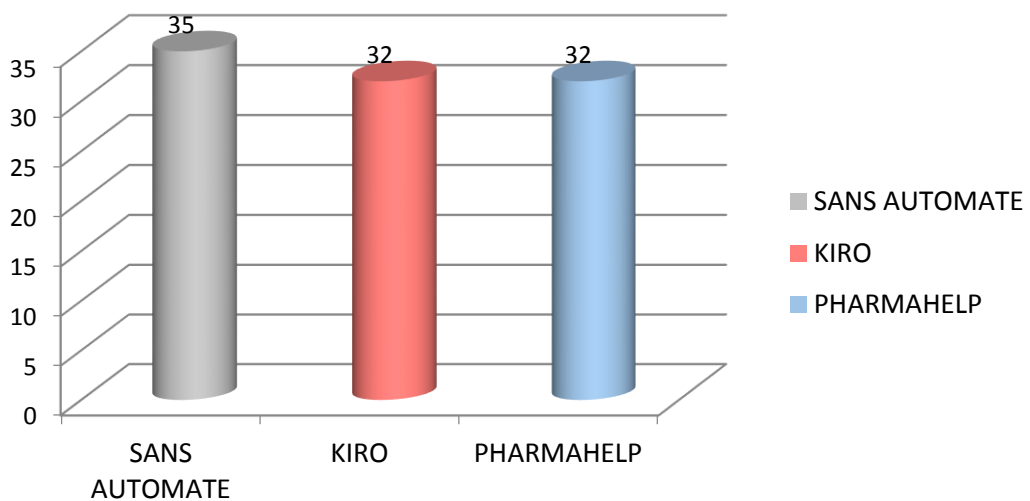
## b) Impacts qualitatifs sur le flux de production

### ➤ Nombre de préparations fabriquées par PPH

Les figures 56 et 57 montrent le nombre moyen de préparations par PPH au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC » en situation actuelle ou avec automate.



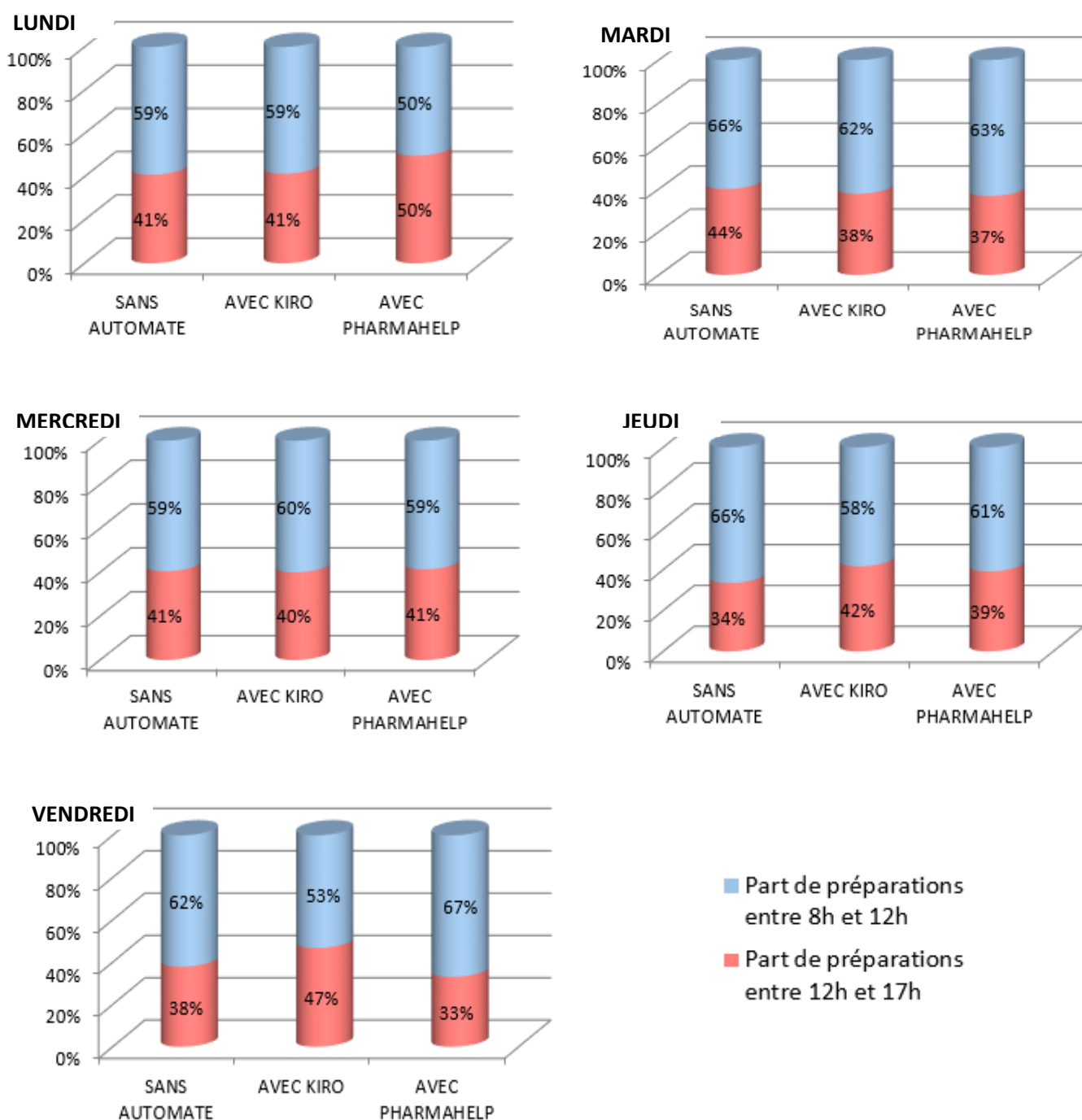
**Figure 56 :** Nombre de préparations réalisées par PPH chaque jour ouvré au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC » avec ou sans automate



**Figure 57 :** Nombre moyen de préparations par PPH au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

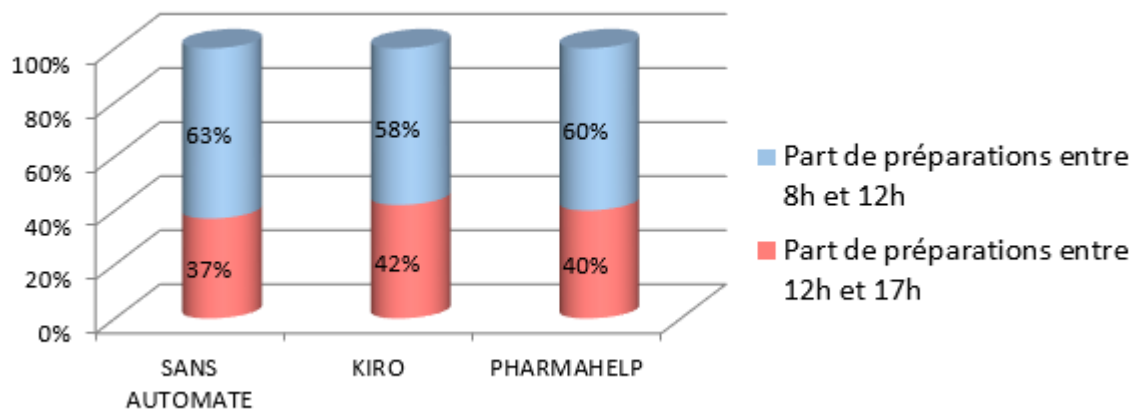
➤ Répartition des préparations dans la journée (matin et après-midi) :

La figure 58 montre pour les 5 jours de la semaine la répartition des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi sans et avec automate.



**Figure 58 :** Répartition des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi, pour les 5 jours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

Soit en moyenne :

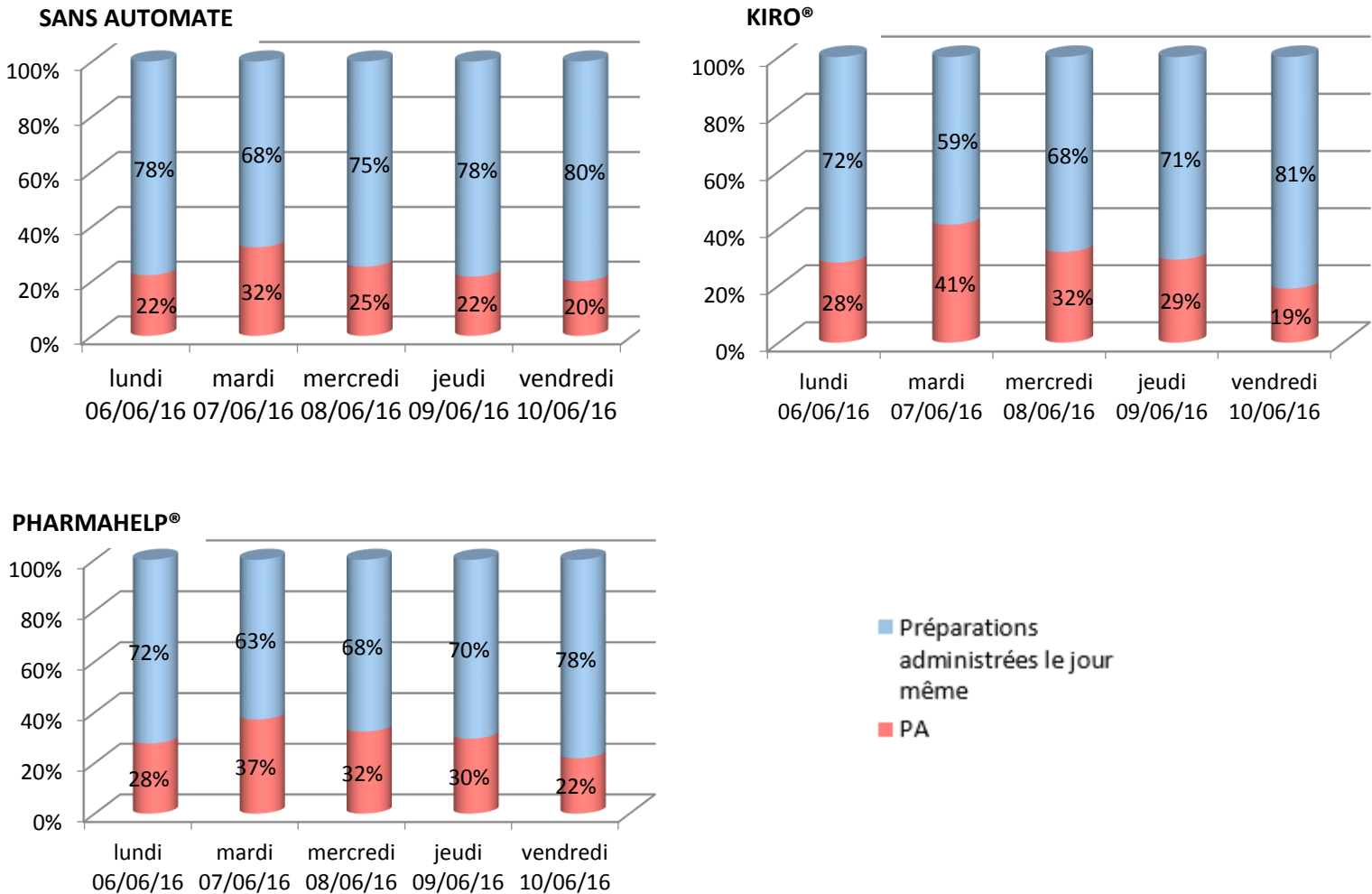


**Figure 59** : Répartition moyenne des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi, au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »



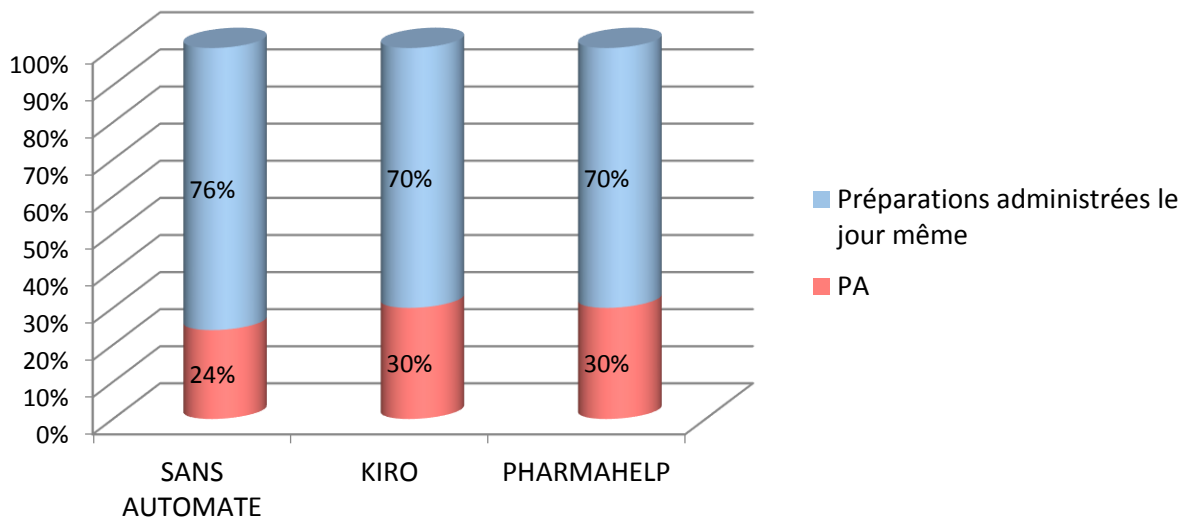
➤ Volume de préparations anticipées :

La figure 60 montre la part des préparations anticipées dans la production au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC », avec et sans automate.



**Figure 60 :** Part des préparations anticipées dans la production, avec et sans automate, au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

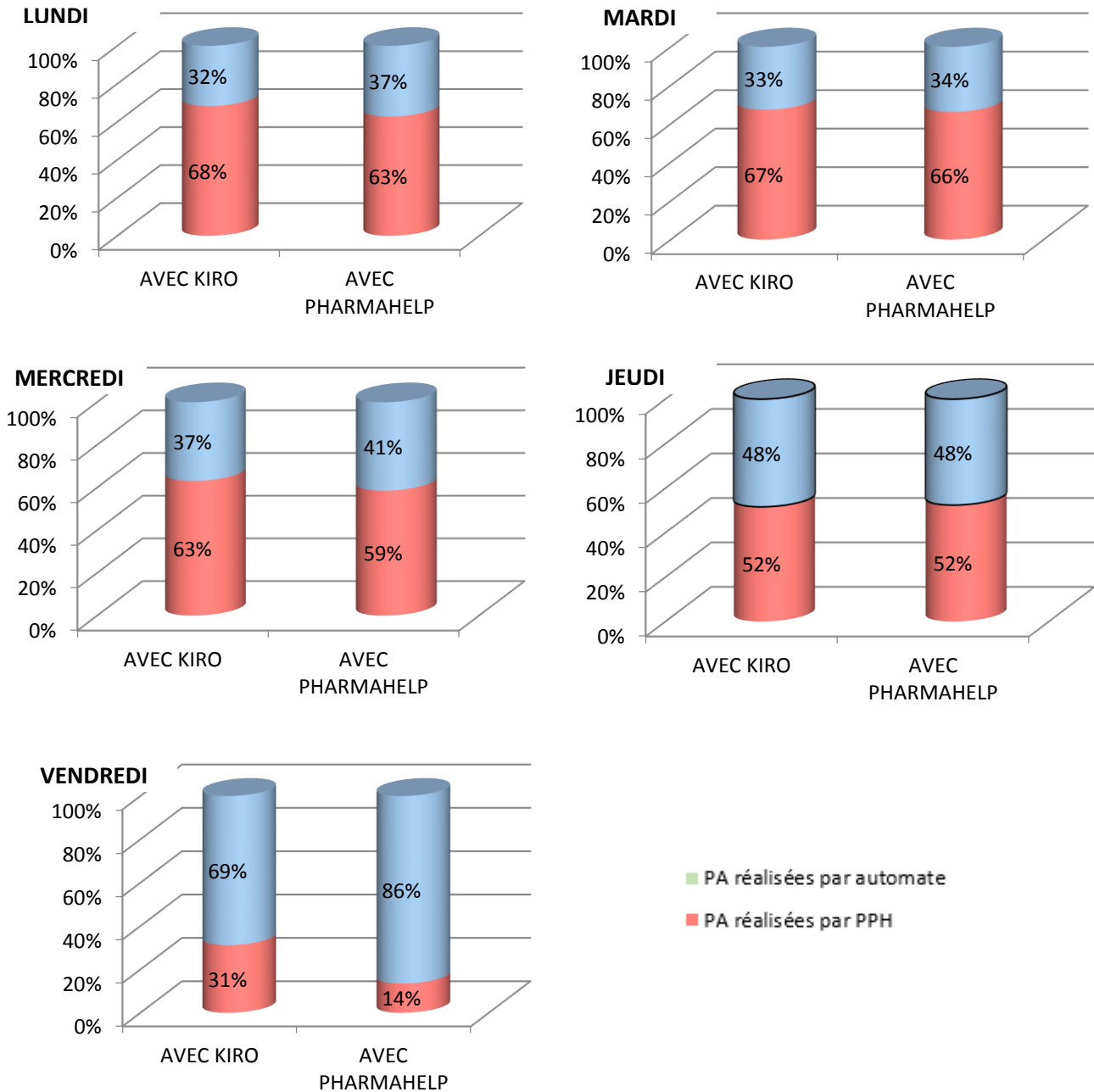
Soit en moyenne :



**Figure 61** : Part moyenne des préparations anticipées dans la production au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

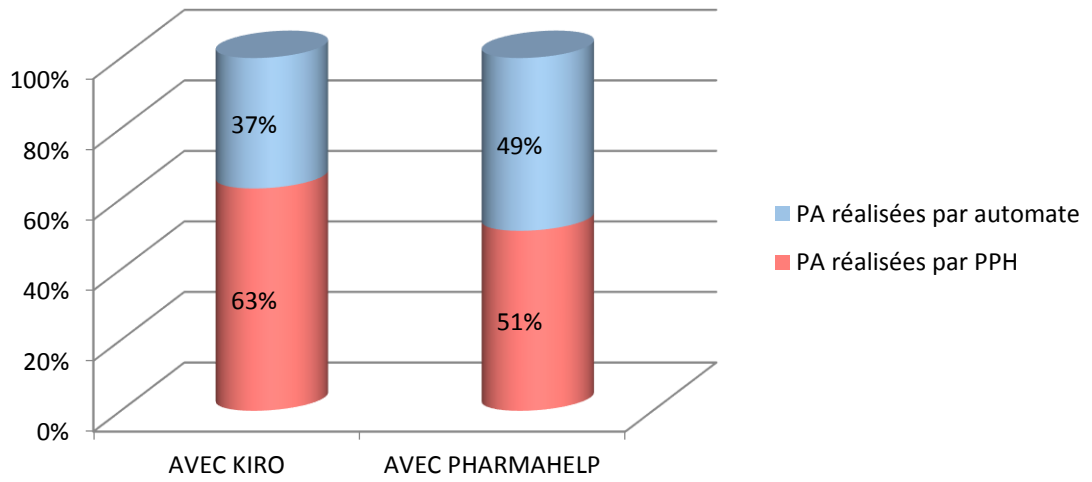
➤ Répartition des préparations anticipées entre les PPH et l'automate

La figure 62 montre pour les 5 jours de la semaine la répartition des préparations anticipées entre PPH et automate suivant Kiro® ou PharmaHelp®.



**Figure 62 :** Répartition des préparations anticipées entre PPH et automate pour les 5 jours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

Soit en moyenne :



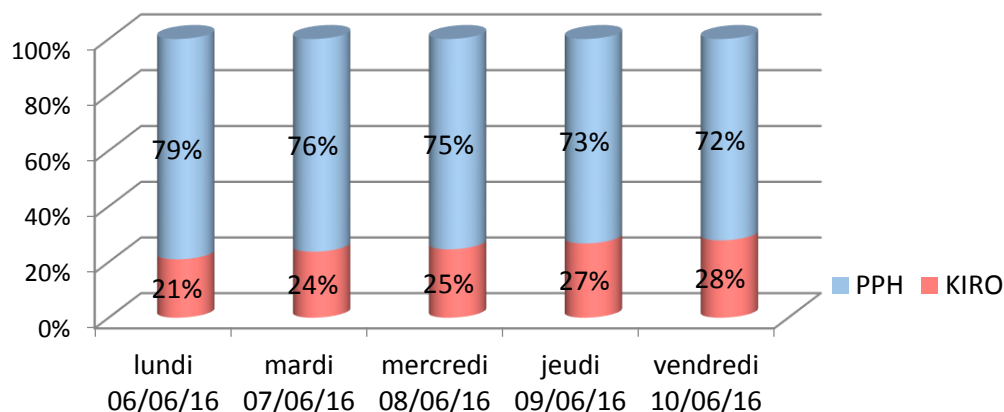
**Figure 63** : Répartition moyenne des préparations anticipées entre PPH et automate au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

## IV – 6.2. Semaine type « Fusion des UCPC Timone et Nord »

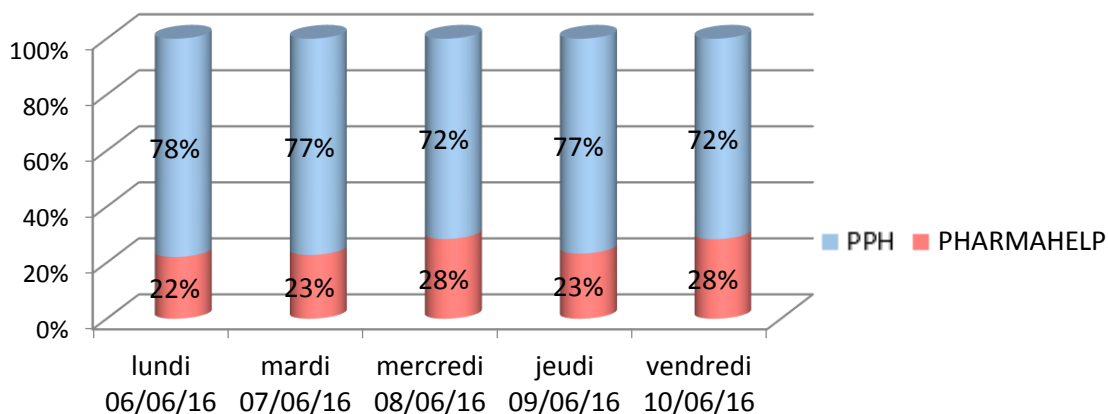
### a) Impacts quantitatifs sur le flux de production

#### ➤ Part des préparations fabriquées par l'automate :

Les figures 47 et 48 montrent la répartition des préparations journalières entre les PPH et les automates (Kiro® ou PharmaHelp®) au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».



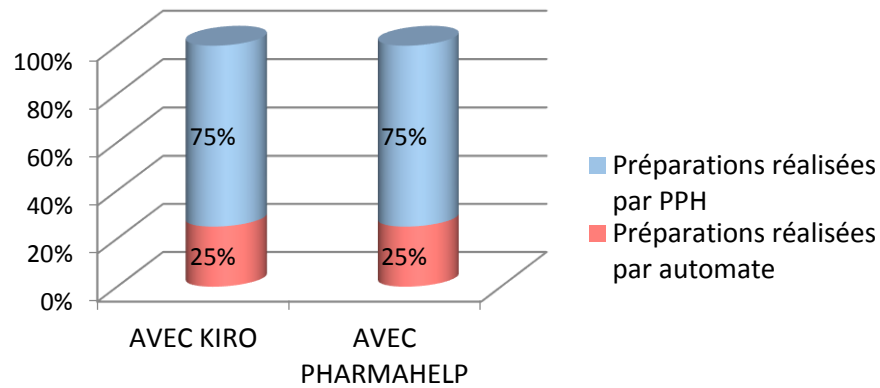
**Figure 47 :** Répartition des préparations journalières entre les PPH et l'automate Kiro® au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »



**Figure 48 :** Répartition des préparations journalières entre les PPH et l'automate PharmaHelp® au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

Au total, sur la semaine type « Fusion des 2 UCPC », un quart de la production peut être prise en charge par Kiro® et par PharmaHelp® (Figure 49).

Par ailleurs, de manière globale, plus de préparations sont réalisées avec un automate en fin de semaine, le jeudi et le vendredi, au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».



**Figure 49 :** Répartition moyenne des préparations entre les PPH et les automates au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

➤ Pourcentage de préparations manuelles réalisables en plus pour le lendemain

En conditions réelles, nous avons regardé chaque jour :

- Le nombre de préparations manuelles réalisables en plus par les PPH grâce à l'ajout d'un automate en tenant compte de la chronologie des « OK Chimio » réellement donnés (*gain observé*)
- Le nombre de préparations manuelles réalisables en plus par les PPH grâce à l'ajout d'un automate sans tenir compte de la chronologie des « OK Chimio » (*gain théorique*)

Les tableaux 12 et 13 explicitent ces données :

	<b>Lundi 06/06/16</b>	<b>Mardi 07/06/16</b>	<b>Mercredi 08/06/16</b>	<b>Jeudi 09/06/16</b>	<b>Vendredi 10/06/16</b>
<b>Kiro® (observé)</b>	5%	9%	5%	10%	Non concerné car WE
<b>Kiro® (théorique)</b>	5%	14%	20%	15%	Non concerné car WE
<b>PharmaHelp® (observé)</b>	5%	9%	5%	11%	Non concerné car WE
<b>PharmaHelp® (théorique)</b>	5%	14%	22%	12%	Non concerné car WE

**Tableau 12 :** Gains observé et théorique (en %) en préparations manuelles chaque jour ouvré de la « semaine type « Fusion des 2 UCPC » si implantation d'un automate de préparations

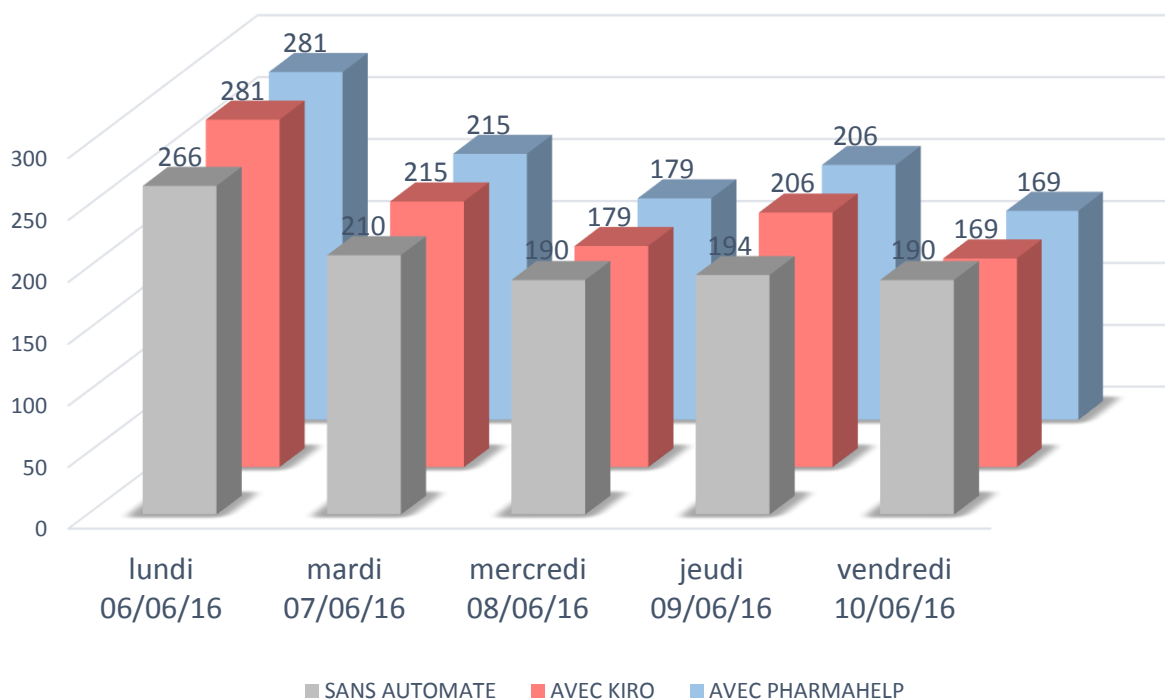
	<b>Kiro®</b>	<b>PharmaHelp®</b>
<b>Gain moyen de préparations manuelles (en%) observé</b>	8%	8%
<b>Gain moyen de préparations manuelles (en %) théorique</b>	13,5%	13%

**Tableau 13 :** Gains moyens, réel et théorique, (en %) de préparations manuelles au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC » si implantation d'un automate de préparations

Le gain en préparations manuelles est le même pour les deux automates mais reste sous exploité par manque de « OK Chimio » pour les PA pendant les heures ouvrées.

➤ Répartition journalière du nombre de préparations réalisées au cours de semaine  
« type » fusion des 2 UCPC :

Une répartition différente des 1050 préparations fabriquées au cours de la semaine se dessine grâce au gain de PA pouvant être réellement réalisées en plus chaque jour en cas d'implantation d'un automate.



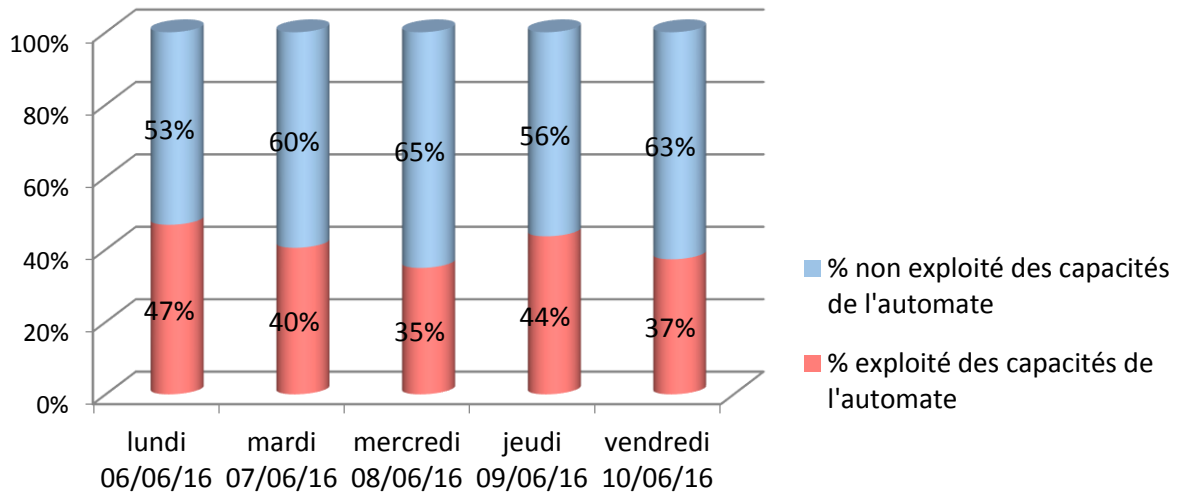
**Figure 50 :** Répartition, actuelle et si implantation d'un automate de préparations, du nombre de préparations fabriquées chaque jour ouvré de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

La figure 50 montre qu'en cas d'implantation du Kiro® ou du PharmaHelp®, plus de préparations peuvent être prises en charge en début de semaine, avec meilleure anticipation des préparations et par conséquent moins de préparations en fin de semaine.

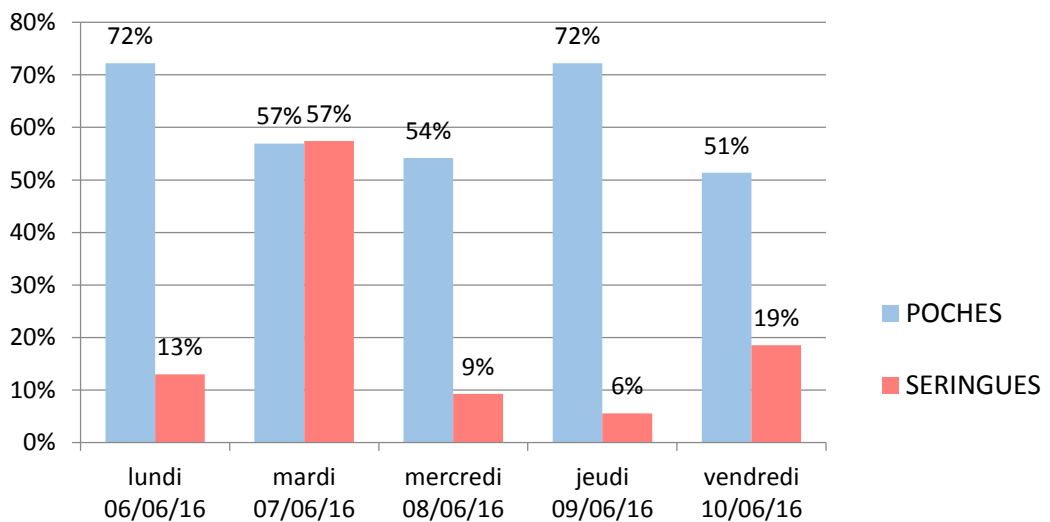


➤ Rendement de production observé de l'automate par rapport à ses capacités maximales de production

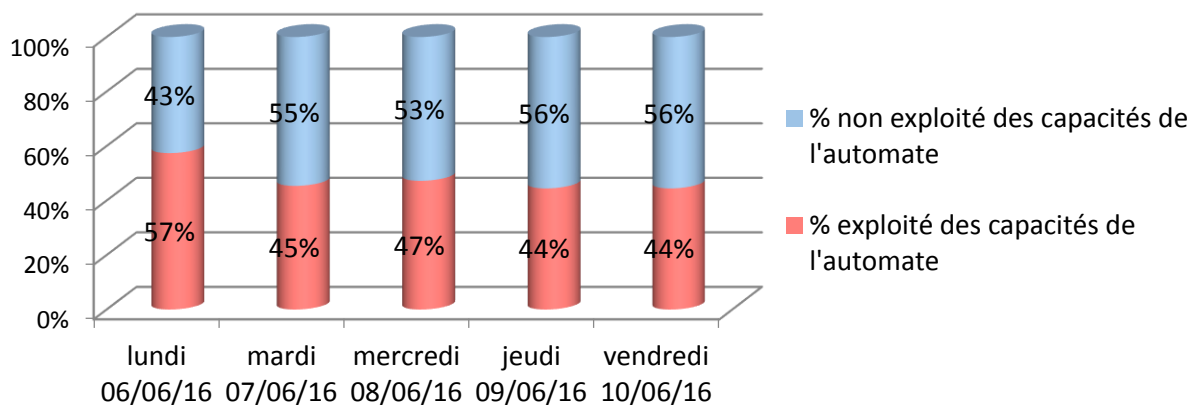
Les figures 51 à 53 montrent le rendement de production observé des deux automates par rapport à leurs capacités maximales de production chaque jour de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».



**Figure 51 :** Rendement observé de l'automate Kiro® par rapport à son rendement maximal de production chaque jour de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

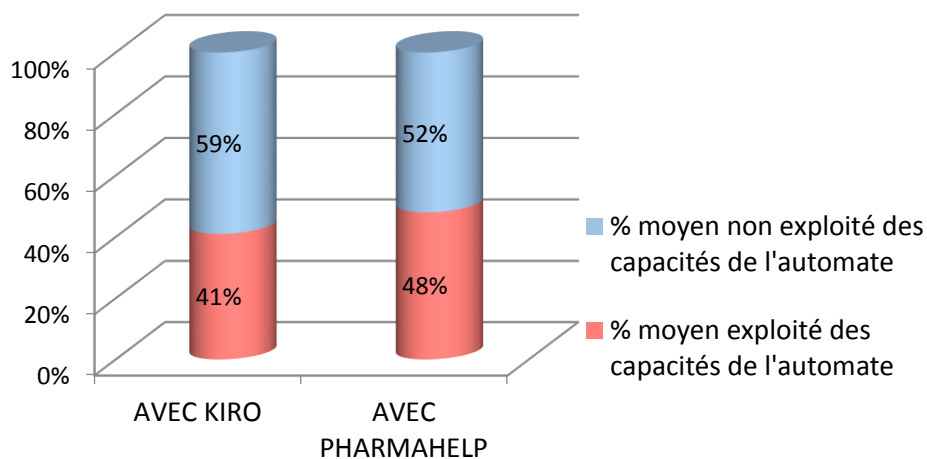


**Figure 52 :** Rendement observé en poches et en seringues de l'automate Kiro® par rapport à ses capacités maximales de production chaque jour de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »



**Figure 53 :** Rendement observé de l'automate PharmaHelp® par rapport à son rendement maximal de production chaque jour de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

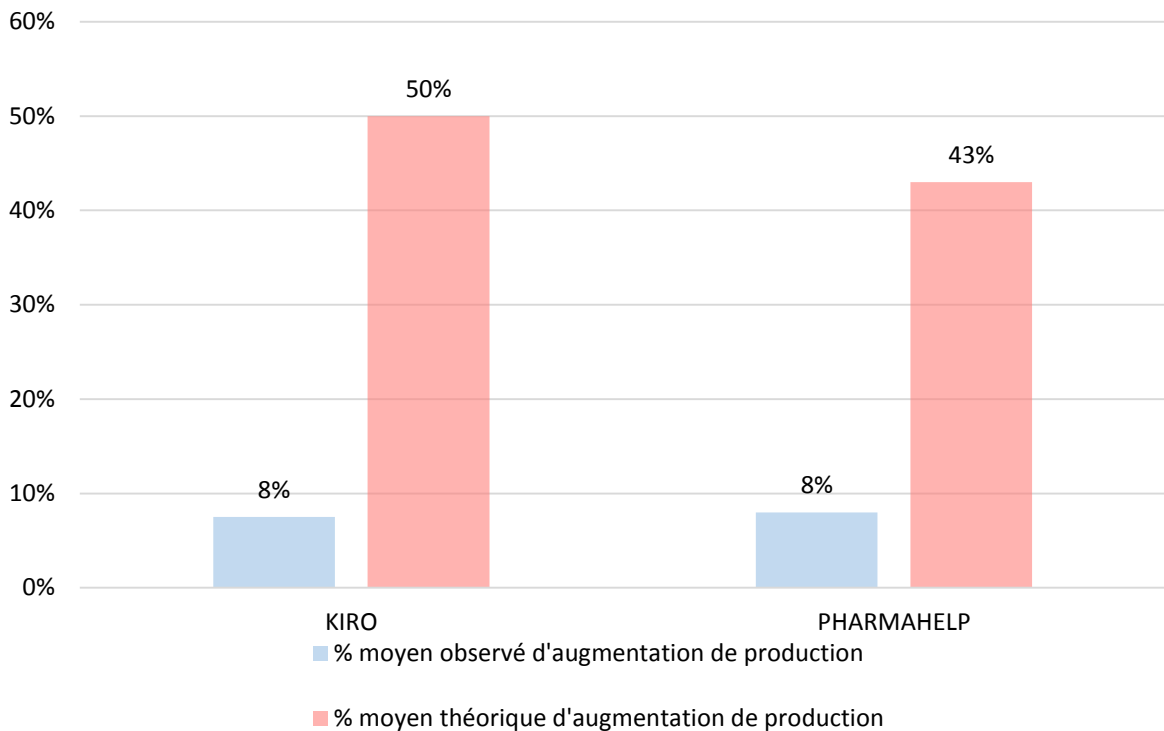
Au total, le rendement de production est inférieur à 50% pour les deux automates, mais meilleur avec le PharmaHelp®. Par ailleurs, il existe une sous exploitation des capacités de production des seringues avec le Kiro®.



**Figure 54 :** Rendement de production moyen observé des automatons Kiro® et PharmaHelp® par rapport à leurs capacités maximales de production au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

➤ Gain moyen en productivité observé et théorique :

Pour obtenir le résultat théorique, nous avons réalisé la somme des préparations réalisables manuellement en plus chaque jour (sans tenir compte des heures de « OK chimio ») et des préparations réalisables en plus si l'ensemble des cycles des deux automates sont pleins.



**Figure 55 :** Gain moyen observé et théorique de production avec un automate au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

➤ Augmentation de production maximale envisageable :

- Observée :

En 2016, 56 884 préparations auraient été fabriquées en cas de fusion des 2 UCPC.

Compte tenu des 8% d'augmentation de productivité envisageable observée avec Kiro® et PharmaHelp®, un total de 61 435 préparations pourraient être fabriquées. Si l'on considère comme rythme de croissance une moyenne pondérée des deux rythmes de croissance entre 2015 et 2016 sur chaque UCPC, et sachant que les préparations de la Timone représente 80% de la production en cas de fusion des 2 UCPC et celles de Nord 20%, nous obtenons une moyenne de 5,4% pour les futures années, alors les deux automates n'« absorberont » aucune augmentation d'activité en plus.

- Théorique :

En 2016, 56 884 préparations auraient été fabriquées en cas de fusion des 2 UCPC

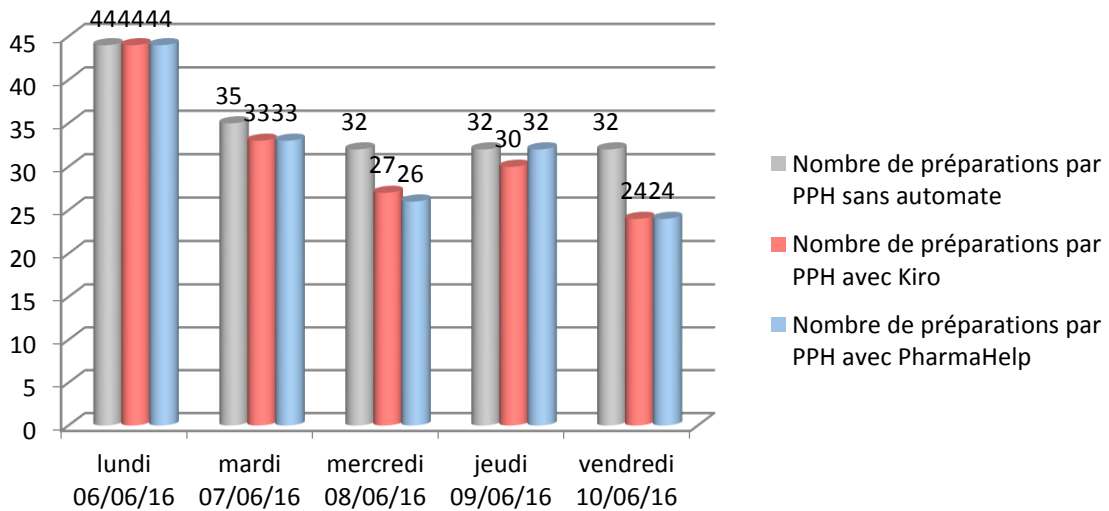
Compte tenu des 50% d'augmentation de productivité envisageable théoriquement avec Kiro®, un total de 113 768 préparations pourrait être fabriquées. Si l'on considère le même rythme de croissance estimé à 5,4% pour les futures années, alors l'automate « absorbera » l'augmentation d'activité jusqu'en 2054.

Compte tenu des 43% d'augmentation de productivité envisageable théoriquement avec PharmaHelp®, un total de 81 344 préparations pourrait être fabriquées. Si l'on considère le même rythme de croissance estimé à 5,4% pour les futures années, alors l'automate « absorbera » l'augmentation d'activité jusqu'en 2043.

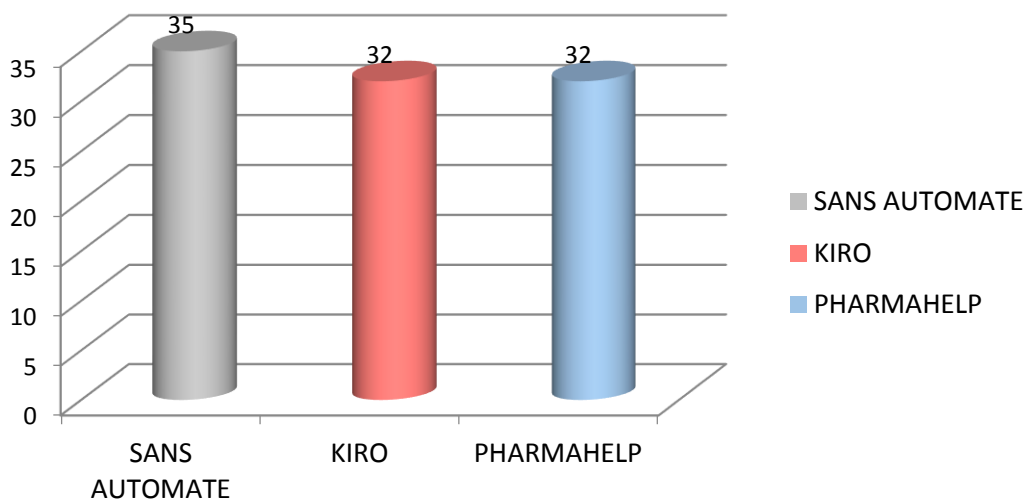
## b) Impacts qualitatifs sur le flux de production

### ➤ Nombre de préparations fabriquées par PPH

Les figures 56 et 57 montrent le nombre moyen de préparations par PPH au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC » en situation actuelle ou avec automate.



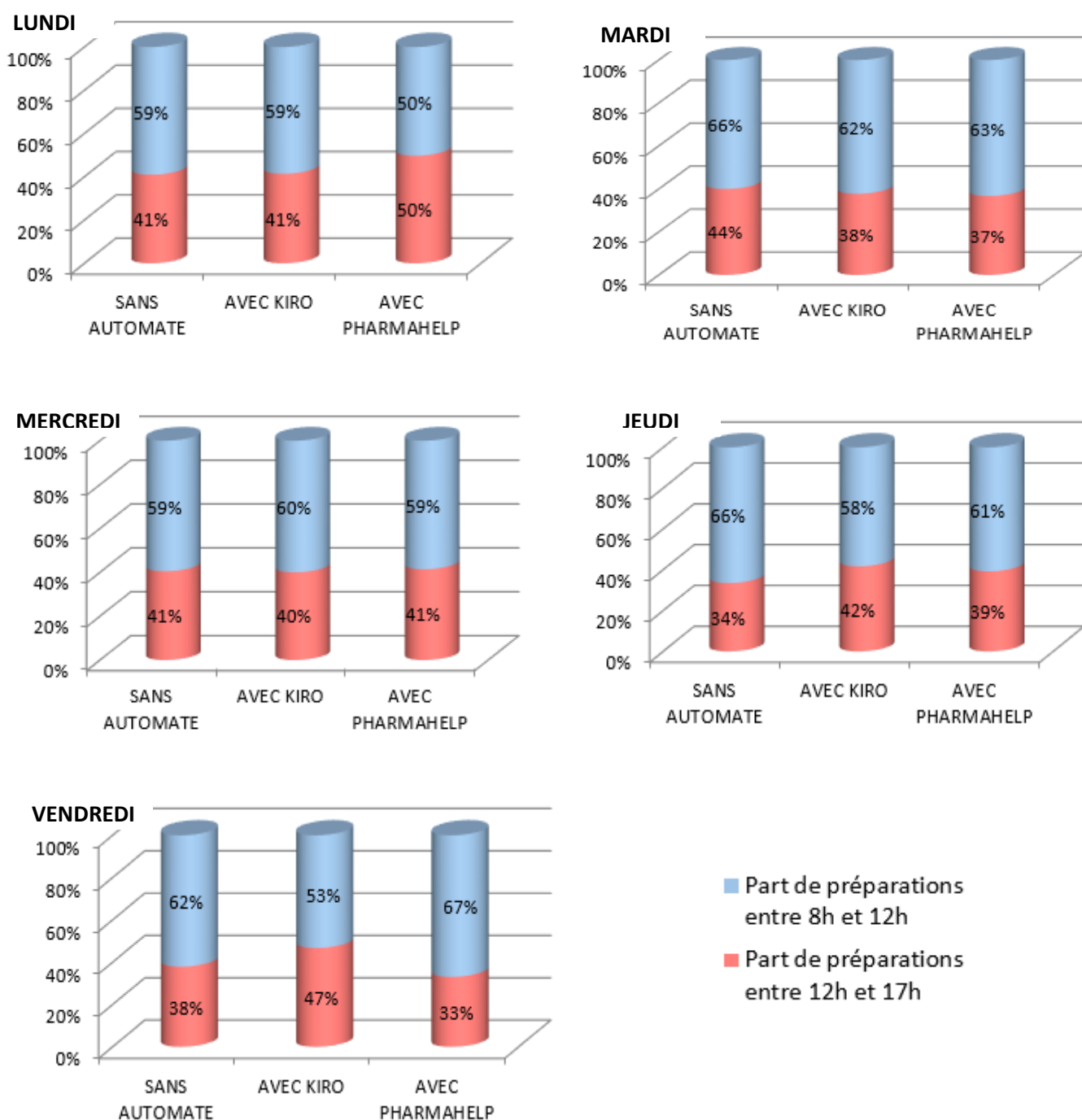
**Figure 56** : Nombre de préparations réalisées par PPH chaque jour ouvré au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC » avec ou sans automate



**Figure 57** : Nombre moyen de préparations par PPH au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

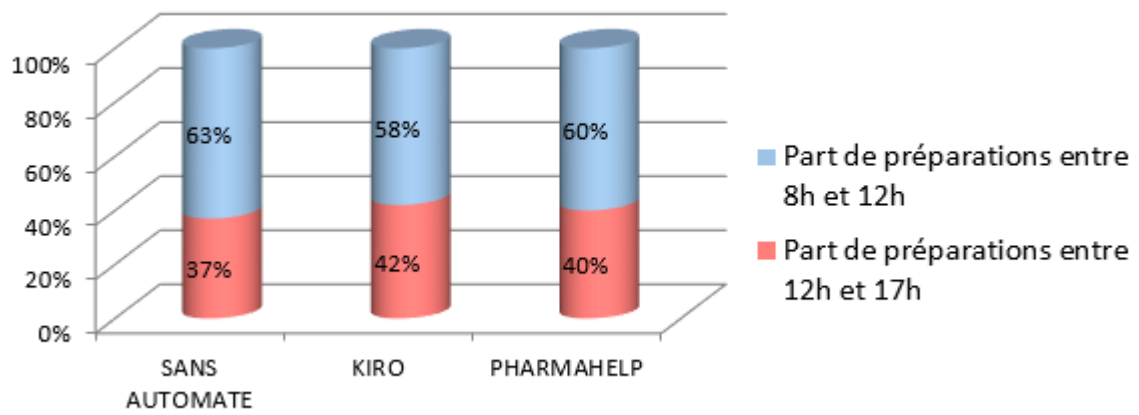
➤ Répartition des préparations dans la journée (matin et après-midi) :

La figure 58 montre pour les 5 jours de la semaine la répartition des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi sans et avec automate.



**Figure 58 :** Répartition des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi, pour les 5 jours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

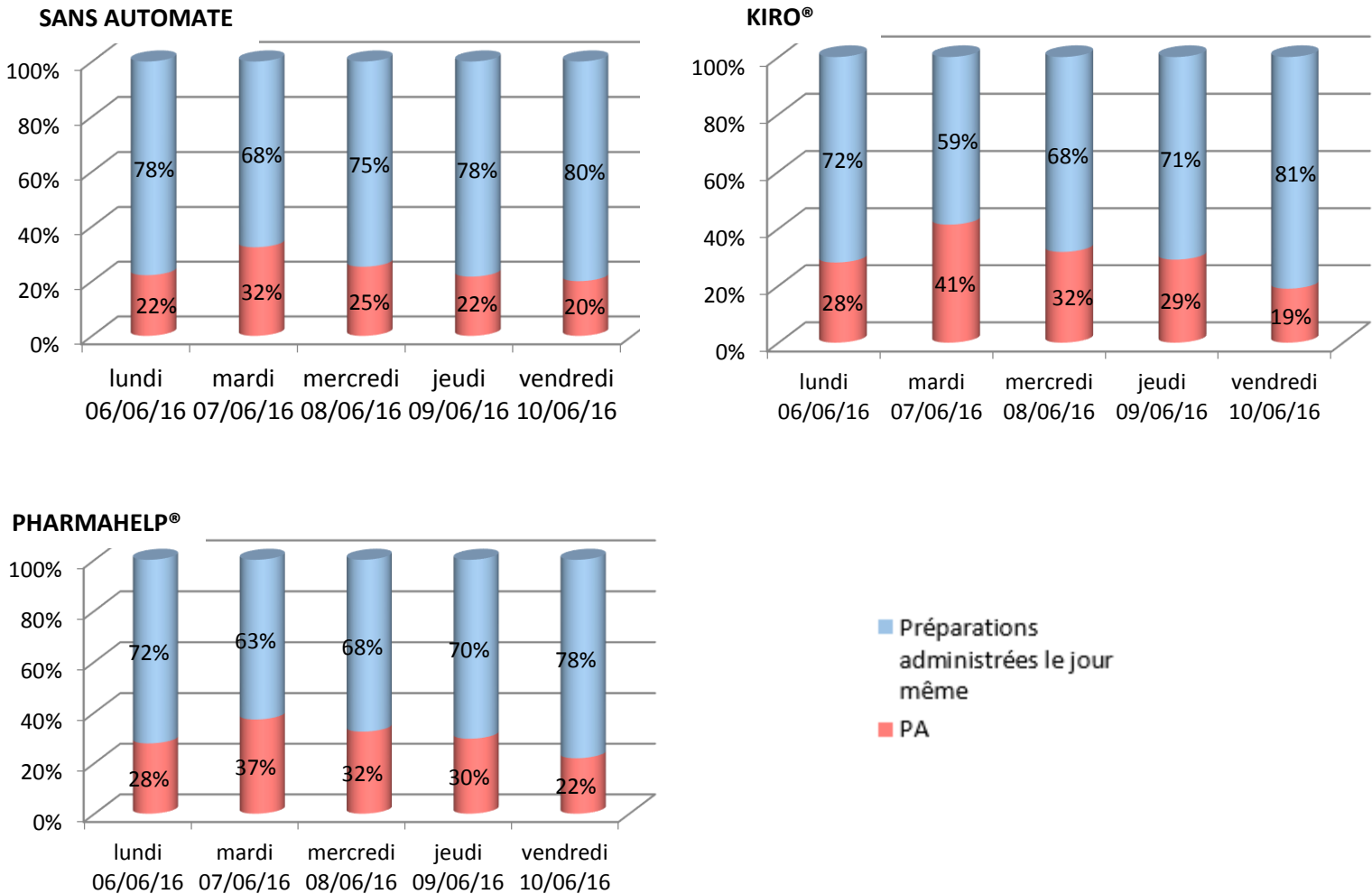
Soit en moyenne :



**Figure 59** : Répartition moyenne des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi, au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

➤ Volume de préparations anticipées :

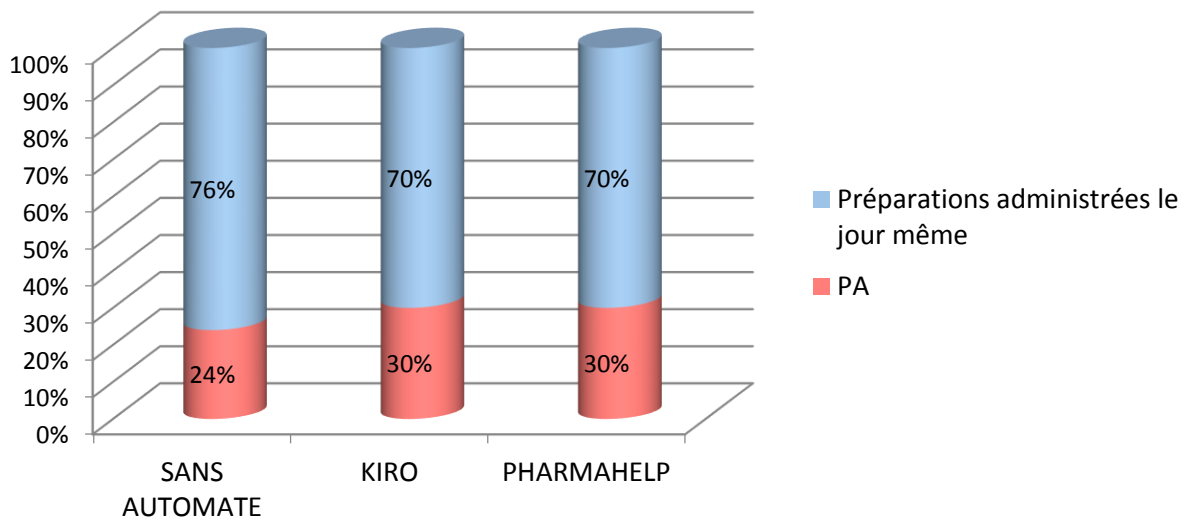
La figure 60 montre la part des préparations anticipées dans la production au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC », avec et sans automate.



**Figure 60 :** Part des préparations anticipées dans la production, avec et sans automate, au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »



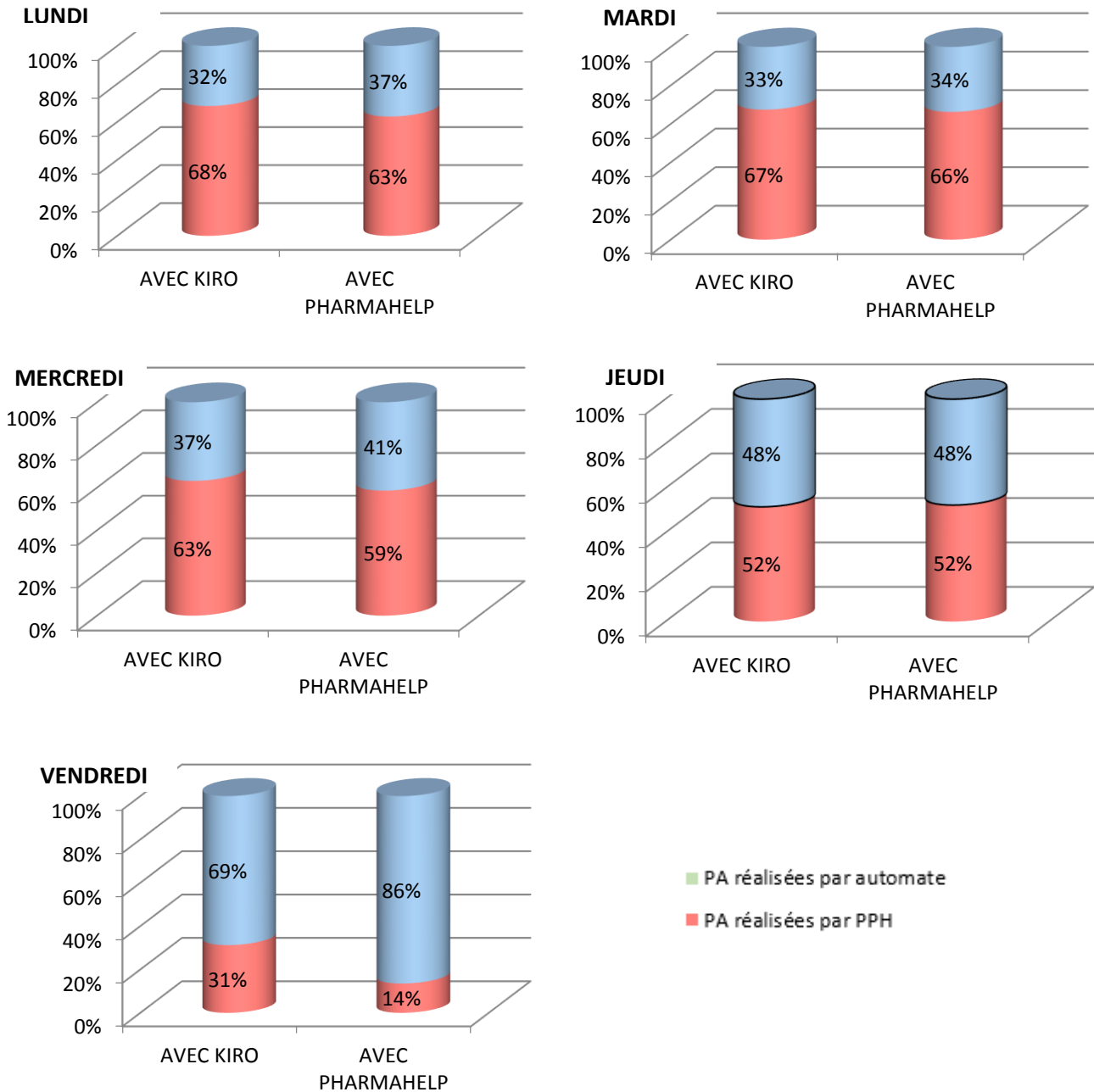
Soit en moyenne :



**Figure 61** : Part moyenne des préparations anticipées dans la production au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

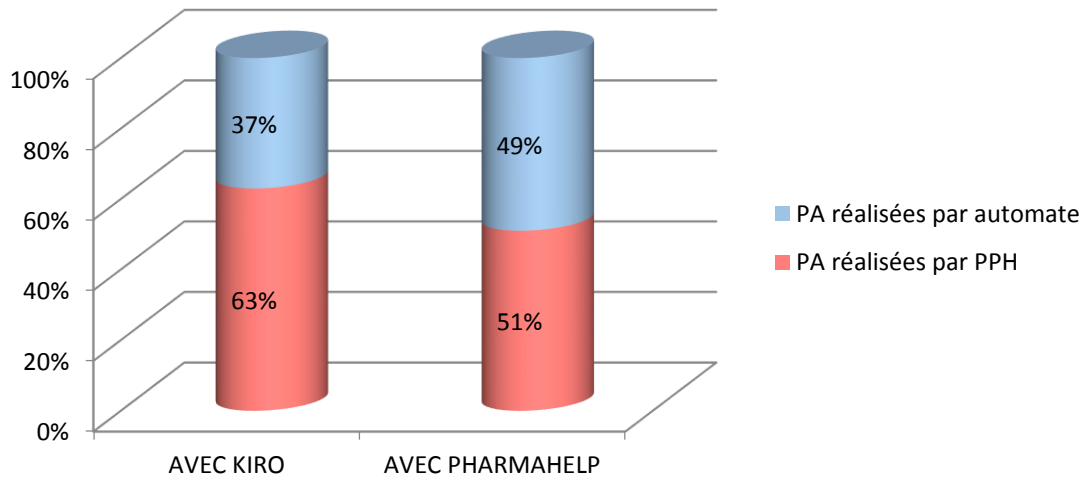
➤ Répartition des préparations anticipées entre les PPH et l'automate

La figure 62 montre pour les 5 jours de la semaine la répartition des préparations anticipées entre PPH et automate suivant Kiro® ou PharmaHelp®.



**Figure 62 :** Répartition des préparations anticipées entre PPH et automate pour les 5 jours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

Soit en moyenne :



**Figure 63** : Répartition moyenne des préparations anticipées entre PPH et automate au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

#### **IV – 7. Mise en place d'un automate de préparations en « stress test »**

Contrairement aux résultats obtenus avec les semaines « types », dans ces « stress tests », nous n'avons pas pris en considération les préparations réalisables en plus pour le lendemain selon les heures de « OK Chimio » du jour suivant.

Les modélisations sur les journées les plus intenses ont comme intérêt de voir si, en conditions plus critiques, l'automate permet toujours d'absorber la production du jour, et la répartition quantitative et qualitative qui en découle.

Contrairement aux deux semaines « types », les résultats n'ont pas été « *poolés* » pour obtenir des répartitions moyennes car il s'agit de journées totalement indépendantes.

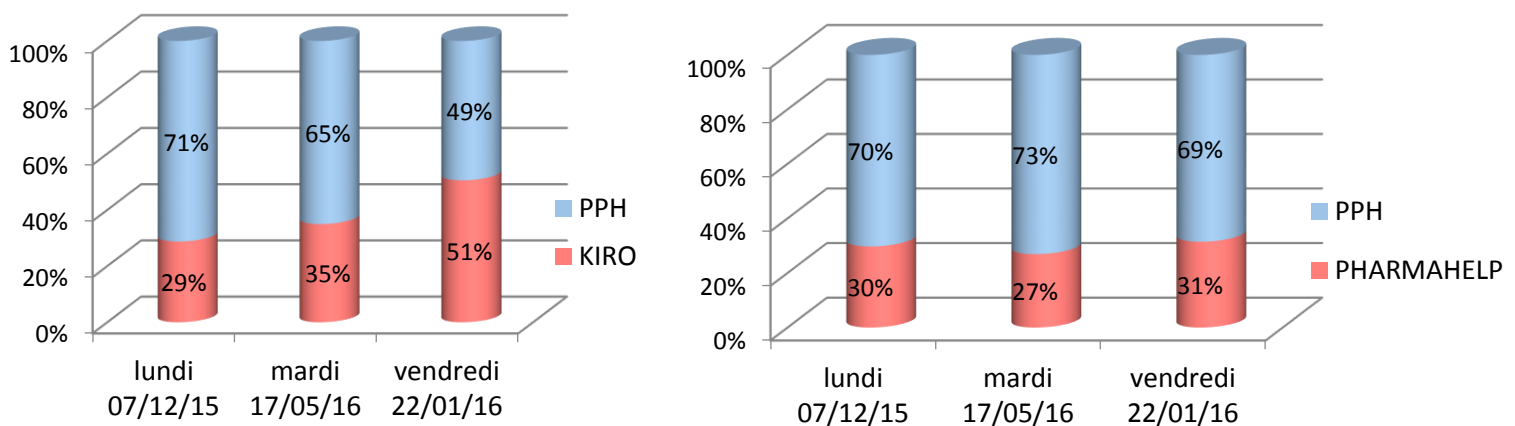
## IV – 7.1. Journées de production les plus intenses au sein de l'UCPC

### Timone

#### a) Impacts quantitatifs sur le flux de production

##### ➤ Part des préparations fabriquées par l'automate :

La figure 64 montre la répartition des préparations journalières entre les PPH et les automates (Kiro® ou PharmaHelp®) au cours des trois journées de production les plus intenses à la Timone.



**Figure 64 :** Répartition des préparations journalières entre les PPH et l'automate, soit Kiro® soit PharmaHelp® au cours des 3 journées les plus intenses à la Timone

Au total, sur les 3 journées les plus intenses à la Timone, environ un tiers de la production est prise en charge chaque jour par les automates, sauf le vendredi, journée lors de laquelle le Kiro® prend en charge plus de la moitié de la production.

➤ Pourcentage théorique de préparations manuelles réalisables en plus pour le lendemain

En conditions critiques, nous avons regardé le nombre de préparations manuelles réalisables en plus par les PPH grâce à l'ajout d'un automate sans tenir compte de la chronologie des « OK Chimio » (*gain théorique*).

Le tableau 14 explicite ces données :

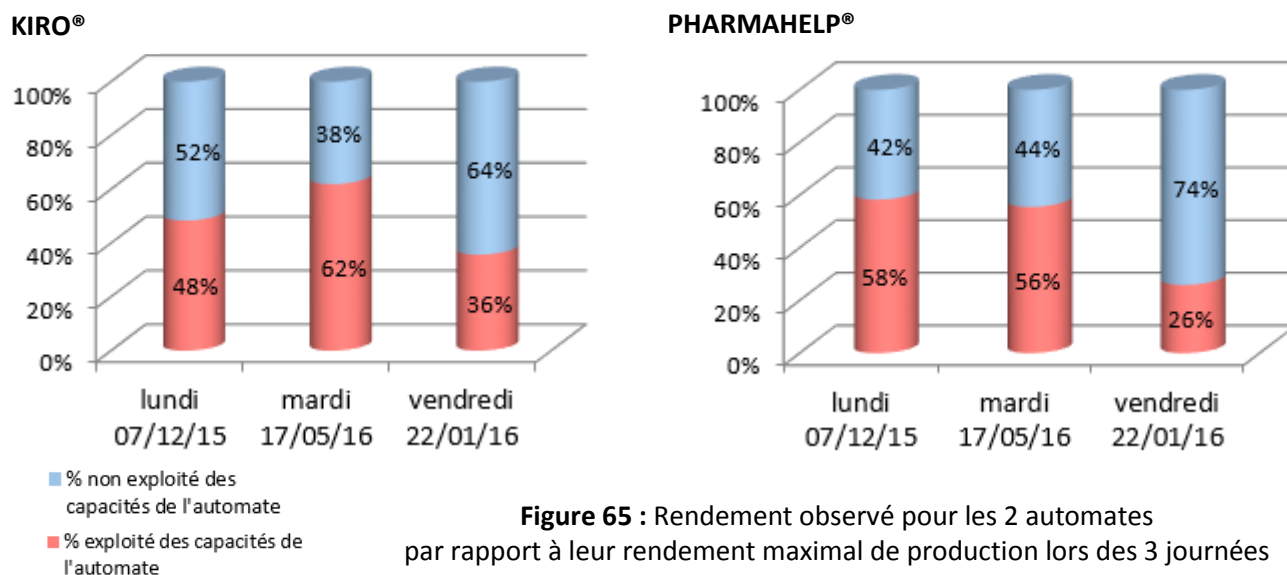
	<b>Lundi 07/12/15</b>	<b>Mardi 17/05/16</b>	<b>Vendredi 22/01/16</b>
<b>Avec Kiro®</b>	4%	11%	24%
<b>Avec PharmaHelp®</b>	4%	5%	7%

**Tableau 14** : Gain théorique (en%) en préparations manuelles sur les 3 jours ouvrés les plus intenses à la Timone si implantation d'un automate de préparations

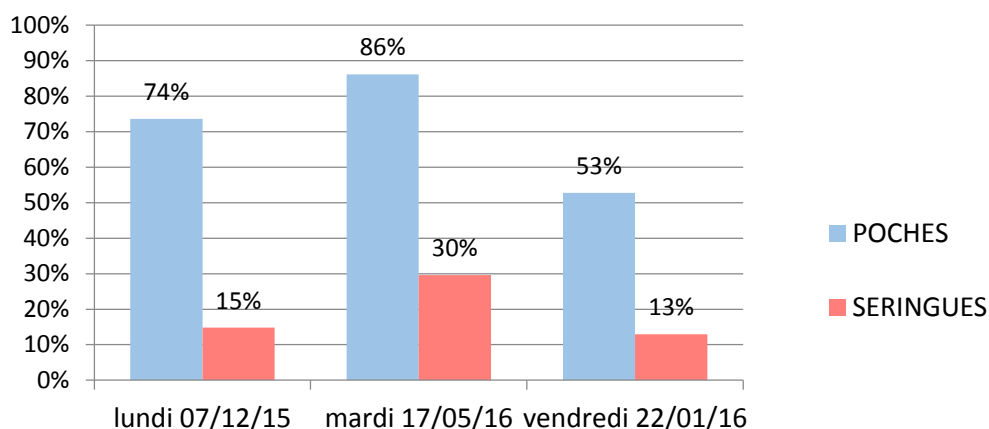
Il existe un meilleur gain en préparations manuelles avec le Kiro®, en particulier le vendredi.

➤ Rendement observé de production de l'automate par rapport à ses capacités maximales de production :

Les figures 65 et 66 montrent le rendement de production observé des deux automates par rapport à leurs capacités maximales de production au cours des 3 journées les plus intenses à la Timone.



**Figure 65 :** Rendement observé pour les 2 automates par rapport à leur rendement maximal de production lors des 3 journées les plus intenses à la Timone



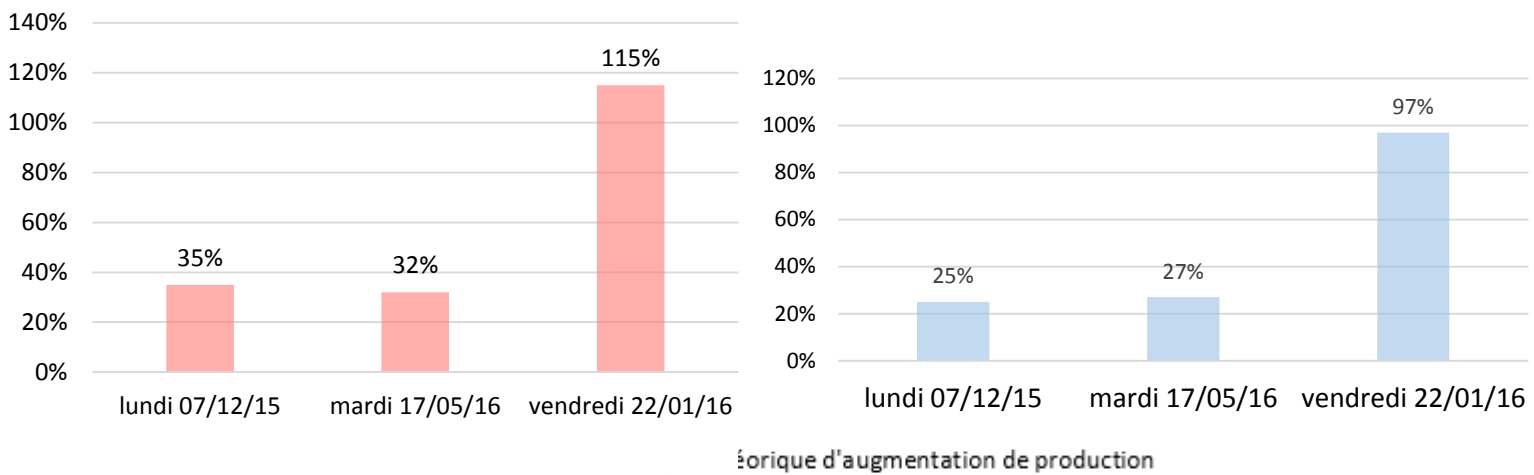
**Figure 66 :** Rendement observé en poches et en seringues de l'automate KIRO® par rapport à ses capacités maximales de production au cours des 3 journées les plus intenses à la Timone

Au total, le rendement de production est supérieur à 50% pour le lundi et le mardi avec les deux automates, sauf le lundi avec KIRO®. Le vendredi, l'automate KIRO® réalise un tiers de la production et le PharmaHelp® un quart.

Par ailleurs, il existe une sous exploitation des capacités de production des seringues avec le KIRO®.

➤ Gain en productivité théorique

Pour obtenir le résultat théorique, nous avons réalisé la somme des préparations théoriquement réalisables manuellement en plus chaque jour et des préparations réalisables en plus si les cycles des automates sont tous pleins.



**Figure 67** : Gain théorique de production avec les 2 automates (Kiro® à gauche et PharmaHelp® à droite) au cours des 3 journées les plus intenses à la Timone

Un tiers de production en plus est envisageable avec Kiro® le lundi et le mardi les plus intenses contre un quart avec PharmaHelp®.

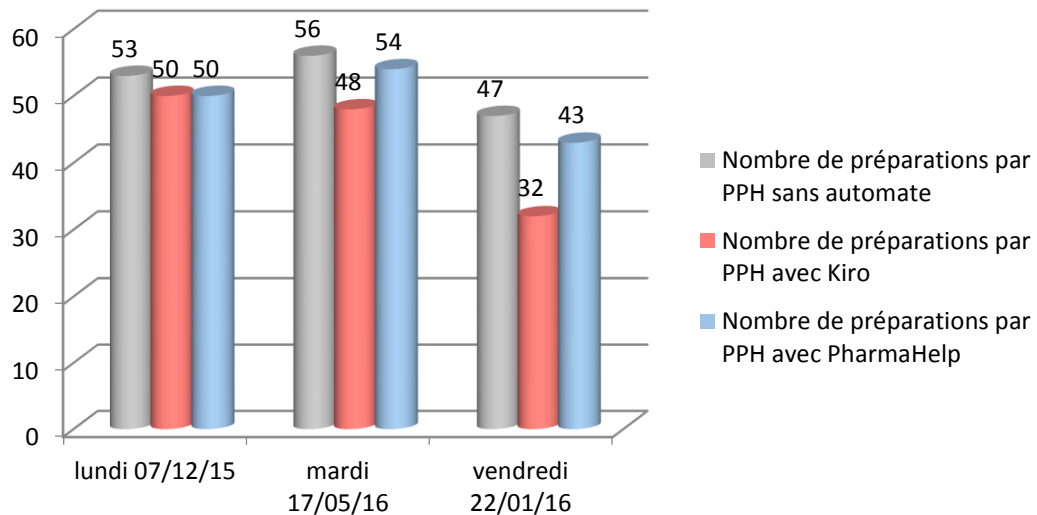
Doubler l'activité sur le vendredi le plus intense est possible avec les deux automates.



## b) Impacts qualitatifs sur le flux de production

### ➤ Nombre de préparations réalisées chaque jour par PPH

La figure 68 montre le nombre moyen de préparations par PPH lors des 3 journées les plus intenses à la Timone en situation actuelle ou avec automate.

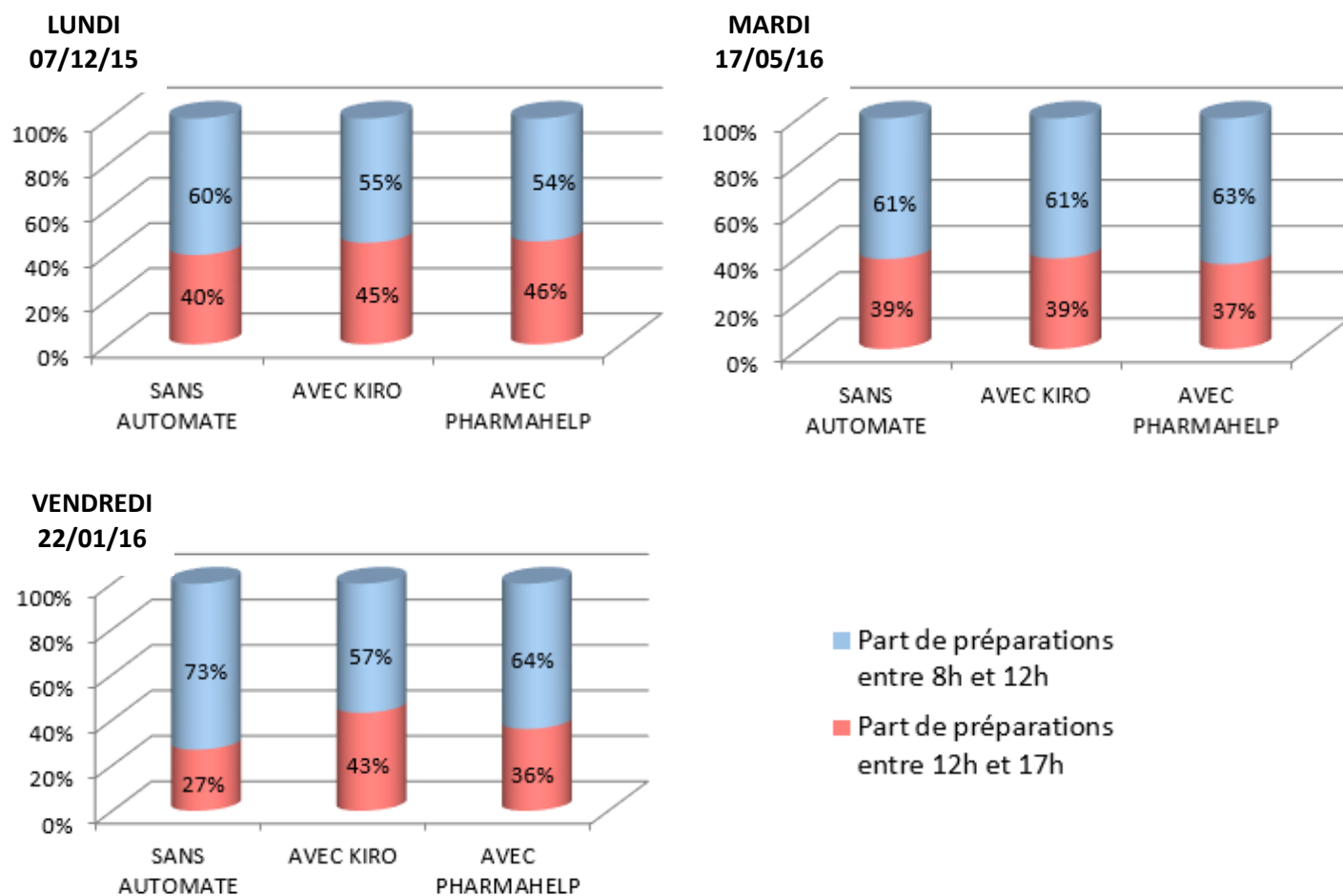


**Figure 68** : Nombre de préparations réalisées par PPH au cours des trois journées les plus intenses à la Timone avec ou sans automate

Seul Kiro® permet de diminuer le nombre de préparations par PPH, en particulier le mardi et le vendredi.

➤ Répartition des préparations dans la journée (matin et après-midi)

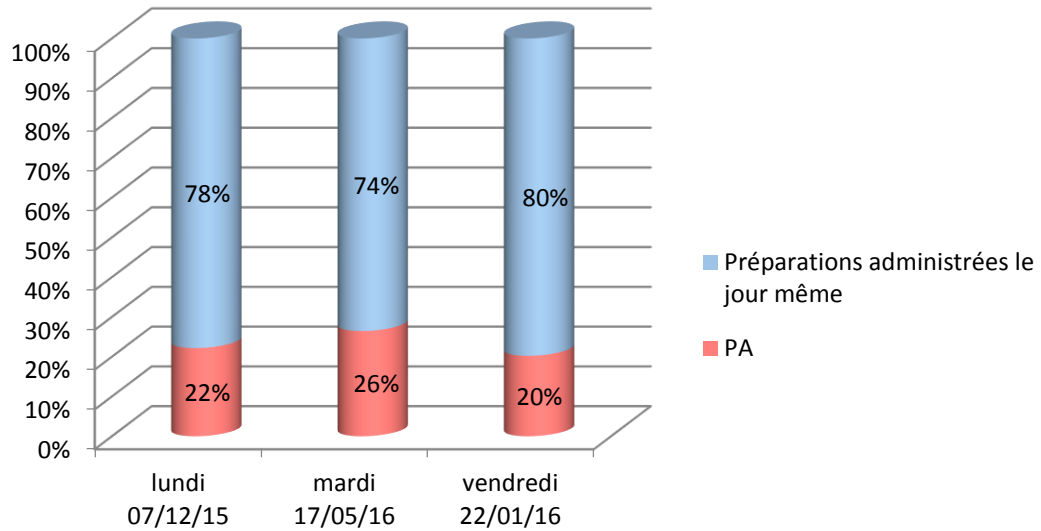
La figure 69 montre pour les 3 jours les plus intenses à la Timone la répartition des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi sans et avec automate.



**Figure 69 :** Répartition des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi, au cours des 3 jours les plus intenses à la Timone

➤ Volume de préparations anticipées

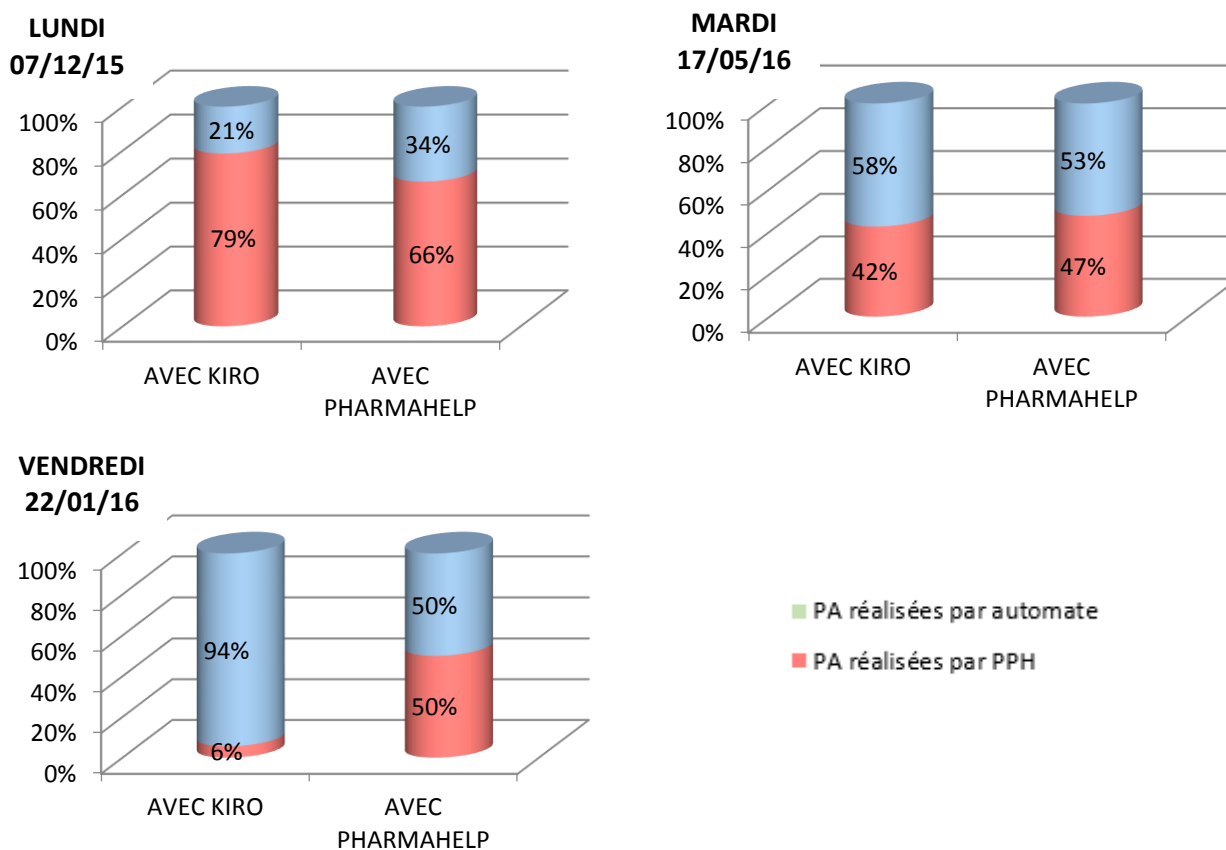
La figure 70 montre la part des préparations anticipées dans la production au cours des 3 journées les plus intenses à la Timone.



**Figure 70** : Part des préparations anticipées dans la production au cours des 3 journées les plus intenses à la Timone

➤ Répartition des préparations anticipées entre les PPH et l'automate

La figure 71 montre pour les 3 jours les plus intenses à la Timone la répartition des préparations anticipées entre PPH et automate suivant Kiro® ou PharmaHelp®.



**Figure 71 :** Répartition des préparations anticipées entre PPH et automate au cours des 3 jours les plus intenses à la Timone

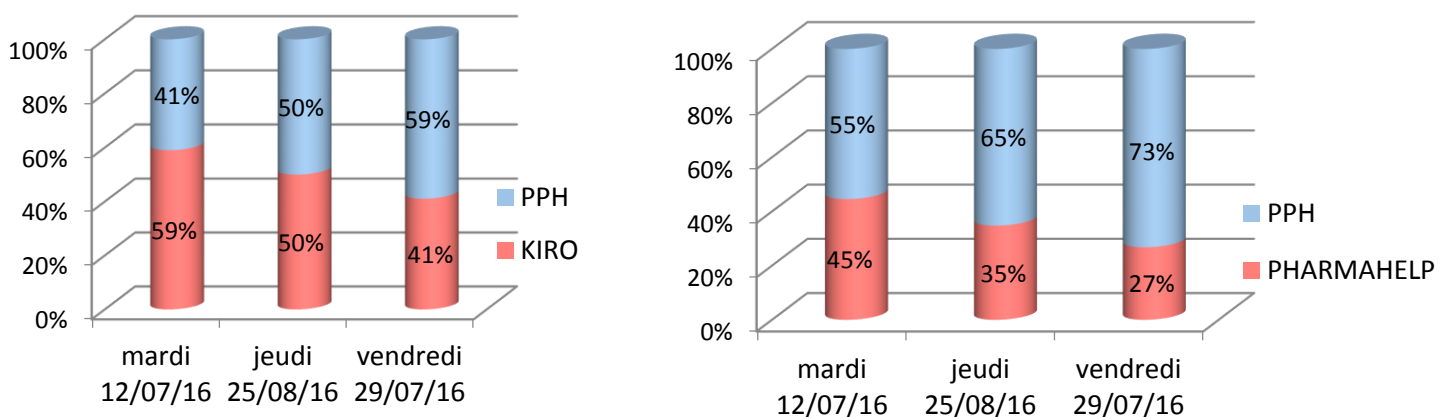
## IV – 7.2. Journées de production les plus intenses au sein de l'UCPC

### Nord

#### a) Impacts quantitatifs sur le flux de production

##### ➤ Part des préparations fabriquées par l'automate :

La figure 72 montre la répartition des préparations journalières entre les PPH et les automates (Kiro® ou PharmaHelp®) au cours des trois journées de production les plus intenses à l'hôpital Nord.



**Figure 72 :** Répartition des préparations journalières entre les PPH et l'automate, soit Kiro® soit PharmaHelp® au cours des 3 journées les plus intenses à l'hôpital Nord

Au total, sur les 3 journées les plus intenses à l'hôpital Nord, le Kiro® prend en charge une part de production supérieure ou égale à 50% le lundi et la mardi, ce qui n'est pas le cas du PharmaHelp®. Le vendredi est la journée où l'automate réalise le moins de préparations.

➤ Pourcentage théorique de préparations manuelles réalisables en plus pour le lendemain

En conditions critiques, nous avons regardé le nombre théorique de préparations manuelles réalisables en plus par le PPH grâce à l'ajout d'un automate sans tenir compte de la chronologie des « OK Chimio » (*gain théorique*).

Le tableau 15 explicite ces données :

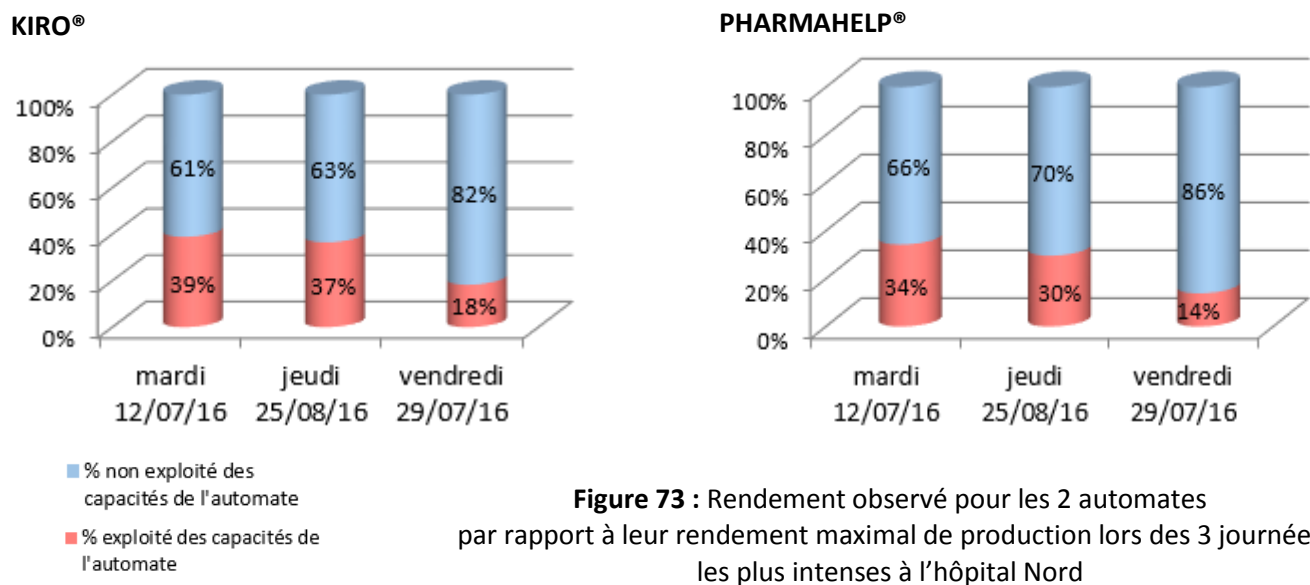
	<b>Mardi 12/07/16</b>	<b>Jeudi 25/08/16</b>	<b>Vendredi 29/07/16</b>
<b>Avec Kiro®</b>	10%	0%	0%
<b>Avec PharmaHelp®</b>	0%	0%	0%

**Tableau 15** : Gain théorique (en%) en préparations manuelles sur les 3 jours ouvrés les plus intenses à 'hôpital Nord si implantation d'un automate de préparations

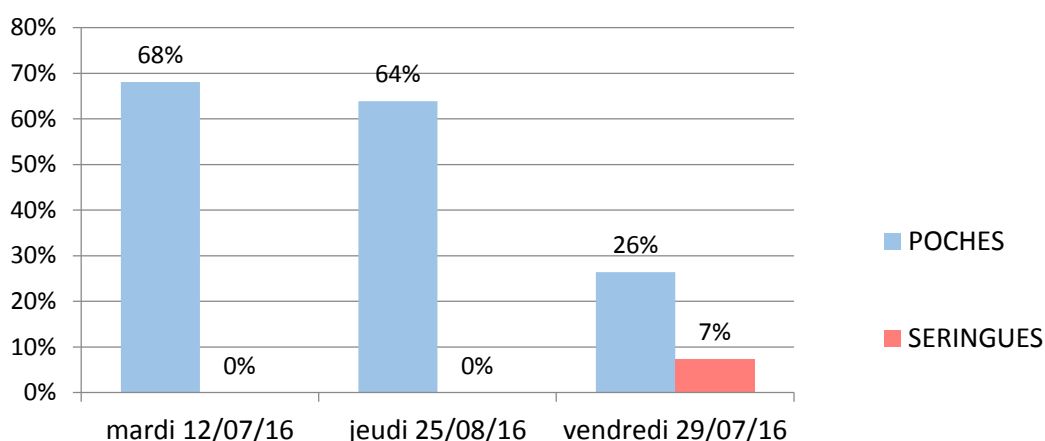
Le seul gain en préparations manuelles est observé le lundi le plus intense avec le Kiro®.

➤ Rendement observé de production de l'automate par rapport à ses capacités maximales de production

Les figures 73 et 74 montrent le rendement de production observé des deux automates par rapport à leurs capacités maximales de production au cours des 3 journées les plus intenses à l'hôpital Nord.



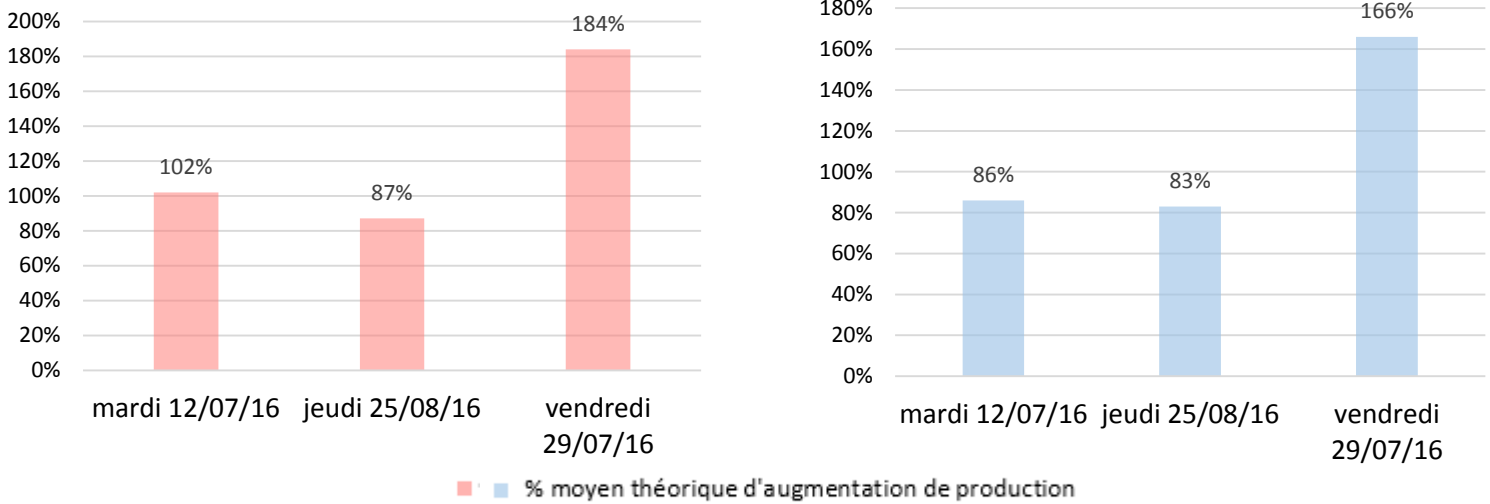
**Figure 73 :** Rendement observé pour les 2 automates par rapport à leur rendement maximal de production lors des 3 journées les plus intenses à l'hôpital Nord



**Figure 74 :** Rendement observé en poches et en seringues de l'automate KIRO® par rapport à ses capacités maximales de production au cours des 3 journées les plus intenses à l'hôpital Nord

➤ Gain en productivité théorique :

Pour obtenir le résultat théorique, nous avons réalisé la somme des préparations théoriquement réalisables manuellement en plus chaque jour et des préparations réalisables en plus si les cycles des automates sont tous pleins.



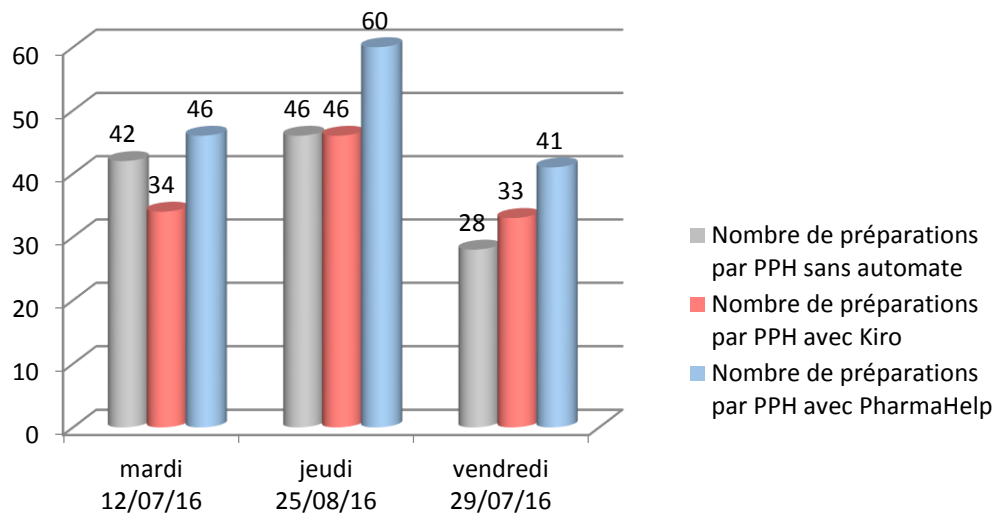
**Figure 75 :** Gain théorique de production avec les 2 automates (Kiro® à gauche et PharmaHelp® à droite) au cours des 3 journées les plus intenses à l'hôpital Nord



## b) Impacts qualitatifs sur le flux de production

### ➤ Nombre de préparations réalisées chaque jour par PPH

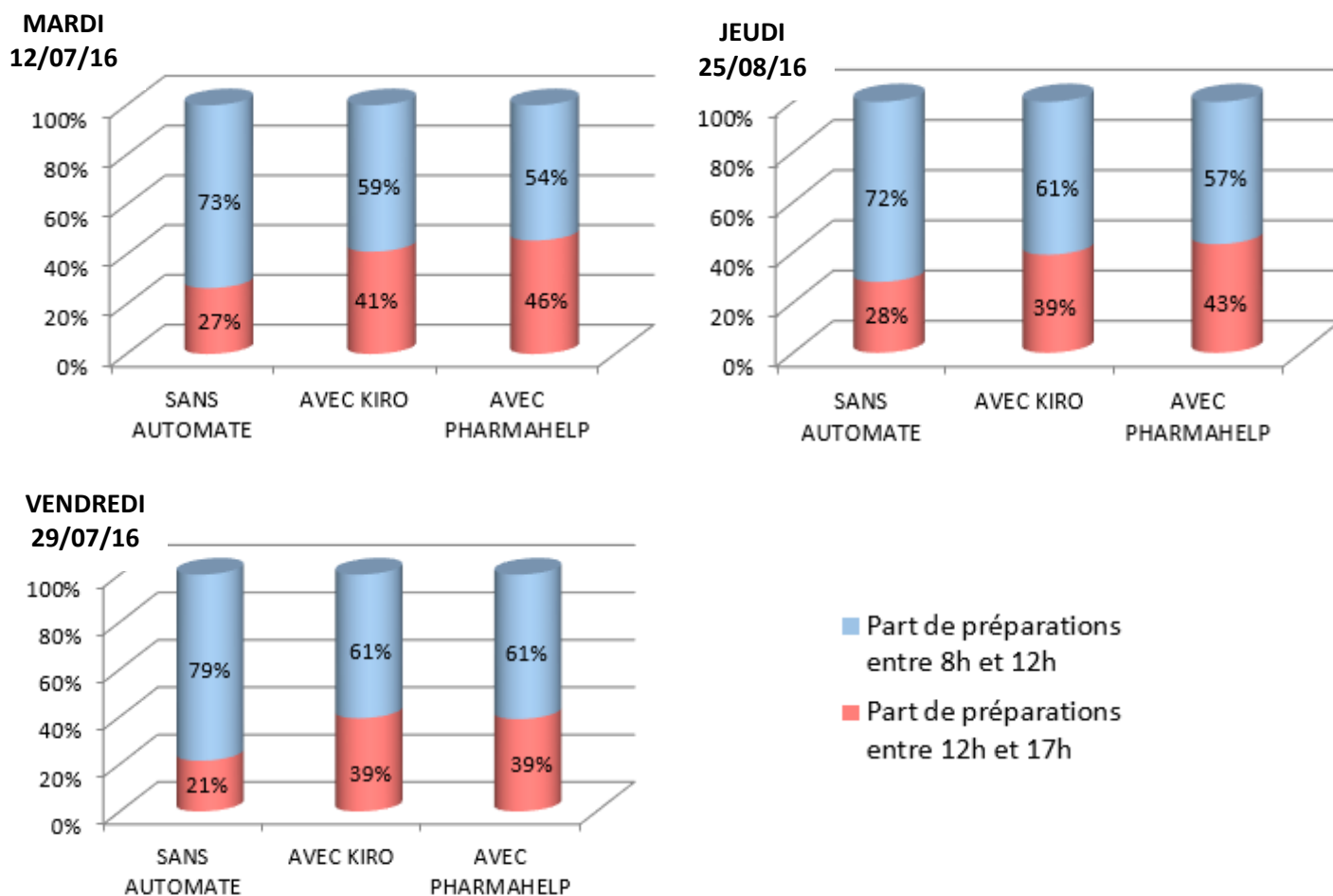
La figure 76 montre le nombre moyen de préparations par PPH lors des 3 journées les plus intenses à l'hôpital Nord en situation actuelle ou avec automate.



**Figure 76 :** Nombre de préparations réalisées par PPH au cours des trois journées les plus intenses à l'hôpital Nord avec ou sans automate

➤ Répartition des préparations dans la journée (matin et après-midi) :

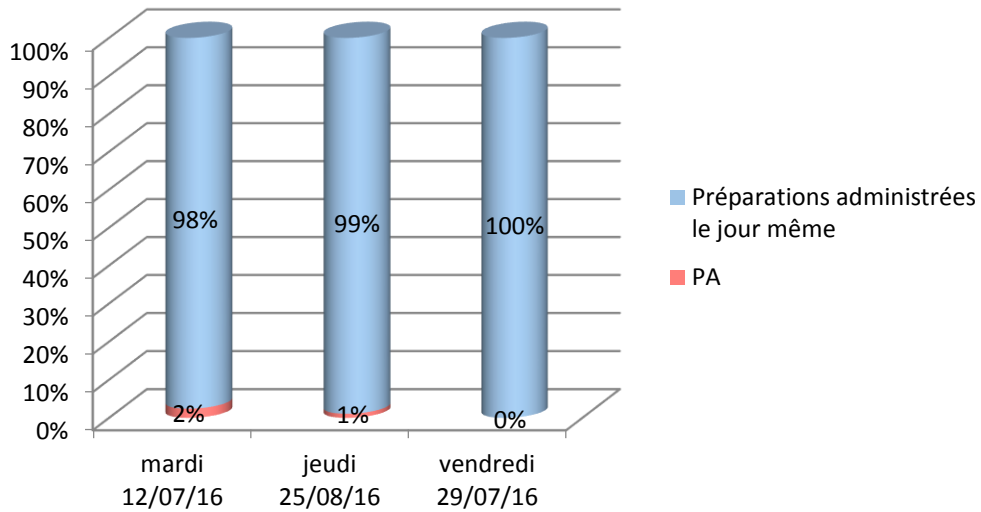
La figure 77 montre pour les 3 jours les plus intenses à l'hôpital Nord la répartition des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi sans et avec automate.



**Figure 77 :** Répartition des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi, au cours des 3 jours les plus intenses à l'hôpital Nord

➤ Volume de préparations anticipées

La figure 78 montre la part des préparations anticipées dans la production au cours des 3 journées les plus intenses à l'hôpital Nord.



**Figure 78** : Part des préparations anticipées dans la production au cours des 3 journées les plus intenses à l'hôpital Nord

➤ Répartition des préparations anticipées entre les PPH et l'automate :

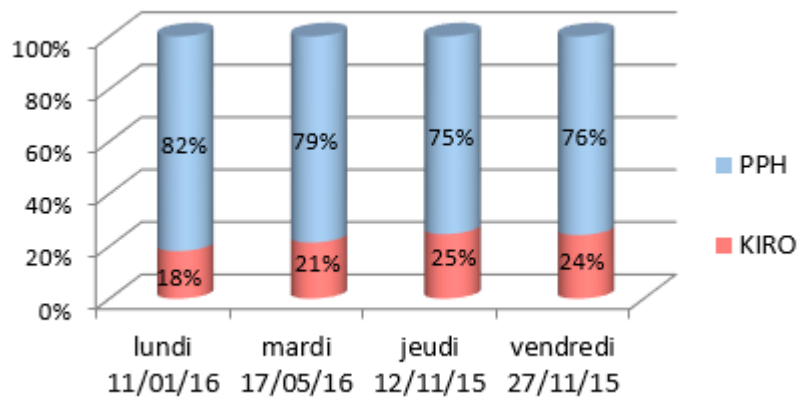
Les 2 PA le mardi et la seule PA du jeudi ont été réalisées par le PPH.

## IV – 7.3. Journées de production les plus intenses en cas de fusion des UCPC Timone et Nord

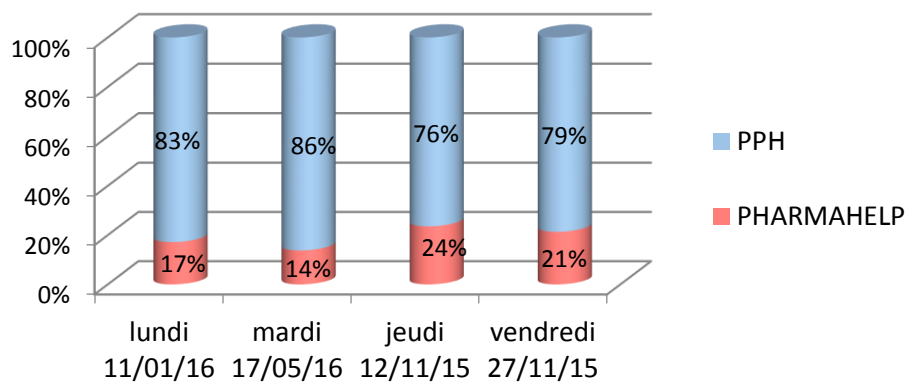
### a) Impacts quantitatifs sur le flux de production

#### ➤ Part des préparations fabriquées par l'automate

Les figures 79 et 80 montrent la répartition des préparations journalières entre les PPH et les automates (Kiro® ou PharmaHelp®) au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord.



**Figure 79** : Répartition des préparations journalières entre les PPH et l'automate Kiro® au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord



**Figure 80** : Répartition des préparations journalières entre les PPH et l'automate PharmaHelp® au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord

- Pourcentage théorique de préparations manuelles réalisables en plus chaque jour pour le lendemain le lundi, mardi, le jeudi et le vendredi les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC

En conditions critiques, nous avons regardé le nombre théorique de préparations manuelles réalisables en plus par les PPH grâce à l'ajout d'un automate sans tenir compte de la chronologie des « OK Chimio » (*gain théorique*).

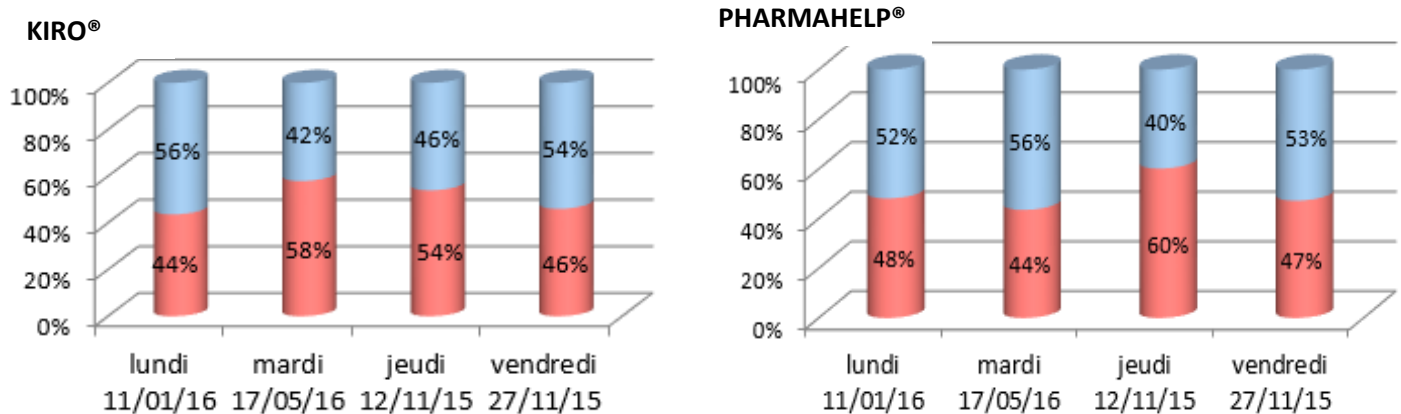
Le tableau 16 explicite ces données :

	<b>Lundi 11/01/16</b>	<b>Mardi 17/05/16</b>	<b>Jeudi 12/11/15</b>	<b>Vendredi 27/11/15</b>
<b>Avec Kiro®</b>	2%	4%	7%	8%
<b>Avec PharmaHelp®</b>	2%	0%	7%	4%

**Tableau 16** : Gain théorique (en %) en préparations manuelles au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord si implantation d'un automate de préparations

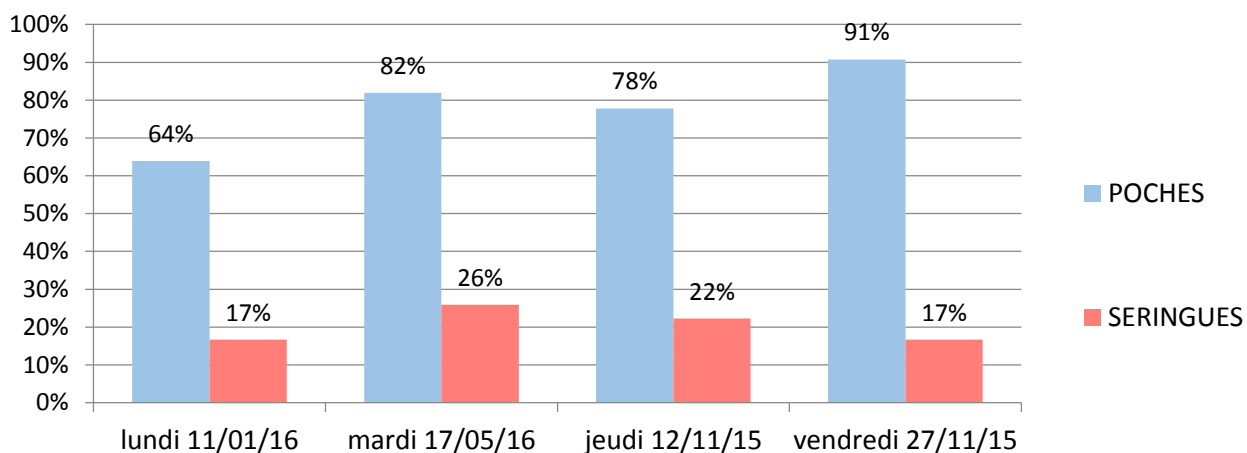
➤ Rendement observé de production de l'automate par rapport à ses capacités maximales de production :

Les figures 81 et 82 montrent le rendement de production observé des deux automates par rapport à leurs capacités maximales de production au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord.



■ % non exploité des capacités de l'automate  
 ■ % exploité des capacités de l'automate

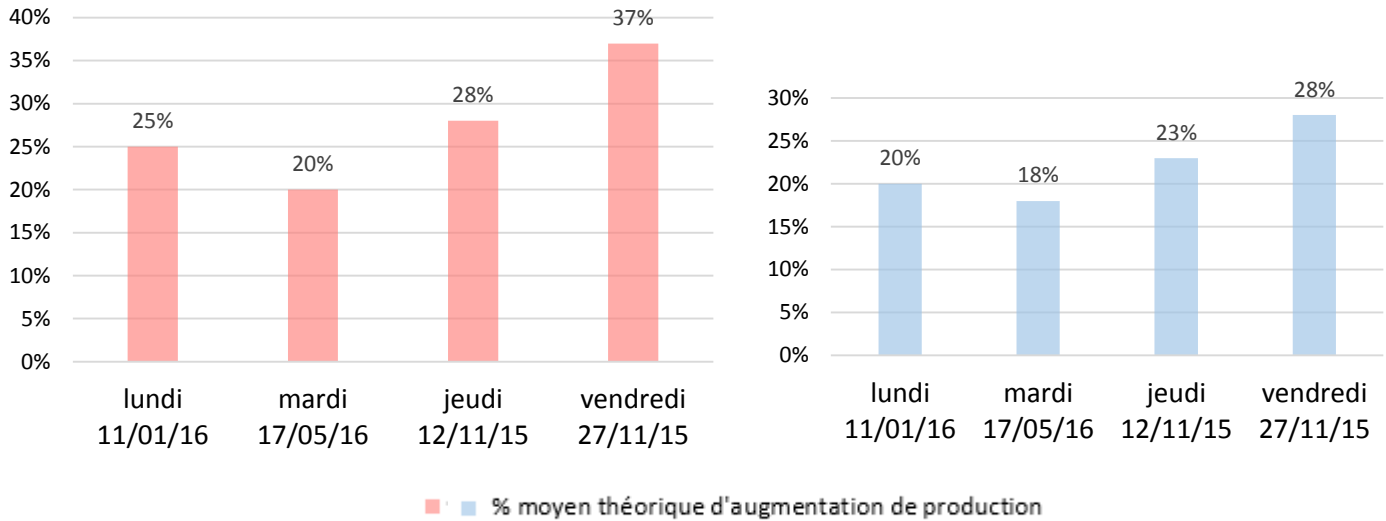
**Figure 81 :** Rendement observé pour les 2 automates par rapport à leur rendement maximal de production au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord



**Figure 82 :** Rendement observé en poches et en seringues de l'automate KIRO® par rapport à ses capacités maximales de production au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord

➤ Gain en productivité théorique :

Pour obtenir le résultat, nous avons réalisé la somme des préparations réalisables manuellement en plus chaque jour et des préparations réalisables en plus si les cycles des automates sont tous pleins.

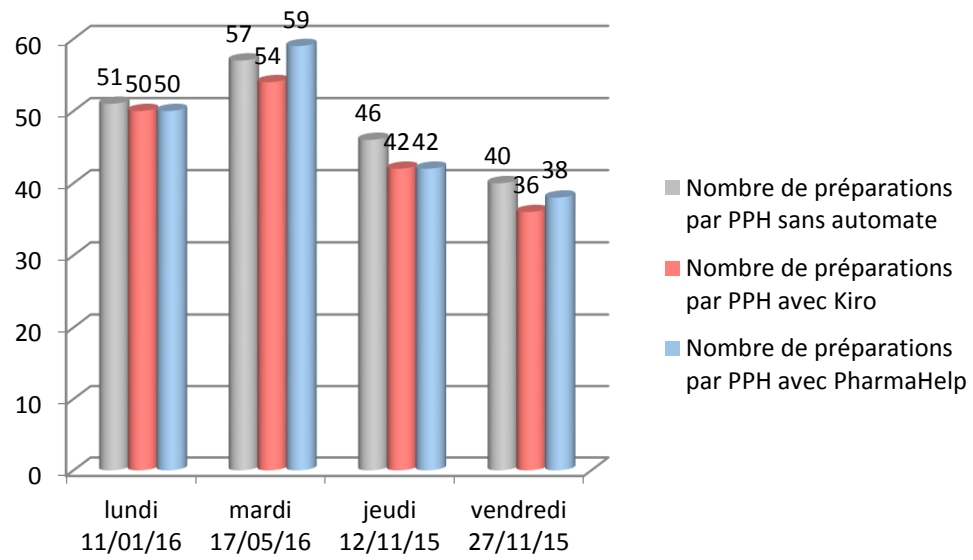


**Figure 83 :** Gain théorique de production avec les 2 automates (Kiro® à gauche et PharmaHelp® à droite) au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord

## b) Impacts qualitatifs sur le flux de production

### ➤ Nombre de préparations réalisées chaque jour par PPH

La figure 84 montre le nombre moyen de préparations par PPH lors des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord en situation actuelle ou avec automate.



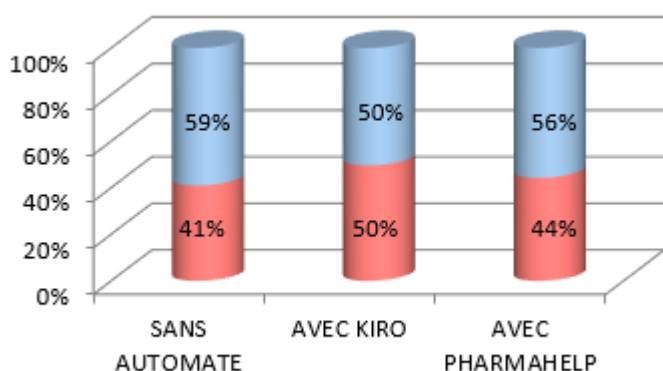
**Figure 84 :** Nombre de préparations réalisées par PPH avec ou sans automate au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord



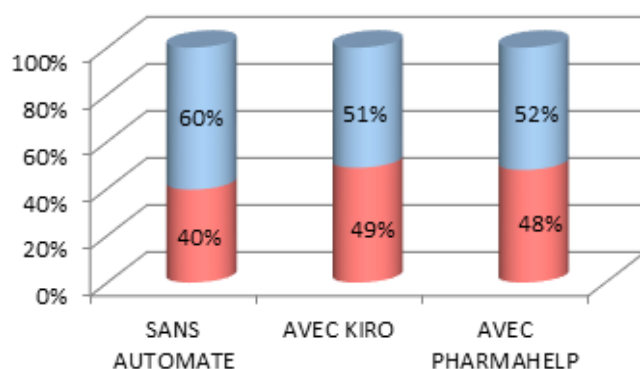
➤ Répartition des préparations dans la journée (matin et après-midi)

La figure 85 montre pour les journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord la répartition des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi sans et avec automate.

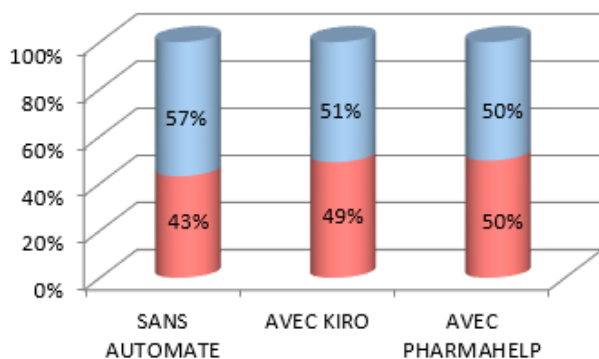
**LUNDI**  
11/01/16



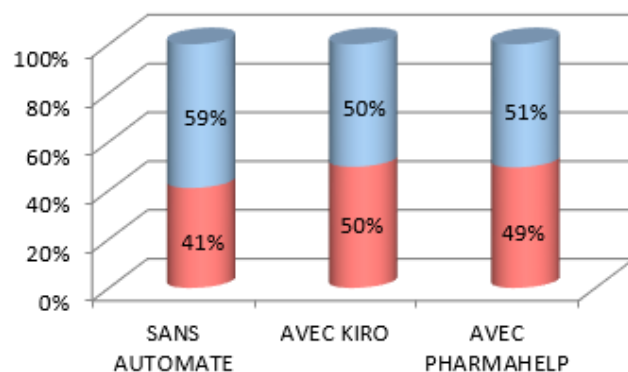
**MARDI**  
17/05/16



**JEUDI**  
12/11/15



**VENDREDI**  
27/11/15

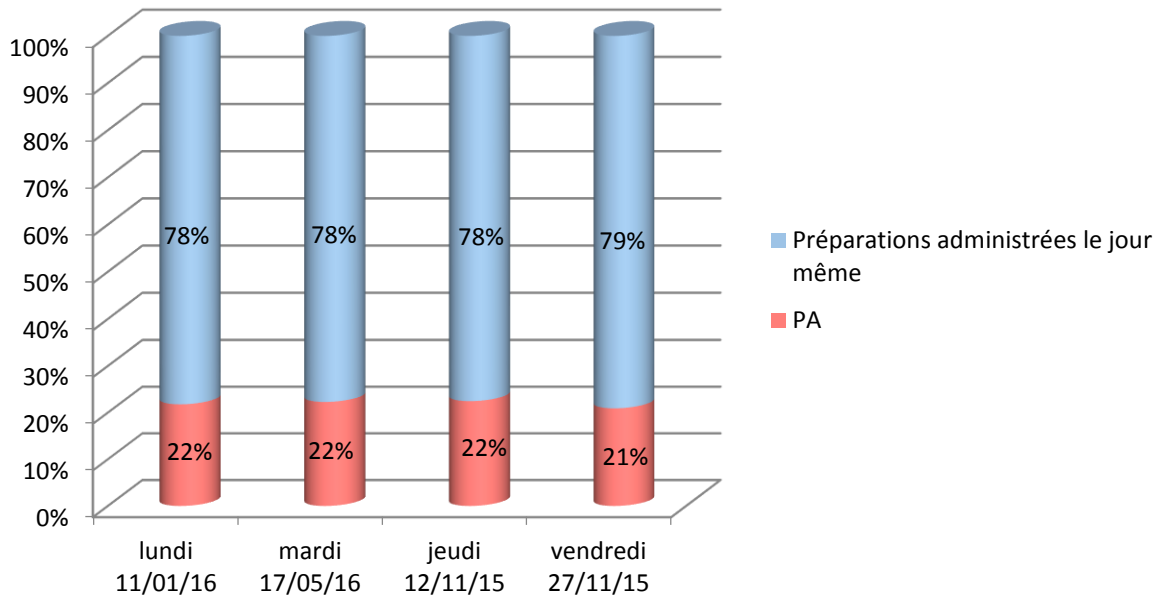


- Part de préparations entre 8h et 12h
- Part de préparations entre 12h et 17h

**Figure 85 :** Répartition des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi, au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord

➤ Volume de préparations anticipées

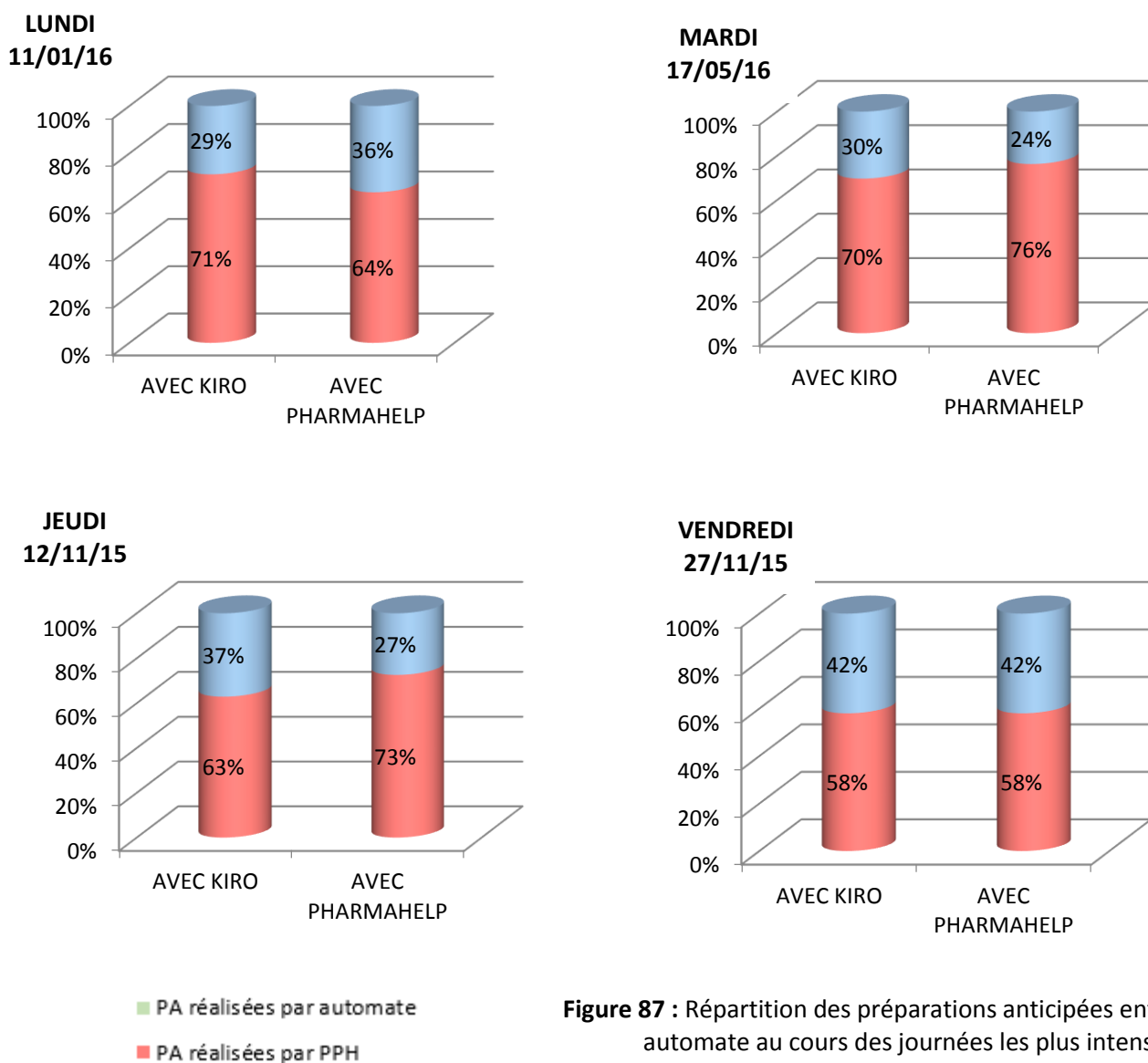
La figure 86 montre la part des préparations anticipées dans la production au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord.



**Figure 86** : Part des préparations anticipées dans la production au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord

➤ Répartition des préparations anticipées entre les PPH et l'automate

La figure 87 montre pour les journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord la répartition des préparations anticipées entre PPH et automate suivant Kiro® ou PharmaHelp®.



**Figure 87** : Répartition des préparations anticipées entre PPH et automate au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord

## IV – 8. Résultats clés

	CONDITIONS REELLES		CONDITIONS CRITIQUES		
	UCPC Timone	Fusion des 2 UCPC	UCPC Timone (lundi, mardi, vendredi)	UCPC Nord (mardi, jeudi, vendredi)	Fusion des 2 UCPC (lundi, mardi, jeudi, vendredi)
<b>Part de production fabriquée par l'automate</b>	Kiro® : 35% PharmaHelp® : 24%	Kiro® : 25% PharmaHelp® : 25%	Kiro® : 29%, 35%, 51% PharmaHelp® : 30%, 27%, 31%	Kiro® : 59%, 50%, 41% PharmaHelp® : 45%, 35%, 27%	Kiro® : 18%, 21%, 25%, 24% PharmaHelp® : 17%, 14%, 24%, 21%
<b>Rendement de l'automate</b>	Kiro® : 44% PharmaHelp® : 36%	Kiro® : 41% PharmaHelp® : 48%	Kiro® : 48%, 62%, 36% PharmaHelp® : 30%, 27%, 31%	Kiro® : 39%, 37%, 18% PharmaHelp® : 34%, 30%, 14%	Kiro® : 44%, 58%, 54%, 46% PharmaHelp® : 48%, 44%, 60%, 47%
<b>Augmentation de production envisageable selon modélisations</b>	Kiro® : 7% (jusqu'en 2018) PharmaHelp® : 0%	Kiro® : 8% (jusqu'en 2017) PharmaHelp® : 8% (jusqu'en 2017)			
<b>Augmentation de production théorique envisageable</b>	Kiro® : 63% (jusqu'en 2064) PharmaHelp® : 62% (jusqu'en 2063)	Kiro® : 50% (jusqu'en 2054) PharmaHelp® : 43% (jusqu'en 2043)	Kiro® : 35%, 32%, 115% PharmaHelp® : 25%, 27%, 97%	Kiro® : 102%, 87%, 184% PharmaHelp® : 86%, 83%, 166%	Kiro® : 25%, 20%, 28%, 37% PharmaHelp® : 20%, 18%, 23%, 28%
<b>Répartition du flux matin/après midi</b>	Sans automate : 69%/31% Kiro® : 60%/40% PharmaHelp® : 63%/37%	Sans automate : 63%/37% Kiro® : 58%/42% PharmaHelp® : 60%/40%	Sans automate : 60%/40%, 61%/39%, 73%/27% Kiro® : 55%/45%, 61%/39%, 57%/43% PharmaHelp® : 54%/46%, 63%/37%, 64%/36%	Sans automate : 73%/27%, 72%/28%, 79%/21% Kiro® : 58%/41%, 61%/39%, 61%/39% PharmaHelp® : 54%/46%, 57%/43%, 61%/39%	Sans automate : 59%/41%, 60%/40%, 57%/43% Kiro® : 50%/50%, 51%/49%, 51%/49%, 50%/50% PharmaHelp® : 56%/44%, 52%/48%, 50%/50%, 51%/49%
<b>Nombre de préparations par PPH</b>	Sans automate : 40 Kiro® : 35 PharmaHelp® : 40	Sans automate : 35 Kiro® : 32 PharmaHelp® : 32	Sans automate : 53, 50, 50 Kiro® : 56, 48, 54 PharmaHelp® : 47, 32, 43	Sans automate : 42, 46, 28 Kiro® : 34, 46, 33 PharmaHelp® : 46, 60, 41	Sans automate : 51, 57, 46, 40 Kiro® : 50, 54, 42, 36 PharmaHelp® : 50, 59, 42, 38
<b>Part de PA fabriquée par l'automate</b>	Sans automate : 29% Kiro® : 35% PharmaHelp® : 30%	Sans automate : 29% Kiro® : 35% PharmaHelp® : 30%	Kiro® : 17% (sur 22% PA), 11% (sur 26% PA), 1% (sur 20% PA) PharmaHelp® : 15% (sur 22% PA), 12% (sur 26% PA), 10% (sur 20% PA)	Kiro® : 0% les 3 jours PharmaHelp® : 0% les 3 jours	Kiro® : 16% (sur 22% PA), 15% (sur 22% PA), 14% (sur 22% PA), 12% (sur 21% PA) PharmaHelp® : 14% (sur 22% PA), 17% (sur 22% PA), 16% (sur 22% PA), 12% (sur 21% PA)

Figure 17 : Résultats clés

## **IV – 9. Retour d’expériences des utilisateurs français**

### **IV – 9.1. Réponses aux questionnaires**

Le tableau 17 présente les réponses aux questionnaires adressés aux utilisateurs d’automates de préparations en France. Nous avons reporté les réponses de l’Institut Curie bien que leur version du PharmaHelp® n’existe plus.

### **IV – 9.2. Visite sur site**

Le mardi 21 février 2017, nous avons visité l’UCPC de l’Hôtel Dieu qui possède l’automate Kiro® sous hotte à flux d’air laminaire en location. Au cours de cette matinée, nous avons pu nous rendre compte des difficultés rencontrées à l’utilisation d’une telle technologie.

D’un point de vue architectural, l’automate a dû s’intégrer à côté des équipements actuels (isolateurs) et selon la place restante. Situé au fond de la pièce mais proche des sas de chargement des isolateurs, beaucoup de passage de PPH se fait à proximité de l’automate qui travaille sous hotte et nécessite par conséquent des règles plus strictes d’utilisation compte tenu des risques de contamination.

L’automate s’est régulièrement mis en alerte dès qu’il ne reconnaissait pas l’étiquette d’un flacon, et, quand bien même le flacon était contrôlé de nouveau par le PPH et le pharmacien, aucune étape pour « forcer » l’automate à prendre le flacon n’était possible.

Le support pour tenir les poches n’est pas très adapté et ces dernières ne sont pas très bien maintenues. Des demandes de pinces spécifiques sont en cours de demande.

Chaque fois qu’un problème est survenu, il a fallu appeler un technicien en Espagne et il fallait recommencer le chargement de l’automate du début occasionnant une importante perte de temps.

	Institut Curie Paris	Oncopôle Toulouse	Institut Gustave Roussy Paris	Hôtel Dieu Paris
Automate en place	PharmaHelp® (prototype : 1ère version)	PharmaHelp®	ApotecaChemo® (en cours d'acquisition pour fin 2017)	Kiro®
Isolateur ou hotte à flux d'air laminaire (PSM)	Isolateur	Hotte à flux d'air laminaire	Hotte à flux d'air laminaire	Hotte à flux d'air laminaire
Types de dispositifs capable de produire	Poches	Poches	Poches Cassettes Diffuseurs Seringues	Poches Cassettes Diffuseurs
Prépare à partir de médicaments prêts à l'emploi	Oui	Oui	Oui	Oui
Prépare à partir de médicaments en poudre à reconstituer	Oui	Non	Oui	Oui
Mode de fonctionnement en routine? - <b>Dose banding?</b> (1 molécule, plusieurs préparations, 1 dose par plage de production) - <b>Par campagne?</b> (1 molécule, plusieurs préparations, différentes doses/plage de production) - <b>Au fil de l'eau?</b>	Dose banding Au fil de l'eau	Par campagne Dose banding	Par campagne Au fil de l'eau	Dose banding Au fil de l'eau
Temps de chargement/déchargement par plage de production	30 min	30 min	1 min	30 min
Rendement en nombre de préparations/heure? (hors temps de chargement/déchargement)	10	30	10 (d'après les 25 centres actuels)	8
Nombre de préparations par jour (en moyenne)	pas de réponse	30	160 (résultat escompté)	20
Pourcentage de la production annuelle de l'UCPC réalisée par l'automate (en moyenne)	20%	10%	55% (résultat escompté)	15%
Temps de maintenance : Par jour? Par semaine? Par mois? Par an?	Moins d'1 heure/jour Entre 1 h et 1/2 journée/semaine 1 journée complète/mois Maintenance tous les 2 mois de 2 jours Plusieurs jours/an	Moins d'1 heure/jour Entre 1 h et 1/2 journée/semaine 2 jours/an	Moins d'1 heure/jour Moins d'1 h/semaine Moins d'1h/mois 1 journée complète/an	Moins d'1h/jour 0 maintenance ou entretien par semaine Entre 1h et 1/2 journée/mois Plusieurs J/an

Tableau 18 : Réponses aux questionnaires

Toutes ces étapes de chargement/déchargement entraînent en outre un risque de faute d'asepsie dû au travail en hotte et un risque majoré de contamination.

Au total, en 3 heures de visite, nous avons vu l'automate fabriquer 6 poches de chimiothérapies.

Néanmoins, si d'un point de vue quantitatif l'automate est loin d'être aussi performant que nous l'espérions, d'un point de vue qualitatif il présente des avantages.

Le contrôle caméra et le contrôle gravimétrique pré, per et post process permettent de sécuriser chaque étape de préparation. De plus, en fin de matinée, le PPH a rempli un cycle de flacons de cyclophosphamide à reconstituer. Cette fonctionnalité a très bien fonctionné. Les PPH semblent satisfaits de la capacité de reconstitution de l'automate qui leur évite des efforts musculaires sur des molécules complexes à reconstituer.

Les pharmaciens sont satisfaits de la solution créée pour faire l'interface avec le logiciel de prescription Chimio, même s'il ne s'agit pas d'une réelle interface à l'heure actuelle.

Cette expérience sur site nous a aussi permis de comprendre que pour faire évoluer les capacités d'un automate il faut que des pharmaciens l'utilisent en pratique. Chaque UCPC ayant un profil de production très différent, plus il y aura de volontaires pour faire évoluer cette technologie en avenir et plus celle-ci sera performante et exploitable dans l'avenir.

## **V – DISCUSSION**

### **V – 1. Des profils de production différents sur chaque UCPC de l'AP-HM**

Les activités des UCPC du CHU de la Timone et du CHU Nord présentent chacune un profil de production assez singulier.

Tout d'abord, en terme de production annuelle, la moyenne des 4 dernières années indique que l'UCPC Timone fabrique en moyenne 3 fois plus de préparations que l'UCPC Nord. En cas de fusion des 2 UCPC, la proportion des préparations réalisées pour le secteur Centre représenterait ainsi 74% (42 094 préparations) de l'activité totale, contre 26% (14 790 préparations) pour le secteur Nord.

D'autre part, les deux CHU présentent une organisation différente de leurs services d'oncologie. Sur notre période de requête, à la Timone, les préparations d'HDJ représentent 55% de l'activité de production contre 45% pour les préparations d'HC. A l'inverse, à l'hôpital Nord, les préparations destinées à l'HDJ sont majoritaires et représentent 65% de l'activité de production et les préparations pour les services d'HC, 35%.

Par ailleurs, les deux hôpitaux se distinguent au niveau des spécialités oncologiques traitées. Ceci explique des référencement de molécules différents sur chaque site.

En effet, les spécialités « oncologie pédiatrique », soit 35% des lits d'oncologie de la Timone, et « hématologie adulte et pédiatrique » ne sont traitées qu'au niveau du secteur Centre. Or, la réalisation de ces préparations requiert non seulement des molécules différentes comparativement à l'oncologie adulte « classique », mais correspondent également à des volumes de préparations et à des dispositifs d'administration souvent différents (petits volumes, seringues, voie IT, etc).

Ainsi, la Timone dispose de toutes les spécialités existantes sur le marché français. La pneumologie est quant à elle la seule spécialité non représentée au niveau du secteur Centre.

Au CHU Nord, le service de la pneumologie a considérablement augmenté ses demandes en préparations de chimiothérapies. En réalité, l'arrivée sur le marché de l'immunothérapie et en particulier du nivolumab, a révolutionné les stratégies thérapeutiques jusqu'à lors assez pauvres dans le traitement du cancer du poumon. Cette même tendance apparaît aussi en



dermatologie avec là aussi de bons résultats de l'immunothérapie dans la prise en charge des patients atteints d'un mélanome.

En outre, la part de préparations d'Ac est assez similaire sur les deux sites de production, de l'ordre de 22% (9190 préparations d'Ac sur le site Timone, 3607 sur le site Nord), et du même ordre en cas de fusion des deux UCPC. Les types d'Ac fabriqués ne sont toutefois pas les mêmes en proportion d'une UCPC à une autre. Sur notre période de requête, les principaux Ac fabriqués sont :

- Sur l'UCPC Timone : le cetuximab (28% de la production totale des Ac), le bevacizumab (26% de la production des Ac) puis le trastuzumab IV et le nivolumab (respectivement 17 et 16% de la production des Ac)
- Sur l'UCPC Nord : le nivolumab (37% de la production des Ac), le bevacizumab (34%), le cetuximab (29%) puis le trastuzumab SC et IV (respectivement 8 et 7% de la production des Ac).

Les essais cliniques ont représenté à eux seuls 6% de la production au sein de l'UCPC Timone et 9% de la production au sein de l'UCPC Nord sur notre période de requête. En cas de fusion des deux unités, la part d'Ac s'élèverait à 7% de la production totale, soit un total de 3982 préparations.

Enfin, comme nous l'avons vu précédemment, l'anticipation des préparations s'est développée depuis quelque années sur la Timone. Bien que le concept ne soit pas aussi bénéfique qu'espéré, notamment en raison des prescriptions souvent trop tardives des oncologues et hématologues pour le lendemain (« OK Chimio » après 16h30), cette nouvelle organisation tend à améliorer l'équilibrer du flux de production entre le matin et l'après-midi. En revanche, sur l'hôpital Nord, aucune anticipation de préparations n'est réalisable car les médecins n'anticipent pas leurs prescriptions. Sur ce site, les chimiothérapies sont réalisées presque exclusivement extemporanément.

## **V – 2. Avantages et inconvénients des deux automates sélectionnés**

L'analyse globale de risques nous a permis de sélectionner les deux automates dont les capacités techniques sont les plus adaptées à nos profils de production d'une part, et dont le risque de contamination semble le plus acceptable possible d'autre part, compte tenu des

pratiques actuelles sur les deux sites. Les motivations pour un investissement éventuel doivent être également guidées par la plus-value apportée en terme de qualité à l'ensemble des process. Les versions des deux automates retenus sont le Kiro® de chez Kiro Grifols et le PharmaHelp® de chez Fresenius en version isolateur.

Les PPH travaillent depuis des années sous isolateurs sur les deux sites de production. Au-delà des contraintes de traitement d'air et d'habillement exigées pour un travail sous hotte, la façon même de manipuler est différente par rapport au travail sous isolateur. Alterner travail sous hotte et travail sous isolateur au sein de la même UCPC représente un risque certain de contamination, tant pour les PPH que pour les chimiothérapies administrées au patient qui nous semble inacceptable. Dans le contexte actuel d'omniprésence du système qualité, enjeu principal des futures années, il paraît impensable de faire un choix qui mettrait en péril un circuit qui se veut toujours plus sécurisant et performant.

Les deux automates sélectionnées ont des capacités techniques relativement différentes : Kiro® au moyen de ses 2 bras peut reconstituer et injecter ; PharmaHelp® constitué d'une tête robotique fonctionne de manière linéaire et n'est pas capable de prendre en charge les médicaments à reconstituer. Ces derniers représentent en moyenne :

- 17% des préparations lors de la semaine type « Timone »
- 14% des préparations lors de la semaine « Fusion des 2 UCPC »
- 19% des préparations lors des 3 journées les plus intenses au sein de l'UCPC Timone
- 17% des préparations lors des 3 journées les plus intenses au sein de l'UCPC Timone
- 20% des préparations lors des 3 journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC.

Ainsi, on peut considérer que le Kiro® permet de prendre en charge un nombre plus important de préparations que son concurrent grâce notamment à sa capacité de reconstitution.

Par ailleurs, les deux automates ne produisent pas les mêmes dispositifs. Le PharmaHelp® n'est conçu actuellement que pour la préparation de poches. Le Kiro® quant à lui est capable de produire des seringues, des diffuseurs et des cassettes. Sur une unité

comme Nord, la préparation de poches constitue la quasi-totalité des dispositifs fabriqués, avec quelques diffuseurs de 5 FU. Mais, à la Timone, les dispositifs d'administration sont plus variés. Même si la préparation de poches est prépondérante sur ce site aussi, la part des seringues n'est pas négligeable notamment pour des spécialités comme la pédiatrie et l'hématologie. Tout comme l'UCPC Nord, l'UCPC Timone prépare également des cassettes de 5 FU comme en attestent les résultats bruts.

Enfin, Kiro® permet la préparation de petits volumes adaptés à la pédiatrie (volume minimal de 0,25 ml), contrairement au PharmaHelp® (volume minimal de 3 ml).

Au total, l'ensemble des moyennes observées dans les résultats sont légèrement en faveur du Kiro®.

### **V – 3. Contraintes logistiques : freins à l'exploitation optimale d'un automate**

Sur les deux UCPC, neuf cycles sont réalisables tous les jours avec les deux automates. Les cycles s'étendent entre 8h et 16h15 et durent 1h30. Les étapes de chargement et de déchargement des automates peuvent se faire en parallèle d'un autre cycle.

Avec le rendement fixé dans notre méthodologie (12 poches par cycle pour le PharmaHelp®, 8 poches et 6 seringues pour le Kiro®) un total de 108 et 126 préparations est envisageable en terme de production journalière pour chacun des deux automates.

Pourtant, les résultats obtenus sont loin d'être de cette ordre de grandeur. Il en est de même des réponses recueillies auprès des utilisateurs français dont la moyenne de production par jour de leurs automates oscille entre 20 et 30 préparations par jour.

En réalité, la faible marge de manœuvre laissée à l'utilisateur en cas de survenue d'un problème peut rendre très délicate l'emploi de cette technologie et occasionner une importante perte de temps (appel au fournisseur, barrière de la langue, déchargement du cycle entier pour le Kiro®, etc) comme nous en avons été témoin lors de notre visite à l'Hôtel Dieu.

Par ailleurs, dans nos modélisations, ce qui explique le différentiel entre les capacités théoriques et le rendement observé, ce sont les problèmes de logistique. (problème des heures de tournée et des « OK Chimio ») :

Pour remplir les cycles de l'automate, encore faut-il avoir des préparations à lui faire faire, et il n'est pas évident comme en témoignent nos résultats de pouvoir exploiter l'ensemble des places disponibles à chaque cycle de l'automate.

Que ce soit avec Kiro® ou avec PharmaHelp®, les « OK Chimio » éligibles à un cycle de production avec un automate doivent être donnés 1h30 à l'avance, ce qui, en pratique, est relativement rare. Or, la contrainte des heures de tournées vers les unités de soins doit être respectée. Par exemple, au sein de l'UCPC Timone, nous avons pu observer certains freins à l'exploitation des automates liées aux tournées du matin qui représente pourtant la période la plus intense en production :

- Les préparations pour la tournée de 8h30 ne pourront jamais être réalisées par un automate ;
- Les préparations pour les tournées de 9h30 et 9h45 sont forcément réalisées par le 1<sup>er</sup> cycle car le second cycle se termine à 10h15 ;
- Les préparations de la tournée de 10h30 et de 11h00 ne peuvent être prises en charge que par les deux premiers cycles de l'automate ;
- Les préparations pour les tournées de 11h15 et 11h30 ne peuvent être prises en charge que dans les 3 premiers cycles car le 3<sup>ème</sup> cycle se termine à 11h15.

A cela s'ajoute que comme les cycles se superposent, les heures de chargement sont relativement proches : 8h00, 8h15, 9h15 pour les trois premiers cycles notamment. Hélas, peu de « OK Chimio » sont déjà donnés à ces horaires car les oncologues démarrent à peine leurs premières consultations de la journée.

Sur les trois premières tournées, les deux automates ne peuvent ainsi prendre en charge que les « OK Chimio » donnés tardivement la veille, sous réserve qu'il ne s'agisse pas d'Ac, de cassettes, de diffuseurs et que les volumes de préparation soient compatibles avec les capacités techniques de l'automate.

En l'état actuel, nous avons observé que pour l'UCPC Timone et en cas de fusion des deux UCPC, l'automate Kiro® réalise essentiellement des préparations pour les tournées de 9h30, 9h45, 10h30 et 11h30 le matin, et presque exclusivement des PA l'après-midi.

L'automate PharmaHelp® prend essentiellement en charge les préparations des tournées de 9h30, 9h45, 11h et 11h15 le matin, et presque exclusivement des PA l'après-midi.

L'analyse qualitative des préparations sur nos modélisations permet de mettre en évidence que l'automate PharmaHelp® prend en charge très peu de préparations pour les tournées de 10h30 et de 11h30, correspondant respectivement aux services d'hématologie et de pédiatrie. Or, d'une part, les molécules employées en hématologie sont souvent des molécules à reconstituer et, d'autre part, les préparations pour la pédiatrie et l'hématologie correspondent le plus souvent à des petits volumes et/ou à des préparations en seringues qui sont incompatibles avec les capacités de production actuelles du PharmaHelp®.

Ce différentiel « capacités théoriques/rendement observé » souligne aussi l'importance et l'enjeu de la nouvelle organisation qui devra être réfléchi en cas d'acquisition d'un automate avec l'ensemble des acteurs du circuit.

Néanmoins, le fait d'obtenir chaque jour dans toutes les modélisations, un à plusieurs cycles vides (le plus souvent le 4<sup>ème</sup>, le 5<sup>ème</sup> ou le 6<sup>ème</sup> cycle de la journée) facilite la réalisation de l'entretien journalier de l'automate, période pendant laquelle aucune activité de production n'est envisageable. En effet, pour les deux automates, un cycle quotidien de nettoyage de 30 minutes à 1 heure est obligatoire : procédure manuelle guidée pour le PharmaHelp® et automatisée pour le Kiro®.

#### **V – 4. Un choix d'automatisation orienté vers les cytotoxiques ... mais qu'en serait-il sur les anticorps ?**

Nous avons volontairement décidé de modéliser les automates sur les préparations de cytotoxiques plutôt que sur celles des anticorps.

Au vu de la répartition des préparations entre les cytotoxiques d'une part et les Ac d'autre part, soit 44 087 et 12 797 préparations respectivement en cas de fusion des deux

UCPC, le rendement de l'automate en cas de modélisations sur les Ac serait probablement inférieur à celui observé dans notre étude sur les cytotoxiques. En outre, les mêmes difficultés logistiques que celles évoquées précédemment s'appliquent aussi pour ces molécules (heures de OK Chimio, heures de tournées, etc).

Par ailleurs, les préparations d'Ac de cetuximab et du rituximab représentent actuellement 42% des préparations d'Ac sur l'UCPC Timone (3864 préparations sur 9190) et 11% sur l'UCPC Nord (351 préparations sur 3607). Or, ces deux Ac sont préparés dans des poches Ecoflac® rigides, dispositifs qui ne sont à l'heure actuelle ni compatibles avec le Kiro® ni avec PharmaHelp®.

L'arrivée de l'immunothérapie dans les nouvelles stratégies thérapeutiques entraîne une augmentation des préparations d'Ac. Pour autant, les schémas thérapeutiques avec ces molécules ne sont pas identiques à ceux qui utilisent les cytotoxiques usuels. Par exemple, un patient atteint d'un cancer ORL, habitué à recevoir du cetuximab toutes les semaines recevra peut être du nivolumab par la suite mais à raison d'une poche toutes les 2 ou 3 semaines. Au total, même si l'automate fabriquera des Ac plus complexes que les conventionnels, ces Ac plus complexes représenteront une part de production moins importante que ceux présents dans les actuels stratégies thérapeutiques.

Enfin, la mise en place d'un automate apporte un gain certain en terme de qualité pour le contrôle de chimiothérapies (reconnaissance caméra, puces data matrix, système RFID, gravimétrie). Aujourd'hui, il semble peut-être plus judicieux de renforcer les contrôles pour les molécules cytotoxiques, plus à risques, bien que les Ac ne soient pas dénués de toxicité.

## **V – 5. Automate et productivité**

Nos hypothèses de départ se sont appuyées sur l'effectif actuel de PPH. Nous avons envisagé un redéploiement des postes de PPH manipulateurs selon l'organisation suivante de :

- 3 PPH en manuel et 1 PPH à l'automate pour l'UCPC Timone,
- 1 PPH en manuel et 1 PPH à l'automate pour l'UCPC Nord,
- 5 PPH en manuel et 1 PPH à l'automate en cas de fusion des 2 UCPC.

Ainsi, pour obtenir la même activité par PPH, l'automate doit pouvoir « absorber » respectivement pour chacune des 3 situations :

- 25% de la production journalière pour l'UCPC Timone,
- 50% de la production journalière pour l'UCPC Nord,
- 17% de la production journalière en cas de fusion des 2 UCPC.

### **V – 5.1. En conditions réelles**

En conditions réelles, sur les « semaines types », nous observons que la moyenne des préparations hebdomadaires fabriquées par les automates s'élève à :

- 35% avec Kiro®, 24% avec PharmaHelp® sur la « semaine type » Timone
- 25% pour les deux automates au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».

Dans tous les cas de figures, sauf pour le PharmaHelp®, sur la « semaine type » Timone, l'automate « absorbe » l'activité réalisée habituellement par le PPH redéployé. L'automate apporte même un gain de production de 10% en moyenne pour le Kiro® sur la « semaine type » Timone (84 préparations), et de 8% sur la semaine type « Fusion des 2 UCPC » (80 préparations).

Toutefois, l'analyse de la répartition par jour montre que le lundi de la semaine type « Fusion des 2 UCPC », Kiro® ne prend en charge que 21% de la production (59 préparations sur 281), soit une part en dessous de la production théorique qu'il devrait absorber. Le lundi demeure la journée souvent la plus complexe à rationaliser en terme de production car, en raison du weekend, aucun « OK Chimio » n'est donné le dimanche pour le lundi et aucune préparation ne peut être anticipée. Ainsi, la production du lundi se fait au grès des « OK Chimio » donnés au fil de l'eau par les oncologues. Ceci engendre souvent beaucoup de stress dans l'organisation d'une part, et, comme vu précédemment, l'utilisation optimale de l'automate nécessite une anticipation des prescriptions au moins 1H30 avant la tournée pour lesquelles celles-ci sont destinées. A l'Hôtel Dieu, cela explique par exemple que seules les préparations anticipées pour l'après midi sont réalisées par l'automate. Le pharmacien estime en effet trop délicat d'inclure l'automate dans la production des tournées du matin en l'état actuel.

A l'inverse, le vendredi, l'automate Kiro® se démarque sur la « semaine type » Timone en prenant en charge 46% de la production (59 préparations sur 128). Le vendredi, la grande partie de la production consiste à fabriquer les PA pour le weekend. Les médecins sont plus sensibilisés à l'anticipation ce jour en raison de la fermeture de l'UCPC le weekend. Cela explique que plus de cycles d'automate soient optimisés ce jour.

Par ailleurs, même si les deux automates choisis sont en mesure d'« absorber » l'activité du PPH redéployé, ces derniers restent sous exploités par rapport à leurs capacités annoncées. En effet, nous observons que la moyenne des capacités de l'automate exploités est de :

- 44% avec Kiro® (55 préparations), 36% (39 préparations) avec PharmaHelp® sur la semaine type « Timone »,
- 41% avec Kiro® (52 préparations), 48% (52 préparations) avec PharmaHelp® au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».

Dans tous les cas, l'automate n'est même pas exploité à 50% de ses capacités car de nombreuses places sont non pourvues lors du lancement des cycles. La plupart des cycles entre 10h et 13h par exemples sont vides ou très peu remplis car les « OK Chimio » pour les tournées de la fin de matinée sont généralement donnés au dernier moment et, que ceux attendus pour la réalisation de PA ne sont pas encore donnés. A l'inverse, le dernier et 9<sup>ème</sup> cycle est souvent plein car les « OK Chimio » pour le lendemain sont donnés dans les créneaux horaires du lancement du dernier cycle de l'automate.

Plus particulièrement, le rendement en terme de seringues avec Kiro® est très faible sur les 54 seringues journalières qu'il est capable de produire : entre 11 et 22% (6 à 12 seringues) sur la « semaine type » Timone et entre 6 et 19% (3 à 10 seringues) sur la semaine type « Fusion des 2 UCPC », ce qui tend bien entendu à faire diminuer la moyenne totale des capacités de cet automate. D'une part, rares sont les jours où un tel chiffre de seringues est à préparer, et, d'autre part, un certain nombre de préparations en seringues ne sont pas réalisables par l'automate en raison de ses capacités techniques qui ne permettent la fabrication que de seringues de produits purs.



Cela nous amène au différentiel observé entre le rendement théorique et le rendement réellement observé. En effet, en théorie, nous pourrions en moyenne obtenir des gains de :

- 63% en productivité avec Kiro® et 62% en productivité avec PharmaHelp® pour la semaine type « Timone », soit respectivement 67 438 et 67 024 préparations. Ceci permettrait d'absorber une augmentation de production jusqu'en 2064 et 2063 sur un rythme de croissance identique à celui observé 2015 et 2016 ;
- 50% en productivité avec Kiro® et 43% en productivité avec PharmaHelp® pour la semaine type « Fusion des 2 UCPC », soit respectivement 113 768 et 81 344 préparations. Ceci permettrait d'« absorber » une augmentation de production jusqu'en 2054 et 2043 sur un rythme de croissance identique à celui observé 2015 et 2016.

Mais, en pratique, les gains moyens observés sont de :

- 7% en productivité avec Kiro® et 0% en productivité avec PharmaHelp® pour la semaine type « Timone », permettant d'absorber une augmentation de production uniquement jusqu'en 2018 pour Kiro® et aucune activité supplémentaire pour PharmaHelp® sur un rythme de croissance identique à celui observé 2015 et 2016 ;
- 8% en productivité pour les deux automates pour la semaine type « Fusion des 2 UCPC », ne permettant pas d'absorber une augmentation d'activité supplémentaire.

Au total, la véritable marge de progression est probablement située entre ces deux résultats, théorique et observée. Là encore, les chiffres soulignent qu'un profond travail de réorganisation avec les médecins serait nécessaire pour pouvoir optimiser les capacités de l'automate. Aujourd'hui, l'organisation en l'état ne permettra pas d'absorber un surplus d'activité, même avec un automate. Mais, si une réorganisation complète du circuit est envisagée en repensant le système de production autour des capacités de l'automate alors, l'acquisition de cette nouvelle technologie permettrait de faire face à l'augmentation de la demande tout en conservant les mêmes effectifs humains.

## **V – 5.2. En conditions critiques**

En « stress tests », l'ensemble des productions sur les journées étudiées sont réalisables avec le redéploiement des PPH et la mise en place d'un automate. La part des préparations prises en charge par les automates s'élève à :

- 29%, 35% et 51% avec Kiro® ; 30%, 27% et 31% avec PharmaHelp® respectivement pour le lundi, le mardi et le vendredi des journées les plus intenses à la Timone
- 59%, 50% et 41% avec Kiro® ; 45%, 35% et 27% avec PharmaHelp® respectivement pour le mardi, le jeudi et le vendredi des journées les plus intenses à la l'hôpital Nord
- 18%, 21% et 25%, 24% avec Kiro® ; 17%, 14%, 24% et 21% avec PharmaHelp® respectivement pour le lundi, le mardi, le jeudi et le vendredi des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC.

Néanmoins, si chacun des deux automates est en mesure, pour les journées les plus intenses au sein de la Timone et en cas de fusion des 2 UCPC, de prendre en charge la part de production laissée par le PPH qui est redéployé à l'automate, il n'en est pas de même sur les journées les plus intenses de Nord.

En effet, l'automate devrait prendre en charge 50% de la production par jour sur ce site pour compenser le PPH redéployé à l'automate. Or, sur les 6 simulations réalisées sur ce site, seul le mardi et le jeudi avec Kiro® permette d'atteindre cette productivité.

Il semble délicat de fabriquer des chimiothérapies avec un automate sur ce site compte tenu des validations médicales quasi exclusivement faites au fil de l'eau, empêchant toute anticipation. L'organisation sans véritables heures de tournées vers les unités de soins nous a permis de remplir les cycles des automates. Toutefois, afin de ne pas dépasser 2 heures entre l'heure de « OK Chimio » et l'administration de la préparation, et compte tenu de la durée des cycles de 1h30, il est très difficile sur ce site d'atteindre la part attendue de production par l'automate. Le PPH manuel est ainsi obligé de compenser le manque à gagner en réalisant plus de préparations par jour que dans une organisation sans automate

Petit bémol également lors du mardi le plus intense en cas de fusion des 2 UCPC où le PharmaHelp® n'assure que 14% de préparations (47 sur 341 préparations) sur les 17% qu'il devrait prendre en charge pour compenser le redéploiement des PPH.

L'analyse de la répartition par jour montre que, comme pour les « semaines types », le vendredi est la journée où le plus de préparations peut être pris en charge par chacun des deux automates.

Cependant, pour Nord, le vendredi représente la journée où le moins de préparations est fabriqué par les automates. Seulement 56 préparations étaient à fabriquer ce jour, et comme le même problème de non anticipation se pose, l'automate a présenté pour ces deux raisons très peu d'intérêt ce jour.

Comme lors des « semaines types » en conditions réelles, en conditions les plus critiques, les automates restent sous exploités par rapport à leurs capacités annoncées. Nous observons que les capacités exploitées des automates sont de :

- 48%, 62% et 36% avec Kiro® ; 58%, 56% et 26% avec PharmaHelp® respectivement pour le lundi, le mardi et le vendredi des journées les plus intenses à la Timone
- 39%, 37% et 18% avec Kiro® ; 34%, 30% et 14% avec PharmaHelp® respectivement pour le mardi, le jeudi et le vendredi des journées les plus intenses à la l'hôpital Nord
- 44%, 58% et 54%, 46% avec Kiro® ; 48%, 44%, 60% et 47% avec PharmaHelp® respectivement pour le lundi, le mardi, le jeudi et le vendredi des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC.

Comme pour les « semaines types », le rendement de l'automate avoisine les 50% dans chaque scénario sauf pour l'hôpital Nord où le rendement varie entre 14 et 39% selon l'automate et le jour. Ceci s'explique une nouvelle fois par le peu de préparations à réaliser sur ce site (83, 92 et 56 sur les jours sélectionnés) comparativement aux 126 et 108 places disponibles pour l'automate Kiro® et PharmaHelp®.

D'autre part, le rendement des seringues sur ce site est proche de 0% chaque jour, laissant ainsi les 54 seringues réalisables par le Kiro® inexploitable et entraînant un rendement total de l'automate relativement faible.

Sur les deux autres scénarios, la même sous exploitation que celle observée sur les semaines « types » en terme de seringues s'observe. A l'inverse, le rendement en nombre de poches avoisine en moyenne les 80%.

En conditions critiques, la plupart des cycles entre 10h et 13h est vide ou très peu plein et le 9<sup>ème</sup> cycle est souvent plein pour les mêmes raisons que celles énoncées en

conditions réelles. Au sein de l'UCPC Nord, ce sont davantage les cycles 3, 7 et 8 qui sont vides ou très peu pleins.

Enfin, sur des journées intenses et, si le nouveau circuit envisagé avec un automate permettait d'optimiser au mieux son rendement, des augmentations de production sont envisageables, de :

- 35%, 32% et 115% avec Kiro® (soit une capacité de production de 286, 295 et 191 préparations); 25%, 27% et 97% avec PharmaHelp®(soit une capacité de production de 266, 286 et 175 préparations) respectivement pour le lundi, le mardi et le vendredi des journées les plus intenses à la Timone
- 102%, 87% et 184% avec Kiro® (soit une capacité de production de 168, 172 et 159 préparations); 86%, 83% et 166% avec PharmaHelp® (soit 154, 168 et 149 préparations) respectivement pour le mardi, le jeudi et le vendredi des journées les plus intenses à la l'hôpital Nord
- 25%, 20% et 28%, 37% avec Kiro® (soit une capacité de production de 379, 409, 354, 377 préparations) ; 20%, 18%, 23% et 28% avec PharmaHelp®(soit une capacité de production de 364, 402, 339 et 306 préparations) respectivement pour le lundi, le mardi, le jeudi et le vendredi des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC.

Ainsi, nous constatons de forts taux d'augmentation de productivité envisageables avec un automate même en conditions critiques. Sur l'UCPC Nord cette augmentation est d'autant plus importante que la production actuelle sur ce site est bien inférieure aux capacités journalières de rendement d'un automate. L'implantation d'un automate sur l'UCPC Nord seule semble peu intéressante en pratique en raison de la faible production mais surtout de la non anticipation, empêchant l'automate de produire les 50% de production journalière nécessaire au redéploiement des PPH.

Sur les 2 autres scénarios, une part d'augmentation de production de l'ordre de 25/30% est envisageable en plus sur les journées intenses. Pouvoir faire face à des augmentations de production avec un effectif de RH constant semble ainsi envisageable, si et seulement si une nouvelle organisation du circuit permet d'obtenir de meilleurs taux d'anticipation des prescriptions qu'actuellement.

## **V – 6. Automate et qualité**

### **V – 6.1. Vers un rééquilibrage des flux matin/après-midi ?**

La problématique du déséquilibre de production entre le matin et l'après-midi est un axe majeur d'amélioration. L'anticipation des préparations ne permet pas à l'heure actuelle de rationaliser ce déséquilibre de production proche de 70% contre 30% entre le matin et l'après-midi. Les résultats observés avec l'implantation d'un automate sont encourageants sur cette problématique. En effet, sur les « semaines types », l'automate permet une meilleure répartition moyenne de la fabrication hebdomadaire des chimiothérapies :

- Répartition de 69%/31% sans automate contre 60%/40% et 63%/37% respectivement avec Kiro® et PharmaHelp® lors de la « semaine type » Timone ;
- Répartition de 63%/37% sans automate contre 58%/42% et 60%/40% respectivement avec Kiro® et PharmaHelp® lors de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».

Même si les nouvelles répartitions ne sont pas égales à 50%/50%, ce gain apporté par l'automate pour rééquilibrer le flux permet de diminuer la pression des PPH en matinée. De plus, en raison de l'essor des services d'HDJ, il semble presque impossible de pouvoir un jour obtenir une répartition 50/50 car les demandes de chimiothérapies pour ces services sont faites le matin pour la fin de matinée.

La même tendance au rééquilibrage est observée sur les journées les plus intenses, mais est moins significative. En raison du nombre important de préparations à réaliser sur ces journées et compte tenu des capacités partiellement exploitables, les PPH doivent généralement compenser le manque à gagner en fabriquant eux-mêmes plus de préparations le matin.

Les 3 journées intenses représentées sur l'hôpital Nord sont celles qui ont montré le meilleur résultat en terme de rééquilibrage du flux matin/après-midi, passant de 70%/30% en moyenne sans automate à une répartition 60%/40%.

## **V – 6.2. Conséquences sur le travail des PPH**

L'implantation d'un automate présente un intérêt dans la qualité de vie au travail pour les PPH s'il facilite certaines préparations à risque de TMS, et qu'il allège en quantité les productions manuelles. En ce sens, il ne doit pas rajouter du stress existant ou des préparations en plus aux préparateurs mais les décharger autant que possible. Il serait également délicat d'un point de vue des relations humaines d'exiger que les PPH réalisent les préparations les plus complexes comme les reconstitutions de cyclophosphamide, et l'automate toutes les préparations les plus faciles à réaliser, comme notamment les Ac.

Même si dans nos modélisations les automates ne prennent pas en charge l'intégralité des préparations complexes comme par exemple la fabrication des diffuseurs ou la préparation des chimio-embolisations, il doit apporter un gain au niveau des conditions de travail des PPH.

Le nombre de préparations par PPH n'est pas significativement différent sans automate et avec automate pour les « semaines types » et pour les journées intenses, mais un gain journalier moyen de :

- 5 préparations par PPH est observé avec l'automate Kiro® sur la semaine type « Timone »,
- 3 préparations par PPH est observé avec les deux automates sur la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».

Par ailleurs, comme plus d'anticipation de préparations pour le lendemain sont réalisées en cas d'implantation d'un automate, une répartition un peu différente du nombre de préparations réalisées chaque jour sur la semaine se dessine par rapport aux journées sans automate. Avec un automate, plus de PA sont réalisées dès le lundi et le mardi, ce qui permet en fin de semaine d'obtenir une part plus faible de préparations à fabriquer comparativement à une configuration sans automate.

Pour les journées les plus intenses, un gain de préparations manuelles par PPH du même ordre que pour les scénarios précédents est observé, avec une fois de plus un petit avantage en cas d'utilisation du Kiro®.

En revanche pour l'hôpital Nord, c'est la tendance inverse qui est observée, en particulier avec le PharmaHelp®. Le PPH qui manipule a plus de préparations à réaliser que

quand il n'y a pas d'automate. Plusieurs raisons expliquent ce phénomène. D'abord, nous avons vu qu'il est délicat d'optimiser l'automate sur ce site compte tenu de l'organisation actuelle. D'autre part, cette unité réalise une part importante d'essais cliniques (9% sur notre période d'étude). Ces préparations ne peuvent être fabriquées que manuellement.

Au total, au sein de l'UCPC Nord, l'automate rajoute plus un stress au PPH qui manipule qu'une aide, confirmant nos réticences sur l'intérêt d'un automate sur cette seule UCPC.

En ce qui concerne la réalisation des PA et leur répartition entre préparation manuelle et automatisée, nous constatons que pour les « semaines types » où nous avons pris en considération le volume de préparations réalisables en plus pour le lendemain, en moyenne, plus d'anticipation de préparations sont réalisées :

- 29% sans automate, 35% avec Kiro<sup>®</sup>, 30% avec PharmaHelp<sup>®</sup> sur la semaine type « Timone » ;
- 24% sans automate, 30% avec Kiro<sup>®</sup> et PharmaHelp<sup>®</sup> sur la semaine type « Fusion des 2 UCPC.

Parmi ces PA, plus de la moitié sont en moyenne prises en charge par les automates (53% par Kiro<sup>®</sup>, 67% par PharmaHelp<sup>®</sup> lors de la « semaine type » Timone ; 63% par Kiro<sup>®</sup>, 51% par PharmaHelp<sup>®</sup> lors de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »), et ce en particulier sur les journées du lundi et du mardi (environ 70% de PA réalisées par les automates). L'automate présente donc un intérêt dans nos modélisations pour pouvoir anticiper plus de préparations et aussi aider les PPH à fabriquer ces PA. En prenant chaque jour en charge davantage de préparations pour le matin suivant, et en réduisant petit à petit le nombre de préparations journalières à réaliser sur la semaine, l'automate contribue là aussi à équilibrer la balance de production matin/après-midi.

### **V – 6.3. Une sécurisation supplémentaire dans le contrôle qualité des préparations de cytotoxiques**

L'idée d'un projet d'automatisation survient dans un contexte où la qualité est la priorité de tous les circuits hospitaliers.

Outre l'intérêt « production et investissement », le but est aussi d'améliorer la qualité des soins dans ce secteur en pleine expansion. Le patient demeure la préoccupation centrale du circuit et ne doit pas pâtir des problèmes logistiques ou de surmenage des PPH. La qualité de fabrication doit être identique pour tous les patients et ce à n'importe quelle heure de journée. Or, quoi de plus fiable que la robotisation pour reproduire avec exactitude, précision et justesse une même tâche ?

Dans le circuit des chimiothérapies, l'opération de préparation est l'étape la plus à risque et les contrôles jouent de ce fait un rôle primordial dans le process. L'activité de contrôle est indépendante de l'activité de préparation et fait partie des BPP. Toutefois, il n'existe aujourd'hui aucun consensus sur la méthode de contrôle à appliquer, ni sur la traçabilité des étapes de contrôle.

Les cytotoxiques sont une classe thérapeutique à risque (index thérapeutique étroit, préparations individualisées, toxicité) et minimiser les risques de cette étape représenterait un grand danger.

Deux types de contrôle sont à distinguer :

- Les contrôles dits « *in process* » ou en cours de fabrication. L'intérêt d'insérer des étapes bloquantes en cours de process est de sécuriser au maximum les étapes critiques de la préparation mais aussi, en cas d'erreur, de pouvoir revenir en arrière avant la fin de la fabrication sans entraîner la destruction de la préparation. En revanche, ils ne contrôlent pas le produit fini.
- Les contrôles dits « *post process* » ou post fabrication. Ils englobent d'une part les contrôles analytiques réalisés sur le produit fini au moyen de différentes méthodes physico-chimiques qui identifient le solvant, le principe actif et sa teneur, et, d'autre part, le contrôle libératoire, obligatoire pour toutes les préparations.

Le contrôle libératoire des préparations est sous la responsabilité du pharmacien et consiste en un contrôle rapide par un pharmacien ou un interne en pharmacie du produit fini (étiquettes, doses, natures et volumes des principes actifs et des solvants, intégrité du conditionnement, absence de fuites ou de particules).

Quelques soient les techniques de contrôle mises en œuvre, celles-ci doivent s'intégrer au mieux avec les pratiques de préparation de l'UCPC pour éviter d'augmenter le temps de production et pour garantir une bonne sécurité microbiologique d'autre part.



Actuellement à l'AP-HM, c'est la méthode du DCV qui est appliqué. Il s'agit d'un contrôle simple à mettre en œuvre si tant est que l'effectif en PPH le permette et que celui-ci soit formé. Le coût du DCV est d'ailleurs directement corrélé au personnel qu'il nécessite. Il s'agit d'un contrôle en temps réel, avant libération. Toutefois le DCV reste dépendant du facteur humain. Il exige une concentration et une précision qui est potentiellement difficile à maintenir pendant toute la durée de la préparation. Le risque d'erreur liée au facteur humain est intrinsèquement lié à la lourdeur et à la répétabilité de la tâche voire à la charge de travail. Ce risque est difficile à évaluer [113].

Des études ont mis en évidence qu'il persistait un risque résiduel de non-conformité d'environ 15% avec cette méthode [114]. L'équipe de Professeur Bonnabry à Genève indique également dans une étude menée en 2013 qu'un système de double contrôle visuel permet d'augmenter le nombre de détection d'erreurs, mais que seul le protocole avec une aide à la préparation assistée par gravimétrie permet de toutes les détecter, suggérant la supériorité d'une assistance par des technologies de l'information pour prévenir les erreurs majeures [115].

Les deux automates, Kiro® et PharmaHelp® assurent des contrôles per, pré et post process en se reposant sur des systèmes de contrôles vidéo, de lecture data matrix, d'enregistrement RFID et de gravimétrie (précision acceptée à +/- 5%).

Le contrôle par gravimétrie permet de vérifier la dose injectée. Il s'agit d'un système de détermination de la justesse de la dose préparée et non un système de dosage. Ce n'est en aucun cas un système d'identification d'une molécule, mais cette tâche est réalisée par les automates soit par reconnaissance caméra soit par lecture des codes data matrix.

Le contrôle « quantitatif » se fait par la pesée à plusieurs étapes de la préparation :

- Lors du chargement de l'automate,
- Lors de l'injection dans la poche de solvant,
- Lors du déchargement des préparations.

Les densités, préalablement enregistrées, permettent de déduire à la fois les doses reconstituées, prélevées et injectées. En outre, des logiciels interfacés comparent le poids obtenu au poids théorique attendu facilitant la validation pharmaceutique.

Les contrôles réalisés par l'automate présentent l'avantage d'apporter une meilleure qualité de contrôle que le DCV actuel et de ne pas nécessiter d'effectif de PPH supplémentaire.

Considérant que sur la fusion des deux UCPC, la part des préparations prises en charge par l'automate est en moyenne de 25% comme sur notre simulation, alors un quart de la production journalière bénéficiera d'un contrôle qualité plus performant, et ce sur les molécules les plus toxiques.

Un projet d'évaluation d'équipement de tous les isolateurs de l'AP-HM du système de contrôle vidéo Drug Cam® est cours.

Drug Cam® permettrait de redéployer du personnel de DCV en production pour faire face à l'augmentation de production tout comme un automate. La différence entre les deux systèmes se pose probablement en terme de vitesse de production. En effet, même si aucune étude à ce jour ne le prouve, un ralentissement du flux de production est à prévoir en cas d'équipement des isolateurs avec un système de contrôle caméra car chaque étape impose une reconnaissance vidéo (flacons, volumes, etc) et une validation par le PPH qui manipule.

Si un choix doit s'établir vers l'un ou l'autre des deux projets, il faudra peser le pour et le contre pour chaque problématique actuellement rencontrée notamment les demandes de préparations de plus en plus importantes, les politiques rigides de recrutement en RH, l'exigence d'un système qualité très performant. La stratégie optée pour le futur devra être justifiée en analysant chacun de ces points clés et prendra également en compte l'aspect financier de l'investissement. Pour autant, qu'il s'agisse d'équiper l'ensemble des postes d'isolateurs par un système de contrôle vidéo DrugCam® ou d'acquérir un automate de préparations, le montant total est du même ordre de grandeur, avoisinant les 600 000 euros.

### **V – 7. Et pour l'avenir alors ?**

Ce travail souligne les problématiques actuelles liées à l'augmentation de production des chimiothérapies et aux exigences qualité et sécurité auxquelles il faut continuer à répondre tout en conservant les mêmes effectifs humains.

L'évaluation de l'automatisation sur nos scénarios indiquent un léger avantage pour l'automate Kiro®.

Les résultats montrent aussi que l'automatisation sur une UCPC de faible production comme l'hôpital Nord et où l'anticipation n'est que ponctuelle, n'a pas sa place.

En revanche, en cas de nouvelle plateforme technique accueillant l'ensemble des activités de préparations de l'AP-HM, ou même sur l'UCPC Timone seule, les résultats sont plus encourageants. Pour l'avenir, il reste néanmoins délicat d'affirmer aujourd'hui si oui ou non l'automatisation est la solution à envisager.

Au total, une plus forte activité de production et un système performant d'anticipation des préparations semblent deux conditions nécessaires pour envisager l'acquisition d'un automate.

Dans le secteur Centre, un projet de réorganisation de l'HDJ oncologie est en cours. Celui-ci prévoit le regroupement des spécialités hématologie adulte, oncologie médicale et dermatologie. Cette réorganisation impliquera de repenser le circuit des chimiothérapies et pourrait être l'occasion d'y insérer le projet d'un automate.

Ce qui est certain sur notre étude, c'est qu'en l'état actuel, une grande part des capacités de ces nouvelles technologies ne sont pas exploitées. L'organisation présente ne semble pas optimale pour pouvoir obtenir le meilleur rendement possible avec un automate. Plus d'anticipation des médecins et de probables réaménagements des heures de tournées vers les unités de soins seront à prendre en considération en cas d'implantation d'un automate sur une nouvelle plateforme.

Enfin, peu d'hôpitaux se sont lancés dans cette option aujourd'hui en France. Les résultats ne sont pas à la hauteur des espérances attendues pour les échanges que nous avons pu avoir avec eux. La majorité des utilisateurs exploitent leur automate pour le dose banding ou les PA car il est actuellement trop hasardeux de l'insérer dans le circuit des préparations du jour même.

Pour autant, c'est grâce à ces utilisateurs que la technologie s'améliore. Seule la pratique permet de comprendre les avantages, les inconvénients et les axes d'amélioration des nouvelles technologies. L'avenir est probablement à l'automatisation comme dans

d'autres domaines médicaux, en chirurgie notamment, mais les modèles d'automates actuels sont-ils suffisamment aboutis pour se projeter dès à présent vers un tel investissement ?

## **CONCLUSION**

Le circuit des anticancéreux est un circuit à risque compte tenu des nombreux acteurs qu'il fait intervenir et du risque iatrogène des molécules préparées et administrées.

De nouvelles problématiques se dessinent face à l'augmentation de l'activité de production des chimiothérapies. Les UCPC sont contraintes de devoir produire plus avec les mêmes effectifs humains tout en conservant les mêmes exigences de qualité et de sécurité. Trouver des solutions logistiques pour rationaliser le flux de production et satisfaire au mieux les demandes des services de soins et les exigences des patients semble désormais indispensable.

L'automatisation s'offre comme une perspective intéressante car elle présente l'avantage de produire davantage tout en redistribuant un effectif constant de Ressources Humaines.

Notre étude montre néanmoins que les bénéfices attendus ne pourront être obtenus que si l'ensemble du circuit est repensé. Que ce soit pour l'UCPC de la Timone ou dans le cadre d'une nouvelle plateforme regroupant les activités des UCPC Timone et Nord, un meilleur taux d'anticipation semble être la condition *sine qua non* pour rentabiliser l'investissement. Sur l'UCPC Nord, aucun bénéfice n'est démontré par l'acquisition d'un automate en raison de la faible production du site.

Enfin, la préparation demeure l'étape la plus critique du circuit des anticancéreux. Assurer l'amélioration continue de la qualité et la sécurité des soins en oncologie font également partie des enjeux futurs. L'automatisation sécurise chaque étape de la préparation avec des méthodes de contrôles innovantes et performantes.

Au sein de l'AP-HM, le projet de restructuration du pôle pharmacie doit être la base de réflexion d'une nouvelle réorganisation avec l'ensemble du corps médical pour intégrer au mieux les nouveaux outils technologiques aux attentes de chacun. L'éventuel choix sur l'acquisition du contrôle vidéo ou d'un automate de préparations doit être contre balancé par les perspectives de productivité d'une part et les exigences qualité d'autre part dans les années à venir.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. *En ligne*.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000631121>  
(Consulté le 10/10/15)
- [2] Bonnes pratiques de préparation, Bulletin officiel n° 2007-7 bis. Ministère de la santé, de la Jeunesse et des Sports. Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé. ANSM, Décembre 2007. *En ligne*.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf)  
(Consulté le 10/10/15)
- [3] Agence nationale de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail. *En ligne*.  
<http://www.e-cancer.fr/presse/6726>  
(Consulté le 04/07/16)
- [4] Société Française de Pharmacie Oncologique – Recommandation n°1. *En ligne*.  
[https://sfpo.com/wp-content/uploads/2012/10/Recommandations\\_vf\\_hmPDFCreator.pdf](https://sfpo.com/wp-content/uploads/2012/10/Recommandations_vf_hmPDFCreator.pdf)  
(Consulté le 12/01/16)
- [5] COHEN MR, ANDERSON RW, ATTILIO RM, GREEN L et al.  
Preventing medication errors in cancer chemotherapy.  
Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 1996 Apr 1;53(7):737–46
- [6] Direction générale de l'offre de soins.  
Qualité de la prise en charge médicamenteuse Outils pour les établissements de santé.2012
- [7] BONAN B.  
Sécurisation du circuit des chimiothérapies en établissement hospitalier : application à la production des médicaments anticancéreux.  
Sciences de l'ingénieur. Ecole Centrale Paris, 2007.
- [8] PHILIPS J, BEAM S, BRINKER A, HOLQUIST C et al.  
Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors.  
Am J Health Syst Pharm. 2001 Oct 1;58(19):1835–41
- [9] BATEMAN R, DONYAI P.  
Errors associated with the preparation of aseptic products in UK hospital pharmacies : lessons from the national aseptic error reporting scheme.  
Qual Saf Health Care. 2010 Oct;19(5):e29
- [10] TAXIS K, BARBER N.  
Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors.  
BMJ. 2003 Mar 29;326(7391):684
- [11] LE GROGNEC C, LAZZAROTTI A, MARIE JOSEPH DA, LORCERIE B.  
Medication errors resulting from drug preparation and administration.  
Therapie. 2005 Jul-Aug;60(4):391–9

- [12] ESCOMS MC, CABANAS MJ, OLIVERAS M, HIDALGO E et al.  
Errors evolution and analysis in antineoplastic drug preparation during one year.  
Pharm World Sci. 1996 Oct;18(5):178–81
- [13] ULAS A, SILAY K, AKINCI S, DEDE DS et al.  
Medication errors in chemotherapy preparation and administration: a survey conducted among oncology nurses in Turkey.  
Asian Pac J Cancer Prev APJCP. 2015;16(5):1699–705
- [14] SARFATI L, RANCHON F, VANTARD N, SCHWIERTZ V et al.  
SIMMEON-Prep study: SIMulation of Medication Errors in ONcology: prevention of antineoplastic preparation errors.  
J Clin Pharm Ther. 2015 Feb;40(1):55–62
- [15] GRUWEZ B, PENAUD JF, LECANTE V, LOPEZ I et al.  
Analysis of a manufacturing process example for cytotoxics in a hospital pharmacy.  
J Pharm Clin. 2001 Nov 23;20(3):145–8
- [16] LIMAT S, DROUHIN JP, DEMESMAY K, TISSOT E et al.  
Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit.  
Pharm World Sci. 2001 Jun;23(3):102–6
- [17] RANCHON F, SALLES G, SPATH HM, SCHWIERTZ V et al.  
Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: attributable damage and extra costs.  
BMC Cancer. 2011;11:478
- [18] BONAN B, MARTELLI N, BERHOUNE M, MAESTRONI ML et al.  
The application of hazard analysis and critical control points and risk management in the preparation of anti-cancer drugs.  
Int J Qual Health Care. 2009 Feb;21(1):44–50
- [19] MARTIN F, LEGAT C, COUTET J, BRACCO-NOLIN CH et al.  
Maîtrise des erreurs de préparation des médicaments anticancéreux en unité centralisée : de l'épidémiologie à l'assurance qualité.  
Bull Cancer (Paris). 2004 Dec 1;91(12):972–6
- [20] DUSSART C, FAVIER B, GILLES L, CAMAL I et al.  
Formation continue des manipulateurs de cytotoxiques et prévention du risque de contamination.  
Bull Cancer 2008 Sept; 95(9)
- [21] POWER LA, ANDERSON RW, CORTOPASSI R, GERA JR et al.  
Update on safe handling of hazardous drugs: the advice of experts.  
Am J Hosp Pharm. 1990 May;47(5):1050–60
- [22] WERNLI M, BOGLI F, MUHLEBACH S, CONEN D.  
Centralized preparations of cytostatic agents: a method for quality control].  
Schweiz Med Wochenschr. 1994 Nov 5;124(44):1962–5
- [23] CAZIN JL, GOSELIN P.  
Implementing a multiple-isolator unit for centralized preparation of cytotoxic drugs in a cancer center pharmacy.  
Pharm World Sci. 1999 Aug;21(4):177–83

- [24] Circulaire DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie.
- [25] KAESTNER SA, SEWELL GJ.  
Chemotherapy Dosing Part II: Alternative Approaches and Future Prospects.  
Clin Onco 2007;19:99-107
- [26] République Française. Décision du 5 novembre 2007 relative aux bonnes pratiques de préparation.  
JORF n°270 du 21 novembre 2007 page 19029 Texte n° 23
- [27] Institut National du Cancer. Comprendre la chimiothérapie.2008. *En ligne*.  
<http://www.ecancer.fr/cancerinfo/se-faire-soigner/traitements/chimiotherapie>.  
(Consulté le 03/01/16)
- [28] PLUMRIDGE RJ, SEWELL GJ  
Dose-banding of cytotoxic drugs: A new concept in cancer chemotherapy.  
Am J Health-Syst Pharm. 2001; 58(18):1760-4
- [29] Société Française de Pharmacie Oncologique – Recommandation n°12. *En ligne*.  
[https://sfpo.com/wp-content/uploads/2012/10/Recommandations\\_vf\\_hmPDFCreator.pdf](https://sfpo.com/wp-content/uploads/2012/10/Recommandations_vf_hmPDFCreator.pdf)  
(Consulté le 15/03/16)
- [30] République Française. Code de la Santé Publique. Article L5121-1. *En ligne*.  
<http://legifrance.gouv>  
(Consulté le 02/12/15)
- [31] SCOTTE F, OUDARD S, ABOUDAGGA H, ELAIDI R et al.  
A practical approach to improve safety and management in chemotherapy units based on the PROCHE – Programme for optimisation of the chemotherapy network monitoring program.  
Eur J Cancer 2013 Feb; 49(3):541-4
- [32] KALLEN MA, TERELL JA, LEWIS PATTERSON P, HWANG JP.  
Improving wait time for chemotherapy in an outpatient clinic at a comprehensive cancer center.  
J Oncol Prac 2012;8(1):e1-7
- [33] Common Terminology Criteria for adverse events version 3.0 (CTCAE). *En ligne*.  
[http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)  
(Consulté le 10/01/16)
- [34] BERHOUNE M, ABOUDAGGA H, JACOB A et al.  
Effect of requiring advance approval of chemotherapy on number and cost of ungiven doses.  
Am Health Syst Pharm 2011; 68:557-8
- [35] KEARNEY N, McCANN L, NORRIE J et al.  
Evaluation of a mobile phone-based, advanced symptom management system (ASyMS®) in the management of chemotherapy-related toxicity.  
Support Care Cancer 2009;17:437-44
- [36] McCANN L, MAGUIRE R, MILLER M, KEARNEY N.  
Patients' perceptions and experiences of using a mobile phone-based advanced symptom management system (ASyMS) to monitor and manage chemotherapy related toxicity.  
Eur J Cancer Care (Engl) 2009;18(2):156-64



- [37] BAKER J, JONES S.  
Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust.  
J Oncol Pharm Pract. 1998;4(1):10-14
- [38] HURGON A.  
Présentation à l'Institut Curie « Préparation des cytotoxiques en séries ». *En ligne*.  
[http://files.chuv.ch/internet-docs/pha/enseignement/pha\\_seminaire\\_mas\\_2014\\_hurgon.pdf](http://files.chuv.ch/internet-docs/pha/enseignement/pha_seminaire_mas_2014_hurgon.pdf)  
(Consulté le 23/05/16)
- [39] GILLIAN A.  
Toolkit : How to implement dose-banding of chemotherapy. Cancer Network Pharmacists Forum. 2010. *En ligne*.  
[http://www.bopaweb.org/contentimages/publications/Toolkit\\_Ver\\_3.0\\_FINAL.pdf](http://www.bopaweb.org/contentimages/publications/Toolkit_Ver_3.0_FINAL.pdf).  
(Consulté le 23/05/16)
- [40] DUBOIS D, DUBOIS EF.  
Clinical calorimetry tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.  
Arch Intern Med. 1916;17:863-871
- [41] PINKEL D.  
The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy.  
Cancer Res 1958;18:853-856
- [42] FREIREICH EJ, GEHAN EA, RALL DP et al.  
Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey and man.  
Cancer Chemother Rep 1966;50:219-244
- [43] GROCHOW LB, BARALDI C, NOE D.  
Is dose normalization to weight or body surface area useful in adults ?  
J Natl Cancer Inst. 1990;82:323-325
- [44] BAKER S, VERWEIJ J, ROWINSKY E et al.  
Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991- 2001.  
J Natl Cancer Inst. 2002; 94(24):1883-1888
- [45] KAESTENER SA, SEWELL GJ.  
Chemotherapy dosing part 1 : Scientific basis for current practice and use of body surface area.  
J Clin Oncol 2007;19:23-27
- [46] MATHIJSSEN R, DE JONG F, LOOS W et al.  
Flat-fixed dosing versus Body Surface Area based dosing of anticancer drugs in adults : does it make a difference ?  
The Oncol. 2007;12:913-923
- [47] CHATELUT E, WHITE-KONING ML, MATHIJSSEN R, PUISSET F et al.  
Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents.  
Br J Cancer 2012;107:1100-1106
- [48] PETAIN A, CHATELUT E.  
Pourquoi individualiser les doses de médicaments anticancéreux : de la surface corporelle à la physiologie.  
Bull Cancer. 2008;95(10):895-901

- [49] FIELD K, KOSMIDER S, JEFFORD M et al.  
Chemotherapy dosing strategies in the obese, elderly, and thin patient : result of a nationwide survey.  
J Oncol Pharm Pract. 2008;4(3):108-113
- [50] RUDEK MA, CONNOLLY R, HOSKINS J et al.  
Fixed-dose capecitabine is feasible: results from a pharmacokinetic and pharmacogenetic study in metastatic breast cancer.  
Breast Cancer Res Treat. 2013;139(1):135-143
- [51] LOSS WJ, GELDERBLOM H, SPARREBOOM A et al.  
Inter- and inpatient variability in oral topotecan pharmacokinetics : implications for body-surface area dosage regimens.  
Clin Cancer Res. 2000;6(7):2685-2689
- [52] PRADO CM, BARACOS VE, McCARGAR LI, MOURTZAKIS M et al.  
Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity  
Clin Cancer Res. 2007 Jun 1;13(11):3264-8
- [53] BEUMER J, CHU E, SALOMONE S.  
Body-surface area-based chemotherapy dosing : appropriate in the 21st century ?  
J Clin Oncol. 2012; 30:2896-3897
- [54] CHANTRY AS, QUARANTA S, CICCOLINI J, LACARELLE B.  
Applications cliniques, limites et perspectives des analyses pharmacogénétiques des traitements anticancéreux.  
Ann Biol Clin (Paris). 2014 Sep-Oct;72(5):527-42
- [55] KAESTNER SA, SEWELL GJ.  
A national survey investigating UK prescribers' opinions on chemotherapy dosing and dose-banding.  
J Clin Oncol 2009;21:320-328
- [56] POULIQUEN AL, ESCALUP L, JOURDAN N et al.  
Dose standardisation of anticancer drugs.  
Int J Clin Pharm. 2011;33:221-228
- [57] SO J.  
Improving the lives of patients with cancer.  
Pharm Manage 2002;18:27-29
- [58] SEWELL GJ.  
The clinical impact of dose-banding. *En ligne.*  
9<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2006. Presqu'île de Giens.  
<http://www.gerpac.eu/spip.php?article288>  
(Consulté le 03/03/16)
- [59] KAESTNER S, SEWELL GJ.  
Pharmacoeconomic aspects of dose-banding.  
Hospital Pharmacy Europe. 2006;26

- [60] GEISSLER K.  
A shared fight against cancer: the complementary roles of oncology physicians and oncology pharmacists.  
Expert Rev. Anticancer Ther 2013;13(1):13-15
- [61] DESCOMBES L, CHENNEL P, CHEVRIER R, DOLY M.  
Impact de deux processus de préparations anticipées et du contrôle analytique sur le temps de dispensation au sein d'un centre de lutte contre le cancer.  
Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. Sept 2015;50(3):259-65
- [62] VIGNERON J, ASTIER A, TRITTLER R, HECQ JD et al.  
SFPO and ESOP recommendations for the practical stability of anticancer drugs: An update.  
Annales Pharmaceutiques Françaises 2013;71:376-389
- [63] FAURE S, NOIREZ V.  
Préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées ou "dose-banding"; étude pilote à l'hôpital Bon Secours du CHR de MetzThionville.  
Tech Hosp. 2010;719:27-34
- [64] LOISON G.  
Mise en place des doses standards de chimiothérapie au Centre Hospitalier du Mans.  
Mémoire de DES de Pharmacie Hospitalière. Université d'Angers. 107p. Octobre 2013
- [65] GERARDIN E.  
Etude de faisabilité de la préparation en bandes de doses arrondies au sein de l'unité de reconstitution des anticancéreux de l'hôpital de la Timone (AP-HM).  
Mémoire de DES de Pharmacie Hospitalière. Marseille. Université de Marseille. Octobre 2015.
- [66] TOURNAMILLE JF.  
Organisation des activités de préparation de chimiothérapies anticancéreuses.  
Présentation orale au Diplôme Universitaire Lyon de Pharmacie Oncologique le 24/05/16
- [67] MAZIER A, BILLAUT C, TOURNAMILLE JF.  
Scheduling preparation of doses for a chemotherapy service.  
Annals of Operations Research. Jul 2010;78(1):145-154
- [68] MAZIER A, BILLAUT C, TOURNAMILLE JF.  
Scheduling activities in a chemotherapy service.  
International Conference on Industrial Engineering and Systems Management (JESM'07); Pékin (China), May 2007 pp.289, 2007
- [69] FIGGE HL.  
Reducing medication errors using technological innovations.  
US Pharm 2009 ; 34(3):15-16
- [70] CRANE J, CRANE FG.  
Preventing medication errors in hospitals through a system approach and technological innovation : a prescription for 2010.  
Hosp Top 2006;84(4):3-8
- [71] ICU Médical : pompe Diana. *En ligne*.  
[http://fr.icumed.com/media/374842/M1-1317F-Diana-Brochure-Rev02\\_low.pdf](http://fr.icumed.com/media/374842/M1-1317F-Diana-Brochure-Rev02_low.pdf)  
(Consulté le 10/06/16)

- [72] MATON G, SIMON E, BEAUSSART H, LANNOY D, ODON P.  
Qualification opérationnelle de l'automate DIANA sous hotte à flux d'air laminaire en pharmacie hospitalière »  
15<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2012. Presqu'île de Ponant, La Grande Motte.
- [73] FOUQUE J, BELHABIB G, VERRIERE , ABOUDAGGA P et al.  
Evaluation de la préparation par campagne de diffuseurs de 5-fluorouracil à partir d'une solution mère. *En ligne*.  
15<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2012. Presqu'île de Ponant, La Grande Motte.  
<http://www.gerpac.eu/spip.php?article841>  
(Consulté le 10/10/16)
- [74] MENARD C, MICHEL G, SANKHARE D, FAURE P et al.  
Préparation en lots d'une spécialité à reconstituer : cas du cyclophosphamide. *En ligne*.  
17<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2014. Presqu'île de Giens.  
<http://www.gerpac.eu/spip.php?article1029>  
(Consulté le 10/10/16)
- [75] GASS-JEGU F, RIGO ADROVER M, GAIRARD DORY AC.  
Evaluation de l'intérêt de l'automatisation de préparations injectables de seringues pédiatriques et de poches d'analgésie. *En ligne*.  
14<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2011. Presqu'île de Giens.  
<http://www.gerpac.eu/spip.php?article729>  
(Consulté le 12/07/16)
- [76] GARCES M, VAZQUEZ R, GUERRAULT-MORO, DURAND A.  
Qualification opérationnelle d'un automate de nutrition parentérale : Medimix® IMF. *En ligne*.  
18<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2015. Presqu'île de Giens.  
<http://www.gerpac.eu/spip.php?article1144>  
(Consulté le 12/07/16)
- [77] CAFFIN AG, VAZQUEZ R, GUERRAULT-MERO MN, BROSSARD D et al.  
Intérêt d'une pompe péristaltique pour la préparation de doses standards de cytotoxiques. *En ligne*.  
14<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2011. Presqu'île de Giens.  
<http://www.gerpac.eu/spip.php?article727>  
(Consulté le 12/07/16)
- [78] LECORDIER J, VALLANCE C.  
14<sup>èmes</sup> journées du GERPAC. Octobre 2011. Presqu'île de Giens. *En ligne*.  
[http://www.oncolor.org/wp-content/uploads/2011/05/qual\\_111206-restitution\\_gerpac.pdf](http://www.oncolor.org/wp-content/uploads/2011/05/qual_111206-restitution_gerpac.pdf)  
(Consulté le 10/12/15)
- [79] BOUCHOUD L, SADEGHIPOUR F, FLEURY-SOUVERAIN S, BONNABRY P.  
Validation of a once a week set up for an automated compounder device for parental nutrition solutions.  
Eur J Hosp Pharm Sci Pract, 2013;20(4)
- [80] FONZO-CHISTE Cn SADEGHIPOUR F, ING H et al.  
Development and Evaluation of a Computerized Program for a One step Prescribing and Compounding of Paediatric Parenteral Nutrition.  
27<sup>ème</sup> Congrès de l'ESPEN (European Society of Clinical Nutrition and Metabolism), Bruxelles. Août 2005

- [81] WHITE R, CASSANO-PICHE A, FIELDS A, CHENG R et al.  
Intravenous chemotherapy preparation errors: patient safety risks identified in a pan-Canadian exploratory study.  
J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2014 Feb;20(1):40–6
- [82] CHU G, MANTIN R, SHEN YM, BASKETT G et al.  
Massive cisplatin overdose by accidental substitution for carboplatin. Toxicity and management.  
Cancer. 1993 Dec 15;72(12):3707–14
- [83] ZARAGOVA MR, RITCHEY ML, WALTER A.  
Neurourologic consequences of accidental intrathecal vincristine: A case report.  
Med Pediatr Oncol. 1995 Jan 1;24(1):61–2
- [84] BLECK TP, JACOBSEN J.  
Prolonged survival following the inadvertent intrathecal administration of vincristine: clinical and electrophysiologic analyses.  
Clin Neuropharmacol. 1991 Oct;14(5):457–62
- [85] ARICO M, NESPOLI L, PORTA F, CASELLI D et al.  
Severe acute encephalopathy following inadvertent intrathecal doxorubicin administration.  
Med Pediatr Oncol. 1990;18(3):261–3
- [86] MORTENSEN ME, CECALIPO AJ, LO WD, ERGORIN MJ et al.  
Inadvertent intrathecal injection of daunorubicin with fatal outcome.  
Med Pediatr Oncol. 1992 Jan 1;20(3):249–53
- [87] WILLIAMS ME, WALKER AN, BRACIKOWSKI JP, GARNER L et al.  
Ascending myeloencephalopathy due to intrathecal vincristine sulfate. A fatal chemotherapeutic error.  
Cancer. 1983 Jun 1;51(11):2041–7
- [88] OSWALD S, CALDWELL R.  
Dispensing error rate after implementation of an automated pharmacy carousel syst.  
Am J Health Syst Pharm 2007
- [89] TEAGARDEN JR, NAGLE B.  
Dispensing error rate in a highly automated mail-service pharmacy practice.  
Pharmacotherapy 2005
- [90] SEGER AC, CHURCHILL W.  
Impact of robotic antineoplastic preparation on safety, workflow and costs.  
J Oncol Pract. 2012 Nov; 8(6):344–349
- [91] BONNABRY P, CINGRIA, SADEGHIPOUR F, ING H et al.  
Use of systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions.  
Qual Saf Health Care 2005 Apr;14(2):93-98
- [92] CHAPPUY L, CHARROIN C, VETELE F, DURAND T.  
Etude de stabilité et de stérilité des poches de nutrition parentérale pour patients à domicile fabriqués à l'aide de l'automate Baxa® EM 2400.  
Annales Pharmaceutiques Françaises Nov 2013;71(6):401-409

- [93] VAN HOLLEBEKE M, THIBERT E, PERREIRA B, JOUANNET M et al.  
 Qualité des poches de nutrition parentérale : est-elle améliorée par l'automatisation ? *En ligne*.  
 16<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2013. Presqu'île de Giens.  
<http://www.gerpac.eu/spip.php?article937>  
 (Consulté le 25/10/16)
- [94] REISZ F, GAIRARD-DORY AC, FONMARTIN K, BOURBON J et al.  
 Prévention des troubles musculo squelettiques en pharmacotechnie. *En ligne*.  
 19<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2016. Presqu'île de Giens.  
<http://www.gerpac.eu/spip.php?article1324>  
 (Consulté le 25/10/16)
- [95] TAVERNIER J, THIBERT E, VAN HOLLEBEKE M, JOUANNET M et al.  
 Perception de la pénibilité au travail en unité de pharmacotechnie : Evaluation de l'impact de  
 l'automatisation de la préparation de poches de nutrition parentérale. *En ligne*.  
 16<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2013. Presqu'île de Giens.  
<http://www.gerpac.eu/spip.php?article929>  
 (Consulté le 25/10/16)
- [96] MOINE M, MENARD C, SANKHARE D, VENTROUX G et al.  
 Préparation manuelle ou semi-automatique de petits lots : quelle est la préférence du  
 préparateur ? *En ligne*.  
 18<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2015. Presqu'île de Giens.  
<http://www.gerpac.eu/spip.php?article1222>  
 (Consulté le 25/10/16)
- [97] Fresenius Kabi ; présentation de l'automate PharmaHelp. *En ligne*.  
<http://www.fresenius-kabi.no/Documents/Open%20files/SE/Others/Pharmahelp-brochure.pdf>  
 (Consulté le 02/08/15)
- [98] VERREY AS, CARREZ L, FALASCHU L, BOUCHOUD L et al.  
 Evaluation des performances de l'automate PharmaHelp® pour la production de poches  
 injectables de cytotoxiques.  
 Communication orale n°20, HOIPHARM, Reims. 20-22 mai 2015.
- [99] SCHOENING T, ARTES A, EHMANN M, MERTENS M et al.  
 Semiautomated aseptic preparation of patient individual antineoplastic intravenous solutions :  
 first experiences in a German hospital pharmacy.  
 Eur J Hops Pharm 2015;23(1)
- [100] Kiro Grifols : présentation de l'automate Kiro Oncology . *En ligne*.  
<http://www.kirogrifols.com/technical-features>  
 Consulté le 02/08/2015).
- [101] TAMES MJ, CAJARAVILLE G, GOLDBERG L  
 The validation of an automated self-cleaning process in a new robot for the preparation of  
 cytotoxic drugs.  
 Congrès du GERPAC 2014. Communication orale.
- [102] JOBARD M, BRANDELY-PIAT ML, HURGON A, ESCULAP L et al.  
 Evaluation des performances du robot Kiro Oncology pour la préparation de poches ; seringues  
 et diffuseurs portables d'anticancéreux. *En ligne*.  
 19<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2016. Presqu'île de Giens.  
<http://www.gerpac.eu/spip.php?article1354> - (Consulté le 12/07/16)

- [103] LOCCIONI. Présentation de l'automate APOTECACHemo®. *En ligne*.  
<http://humancare.loccioni.com/about-us/projects/apoteca>  
 (Consulté le 02/08/15)
- [104] ANGELA W, ADAM ORSBORN, JOSEPH BONKOWSKI, LITA CHEW et al.  
 Robotic i.v. medication compounding : Recommendations from the international community of APOTECACHemo users.  
 Am J Health Syst Pharm 2017;74(1):e40-e46
- [105] YANIV WA, SCOTT J  
 Implementation of an i.v.-compounding robot in a hospital-based cancer center pharmacy.  
 Am J Health Syst Pharm 2013;70(22):2030-7
- [106] PACHECO RAMOS M, ARENAZA PENA AE, SANTIAGO PEREZ A  
 Implantacion de un robot para la elaboracion de antineoplasicos.  
 Farm Hosp 2015;39(3):137-146
- [107] SCHIERL R, MASINI C, GROENEVELD S, FISCHER E  
 Environmental contamination by cyclophosphamide preparation : Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECACHemo.  
 Journal of Oncology Pharmacy Practice 2014;22(1):37-45
- [108] WRONDING TK, OBY C.  
 Media Fill to validate the aseptic preparation of cytotoxic on an automated robot. *En ligne*.  
<http://www.loccioni.com/upload/articoli/documenti/1503-articolo.pdf>  
 (Consulté le 12/03/16)
- [109] BUFARINI C, MARINOZZI A, GUGLIELMI S, ROSINI V et al.  
 Aseptic processing validation of the IV compounding robot in a hospital pharmacy.  
 Congrès ISOP XIV (International Symposium on Oncology Pharmacy Practice). 02-05/04/14
- [110] CORRIDONI S, LIBERATORE E, LACOMINI AM, TINARI G  
 Centralization and technology support the hospital pharmacist in improving safety, accuracy and economy in the management of monoclonal antibodies.  
 18<sup>ème</sup> congrès de l'EAHP. 13-15/03/13
- [111] Société Française de Pharmacie Oncologique – Recommandation n°24. *En ligne*.  
[https://sfpo.com/wp-content/uploads/2012/10/Recommandations\\_vf\\_hmPDFCreator.pdf](https://sfpo.com/wp-content/uploads/2012/10/Recommandations_vf_hmPDFCreator.pdf)  
 (Consulté le 12/01/16)
- [112] Société Française de Pharmacie Oncologique – Recommandation n°13. *En ligne*.  
[https://sfpo.com/wp-content/uploads/2012/10/Recommandations\\_vf\\_hmPDFCreator.pdf](https://sfpo.com/wp-content/uploads/2012/10/Recommandations_vf_hmPDFCreator.pdf)  
 (Consulté le 12/01/16)
- [113] KOHN LT, CORRIGAN JM, DONALDSON MS et al.  
 To Err is Human : Building a Safer Health System.  
 Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America; Washington (DC): National Academies Press (US); 2000
- [114] FACCHINETTI NJ, JONES DP.  
 Evaluation dispensing error detection rates in a hospital pharmacy.  
 Med Car, Jan 1999;37(1) :39-43

- [115] CARREZ L, BOUCHOUD L, FLEURY S, COMBESCURE C et al.  
Fiabilité de la préparation des chimiothérapies : double contrôle ou système gravimétrique ?  
*En ligne.*  
13<sup>èmes</sup> Journées du GERPAC. Octobre 2013. Presqu'île de Giens.  
<http://www.gerpac.eu/spip.php?article942>  
(Consulté le 25/10/16)



## **ANNEXES**

## Annexe 1 : Questionnaire « Automates de production des chimiothérapies »

### CARACTERISTIQUES DE L'AUTOMATE

Q1) Modèle utilisé :

- PharmaHelp® version 1
- PharmaHelp® version 2
- Kiro®
- ApotecaCHEMO®

Q2) L'automate travaille :

- Sous hotte à flux d'air lumineaire
- Sous isolateur

### UTILISATION PRATIQUE DE L'AUTOMATE

Q3) L'automate est :

- Utilisé en routine
- En phase de déploiement
- Autre (veuillez préciser) : .....

Q4) L'automate produit :

- Des seringues
- Des poches
- Des dispositifs complexes (types cassettes ou diffuseurs)
- Autre (veuillez préciser) : .....

Q5) L'automate prépare à partir :

- De médicaments prêts à l'emploi
- De médicaments en poudre à reconstituer

Q6) L'automate fonctionne :

- Par campagne (1 molécule, plusieurs préparations, différentes doses par plage de production)
- En dose banding (1 molécule, plusieurs préparations, 1 dose par plage de production)
- Au fil de l'eau (plusieurs molécules, plusieurs préparations, différentes doses par plage de production)

### PERFORMANCES DE L'AUTOMATE

Q7) Temps de chargement/déchargement par plage de production : .....

Q8) Rendement en nombre de préparations par heure (hors temps de chargement/déchargement de l'automate) : .....

Q9) La maintenance et l'entretien de l'automate immobilisent celui-ci :

	Pas de maintenance ou entretien à cette fréquence	Moins d'une heure	Entre 1h et 1 demi-journée	1 journée complète	Plusieurs jours
De façon journalière	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
De façon hebdomadaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
De façon mensuelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
De façon annuelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Autre (veuillez préciser) : .....

Q10) Activité de production prise en charge par l'automate :

- Nombre de préparations par jour (en moyenne) : .....
- Pourcentage de la production annuelle (en moyenne) : .....

## Annexe 2 : Résultats bruts issus des modélisations de la « semaine type » Timone

<b>Résultats bruts issus des modélisations sur le semaine type « Timone »</b>					
<i>Profil de production d'une semaine type au sein de l'URC Timone</i>					
	lundi 02/11/15	mardi 03/11/15	mercredi 04/11/15	jeudi 05/11/15	vendredi 06/11/15
Nombre total de préparations à fabriquer	192	171	155	141	140
Nombre de préparations réalisées à partir de médicaments prêts à l'emploi	157	142	122	120	120
Nombre de préparations réalisées à partir de poudres à reconstituer	35	27	33	21	20
Nombre de préparations d'Ac	41	37	34	40	24
Nombre de préparations de cytotoxiques autres que Ac	151	134	121	101	116
Nombre de préparations d'essais cliniques	6	5	7	6	2
Nombre de préparations en poches	157	148	137	116	122
Nombre de préparations en seringues	24	16	17	18	16
Nombre de préparations en cassettes et diffuseurs	11	7	7	7	2
Nombre de préparations pour administration le jour même	138	118	115	102	94
Nombre de préparations anticipées	54	53	40	39	46
Nombre moyen de préparations par PPH avec effectif cible de 4 PPH en manipulation	48	42	39	35	35
Nombre de préparations réalisées entre 8h et 12h	131	103	111	105	100
Nombre de préparations réalisées entre 12h et 17h	61	68	44	36	40
<i>Resultats avec Kiro®</i>					
	lundi 02/11/15	mardi 03/11/15	mercredi 04/11/15	jeudi 05/11/15	vendredi 06/11/15
Nombre de préparations prises en charge la veille pour le lendemain grace au gain de préparations manuelles	0	8	7	18	12
Nombre de préparations à réaliser	200	170	166	135	128
Nombre théorique maximal de préparations pouvant être fabriquées en 1 journée par Kiro®	126 (72 poches et 54 seringues)	126 (72 poches et 54 seringues)	126 (72 poches et 54 seringues)	126 (72 poches et 54 seringues)	126 (72 poches et 54 seringues)
Nombre de préparations prises en charge par Kiro®	64 (55 poches et 9 seringues)	54 (48 poches et 6 seringues)	52 (44 poches et 8 seringues)	48 (38 poches et 10 seringues)	59 (47 poches et 12 seringues)
Nombre théorique de préparations pouvant être rajoutées dans les cycles non plein de l'automate	62 (15 poches et 47 seringues)	72 (29 poches et 43 seringues)	74 (29 poches et 45 seringues)	78 (34 poches et 44 seringues)	67 (17 poches et 42 seringues)
Nombre de préparations réalisées manuellement	136	116	114	87	69
Nombre moyen de préparations par PPH (si effectif cible de 3 PPH)	45	39	38	29	23
Nombre de préparations de la tournée de 8h30 prises en charge par PPH	0	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h30 prises en charge par PPH	9	11	9	4	5
Nombre de préparations de la tournée de 9h45 prises en charge par PPH	9	0	2	4	2
Nombre de préparations de la tournée de 10h30 prises en charge par PPH	14	6	8	12	6
Nombre de préparations de la tournée de 11h00 prises en charge par PPH	12	7	3	0	2
Nombre de préparations de la tournée de 11h15 prises en charge par PPH	10	14	16	9	11
Nombre de préparations de la tournée de 11h30 prises en charge par PPH	11	16	5	7	6
Nombre de préparations de la tournée de 13h00 prises en charge par PPH	17	6	7	8	4

Nombre de préparations de la tournée de 14h00 prises en charge par PPH	7	1	4	3	0
Nombre de préparations de la tournée de 14h30 prises en charge par PPH	4	4	2	6	4
Nombre de préparations de la tournée de 15h00 prises en charge par PPH	6	6	7	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h00 prises en charge par PPH	4	5	4	3	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h15 prises en charge par PPH	2	8	3	2	4
Nombre de préparations de la tournée de 16h30 prises en charge par PPH	4	1	4	0	6
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 8h et 12h	83	68	71	49	44
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 12h et 17h	53	48	43	38	25
Nombre de préparations de la tournée de 8h30 prises en charge par Kiro®	0	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h30 prises en charge par Kiro®	3	6	8	3	4
Nombre de préparations de la tournée de 9h45 prises en charge par Kiro®	5	2	0	2	1
Nombre de préparations de la tournée de 10h30 prises en charge par Kiro®	5	9	3	10	13
Nombre de préparations de la tournée de 11h00 prises en charge par Kiro®	0	0	0	0	2
Nombre de préparations de la tournée de 11h15 prises en charge par Kiro®	4	1	2	1	6
Nombre de préparations de la tournée de 11h30 prises en charge par Kiro®	4	3	17	8	6
Nombre de préparations de la tournée de 13h00 prises en charge par Kiro®	2	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 14h00 prises en charge par Kiro®	2	0	3	1	0
Nombre de préparations de la tournée de 14h30 prises en charge par Kiro®	1	0	0	1	0
Nombre de préparations de la tournée de 15h00 prises en charge par Kiro®	1	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h00 prises en charge par Kiro®	1	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h15 prises en charge par Kiro®	1	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h30 prises en charge par Kiro®	0	0	1	0	0
Nombre total de PA réalisées	62	63	58	51	46
Nombre de PA réalisées par les PPH	27	31	40	29	19
Nombre de PA réalisées par le robot	35	32	18	22	27
Nombre de préparations réalisables en plus par les PPH (théorie)	15	45	21	21	Non concerné car weekend
Nombre de préparations réellement réalisables pour le lendemain selon les OK chimio du jour suivant	8	7	18	12	Non concerné car weekend
Nombre total de préparations réalisables en plus (somme des préparations réalisables en plus par PPH et par l'automate)	77	117	95	99	103
<b>Resultats avec PharmaHelp®</b>					
	lundi 02/11/15	mardi 03/11/15	mercredi 04/11/15	jeudi 05/11/15	vendredi 06/11/15
Nombre de préparations prises en charge la veille pour le lendemain grace au gain de préparations manuelles	0	3	0	0	0
Nombre de préparations à réaliser	195	168	155	141	140
Nombre théorique maximal de préparations pouvant être fabriquées en 1 journée par PharmaHelp®	108 poches	108 poches	108 poches	108 poches	108 poches
Nombre de préparations prises en charge par PharmaHelp®	50	38	33	36	37
Nombre théorique de préparations pouvant être rajoutées dans les cycles non plein de l'automate	58	70	75	72	71
Nombre de préparations réalisées manuellement	145	130	122	105	103
Nombre moyen de préparations par PPH (si effectif cible de 3 PPH)	48	43	41	35	34
Nombre de préparations de la tournée de 8h30 prises en charge par PPH	0	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h30 prises en charge par PPH	6	13	9	3	7
Nombre de préparations de la tournée de 9h45 prises en charge par PPH	5	0	4	2	4

Nombre de préparations de la tournée de 10h30 prises en charge par PPH	18	13	9	18	18
Nombre de préparations de la tournée de 11h00 prises en charge par PPH	7	6	4	9	3
Nombre de préparations de la tournée de 11h15 prises en charge par PPH	7	13	18	18	12
Nombre de préparations de la tournée de 11h30 prises en charge par PPH	15	19	17	6	11
Nombre de préparations de la tournée de 13h00 prises en charge par PPH	18	8	7	8	5
Nombre de préparations de la tournée de 14h00 prises en charge par PPH	5	1	7	1	2
Nombre de préparations de la tournée de 14h30 prises en charge par PPH	1	6	2	6	4
Nombre de préparations de la tournée de 15h00 prises en charge par PPH	8	6	7	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h00 prises en charge par PPH	4	3	3	4	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h15 prises en charge par PPH	5	7	3	2	5
Nombre de préparations de la tournée de 16h30 prises en charge par PPH	7	1	4	0	5
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 8h et 12h	90	77	87	70	60
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 12h et 17h	55	53	35	35	43
Nombre de préparations de la tournée de 8h30 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h30 prises en charge par PharmaHelp®	2	6	5	4	4
Nombre de préparations de la tournée de 9h45 prises en charge par PharmaHelp®	10	2	0	3	1
Nombre de préparations de la tournée de 10h30 prises en charge par PharmaHelp®	4	4	2	11	4
Nombre de préparations de la tournée de 11h00 prises en charge par PharmaHelp®	5	3	2	3	2
Nombre de préparations de la tournée de 11h15 prises en charge par PharmaHelp®	4	0	5	0	6
Nombre de préparations de la tournée de 11h30 prises en charge par PharmaHelp®	0	1	3	0	1
Nombre de préparations de la tournée de 13h00 prises en charge par PharmaHelp®	3	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 14h00 prises en charge par PharmaHelp®	2	0	0	3	0
Nombre de préparations de la tournée de 14h30 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	0	1	0
Nombre de préparations de la tournée de 15h00 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	3	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h00 prises en charge par PharmaHelp®	0	2	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h15 prises en charge par PharmaHelp®	2	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h30 prises en charge par PharmaHelp®	0	1	1	0	0
Nombre total de PA réalisées	57	53	40	39	46
Nombre de PA réalisées par les PPH	39	34	28	28	27
Nombre de PA réalisées par le robot	18	19	12	11	19
Nombre de préparations réalisables en plus par les PPH (théorie)	15	45	21	21	Non concerné car weekend
Nombre de préparations réellement réalisables pour le lendemain selon les OK chimio du jour suivant	3	0	0	0	Non concerné car weekend
Nombre total de préparations réalisables en plus (somme des préparations réalisables en plus par PPH et par l'automate)	73	115	96	93	107

### Annexe 3 : Résultats bruts issus des modélisations de la semaine type « Fusion des 2 UCPC »

Résultats bruts issus des modélisations sur le semaine type "Fusion des 2 UCPC"					
Profil de production d'une semaine type au sein de l'UCPC Timone+Nord					
	lundi 06/06/16	mardi 07/06/16	mercredi 08/06/16	jeudi 09/06/16	vendredi 10/06/16
Nombre total de préparations à fabriquer	266	210	190	194	190
Nombre de préparations réalisées à partir de médicaments prêts à l'emploi	227	185	164	165	162
Nombre de préparations réalisées à partir de poudres à reconstituer	39	25	26	29	28
Nombre de préparations d'Ac	43	54	40	40	47
Nombre de préparations de cytotoxiques autres que Ac	223	156	150	154	143
Nombre de préparations d'essais cliniques	2	3	5	5	4
Nombre de préparations en poches	228	176	157	174	167
Nombre de préparations en seringues	29	28	27	14	18
Nombre de préparations en cassettes et diffuseurs	9	6	6	6	5
Nombre de préparations pour administration le jour même	207	142	142	152	152
Nombre de préparations anticipées	59	68	48	42	38
Nombre moyen de préparations par PPH avec effectif cible de 6 PPH en manipulation	44	35	32	32	32
Nombre de préparations réalisées entre 8h et 12h	157	138	113	129	118
Nombre de préparations réalisées entre 12h et 17h	109	92	77	65	72
Resultats avec Kiro®					
	lundi 06/06/16	mardi 07/06/16	mercredi 08/06/16	jeudi 09/06/16	vendredi 10/06/16
Nombre de préparations prises en charge la veille pour le lendemain grace au gain de préparations manuelles apporté par le robot	0	15	20	9	21
Nombre de préparations à réaliser	281	215	179	206	169
Nombre théorique maximal de préparations pouvant être fabriquées en 1 journée par Kiro®	126 (72 poches et 54 seringues)	126 (72 poches et 54 seringues)	126 (72 poches et 54 seringues)	126 (72 poches et 54 seringues)	126 (72 poches et 54 seringues)
Nombre de préparations prises en charge par Kiro®	59 (52 poches et 7 seringues)	51 (41 poches et 31 seringues)	44 (39 poches et 5 seringues)	55 (52 poches et 3 seringues)	47 (37 poches et 10 seringues)
Nombre théorique de préparations pouvant être rajoutées dans les cycles non plein de l'automate	67 (20 poches et 47 seringues)	75 (31 poches et 23 seringues)	82 (33 poches et 49 seringues)	71 (20 poches et 51 seringues)	79 (35 poches et 44 seringues)
Nombre de préparations réalisées manuellement	222	164	135	151	122
Nombre moyen de préparations par PPH (si effectif cible de 5 PPH)	44	33	27	30	24
Nombre de préparations de la tournée de 8h30 prises en charge par PPH	0	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h00 prises en charge par PPH	1	8	7	7	5
Nombre de préparations de la tournée de 9h30 prises en charge par PPH	6	0	0	0	5
Nombre de préparations de la tournée de 9h45 prises en charge par PPH	15	3	0	6	6
Nombre de préparations de la tournée de 10h00 prises en charge par PPH	18	14	8	27	7
Nombre de préparations de la tournée de 10h30 prises en charge par PPH	7	13	12	16	11
Nombre de préparations de la tournée de 11h00 prises en charge par PPH	27	13	13	13	11
Nombre de préparations de la tournée de 11h15 prises en charge par PPH	5	9	3	4	6
Nombre de préparations de la tournée de 11h30 prises en charge par PPH	26	4	9	1	6
Nombre de préparations de la tournée de 12h00 prises en charge par PPH	14	8	9	10	13
Nombre de préparations de la tournée de 13h00 prises en charge par PPH	24	15	9	19	20

Nombre de préparations de la tournée de 14h00 prises en charge par PPH	4	7	2	2	8
Nombre de préparations de la tournée de 14h30 prises en charge par PPH	6	3	1	1	9
Nombre de préparations de la tournée de 15h00 prises en charge par PPH	11	5	8	6	2
Nombre de préparations de la tournée de 16h00 prises en charge par PPH	3	2	8	6	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h15 prises en charge par PPH	0	0	2	2	3
Nombre de préparations de la tournée de 16h30 prises en charge par PPH	1	0	8	0	0
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 8h et 12h	130	102	81	88	65
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 12h et 17h	92	62	54	63	57
Nombre de préparations de la tournée de 8h30 prises en charge par Kiro®	0	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h00 prises en charge par Kiro®	0	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h30 prises en charge par Kiro®	3	1	1	2	6
Nombre de préparations de la tournée de 9h45 prises en charge par Kiro®	5	3	6	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 10h00 prises en charge par Kiro®	0	4	0	6	2
Nombre de préparations de la tournée de 10h30 prises en charge par Kiro®	9	3	9	8	10
Nombre de préparations de la tournée de 11h00 prises en charge par Kiro®	1	3	0	1	0
Nombre de préparations de la tournée de 11h15 prises en charge par Kiro®	3	3	1	3	0
Nombre de préparations de la tournée de 11h30 prises en charge par Kiro®	10	2	3	4	0
Nombre de préparations de la tournée de 12h00 prises en charge par Kiro®	0	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 13h00 prises en charge par Kiro®	3	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 14h00 prises en charge par Kiro®	0	3	1	2	0
Nombre de préparations de la tournée de 14h30 prises en charge par Kiro®	0	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 15h00 prises en charge par Kiro®	0	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h00 prises en charge par Kiro®	0	0	2	0	2
Nombre de préparations de la tournée de 16h15 prises en charge par Kiro®	0	0	0	0	3
Nombre de préparations de la tournée de 16h30 prises en charge par Kiro®	0	0	0	0	2
Nombre total de PA réalisées	79	89	57	60	32
Nombre de PA réalisées par les PPH	54	60	36	31	10
Nombre de PA réalisées par le robot	25	29	21	29	22
Nombre de préparations réalisables en plus par les PPH (théorie)	15	30	35	30	Non concerné car weekend
Nombre de préparations réellement réalisables pour le lendemain selon les OK chimio du jour suivant	15	20	9	21	Non concerné car weekend
Nombre total de préparations réalisables en plus (somme des préparations réalisables en plus par PPH et par l'automate)	82	105	117	101	104
<b>Resultats avec PharmaHelp®</b>					
	lundi 06/06/16	mardi 07/06/16	mercredi 08/06/16	jeudi 09/06/16	vendredi 10/06/16
Nombre de préparations prises en charge la veille pour le lendemain grace au gain de préparations manuelles	0	15	20	9	21
Nombre de préparations à réaliser	281	215	179	206	169
Nombre théorique maximal de préparations pouvant être fabriquées en 1 journée par PharmaHelp®	108 poches	108 poches	108 poches	108 poches	108 poches
Nombre de préparations prises en charge par PharmaHelp®	62	49	51	48	48
Nombre théorique de préparations pouvant être rajoutées dans les cycles non pleins de l'automate	46	59	57	60	60
Nombre de préparations réalisées manuellement	219	166	128	158	121
Nombre moyen de préparations par PPH (si effectif cible de 5 PPH)	44	33	26	32	24
Nombre de préparations de la tournée de 8h30 prises en charge par PPH	0	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h00 prises en charge par PPH	1	8	7	7	4
Nombre de préparations de la tournée de 9h30 prises en charge par PPH	2	0	0	0	2
Nombre de préparations de la tournée de 9h45 prises en charge par PPH	15	6	0	6	5



Nombre de préparations de la tournée de 10h00 prises en charge par PPH	17	13	9	31	4
Nombre de préparations de la tournée de 10h30 prises en charge par PPH	17	14	13	21	21
Nombre de préparations de la tournée de 11h00 prises en charge par PPH	26	13	15	11	10
Nombre de préparations de la tournée de 11h15 prises en charge par PPH	5	8	0	6	6
Nombre de préparations de la tournée de 11h30 prises en charge par PPH	26	6	9	2	10
Nombre de préparations de la tournée de 12h00 prises en charge par PPH	14	9	9	7	5
Nombre de préparations de la tournée de 13h00 prises en charge par PPH	24	17	11	19	20
Nombre de préparations de la tournée de 14h00 prises en charge par PPH	3	9	2	2	7
Nombre de préparations de la tournée de 14h30 prises en charge par PPH	6	3	1	1	8
Nombre de préparations de la tournée de 15h00 prises en charge par PPH	11	5	1	5	3
Nombre de préparations de la tournée de 16h00 prises en charge par PPH	2	2	10	6	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h15 prises en charge par PPH	1	0	6	2	1
Nombre de préparations de la tournée de 16h30 prises en charge par PPH	0	0	1	0	0
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 8h et 12h	110	105	75	96	81
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 12h et 17h	109	61	53	62	40
Nombre de préparations de la tournée de 8h30 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h00 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h30 prises en charge par PharmaHelp®	7	1	1	2	7
Nombre de préparations de la tournée de 9h45 prises en charge par PharmaHelp®	5	1	6	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 10h00 prises en charge par PharmaHelp®	0	6	0	2	1
Nombre de préparations de la tournée de 10h30 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	7	3	0
Nombre de préparations de la tournée de 11h00 prises en charge par PharmaHelp®	5	6	2	3	0
Nombre de préparations de la tournée de 11h15 prises en charge par PharmaHelp®	3	3	2	1	0
Nombre de préparations de la tournée de 11h30 prises en charge par PharmaHelp®	10	0	2	4	2
Nombre de préparations de la tournée de 12h00 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	0	3	0
Nombre de préparations de la tournée de 13h00 prises en charge par PharmaHelp®	3	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 14h00 prises en charge par PharmaHelp®	0	4	1	1	0
Nombre de préparations de la tournée de 14h30 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 15h00 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h00 prises en charge par PharmaHelp®	0	1	2	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h15 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	1	0	4
Nombre de préparations de la tournée de 16h30 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	3	0	2
Nombre total de PA réalisées	78	80	58	61	37
Nombre de PA réalisées par les PPH	49	53	34	32	5
Nombre de PA réalisées par le robot	29	27	24	29	32
Nombre de préparations réalisables en plus par les PPH (théorie)	15	30	40	25	Non concerné car weekend
Nombre de préparations réellement réalisables pour le lendemain selon les OK chimio du jour suivant	15	20	9	21	Non concerné car weekend
Nombre total de préparations réalisables en plus (somme des préparations réalisables en plus par PPH et par l'automate)	61	89	97	85	100

#### Annexe 4 : Résultats bruts issus des modélisations sur les 3 journées les plus intenses au CHU Timone

Résultats bruts issus des modélisations sur les 3 journées les plus intenses de l'UCPC Timone			
Profil de production des trois journées les plus intenses au sein de l'URC Timone			
	lundi 07/12/15	mardi 17/05/16	vendredi 22/01/2016
Nombre total de préparations à fabriquer	212	223	89
Nombre de préparations réalisées à partir de médicaments prêts à l'emploi	177	179	72
Nombre de préparations réalisées à partir de poudres à reconstituer	35	44	17
Nombre de préparations d'Ac	39	47	17
Nombre de préparations de cytotoxiques autres que Ac	173	176	72
Nombre de préparations d'essais cliniques	3	3	3
Nombre de préparations en poches	171	174	80
Nombre de préparations en seringues	31	41	8
Nombre de préparations en cassettes et diffuseurs	10	8	1
Nombre de préparations pour administration le jour même	165	164	71
Nombre de préparations anticipées	47	59	18
Nombre moyen de préparations par PPH avec effectif cible de 4 PPH en manipulation	53	56	22
Nombre de préparations réalisées entre 8h et 12h	128	136	65
Nombre de préparations réalisées entre 12h et 17h	84	87	24
Resultats avec Kiro®			
	lundi 07/12/15	mardi 17/05/16	vendredi 22/01/16
Nombre total de préparations à fabriquer	212	223	89
Nombre théorique maximal de préparations pouvant être fabriquées en 1 journée par Kiro®	126 (72 poches et 54 seringues)	126 (72 poches et 54 seringues)	126 (72 poches et 54 seringues)
Nombre de préparations prises en charge par Kiro® dans les modélisations	61 (53 poches et 8 seringues)	78 (62 poches et 16 seringues)	45 (38 poches et 7 seringues)
Nombre théorique de préparations pouvant être rajoutées dans les cycles non plein de l'automate	65 (19 poches et 46 seringues)	48 (10 poches et 38 seringues)	81 (34 poches et 47 seringues)
Nombre de préparations réalisées manuellement dans modélisations	151	145	44
Nombre moyen de préparations par PPH avec effectif cible de 3 PPH en manipulation	50	48	15
Nombre de préparations de la tournée de 8h30 prises en charge par PPH	1	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h30 prises en charge par PPH	2	7	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h45 prises en charge par PPH	6	27	7
Nombre de préparations de la tournée de 10h30 prises en charge par PPH	10	6	8

Nombre de préparations de la tournée de 11h00 prises en charge par PPH	16	6	0
Nombre de préparations de la tournée de 11h15 prises en charge par PPH	7	6	0
Nombre de préparations de la tournée de 11h30 prises en charge par PPH	28	21	3
Nombre de préparations de la tournée de 13h00 prises en charge par PPH	21	24	5
Nombre de préparations de la tournée de 14h00 prises en charge par PPH	1	5	1
Nombre de préparations de la tournée de 14h30 prises en charge par PPH	5	3	10
Nombre de préparations de la tournée de 15h00 prises en charge par PPH	1	3	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h00 prises en charge par PPH	9	6	5
Nombre de préparations de la tournée de 16h15 prises en charge par PPH	7	2	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h30 prises en charge par PPH	0	4	4
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 8h et 12h	83	88	25
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 12h et 17h	68	57	19
Nombre de préparations de la tournée de 8h30 prises en charge par Kiro®	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h30 prises en charge par Kiro®	3	4	2
Nombre de préparations de la tournée de 9h45 prises en charge par Kiro®	5	4	3
Nombre de préparations de la tournée de 10h30 prises en charge par Kiro®	8	13	8
Nombre de préparations de la tournée de 11h00 prises en charge par Kiro®	2	1	0
Nombre de préparations de la tournée de 11h15 prises en charge par Kiro®	5	4	4
Nombre de préparations de la tournée de 11h30 prises en charge par Kiro®	9	14	11
Nombre de préparations de la tournée de 13h00 prises en charge par Kiro®	13	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 14h00 prises en charge par Kiro®	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 14h30 prises en charge par Kiro®	6	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 15h00 prises en charge par Kiro®	0	2	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h00 prises en charge par Kiro®	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h15 prises en charge par Kiro®	0	2	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h30 prises en charge par Kiro®	0	0	0
Nombre de PA réalisées par les PPH	37	25	1
Nombre de PA réalisées par le robot	10	34	17
Nombre de préparations réalisables en plus par les PPH (théorie)	9	24	21
Nombre total de préparations réalisables en plus (somme des préparations réalisables en plus par PPH et par l'automate)	74	72	102
<b>Resultats avec PharmaHelp®</b>			
	lundi 07/12/15	mardi 17/05/16	vendredi 22/01/16
Nombre total de préparations à fabriquer	212	223	89
Nombre théorique maximal de préparations pouvant être fabriquées en 1 journée par PharmaHelp®	108 poches	108 poches	108 poches
Nombre de préparations prises en charge par PharmaHelp® dans les modélisations	63	60	28
Nombre théorique de préparations pouvant être rajoutées dans les cycles non pleins de l'automate	45	48	80

Nombre de préparations réalisées manuellement	149	163	61
Nombre moyen de préparations par PPH avec effectif cible de 3 PPH en manipulation	50	54	20
Nombre de préparations de la tournée de 8h30 prises en charge par PPH	1	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h30 prises en charge par PPH	2	5	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h45 prises en charge par PPH	4	25	6
Nombre de préparations de la tournée de 10h30 prises en charge par PPH	18	19	14
Nombre de préparations de la tournée de 11h00 prises en charge par PPH	10	7	0
Nombre de préparations de la tournée de 11h15 prises en charge par PPH	6	6	1
Nombre de préparations de la tournée de 11h30 prises en charge par PPH	32	30	9
Nombre de préparations de la tournée de 13h00 prises en charge par PPH	11	16	3
Nombre de préparations de la tournée de 14h00 prises en charge par PPH	1	5	1
Nombre de préparations de la tournée de 14h30 prises en charge par PPH	17	6	9
Nombre de préparations de la tournée de 15h00 prises en charge par PPH	1	4	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h00 prises en charge par PPH	9	6	5
Nombre de préparations de la tournée de 16h15 prises en charge par PPH	6	2	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h30 prises en charge par PPH	0	4	4
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 8h et 12h	81	103	39
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 12h et 17h	68	60	22
Nombre de préparations de la tournée de 8h30 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h30 prises en charge par PharmaHelp®	3	6	2
Nombre de préparations de la tournée de 9h45 prises en charge par PharmaHelp®	7	6	4
Nombre de préparations de la tournée de 10h30 prises en charge par PharmaHelp®	1	0	3
Nombre de préparations de la tournée de 11h00 prises en charge par PharmaHelp®	9	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 11h15 prises en charge par PharmaHelp®	6	4	3
Nombre de préparations de la tournée de 11h30 prises en charge par PharmaHelp®	5	6	6
Nombre de préparations de la tournée de 13h00 prises en charge par PharmaHelp®	15	5	1
Nombre de préparations de la tournée de 14h00 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 14h30 prises en charge par PharmaHelp®	1	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 15h00 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h00 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h15 prises en charge par PharmaHelp®	0	2	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h30 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	0
Nombre de PA réalisées par les PPH	31	28	9
Nombre de PA réalisées par le robot	16	31	9
Nombre de préparations réalisables en plus par les PPH (théorie)	9	12	6
Nombre total de préparations réalisables en plus (somme des préparations réalisables en plus par PPH et par l'automate)	54	60	86

## Annexe 5 : Résultats bruts issus des modélisations sur les 3 journées les plus intenses au CHU Nord

<b>Résultats bruts issus des modélisations sur les 3 journées les plus intenses de l'UCPC Nord</b>			
<i>Profil de production des trois journées les plus intenses au sein de l'URC Nord</i>			
	mardi 12/07/16	jeudi 25/08/16	vendredi 29/07/16
Nombre total de préparations à fabriquer	83	92	56
Nombre de préparations réalisées à partir de médicaments prêts à l'emploi	69	75	47
Nombre de préparations réalisées à partir de poudres à reconstituer	14	17	9
Nombre de préparations d'Ac	21	22	16
Nombre de préparations de cytotoxiques autres que Ac	62	70	40
Nombre de préparations d'essais cliniques	10	7	2
Nombre de préparations en poches	80	86	48
Nombre de préparations en seringues	0	1	4
Nombre de préparations en cassettes et diffuseurs	3	5	4
Nombre de préparations pour administration le jour même	81	91	56
Nombre de préparations anticipées	2	1	0
Nombre moyen de préparations par PPH avec effectif cible de 2 PPH en manipulation	42	46	28
Nombre de préparations réalisées entre 8h et 12h	61	66	44
Nombre de préparations réalisées entre 12h et 17h	22	26	12
<i>Resultats avec Kiro®</i>			
	mardi 12/07/16	jeudi 25/08/16	vendredi 29/07/16
Nombre total de préparations à fabriquer	83	92	56
Nombre théorique maximal de préparations pouvant être fabriquées en 1 journée par Kiro®	126 (72 poches et 54 seringues)	126 (72 poches et 54 seringues)	126 (72 poches et 54 seringues)
Nombre de préparations prises en charge par Kiro®	49 (49 poches et 0 seringues)	46 (46 poches et 0 seringues)	23 (19 poches et 4 seringues)
Nombre théorique de préparations pouvant théoriquement dans les cycles non plein de l'automate	77 (23 poches et 54 seringues)	80 (26 poches et 54 seringues)	103 (53 poches et 50 seringues)
Nombre de préparations réalisées manuellement	34	46	33
Nombre moyen de préparations par PPH avec effectif cible de 1 PPH en manipulation	34	46	33
Nombre de préparations prises en charge par PPH entre 8h et 9h	0	2	0
Nombre de préparations prises en charge par PPH entre 9h et 10h	3	7	4
Nombre de préparations prises en charge par PPH entre 10h et 11h	8	9	8
Nombre de préparations prises en charge par PPH entre 11h et 12h	9	10	8

Nombre de préparations prises en charge par PPH entre 12h et 13h	5	6	5
Nombre de préparations prises en charge par PPH entre 13h et 14h	1	3	2
Nombre de préparations prises en charge par PPH entre 14h et 15h	4	4	3
Nombre de préparations prises en charge par PPH entre 15h et 16h	4	5	3
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 8h et 12h	20	28	20
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 12h et 16h	14	18	13
Nombre de préparations prises en charge par Kiro® entre 8h et 9h	15	15	3
Nombre de préparations prises en charge par Kiro® entre 9h et 10h	9	8	0
Nombre de préparations prises en charge par Kiro® entre 10h et 11h	8	5	12
Nombre de préparations prises en charge par Kiro® entre 11h et 12h	9 (dont 2 PA)	9	8
Nombre de préparations prises en charge par Kiro® entre 12h et 13h	4	5	0
Nombre de préparations prises en charge par Kiro® entre 13h et 14h	4	4 (dont 1 PA)	0
Nombre de préparations prises en charge par Kiro® entre 14h et 15h	0	0	0
Nombre de préparations prises en charge par Kiro® entre 15h et 16h	0	0	0
Nombre de PA réalisées par les PPH	0	0	0
Nombre de PA réalisées par le robot	2	1	0
Nombre de préparations réalisables en plus par les PPH (théorie)	8	0	0
Nombre total de préparations réalisables en plus (somme des préparations réalisables en plus par PPH et par l'automate)	85	80	103
<b>Resultats avec PharmaHelp®</b>			
	mardi 12/07/16	jeudi 25/08/16	vendredi 29/07/16
Nombre total de préparations à fabriquer	83	92	56
Nombre théorique maximal de préparations pouvant être fabriquées en 1 journée par PharmaHelp®	108 poches	108 poches	108 poches
Nombre de préparations prises en charge par PharmaHelp®	37	32	15
Nombre théorique de préparations pouvant être rajoutées dans les cycles non plein de l'automate	71	76	93
Nombre de préparations réalisées manuellement	46	60	41
Nombre moyen de préparations par PPH (effectif cible de 1 PPH)	46	60	41
Nombre de préparations prises en charge par PPH entre 8h et 9h	1	4	0
Nombre de préparations prises en charge par PPH entre 9h et 10h	9	10	5
Nombre de préparations prises en charge par PPH entre 10h et 11h	8 (dont les 2 PA)	10	10
Nombre de préparations prises en charge par PPH entre 11h et 12h	7	10	10
Nombre de préparations prises en charge par PPH entre 12h et 13h	9	10 (dont 1 PA)	9
Nombre de préparations prises en charge par PPH entre 13h et 14h	4	5	1
Nombre de préparations prises en charge par PPH entre 14h et 15h	5	6	3

Nombre de préparations prises en charge par PPH entre 15h et 16h	3	5	3
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 8h et 12h	25	34	25
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 12h et 16h	21	26	16
Nombre de préparations prises en charge par PharmaHelp® entre 8h et 9h	15	14	3
Nombre de préparations prises en charge par PharmaHelp® entre 9h et 10h	0	0	0
Nombre de préparations prises en charge par PharmaHelp® entre 10h et 11h	7	7	10
Nombre de préparations prises en charge par PharmaHelp® entre 11h et 12h	11	6	2
Nombre de préparations prises en charge par PharmaHelp® entre 12h et 13h	1	3	0
Nombre de préparations prises en charge par PharmaHelp® entre 13h et 14h	0	2	0
Nombre de préparations prises en charge par PharmaHelp® entre 14h et 15h	3	0	0
Nombre de préparations prises en charge par PharmaHelp® entre 15h et 16h	0	0	0
Nombre de PA réalisées par PPH	2	1	0
Nombre de PA réalisées par le robot	0	0	0
Nombre de préparations réalisables en plus par les PPH (théorie)	0 (+ 5 à faire par pph)	0 (+ 14 à faire par pph)	0 (+ 13 à faire par pph)
Nombre total de préparations réalisables en plus (somme des préparations réalisables en plus par PPH et par l'automate)	71	76	93

## Annexe 6 : Résultats bruts issus des modélisations sur les 3 journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC

<b>Résultats bruts issus des modélisations sur les 3 journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC</b>				
<i>Profil de production des trois journées les plus intenses au sein de la fusion Nord + Timone</i>				
	lundi 11/01/16	mardi 17/05/16	jeudi 12/11/15	vendredi 27/11/15
Nombre total de préparations à fabriquer	303	341	276	239
Nombre de préparations réalisées à partir de médicaments prêts à l'emploi	233	282	239	177
Nombre de préparations réalisées à partir de poudres à reconstituer	70	59	37	62
Nombre de préparations d'Ac	59	77	63	48
Nombre de préparations de cytotoxiques autres que Ac	244	264	213	191
Nombre de préparations d'essais cliniques	8	8	12	5
Nombre de préparations en poches	249	281	243	202
Nombre de préparations en seringues	41	40	23	30
Nombre de préparations en cassettes et diffuseurs	13	20	10	7
Nombre de préparations pour administration le jour même	237	265	214	189
Nombre de préparations anticipées	66	76	62	50
Nombre moyen de préparations par PPH avec effectif cible de 6 PPH en manipulation	51	57	46	40
Nombre de préparations réalisées entre 8h et 12h	179	206	157	141
Nombre de préparations réalisées entre 12h et 17h	124	135	119	98
<i>Resultats avec Kiro®</i>				
	lundi 11/01/16	mardi 17/05/16	jeudi 12/11/15	vendredi 27/11/15
Nombre total de préparations à fabriquer	303	341	276	239
Nombre théorique maximal de préparations pouvant être fabriquées en 1 journée par Kiro®	126 (72 poches et 54 seringues)	126 (72 poches et 54 seringues)	126 (72 poches et 54 seringues)	126 (72 poches et 54 seringues)
Nombre de préparations prises en charge par Kiro®	55 (46 poches et 9 seringues)	73 (59 poches et 14 seringues)	68	58 (49 poches et 9 seringues)
Nombre théorique de préparations pouvant être rajoutées dans les cycles non plein de l'automate	71 (26 poches et 45 seringues)	53 (13 poches et 40 seringues)	58 (16 poches et 42 seringues)	68 (23 poches et 45 seringues)
Nombre de préparations réalisées manuellement	248	268	208	181
Nombre moyen de préparations par PPH (effectif cible de 5 PPH)	50	54	42	36
Nombre de préparations de la tournée de 8h30 prises en charge par PPH	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h00 prises en charge par PPH	0	7	1	7
Nombre de préparations de la tournée de 9h30 prises en charge par PPH	10	8	5	3
Nombre de préparations de la tournée de 9h45 prises en charge par PPH	13	25	12	12
Nombre de préparations de la tournée de 10h00 prises en charge par PPH	13	9	15	9
Nombre de préparations de la tournée de 10h30 prises en charge par PPH	18	10	7	11



Nombre de préparations de la tournée de 11h00 prises en charge par PPH	33	25	15	11
Nombre de préparations de la tournée de 11h15 prises en charge par PPH	13	11	15	17
Nombre de préparations de la tournée de 11h30 prises en charge par PPH	12	28	27	11
Nombre de préparations de la tournée de 12h00 prises en charge par PPH	23	14	9	7
Nombre de préparations de la tournée de 13h00 prises en charge par PPH	24	31	22	21
Nombre de préparations de la tournée de 14h00 prises en charge par PPH	12	7	7	3
Nombre de préparations de la tournée de 14h30 prises en charge par PPH	2	7	6	9
Nombre de préparations de la tournée de 15h00 prises en charge par PPH	15	21	7	16
Nombre de préparations de la tournée de 16h00 prises en charge par PPH	4	8	11	14
Nombre de préparations de la tournée de 16h15 prises en charge par PPH	9	1	8	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h30 prises en charge par PPH	0	3	2	1
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 8h et 12h	125	137	106	91
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 12h et 17h	123	131	102	90
Nombre de préparations de la tournée de 8h30 prises en charge par Kiro®	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h00 prises en charge par Kiro®	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h30 prises en charge par Kiro®	5	4	4	3
Nombre de préparations de la tournée de 9h45 prises en charge par Kiro®	3	4	3	2
Nombre de préparations de la tournée de 10h00 prises en charge par Kiro®	0	0	3	1
Nombre de préparations de la tournée de 10h30 prises en charge par Kiro®	11	13	12	11
Nombre de préparations de la tournée de 11h00 prises en charge par Kiro®	0	2	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 11h15 prises en charge par Kiro®	0	3	4	4
Nombre de préparations de la tournée de 11h30 prises en charge par Kiro®	12	11	8	1
Nombre de préparations de la tournée de 12h00 prises en charge par Kiro®	0	3	0	2
Nombre de préparations de la tournée de 13h00 prises en charge par Kiro®	3	5	8	3
Nombre de préparations de la tournée de 14h00 prises en charge par Kiro®	2	1	1	4
Nombre de préparations de la tournée de 14h30 prises en charge par Kiro®	0	0	1	3
Nombre de préparations de la tournée de 15h00 prises en charge par Kiro®	0	2	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h00 prises en charge par Kiro®	0	0	0	1
Nombre de préparations de la tournée de 16h15 prises en charge par Kiro®	0	0	1	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h30 prises en charge par Kiro®	0	2	0	2
Nombre de PA réalisées par les PPH	47	53	39	29
Nombre de PA réalisées par le robot	19	23	23	21
Nombre de préparations réalisables en plus par les PPH (théorie)	5	15	20	20
Nombre total de préparations réalisables en plus (somme des préparations réalisables en plus par PPH et par l'automate)	76	68	78	88
<b>Resultats avec PharmaHelp®</b>				
	lundi 11/01/16	mardi 17/05/16	jeudi 12/11/15	vendredi 27/11/15
Nombre total de préparations à fabriquer	303	341	276	239

Nombre théorique maximal de préparations pouvant être fabriquées en 1 journée par PharmaHelp®	108 poches	108 poches	108 poches	108 poches
Nombre de préparations prises en charge par PharmaHelp®	52	47	65	51
Nombre théorique de préparations pouvant être rajoutées dans les cycles non pleins de l'automate	56	61	43	57
Nombre de préparations réalisées manuellement	251	294	211	188
Nombre moyen de préparations par PPH (effectif cible de 5 PPH)	50	59	42	38
Nombre de préparations de la tournée de 8h30 prises en charge par PPH	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h00 prises en charge par PPH	0	7	1	7
Nombre de préparations de la tournée de 9h30 prises en charge par PPH	6	7	6	2
Nombre de préparations de la tournée de 9h45 prises en charge par PPH	7	23	9	7
Nombre de préparations de la tournée de 10h00 prises en charge par PPH	12	9	12	11
Nombre de préparations de la tournée de 10h30 prises en charge par PPH	22	22	13	15
Nombre de préparations de la tournée de 11h00 prises en charge par PPH	31	24	10	12
Nombre de préparations de la tournée de 11h15 prises en charge par PPH	15	9	13	17
Nombre de préparations de la tournée de 11h30 prises en charge par PPH	22	35	24	12
Nombre de préparations de la tournée de 12h00 prises en charge par PPH	24	17	9	9
Nombre de préparations de la tournée de 13h00 prises en charge par PPH	25	32	25	22
Nombre de préparations de la tournée de 14h00 prises en charge par PPH	11	8	8	3
Nombre de préparations de la tournée de 14h30 prises en charge par PPH	3	7	6	9
Nombre de préparations de la tournée de 15h00 prises en charge par PPH	16	23	10	19
Nombre de préparations de la tournée de 16h00 prises en charge par PPH	5	8	10	13
Nombre de préparations de la tournée de 16h15 prises en charge par PPH	10	1	8	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h30 prises en charge par PPH	0	4	2	1
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 8h et 12h	140	153	106	95
Nombre de préparations réalisées par les PPH entre 12h et 17h	111	141	105	93
Nombre de préparations de la tournée de 8h30 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h00 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 9h30 prises en charge par PharmaHelp®	5	6	4	4
Nombre de préparations de la tournée de 9h45 prises en charge par PharmaHelp®	7	6	6	8
Nombre de préparations de la tournée de 10h00 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	7	0
Nombre de préparations de la tournée de 10h30 prises en charge par PharmaHelp®	6	2	6	6
Nombre de préparations de la tournée de 11h00 prises en charge par PharmaHelp®	4	2	1	0
Nombre de préparations de la tournée de 11h15 prises en charge par PharmaHelp®	0	5	4	3
Nombre de préparations de la tournée de 11h30 prises en charge par PharmaHelp®	1	4	6	0
Nombre de préparations de la tournée de 12h00 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 13h00 prises en charge par PharmaHelp®	2	4	10	2
Nombre de préparations de la tournée de 14h00 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	1	2
Nombre de préparations de la tournée de 14h30 prises en charge par PharmaHelp®	3	0	1	3
Nombre de préparations de la tournée de 15h00 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h00 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	0	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h15 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	2	0
Nombre de préparations de la tournée de 16h30 prises en charge par PharmaHelp®	0	0	0	2
Nombre de PA réalisées par les PPH	42	58	45	29
Nombre de PA réalisées par le robot	24	18	17	21
Nombre de préparations réalisables en plus par les PPH (théorie)	5	0	20	10
Nombre total de préparations réalisables en plus (somme des préparations réalisables en plus par PPH et par l'automate)	61	61	63	67

# LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Heures d'acheminement des préparations de cytotoxiques selon les services de soins au sein du secteur Centre de l'AP-HM.....	48
<b>Tableau 2</b> : Correspondance entre les unités fonctionnelles et les spécialités oncologiques au sein du secteur Centre de l'AP-HM.....	48
<b>Tableau 3</b> : Correspondance entre les unités fonctionnelles et les spécialités oncologiques à l'hôpital Nord de l'AP-HM.....	49
<b>Tableau 4</b> : Equipements et surfaces dédiées à la production des unités Oncopharma de l'AP-HM.....	50
<b>Tableau 5</b> : Effectifs en ressources humaines des unités Oncopharma de l'AP-HM en 2016.	51
<b>Tableau 6</b> : Echelle de cotation des performances par point technique.....	61
<b>Tableau 7</b> : Tableau comparatif des capacités techniques des automates présents ou en cours d'acquisition en France.....	74
<b>Tableau 8</b> : Résultats de l'échelle de cotation des performances pour chaque automate étudié.....	79
<b>Tableau 9</b> : Nombre de modélisations par scénario sur le total des 20 journées modélisées.....	84
<b>Tableau 10</b> : Gains observé et théorique en préparations manuelles chaque jour ouvré de la « semaine type » Timone si implantation d'un automate de préparations.....	93
<b>Tableau 11</b> : Gains moyens, réel et théorique, de préparations manuelles au cours de la « semaine type » Timone si implantation d'un automate de préparations.....	93
<b>Tableau 12</b> : Gains observé et théorique en préparations manuelles chaque jour ouvré de la semaine type « Fusion des 2 UCPC » si implantation d'un automate de préparations.....	108
<b>Tableau 13</b> : Gains moyens, réel et théorique, en préparations manuelles au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC » si implantation d'un automate de préparations.....	108
<b>Tableau 14</b> : Gain théorique en préparations manuelles sur les 3 jours ouvrés les plus intenses à la Timone si implantation d'un automate de préparations.....	123
<b>Tableau 15</b> : Gain théorique en préparations manuelles sur les 3 jours ouvrés les plus intenses à l'hôpital Nord si implantation d'un automate de préparations.....	131
<b>Tableau 16</b> : Gain théorique en préparations manuelles au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord si implantation d'un automate de préparations.....	138
<b>Tableau 17</b> : Résultats clés.....	145
<b>Tableau 18</b> : Réponses aux questionnaires.....	147

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Système PROCHE - Flow chart, d'après Scotte et al. [31].....	13
<b>Figure 2</b> : Schéma d'élaboration des bandes de doses, d'après Plumridge et al. [28].....	16
<b>Figure 3</b> : Utilisation du dose banding à l'Institut Curie, d'après une présentation à l'Institut Curie de Audrey Hurgon - « Préparation des cytotoxiques en séries » [38].....	16
<b>Figure 4</b> : Facteurs influant sur la variabilité interindividuelle de la dose thérapeutique, d'après Mathijssen et al. [46].....	18
<b>Figure 5</b> : Exemple d'un planning de fabrication sur Planif <sup>ONCO</sup> ®, d'après Tournamille [66]....	25
<b>Figure 6</b> : Illustration du semi automate Diana®, d'après ICU Medical [71].....	29
<b>Figure 7</b> : Illustrations : (A) Pompe MedOC 4xx VMC (ICU Medical) – (B) Pompe Mini Medimix® (IMF) – (C) Pompe Mibmix® (Hemedis).....	30
<b>Figure 8</b> : Illustrations : (A) Pompe Repeater® (Baxa) – (B) Pompe Vantage P EZ® (Verder) – (C) Pompe 5200UN® (Watson Marlow).....	31
<b>Figure 9</b> : Automate de préparation PharmaHelp® .....	37
<b>Figure 10</b> : Automate de préparation Kiro Oncology® .....	39
<b>Figure 11</b> : Automate de préparation APOTECAchemo® .....	41
<b>Figure 12</b> : Situations géographiques des deux unités Oncopharma de l'AP-HM.....	44
<b>Figure 13</b> : Vue d'avion du site de production et des circuits de livraison au sein du secteur Centre de l'AP-HM.....	47
<b>Figure 14</b> : Organisation des RH par tranches horaires au sein de l'unité OncoPharma Timone (1).....	52
<b>Figure 15</b> : Organisation des RH par tranches horaires au sein de l'unité OncoPharma Timone (2).....	52
<b>Figure 16</b> : Organisation des RH au sein de l'unité OncoPharma Nord.....	53
<b>Figure 17</b> : Nombre de préparations réalisées au sein de l'unité Oncopharma Timone de 2013 à 2016.....	54
<b>Figure 18</b> : Répartition (en %) de la production par anticancéreux en 2016 au sein du site Oncopharma Timone.....	55
<b>Figure 19</b> : Part de préparations anticipées par jour en moyenne en 2016 au sein de l'unité Oncopharma Timone.....	55
<b>Figure 20</b> : Nombre de préparations réalisées au sein de l'unité Oncopharma Nord de 2013 à 2016.....	56
<b>Figure 21</b> : Répartition (en %) de la production par anticancéreux en 2016 au sein du site Oncopharma Nord.....	57
<b>Figure 22</b> : Part de préparations anticipées par jour en moyenne en 2016 au sein de l'unité Oncopharma Nord.....	57
<b>Figure 23</b> : Représentation graphique de l'analyse des performances des automates étudiés.....	81
<b>Figure 24</b> : Modélisation sans et avec l'automate Kiro® le lundi de la semaine type « Fusion des 2 UCPC » entre 8h et 10h.....	85

<b>Figure 25</b> : Organisation des RH en cas d'implantation d'un automate de préparations au sein de l'unité OncoPharma Timone.....	88
<b>Figure 26</b> : Organisation des RH en cas d'implantation d'un automate de préparations au sein de l'unité OncoPharma Nord.....	88
<b>Figure 27</b> : Organisation des RH en cas d'implantation d'un automate de préparations au sein d'une nouvelle unité fusionnant les activités des 2 UCPC Timone et Nord.....	89
<b>Figure 28</b> : Répartition des préparations entre Ac et cytotoxiques au sein des UCPC Timone, Nord et en cas de fusion de ces 2 UCPC.....	90
<b>Figure 29</b> : Part de chaque Ac dans la production totale d'Ac au sein des UCPC Timone et Nord.....	90
<b>Figure 30</b> : Répartition des préparations journalières entre les PPH et l'automate Kiro® au cours de la « semaine type » Timone.....	91
<b>Figure 31</b> : Répartition des préparations journalières entre les PPH et l'automate PharmaHelp® au cours de la « semaine type » Timone.....	91
<b>Figure 32</b> : Répartition moyenne des préparations journalières entre les PPH et les automates au cours de la « semaine type » Timone.....	92
<b>Figure 33</b> : Répartition, actuelle et si implantation d'un automate de préparations, du nombre de préparations fabriquées chaque jour ouvré de la « semaine type » Timone.....	94
<b>Figure 34</b> : Rendement observé de l'automate Kiro® par rapport à son rendement maximal de production chaque jour de la « semaine type » Timone.....	95
<b>Figure 35</b> : Rendement observé en poches et en seringues de l'automate Kiro® par rapport à ses capacités maximales de production chaque jour de la « semaine type » Timone.....	95
<b>Figure 36</b> : Rendement observé de l'automate PharmaHelp® par rapport à son rendement maximal de production chaque jour de la « semaine type » Timone.....	96
<b>Figure 37</b> : Rendement de production moyen observé des automates Kiro® et PharmaHelp® par rapport à leurs capacités maximales de production au cours de la « semaine type » Timone.....	96
<b>Figure 38</b> : Gain moyen observé et théorique de production avec un automate au cours de la « semaine type » Timone.....	97
<b>Figure 39</b> : Nombre de préparations réalisées par PPH chaque jour ouvré au cours de la « semaine type » Timone avec ou sans automate.....	99
<b>Figure 40</b> : Nombre moyen de préparations par PPH au cours de la « semaine type » Timone.....	99
<b>Figure 41</b> : Répartition des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi, pour les 5 jours de la « semaine type » Timone.....	100
<b>Figure 42</b> : Répartition moyenne des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi, au cours de la « semaine type » Timone.....	101
<b>Figure 43</b> : Part des préparations anticipées dans la production, avec et sans automate, au cours de la « semaine type » Timone.....	102
<b>Figure 44</b> : Part moyenne des préparations anticipées dans la production au cours de la « semaine type » Timone.....	103

<b>Figure 45</b> : Répartition des préparations anticipées entre PPH et automate pour les 5 jours de la « semaine type » Timone.....	104
<b>Figure 46</b> : Répartition moyenne des préparations anticipées entre PPH et automate au cours de la « semaine type » Timone.....	105
<b>Figure 47</b> : Répartition des préparations journalières entre les PPH et l'automate Kiro® au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».....	106
<b>Figure 48</b> : Répartition des préparations journalières entre les PPH et l'automate PharmaHelp® au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».....	106
<b>Figure 49</b> : Répartition moyenne des préparations journalières entre les PPH et les automates au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».....	107
<b>Figure 50</b> : Répartition, actuelle et si implantation d'un automate de préparations, du nombre de préparations fabriquées chaque jour ouvré de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».....	109
<b>Figure 51</b> : Rendement observé de l'automate Kiro® par rapport à son rendement maximal de production chaque jour de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».....	110
<b>Figure 52</b> : Rendement observé en poches et en seringues de l'automate Kiro® par rapport à ses capacités maximales de production chaque jour de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».....	110
<b>Figure 53</b> : Rendement observé de l'automate PharmaHelp® par rapport à son rendement maximal de production chaque jour de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».....	111
<b>Figure 54</b> : Rendement de production moyen observé des automates Kiro® et PharmaHelp® par rapport à leurs capacités maximales de production au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».....	111
<b>Figure 55</b> : Gain moyen observé et théorique de production avec un automate au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».....	112
<b>Figure 56</b> : Nombre de préparations réalisées par PPH chaque jour ouvré au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC » avec ou sans automate.....	114
<b>Figure 57</b> : Nombre moyen de préparations par PPH au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».....	114
<b>Figure 58</b> : Répartition des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi, pour les 5 jours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».....	115
<b>Figure 59</b> : Répartition moyenne des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi, au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».....	116
<b>Figure 60</b> : Part des préparations anticipées dans la production, avec et sans automate, au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».....	117
<b>Figure 61</b> : Part moyenne des préparations anticipées dans la production au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».....	118
<b>Figure 62</b> : Répartition des préparations anticipées entre PPH et automate pour les 5 jours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».....	119
<b>Figure 63</b> : Répartition moyenne des préparations anticipées entre PPH et automate au cours de la semaine type « Fusion des 2 UCPC ».....	120

<b>Figure 64</b> : Répartition des préparations journalières entre les PPH et l'automate, soit Kiro <sup>®</sup> , soit PharmaHelp <sup>®</sup> , au cours des 3 journées les plus intenses à la Timone.....	122
<b>Figure 65</b> : Rendement observé pour les 2 automates par rapport à leur rendement maximal de production lors des 3 journées les plus intenses à la Timone.....	124
<b>Figure 66</b> : Rendement observé en poches et en seringues de l'automate Kiro <sup>®</sup> par rapport à ses capacités maximales de production au cours des 3 journées les plus intenses à la Timone.....	124
<b>Figure 67</b> : Gain théorique de production avec les 2 automates au cours des 3 journées les plus intenses à la Timone.....	125
<b>Figure 68</b> : Nombre de préparations réalisées par PPH au cours des 3 journées les plus intenses à la Timone avec ou sans automate.....	126
<b>Figure 69</b> : Répartition des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi, au cours des 3 journées les plus intenses à la Timone.....	127
<b>Figure 70</b> : Part des préparations anticipées dans la production au cours des 3 journées les plus intenses à la Timone.....	128
<b>Figure 71</b> : Répartition des préparations anticipées entre PPH et automate au cours des 3 journées les plus intenses à la Timone.....	129
<b>Figure 72</b> : Répartition des préparations journalières entre les PPH et l'automate, soit Kiro <sup>®</sup> , soit PharmaHelp <sup>®</sup> , au cours des 3 journées les plus intenses à l'hôpital Nord.....	130
<b>Figure 73</b> : Rendement observé pour les 2 automates par rapport à leur rendement maximal de production lors des 3 journées les plus intenses à l'hôpital Nord.....	132
<b>Figure 74</b> : Rendement observé en poches et en seringues de l'automate Kiro <sup>®</sup> par rapport à ses capacités maximales de production au cours des 3 journées les plus intenses à l'hôpital Nord.....	132
<b>Figure 75</b> : Gain théorique de production avec les 2 automates au cours des 3 journées les plus intenses à l'hôpital Nord.....	133
<b>Figure 76</b> : Nombre de préparations réalisées par PPH au cours des 3 journées les plus intenses à l'hôpital Nord avec ou sans automate.....	134
<b>Figure 77</b> : Répartition des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi, au cours des 3 journées les plus intenses à l'hôpital Nord.....	135
<b>Figure 78</b> : Part des préparations anticipées dans la production au cours des 3 journées les plus intenses à l'hôpital Nord.....	136
<b>Figure 79</b> : Répartition des préparations journalières entre les PPH et l'automate Kiro <sup>®</sup> au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord.....	137
<b>Figure 80</b> : Répartition des préparations journalières entre les PPH et l'automate PharmaHelp <sup>®</sup> au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord.....	137
<b>Figure 81</b> : Rendement observé pour les 2 automates par rapport à leur rendement maximal de production au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord.....	139

<b>Figure 82</b> : Rendement observé en poches et en seringues de l'automate Kiro® par rapport à ses capacités maximales de production au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord.....	139
<b>Figure 83</b> : Gain théorique de production avec les 2 automates au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord.....	140
<b>Figure 84</b> : Nombre de préparations réalisées par PPH avec ou sans automate au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord.....	141
<b>Figure 85</b> : Répartition des préparations manuelles entre le matin et l'après-midi, au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord.....	142
<b>Figure 86</b> : Part des préparations anticipées dans la production au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord.....	143
<b>Figure 87</b> : Répartition des préparations anticipées entre PPH et automate au cours des journées les plus intenses en cas de fusion des 2 UCPC Timone et Nord.....	144



## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*

## **TITRE DE LA THESE :**

ETUDE DE FAISABILITE DE LA MISE EN PLACE D'AUTOMATES POUR LA PREPARATION DES CHIMIOTHERAPIES AU SEIN DES UNITES DE RECONSTITUTION DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE DES HOPITAUX DE MARSEILLE (AP-HM)

## **RESUME :**

**Introduction :** Les enjeux actuels sont multiples et de taille pour deux unités centralisées de préparations de chimiothérapies (UCPC) de l'AP-HM : augmenter la productivité pour pallier à des demandes toujours plus importantes tout en assurant la sécurité du personnel et des patients. Dans une démarche de rationalisation des flux de production, l'automatisation représente une solution intéressante.

**Méthode :** Des rencontres avec les différents fournisseurs d'automates de préparation de chimiothérapies nous ont permis de réaliser un *benchmark*. Une analyse de performances a été réalisée pour ne sélectionner que les automates dont les scores en terme de capacités techniques se révélaient être les meilleurs. Cent modélisations ont permis d'analyser les impacts quantitatifs et qualitatifs des automates en conditions réelles et en conditions critiques au sein des 2 UCPC de l'AP-HM d'une part, et en cas de création d'une nouvelle plateforme regroupant les deux activités de production d'autre part.

**Résultats :** Les automates sélectionnés sont le PharmaHelp® de chez Fresenius et le Kiro Oncolgy® de chez Grifols. Pour chaque scénario, le rendement observé des deux automates est peu satisfaisant comparativement au rendement théorique. L'automate assure essentiellement la fabrication des préparations anticipées. Sur les « semaines types », le gain théorique en productivité avec un automate permettrait d'absorber une augmentation de l'activité de production jusqu'en 2063. L'automate équilibre le flux de production entre le matin et l'après-midi (70%/30% en moyenne sans automate versus 60/40% avec un automate). Les automates réalisent des contrôles pré, per et post process.

**Discussion :** Au sein de l'AP-HM, le projet de restructuration du pôle pharmacie doit être la base de réflexion d'une nouvelle réorganisation avec l'ensemble du corps médical pour intégrer au mieux les nouveaux outils technologiques aux attentes de chacun. L'éventuel choix sur l'acquisition du contrôle vidéo ou d'un automate de préparations doit être contre balancé par les perspectives de productivité d'une part et les exigences « qualité » d'autre part dans les années à venir.

## **MOTS CLES :**

Pharmacotechnie – Chimiothérapie – Préparation – Automate