

Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 14 juin 2019

Par HELOURY Jeanne

Né(e) le 14 mai 1992 à Paimpol (22)

Comparaison de 3 procédés aseptiques (manuel, semi-automatique et robotique) de la production des médicaments injectables au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux : évaluation de la productivité et réalisation d'une analyse de risque

Thèse dirigée par le Docteur Aude BERRONEAU

Examineurs :

M^{me} le Professeur Marylène Viana

M^{me} le Professeur Sylvie Crauste-Manciet

M^{me} le Docteur Audrey Jourand

M^{me} le Docteur Françoise Méchinaud

M^{me} le Docteur Aude Berroneau

Président

Juge

Juge

Juge

Directrice de thèse



Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 14 juin 2019

Par HELOURY Jeanne

Né(e) le 14 mai 1992 à Paimpol (22)

Comparaison de 3 procédés aseptiques (manuel, semi-automatique et robotique) de la production des médicaments injectables au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux : évaluation de la productivité et réalisation d'une analyse de risque

Thèse dirigée par le Docteur Aude BERRONEAU

Examineurs :

M^{me} le Professeur Marylène Viana

M^{me} le Professeur Sylvie Crauste-Manciet

M^{me} le Docteur Audrey Jourand

M^{me} le Docteur Françoise Méchinaud

M^{me} le Docteur Aude Berroneau

Président

Juge

Juge

Juge

Directrice de thèse



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2017

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE (Renouvelé jusqu'au 1 ^{er} novembre 2018)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (1 ^{er} novembre 2016 pour 2 ans)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE

FROISSARD Didier
GRIMAUD Gaëlle

JAMBUT Anne-Catherine
LABROUSSE Pascal
LEGER David
MARION-THORE Sandrine
MARRE-FOURNIER Françoise
MERCIER Aurélien
MILLOT Marion
MOREAU Jeanne

MUSUAMBA TSHINANU Flora
PASCAUD Patricia

POUGET Christelle
VIGNOLES Philippe

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU
MEDICAMENT
CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
PARASITOLOGIE
PHARMACOGNOSIE
MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE
PHARMACOLOGIE
PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX
CERAMIQUES
CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BONNET Julien PHARMACOLOGIE
(01.10.2016 au 31.08.2018)
LAVERDET Betty (1.09.2016 au 31.08.2017)
PHARMACIE GALENIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques (jusqu'au 30/09/2019)
DREYFUSS Gilles (jusqu'au 30/09/2019)
MOESCH Christian (1^{er} janvier 2017 - 1^{er} janvier 2019)

Remerciements

Aux membres du jury,

A madame la Professeur Marylène Viana,

Par l'honneur que vous me faites de présider ce jury, soyez assurée de ma profonde gratitude.

A madame la Professeur Sylvie Crauste-Manciet,

Je vous remercie de m'avoir confié ce projet et sorti de ma zone de confort à de nombreuses reprises. Je suis heureuse d'avoir pu apprendre à vos côtés. Soyez assurée de mes remerciements les plus sincères et de ma profonde considération.

A madame le Docteur Audrey Jourand,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et pour tes précieux conseils, que ce soit pour le master ou pour l'article.

A madame le Docteur Françoise Méchinaud,

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, de m'avoir accueillie dans ton service en Australie, et d'avoir partagé avec moi ta passion pour l'oncologie pédiatrique. Ce fut une expérience très enrichissante.

A madame le Docteur Aude Berroneau,

Merci pour tes nombreux conseils et ta disponibilité tout au long de ce travail, et également tout au long de ma formation. Ton professionnalisme et ta gentillesse sont des exemples pour moi. Je te suis reconnaissante d'avoir accepté de diriger ce travail.

A toutes les personnes qui ont rendu ce projet possible,

A Guillaume,

Merci Chef pour tes conseils tout au long de ce projet, et pour les nombreuses manip plus ou moins réussies. Tu as toujours été disponible pour mes nombreuses questions. Promis, je vais essayer de m'améliorer pour régler cette bulle ...

A l'équipe de préparateurs de Haut-Lévêque,

Je vous remercie pour le temps accordé, pour votre implication dans le projet et pour vos nombreuses idées. Sans vous, il n'aurait pas été possible.

A Michèle, à Faustine,

Merci pour votre aide et pour vos conseils tout au long de l'AMDEC.

A toutes les équipes avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler,

A l'équipe d'Esquirol,

Laurence, Nathalie, Helene, Justine, Laurent et les préparateurs, merci pour votre patience au cours de mon premier semestre.

A l'équipe de Brive,

Un grand merci pour ce semestre en périphérie. Je remercie l'équipe de la bulle (Annick, Caroline, les préparateurs) de m'avoir fait découvrir le monde des chimiothérapies avec passion.

A l'équipe de la PDMS,

Vous êtes une grande famille où l'on se sent bien, merci pour ce semestre si enrichissant dans le monde merveilleux des dispositifs médicaux.

A l'équipe de Saint-André,

Merci pour votre gentillesse.

A l'équipe de la pharmacie des hôpitaux universitaires de Genève,

Je vous remercie de m'avoir accueillie si gentiment et de m'avoir donné la possibilité de découvrir la Suisse.

A mes amis et co-internes,

A la mémoire de Mathilde,

J'espère te rendre fière.

A Géraldine et Pauline,

Merci d'être à mes côtés depuis si longtemps, que ça soit dans les bons comme dans les mauvais moments. Votre présence m'est précieuse. Vous êtes comme deux soeurs pour moi.

Aux copines depuis la 5ème, Céline, Alice, Coline, Olivia, Perrine,

Que de chemin parcouru depuis Saint-Dominique. Céline, je suis si heureuse de t'avoir retrouvée à Bordeaux et d'avoir rencontré Alex. Merci à tous les 2 pour le soutien et pour tous ces bons moments, et à tous ceux qui arrivent. Alice et Coco, merci d'avoir été là, à toutes ces heures passées à la BU, à ces open appart mémorables. Olivia, je suis fière de ton parcours et Perrine, on est marathoniennes !!!! Et à toute l'équipe de Port-Blanc (Maxou, Pierre, Mathieu, Anne-Laure, Jean-Baptiste).

Aux copines du poney, Blandine, Pauline,

A nos sandwich du samedi midi et aux nombreuses ballades à dos de Lennouille.

Aux copines de fac, Manon, Anne-so, Mélo, Vio, Caro,

Beaucoup de souvenirs ensemble à la fac, les soirées filles, quelques open piscines dont on se souviendra et encore de belles aventures devant nous. Merci pour votre soutien. Ma grosse, j'ai une pensée particulière pour toi, j'aurais aimé t'avoir à mes côtés mais ça aurait été dommage que le baby naisse en pleine soutenance, il me tarde de voir sa bouille.

A mes gazelles, Alice, Claire, Mathilde,

Parce que grâce à vous, j'ai adoré vivre à Limoges, à ce premier semestre qui restera toujours comme l'un des meilleurs. Merci pour votre soutien tout au long de ces quatre ans. A nos nombreuses sorties en bateau et week-ends qui nous attendent. A Dimitri et Bertrand, que j'ai eu la chance de rencontrer grâce à vous.

A Jacques,

Merci mon Jacquot pour ces soirées tisane à l'internat et pour tous ces brunch bordelais débriefing. Reviens vite qu'on puisse continuer.

Aux minous gaillards et à son église,

Martoche, Vincent, Sarah, Martin, Manon, JB, Dudu, les clés de 12, les biquettes, merci pour ce semestre riche en soirées, en gin tonic, en blind test. Il restera incontestablement le meilleur grâce à vous.

A ma team boulie, Princesse, Miou, Coin coin, Maman Berang,

A la joyeuse famille que l'on forme depuis ce semestre incroyable. Des co-internes gourmands comme vous il y en a très peu. Et à Flo et Loulou que l'on peut rajouter dans cette jolie bande. Berang, merci pour ce que tu as fait pour moi au cours de l'internat.

A Maité,

Merci mon colibri pour ton soutien lors de ce semestre à Saint-André.

A mes pious-pious,

Mes 4 petits, Soso D, Clari, Adri, Lulu, je suis heureuse d'être votre maman d'internat. Merci pour tous ces moments joyeux. Soso S, Emilie, Oliv, Choupi, Vivi, Bruno, ce semestre restera un de mes meilleurs souvenirs d'internat grâce à vous tous.

A tous les autres internes avec lesquels j'ai pu travailler,

Hélène, Corentine, Thomas, Pierre, Alix, Margaux, Chloé, Aude, et tous les autres que j'oublie, merci d'avoir contribué à faire de mon internat une très jolie période.

A ma famille,

A mes grands-parents,

Merci pour votre amour au quotidien. Merci à Papi pour les relectures. Et une pensée particulière pour mon p'tit papi, j'espère t'avoir rendu fier, j'ai essayé d'honorer au mieux ton bureau.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines,

Je vous remercie d'être présent et pour vos encouragements. Merci aux australiens de m'avoir accueillie et fait vivre 2 mois 1/2 merveilleux.

A mes frères, Nico, Lulu, P'tit chou,

Merci de m'avoir toujours soutenue. Je suis heureuse d'avoir grandi à vos côtés et fière des hommes que vous êtes devenus. Nico et Marine, merci de m'avoir demandé d'être la marraine de ce petit ange. Mon lulu, ta gentillesse et ta générosité sont des exemples pour moi. P'tit chou, ta maturité m'impressionne, merci d'avoir fait de moi une marathonnienne.

A ma filleule Léonie,

A vous, Papa et Maman,

Je vous remercie de m'avoir soutenue dans tous mes choix et d'avoir été là au quotidien. Vous m'avez donné les clés pour réussir. Je suis fière des valeurs que vous nous avez inculqué. Ce travail qui conclue de longues années est aussi le vôtre. Avec tout mon amour.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Abréviations	15
Introduction	17
I. Contexte.....	19
I.1. Automatisation de la production des médicaments injectables stériles.....	19
I.1.1. Avantages et inconvénients de l'automatisation.....	19
I.1.1.1. Avantages de l'automatisation	19
I.1.1.2. Inconvénients de l'automatisation	20
I.1.1.3. Difficultés rencontrées avec l'automatisation	21
I.1.2. Automates de production disponibles	23
I.1.2.1. Semi-automates disponibles	23
I.1.2.2. Robots disponibles.....	25
I.1.3. Choix des automates de production au sein de notre unité de production	26
I.2. Réalisation d'une analyse de risque au sein d'une unité de production de médicaments injectables stériles	27
I.2.1. Généralités sur le risque en santé	27
I.2.1.1. Définitions	27
I.2.1.2. Cadre réglementaire	29
I.2.1.3. Mise en œuvre de la politique de gestion des risques en établissement de santé.....	30
I.2.1.4. Les méthodes d'analyse de risque	32
I.2.1.4.1. <u>Les méthodes a priori</u>	32
I.2.1.4.2. <u>Les méthodes a posteriori</u>	33
I.2.2. En quoi la production de médicaments injectables stériles est-elle un process à risque ?	33
I.2.2.1. Généralités sur le process de production de médicaments injectables stériles	33
I.2.2.2. Les facteurs de risque liés à ce process.....	38
I.2.2.3. Réglementations et recommandations spécifiques.....	39
I.2.2.4. Contexte local	40
II. Matériels et méthodes	41
II.1. Définition des différents types de préparations réalisées et des différentes organisations de travail	41
II.2. Description des zones de production et des équipements.....	42
II.2.1. Zone de production du process manuel.....	42
II.2.2. Zone de production du process semi-automatique	43
II.2.3. Zone de production du process robotique.....	44
II.2.4. Appareils de contrôle	45
II.3. Evaluation de la productivité des 3 procédés de fabrication	46
II.3.1. Collecte des données	46
II.3.2. Process manuel.....	46
II.3.3. Process semi-automatique - pompe VERDERFLEX®	49
II.3.4. Process robotique - robot KIRO®Oncology	50
II.3.5. Analyses statistiques	51

II.4. Réalisation d'une analyse de risque par la méthode AMDEC sur les 3 procédés de fabrication	52
II.4.1. Choix de la méthode d'analyse de risque « a priori » et constitution du groupe de travail	52
II.4.2. Réalisation de l'analyse de risque.....	53
III. Résultats	56
III.1. Evaluation de la productivité des 3 procédés de fabrication	56
III.1.1. Process manuel.....	56
III.1.2. Process semi-automatique - pompe VERDERFLEX®	59
III.1.3. Process robotique - robot KIRO®Oncology	60
III.1.4. Récapitulatif de l'évaluation de la productivité des 3 procédés de fabrication	64
III.2. Réalisation d'une analyse de risque par la méthode AMDEC sur les 3 procédés de fabrication	66
III.2.1. Cartographie des process.....	66
III.2.2. Distribution des modes de défaillance par process et détermination du seuil de criticité prioritaire	68
III.2.3. Détermination et mise en place de moyens de maîtrise du risque des défaillances	75
IV. Discussion	79
IV.1. Evaluation de la productivité des 3 procédés de fabrication.....	79
IV.1.1. Condition la plus défavorable en terme de productivité	79
IV.1.2. Condition la plus favorable en terme de productivité	79
IV.1.3. Apport de l'automatisation.....	80
IV.2. Réalisation d'une analyse de risque par la méthode AMDEC sur les 3 procédés de fabrication	80
IV.2.1. Intérêts et limites de la méthode AMDEC	80
IV.2.2. Apport de la méthode AMDEC au sein de notre unité de production	81
IV.2.3. Transposition de la méthode à d'autres établissements et à d'autres secteurs	82
IV.3. Mise en relation de la productivité avec l'analyse de risque	82
Conclusion	84
Références bibliographiques	86
Annexes	92
Serment De Galien.....	103

Table des illustrations

Figure 1 – Photographies de différentes pompes types « pousse-seringues » commercialisées.....	24
Figure 2 - Principe de fonctionnement d'une pompe péristaltique.....	24
Figure 3 – Photographies de différentes pompes péristaltiques commercialisées	25
Figure 4 - Photographies des différents robots commercialisés	26
Figure 5 - Représentation schématique du modèle du fromage suisse de J. Reason.....	28
Figure 6 - Représentation schématique de la démarche de gestion du risque.....	30
Figure 7 - Les cinq étapes de la démarche opérationnelle de gestion des risques décrites par la HAS.....	30
Figure 8 - Diagramme de Farmer	31
Figure 9 - Représentation schématique des barrières de défense selon J. Reason.....	31
Figure 10 – Représentation schématique d'un diagramme d'Ishikawa.....	33
Figure 11 - Représentation schématique des 7 catégories de la grille ALARM.....	33
Figure 12 - Process global de production des médicaments injectables stériles au sein d'une unité centralisée	34
Figure 13 - Organisations de travail présentes au sein de notre unité de production	41
Figure 14 - Représentation schématique des sous process	42
Figure 15 - Représentation schématique de notre unité de production centralisée	42
Figure 16 – Photographie de la pompe Verderflex®	43
Figure 17 – Photographies du robot KIRO®Oncology	44
Figure 18 - Photographie du QCRx	45
Figure 19 - Photographie d'une HPLC-UV/Vis	46
Figure 20 - Grille de cotation	53
Figure 21 - Etapes de travail de l'AMDEC	54
Figure 22 - Diagrammes de flux représentant les 3 process	67
Figure 23 - Distribution des sous-étapes par process.....	68
Figure 24 - Distribution des modes de défaillance par process.....	69
Figure 25 - Distribution de la somme des IC par process	70
Figure 26 - Modes de défaillance supérieurs au seuil de criticité	71
Figure 27 - Diagramme d'Ishikawa de notre analyse de risque	72
Figure 28 - Distribution des causes selon le process.....	74
Figure 29 - Nombre de causes identifiées par sous-type de process.....	75

Table des tableaux

Tableau 1 - Classification des zones d'atmosphère contrôlée	36
Tableau 2 - Grilles d'analyse du process manuel	48
Tableau 3 - Grille d'analyse du process semi-automatique.....	49
Tableau 4 - Grille d'analyse du process robotique	51
Tableau 5 - Résultats de productivité des préparations « à la carte » réalisées par process manuel	57
Tableau 6 – Résultats de productivité des préparations réalisées en séries par process manuel	58
Tableau 7 - Résultats de productivité des préparations réalisées par process semi-automatique	59
Tableau 8 - Résultats détaillés par étape du process robotique.....	61
Tableau 9 - Résultats de productivité des préparations réalisées par process robotique	63
Tableau 10 - Tableau récapitulatif des résultats de productivité des 3 process	65
Tableau 11 - Effectif présent aux séances de travail de l'AMDEC	66
Tableau 12 - Résumé des criticités totales par process.....	69
Tableau 13 - Modes de défaillance prioritaires	73
Tableau 14 - Exemples de causes cités par le groupe de travail	74
Tableau 15 - Tableau récapitulatif des actions ciblées mises en place, programmées ou à prévoir	77

Abréviations

ALARM : Association of Litigation And Risk Management
AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
APR : Analyse Préliminaire des Risques
BPP : Bonnes Pratiques de Préparation
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CME : Commission Médicale d'Établissement
CREX : Comité de Retour d'Expérience
CSP : Code de Santé Publique
D : Détectabilité
DCI : Dénomination Commune Internationale
DGOS : Direction Générale de l'Offre des Soins
DREES : Direction de la Recherche, des Etudes et de l'Évaluation et des Statistiques
EIAS : Évènements Indésirables Associés aux Soins
ETP : Equivalent Temps Plein
F : Fréquence
FIA : Flow Injection Analysis
G : Gravité
GH : Groupe Hospitalier
GMP : Good Manufacturing Practices
HACCP : Hazard Analysis Critical Control Point
HAS : Haute Autorité de Santé
HLF : Hotte à Flux d'air Laminaire
HPLC : High Performance Liquid Chromatography
IC : Index de Criticité
IHI : Institute Healthcare Improvement
INCa : Institut National du Cancer
IP : Interventions Pharmaceutiques
ISO : International Organization for Standardization
IT : injection intrathécale
IV : injection intraveineuse
N_{défaillance} : nombre de modes de défaillance

OMS : Organisation Mondiale de la santé
PEP : Pratiques Exigibles Prioritaires
PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière
PSM : Poste de Sécurité Microbiologique
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RMM : Revue de Morbidité-Mortalité
SC : Surface Corporelle
STD : Standard
TMS : Troubles Musculo-Squelettiques
UV/VIS : Ultra-Violets/Visible
ZAC : Zones à Atmosphère Contrôlée

Introduction

En France, 400 000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués en 2017 et l'activité de cancérologie représente près d'un quart de l'activité hospitalière globale en court séjour (1). Ainsi, les pharmacies à usage intérieur (PUI) doivent faire face aux besoins en constante augmentation de préparations injectables stériles, sans avoir à disposition des ressources humaines supplémentaires, malgré les recommandations de certaines sociétés scientifiques (2). La préparation manuelle de médicaments injectables stériles a toujours été considérée comme une activité à haut risque, compte tenu de l'exposition prolongée à des substances dangereuses lors de la manipulation et à l'importante personnalisation des traitements, avec une diversité de possibilités d'erreurs. C'est également un processus complexe dû aux nombreux acteurs mis en jeu et aux nombreuses étapes à réaliser. La conséquence est une multiplicité des risques : risques liés aux caractères aseptiques des préparations, à la diversité des préparations, à la méthode de production et à la population cible (le plus souvent à destination d'une population fragile). Cette activité est sous responsabilité pharmaceutique.

Le Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux est composé de 3 groupes hospitaliers (GH Saint-André, GH Pellegrin, GH Sud). Actuellement, chaque site réalise ses préparations de médicaments injectables stériles avec l'objectif de fusionner. En 2018, le GH Sud a préparé 52 000 médicaments injectables stériles dont 35 000 chimiothérapies, 9 000 anticorps monoclonaux, 5 000 médicaments anti-infectieux et 3 000 essais cliniques (augmentation de près de 10% par rapport à 2015). Parmi ces préparations, 20% sont produites à doses standardisées en série, ce qui représente une augmentation de 24% en seulement une année.

Ainsi, l'augmentation de la production, les exigences de qualification requises combinées aux ressources humaines constantes et le besoin de maintenir un niveau qualité optimal soumet notre système à d'importantes tensions. Différentes voies ont donc été explorées : la centralisation de la préparation de ces médicaments sur un seul site, des contrôles qualité au cours et à la fin des processus de fabrication (double contrôle visuel, contrôle gravimétrique, contrôle analytique), la standardisation des doses et plus récemment l'automatisation.

Ainsi pour augmenter la productivité et permettre la centralisation des différents sites de production du CHU de Bordeaux, tout en maintenant la sécurité et la qualité de nos préparations, notre hôpital a choisi d'automatiser sa production. En effet, l'automatisation permet de gagner en sécurité par rapport à la protection de l'opérateur et en qualité par rapport au produit fini. Concernant la protection de l'opérateur, le robot réduit l'exposition aux substances dangereuses et le risque d'apparition de troubles musculo-squelettiques liés aux mouvements répétitifs effectués par le manipulateur. Concernant la qualité du produit fini, l'automatisation doit permettre d'assurer une grande répétabilité dans les tâches accomplies, de limiter le risque d'apparition d'erreurs humaines, de garantir une traçabilité à chaque étape du processus et de réaliser des contrôles « in process » (3–5). Dans ce contexte, notre pharmacie s'est dotée d'une pompe péristaltique, la pompe Verderflex Vantage 3000P® (process semi-automatique) et d'un robot, le KIRO® Oncology (process robotique).

L'introduction de l'automatisation rend nécessaire la connaissance de son impact sur nos process afin d'anticiper des problèmes potentiels et de trouver des solutions de manière structurée. Dans ce contexte, notre équipe a souhaité réaliser une analyse de risque utilisant la méthode d'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC). Cette approche permet d'identifier les risques à priori et d'établir des plans d'action. La cartographie des risques est également essentielle pour identifier les étapes ou interfaces les plus critiques afin de gagner en sécurité (6). Il nous a semblé important de coupler à cette analyse de risque, l'évaluation de la productivité afin d'optimiser nos process.

L'objectif de ce travail est de comparer trois procédés aseptiques (manuel, semi-automatique et robotique) de la production de médicaments injectables stériles, d'un point de vue de la productivité et de la maîtrise du risque, et de les confronter.

Dans un premier temps, nous situerons le contexte de l'automatisation de la production et de la réalisation d'une analyse de risque pour notre secteur d'activité. Puis dans un second temps, nous détaillerons l'évaluation de la productivité et la réalisation de l'AMDEC dans notre structure.

I. Contexte

I.1. Automatisation de la production des médicaments injectables stériles

L'automatisation est définie comme l'exécution totale ou partielle de tâches techniques par des machines fonctionnant sans intervention humaine (7). Un automate est une machine qui, par le moyen de dispositifs mécaniques, pneumatiques, hydrauliques, électriques ou électroniques, est capable d'actes imitant ceux des corps animés (8). Un semi-automate est un appareil dont le cycle de travail comprend des phases à déroulement automatique séparées par des interventions manuelles (9).

L'automatisation de la production des médicaments injectables stériles est envisagée de manière différente selon si les PUI acquièrent un semi-automate ou un automate, voir les deux. De plus, elle fait l'objet d'un certain nombre d'idées reçues concernant les bénéfices attendus et les freins rencontrés. Ces différents points sont détaillés dans la suite de notre exposé, de même que les difficultés pouvant se présenter. Puis nous argumenterons le choix des automates fait au sein de notre établissement.

I.1.1. Avantages et inconvénients de l'automatisation

I.1.1.1. Avantages de l'automatisation

Les différents utilisateurs d'automates évoquent notamment comme bénéfiques, par rapport à une préparation manuelle : la diminution de l'exposition aux cytotoxiques du personnel, la diminution du risque d'erreur humaine, l'augmentation de la traçabilité des préparations, l'amélioration des conditions de travail. Ces différents points sont détaillés ci-dessous.

- Qualité du produit fini

Un des avantages évoqué est une grande répétabilité des tâches aboutissant à une précision de dose importante (3). D'après les travaux de Seger *et al.*, la part de préparations rejetées due à une imprécision de la dose est de 12.5% en préparation manuelle contre 0.9% avec le robot (4). De même avec la pompe péristaltique BAXA, Van Hollebeke *et al.* retrouvent une meilleure précision de volume de leurs poches de nutrition parentérale (10). L'automatisation doit également augmenter la qualité microbiologique du produit fini, notamment en limitant le nombre d'interventions humaines.

- Sécurisation du circuit

L'automatisation permet de sécuriser le circuit de production des médicaments injectables stériles en assurant une traçabilité de chaque étape (3). Au vu de la toxicité de ces préparations et de leurs conséquences possiblement létales (11), ce critère apparaît comme étant non négligeable. En s'affranchissant le plus possible de l'intervention humaine, cela permet de limiter le risque lié à celle-ci, que ce soit avec les semi-automates (12) ou avec les robots (13).

Les contrôles qualitatifs et quantitatifs in-process et post-process s'ajoutent à cette composante. Ainsi grâce à ces derniers, l'équipe de Masini *et al.* déclare travailler de manière plus détendue avec la procédure automatisée (5). Dans une autre étude, un opérateur a chargé un flacon ou un conditionnement primaire incorrect cinq fois, le robot les a ensuite rejetés (14).

- Diminution du risque de contamination chimique

Longtemps, les médicaments cytotoxiques ont été préparés sur une simple paille dans les services de soins sans précaution particulière, représentant un risque important d'exposition pour le personnel. Puis des équipements dédiés (postes à flux d'air laminaires, isolateurs) ont permis de réduire ce risque en assurant une barrière physique entre le produit cytotoxique et le manipulateur. Ensuite la centralisation de la préparation des médicaments injectables stériles sous responsabilité pharmaceutique a permis de continuer à diminuer ce risque en confinant les substances dangereuses dans des unités dédiées (15). Aujourd'hui, l'automatisation apparaît comme étant la prochaine étape pour diminuer l'exposition du personnel et de l'environnement aux substances dangereuses, jusqu'à l'administration au patient par le personnel infirmier. Plusieurs travaux l'ont démontré (4,16–19).

- Ergonomie de travail

Les semi-automates et automates ont été commercialisés avec un souci d'ergonomie afin de diminuer les mouvements répétitifs, source de troubles musculo-squelettiques (TMS), ainsi qu'une diminution du risque de piqûres. La simplicité d'utilisation est également recherchée. En effet, les TMS sont largement répandus dans les unités de production. A l'heure actuelle, ils constituent une des maladies professionnelles les plus fréquentes, en faisant une priorité suite aux conséquences de coût et sur le fonctionnement des unités de production. Ils sont dus à des positions maintenues, des efforts excessifs (agitation, grosse seringue, dispositif d'administration) et répétitifs (20). D'après plusieurs études, le risque de survenue de TMS a diminué dans des unités ayant automatisé une partie de leur production (21–23), en permettant de réaliser les préparations pénibles (diffuseurs) ou lentes (poudres à reconstituer).

- S'adapter à la réglementation

Les semi-automates et automates doivent répondre à la réglementation applicable aux unités de production des pharmacies hospitalières qui sont régies par les Bonnes Pratiques de Préparation (24).

I.1.1.2. Inconvénients de l'automatisation

Parmi les freins rencontrés avec l'automatisation de la production des médicaments injectables stériles, nous pouvons citer le coût d'acquisition, mais également les problèmes de pannes et de maintenance. La formation du personnel et la réorganisation des organisations de travail sont également des facteurs à considérer.

- Coût

L'acquisition d'un automate de production n'est accessible qu'à certains centres en raison du prix d'achat de plusieurs centaines de milliers d'euros. Les semi-automates sont plus accessibles et représentent donc une véritable alternative. Le coût varie selon leur degré d'autonomie. Au prix d'achat s'ajoute les maintenances et les consommables qui sont parfois captifs de la machine choisie. Selon Masini et *al.*, l'automatisation devient rentable après un seuil de 34 000 préparations/an réalisées par l'automate (5). Cela s'adresse donc à des centres de taille importante.

- Réorganisation des flux/procédures/organisations de travail

L'acquisition d'un automate exige des locaux dimensionnés à celui-ci, plus ou moins encombrant selon le type, et une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) adaptée à l'équipement choisi. Ces critères peuvent engendrer des travaux et donc un coût supplémentaire. Un semi-automate est plus facilement intégrable dans un poste à flux d'air laminaire ou dans un isolateur. De plus, une réorganisation complète peut s'avérer nécessaire afin d'optimiser l'intégration des flux de matériel et de personnel aux anciens circuits (25). Yaniv et *al.* ont réalisé un sondage (27 participants équipés d'un automate) dans lequel tous les interrogés pensent qu'une réorganisation doit être pensée avant l'implantation de l'automate afin de l'utiliser de manière optimale (14).

La procédure de nettoyage, plus ou moins spécifique selon l'automate et la ZAC dans laquelle on l'intègre, doit être réfléchie en amont (13).

- Dysfonctionnements mécaniques et logiciels, pannes

Le risque de survenue d'incidents est plus important dès lors que l'on automatise une partie ou l'ensemble du process. Parmi ces dysfonctionnements, on peut retrouver :

- dysfonctionnements mécaniques : aiguille tordue, mauvaise reconstitution d'un flacon, contenant final percé, etc.
- dysfonctionnements logiciels : problèmes de mise à jour, problèmes d'interface, etc.

Ces incidents aboutissent généralement à un allongement du temps de préparation et dans des cas moins fréquents à un arrêt total de la production avec immobilisation de la machine, sans conséquence pour la sécurité du personnel puis du patient (26). D'après Seger et *al.*, plus de 90% des dysfonctionnements notés étaient d'origine mécanique (4).

- Polyvalence

L'automatisation de toutes les préparations n'est pas possible. Certaines préparations sont exclues notamment lorsque les spécialités médicamenteuses sont conditionnées en ampoules, ou dont les dimensions du flacon sont trop petites, la réalisation des essais cliniques, les modes opératoires complexes, les faibles volumes, les préparations peu fréquentes. Deux raisons sont évoquées : soit l'automate n'est pas capable de réaliser ces préparations, soit la qualification n'est pas justifiable en raison du peu de préparations à réaliser.

- Formation du personnel

Les automates sont des outils de production très spécifiques et demandent à être bien appropriés par l'équipe de production. Il est important de former le plus grand nombre d'opérateurs afin de limiter le nombre de jours d'immobilisation de la machine dû à un manque de personnel formé. Les opérateurs doivent ainsi être capables de gérer la routine quotidienne : du chargement au déchargement, en passant par la mise en place et le nettoyage (13).

I.1.1.3. Difficultés rencontrées avec l'automatisation

- Productivité ou temps par préparation

Malgré les recommandations de certaines sociétés savantes préconisant un seuil en terme de ressources humaines en fonction de l'activité réalisée (2), les moyens humains alloués restent majoritairement constants, et en dessous de la cible préconisée, en dépit d'une augmentation d'activité. Un des intérêts alors attendu de l'automatisation par les directions d'établissement et vendu par les firmes est d'absorber cette augmentation à effectif constant.

Cependant, la réalité est parfois différente et les chiffres annoncés peuvent être difficilement atteignables. En effet, le temps par préparation est souvent supérieur au temps par préparation préparée manuellement. Ce paramètre est généralement une déception pour les directions d'établissement mais un soulagement pour les opérateurs qui constatent que la machine ne peut les remplacer totalement. Par exemple, Seger *et al.* notent un temps de préparation avec l'automate de 10 minutes 51 secondes contre un temps par préparation de 7 minutes 24 secondes avec le process manuel (4). Quand Masini *et al.* observent 14% d'augmentation du temps par préparation avec le process robotique (5). Cependant la comparaison stricte des temps de préparation est difficile à cause de ce qui est réellement comptabilisé et des différences entre les process, comme par exemple les contrôles in-process réalisés par les automates vis-à-vis d'une production manuelle. Un biais lié à l'expérience d'utilisation de la machine par l'opérateur existe également (5). Ces éléments expliquent partiellement les chiffres contradictoires retrouvés dans la littérature, ou les contradictions entre les mesures réalisées par les opérateurs et les annonces des fournisseurs. D'où l'importance de réaliser l'évaluation de la productivité que nous détaillerons dans la suite de ce travail.

Cependant, la productivité observée est satisfaisante. En effet, les semi-automates permettent de gagner du temps par des productions en lot et les automates ou robots assurent l'automatisation de l'étape de préparation. Ainsi, il est nécessaire d'adapter nos organisations de travail afin d'utiliser les automates de façon plus efficiente, ce qu'on démontrera dans la suite de notre travail.

Cette réorganisation a pour effet de réorienter le personnel sur d'autres tâches pendant que les automates fonctionnent (27). Le contrôle qualité effectué par la machine permet de diminuer le temps pharmaceutique nécessaire à la libération des préparations pour le recentrer autour du patient (13). Schoening *et al.* expliquent qu'un opérateur seul peut travailler autour du robot, il peut prendre en charge les étapes de pré et post-process de futures productions pendant que le robot réalise sa phase de préparation automatisée. Tandis qu'une production manuelle est liée à deux personnes pour des raisons de sécurité (double contrôle visuel) (28). De même avec l'utilisation d'un semi-automate pour sa production de nutriments parentéraux pédiatriques, l'équipe des hôpitaux universitaires de Genève est passée de 10 poches fabriquées en 6 heures en manuel à 10 poches fabriquées en 2.5 heures avec un semi-automate (29).

- Non-adhésion du personnel

Souvent présentée comme une alternative au process manuel, l'automatisation peut être crainte par les manipulateurs qui voient les automates comme leurs remplaçants futurs. Au contraire, l'automatisation doit leur permettre de gagner en autonomie en devenant coordinateurs de production (13). De plus, il est important que l'ensemble du personnel soit impliqué dans le process afin qu'il ait les plus grandes chances de réussir et en réorganisant les différentes tâches, le technicien en devient un "super-utilisateur". Ainsi, la difficulté de départ se transforme en atout lorsque la période de rejet est franchie. Masini *et al.* ont montré grâce à un questionnaire que l'automatisation était accueillie positivement par leur équipe. Le process automatisé est préféré au process manuel sauf pour la question du temps de préparation (5). L'acquisition d'un semi-automate qui nécessitera plus d'intervention humaine risque d'être mieux accueilli.

- Retours d'expérience

L'installation au niveau national d'automate de production est limitée à seulement quelques centres, la présence de semi-automates est plus répandue. Au niveau mondial, plus d'une centaine de centres sont équipés d'un automate pour la production de leurs chimiothérapies. Ainsi, les retours d'expériences restent faibles.

Par conséquent, dès lors qu'un centre investit dans un moyen de production innovant tel que les semi-automates et encore plus pour les automates, il devient un centre de référence dans ce domaine. Cet avantage peut devenir un désavantage lorsqu'il doit réaliser entièrement le développement, d'autant qu'une qualification de chaque produit est généralement nécessaire.

I.1.2. Automates de production disponibles

I.1.2.1. Semi-automates disponibles

Les pompes ou semi-automates d'aide à la production de médicaments injectables stériles sont des systèmes automatiques de remplissage permettant de transférer un soluté d'un flacon vers une poche ou une seringue. Ce sont généralement les premiers automates envisagés d'une part par leur petite taille qui en font des équipements intégrables rapidement au sein des unités de production, et d'autre part par leur coût plus faible.

Les avantages cités sont une diminution de la pénibilité des tâches, particulièrement lors de production en lots, la précision des volumes délivrés, un gain de productivité et une sécurisation de la production (21,23,30,31). Le point faible commun aux pompes est l'absence de système de contrôle intégré (32).

Deux types de pompes semi-automatiques existent :

- les pompes volumétriques type « pousse-seringues »

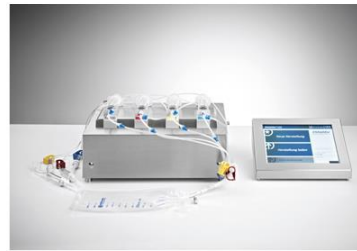
Elles sont constituées d'une unité centrale comprenant des pousse-seringues contrôlés par un moteur. Selon, elles sont constituées d'un ou plusieurs canaux de seringues afin de permettre un remplissage simultané de plusieurs poches.

Les principales pompes volumétriques retrouvées sur le marché sont les suivantes :

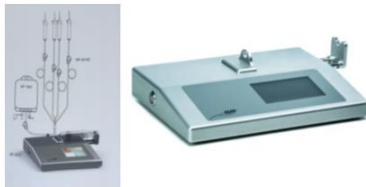
- MedOc VMC (ICU Medical)
- MIBMIX® (Hemedis)
- MEDIMIX Mini® (IMF)
- Diana (ICU Medical)



MedOC VMC (ICU Medical)



MIBMIX® (Hemedis)



MEDIMIX Mini® (IMF)



Diana (ICU)

Figure 1 – Photographies de différentes pompes types « pousse-seringues » commercialisées

- les pompes péristaltiques ou pompes à galets

Elles sont constituées d'une tête de pompe qui renferme des galets et d'un moteur. Le principe de fonctionnement est la compression et la décompression en alternance d'un tube. Ce sont les galets qui assurent le transvasement du liquide lorsque la tubulure est installée. Lorsqu'un galet rotatif passe le long du tube, en le comprimant, il crée un vide poussé qui a pour effet l'aspiration du liquide et la propulsion du fluide contenu dans la pompe (33).



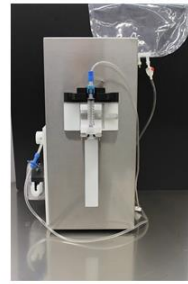
Figure 2 - Principe de fonctionnement d'une pompe péristaltique

Les principaux pompes péristaltiques disponibles sur le marché sont :

- Repeater® (BAXA)
- Vantage P® (Verder)
- Pompe 520 UN (Watson-Marlow)
- Smartfiller Mini (Added Pharma) : pompe péristaltique couplée à une remplisseuse de seringues



Repeater® (BAXA)



SmartFiller Mini (AddedPharma)



Pompe 520UN (Watson-Marlow)



Vantage P® (Verder)

Figure 3 – Photographies de différentes pompes péristaltiques commercialisées

I.1.2.2. Robots disponibles

Les robots disponibles sur le marché mondial ne sont pas identiques, ils peuvent différer par les points suivants :

- conception (isolateur, poste à flux d'air laminaire)
- intégration dans une ZAC existante
- mode de production (à la demande, en série)
- dispositifs pris en charge (poches, seringues, diffuseurs)
- spécialités prises en charge (solutions prêtes à l'emploi, poudres à reconstituer)
- capacité de chargement
- présence d'un collecteur de déchets intégré
- précision du contrôle gravimétrique
- type de contrôle qualitatif (codes-barres, datamatrix, reconnaissance photographique)
- gestion des reliquats
- auto-nettoyage possible

A l'heure actuelle, 6 automates sont capables de réaliser des cytotoxiques :

- PharmaHelp® (Fresenius Kabi)
- i.v. Station Onco® (Health Robotics)
- APOTECACHemo® (Loccioni)
- KIRO® Oncology (Kiro Grifols)
- RIVA® (ARxIUM)
- Pharmoduct® (Médasys)



PharmaHelp® (Fresenius Kabi)



i.v. Station Onco® (Health Robotics)



APOTECACHemo® (Loccioni)



KIRO® Oncology (Kiro Grifols)



RIVA® (ARxIUM)



Pharmoduct® (Médasys)

Figure 4 - Photographies des différents robots commercialisés

I.1.3. Choix des automates de production au sein de notre unité de production

Concernant le choix de la pompe, il fallait en choisir une pouvant s'intégrer facilement dans notre organisation de travail, et donc avoir une pompe capable d'être placée au sein de nos isolateurs. Les pompes type « pousse-seringues » ont été écartées à cause d'un coût de revient et du matériel captif trop élevé. La pompe péristaltique choisie devait donc avoir des dimensions compatibles avec le sas de stérilisation de l'isolateur et être stérilisable à l'acide peracétique. Ces critères ont permis d'éliminer la pompe de chez BAXA. L'encombrement sous l'isolateur de la pompe 520UN de chez Watson-Marlow a orienté le choix sur la Vantage P®(33). La Smartfiller Mini n'a pas été présentée.

Le choix d'un robot est variable selon les centres en fonction de l'orientation souhaitée : mode de production, dispositifs pris en charge, capacité de chargement. Au CHU de Bordeaux, l'utilisation du robot KIRO® Oncology par la pharmacie s'inscrit dans le cadre d'un partenariat d'innovation afin d'automatiser la production des anticorps monoclonaux et des anti-infectieux injectables. L'option d'auto-nettoyage est également un avantage intéressant par rapport à d'autres. Initialement, il a été développé pour la production des chimiothérapies et il est utilisé à cette fin dans d'autres centres tels que l'Hôtel Dieu à Paris. D'autres hôpitaux ont fait des choix différents : par exemple la pharmacie des hôpitaux universitaires de Genève (Suisse) s'est dotée du PharmaHelp®, tout comme l'institut Curie de Paris qui a participé à son développement. La clinique de Cleveland (Etats-Unis) a, elle, investi dans l'APOTECACHemo® et s'est basée sur les critères de choix suivants (14) :

- Systèmes de contrôles intégrés
- Flexibilité/adaptabilité (le robot est capable d'utiliser une large gamme de consommables et de flacons)
- Bibliothèque de spécialités pharmaceutiques réalisables (molécules à qualifier)
- Facilité d'intégration dans les infrastructures existantes
- Facilité d'utilisation et ergonomie de l'interface opérateur
- Capacité d'intégration aux systèmes d'information de l'hôpital (exemple : logiciel)
- Réputation du vendeur
- Coût et retour sur investissement

I.2. Réalisation d'une analyse de risque au sein d'une unité de production de médicaments injectables stériles

I.2.1. Généralités sur le risque en santé

Actuellement, notre système de santé est confronté à de fortes tensions et à un besoin de transparence vis-à-vis de la population. Dans les établissements de santé, l'amélioration continue de la sécurité des patients constitue un enjeu majeur pratique, stratégique et médiatique pour les pouvoirs publics et les professionnels de santé. Plus spécifiquement, la prise en charge médicamenteuse du patient est un processus à risque de par sa complexité, la multiplicité des intervenants et des nombreuses interfaces mises en jeu. La production des médicaments injectables stériles est considérée comme une activité à risque.

I.2.1.1. Définitions

Le **danger** est une propriété intrinsèque d'une substance dangereuse ou d'une situation physique de pouvoir provoquer des dommages pour la santé humaine et/ou l'environnement (34).

La **notion de risque** est définie par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) comme « une situation non souhaitée ayant des conséquences négatives résultant de la survenue d'un ou plusieurs événements dont l'occurrence est incertaine ; tout événement redouté qui réduit l'espérance de gain et/ou d'efficacité dans une activité humaine » (35). Le concept de risque est donc la combinaison de deux dimensions : la probabilité qui mesure l'incertitude de l'occurrence de l'évènement considéré et la gravité qui est l'impact estimé de l'évènement en termes de dommage (36). Le risque est présent dans toute activité.

La **notion de risque acceptable** ou d'acceptabilité du risque dépend de plusieurs critères comme : la prise de risque volontaire ou non, la réversibilité des conséquences, la connaissance du risque encouru, l'effet immédiat ou retardé, la présence ou non d'alternative. Ainsi d'après l'Organisation Mondiale de la santé (OMS), « la sécurité des patients vise à réduire les risques d'évènements indésirables à un niveau acceptable » (37).

La **gestion des risques**, ou management du risque, est la discipline qui s'attache à identifier, évaluer et prioriser les risques relatifs aux activités d'une organisation, quelles que soient la nature ou l'origine de ces risques, pour les traiter méthodiquement de manière

coordonnée et économique, de manière à réduire et contrôler la probabilité des événements redoutés, et réduire l'impact éventuel de ces événements.

La gestion systémique des risques est représentée schématiquement par le modèle du « fromage suisse » de J. Reason. Il représente un système complexe mettant en jeu des acteurs et des ressources multiples, chacun d'eux ayant des faiblesses mais également des forces en termes de sécurité. La sécurité globale du système consiste à empiler des plaques d'acteur afin que leurs faiblesses ne s'alignent pas et soient arrêtées par les points de sécurité et n'impactent ainsi pas le patient. Cette approche trouve son utilité a posteriori pour dépasser le stade d'erreur et agir sur le système.

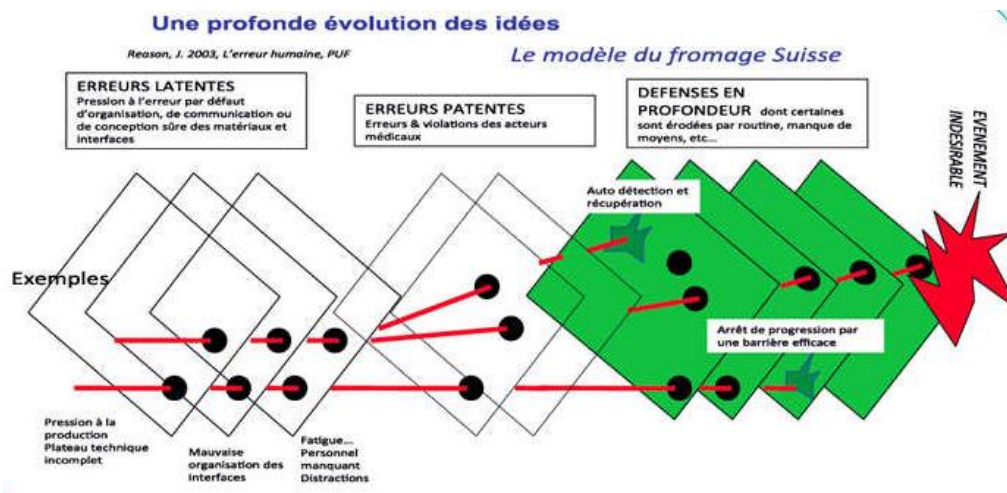


Figure 5 - Représentation schématique du modèle du fromage suisse de J. Reason

Si un accident se produit, l'important n'est pas de savoir qui a fait une faute, mais d'identifier pourquoi et comment le système a failli. Ainsi, avec ce modèle on distingue trois types de plaques :

- les défaillances latentes qui correspondent aux facteurs favorisant la survenue de l'accident. Elles sont relatives à l'organisation, à la conception et au management,
- les défaillances patentes qui sont en lien avec l'acteur de première ligne qui interagit directement avec le risque,
- les défenses en profondeur ou barrières de sécurité qui ont pour objectif de bloquer et récupérer les défaillances patentes (38,39).

Dans le domaine de la santé, la gestion des risques s'appuie sur ce modèle. La Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) la définit comme « un process régulier, continu et coordonné, intégré à l'ensemble de l'organisation, qui permet l'identification, le contrôle, l'évaluation des risques et des situations à risques qui ont causé ou auraient pu causer des dommages aux patients, aux visiteurs, aux professionnels, aux biens de l'établissement. » (40).

Des enquêtes nationales mises en place par la Direction de la Recherche, des Etudes et de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) du ministère de la santé ont montré que les événements indésirables associés aux soins (EIAS) survenant dans les établissements de santé sont fréquents, parfois graves et plus souvent évitables (41). Les principales causes sont un défaut d'organisation, de coordination, de vérification ou de communication. Le

manque de compétence technique des professionnels est une cause plus rare. La Haute Autorité de Santé (HAS) évoque alors « un manque de culture commune de sécurité ». Ainsi une démarche de gestion des risques associés aux soins permet en diminuant le risque de survenue des EIAS de garantir la sécurité des patients (42).

I.2.1.2. Cadre réglementaire

La réglementation actuelle oblige les établissements de santé, publics ou privés, à assurer la qualité et la sécurité des soins délivrés, et pour y parvenir de mettre en place une gestion des risques associés aux soins. Plusieurs textes réglementaires en attestent et font de la qualité un point clé de la gestion de ces établissements de santé.

Article 6111-2 du code de la santé publique selon l'article 1 de la loi Hôpital, Patient, Santé, Territoire (HPST) du 21 juillet 2009 : la loi HPST renforce pour tous les établissements de santé les exigences à atteindre afin de promouvoir la qualité et la sécurité des soins. Ainsi « les établissements de santé élaborent une politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins et une gestion des risques visant à prévenir et à traiter les événements indésirables liés à leurs activités. » (43).

Décret 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé : l'organisation dédiée à la lutte contre les événements indésirables doit être mise en œuvre par le représentant légal de l'établissement et le président de la Commission Médicale d'Etablissement (CME). L'objectif est de développer la culture de sécurité par le biais de formations du personnel, de développer une expertise vis-à-vis de la gestion des risques et de proposer un programme d'actions (44).

Arrêté du 6 avril 2011 dit « retex » relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé : il concerne la prise en charge médicamenteuse de la prescription à l'administration. Il incite à l'élaboration et à la mise en œuvre d'une politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins, et ainsi la mise en place d'une véritable gestion des risques par la désignation d'un responsable du système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse. Son objectif est « une utilisation sécurisée, appropriée et efficiente du médicament chez le patient pris en charge par un établissement de santé ». Un système documentaire doit être mis en place ainsi que des études de risque afin d'entreprendre des actions d'amélioration (45).

Manuel de certification des établissements de santé V2010 – édition janvier 2014 : la certification est mise en œuvre par la HAS tous les quatre ans et consiste à évaluer des établissements de santé par des pairs externes en se basant sur des référentiels. L'objectif est d'entretenir la démarche d'amélioration continue de la qualité, de renforcer la qualité du service médical rendu et de consolider le rôle des usagers. Les critères suivants sont spécifiquement en lien avec notre travail :

- l'évaluation des risques a priori (8.d)
- la gestion des événements indésirables (8.f)
- le management de la prise en charge médicamenteuse du patient (20.a)
- la prise en charge médicamenteuse du patient (20.a bis)

Les 3 derniers font partie des Pratiques Exigibles Prioritaires (PEP) (46).

I.2.1.3. Mise en œuvre de la politique de gestion des risques en établissement de santé

La mise en œuvre de la gestion des risques dans un établissement se déroule en plusieurs étapes décrites dans la Figure 6.

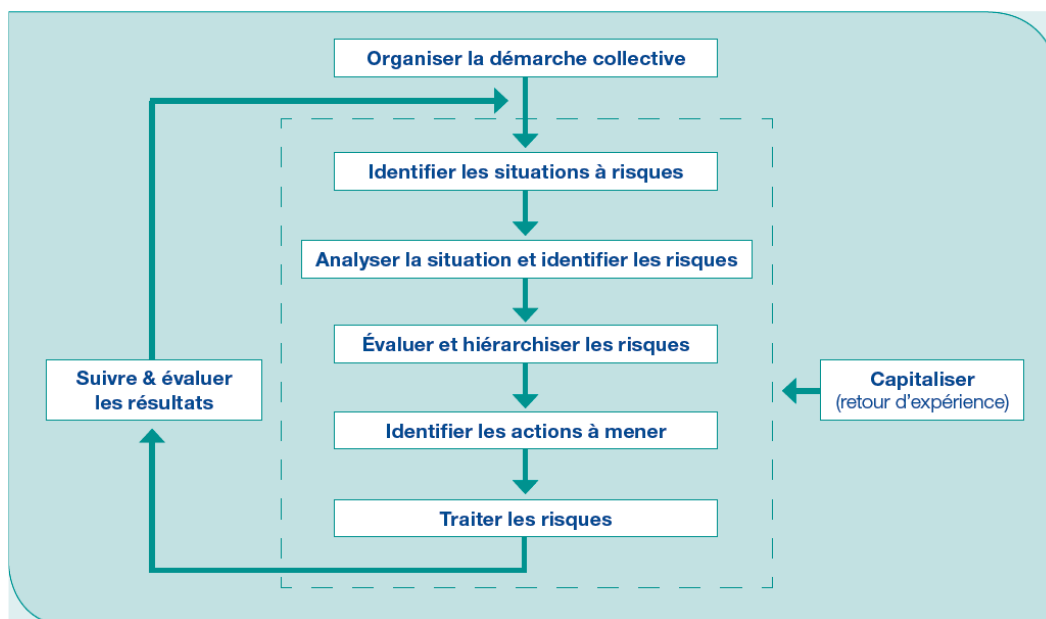


Figure 6 - Représentation schématique de la démarche de gestion du risque

Il est nécessaire afin de la mener à bien de :

- organiser une démarche pluri professionnelle en réunissant les acteurs concernés
- identifier les risques dans le process
- analyser ces risques d'un point de vue de la fréquence et de la gravité, déterminer leurs causes et leurs conséquences pour les hiérarchiser et donc les prioriser
- évaluer les risques jugés non acceptables pour trouver des solutions ou barrières de sécurité
- garantir le suivi et l'évaluation de la démarche afin de mettre en place un retour d'expérience

Ainsi, cette démarche permet de rendre le risque résiduel acceptable (47). Il est également important de développer une culture de gestion des risques en dissociant les notions de faute et d'erreur.

Afin d'aider les établissements de santé à établir leur programme d'action, la HAS a diffusé un guide méthodologique (42). Dans ce guide, la démarche opérationnelle de gestion des risques est décrite en cinq étapes (Figure 7) :

Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5
Sélectionner la situation à risques et organiser la démarche	Analyser la situation et identifier les risques	Évaluer et hiérarchiser les risques	Traiter les risques	Suivre les risques et pérenniser les résultats

Figure 7 - Les cinq étapes de la démarche opérationnelle de gestion des risques décrites par la HAS

- Identification des risques : la première étape consiste à identifier les risques encourus. Deux types d'approche sont alors possibles, elles sont différentes mais complémentaires. La première approche dite a posteriori ou réactive permet de réfléchir sur ce qu'il s'est passé une fois les événements survenus. Plusieurs méthodes d'identification existent

comme les Comités de Retour d'Expérience (CREX) ou les analyses de revue de mortalité-morbidité (RMM). La deuxième approche dite a priori ou proactive permet d'anticiper la survenue d'évènements indésirables graves. Plusieurs méthodes sont possibles comme l'Analyse Préliminaire des Risques (APR), l'AMDEC et l'Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP).

- Evaluer et hiérarchiser les risques : afin de hiérarchiser les risques pour définir ceux à traiter prioritairement, une évaluation des risques en fonction de leur gravité et de leur fréquence est nécessaire. La criticité est alors définie permettant cette hiérarchisation, puis chaque évènement est disposé sur une matrice de criticité. On différencie les risques acceptables des non acceptables afin de définir ceux à traiter en priorité. Le diagramme de Farmer, comme dans la Figure 8, est un exemple de visualisation de la hiérarchisation des risques. La barrière entre acceptable et non acceptable est difficile à déterminer.

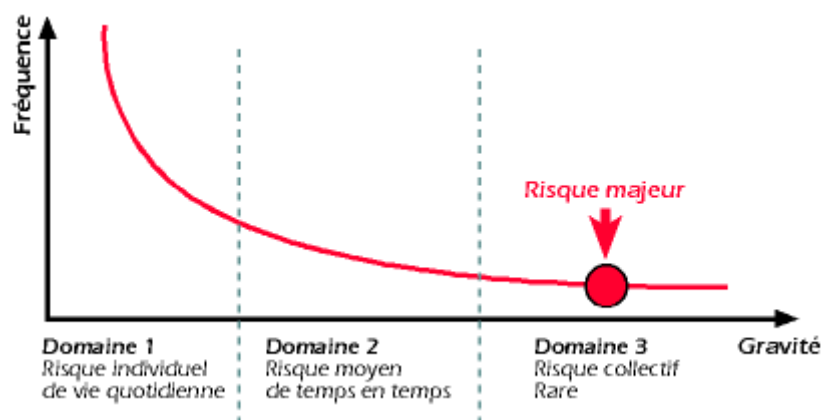


Figure 8 - Diagramme de Farmer

- Traitement des risques : l'objectif de cette étape est de mettre en place des barrières pour sécuriser le système en diminuant la fréquence ou la gravité. Il faut rendre le risque acceptable et que ce risque résiduel soit le plus faible possible. Trois types de barrière existent pour gérer ces erreurs (Figure 9) :
 - les barrières de prévention permettent d'éviter que les défaillances aient lieu
 - les barrières de récupération permettent de détecter la défaillance après sa survenue mais avant que l'évènement indésirable se produise
 - les barrières d'atténuation ou de protection visent à diminuer les conséquences d'un risque qui ne peut être évité

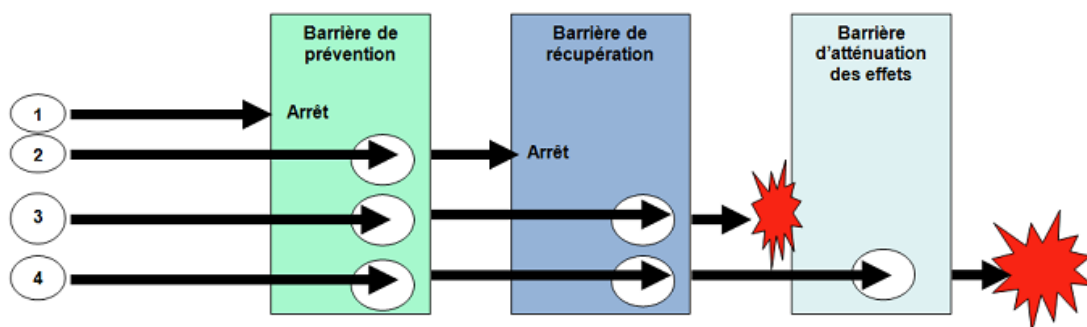


Figure 9 - Représentation schématique des barrières de défense selon J. Reason

Les barrières de prévention et de récupération doivent diminuer la fréquence du risque mais n'ont pas d'effet sur la gravité. Au contraire, les barrières de protection doivent diminuer la gravité mais n'agissent pas sur la fréquence. Ainsi, elles doivent être combinées afin d'atteindre un niveau de sécurité optimal.

- Suivi et évaluation des plans d'actions : elle est réalisée à l'aide d'indicateurs et doit être régulière pour apprécier les progrès, les risques résiduels et la rectification des objectifs si besoin.

I.2.1.4. Les méthodes d'analyse de risque

Deux types de méthode existent, l'une n'est pas meilleure que l'autre, chacune possède ses avantages et ses inconvénients. Le choix doit se faire en fonction du contexte étudié et des objectifs recherchés. Les méthodes inductives dites a priori partent des causes d'une situation à risque pour déterminer ses conséquences. Les méthodes déductives dites a posteriori partent des conséquences pour déterminer les causes. Les deux méthodes sont complémentaires : l'identification des risques a posteriori peut faire apparaître des défaillances non identifiées lors d'une identification des risques a priori.

I.2.1.4.1. Les méthodes a priori

- Analyse Préliminaire des Risques (APR)

Elle consiste à identifier les éléments dangereux d'un système et à observer comment ils pourraient provoquer un événement indésirable grave. Elle est adaptée à l'identification des risques à un stade avancé de la conception d'un système ou d'un process, une analyse approfondie et détaillée du système n'est pas nécessaire. La criticité des événements indésirables est déterminée par la multiplication de deux facteurs évalués par le groupe de travail : la gravité et la fréquence. Le principal avantage de cette méthode est de mettre rapidement en évidence les situations dangereuses et qui peuvent nécessiter une analyse de risque plus détaillée par une autre méthode (48).

- Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC)

Elle permet une analyse détaillée d'un process, ainsi que la stratification semi-quantitative des risques identifiés selon les modes de défaillance. Les résultats sont un support à l'acceptabilité des risques résiduels. La criticité est déterminée par la multiplication de trois facteurs évalués par le groupe de travail : la fréquence, la gravité et la détectabilité. L'identification et la quantification des risques permettent la mise en place de mesures correctives ou préventives, afin de les diminuer ou les définir comme étant acceptables. Cette méthode sera plus amplement détaillée dans la suite de ce travail.

- Méthode Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP)

Elle permet d'évaluer les dangers potentiels d'un process et d'établir des systèmes de maîtrise axés majoritairement sur la prévention plutôt que sur des contrôles a posteriori. Ainsi des points critiques sont identifiés et doivent être maîtrisés. En pratique, cette méthode est utilisée dans le secteur d'agro-alimentaire pour prévenir le risque microbiologique. Dans le domaine de la santé, Bonan *et al.* l'ont utilisée pour analyser la préparation de leur chimiothérapie, ils soulignent l'importance de cette méthode pour mettre en évidence les points forts et les points faibles de leur process (49).

1.2.1.4.2. Les méthodes a posteriori

- Méthode de l'arbre des causes ou diagramme d'Ishikawa ou diagramme arêtes de poisson ou 5M

Il s'agit d'un diagramme de causes et effets pour mieux identifier tous les faits ayant provoqué un évènement indésirable. Il est structuré en cinq branches comme décrites dans la Figure 10.

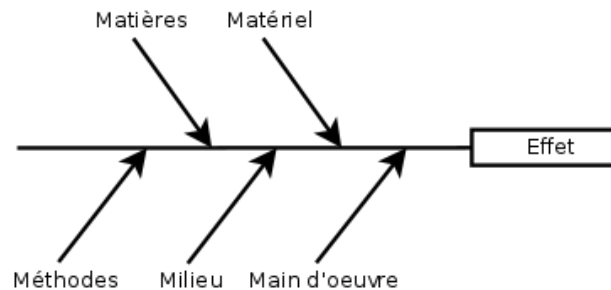


Figure 10 – Représentation schématique d'un diagramme d'Ishikawa

- Méthode Association of Litigation And Risk Management (ALARM)

La première étape consiste à réaliser une enquête chronologique factuelle de l'évènement indésirable. Puis la méthode s'appuie sur un outil, la grille « ALARM ». Cette grille, adaptée aux établissements de santé, classe l'ensemble des causes racines en 7 catégories (Figure 11) permettant une exploration systématique du contexte de l'évènement, d'une sphère proche de l'acte de soin (Patient, Tâches à accomplir, Soignant), vers des couches organisationnelles de plus en plus éloignées (Equipe, Environnement de travail, Organisation et Management, Contexte institutionnel) (50).

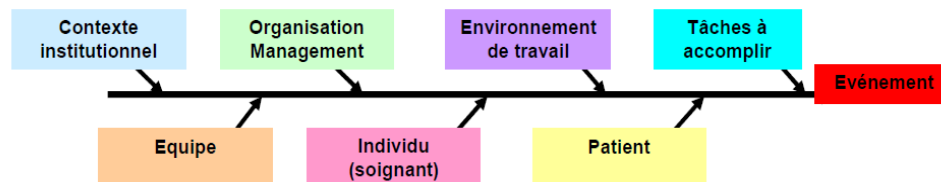


Figure 11 - Représentation schématique des 7 catégories de la grille ALARM

- Méthode ORION®

Elle trouve son origine dans le domaine de l'aéronautique. Elle est en application dans plus de 400 services hospitaliers français où elle soutient aussi bien l'analyse systémique dans les revues de morbi-mortalité (RMM) que l'analyse des événements précurseurs dans les comités de retour d'expérience (CREX). Dans un premier temps, les données sont collectées et la chronologie de l'évènement est reconstituée afin d'identifier les écarts et les facteurs contributifs. Dans un second temps, des actions correctives sont proposées (51).

1.2.2. En quoi la production de médicaments injectables stériles est-elle un process à risque ?

1.2.2.1. Généralités sur le process de production de médicaments injectables stériles

Le process de production de médicaments injectables stériles au sein d'une unité de production se décompose en 6 sous-étapes décrites dans la Figure 12 ci-dessous.

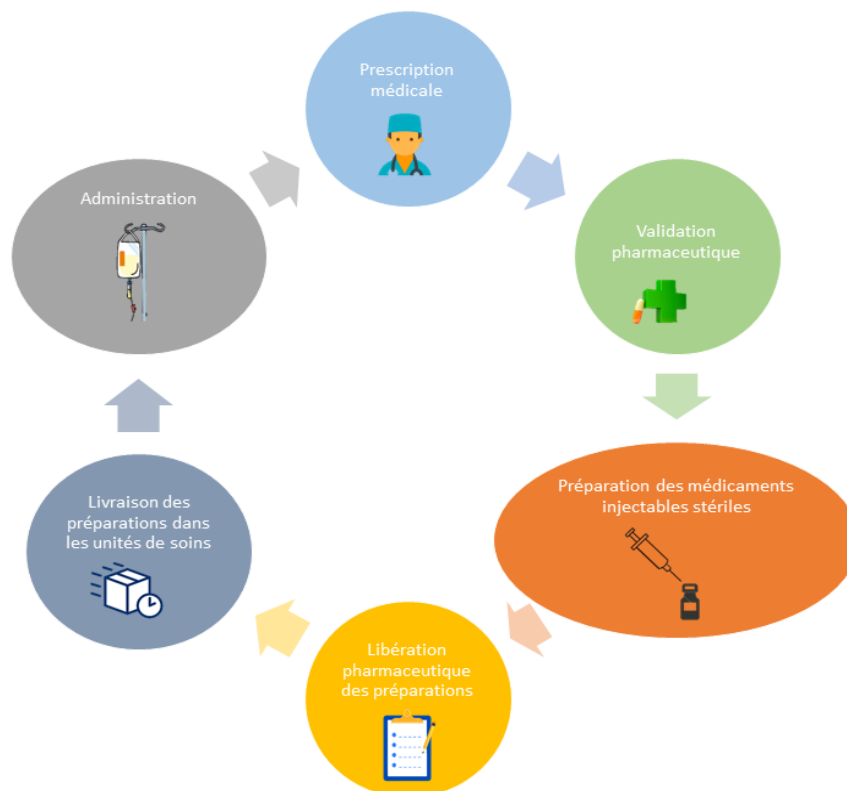


Figure 12 - Process global de production des médicaments injectables stériles au sein d'une unité centralisée

Prescription médicale

La prescription est informatisée avec un logiciel intégré en réseau entre les unités de soins et l'unité de production de la pharmacie. L'informatisation de la prescription permet de sécuriser cette étape en diminuant les erreurs de retranscription notamment (52). Cependant pour les unités de soins non informatisées, l'ordonnance doit être retranscrite par la pharmacie sur le logiciel. La prescription est réalisée par des médecins habilités ou par des internes en médecine sous délégation. Conformément à l'article R.5194 du Code de Santé Publique (CSP), des mentions obligatoires doivent figurer sur la prescription d'un médicament injectable stérile :

- le nom, la qualité du prescripteur, la signature, la date ;
- la dénomination du médicament (DCI) ;
- la posologie prescrite ;
- le nom, prénom, sexe, âge, taille et poids du malade et date de naissance (53).

Pour les chimiothérapies, des mentions supplémentaires sont à rajouter tel que le protocole d'inclusion du patient, le numéro de la cure, l'indication pour les médicaments onéreux.

Validation pharmaceutique

Conformément au CSP, cette étape est obligatoire et réalisée par un pharmacien habilité ou par un interne en pharmacie sous délégation (54). La validation de l'ordonnance porte sur les éléments suivants :

- les données légales d'une ordonnance paramétrées au sein du logiciel de prescription,
- les données spécifiques d'une ordonnance de chimiothérapie (taille du patient, poids, surface corporelle, diagnostic, protocole de référence utilisé, numéro de la cure, ...),

- le contrôle des doses (par prise, doses cumulées),
- l'adéquation de l'indication aux protocoles de référence,
- le cas échéant : leur adéquation aux paramètres biologiques du patient,

L'accès au dossier patient est possible pour tout contrôle pharmaceutique approprié relatif notamment :

- d'une part, à la stratégie thérapeutique : indications conformes aux Autorisations de Mise sur le Marché (AMM), aux référentiels nationaux, régionaux, décisions des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) documentées,
- d'autre part, au bon usage des médicaments : données physiopathologiques du patient, historique médicamenteux, interactions médicamenteuses, effets indésirables rencontrés.

Le pharmacien participe, autant que possible, aux réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) impliquant son établissement. A défaut, il a accès aux comptes rendus des RCP nécessaires à la validation des ordonnances.

Préparation

La fabrication des médicaments injectables stériles doit être réalisée dans des conditions spécifiques et au sein d'installations conçues (zone à atmosphère contrôlée) pour empêcher la contamination microbienne et particulaire car la stérilisation dans le conditionnement final est impossible. Cette étape est régie par les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP).

- **Caractéristiques des zones à atmosphère contrôlée (ZAC)**

Les ZAC sont constituées de locaux et d'équipements dont les qualités microbiologiques et particulaires sont maîtrisées en activité et au repos. Il s'agit d'un espace délimité dans lequel il existe :

- un traitement d'air avec filtration (flux turbulent ou laminaire),
- un système de sas pour l'entrée et la sortie du personnel et des produits,
- des locaux séparés en fonction des opérations.

De plus, pour diminuer le risque de contamination, le personnel est en nombre limité, avec un habillement adéquat (pyjama, surblouse, charlotte, sabots, couvre-chaussures) et doit respecter les règles d'hygiène, particulièrement le lavage des mains.

Quatre classes de ZAC sont distinguées selon leur niveau de contamination comme décrit dans le Tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 - Classification des zones d'atmosphère contrôlée

CLASSE	AU REPOS		EN ACTIVITE	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille ≥ à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A POSTE DE TRAVAIL SOUS FLUX LAMINAIRE	3.500	1	3.500	1
B	3 500	1	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	NON DEFINI	NON DEFINI

LIMITES RECOMMANDÉES DE CONTAMINATION BIOLOGIQUE				
CLASSE	Échantillon d'air ufc/m ³	Boîte de Pétri (Ø 90 mm) ufc/4 heures	Géloses de contact (Ø 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gants (5 doigts) ufc/gant
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	/
D	200	100	50	/

Les médicaments injectables stériles doivent être fabriqués dans une zone réglementée de classe A. Il existe deux types d'équipement pour la préparation aseptique :

- la hotte à flux d'air laminaire (HLF) ou PSM II (poste de sécurité microbiologique) est une enceinte classe A, destinée à assurer une protection du produit vis à vis d'une contamination microbiologique ainsi que du manipulateur vis à vis du produit manipulé. Le flux d'air laminaire est unidirectionnel vertical (PSM II) ou horizontal (hotte). Le flux d'air horizontal est réservé aux préparations stériles non toxiques. L'environnement de proximité est une classe B ;
- l'isolateur qui est un équipement clos classe A, constituant une barrière physique entre la préparation, le manipulateur et l'environnement. Il est équipé d'un système de stérilisation de surface. L'environnement immédiat est une classe C ou D.

- Fiche de fabrication

La fiche de fabrication est éditée à partir d'un modèle validé intégré au logiciel et est en lien direct avec la prescription, sans saisie manuelle des données.

Une fiche de fabrication doit comporter tous les éléments décrits dans les Bonnes Pratiques de Préparation - Annexe A.9- Dossier de lot de la préparation, dont le mode opératoire détaillé et les étiquettes correspondantes pour chaque préparation. Elle doit être validée par un pharmacien ou par un interne en pharmacie sous délégation.

Les étiquettes respectent les mentions légales (BPP - Annexe A.5. Etiquetage des préparations terminées).

- Modalités de préparation

Ces préparations doivent répondre aux normes des BPP et en particulier au chapitre 6 « préparations de médicaments stériles » et également au chapitre 7 « préparations de

médicaments contenant des produits à risque ou particulièrement dangereux pour le personnel ou l'environnement » pour les chimiothérapies (24).

La préparation aseptique est définie dans la Pharmacopée Européenne, elle a pour objectif «de maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants préalablement stérilisés. Le moyen d'atteindre cet objectif est d'opérer dans des conditions et au sein d'installations conçues pour empêcher la contamination microbienne.» (55)

Les procédures de préparation doivent intégrer toutes les mesures nécessaires destinées à assurer la protection vis-à-vis de la contamination chimique des personnes et de l'environnement sur l'ensemble du circuit (de la préparation à l'administration) ; vis-à-vis de la contamination croisée entre les préparations et vis-à-vis de toute contamination microbiologique (56).

Contrôle des préparations

Cette étape est également appelée libération pharmaceutique des préparations.

Des contrôles en cours de préparation existent comme le double contrôle visuel, le contrôle gravimétrique (outil CATO®), le contrôle vidéo (outil Drugcam®). On retrouve également des contrôles post préparation comme le contrôle analytique (analyse d'un échantillon de la préparation à l'aide de techniques comme la méthode RAMAN, la chromatographie en phase liquide à haute performance), le contrôle vidéo. Ces deux types de contrôle peuvent être couplés. Dans tous les cas, un contrôle libératoire doit être effectué par comparaison visuelle entre le produit fini et les documents de fabrication pour s'assurer de la conformité de la préparation (vérification de la conformité des contrôles per ou post process).

L'ensemble de ces contrôles doit être réalisé grâce à des méthodes validées, reproductibles et précises et les résultats doivent faire l'objet d'un enregistrement rigoureux pour en assurer la traçabilité. Ils sont réalisés par une personne différente de celle ayant réalisé la préparation.

Livraison

Les préparations sont transportées dans des contenants réservés à cet usage et identifiés comme tels pour éviter de mélanger les circuits. La traçabilité du transport est assurée de la pharmacie à l'unité de soins (horaires de départ et d'arrivée, identité du transporteur) à l'aide d'un outil de traçabilité (feuille papier, puces RFID).

Les agents transportant les containers sont formés aux risques des produits cytotoxiques.

Administration

Un plan d'administration des médicaments est édité pour les infirmières. Il est en lien direct avec la prescription et le protocole thérapeutique. Il précise les noms des produits en DCI, les doses à administrer, la nature et le volume des véhicules de perfusion à administrer, la chronologie et la durée d'administration. Il comporte les consignes de surveillance et les conduites à tenir en cas de complications.

Avant l'administration, un contrôle doit être effectué systématiquement afin de s'assurer que la préparation délivrée est conforme à la prescription médicale. C'est la personne qui fait le contrôle qui administre la préparation. Les contrôles obligatoires sont les suivants :

- vérification de la concordance entre l'étiquetage de la préparation et la prescription médicale avec le contrôle de l'identité du patient (nom, prénom, date de naissance), de l'unité de soins, de la concordance entre le volume de la préparation indiquée sur la

prescription médicale et l'étiquette collée, du débit prescrit et de la date de péremption figurant sur l'étiquette ;

- vérification visuelle de l'intégrité et de l'aspect de la préparation ;
- vérification du jour de perfusion et de la voie d'administration.

Ces points de vérification, l'heure de l'administration et le paraphe de l'infirmière qui les a réalisés doivent figurer dans le dossier médical du patient comme le mentionne l'article R.1112-2 du CSP (57).

I.2.2.2. Les facteurs de risque liés à ce process

Le process de fabrication des médicaments injectables stériles est complexe de par les multi intervenants et de par les multi étapes qui le caractérisent avec des conséquences potentiellement dramatiques. La multiplicité des acteurs exerçant des métiers divers (médecin, pharmacien, préparateurs en pharmacie, infirmiers) dans différents lieux géographiques (PUI, services de soins) aux nombreuses étapes du process contribue à augmenter le nombre de défaillances potentielles :

- **Risques liés à la prescription**

Les protocoles de chimiothérapie sont souvent complexes et des erreurs de prescription sont fréquemment retrouvées. Par exemple, une étude menée sur 42 mois aux Hospices Civils de Lyon a permis de mettre en évidence qu'une erreur de prescription était interceptée tous les 2 jours. Parmi ces erreurs, on peut retrouver des erreurs de patient, de dose, de produit, de durée d'administration. 54% des interventions pharmaceutiques (IP) sont liées à un problème de dose, la deuxième cause retrouvée est un problème de durée ou de mode d'administration (58).

Au sein de notre établissement, 54 IP ont été recueillies sur une période de 6 mois. Le recueil n'a pas été exhaustif à cause de la rotation du personnel validant les prescriptions. L'absence d'outil spécifique à l'oncologie a également été évoquée comme cause (59). Ainsi, une fiche de codification spécifique aux IP en oncologie a été proposée permettant de standardiser et d'améliorer celles-ci (60).

- **Risques liés à la préparation**

Comme précédemment, des erreurs liées à la préparation sont souvent relatées. Elles sont de différentes natures : mauvais choix de produit ou de solvant, erreur de dose, erreur d'étiquetage. Dû à la marge thérapeutique étroite de ces médicaments et à leur toxicité élevée, plusieurs centres ont étudié ces erreurs. Une étude réalisée par le CHU de Besançon décrit les erreurs relatives aux doses de principe actif comme étant les plus fréquentes et la charge de travail quotidienne comme facteur de risque (61). Une autre étude a trouvé que les erreurs d'étiquetages des préparations étaient les erreurs de préparation principalement retrouvées. Ils ont également identifié la charge de travail comme facteur de risque mais aussi le nombre de flacons de principe actif (supérieur à un), le volume de principe actif (supérieur à 50mL) (62). L. Carrez *et al.* ont constaté que la qualité des préparations dépendait de l'opérateur. Ils préconisent alors une sensibilisation du personnel et une formation adaptée à cette difficulté (63).

- **Risques pour le manipulateur**

Le personnel qui prépare et qui administre des cytotoxiques est exposé à des doses faibles de cytotoxiques mais la période d'exposition est longue. L'exposition professionnelle en

milieu hospitalier peut se faire par contact par voie cutanée, par inhalation d'aérosols. On distingue deux types de toxicité :

- la toxicité immédiate : prurit, rash, céphalées, vertiges, nausées, asthme ;
- la toxicité retardée : risque cancérigène, risque mutagène, risque tératogène.

Selon le code du travail, les femmes enceintes ou allaitantes ne sont pas autorisées à manipuler des produits toxiques pour la reproduction (64).

Des études ont permis de retrouver des traces faibles de cytotoxiques dans des échantillons d'urine de manipulateurs (65,66). Les protections individuelles (masques, gants) et collectives (équipements de préparation : hottes à flux laminaire, isolateurs) ont permis de diminuer ces expositions.

- Risques de contamination microbiologique

Ce risque existe pour la préparation et également pour le patient. Il diminue dès lors que la préparation est réalisée en système clos par rapport à un système ouvert.

- Risques liés à l'administration

Une administration incorrecte peut consister en une administration à un mauvais moment ou à une mauvaise voie d'administration, avec parfois recours à des voies d'injection à risque. Ces risques sont encore présents malgré la sécurisation de l'administration médicamenteuse grâce à la règle des 5B : administrer le bon médicament, à la bonne dose, sur la bonne voie, au bon moment et au bon patient. Par exemple, des cas d'injection de vincristine en intrathécale (IT) au lieu d'une injection par la voie intraveineuse (IV) ont abouti au décès du patient (67).

- Risques liés à la population concernée

Un des facteurs de risque également évoqué est la population de patients concernés par ce process. Ces patients sont plus fragiles de par l'immunosuppression causée par la maladie et le traitement, des administrations généralement prolongées, des voies d'administration à haut risque (IV, IT), leur jeune âge si population pédiatrique.

I.2.2.3. Réglementations et recommandations spécifiques

Arrêté du 6 avril 2011 : cet arrêté fixe comme médicaments à risque les médicaments suivants « spécialités injectables dont le mode de préparation est à risque, injection intrathécale au lieu de la voie intraveineuse, injection parentérale au lieu de la voie orale ou entérale, anticancéreux notamment en pédiatrie » et comme patients à risque « la pédiatrie, la chimiothérapie » (68).

Les **médicaments à risque** sont définis comme « médicaments requérant une sécurisation de la prescription, de la dispensation, de la détention, du stockage, de l'administration et un suivi thérapeutique approprié, fondés sur le respect des données de référence afin d'éviter les erreurs pouvant avoir des conséquences graves sur la santé du patient. Il s'agit le plus souvent de médicaments à marge thérapeutique étroite ».

Les **patients à risque** sont eux définis comme « patients les plus à risques d'événements indésirables médicamenteux, avec un risque accru d'intolérance ou de surdosage relevant de mécanismes notamment pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, enfants, nouveau-nés et personnes âgées, femmes enceintes ou allaitantes...) ».

Il introduit également la notion de « **never events** » qui sont des évènements indésirables graves médicamenteux qui ne devraient jamais arriver. Douze erreurs potentielles sont listées et font l'objet d'une communication et d'une prévention ciblées. Parmi celles-ci, nous pouvons citer celles qui s'intègrent dans notre travail et notamment :

- Erreur de préparation de spécialités injectables pour lesquelles le mode de préparation est à risque
- Erreur d'administration par injection intrathécale au lieu de la voie intraveineuse
- Erreur d'administration par injection parentérale au lieu de la voie orale ou entérale

Bonnes pratiques de préparation : les chapitres 6 « préparation de médicaments stériles » et 7 « préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement » concernent plus particulièrement notre process de production de médicaments injectables stériles (24).

Article R.6123-87 du Code de la Santé Publique : cet article définit comme obligatoire les 15 critères élaborés par l'Institut National du Cancer (INCA) pour obtenir l'autorisation de réaliser l'activité de chimiothérapie (69,70).

I.2.2.4. Contexte local

Un certain nombre de problématiques nous a amené à réfléchir sur nos process de production de médicaments injectables stériles au CHU de Bordeaux :

- Une augmentation constante de la production (+ 15% de 2015 à 2017) avec saturation au niveau des ressources humaines, mais aussi des équipements de production et de contrôle. Les pannes et les opérations de maintenance préventives qui pèsent sur l'activité, entraînant des dysfonctionnements majeurs ;
- Une exigence de maîtrise des coûts ;
- Notre statut de « sous-traitant » pour des centres périphériques : le service d'hospitalisation à domicile de Bagatelle, le centre hospitalier d'Arcachon et la clinique du Tondu ;
- Le souhait d'améliorer continuellement nos pratiques et l'évolution des connaissances de l'ensemble du personnel suite à l'automatisation ;
- La rotation du personnel pharmaceutique (pharmaciens assistants spécialistes, internes et externes en pharmacie, préparateurs en pharmacie hospitalière) ;
- Le sous-effectif ;
- L'objectif de centraliser les unités de production des médicaments injectables stériles des trois sites du CHU de Bordeaux en un lieu unique.

Ainsi, ces exigences face auxquelles nous sommes confrontées quotidiennement soumettent nos process à des tensions importantes. La réalisation d'une analyse de risques est alors apparue comme indispensable afin de les sécuriser et gagner en efficience.

II. Matériels et méthodes

II.1. Définition des différents types de préparations réalisées et des différentes organisations de travail

Une **préparation « à la carte »** est une préparation destinée à un patient donné dans un délai de temps généralement court, pour laquelle une multitude de doses est possible, calculé le plus souvent de fonction de la Surface Corporelle (SC) ou du poids du patient.

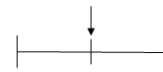
Le « **dose-banding** » est un concept où les doses sont ajustées à des intervalles prédéfinis ou « bandes ». Pour chaque intervalle, une dose standard (milieu de chaque intervalle) est déterminée (71). Ce système est particulièrement utilisé lors de production **en séries** dont le principe est de fabriquer des préparations à l'avance, à l'identique et en quantité déterminée (i.e. répétition de la même dose) à partir de matériels et diluants différents. Dans ce cas, chaque préparation individuelle est considérée comme un lot.

La **production en lot** est la fabrication d'une poche mère qui est ensuite répartie en plusieurs poches filles (ou plusieurs seringues) destinées à de multiples patients par la suite. Un lot correspond à une dose standardisée finale (même dose et même volume).

Préparation « à la carte » : préparation pour **1 patient**, *multitude de doses*



Dose finale standardisée ou « dose-banding » : *dose unique* correspondant au milieu d'un intervalle de doses



Production en série : production de préparations en quantité déterminée à l'identique pour **plusieurs patients**



Production en lot : production d'une *poche mère* divisée en poches filles, un lot → *une dose finale standardisée*, **plusieurs patients**



Figure 13 - Organisations de travail présentes au sein de notre unité de production

Le process de production d'une préparation d'un médicament injectable stérile peut être réparti en **3 sous process** :

- le pré-process inclut toutes les actions réalisées avant la préparation comme la réception de la fiche de fabrication, la préparation du matériel, le cycle de stérilisation
- le per-process correspond à l'acte de préparation en lui-même
- le post-process inclut toutes les actions réalisées après la préparation comme le contrôle analytique ou gravimétrique, l'envoi dans les services de soins



Figure 14 - Représentation schématique des sous process

II.2. Description des zones de production et des équipements

L'unité de production comprend 3 zones à atmosphère contrôlée comme schématisée dans la Figure 15 ci-après. La validation pharmaceutique des prescriptions médicales et l'édition des fiches de fabrication sont réalisées par des internes en pharmacie ou par des pharmaciens séniors à l'aide du logiciel métier CHMIO® (Computer Engineering).

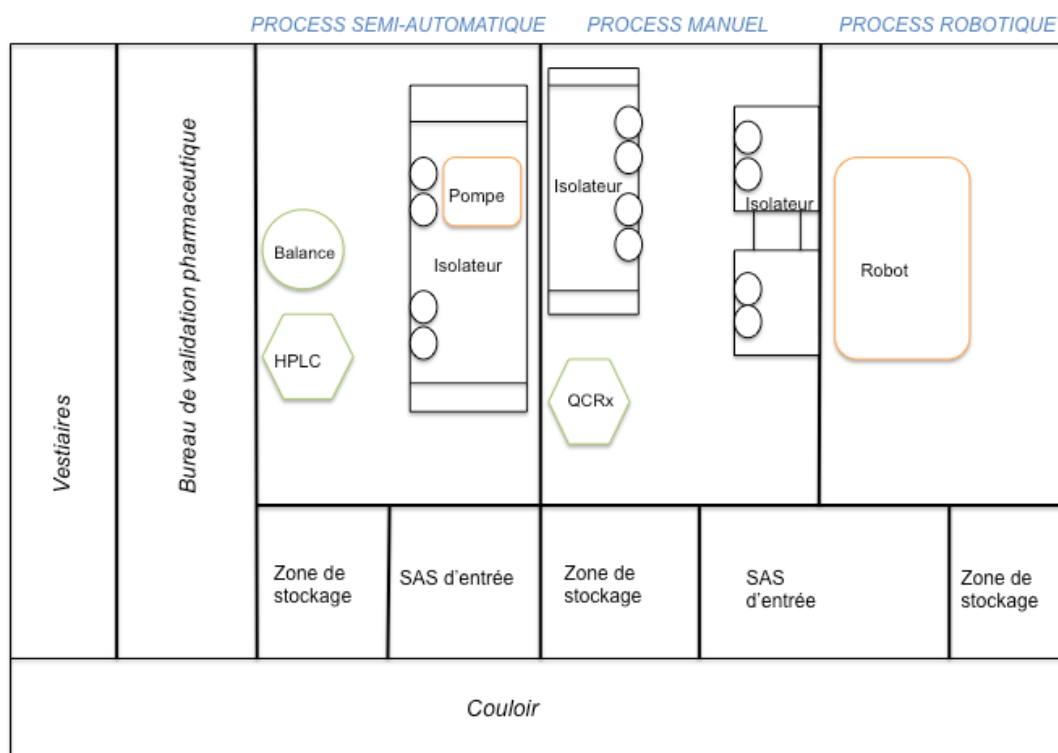


Figure 15 - Représentation schématique de notre unité de production centralisée

II.2.1. Zone de production du process manuel

Deux isolateurs avec 4 postes de travail sont disponibles, un pour la production des cytotoxiques préparés en séries à doses finales standardisées ou « dose-banding », un pour la production des anticorps monoclonaux et un pour la production des chimiothérapies « à la carte » avec 2 postes de travail. Les isolateurs sont des enceintes stériles closes ISO 5 (classe A) et sont placés dans une zone à atmosphère contrôlée ISO 8 (classe D) validée en conformité avec les recommandations Good Manufacturing Practices (GMP) de l'Union Européenne pour les pharmacies hospitalières (72).

Concernant les contrôles in-process, les anticorps monoclonaux sont majoritairement libérés sur double contrôle visuel, quelques-uns par le contrôle analytique à l'aide du QCRx. Les

cytotoxiques sont libérés sur contrôle analytique, si celui n'est pas réalisable (seringue de faible volume, essais cliniques), les préparations sont alors libérées sur double contrôle visuel.

II.2.2. Zone de production du process semi-automatique

Un isolateur (classe A dans classe D) avec 2 postes de travail est disponible, un est dédié à la pompe péristaltique Verderflex® (Figure 16). L'autre est dédié à la production des anti-infectieux injectables à la demande qui sont contrôlés à l'aide de l'HPLC couplée à un détecteur UV-visible.

La pompe Verderflex® (Verder, Eragny-sur-oise, France) nous permet de préparer des productions en lot à doses finales standardisées à partir d'une solution mère, que ce soit pour produire des cytotoxiques ou des anti-infectieux. C'est un système péristaltique conçu pour le remplissage de poches, de seringues à partir de poudres ou solutions liquides médicamenteuses (33). Elle est constituée d'un élément simple avec un clavier numérique sur la face avant afin de contrôler et réguler la pompe. Sur la face avant, on retrouve également un logement contenant le galet rotatif qui assure le transvasement du liquide lorsque la tubulure est installée. Lorsque la poche mère est connectée à la tubulure, la pompe permet la répartition en un nombre défini de poches filles avec un volume et un débit prédéfinis. Le logiciel PcPump® permet de lancer les différentes étapes de production à partir de l'ordinateur se trouvant dans la zone de production. Une pédale à pied se trouvant sous l'isolateur permet au manipulateur de démarrer ou d'arrêter le remplissage des poches filles.

La pompe péristaltique a été entrée dans l'isolateur par le SAS de stérilisation après avoir été stérilisée à l'acide peracétique. Un contrôle analytique par HPLC est effectué sur la poche mère pour vérifier sa concentration finale. Puis chaque poche fille est pesée individuellement pour vérifier leur conformité avec le poids attendu en produit final.

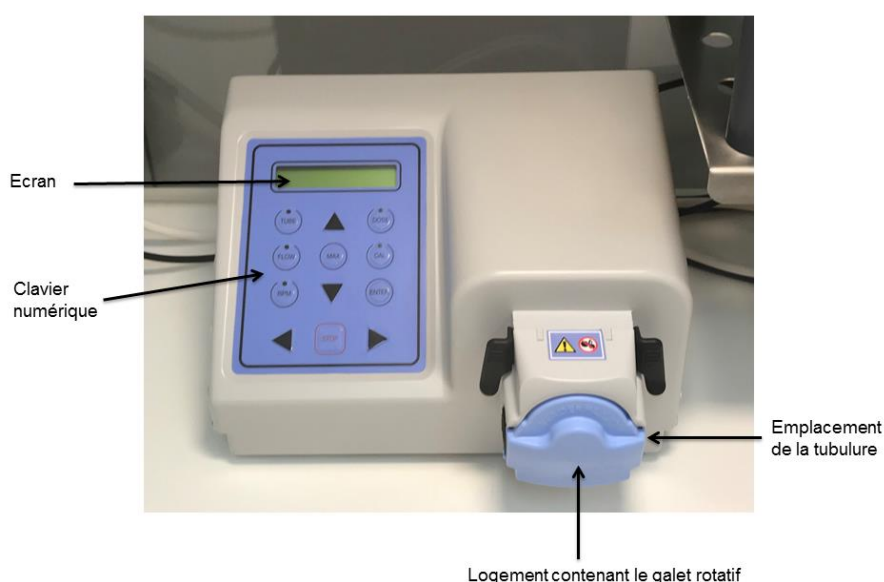


Figure 16 – Photographie de la pompe Verderflex®

II.2.3. Zone de production du process robotique

Le robot KIRO[®]Oncology (Kiro Grifols, Arrasate, Spain), qui fait l'objet d'un partenariat d'innovation, est capable de préparer de façon aseptique des cytotoxiques, des anticorps monoclonaux et des anti-infectieux injectables. Le robot est une enceinte semi-fermée de type IIb et ISO 5 (classe A) permettant de préparer des médicaments injectables stériles. Il est installé dans une zone à atmosphère contrôlée ISO 7 (classe C) validée en accord avec les recommandations hospitalières GMP. Il est constitué de 2 bras mécaniques capables d'effectuer différentes tâches en parallèle. Le bras droit prend les flacons afin de les reconstituer à l'aide des 2 pompes péristaltiques tandis que le bras gauche prend les seringues afin de retirer la dose médicamenteuse voulue et de l'injecter dans une poche par exemple. L'enceinte est seulement ouverte durant les étapes de chargement et de déchargement du robot, et ainsi est fermée durant les étapes de préparation et d'auto-nettoyage afin de protéger les opérateurs et l'environnement de substances dangereuses. Les poubelles sont situées sous chaque bras robotique. Le robot est équipé d'un process d'auto-nettoyage et de séchage à activer à la fin de chaque journée de travail.

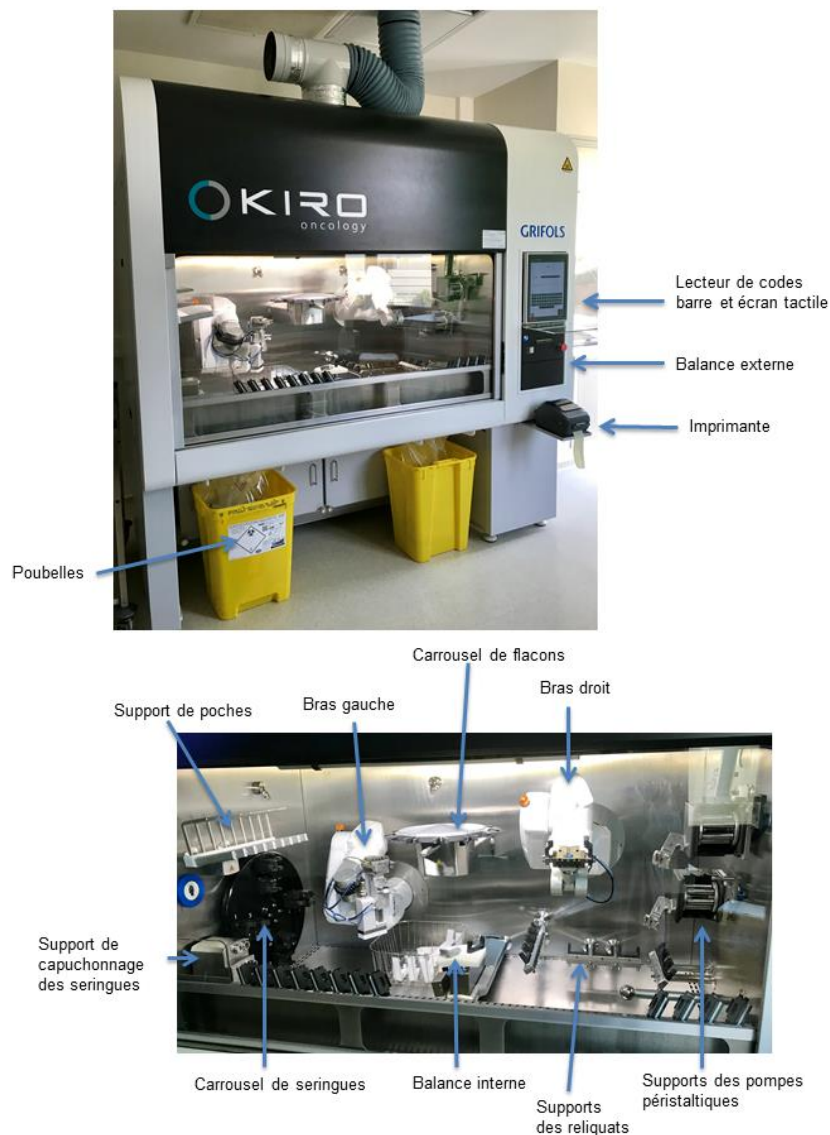


Figure 17 – Photographies du robot KIRO[®]Oncology

Des contrôles « in process » qualitatifs et quantitatifs sont intégrés et permettent d'assurer la traçabilité de chaque étape. Le contrôle qualitatif est assuré par la lecture de codes barre et de caméras situées dans l'enceinte permettant d'identifier chaque flacon, poche, seringue ou autre matériel utilisés. De plus, un code datamatrix est associé à chaque matériel ou dispositif entré au sein du robot permettant de garantir la traçabilité jusqu'à la libération de la préparation. Le contrôle quantitatif est effectué par méthode gravimétrique en pesant chaque flacon, poche ou seringue à chaque étape lors de la fabrication par une balance interne et en pesant chaque préparation finale à l'aide d'une balance externe.

Selon le fournisseur, le robot KIRO[®]Oncology est compatible avec plusieurs types de contenants finaux (poches, seringues, cassettes et pompes) commercialisés par de nombreux fournisseurs (73). Il est capable d'utiliser des formes prêtes à l'emploi et des poudres à reconstituer. Il est également capable de produire des préparations « à la carte » ou des préparations en série (i.e. répétition de la même dose) mais il n'est actuellement pas capable d'effectuer des productions en lot nécessitant un développement mécanique spécifique et une mise à jour du logiciel.

Une journée type de production inclut des étapes de démarrage : nettoyage manuel, chargement du matériel au sein de la zone de production, échantillons microbiologiques ; la phase de production elle-même incluant de nombreux cycles et le nettoyage final (nettoyage manuel suivi de l'auto-nettoyage). Les cycles de préparation sont eux-mêmes divisés en 3 étapes :

- la phase de pré-process : préparation du matériel nécessaire et chargement du robot
- la phase de per-process : production automatisée des préparations
- la phase de post-process : déchargement du robot, pesée externe et manuelle des préparations, validation pharmaceutique si nécessaire

II.2.4. Appareils de contrôle

- QCRx (Icônes Service, Sucé sur Erdre, France)

Cette méthode de contrôle analytique combine les techniques spectroscopiques Ultraviolet et Raman. Elle permet un contrôle qualitatif (identification du médicament et du solvant) et un contrôle quantitatif (détermination de la concentration +/- 15%) à partir d'un échantillon de 1mL et de façon automatisée. Cette méthode est rapide et facile d'utilisation (74).



Figure 18 - Photographie du QCRx

- Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance ou HPLC (Dionex, Courtaboeuf, France)

Cette méthode consiste à réaliser des dosages par chromatographie liquide couplée à un détecteur UV/VIS à barrettes de diodes (HPLC-UV/Visible), sur colonnes chromatographiques ou par FIA (Flow Injection Analysis). Elle permet de séparer les différents composés d'un mélange, de façon à pouvoir les identifier (contrôle qualitatif) et les quantifier (contrôle quantitatif) à l'aide d'un échantillon de 200 μ L.



Figure 19 - Photographie d'une HPLC-UV/Vis

II.3. Evaluation de la productivité des 3 procédés de fabrication

II.3.1. Collecte des données

Un interne en pharmacie a collecté les données manuellement à l'aide d'un chronomètre. Il ne participait pas à la production afin d'observer l'ensemble des étapes. Le recueil des données a duré six mois pour un total de 627 mesures.

Pour mesurer l'activité de production dans des conditions similaires, la collecte des données a eu lieu le matin lorsque l'activité de production était la plus importante.

II.3.2. Process manuel

Deux grilles d'analyse ont été établies afin de mesurer le temps de réalisation de chaque étape du process manuel : une pour les anticorps monoclonaux (bevacizumab, nivolumab, infliximab, ...) produits à doses standardisées ou à la carte mais nominativement en raison de leur coût, et une pour les cytotoxiques produits en séries à doses finales standardisées. Ces cytotoxiques sont l'irinotécan, le 5-fluorouracile, la gemcitabine et l'oxaliplatine.

Les grilles d'analyse ont été divisées en 3 sous process : le pré-process, le per-process et le post-process. Puis le process manuel a été découpé selon les 2 organisations de travail décrites dans le Tableau 2.

Les temps d'interruptions ont été relevés. Le temps de stérilisation n'a pas été pris en compte, comme le temps d'exécution du contrôle analytique. Sous réserve d'une

organisation optimale, ces derniers ne sont pas considérés comme des temps morts. Ainsi en ne les comptant pas, nous nous sommes placés dans la situation la plus favorable en termes de productivité. Le temps de chargement du SAS de stérilisation a été divisé par le nombre de plateaux de matériel chargés.

L'effectif du process manuel est basé sur un préparateur en pharmacie hospitalière (PPH) et un demi-assistant (interne en pharmacie ou PPH) pour les contrôles qualité. La journée de travail est de 7.5 heures travaillées sans interruption pendant l'heure du déjeuner.

Tableau 2 - Grilles d'analyse du process manuel

SERIES A DOSES STANDARDISEES	PREPARATION "A LA CARTE"
EFFECTIF	EFFECTIF
Préparateurs en pharmacie	Préparateurs en pharmacie
Internes en pharmacie	Internes en pharmacie
PREPARATIONS	PREPARATIONS
Nombre total de préparations	Nombre total de préparations
Nombre moyen de préparations	Nombre moyen de préparations
Nombre de flacons	Nombre de flacons
RESULTATS	RESULTATS
TEMPS TOTAL	TEMPS TOTAL
TEMPS MOYEN PAR PREPARATION - process complet	TEMPS MOYEN PAR PREPARATION – process complet
TEMPS MOYEN PAR PREPARATION - per process	TEMPS MOYEN PAR PREPARATION - per process
NOMBRE DE PREPARATIONS PAR HEURE	NOMBRE DE PREPARATIONS PAR HEURE
TEMPS D'INTERRUPTION	TEMPS D'INTERRUPTION
PRE-PROCESS	PRE-PROCESS
Nettoyage du plan de travail de l'isolateur	Nettoyage du plan de travail de l'isolateur
Vérification des gants de l'isolateur	Vérification des gants de l'isolateur
Changement des poubelles	Changement des poubelles
Réception de la fiche de fabrication	Réception de la fiche de fabrication
Préparation du matériel	Préparation du matériel
Cycle de stérilisation	Cycle de stérilisation
chargement du SAS	chargement du SAS
nombre de plateaux par SAS	nombre de plateaux par SAS
nombre de préparations par SAS	nombre de préparations par SAS
Temps d'interruption	Temps d'interruption
PER-PROCESS	PER-PROCESS
Organisation du plan de travail	Organisation du plan de travail
Préparation poche n°1	Reconstitution
Préparation poche n°2	pré-reconstitution
Préparation poche n°3	nombre de flacons pré-reconstitués
Préparation poche n°4	temps de reconstitution
Préparation poche n°5	contrôle du volume de reconstitution
Préparation poche n°6	contrôle du solvant de reconstitution
Préparation poche n°7	Temps de préparation
Préparation poche n°8	Temps de contrôle visuel
Préparation poche n°9	retrait de volume
Préparation poche n°10	volume médicamenteux
Préparation poche n°11	ajustement de volume
Préparation poche n°12	numéro de lot
Préparation poche n°13	solvant
Préparation poche n°14	numéro d'ordonnancier
Préparation poche n°X	filtre
Préparation de l'échantillon pour contrôle analytique	Préparation de l'échantillon pour contrôle analytique
Conditionnement	Conditionnement et étiquetage
Temps d'interruption	Temps d'interruption
POST-PROCESS	POST-PROCESS
Récupération de l'échantillon de contrôle	Récupération de l'échantillon de contrôle
Temps de contrôle : dosage analytique QCRx	Temps de contrôle : dosage analytique QCRx
Re-prélèvement	Re-prélèvement
Contrôle analytique bis	Contrôle analytique bis
Sortie de la préparation de l'isolateur	Refabrication
Libération sur le logiciel CHIMIO	Sortie de la préparation de l'isolateur
Etiquetage "CONFORME"	Envoi dans le service de soins
Stockage	Temps d'interruption
Temps d'interruption	

II.3.3. Process semi-automatique - pompe VERDERFLEX®

Trois productions en lot d'un anti-infectieux injectable à reconstituer, l'aciclovir, ont été réalisées. Comme précédemment, le temps de stérilisation et le temps d'exécution du contrôle analytique ont été exclus. Une grille d'analyse a été établie (Tableau 3) et les données ont été relevées par l'interne en pharmacie. L'élaboration de la grille a été guidée par un flow-chart préexistant (Annexe 1). La campagne de production d'un lot de 50 poches avec la pompe est basée sur 1.5 opérateur (interne en pharmacie et pharmacien).

Tableau 3 - Grille d'analyse du process semi-automatique

LOT A DOSES STANDARDISEES
EFFECTIF
Préparateurs en pharmacie
Internes en pharmacie
Pharmacien
PREPARATIONS
Nombre total de préparations
Nombre moyen de préparations
Nombre de flacons
RESULTATS
TEMPS TOTAL
TEMPS MOYEN PAR PREPARATION - process complet
TEMPS MOYEN PAR PREPARATION - per process
NOMBRE DE PREPARATIONS PAR HEURE
TEMPS D'INTERRUPTION
PRE-PROCESS
Préparation du matériel
Chargement du SAS de stérilisation
Temps d'interruption
PER-PROCESS
Organisation du plan de travail
Préparation de la pompe
Poche test - calibration
Remplissage poche mère avec solvant
Reconstitution des flacons
Remplissage poche mère avec les flacons
Contrôle analytique de la poche mère (HPLC)
Echantillons de microbiologie
Répartition en poches filles
Contrôle gravimétrique des poches filles
Nettoyage du plan de travail
Temps d'interruption
POST-PROCESS
Envoi des échantillons de contrôle microbiologique
Préparation du dossier de lot
Temps d'interruption

II.3.4. Process robotique - robot KIRO®Oncology

Comme les autres process, une grille d'analyse a été établie pour mesurer le temps de réalisation de chaque étape du process robotique (Tableau 4). Des préparations d'anticorps monoclonaux (bevacizumab, nivolumab, infliximab, ...) et des anti-infectieux injectables réalisés « à la carte » et en conditions réelles de fabrication ont été observés par un interne en pharmacie et comparés à des journées de production simulées de préparations à doses standardisées en anticipées :

- le premier jour consistait en la production d'une molécule, préparée à partir d'une poudre à reconstituer (aciclovir), à différentes doses standardisées finales.
- le second jour était la production de plusieurs molécules de cytotoxiques, à partir de solutions prêtes à l'emploi par utilisation de solutions salines simulant ces molécules (placebos d'irinotécan, 5-fluorouracile, gemcitabine et oxaliplatine), à différentes doses finales standardisées.
- deux journées de production supplémentaires ont été réalisées de préparations anticipées à doses standardisées. Ces préparations étaient un médicament produit à partir d'une forme prête à l'emploi (5-fluorouracile) et un autre à partir d'une forme à reconstituer (cyclophosphamide).

Ces deux dernières journées étaient des journées de production dite « mixte » afin d'observer l'impact du temps de reconstitution sur la productivité.

La journée de travail est de 7.5 heures et basée sur un PPH pour faire fonctionner le robot, le pré-process et le post-process sont inclus (i.e. habillage, nettoyage manuel), il n'y a pas d'interruption de la production durant l'heure du déjeuner (le PPH est remplacé par un autre).

Dans notre établissement, un PPH présent correspond à 1.2 Equivalent Temps Plein (ETP).

Tableau 4 - Grille d'analyse du process robotique

SERIES A DOSES STANDARDISEES et PREPARATIONS "A LA CARTE"

EFFECTIF

Préparateurs en pharmacie

Internes en pharmacie

CYCLES

Nombre total de cycles

Nombre total de préparations

Nombre moyen de préparations par cycle

Nombre de flacons

Temps moyen de reconstitution par flacon

RESULTATS

TEMPS TOTAL

TEMPS MOYEN PAR PREPARATION - process complet

TEMPS MOYEN PAR PREPARATION - per process

NOMBRE DE PREPARATIONS PAR HEURE

TEMPS D'INTERRUPTION

PRE-PROCESS

Préparation du robot

Nettoyage manuel

Réception des fiches de fabrication et sélection des préparations sur le robot

Préparation du matériel

Chargement du robot

Temps d'interruption

PER-PROCESS

Reconnaissance des flacons

Reconstitution en avance

Nombre de flacons reconstitués en avance

Préparation n°1

Reconstitution

Préparation n°2

Reconstitution

Préparation n°3

Reconstitution

Préparation n°4

Reconstitution

Préparation n°5

Reconstitution

Préparation n°6

Reconstitution

Préparation n°7

Reconstitution

Préparation n°8

Reconstitution

Temps d'interruption

POST-PROCESS

Déchargement du robot

Contrôle gravimétrique

Etiquetage

Conditionnement

Envoi dans les services de soins

Nettoyage manuel (préparation du robot pour auto-nettoyage)

Temps d'interruption

II.3.5. Analyses statistiques

La comparaison des valeurs est effectuée à l'aide du test T de Student et les résultats sont considérés comme significatifs lorsque le degré de significativité p -value < 0,01.

II.4. Réalisation d'une analyse de risque par la méthode AMDEC sur les 3 procédés de fabrication

II.4.1. Choix de la méthode d'analyse de risque « a priori » et constitution du groupe de travail

Avec l'aide d'un pharmacien responsable de la qualité et de la gestion des risques au sein de notre établissement, nous avons choisi la méthode AMDEC comme outil pour la réalisation de notre analyse de risque. C'est en effet la méthode la plus adaptée pour répondre aux objectifs fixés et également la plus répandue dans d'autres secteurs d'activités au sein de notre établissement (34). C'est une méthode de référence dans le milieu médical et hospitalier, elle est utilisée comme moyen d'amélioration prospectif (12,34,49,75). La HAS recommande l'analyse de process en première intention et l'AMDEC en deuxième intention (42). Elle est également recommandée au niveau international par l'Institute Healthcare Improvement (IHI) aux Etats-Unis (49,76). Ainsi, le fait de pouvoir nous situer par rapport à d'autres établissements, et la facilité de sa mise en œuvre par des personnes formées, nous ont aidés dans notre choix (77).

Une analyse AMDEC des activités les plus critiques permet d'évaluer quelles sont les étapes les plus risquées d'un process donné, de déterminer le degré d'acceptabilité des risques et de pouvoir mettre en place, lorsque cela s'avère nécessaire, des mesures de prévention et de correction. Elle aide à l'anticipation des problématiques et permet de trouver des solutions de manière structurée et pluridisciplinaire. Cette technique d'analyse de risque a été développée dans les industries à haut risque comme dans le nucléaire, l'aviation, l'aérospatiale, l'industrie pétrolière (12). Elle reste globalement peu mise en œuvre dans le domaine de la santé même si cela tend à s'inverser (78). On peut l'utiliser à la conception initiale d'une activité, lors de la réorganisation d'un process, pour le suivi et l'amélioration continue d'activités.

L'intérêt majeur de la méthode est la quantification du risque par le calcul de l'indice de criticité (IC). Celui-ci prend en compte 3 paramètres complémentaires dans l'apparition du risque : la fréquence, la sévérité de l'évènement si celui-ci se produit et la possibilité de détection avant que l'évènement ne se produise. Ces éléments sont particulièrement utiles pour décider quelles étapes du procédé de fabrication doivent être améliorées ou modifiées. La simplicité de la mise en œuvre de la méthode et le partage de visions autour du process sont en faveur de cet outil.

Un des inconvénients de cette méthode est sa subjectivité, cependant le groupe de travail doit garder à l'esprit qu'il n'y a pas de bon ou de mauvais calcul de l'index de criticité, c'est la classification globale des modes de défaillance entre eux qui est importante. M. Boulé *et al.* précisent que l'IC n'a pas de valeur absolue mais qu'il doit être interprété dans son contexte (78).

Ainsi, nous avons formé un groupe de travail multidisciplinaire constitué de préparateurs en pharmacie, du cadre de santé, de pharmaciens seniors et d'internes en pharmacie. L'ensemble du groupe travaillait au sein de l'unité de production. Il faut cependant veiller à ce qu'il soit représentatif des différents points de vue et professions, et de taille adaptée (79). En effet selon les corps de métier, les personnes n'ont pas la même notion du risque ou des

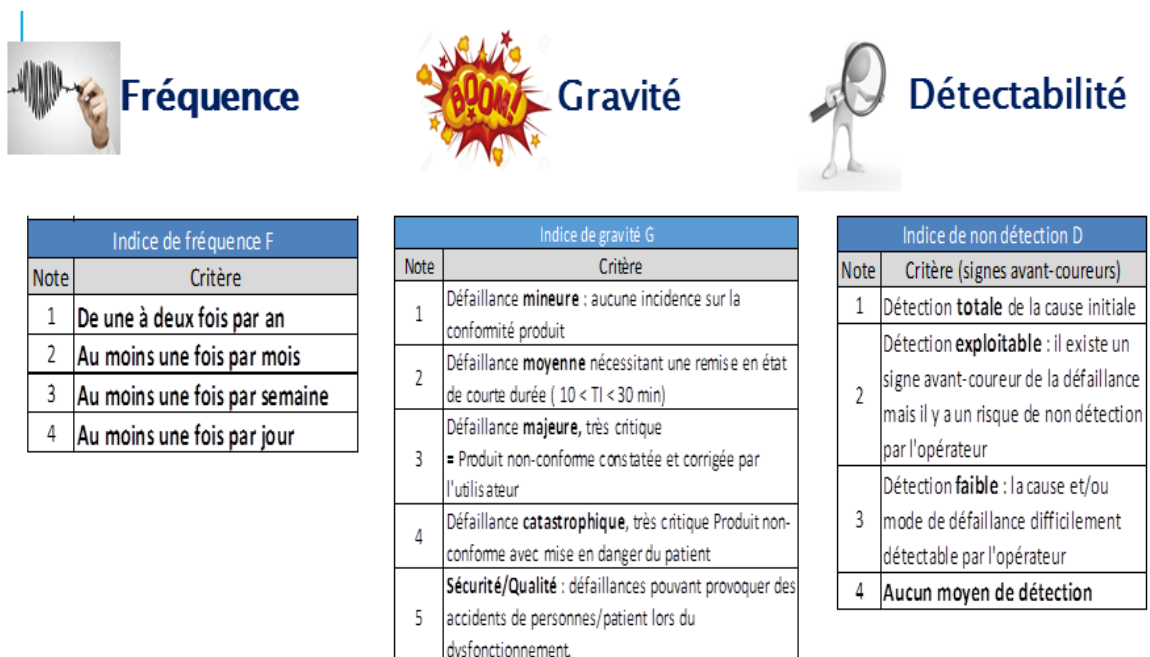
mêmes risques. Une fois celui-ci constitué, les pilotes du projet ont formé l'ensemble des personnes à la méthode.

II.4.2. Réalisation de l'analyse de risque

L'analyse de risque a été fondée sur une approche de criticité globale afin de déterminer la criticité globale du risque mentionné.

Des séances hebdomadaires d'environ 45 minutes chacune ont été planifiées, 9 séances ont eu lieu au total. La première séance a été dédiée à la formation du groupe de travail, pour cela la méthodologie et le déroulement de la méthode ont été expliqués, la grille de cotation a également été présentée. Puis des exemples ont été présentés pour illustrer la démarche. Lors, des séances 2 et 3 l'équipe s'est concentrée sur le process manuel, une séance a été nécessaire pour le process robotique, et finalement 3 sessions pour balayer le process semi-automatique.

Durant ces séances, le groupe s'est mis d'accord sur l'ordre chronologique des étapes de travail de chaque process. Puis pour chaque étape de travail, en brainstorming ou remue-méninges, nous nous sommes posé la question « qu'est-ce qui pourrait mal se passer ? ». Ceci nous a permis d'identifier des risques (ou événements redoutés) appelés modes de défaillance. Chaque mode de défaillance a été coté de manière consensuelle à l'aide de la grille de cotation suivante, validée et prédéfinie par le département qualité du CHU de Bordeaux (Figure 20).



$$\text{Criticité} = F \times G \times D$$

- Score minimal = 1
- Score maximal = 80

Figure 20 - Grille de cotation

Les trois paramètres notés sont la fréquence, la sévérité et la détectabilité. La multiplication de ces 3 facteurs permet de calculer l'index de criticité de chaque étape. L'analyse est faite en portant une attention particulière à ce que chacun puisse s'exprimer, c'est une méthode active qui doit se faire dans la co-construction.

Nous avons autorisé l'utilisation d'une grille de notation restreinte afin de simplifier l'analyse et d'être en conformité avec celle utilisée dans notre institution. L'utilisation d'une grille de notation restreinte a limité l'échelle de score de l'IC mais n'a pas modifié les conclusions, dans la mesure où le classement des IC est le point à prendre en compte dans la méthode AMDEC plutôt que la valeur elle-même.

A la fin de chaque séance, un outil Excel® était complété par l'interne en pharmacie qui était un des pilotes du projet (Annexe 2). Puis les modes de défaillance ont été classés en fonction de leur index de criticité (IC). Ensuite, un seuil de criticité nécessitant la mise en place de plans d'actions a été déterminé. Lors de la dernière session, les modes de défaillance les plus critiques ont été exposés au groupe de travail afin de trouver de manière structurée des moyens de maîtrise du risque ou solutions, et de les rendre acceptables. Puis, chaque plan d'action a été examiné avec les pharmaciens responsables de l'unité de production pour définir leur pertinence, leur faisabilité, des pilotes et un calendrier.

Les plans d'actions mis en place ont été assortis d'indicateurs qualités. Un indicateur doit être simple, mesurable, accessible, réaliste et objectif pour être pertinent.

Les étapes de réalisation d'une AMDEC sont schématisées dans la Figure 21 ci-dessous :

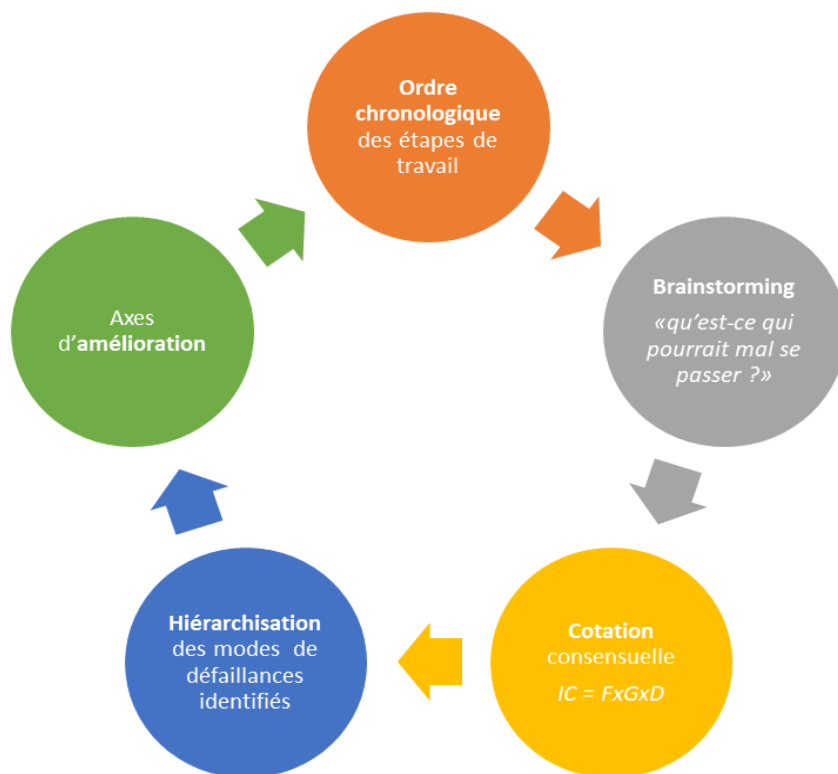


Figure 21 - Etapes de travail de l'AMDEC

De plus, les causes des modes de défaillance ont été déterminées à l'aide de la méthode des 5M (34). L'analyse a été conduite autour des 5 catégories suivantes :

- Milieu : environnement, contexte
- Méthodes : procédures, flux d'informations
- Moyens/Matériels : équipements, machines, outils
- Moyens humains : ressources humaines, qualifications du personnel
- Matériel : consommables, matières premières

En dernier lieu, il est important de relayer les informations qui découlent de cette analyse. Les personnes impliquées dans l'activité ou le process analysé sont informées du résultat de l'analyse et de mesures qui en découlent. Ainsi, une séance a été organisée pour exposer les résultats à l'ensemble de l'équipe au sein de l'unité de production, et également afin de présenter les premiers effets des plans d'action.

III. Résultats

III.1. Evaluation de la productivité des 3 procédés de fabrication

III.1.1. Process manuel

Pour le process manuel, 38 préparations représentatives de l'activité quotidienne ont été chronométrées. L'effectif moyen pour le process manuel est de 1.5 personne. Une **préparation « à la carte »** prend en moyenne 12 minutes 26 secondes ou 0.21 heure. Ce qui correspond à une productivité de 5 préparations de l'heure avec un temps d'interruption moyen de 36 secondes. Nous obtenons ainsi une productivité de 2.8 préparations par heure et par ETP. Ces résultats sont détaillés dans le Tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 - Résultats de productivité des préparations « à la carte » réalisées par process manuel

PREPARATIONS "A LA CARTE"		
	MOY	S
EFFECTIF	1.5	0.00
Préparateurs en pharmacie	1	0.00
Internes en pharmacie	0.5	0.00
PREPARATIONS		
Nombre total de préparations	38	
Nombre moyen de préparations	1	0.00
Nombre de flacons	1	1.29
RESULTATS		
TEMPS TOTAL	0:12:26	0:05:02
TEMPS MOYEN PAR PREPARATION - process complet	0:12:26	0:05:02
TEMPS MOYEN PAR PREPARATION - per process	0:04:42	0:02:02
NOMBRE DE PREPARATIONS PAR HEURE	5	1.77
TEMPS D'INTERRUPTION	00:00:36	00:01:44
PRE-PROCESS	0:04:52	0:01:22
Réception de la fiche de fabrication	00:00:20	0:00:11
Préparation du matériel	0:01:18	0:00:35
Cycle de stérilisation		
chargement du SAS	0:00:24	0:00:09
nombre de plateaux par SAS	6	0.45
nombre de préparations par SAS	11	5.02
Temps d'interruption	0:00:12	0:00:41
PER-PROCESS	0:04:42	0:02:02
Organisation du plan de travail	0:00:37	0:00:37
Reconstitution		
pré-reconstitution		
nombre de flacons pré-reconstitués		
temps de reconstitution	00:01:38	0:01:13
contrôle du volume de reconstitution	00:00:12	0:00:11
contrôle du solvant de reconstitution	00:00:10	0:00:04
Temps de préparation	00:03:42	0:01:25
Temps de contrôle visuel	00:00:26	0:00:08
retrait de volume	00:00:09	0:00:04
volume médicamenteux	00:00:10	0:00:05
ajustement de volume	00:00:04	0:00:01
numéro de lot	00:00:06	0:00:03
solvant	00:00:04	0:00:02
numéro d'ordonnancier	00:00:04	0:00:02
filtre	00:00:04	0:00:03
Préparation de l'échantillon pour contrôle analytique	00:00:33	0:00:09
Conditionnement et étiquetage	00:00:28	0:00:10
Temps d'interruption	00:01:15	0:00:00
POST-PROCESS	00:05:15	0:04:05
Récupération de l'échantillon de contrôle	00:00:38	0:00:39
Temps de contrôle : dosage analytique QCRx	00:02:39	0:02:12
Re-prélèvement	00:02:30	0:02:07
Contrôle analytique bis	00:05:30	0:04:57
Sortie de la préparation de l'isolateur	00:00:26	0:00:09
Envoi dans le service de soins	00:00:47	0:00:24
Temps d'interruption	00:04:10	0:04:19

Pour les **séries à doses standardisées** de solutions prêtes à l'emploi, l'effectif moyen en zone de production est également de 1.5 personne. En moyenne, 9 préparations sont réalisées lors d'une production en série et celle-ci prend en moyenne 33 minutes 52 secondes ou 0.56h, ce qui correspond à une productivité de 17 préparations par heure avec un temps d'interruption moyen de 51 secondes. La productivité obtenue est alors de 9.4 préparations par heure et par ETP (Tableau 6).

Tableau 6 – Résultats de productivité des préparations réalisées en séries par process manuel

SERIES A DOSES STANDARDISEES – PRÊT A L'EMPLOI		
	MOY	S
EFFECTIF	1	0.00
Préparateurs en pharmacie	0.5	0.00
Internes en pharmacie	0.5	0.00
PREPARATIONS		
Nombre total de préparations	64	
Nombre moyen de préparations	9	3.39
Nombre de flacons	5	3.74
RESULTATS		
TEMPS TOTAL	0:33:52	0:15:50
TEMPS MOYEN PAR PREPARATION - process complet	0:03:38	0:00:25
TEMPS MOYEN PAR PREPARATION - per process	0:02:03	0:00:05
NOMBRE DE PREPARATIONS PAR HEURE	17	1.79
TEMPS D'INTERRUPTION	00:00:51	0:02:16
PRE-PROCESS	00:05:13	00:05:40
Réception de la fiche de fabrication	0:00:47	0:00:13
Préparation du matériel	0:03:08	0:03:03
Cycle de stérilisation		
chargement du SAS	0:00:27	0:00:16
nombre de plateaux par SAS	5	1.46
nombre de préparations par SAS	13	3.87
Temps d'interruption	0:01:00	0:02:27
PER-PROCESS	0:18:47	0:07:29
Organisation du plan de travail	0:01:01	0:00:30
Préparation d'une poche	0:01:41	0:00:28
Préparation de l'échantillon pour contrôle analytique	0:06:55	0:00:07
Conditionnement	0:01:20	0:00:14
Temps d'interruption		
POST-PROCESS	0:09:51	0:03:54
Récupération de l'échantillon de contrôle	0:00:39	0:00:11
Temps de contrôle : dosage analytique QCRx	0:04:34	0:03:15
Re-prélèvement	0:01:00	
Contrôle analytique bis	0:02:00	
Sortie de la préparation de l'isolateur	0:00:36	0:00:07
Libération sur le logiciel CHIMIO	0:00:44	0:00:05
Etiquetage "CONFORME"	0:01:14	0:00:17
Stockage	0:01:37	0:00:23
Temps d'interruption	00:00:00	00:00:00

III.1.2. Process semi-automatique - pompe VERDERFLEX®

Pour le process semi-automatique, l'effectif moyen en zone de production est de 1.5 personne. En moyenne, la production d'un **lot à doses standardisées** d'une solution à reconstituer de 50 préparations prend 4 heures 00 minute 50 secondes ou 4.01 heures. Ceci correspond à une productivité de 12 préparations par heure sans interruption. Ceci équivaut à une productivité de 6.7 préparations par heure par ETP. Ces résultats sont détaillés dans le Tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 - Résultats de productivité des préparations réalisées par process semi-automatique

	MOY	S
EFFECTIF	1.5	0.00
Préparateurs en pharmacie	0.0	0.00
Internes en pharmacie	0.5	0.00
Pharmacien	1	0.00
PREPARATIONS		
Nombre total de préparations	150	
Nombre moyen de préparations	50	0.00
Nombre de flacons	31	0.00
RESULTATS		
TEMPS TOTAL	4:00:50	0:33:30
TEMPS MOYEN PAR PREPARATION - process complet	0:04:49	0:00:40
TEMPS MOYEN PAR PREPARATION - per process	0:03:01	0:00:16
NOMBRE DE PREPARATIONS PAR HEURE	12	1.77
TEMPS D'INTERRUPTION	0:00:00	0:00:00
PRE-PROCESS	0:50:00	0:17:19
Préparation du matériel	0:40:40	0:18:29
Chargement du SAS de stérilisation	0:09:20	0:01:09
Temps d'interruption	0:00:00	0:00:00
PER-PROCESS	2:30:50	0:13:30
Organisation du plan de travail	0:21:40	0:02:53
Préparation de la pompe	0:02:40	0:01:32
Poche test - calibration	0:06:20	0:02:05
Remplissage poche mère avec solvant	0:16:40	0:01:32
Reconstitution des flacons	0:18:40	0:08:05
Remplissage poche mère avec les flacons	0:18:40	0:04:31
Contrôle analytique de la poche mère (HPLC)	0:06:30	0:03:36
Echantillons de microbiologie	0:03:00	0:02:39
Répartition en poches filles	0:39:00	0:06:33
Contrôle gravimétrique des poches filles	0:13:20	0:01:32
Nettoyage du plan de travail	0:04:20	0:03:03
Temps d'interruption	0:00:00	0:00:00
POST-PROCESS	0:40:00	0:10:00
Envoi des échantillons de contrôle microbiologique	0:15:00	0:05:00
Préparation du dossier de lot	0:25:00	0:08:40
Temps d'interruption	0:00:00	0:00:00

III.1.3. Process robotique - robot KIRO®Oncology

Pour le process robotique, l'effectif moyen en zone de production est de 1 préparateur en pharmacie. Le temps total de production pour chaque organisation de travail avec ce process est en moyenne de 7.0 heures.

Lorsque le robot réalise des **préparations « à la carte »**, un cycle de production prend, en moyenne, 1 heure 01 minute 56 secondes, soit 1.03 heure. Le nombre de préparations par heure est de 4. Lors d'un cycle de production de préparations « à la carte », le pré-process dure 27 minutes 45 secondes, le per-process dure 24 minutes 19 secondes et le post-process dure 7 minutes 12 secondes.

Puis, lorsque le robot réalise des préparations à partir d'une molécule unique **à différentes doses finales standardisées et à partir d'une poudre à reconstituer**, un cycle de production prend 48 minutes ou 0.8 heure. Le nombre de préparations par heure est de 8. Le pré-process prend 15 minutes 52 secondes, le per-process prend 23 minutes 08 secondes et le post-process prend 9 minutes.

Ensuite, lorsque le robot produit des préparations de plusieurs molécules **à partir de solutions prêtes à l'emploi et à différentes doses finales standardisées**, un cycle de production dure 38 minutes 07 secondes, soit 0.64 heure. Le nombre de préparations par heure est de 9. Le pré-process dure 13 minutes 20 secondes, le per-process dure 17 minutes 20 secondes et le post-process dure 7 minutes 27 secondes.

Les temps intermédiaires de chaque étape du process sont décrits dans le Tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 - Résultats détaillés par étape du process robotique

	"A LA CARTE"		STD - A RECONSTITUER		STD - PRET A L'EMPLOI	
	MOY	S	MOY	S	MOY	S
PRE-PROCESS	0:27:45	0:09:04	0:15:52	0:13:05	0:13:20	0:11:40
Préparation du robot	0:08:05	0:01:38	0:07:00		0:05:00	
Nettoyage manuel	0:05:52	0:02:17	0:06:00		0:06:00	
Réception des fiches de fabrication et sélection des préparations sur le robot	0:04:35	0:01:51	0:02:00	0:01:25	0:00:00	
Préparation du matériel	0:07:15	0:00:42	0:05:30	0:01:04	0:06:07	0:01:54
Chargement du robot	0:06:54	0:01:53	0:05:15	0:00:53	0:03:47	0:00:58
Temps d'interruption	0:02:48	0:02:46	0:00:45		0:00:50	
PER-PROCESS	0:24:19	0:01:39	0:23:08	0:05:05	0:17:20	0:07:05
Reconnaissance des flacons	0:02:06	00:00:44	0:02:26	0:00:32		
Reconstitution en avance	0:09:15	0:09:13	0:08:30	0:03:35		
Nombre de flacons reconstitués en avance	5	2.50	7	2.33		
Préparation n°1	0:07:54	0:04:58	0:03:52	0:02:06	0:02:33	0:00:44
Préparation n°2	0:05:51	0:03:04	0:02:53	0:00:59	0:02:40	0:01:39
Préparation n°3	0:05:07	0:02:36	0:03:00	0:01:04	0:02:07	0:01:03
Préparation n°4	0:04:21	0:04:20	0:02:45	0:01:02	0:02:47	0:01:29
Préparation n°5	0:03:00	0:01:29	0:02:38	0:00:55	0:02:13	0:01:06
Préparation n°6	0:03:15	0:01:15	0:02:30	0:01:04	0:02:07	0:01:03
Préparation n°7	0:03:00		0:02:34	0:00:32	0:02:07	0:01:16
Préparation n°8						
Temps d'interruption	0:08:16	0:00:47	0:01:15	0:01:04	0:02:00	
POST-PROCESS	0:07:12	0:01:32	0:09:00	0:07:26	0:07:27	0:08:53
Déchargement du robot	0:01:02	0:00:20	0:02:00	0:00:32	0:01:11	0:00:28
Contrôle gravimétrique	0:04:33	0:00:01	0:08:15	0:20:06	0:01:12	0:00:05
Etiquetage	0:01:42	0:00:07	0:00:25	0:00:02	0:00:29	0:00:04
Conditionnement	0:05:07	0:00:02	0:01:38	0:00:31	0:01:03	0:00:04
Envoi dans les services de soins	0:01:34	0:00:14				
Nettoyage manuel (préparation du robot pour auto-nettoyage)	0:15:37	0:01:53	0:17:00		0:26:00	
Temps d'interruption	00:00:10					

De plus, pour le premier jour de production, où sont mélangés **un médicament à partir d'une solution prête à l'emploi et un autre à partir d'une poudre à reconstituer à doses finales standardisées**, un cycle prend en moyenne 41 minutes 53 secondes soit 0.7 heure. Le nombre de préparations par heure est de 10. Pour cette organisation de travail, le pré-process dure 19 minutes 33 secondes, le per-process dure 15 minutes 27 secondes et le post-process dure 6 minutes 53 secondes.

Pour le deuxième jour de production avec cette organisation de travail, un cycle dure en moyenne 36 minutes 48 secondes soit 0.6 heure. Le nombre de préparations par heure est de 10. Le pré-process prend 16 minutes 08 secondes, le per-process prend 15 minutes 04 secondes et le post-process prend 8 minutes 57 secondes.

La différence entre la productivité des préparations « à la carte » et des préparations réalisées en séries peut être liée à la phase de pré-process plus longue pour les préparations sur mesure. Ceci s'explique par la diversité des médicaments et des dispositifs à charger, contrairement à la préparation standard qui comporte une charge standard de médicaments et de dispositifs.

Les **temps d'interruption** sont occasionnés par une aiguille à changer, une correction d'air suite à un ajustement du volume de solution médicamenteuse prélevé, une difficulté d'injection dans le septum du flacon et un problème de reconnaissance des seringues.

Les résultats sont résumés dans le Tableau 9.

Tableau 9 - Résultats de productivité des préparations réalisées par process robotique

	"A LA CARTE"		STD - A RECONSTITUER		STD - PRET A L'EMPLOI		STD - MIXE n°1		STD - MIXE n°2	
	MOY	S	MOY	S	MOY	S	MOY	S	MOY	S
EFFECTIF	1.3	0.71	1	0.00	1	0.00	1	0.00	1	0.00
Préparateurs en pharmacie	1.3	0.71	1	0.00	1	0.00	0	0.00	0	0.00
Interne en pharmacie	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.00	1	0.00
CYCLES										
Nombre total de cycles	26		8		9		9		9	
Nombre total de préparations par jour	25 (n=113)	9.55	55		63		72		72	
Nombre de préparations par cycle	4	2.12	7	0.35	7	0	8	0.00	8	0.00
Nombre de flacons	11	1.89	11	2.10	5	2	3	0.73	3	0.73
Temps moyen de reconstitution par flacon	0:01:31	0:00:44	0:01:13	0:02:20			00:03:26	00:00:30	00:03:25	00:00:28
RESULTATS										
TEMPS TOTAL	06:57:00	0:00:18	06:59:00		06:42:00		07:07:00		07:00:00	
DUREE DU CYCLE	1:01:56	0:01:39	0:48:00	0:11:32	0:38:07	0:19:31	0:41:53	0:13:41	00:36:48	0:04:10
TEMPS MOYEN PAR PREPARATION - process complet	0:18:30	0:15:15	0:07:00	0:01:42	0:05:27	0:02:47	0:05:14	0:01:43	00:04:36	0:00:31
TEMPS MOYEN PAR PREPARATION - per process	0:07:07	0:05:30	0:03:24	0:00:55	0:02:29	0:01:01	0:01:56	0:00:11	00:01:54	0:00:10
NOMBRE DE PREPARATIONS PAR HEURE	5	1.36	8	1.88	9	4.79	10	2.50	10	1.32
TEMPS D'INTERRUPTION	0:05:38	0:00:47	0:00:24	0:00:42	0:00:19	0:00:41				
PRE-PROCESS	0:27:45	0:09:04	0:15:52	0:13:05	0:13:20	0:11:40	0:19:33	0:14:23	00:16:08	0:06:57
PER-PROCESS	0:24:19	0:01:39	0:23:08	0:05:05	0:17:20	0:07:05	0:15:27	0:01:31	00:15:04	0:01:19
POST-PROCESS	0:07:12	0:01:32	0:09:00	0:07:26	0:07:27	0:08:53	0:06:53	0:01:03	00:08:57	0:06:13

III.1.4. Récapitulatif de l'évaluation de la productivité des 3 procédés de fabrication

L'ensemble des résultats de l'évaluation de la productivité des 3 procédés de fabrication est résumé dans le Tableau 10 ci-dessous.

Les molécules chronométrées par process et par organisation de travail sont détaillées en Annexe 3.

Pour les **préparations « à la carte »**, les process manuel et robotique ne sont pas significativement différents (p -value=0.72).

Pour les préparations réalisées en **séries à partir de solutions prêtes à l'emploi**, le process manuel est significativement plus rapide au robot (p -value<0.01). Ce résultat est à nuancer car les contrôles in process (contrôle gravimétrique et contrôle par caméra) du robot sont en défaveur de celui-ci en terme de productivité mais au contraire en sa faveur en terme de sécurité.

Pour les préparations réalisées en **séries à partir d'une forme à reconstituer**, la pompe est significativement supérieure au robot (p -value<0.01). Enfin pour les **séries réalisées avec le robot**, celles réalisées avec des solutions prêtes à l'emploi et celles où nous avons mélangé des solutions prêtes à l'emploi et des formes à reconstituer ne sont pas significativement différentes (p -value<0.16). Ce résultat montre que par la conception du robot avec ses deux bras anthropomorphiques, pendant qu'un bras reconstitue les solutions, l'autre produit. Ainsi avec cette organisation de travail, la reconstitution n'impacte pas la productivité du robot. Ce qui n'est pas le cas d'un semi-automate, comme la pompe, pour lequel la productivité serait de 13 préparations/heure si la solution était prête à l'emploi.

En conclusion, l'automatisation devient intéressante en termes de productivité dès lors que l'on standardise la production. Grâce à la conception du robot, sa productivité n'est pas impactée par la reconstitution de poudres à reconstituer. Cette donnée permet d'optimiser les productions réalisables avec le KIRO® Oncology. Pour les préparations « à la carte », aucun process n'a prouvé sa supériorité. Mais les contrôles intégrés du robot sont en faveur de celui-ci. Cependant, pour les réalisations complexes ou pour les essais cliniques, le process manuel reste majoritairement utilisé.

Tableau 10 - Tableau récapitulatif des résultats de productivité des 3 process

ORGANISATIONS DE TRAVAIL	MANUEL	ROBOT	POMPE	ROBOT	MANUEL	ROBOT	ROBOT
	"A LA CARTE"	"A LA CARTE"	STD - A RECONSTITUER	STD - A RECONSTITUER	STD - PRÊT A L'EMPLOI	STD - PRÊT A L'EMPLOI	STD - MIXE
Effectif	1.5 ± 0.00	1.3 ± 0.71	1.5 ± 0.00	1 ± 0.00	1.5 ± 0.00	1 ± 0.00	1 ± 0.00
Nombre de préparations	38	112	150	55	64	63	144
Temps par préparation	0:12:26 ± 0:05:02	0:18:30 ± 0:15:15	0:04:49 ± 0:00:40	0:07:00 ± 0:01:42	0:03:38 ± 0:00:25	0:05:27 ± 0:02:47	0:04:55 ± 0:00:51
Nombre de préparations/heure	5 ± 1.77	4 ± 1.36	12 ± 1.77	8 ± 1.88	17 ± 1.79	9 ± 4.79	10 ± 0.83
Pré-process	0:04:52 ± 0:01:22	0:27:45 ± 0:09:04	0:50:00 ± 0:17:19	0:15:52 ± 0:13:05	0:05:13 ± 0:05:40	00:13:20 ± 0:11:40	0:17:51 ± 0:05:16
Per-process	0:04:42 ± 0:02:02	0:24:19 ± 0:01:39	2:30:50 ± 0:13:30	0:23:08 ± 0:05:05	0:18:47 ± 0:07:29	00:17:20 ± 0:07:05	0:15:15 ± 0:00:08
Post-process	0:05:15 ± 0:04:05	0:07:12 ± 0:01:32	0:40:00 ± 0:10:00	0:09:00 ± 0:07:26	0:09:51 ± 0:03:54	00:07:27 ± 0:08:53	0:07:55 ± 0:03:39
Temps d'interruption	0:00:36 ± 0:01:44	0:05:38 ± 0:00:47	0:00:00 ± 0:00:00	0:00:24 ± 0:00:42	0:00:51 ± 0:02:16	00:00:19 ± 0:00:41	0:00:27 ± 0:01:20

III.2. Réalisation d'une analyse de risque par la méthode AMDEC sur les 3 procédés de fabrication

Afin de réaliser cette analyse de risque, 9 séances de 45 minutes environ ont été nécessaires. En raison de l'activité de routine, le personnel ne pouvait être disponible plus longtemps.

Lors de la première séance, un total de 21 personnes travaillant au sein de l'unité de production a été formé à la méthode. Puis durant les 7 séances suivantes, les 3 process ont été examinés par le groupe de travail multidisciplinaire, avec en moyenne 6 personnes présentes par séance (Tableau 11). Une session finale a été organisée afin de présenter les résultats à l'ensemble de l'équipe.

Tableau 11 - Effectif présent aux séances de travail de l'AMDEC

Séance	Effectif total	Préparateurs en pharmacie	Internes en pharmacie	Cadre de santé	Pharmaciens assistants	Pharmacien chef	Externes en pharmacie
1- Formation	21	10	6	1	3	1	1
2- Process manuel	8	2	2	1	2	1	
3 - Process manuel	6	1	3		1	1	
4 - Process robotique	4	1	1		1	1	
5 - Process semi-automatique	6	2	1		2	1	
6 - Process semi-automatique	4		1		2	1	
7 - Process semi-automatique	6	2	2		2		
8 - Actions d'amélioration	9	4	2		3		
9 - Conclusion	16	7	7		1	1	

III.2.1. Cartographie des process

Avant d'analyser chaque process, le groupe s'est mis d'accord sur l'ordre chronologique des étapes de travail. Chaque process a été divisé en 3 étapes principales : le pré-process, le per-process et le post-process (Figure 22).

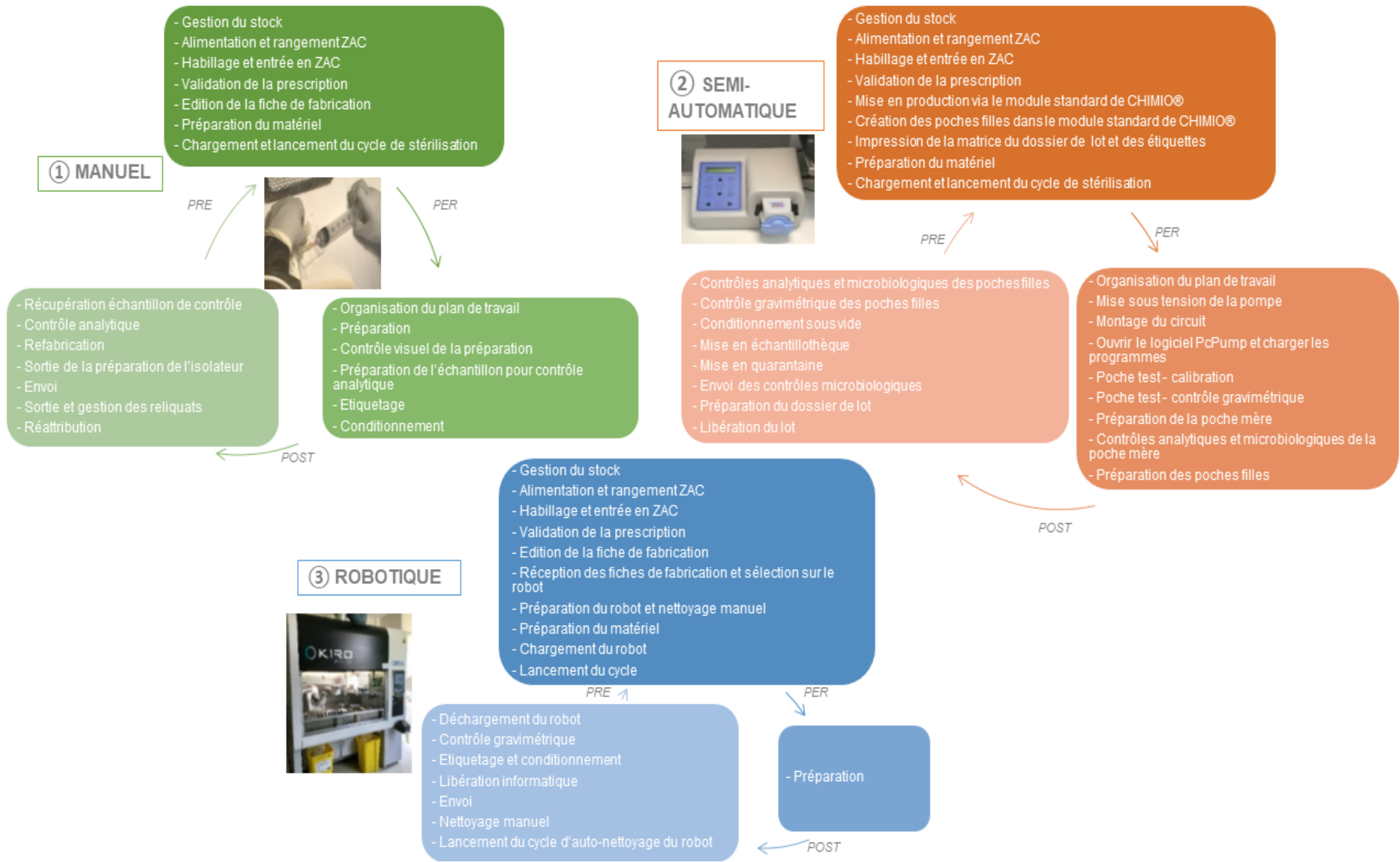


Figure 22 - Diagrammes de flux représentant les 3 process

Le process manuel a été divisé en 20 sous-étapes, en 26 sous-étapes pour le process semi-automatique et enfin en 18 sous-étapes pour le process robotique. Leur distribution est décrite dans la Figure 23. Celle-ci est globalement homogène, sauf pour le robot où une seule étape est retrouvée au per-process. Cette étape correspond à l'étape de préparation entièrement automatisée.

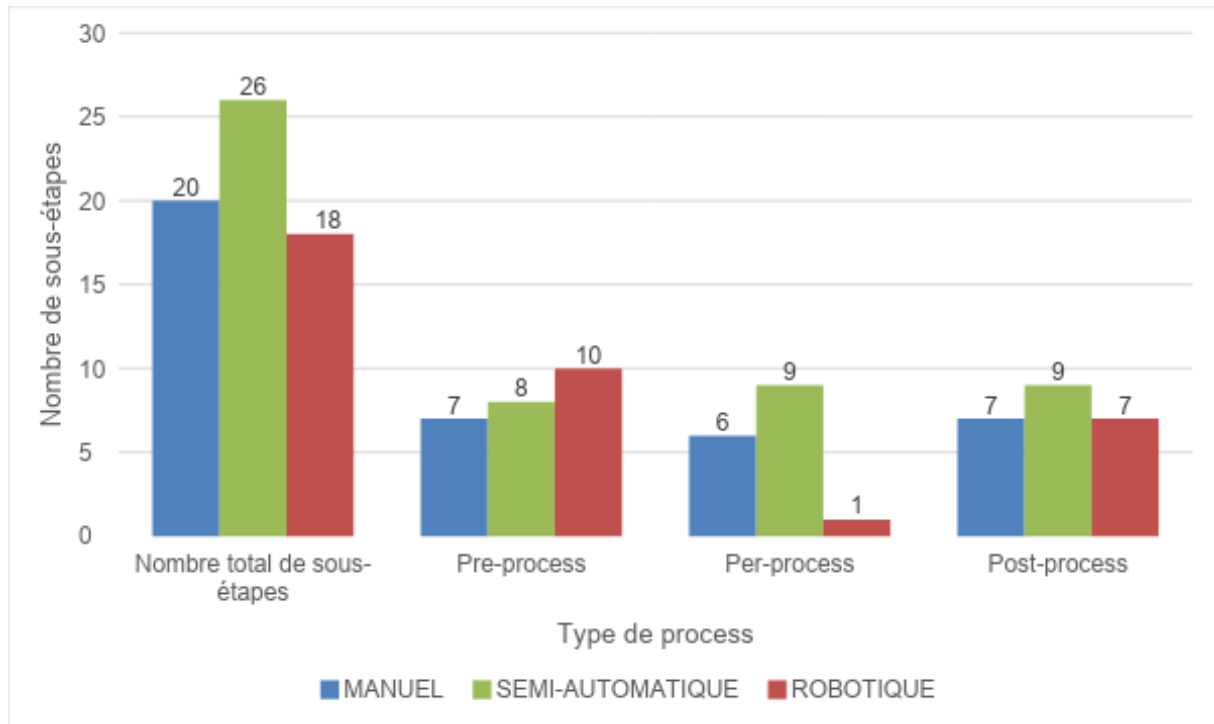


Figure 23 - Distribution des sous-étapes par process

III.2.2. Distribution des modes de défaillance par process et détermination du seuil de criticité prioritaire

En se posant la question « qu'est-ce qui pourrait mal se passer ? » à chaque étape de travail, 68 modes de défaillance ont été identifiés pour le process manuel, 79 pour le process semi-automatique et 42 pour le process robotique.

Leur distribution est décrite dans la Figure 24 ci-dessous. C'est pour l'étape du per-process du robot que l'on retrouve le moins de modes de défaillance. Cette étape, comme dit précédemment, est entièrement automatisée et contient plus de contrôles qualité in-process que le manuel ou la pompe. Ce qui explique donc ce résultat. De plus, le nombre important de sous-étapes lors du per-process réalisé avec la pompe engendre un nombre important de modes de défaillance. Ceci est également vrai pour le post-process.

Le ratio du nombre de modes de défaillance ($N_{\text{défaillance}}$) sur le nombre de sous-étapes est de 3.2 ; 3.0 et 2.3 ; pour le process manuel, semi-automatique et robotique respectivement.

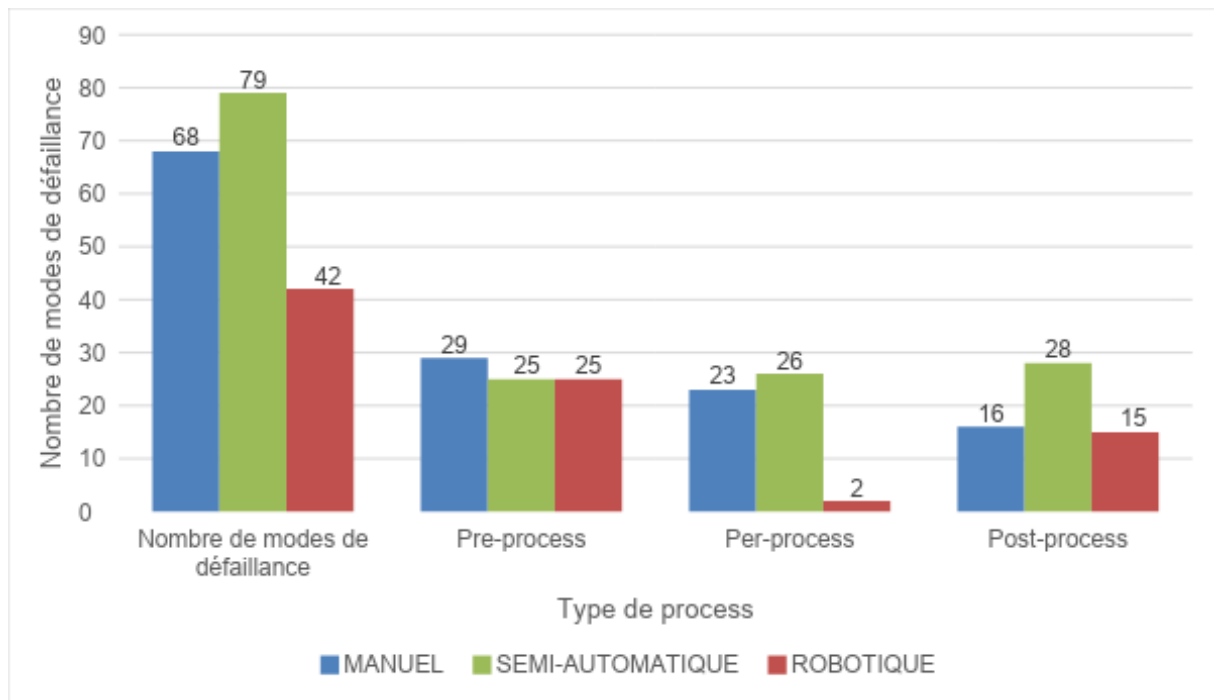


Figure 24 - Distribution des modes de défaillance par process

L'IC minimal théorique pour un mode de défaillance est $IC_{min_{th}} = 1 \times 1 \times 1 = 1$ (F=1, G=1, D=1).

L'IC maximal théorique pour un mode de défaillance est $IC_{max_{th}} = 4 \times 5 \times 4 = 80$ (F=4, G=5, D=4).

Dans notre travail, l'IC minimal retrouvé est $IC_{min} = 1$ et l'IC maximal retrouvé est $IC_{max} = 48$.

La criticité totale minimale théorique pour chaque process est $IC_{tot,min_{th}} = 1 \times N_{défaillance}$.

La criticité totale maximale théorique pour chaque process est $IC_{tot,max_{th}} = 80 \times N_{défaillance}$.

La somme des IC ou criticité totale est de 1060 pour le process manuel, 719 pour le process semi-automatique et 656 pour le process robotique comme détaillé dans le Tableau 12 ci-dessous.

Tableau 12 - Résumé des criticités totales par process

Criticité totale	MANUEL	SEMI-AUTOMATIQUE	ROBOTIQUE
$IC_{tot,min_{th}}$	68	79	42
$IC_{tot,max_{th}}$	5440	6320	3360
IC_{tot}	1060	719	656

Par rapport au process manuel, la pompe a permis de diminuer de 32.2% la somme des IC et de 38.1% avec le robot.

La distribution de la somme des IC est présentée dans la Figure 25.

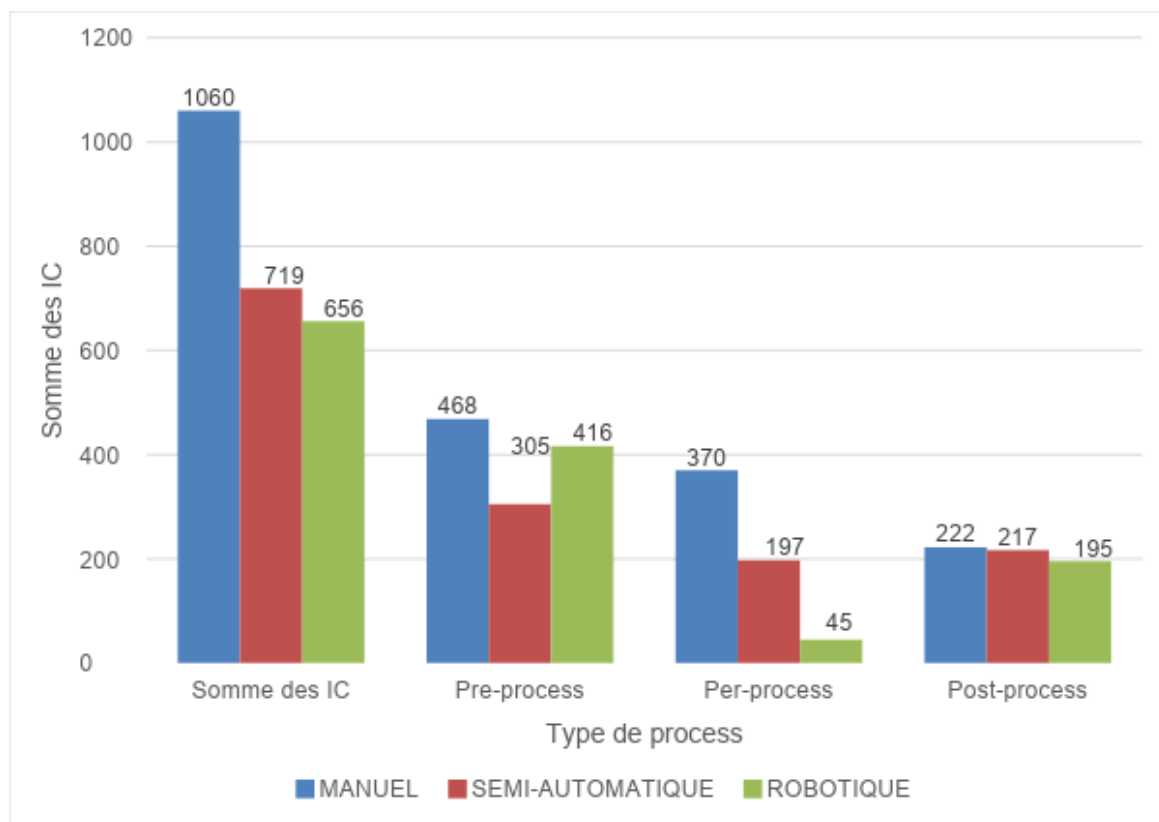


Figure 25 - Distribution de la somme des IC par process

Nous avons identifié un nombre de modes de défaillance supérieur à l'IC moyen (i.e. 16) de 22, 27 et 13 ; pour le process manuel, semi-automatique et robotique respectivement.

Le seuil de criticité a été fixé à 36 par le groupe de travail permettant d'identifier les modes de défaillance supérieurs à cette limite comme dans la Figure 26.

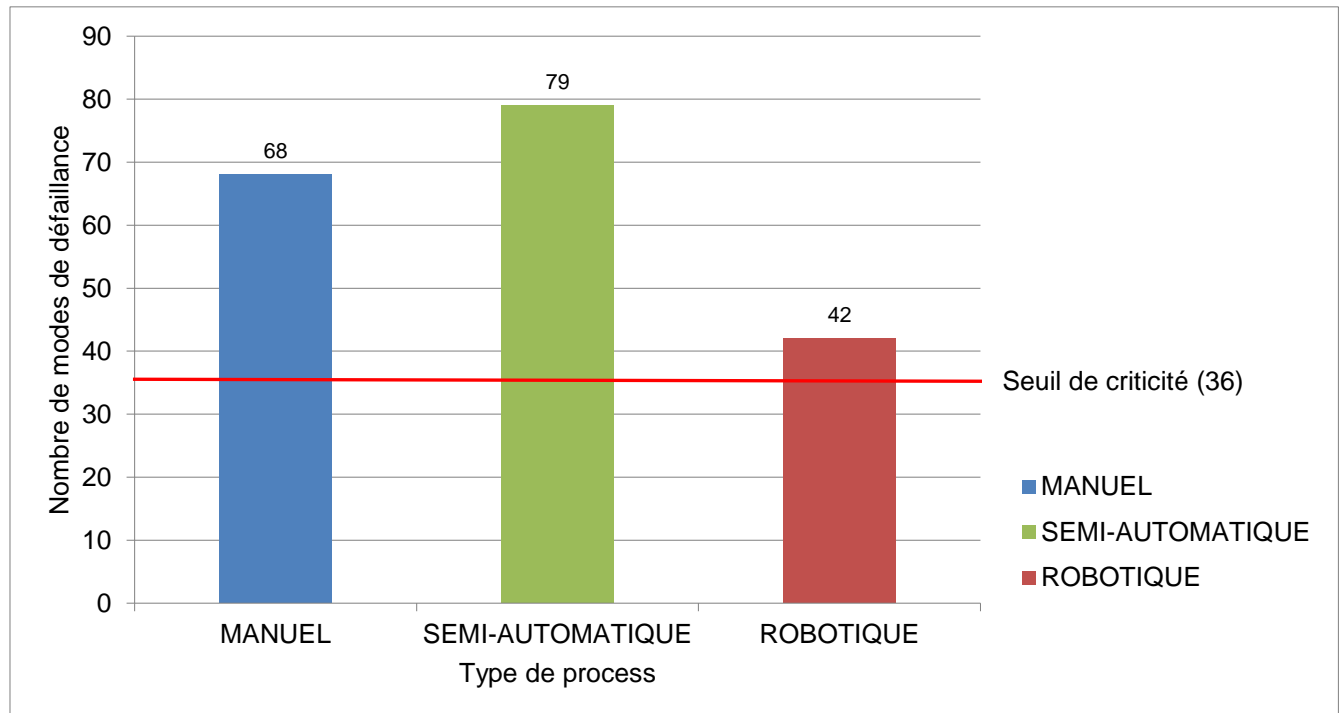


Figure 26 - Modes de défaillance supérieurs au seuil de criticité

En fixant, le seuil de criticité sur la valeur de l'IC moyen, nous obtenions 42 modes de défaillance prioritaires. Ce seuil n'a pas été sélectionné car le nombre de modes de défaillance était trop important pour pouvoir proposer des plans d'améliorations. La valeur choisie devait permettre d'être plus sélectif. Puis en fixant cette valeur à 32 (IC moyen x 2), nous obtenions 21 modes de défaillance prioritaires. Ce nombre était de nouveau trop important. Nous l'avons alors fixé à 36 permettant d'obtenir une sélection de modes de défaillance homogène, sélective et représentative.

Ainsi la détermination de ce seuil de criticité, nous a permis d'identifier 11 modes de défaillance prioritaires répartis sur les 3 process, ces derniers sont illustrés dans un diagramme d'Ishikawa (Figure 27).

En outre, 8 modes de défaillance à faible risque ont été spécifiquement pris en compte pour la pompe qui a cumulé de nombreux modes de défaillance en comparaison des autres process, mais principalement avec un score inférieur à 36.

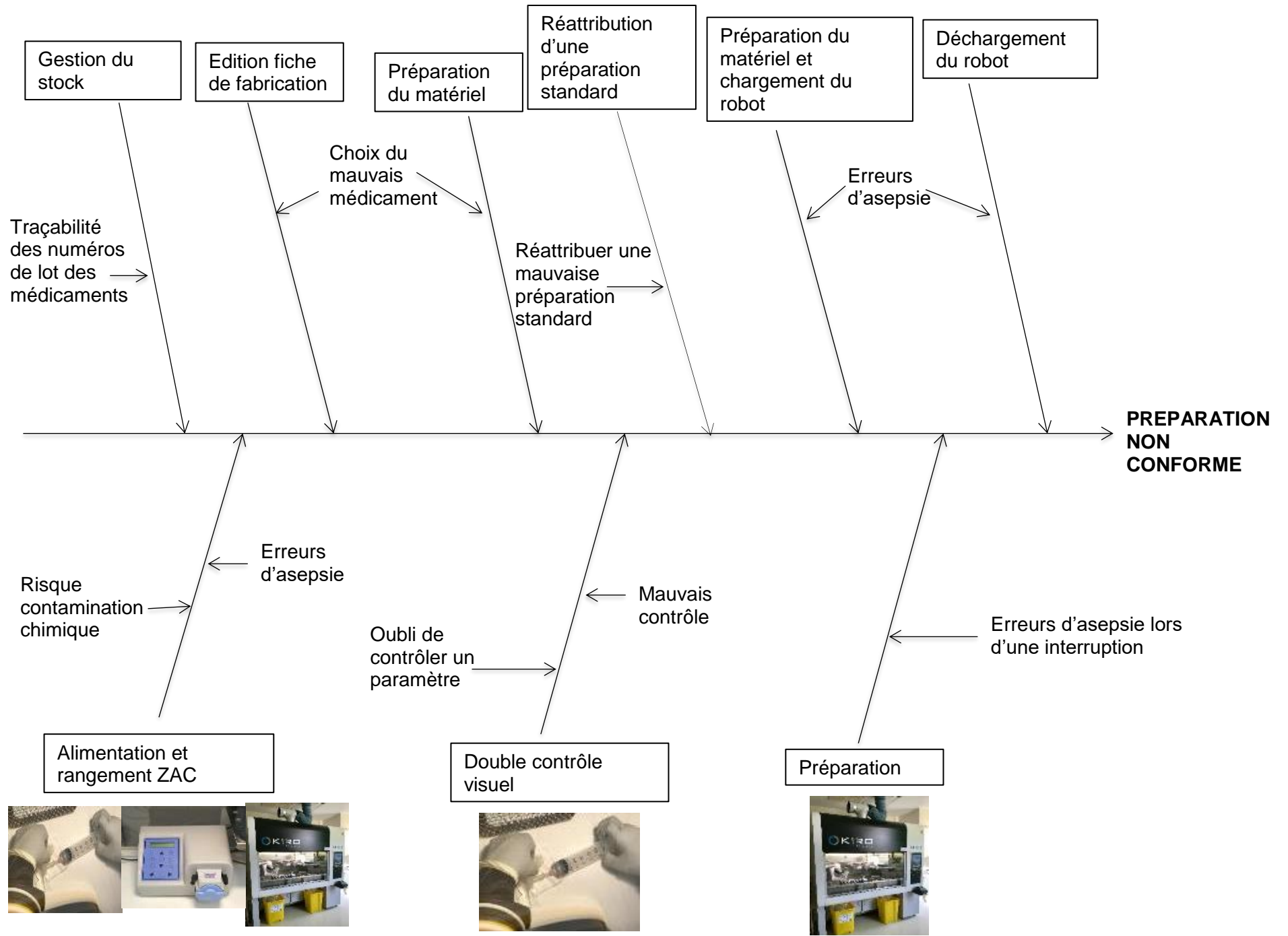


Figure 27 - Diagramme d'Ishikawa de notre analyse de risque

Leurs IC sont synthétisés dans le Tableau 13 ci-dessous.

Tableau 13 - Modes de défaillance prioritaires

COMMUN AUX 3 PROCESS (MANUEL, SEMI-AUTOMATIQUE, ROBOTIQUE)			IC
	Gestion du stock	Traçabilité des numéros de lot	48
<i>Pre-process</i>	Alimentation et rangement ZAC	Risque contamination chimique	36
		Erreur d'asepsie	36
	Edition fiche de fabrication	Choix du mauvais médicament	36
PROCESS MANUEL			
<i>Pre-process</i>	Préparation du matériel	Choix du mauvais médicament	40
<i>Per-process</i>	Double contrôle visuel	Oubli de contrôler un paramètre	48
		Mauvais contrôle	36
<i>Post-process</i>	Réattribution d'une préparation standard	Réattribuer une mauvaise préparation standard	36
PROCESS ROBOTIQUE			
<i>Pre-process</i>	Préparation du matériel et chargement du robot	Erreur d'asepsie	36
<i>Per-process</i>	Préparation	Erreur d'asepsie lors d'une interruption	36
<i>Post-process</i>	Déchargement du robot	Erreur d'asepsie	36

En considérant l'ensemble des 3 process de production des médicaments injectables stériles, 87.7% des causes des modes de défaillance identifiées par le groupe de travail sont principalement le résultat d'un problème lié aux « moyens humains », 12.7% d'un problème lié aux « moyens/matériels », 10.6% lié au problème de « milieu », 5.8% lié au problème de « matériel » et 3.2% lié à un problème de « méthodes ».

Pour les 3 process, le problème « moyens humains » est la première cause rapportée par les opérateurs. Les problèmes liés au « milieu » ont été évoqués comme deuxième cause pour le process manuel et ceux liés aux « moyens/matériels » pour les process automatisés (pompe et robot). Leur distribution est décrite dans la Figure 28.

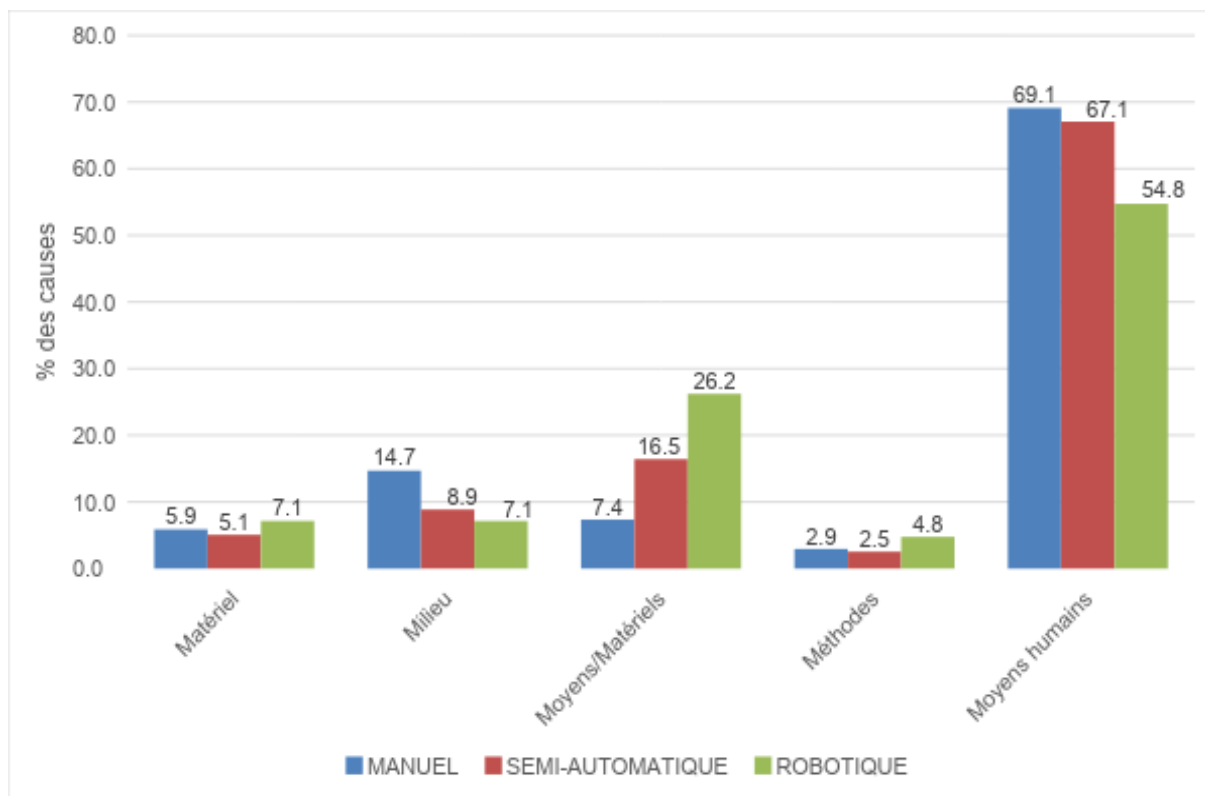


Figure 28 - Distribution des causes selon le process

Dans le Tableau 14 ci-dessous, des exemples de causes cités par le groupe de travail sont regroupés.

Tableau 14 - Exemples de causes cités par le groupe de travail

TYPE DE CAUSES	EXEMPLES
Moyens humains	Fatigue, manque d'expérience, manque de temps, sous-effectif
Moyens/Matériels	Défaillances techniques, pannes
Milieu	Manque d'espace, organisation inadaptée
Matériel	Gestion du stock inadaptée
Méthodes	Manque de formation, absence de protocoles

Pour tous les process, les erreurs humaines sont les causes les plus retrouvées. Par ailleurs, ce facteur humain est moins important pour le process robotique qui est indépendant de l'homme pour la majorité de ses étapes de préparation. En contrepartie, avec le robot et la pompe, les défaillances techniques sont majoritairement identifiées. Pour le process manuel, à part le risque d'erreur humaine, l'environnement de travail est la seconde cause mise en avant.

Les causes humaines sont retrouvées à tout moment lors du process de fabrication, tout comme les problèmes dus aux matériels et aux moyens. Les problèmes de méthodes, de milieu et de matériel sont retrouvés majoritairement au début du process de fabrication (Figure 29).

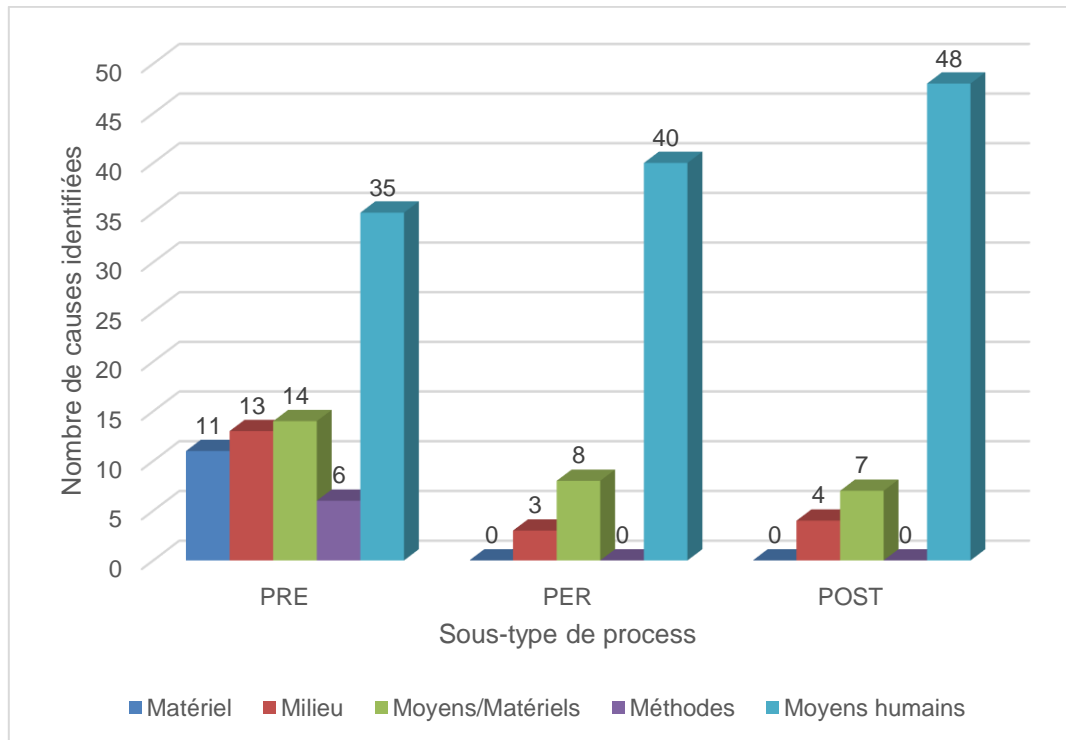


Figure 29 - Nombre de causes identifiées par sous-type de process

Le détail des causes par sous-type de process est détaillé pour chaque procédé de fabrication en Annexe 4.

III.2.3. Détermination et mise en place de moyens de maîtrise du risque des défaillances

La réduction de l'IC est basée sur deux actions : d'une part en réduisant la fréquence des modes de défaillance, ce qui peut induire un changement d'organisation ; d'autre part en augmentant la détectabilité du mode de défaillance avec la mise en place d'un double contrôle par exemple.

Les plans d'action peuvent être classés en deux catégories : ceux nécessitant du temps, de la préparation et des moyens humains et ceux qui nécessitent peu de moyens humains ou matériels et à faible coût. Ainsi, lors de la séance de travail 8, le groupe de travail s'est concentré sur les 11 modes de défaillance prioritaires afin de trouver des solutions ou de mettre en place des moyens de maîtrise du risque, et également sur 8 autres qui nécessitaient peu de moyens humains ou matériels pour être résolus. Les autres sont considérés comme acceptables ou de faible priorité parce que le risque est contrôlé ou maîtrisé.

Cette session a donc permis d'avoir une réflexion collective et pragmatique sur des plans d'action ou des mesures de contrôle à implémenter. Une fois ceci effectué, chaque solution a été examinée afin d'examiner sa pertinence, sa faisabilité, des pilotes et un calendrier de mise en place avec les pharmaciens responsables de l'unité de production.

Les indicateurs de suivi des actions prévues ont été divisés en actions communes et actions spécifiques liées aux 3 process différents.

Dans les actions communes, le facteur humain ayant été identifié comme une cause majeure de défaillances, nous avons retenu l'amélioration de la formation, la révision et la création de documents qualité ainsi que la surveillance microbiologique et chimique de l'environnement.

Parmi les indicateurs communs, on peut citer :

- indicateurs de suivi de formation, par exemple nombre de formations par an, nombre d'opérateurs formés par an, nombre d'opérateurs ayant passé un examen post-formation (résultats > 80% de bonnes réponses), rapport entre le nombre de documents qualité lus par les opérateurs et le nombre total de documents qualité à lire.
- rapport entre le nombre de documents qualité écrits / ou révisés et le nombre total de documents à écrire / révisés.
- Collecte et analyse quantitative et qualitative des non-conformités.
- indicateurs de suivi de l'environnement, par exemple nombre de relevés de pression effectifs par mois, rapport entre le nombre de contrôles microbiologiques conformes et le nombre de contrôles microbiologiques réalisés.

Concernant les processus automatisés, les problèmes techniques étaient le principal problème à suivre. Ainsi, parmi les indicateurs spécifiques retenus, nous retrouvons :

- rapport entre le nombre de mises à jour informatiques demandées et le nombre mises en place.
- date de mise en place du logiciel de supervision, date de mise à jour du logiciel de supervision.
- date de mise en place du contrôle in-process automatisé.

Au total, sur les 19 modes de défaillance analysés, 41 plans d'action ou solutions ont été proposés. 14 ont été mises en place, 7 sont programmées et 20 restent à programmer (Tableau 15).

Tableau 15 - Tableau récapitulatif des actions ciblées mises en place, programmées ou à prévoir

Etape	Mode de défaillance	Solutions/Plans d'action	Etat d'avancement
Commun aux 3 process (manuel, semi-automatique, robotique)			
Gestion du stock	Traçabilité des numéros de lot des médicaments	Faire une commande par mois à la place d'une par semaine	OK
		Réalisation d'un inventaire informatique (logiciel CHIMIO®)	OK
		Edition des fiches de fabrication en zone de production	A planifier
		Modifier les fiches de fabrication a posteriori	A planifier
		Réaliser un stock de médicaments par isolateur	A planifier
Habillage et entrée en ZAC	Problème de pression de la ZAC	Noter les relevés de pression quotidiennement dans un cahier	OK
		Ajouter un pictogramme avec la valeur de référence	Planifié
		Contacteur les services techniques pour réactiver la fermeture automatique des portes	Planifié
	Tenue incomplète	Rappel sur la procédure d'habillage	Planifié
Alimentation et rangement ZAC	Risque contamination chimique	Rappel sur les règles de protection individuelle	Planifié
		Disposer des boîtes de gants dans les zones de production et de transfert	OK
		Révision de la fréquence de nettoyage des plans de travail	A planifier
	Risque d'asepsie	Révision de la procédure de nettoyage avec l'équipe de ménage	Planifié
		Décontamination des flacons: avant d'entrer en zone de production avant de charger le matériel dans l'espace de travail	A planifier
Edition fiche de fabrication	Choix du mauvais médicament	Respect de la procédure de décartonnage hors de la zone de production	OK
		Tableau pour résumer les changements de marché	OK
		Rappels réguliers pendant les staffs quotidiens lors des périodes de changement de marché	OK
		Pictogramme d'alerte en zone de production	OK
Process manuel			
Préparation du matériel	Choix du mauvais médicament	Double contrôle avant de commencer la préparation	A planifier
		Mise en place d'un contrôle automatisé in process (reconnaissance par caméra)	A planifier
Double contrôle visuel	Oubli de contrôler un paramètre ou mauvais contrôle	Enlever ce contrôle sur les préparations avec contrôle analytique libératoire	Planifié
		Check liste pour assurer la traçabilité du contrôle	OK
		Mise en place d'un contrôle automatisé in process (reconnaissance et enregistrement par caméra)	A planifier
Réattribution d'une préparation standard	Réattribuer une mauvaise préparation standard	Procédure en cours de rédaction avec le département qualité	OK
		Développement d'une fonctionnalité par le logiciel CHIMIO®	A planifier

Process robotique

Toutes les étapes	Erreurs d'asepsie	Décontamination des flacons: avant d'entrer en zone de production avant de charger le matériel dans l'espace de travail	OK
		Rappel sur la procédure de changement des gants stériles	OK

Process semi-automatique

Edition des étiquettes	Inversion de numéros d'ordonnancier	Double contrôle de l'édition	OK
		Système informatique avec logiciel de supervision pour la vérification des numéros de lots	A planifier
Préparation du matériel	Oubli de matériel	Elaboration d'une check liste	A planifier
		Système informatique avec logiciel de supervision pour la préparation du matériel	A planifier
Chargement et démarrage du cycle de stérilisation	SAS de stérilisation sur-rempli	Contacteur le fournisseur pour obtenir des packs prêts à l'emploi	A planifier
Démarrage de la pompe	Faux contact électrique	Planifier une intervention	Planifié
Ouvrir le logiciel PcPump et charger les programmes	Démarrer le mauvais programme	Double contrôle du manipulateur des informations affichées sur la pompe	OK
Préparation de la poche mère	Oubli d'une étape	Check liste	A planifier
		Système informatique avec logiciel de supervision pour guider l'opérateur et contrôler les étapes	A planifier
Préparation des poches filles	Oubli d'une étape	Formation spécifique pour les points critiques	A planifier
		Système informatique avec logiciel de supervision pour guider l'opérateur et contrôler les étapes	A planifier
Contrôle gravimétrique des poches filles	Résultat non conforme	Repeser la poche non-conforme	A planifier
		Système informatique avec logiciel de supervision pour contrôler chaque poche finale	A planifier
Mise en échantillothèque	Manque d'espace	Stockage en dehors de la zone de production	A planifier

IV. Discussion

IV.1. Evaluation de la productivité des 3 procédés de fabrication

IV.1.1. Condition la plus défavorable en terme de productivité

En comparant les différentes organisations de travail, les résultats montrent que la condition la plus défavorable pour la productivité est les préparations réalisées « à la carte ». Une différence non significative a été retrouvée entre les process manuel et robotique, la non-supériorité du robot peut facilement s'expliquer par les multiples contrôles qualité in-process qui ne sont pas réalisés par les préparateurs en pharmacie lors d'une préparation manuelle (63).

Les préparations « à la carte » réalisées avec le robot, dans le cadre du partenariat d'innovation, étaient défavorables à la productivité avec l'utilisation de produits inadaptés. Ainsi pour augmenter celle-ci, il faut limiter la production nécessitant plusieurs flacons ou des produits moussants (80).

Une des solutions pour améliorer la productivité des préparations « à la carte » réalisées en process manuel est de supprimer le double contrôle visuel des préparations avec un contrôle analytique libérateur. Grâce à cette action, la productivité serait alors de 6 préparations/heure. Le double contrôle visuel est moins chronophage qu'une méthode analytique mais le facteur humain est prédominant et il est difficile d'assurer une traçabilité optimale (81,82).

Le process semi-automatique n'est pas intéressant pour les préparations « à la carte » car son temps de pré-process est important, et par définition la préparation d'une poche mère pour la réalisation d'une seule préparation engendrerait de la perte. En plus, ce type de préparation demanderait un changement de paramètres de la pompe à chaque préparation et donc un risque d'erreur important.

IV.1.2. Condition la plus favorable en terme de productivité

Au contraire, la condition la plus favorable est les préparations réalisées à doses standardisées ou dites « standards » et cela pour les différents process.

Les préparations standards réalisées à partir d'une poche mère à l'aide d'une pompe péristaltique donnent de meilleurs résultats en comparaison du robot. Le taux de production plus élevé obtenu avec le process manuel est, comme expliqué précédemment, à nuancer car les process ne sont pas strictement comparables, avec une différence notable de contrôles qualités in-process.

De plus, dans le cas de préparations produites en séries manuellement, la répétitivité des tâches peut entraîner une baisse de l'attention des préparateurs en pharmacie et donc augmenter le risque d'erreur (83). Giagoglou *et al* décrivent une diminution de la vigilance et une augmentation du taux d'erreurs lors de la réalisation de tâches répétitives (84). Pour cette raison, le robot est très intéressant pour la fabrication des séries.

IV.1.3. Apport de l'automatisation

Lorsque l'organisation de travail du robot est optimisée avec la réalisation de doses finales standardisées, sa productivité est largement augmentée et confirme nos premiers résultats (80). Par ailleurs, nos résultats sont similaires à d'autres résultats de productivité obtenus avec des robots différents comme le PharmaHelp® avec lequel les auteurs retrouvent une productivité de 10 poches en 60 minutes 44 secondes (85) ; ou également avec l'APOTECACHemo® pour lequel le temps de préparation moyen d'un médicament prêt à l'emploi est de 5.57 minutes ou 6.11 minutes à partir d'une forme à reconstituer (3).

Plus précisément, le temps de pré-process est diminué par rapport aux préparations « à la carte » car nous avons moins de matériels différents à charger dans le robot. De plus, le préparateur en pharmacie peut anticiper le matériel nécessaire pour le cycle suivant, ce qui n'est pas possible pour les préparations « à la carte » qui arrivent au cours de la journée.

La variabilité du temps de nettoyage entre les campagnes de production du robot est liée à l'expérience des opérateurs.

Le fait que la productivité ne soit pas impactée lors de production dite « mixte » nous apporte une organisation supplémentaire et nous laisse envisager des campagnes de reconstitution de produits difficiles à dissoudre en manuel.

La diversité des médicaments, adaptés à la dose, préparés dans les conditions réelles de fabrication a semblé avoir un impact négatif sur le nombre d'incidents rencontrés et sur la durée de rupture du process.

Pour Masini *et al* (5), d'un point de vue de la productivité, le process robotique devient intéressant pour un volume supérieur à 34 000 préparations par an, cependant le marché des automates progresse encore et selon les différentes conceptions des robots cette limite peut être discutable.

Néanmoins, l'automatisation ne peut être réduite à l'unique bénéfice de la productivité et constitue une réelle opportunité pour sécuriser nos process de fabrication. Compte tenu du contrôle qualité automatisé en cours de fabrication, toutes les conditions de production, y compris le procédé « à la carte », ont grandement bénéficié de la robotique par rapport à la double vérification humaine habituelle.

IV.2. Réalisation d'une analyse de risque par la méthode AMDEC sur les 3 procédés de fabrication

IV.2.1. Intérêts et limites de la méthode AMDEC

L'intérêt majeur de l'AMDEC a été d'aider notre équipe à identifier les modes de défaillance prioritaires, ce qui a été très utile pour déterminer et hiérarchiser les actions à mettre en place. De plus, les discussions actives pour réfléchir aux actions correctives ont contribué au développement d'une culture de la sécurité et à l'implémentation d'un système de management par la qualité. Cette méthode de maîtrise des risques a également augmenté la vigilance de l'ensemble de cette équipe sur l'émergence de nouveaux risques.

La subjectivité peut être considérée comme le point négatif de l'AMDEC (49). Effectivement, la quantification n'est pas le but de cette méthode mais plutôt l'identification des modes de défaillance et leur hiérarchisation basée sur la perception du risque par les professionnels. Il est donc important de réunir lors des séances de travail différents professionnels de corps de métier différents. En effet, l'identification des modes de défaillance et leur cotation sont basées sur la perception que les professionnels ont du risque et dépend également des personnes intégrées au groupe de travail.

Pour réduire ce biais, nous avons donc créé un groupe de travail pluridisciplinaire incluant cadre de santé, pharmaciens et préparateurs en pharmacie notamment. Ainsi lors de la séance de formation, il a été expliqué au groupe de travail que la définition du score exact n'était pas l'essentiel mais que l'objectif principal était de procéder à une priorisation des risques (52).

IV.2.2. Apport de la méthode AMDEC au sein de notre unité de production

L'analyse de risque nous a aidés à déterminer les points faibles et les points forts de nos différents process ; et également donné une vision claire des différentes étapes de travail pour chaque. Elle a également permis à chaque professionnel de santé de prendre conscience des contraintes de chacun et ainsi de mieux les comprendre ; et mis en évidence le fait que les actions de chacun avaient des conséquences pour les autres.

De plus, il est important que la démarche soit communiquée à l'ensemble de l'équipe pour que celle-ci adhère à la mise en œuvre des actions d'amélioration. L'AMDEC est une aide à l'acceptation du changement dès lors que les personnes sont impliquées dans la démarche. Cette méthode a également permis de s'approprier la qualité comme un outil réel et applicable quotidiennement.

Comme attendu, le process manuel est le process le plus à risque avec une plus grande somme de ses IC. De plus, la cartographie des process nous a permis d'identifier que le process semi-automatique incluait le plus de sous-étapes de travail, ce qui peut être péjoratif car il est connu qu'un nombre important de sous-étapes augmente le nombre de modes de défaillance. A contrario, le robot est le process avec le moins de sous-étapes et donc avec le moins de modes de défaillance.

Dans notre analyse de risque, le facteur humain a été la cause racine la plus retrouvée, ce qui est le cas également dans d'autres travaux (34). Ainsi, la détermination des plans de maîtrise du risque a permis de souligner le besoin de formations spécifiques dédiées au process semi-automatique et quelques révisions de procédures. Pour le process robotique, l'objectif est de former l'ensemble des utilisateurs. Pour cela, une grille d'habilitation a été créée (Annexe 5). Elles sont considérées comme des mesures réalisables facilement et à faible coût pour être implémentées.

A côté de ces mesures « low-cost », des mesures à coût plus important en ressources humaines et financières ont été identifiées par le groupe pour sécuriser les étapes de per-process des procédés manuel et semi-automatique. En routine, pour ces deux systèmes nous avons mis en place un contrôle analytique quantitatif et qualitatif du produit final. Mais

le contrôle analytique n'est pas disponible pour toutes les molécules médicamenteuses produites conduisant à la nécessité de mettre en œuvre d'autres contrôles qualité per-process. Les bénéfices et les limites des contrôles per-process et post-process ont largement été discutés par Lagarce *et al* (86) ; lorsque le contrôle per-process est basé sur le double contrôle visuel humain, la fiabilité de la méthode est limitée à 85% (87) et encourage même pour les préparations « à la carte », l'utilisation du robot qui intègre de multiples contrôles qualité per-process (contrôles gravimétriques et reconnaissance par caméra).

En considérant le process semi-automatique, sans système informatique de pilotage du process, l'identification et la quantification de la préparation de la poche mère par contrôle analytique et le contrôle gravimétrique des poches filles préparées étaient des solutions satisfaisantes pour sécuriser pleinement le process. Cependant, il expose au risque de destruction de l'ensemble du lot si des erreurs n'ont pas été détectées lors du per-process. Pour ces raisons, un système informatique avec logiciel de supervision pilotant la pompe a été suggéré par le groupe de travail. De la même façon pour le process manuel, un système informatique automatisant le contrôle in-process à l'aide de la reconnaissance par caméra (88) et/ou d'un logiciel de contrôle gravimétrique pour substituer favorablement le contrôle visuel humain (89).

Afin de continuer à améliorer notre organisation avec le robot, il sera nécessaire de s'appuyer sur des évolutions informatiques ; par exemple en incluant la proposition de cycles optimisés.

IV.2.3. Transposition de la méthode à d'autres établissements et à d'autres secteurs

Les résultats de l'analyse de risque réalisée au sein de notre unité de production ne sont pas transposables directement à d'autres secteurs et à d'autres établissements ; Boulé *et al* précisent que le partage des astuces peut contribuer à favoriser la réalisation de ce type d'analyse dans le circuit du médicament (78).

Les principes généraux de la méthode, eux, peuvent être appliqués permettant de réduire le risque d'erreur. La cartographie des risques réalisée peut aider un autre établissement utilisant le même process à identifier ses propres modes de défaillance, mais une adaptation sera nécessaire pour prendre en compte ses spécifications propres à son environnement et à ses organisations.

De plus, les scores d'indice de criticité seront propres à chacun car ils sont dépendants du groupe de travail et de la perception de chaque équipe, ainsi que de la grille de cotation utilisée.

IV.3. Mise en relation de la productivité avec l'analyse de risque

Aucun de nos process de production des médicaments injectables stériles n'est idéal mais les trois peuvent être complémentaires si on les utilise de la façon la plus efficace possible. Les process automatisés deviennent intéressants en termes de productivité dès lors que l'on standardise la production : production à doses finales standardisées et en séries. De plus, ils ont créé de nouvelles barrières ; spécialement pour le process robotique avec ses contrôles

in-process (contrôles gravimétriques et identification par caméra ou par code barre) automatisés et la traçabilité de chaque étape de travail.

L'AMDEC a permis de mettre en évidence que la majorité des causes racines sont des facteurs humains, et par définition difficilement maîtrisables malgré une formation optimale et une culture de sécurité présente au sein de l'équipe. De plus, les tâches répétitives constituent un facteur d'erreur notamment d'inattention dans le cas d'automatisme et de fatigue (89) ; pour la production de doses identiques le robot apparaît comme la solution la plus intéressante.

Au-delà de cette sécurisation du process, l'automatisation apporte une valeur ajoutée technique aux préparateurs en pharmacie et permet de recentrer le pharmacien sur d'autres activités (13). Elle permet de diminuer le risque d'erreurs liées à des facteurs humains, réduire le temps de fabrication des préparations injectables stériles et améliorer les conditions de travail.

Conclusion

L'automatisation du process de fabrication ouvre de nouvelles opportunités et perspectives pour la préparation des médicaments injectables stériles dans les pharmacies hospitalières. Les avantages et les limites doivent être entièrement étudiés en combinant une analyse de la productivité et une analyse des risques.

Le process semi-automatique est intéressant pour la préparation de lots du même médicament à une dose standard réalisée à l'aide d'un process proche de l'industrie pharmaceutique donnant la plus haute productivité, mais avec une certaine faiblesse compte tenu du contrôle qualité en cours de process. En outre, le robot, même pour une préparation « à la carte », était plus efficace que le processus manuel car il améliorerait la fiabilité des contrôles avec un niveau de qualité supérieur et moins de modes de défaillance.

Nos résultats sont en accord avec le fait que le robot est capable de réduire considérablement les erreurs humaines qui ne peuvent pas être entièrement contrôlées, même avec un système de gestion des risques optimisé, en raison de la fiabilité humaine limitée connue dans le contrôle ; et spécialement quand l'homme est impliqué dans des tâches répétitives. De plus, cela permet aux personnels utilisateurs d'être autonomes, ils deviennent ainsi des « super-utilisateurs ».

Ce travail a mis en évidence l'intérêt de l'automatisation avec la nécessité d'adapter nos organisations à la robotique (et non l'inverse), c'est-à-dire de développer les préparations standardisées pour améliorer la productivité. Il est important de pouvoir capitaliser sur cette technologie émergente afin de sécuriser nos process.

L'approche de gestion des risques *a priori* choisie s'inscrit dans le cadre de la politique d'amélioration de la qualité et de la sécurité de la prise en charge médicamenteuse prévu par l'arrêté du 6 avril 2011. L'utilisation d'une méthode de gestion des risques constitue un élément managérial et pédagogique. Elle permet également d'instaurer une culture de la sécurité au sein de l'équipe.

De plus, le partage d'expérience autour de la réalisation de cette méthode a permis de prendre conscience d'erreurs potentielles au sein de notre process de fabrication de médicaments injectables stériles. Ainsi, nous avons identifié 11 modes de défaillances prioritaires nécessitant la mise en place de plans d'actions ; avec des actions spécifiques sur le facteur humain qui est la cause la plus fréquemment retrouvée.

L'avantage de la méthode AMDEC est de permettre une évaluation avant/après. Il conviendra d'apprécier la réduction des risques apportés par les différentes mesures de maîtrise du risque, cela permettra de vérifier la réduction de la criticité globale du process et de préciser les risques résiduels. Cependant, toutes les propositions d'amélioration ne peuvent être mises en place dans l'immédiat, comme les supports informatiques, pour des raisons de temps, de moyens techniques ou de coût. Ils nous permettront de continuer d'améliorer notre organisation.

Ce travail nous montre l'intérêt d'utiliser une méthode d'analyse de risque dans notre domaine d'activité à haut risque et doit nous permettre de l'utiliser à l'avenir pour sécuriser d'autres activités à haut risque.

A présent, l'objectif est de travailler sur de nouvelles préparations cytotoxiques standardisables et réalisables en automatisé afin d'optimiser notre productivité à l'aide d'un process qui a démontré ses atouts en terme de sécurité.

Références bibliographiques

1. Institut National du Cancer. Les Cancers en France en 2017. L'essentiel des faits et chiffres [Internet]. 2018 [cité 31 janv 2019]. p. 24. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
2. Société Française de Pharmacie Oncologique. Adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique Edition N°1-Octobre 2012 [Internet]. 2012 [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2012/10/Recommandations_vf_hmPDFCreator.pdf
3. Iwamoto T, Morikawa T, Hioki M, Sudo H, Paolucci D, Okuda M. Performance evaluation of the compounding robot, APOTECACHemo, for injectable anticancer drugs in a Japanese hospital. *J Pharm Heal Care Sci*. 2017;3(1):12.
4. Seger AC, Churchill WW, Keohane CA, Belisle CD, Wong ST, Sylvester KW, et al. Impact of Robotic Antineoplastic Preparation on Safety, Workflow, and Costs. *J Oncol Pract*. 2012;8(6):344-9.
5. Masini C, Nanni O, Antaridi S, Gallegati D, Marri M, Paolucci D, et al. Automated preparation of chemotherapy: Quality improvement and economic sustainability. *Am J Heal Syst Pharm*. 2014;71(7):579-85.
6. Yaye HS, Hourri J, Do B, Qrm L. Management des risques appliqué à la production pharmaceutique - Concepts et réglementation. *Tech l'ingénieur*. 2017;33.
7. Définition de l'automatisation [Internet]. Larousse. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/automatisation/6753>
8. Définition d'un automate [Internet]. Larousse. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/automate/6746>
9. Définition semi automate [Internet]. Larousse. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/semi-automatique/71967>
10. M. Van Hollebeke. Qualité des poches de nutrition parentérale : est-elle améliorée par l'automatisation ? [Internet]. GERPAC. [cité 20 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/qualite-des-poches-de-nutrition-parenterale-est-elle-amelioree-par-l-automatisation>
11. Ranchon F, Salles G, Späth HM, Schwiertz V, Vantard N, Parat S, et al. Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: Attributable damage and extra costs. *BMC Cancer*. 2011;11(478).
12. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, Fonzo-Christe C, Pfister RE. Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Qual Saf Health Care*. 1 avr 2005;14(2):93-8.
13. Yaniv AW, Orsborn A, Bonkowski JJ, Chew L, Krämer I, Calabrese S, et al. Robotic i.v. medication compounding: Recommendations from the international community of APOTECACHemo users. *Am J Heal Pharm*. 2017;74(1):e40-6.
14. Yaniv AW, Knoer SJ. Implementation of an i.v.-compounding robot in a hospital-based cancer center pharmacy. *Am J Heal Pharm*. 2013;70(22):2030-7.
15. Direction générale de la santé. Circulaire DGS/DH/AFS n° 98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés. 1998;1-11.
16. Ayadi M, Jobard M, Cros C, Brandely-Piat M-L, Batista R. Evaluation de la

- contamination chimique lors de la préparation des chimiothérapies en isolateur et sur le robot Kiro Oncology® [Internet]. GERPAC. [cité 21 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/evaluation-de-la-contamination-chimique-lors-de-la-preparation-des-chimiotherapies-en-isolateur-et-sur-le-robot-kiro-oncology-r>
17. Gandré B, Krämer I. Cytotoxic surface contamination in a robotic system compared with manual preparation. *Eur J Hosp Pharm* [Internet]. 2012;19(2):151.1-151. Disponible sur: <http://ejhp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ejhpharm-2012-000074.175>
 18. Christensen N, Handlos V. The Cytocare robot in reconstitution of cytotoxics - A way to reduce contamination ? [Internet]. Rivosem. 2009 [cité 21 nov 2018]. Disponible sur: <http://rivosem.com.tr/wp-content/uploads/2015/04/The-CytoCare-Robot-in-Reconstitution-of-Cytotoxics.pdf>
 19. Schierl R, Masini C, Groeneveld S, Fischer E, Bohlandt A, Rosini V, et al. Environmental contamination by cyclophosphamide preparation: Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECaChemo. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(1):37-45.
 20. Groupe ergonomie AST74. Troubles musculo-squelettiques [Internet]. 2016 [cité 21 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.ast74.fr/fr/informations-sante-travail/dossier-thematiques/theme-3-risques-physiques/id-10-troubles-musculo-squelettiques-tms-pathologie->
 21. Massot V. Automatisation de la préparation de diffuseurs portables de 5FU : comparaison de 2 systèmes [Internet]. Réseau Onco Poitou Charentes. 2013 [cité 14 nov 2018]. p. 10-4. Disponible sur: <http://www.onco-poitou-charentes.fr/files/rrc/post-pharma/organisation-01.pdf>
 22. Reisz F, Gairard-Dory A, Fonmartin K, Bourbon J, Gourieux B. Prévention des troubles musculo squelettiques en pharmacotechnie [Internet]. GERPAC. 2016 [cité 15 août 2018]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/prevention-des-troubles-musculo-squelettiques-en-pharmacotechnie>
 23. Villain A, Feutry F, E.Bogart, Villain J, Sakji I, Marliot G. Préparations des chimiothérapies à base de 5FU par l'utilisation de pompes péristaltiques : impacte sur le risque de survenue de troubles musculo-squelettiques et le temps de préparation [Internet]. GERPAC. 2018 [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/preparations-des-chimiotherapies-a-base-de-5fu-par-l-utilisation-de-pompes-peristaltiques-impacte-sur-le-risque-de-survenue-de-troubles-musculo-squelettiques-et-le-temps-de-preparation>
 24. Agence nationale de sécurité du médicament. Bonnes pratiques de préparation. *Bull Off*. 2007;33(0):1-79.
 25. Grimaux J. Etude de faisabilité de la mise en place d'automates pour la préparation des chimiothérapies au sein des unités de reconstitution des cytotoxiques de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM). Thèse d'exercice. Marseille; 2017.
 26. Chen WH, Shen LJ, Guan RJ, Lin Wu FL. Assessment of an automatic robotic arm for dispensing of chemotherapy in a 2500-bed medical center. *J Formos Med Assoc*. 2013;112(4):193-200.
 27. Volpe G, Cohen S, Capps RC, Giacomelli B, McManus R, Scheckelhoff K, et al. Robotics in acute care hospitals. *Am J Heal Pharm*. 2012;69(18):1601-3.
 28. Schoening T, Artes A, Ehmann M, Mertens M, Ober M, Hoppe-Tichy T. Semiautomated aseptic preparation of patientindividual antineoplastic intravenous solutions: First experiences in a German hospital pharmacy. *Eur J Hosp Pharm*. 2016;23(1):44-9.

29. Sadeghipour F. Automatisation Baxa® pour la fabrication des nutriments parentéraux (HUG Genève) [Internet]. GERPAC. 2011 [cité 20 nov 2018]. p. 26. Disponible sur: http://www.oncolor.org/wp-content/uploads/2011/05/qual_111206-restitution_gerpac.pdf
30. Debarre C. Intérêt de la pompe BAXA Repeater pour la préparation des diffuseurs de 5FU [Internet]. Réseau Onco Poitou Charentes. 2013. p. 15-8. Disponible sur: <http://www.onco-poitou-charentes.fr/files/rrc/post-pharma/organisation-01.pdf>
31. Roland I, Deprez M, Hébert B, Huon Y. Pompes pour la préparation aseptique de seringues de chimiothérapies anticancéreuses [Internet]. GERPAC. [cité 14 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/pompes-pour-la-preparation-aseptique-de-seringues-de-chimiotherapies-anticancereuses>
32. Giard Dumoulin C. Automate de fabrication des anticancéreux injectables : qualification opérationnelle. Thèse d'exercice. Paris; 2011.
33. Sauvaget L. Standardisation des doses (ou Dose-Banding) des médicaments injectables : application à deux principes actifs l'aciclovir et l'inflximab. Thèse d'exercice. Bordeaux; 2016.
34. Gratelle M-A. Evaluation des Pratiques Professionnelles liées au processus de production des nutriments parentéraux pédiatriques au CHU de Bordeaux : application de la méthode Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité. Thèse d'exercice. Limoges; 2016.
35. ANAES. Principes de mise en oeuvre d'une démarche qualité en établissement de santé [Internet]. 2002 [cité 23 nov 2018]. p. 77. Disponible sur: <http://www.anaes.fr>
36. Sghaier W, Hergon E, Desroches A. Gestion globale des risques. Transfus Clin Biol. 2015;22(3):158-67.
37. World Health Organization. Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety. International Journal of Stress Management. 2009.
38. Reason J. Understanding adverse events: human factors. Qual Saf Heal Care. 1 juin 1995;4(2):80-9.
39. Reason J. Human error: models and management. BMJ. 18 mars 2000;320(7237):768-70.
40. DGOS (Direction générale de l'offre de soins). Qualité de la prise en charge médicamenteuse - Outils pour les établissements de santé. 2012;45.
41. Direction de la recherche, des études de l'évaluation et des statistiques. Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins. 2011;206. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/serieetud110.pdf>
42. Haute Autorité de Santé. La sécurité des patients : Mettre en oeuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé - Des concepts à la pratique. 2012;220. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/okbat_guide_gdr_03_04_12.pdf
43. Code de la santé publique. Code de la santé publique - Article L6111-2 | Legifrance [Internet]. 2009 [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000020886452&dateTexte=>
44. Code de la santé publique. Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé | Legifrance [Internet]. 2010 [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023086417&dateTexte=&categorieLien=id>

45. Code de la santé publique. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé | Legifrance [Internet]. 2011 [cité 27 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2011/4/6/ETSH1109848A/jo>
46. Haute Autorité de Santé. Manuel de Certification des Établissements de Santé V2014. 2014;112.
47. Haute Autorité de Santé. Gestion des risques et protocoles de coopération (Article 51 Loi HPST) Document d'aide pour les professionnels de santé. 2012;
48. DELL'OVA M. Analyse des risques liés au circuit de préparation des chimiothérapies. Thèse d'exercice. Montpellier; 2014.
49. Bonan B, Martelli N, Berhoune M, Maestroni M-L, Havard L, Prognon P. 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;21(1):44-50.
50. Haute Autorité de Santé. Grille ALARM, un outil pour structurer l'analyse des causes. 2010;
51. Debouck F, Rieger É, Petit H, Noël G, Ravinet L. Méthode Orion® : analyse systémique simple et efficace des événements cliniques et des précurseurs survenant en pratique médicale hospitalière. *Cancer/Radiothérapie*. 2012;16(3):201-8.
52. Bonnabry P, Despont-Gros C, Grauser D, Casez P, Despond M, Pugin D et al. A risk analysis method to evaluate the impact of a computerized provider order entry system on patient safety. *J Am Med Informatics Assoc*. 2008;15(4):453-60.
53. Code de la santé publique. Code de la santé publique - Article R5194 | Legifrance [Internet]. 2004 [cité 3 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006801254&dateTexte=&categorieLien=cid>
54. Code de la santé publique. Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-s [Internet]. [cité 3 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000393107&dateTexte=>
55. Conseil de l'Europe. Pharmacopée Européenne (5.1.1. Méthodes de préparation des produits stériles). 9ème édit. 2017. 622-623 p.
56. ONCOLOR. Cahier des charges des Unités Centralisées en Pharmacie pour la préparation des agents anticancéreux dans les sites du réseau. 2009;1-12.
57. Code de la santé publique. Code de la santé publique - Article R1112-2 | Legifrance [Internet]. 2016 [cité 3 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006908161>
58. Khayi F, Faure R, Voyron M, Malagutti F, Pivot C. Erreurs de prescriptions de chimiothérapie chez les patients hospitalisés [Internet]. Société Française de Pharmacie Oncologique. 2015 [cité 5 déc 2018]. Disponible sur: <https://hal-hcl.archives-ouvertes.fr/hal-01214184>
59. Gary C, Megne Wabo M, Berroneau A, Servant V, Tamisier S, Deppenweiler M, et al. Codification des interventions pharmaceutiques en oncologie : quel outil utiliser ? 10èmes journées la Société Française Pharm Oncol. 2015;
60. Gary C, Megne Wabo M, Berroneau A, Servant V, Guery M, Sauvaget L, et al.

- Proposition d'une fiche de cofification spécifique aux interventions pharmaceutiques (IP) en oncologie. 10èmes journées la Société Française Pharm Oncol. 2015;
61. Martin F, Legat C, Coutet J, Bracco-Nolin C-H, Jacquet M, Woronoff-Lemsi M-C, et al. Maîtrise des erreurs de préparation des médicaments anticancéreux en unité centralisée : de l'épidémiologie à l'assurance qualité. Bull Cancer. 2004;91(12):972-6.
 62. Limat S, Drouhin JP, Demesmay K, Tissot E, Jacquet M, Woronoff-Lemsi MC. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. Pharm World Sci. 2001;23(3):102-6.
 63. Carrez L, Falaschi L, Cingria L, Sadeghipour F, Bouchoud L, Bonnabry P. Organisation et sécurisation du circuit des chimiothérapies : Exemple de la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève. Pharmactuel. 2014;47(2):119-24.
 64. Code de la santé publique. Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État) | Legifrance [Internet]. 2001 [cité 7 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000220917&categorieLien=id>
 65. Favier B, Gilles L, Desage M, Latour J-F. Urinary cyclophosphamide excretion of pharmacy technicians handling antineoplastic drugs. Bull Cancer. 2003;90(10):905-9.
 66. Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm C-H, Boos K-S, Nowak D. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. Int Arch Occup Environ Health. 2003;76(1):5-10.
 67. Erdlenbruch B, Lakomek M, Bjerre LM. Chemotherapy errors in oncology. Med Pediatr Oncol. 2002;38(5):353-6.
 68. OMEDIT De Normandie. Méthodologie pour l'élaboration d'une liste de médicaments à risque. 2013;1-2.
 69. Code de la santé publique. Code de la santé publique - Article R6123-87 | Legifrance [Internet]. 2007 [cité 3 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006916902&dateTexte=>
 70. Institut National du Cancer. Critères d'agrément pour la pratique de la chimiothérapie [Internet]. 2008 [cité 3 déc 2018]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/content/download/.../criteres_chimiotherapie_160608.pdf
 71. RJ Plumridge and GJ Sewell. Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. Am J Heal Pharm. 2001;58(18):1760-4.
 72. FDA. (797) Pharmaceutical Compounding — Sterile Preparations. United States Pharmacopeial Conv. 2008;5:1-61.
 73. Kiro Grifols. Présentation du robot KIRO Oncology [Internet]. [cité 14 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.kirogrifols.com/>
 74. Icônes Services. Icônes Services présente le QCRx pour préparations pharmaceutiques [Internet]. [cité 12 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.icones-services.fr/le-qcrx/>
 75. Bonnabry, P., Cingria, L., Ackermann, M., Sadeghipour, F., Bigler, L. and Mach N. Use of a Prospective Risk Analysis Method to Improve the Safety of the Cancer Chemotherapy Process. Int J Qual Heal Care. 2006;18(1):9-16.
 76. Bonnabry P, Cingria L, Sadeghipour F, Ing H, Fonzo-Christe C, Pfister RE. Use of a

- systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions. *Qual Saf Heal Care*. 2005;14(2):93-8.
77. Donier L, Sansberro D, Barthod V, Clerget D, Tissot E. Analyse de risques par la méthode AMDEC de la préparation des doses à administrer par un automate de formes orales sèches. *Pharm Hosp Clin*. 2018;1-9.
 78. Boulé M, Lachapelle S, Collin-Lévesque L, Demers É, Nguyen C, Lebel D, et al. Approche commentée par étape pour réaliser une AMDEC dans le cadre du circuit du médicament. *Le Pharm Hosp Clin*. 2018;53(4):315-24.
 79. Lombard T. Gestion des risques a priori : application de la méthode AMDEC à la production des médicaments anticancéreux au CHU de Grenoble. Thèse d'exercice. Grenoble; 2015.
 80. Deljehier T, Bouguéon G, Heloury J, Moreno V, Berroneau A, Crauste-Manciet S. Simulation program of a cytotoxic compounding robot for monoclonal antibodies and anti-infectious sterile drug preparation. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;1-18.
 81. Carrez L. Fiabilité de la préparation des chimiothérapies : double contrôle ou systèmes gravimétriques. Diplôme de Master of Advanced Studies (MAS) en pharmacie hospitalière. Genève; 2013.
 82. Bazin C, Cassard B, Caudron E, Prognon P, Havard L. Comparative analysis of methods for real-time analytical control of chemotherapies preparations. *Int J Pharm*. 2015;494(1):329-36.
 83. Humbert M. Automatisation de la production anticipée de doses standardisée d'anticancéreux au CHR de Metzthionville : étude pilote sur les diffuseurs de 5-fluorouracile et les poches d'oxaliplatine. Thèse d'exercice. Metz; 2016.
 84. Mijovic P, Brankovic S, Giagloglou E, Macuzic I, Antoniou P. Cognitive status and repetitive working tasks of low risk. *Saf Sci*. 2017;(February):1-8.
 85. Carrez L, Martin V, Verrey AS, Furrer P, Bouchoud L, Falaschi L, et al. Qualification and Performance Evaluation of an Automated System for Compounding Injectable Cytotoxic Drugs. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 2018;3(3):165-75.
 86. Lagarce F. Centrally Prepared Cytotoxic Drugs: What Is the Purpose of Their Quality Control? *Pharm Technol Hosp Pharm*. 2017;2(1):29-33.
 87. Facchinetti NJ, Campbell GM, Jones DP. Evaluating Dispensing Error Detection Rates in a Hospital Pharmacy. *Med Care*. 2019;37(1):39-43.
 88. Benizri F, Dalifard B, Zemmour C, Henriquet M, Fougereau E, Le Franc B. DrugCam®- An intelligent video camera system to make safe cytotoxic drug preparations. *Int J Pharm*. 2016;502(1-2):198-207.
 89. Carrez L, Bouchoud L, Fleury-Souverain S, Combescure C, Falaschi L, Sadeghipour F, et al. Reliability of chemotherapy preparation processes: Evaluating independent double-checking and computer-assisted gravimetric control. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(2):83-92.

Annexes

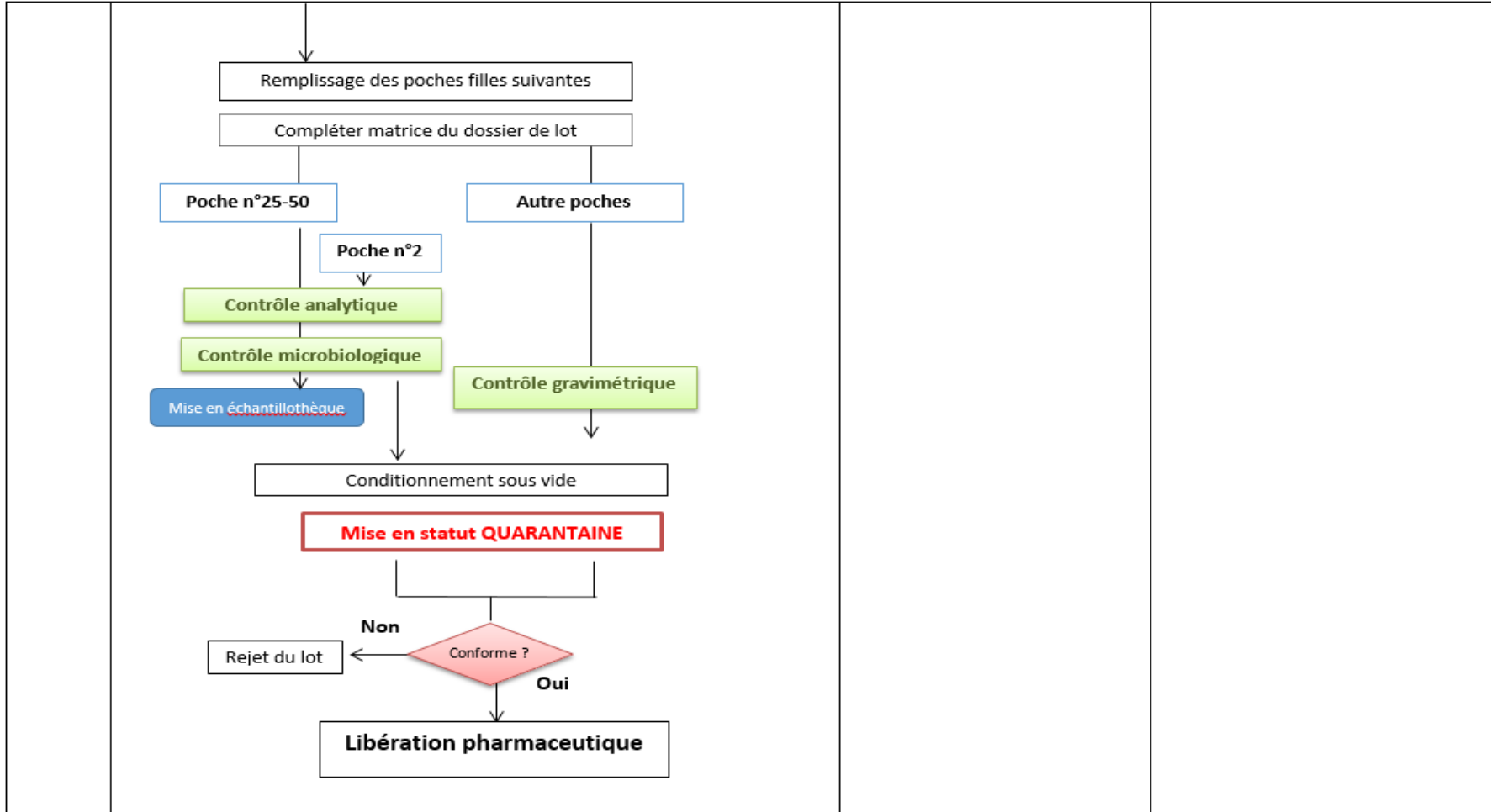
Annexe 1. Flow-chart du process de production en lot d'aciclovir avec la pompe péristaltique	93
Annexe 2. Capture d'écran de l'outil Excel® complété après chaque séance AMDEC.....	95
Annexe 3. Détail des molécules chronométrées par process et par organisation de travail pour l'évaluation de la productivité	96
Annexe 4. Détail du nombre de causes par sous-type de process pour chaque procédé de fabrication	97
Annexe 5. Grille d'habilitation à la manipulation sous l'automate de préparation Kiro® Oncology	99

Annexe 1. Flow-chart du process de production en lot d'aciclovir avec la pompe péristaltique

FLOW-CHART du process de production en lot d'Aciclovir avec la pompe péristaltique

Qui ?	Fait quoi ?	Pourquoi ?	Comment ?
PPH		<p>Sécurisation de la préparation</p> <p>Sécurisation de la préparation</p> <p>Vérifier la calibration de la pompe</p>	<p>Vérifier la conformité de l'étiquetage (lot, nom du produit, date de péremption, bulletin d'analyse)</p> <p>Chargement du fichier « test calibration poche 100 »</p> <p>Se référer <i>tableau 2</i> du mode opératoire Conformité : [95-105%]</p>
Pharmacien/Interne	<p>Appel pharmacien ← Non</p> <p>Conforme ?</p> <p>Oui</p>	<p>IPC = arrêt de production en cas de NC gravimétrique</p> <p>En cas de NC → se reporter au mode opératoire de vérification de la calibration</p>	
PPH		<p>Sécurisation de la préparation</p>	<p>Contrôles analytiques : dosage par HPLC</p> <p>Contrôles microbiologiques : incubation BACTALERT</p>
Pharmacien/Interne	<p>Appel pharmacien ← Non</p> <p>Conforme ?</p> <p>Oui</p>	<p>IPC = arrêt de production en cas de NC analytique</p>	
PPH			<p>Contrôles gravimétriques : Pesée de 100% des poches (exception poche 1)</p>

FLOW-CHART du process de production en lot d'Aciclovir avec la pompe péristaltique



Annexe 2. Capture d'écran de l'outil Excel® complété après chaque séance AMDEC

Analyse de risque - AMDEC [Mode de compatibilité] - Excel

HELOURY Jeanne

PROCESSUS : Production de médicaments injectables stériles										
1. Activités	2. Tâches	3. Risques	4. Explication du risque	5. Évaluation du risque				Justification, explication du calcul relatif à la gravité (Résultats de contrôle, expérience sans élément factuel...)	Justification, explication du score de la fréquence (Résultats de contrôle, expérience sans élément factuel...)	Justification, explication du score de la détection (Mise en place d'outils, d'une séparation des tâches...)
				Fréquence	Gravité	Détection	CRITICITE			
Intitulé de l'activité	Intitulé de la tâche	Intitulé du risque ou du mode de défaillance	Commentaires (effets et impacts liés au risque)	2	2	3	12			
				4	3	3	36			
				3	3	2	18			
				3	1	3	9			
				2	2	2	8			
				2	4	2	16			
				3	3	2	18			
				3	2	2	12			
				3	3	2	18			
				3	2	2	12			
per-process	Préparation	oubli d'édition choix du mauvais produit mauvais concentration ou volume final mauvais moment de mise en fabrication/mauvaise organisation des plateaux mauvais solvant oubli ou erreur des ajouts manuels pi erreur dans la fiche de fabrication, pas réglé, se remonte pas dans Kirosoft volume à retirer/filtré	préparation annulée mais se retombe pas dans Kirosoft	2	2	3	12			
				3	3	2	18			
				2	1	3	6			
				3	2	1	6			
				4	3	3	36			contrôle microbio
				1	3	2	6			
				2	2	3	12			
				3	3	1	9			
				4	3	3	36			
				2	2	2	8			
post-process	Déchargement	pas piquer avec une aiguille lors d'une interruption risque aseptique lors d'une interruption oubli 2ème paire de gants stériles pas piquer avec une aiguille lors du déchargement risque aseptique préparation non conforme	pas piquer avec une aiguille lors d'une interruption	3	3	1	9			intervention à l'aide d'un clamp
				4	3	3	36			
				2	2	3	12			
				3	3	1	9			
				4	3	3	36			
				2	2	2	8			
				1	4	1	4			date matrix bloquée
				2	2	3	12			
				3	2	2	12			pour retrait de V pas forcément visible
				2	2	2	8			

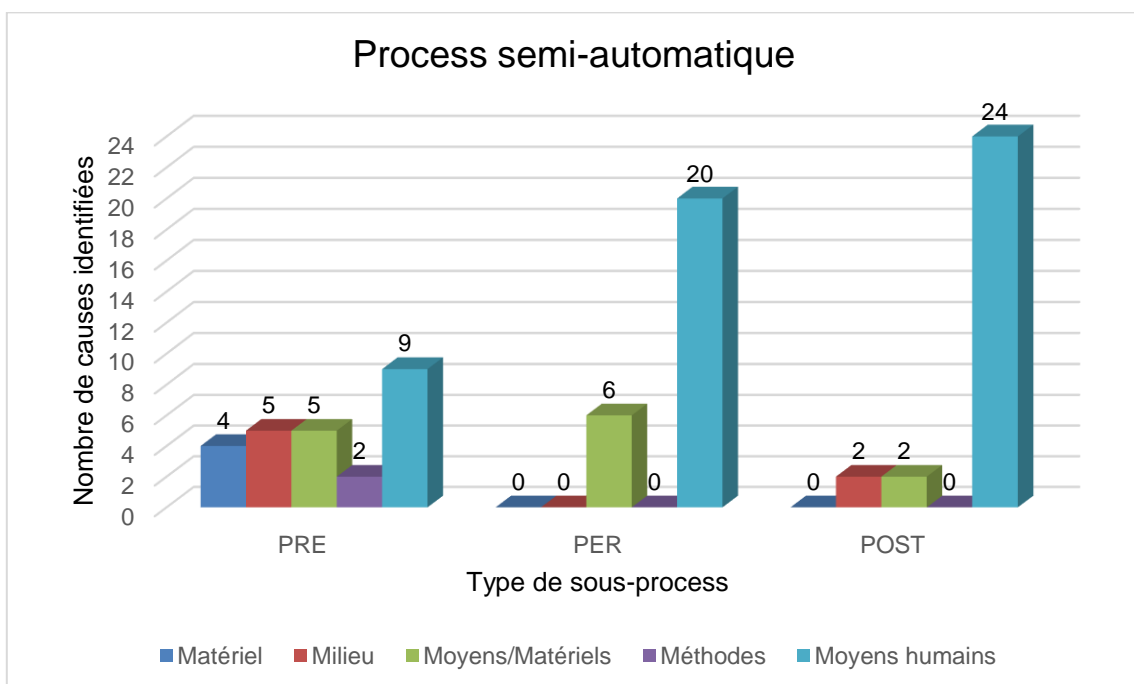
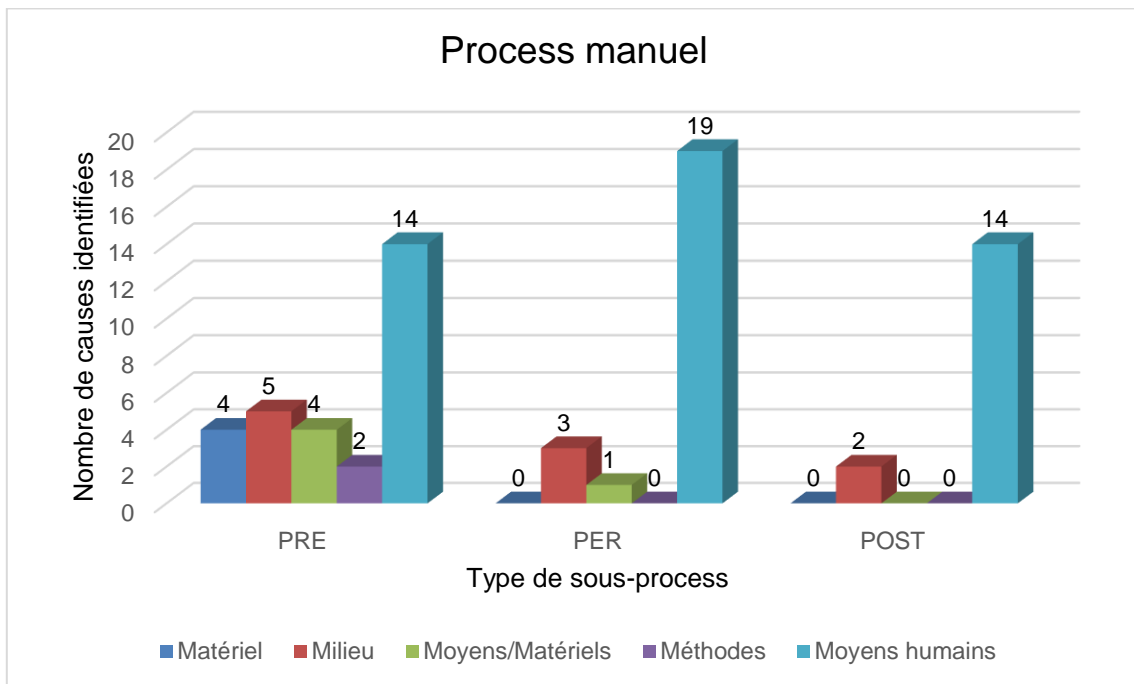
Sélectionnez une destination et appuyez sur ENTRÉE ou cliquez sur Coller

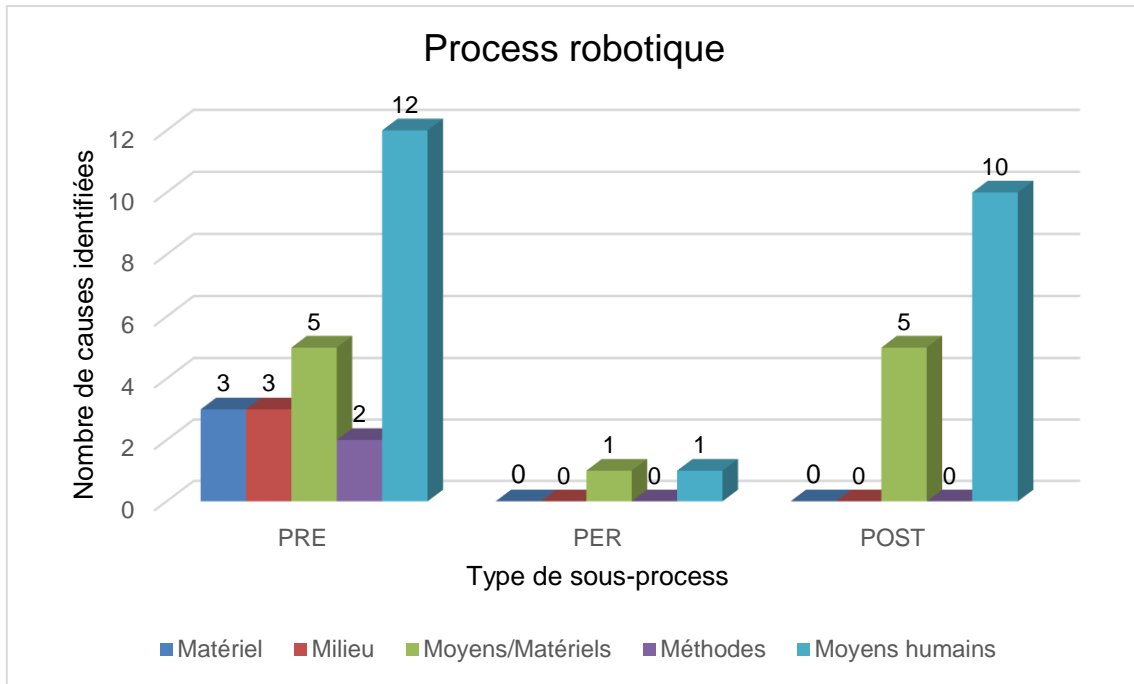
16:40 29.01.2019

Annexe 3. Détail des molécules chronométrées par process et par organisation de travail pour l'évaluation de la productivité


ORGANISATIONS DE TRAVAIL	MANUEL		SEMI- AUTOMATIQUE	ROBOTIQUE			
	"A LA CARTE"	SERIES - PRET A L'EMPLOI	LOT - A RECONSTITUER	"A LA CARTE"	SERIES - A RECONSTITUER	SERIES - PRET A L'EMPLOI	SERIES - MIXE
TOTAL	38	64	150	113	55	63	144
Bevacizumab	16			14			
Infliximab	9			36			
Nivolumab	8			7			
Rituximab	5			3			
5-Fluorouracile		23				14	96
Irinotécan		20				21	
Oxaliplatine		21				14	
Gemcitabine						14	
Cyclophosphamide							48
Aciclovir			150	21	55		
Daptomycine				14			
Ceftazidime				15			
Linezolid				3			

Annexe 4. Détail du nombre de causes par sous-type de process pour chaque procédé de fabrication





Annexe 5. Grille d'habilitation à la manipulation sous l'automate de préparation Kiro® Oncology

 CHU Hôpitaux de Bordeaux	Entité d'application : GROUPE HOSPITALIER SUD	EN-PHA-
	Emetteur : PHARMACIE - PHARMACOTECHNIE	
DOCUMENT D'ENREGISTREMENT		Ind : 09 Page : 1/4
Grille d'habilitation à la manipulation sous l'automate de préparation Kiro® Oncology		

Objectif : Cette grille est un outil de gestion et/ou d'habilitation permettant de connaître précisément les capacités d'un préparateur à réaliser des préparations magistrales ou hospitalières sous l'automate de préparation Kiro®Oncology

Personne évaluée:

- ✓ Nom/Prénom : ✓ Date :
- ✓ Fonction : PPH Interne Pharmacien
- ✓ Expérience (en années)
- Isolateur
Hotte à flux laminaire


1) Contexte :

- ✓ Type d'évaluation : Habilitation Initiale Re certification
- ✓ Poste de travail : Réalisation de préparations magistrales ou hospitalières stériles sous l'automate de préparation Kiro®Oncology


	Evaluateur	Habilitation
Nom :		<input type="checkbox"/> OUI
Fonction :		<input type="checkbox"/> NON
Date :		
Signature :		

Signature de la personne évaluée :


Signature du cadre de santé :

 CHU Hôpitaux de Bordeaux	Entité d'application : GROUPE HOSPITALIER SUD	EN-PHA-
	Emetteur : PHARMACIE - PHARMACOTECHNIE	
DOCUMENT D'ENREGISTREMENT		Ind : 09 Page : 2/4
Grille d'habilitation à la manipulation sous l'automate de préparation Kiro® Oncology		

		Acquis	Non acquis	Commentaires
Habillage	Absence de bijoux			
	Habillage en tenue de bloc			
	Surchaussures			
Chargement SAS	Charger raisonnablement le SAS matériel en désinfectant les consommables avec un conditionnement en plastique au Surfasafer®			
Habillage	Cagoule			
	Masque chirurgical			
	Deuxième paire de surchaussures en passant le banc			
	Ouverture de la casaque stérile sans contact avec la casaque			
	Ouverture de la paire de gants stériles sans contact avec les gants			
	Lavage chirurgical des mains			
	SHA			
	Mettre la casaque stérile sans contact avec la face externe			
	Mettre la paire de gants stériles			
Mise en route	Ouverture de la porte avec les coudes			
	Désinfecter au Surfasafer® la pailasse et les chariots et déposer un champ stérile sur les chariots			
	Désinfecter à l'alcool la balance externe et l'écran			
	Décharger la SAS matériel et charger l'armoire			
	Mettre une deuxième paire de gants stériles			
	Disposer les adaptateurs (seringues et poches) sur leur support			
	Désinfecter à l'alcool le plan de travail			
	Installer le matériel des pompes péristaltiques (couvercle et vis)			
	Disposer les 3 plateaux (le violet à droite, le vert devant à gauche et le rose au fond à gauche)			
	Déposer les couvercles en inox des poubelles au fond du plan de travail pour qu'ils ne gênent pas les bras et qu'ils ne perturbent pas le flux			
	Enlever les couvercles en plastique des poubelles et les passer à l'aide manipulateur			
Désinfecter à l'alcool le rebord en métal des poubelles				

 CHU Hôpitaux de Bordeaux	Entité d'application : GROUPE HOSPITALIER SUD	EN-PHA-
	Emetteur : PHARMACIE - PHARMACOTECHNIE	
DOCUMENT D'ENREGISTREMENT		Ind : 09 Page : 3/4
Grille d'habilitation à la manipulation sous l'automate de préparation Kiro® Oncology		

	Désinfecter à l'alcool la zone de capuchonnage, le support des spikes et le bouton tactile			
Choix des préparations	Envoyer les préparations sur le robot depuis Kirosoft			
	Sélectionner sur l'écran les préparations à réaliser			
Chargement	Mettre une deuxième paire de gants stériles			
	Installer le matériel pour reconstitution (tubulure, poche et spike)			
	Mettre les aiguilles sur les seringues			
	Mettre les bouchons sur le poste de capuchonnage			
	Attraper les seringues par le côté opposé de la connectique Luer-lock, les présenter à l'aide manipulateur pour les étiqueter sans dépasser la veine de garde et ne pas toucher les étiquettes			
	Attraper les poches par le côté opposé au site d'injection, les présenter à l'aide manipulateur pour les étiqueter sans dépasser la veine de garde et ne pas toucher les étiquettes			
	Attraper les flacons et les poser dans le plateau rose			
	Mettre en place les poches, les flacons et les seringues sans toucher les zones critiques			
	Superposer les 3 plateaux pour qu'ils ne gênent pas les bras du robot			
	Purger la tubulure dans une compresse			
	Sortir les mains du robot et ne rien toucher			
Aide Manipulateur	Préparer le matériel nécessaire			
	Oter le flip-off des flacons, les désinfecter à l'alcool (20 secondes) en insistant sur les septums et laisser une compresse imbibée d'alcool sur chaque septum			
	Peler les emballages (seringues, aiguilles, bouchons, compresses) au niveau de la veine de garde en les passant au manipulateur			
	Transférer au manipulateur les flacons en les attrapant uniquement avec des compresses imbibées d'alcool			
	Coller les étiquettes sur les seringues et les poches sans les toucher et sans dépasser la veine de garde			
Déchargement	Récupérer une par une les préparations et les transférer à l'aide manipulateur			

 CHU Hôpitaux de Bordeaux	Entité d'application : GROUPE HOSPITALIER SUD	EN-PHA-
	Emetteur : PHARMACIE - PHARMACOTECHNIE	
DOCUMENT D'ENREGISTREMENT		Ind : 09 Page : 4/4
Grille d'habilitation à la manipulation sous l'automate de préparation Kiro® Oncology		

Contrôle et conditionnement	Peser les préparations finies en pensant à tarer (si nécessaire)			
	Etiqueter les préparations			
	Déposer les préparations sur le chariot dédié			
	Conditionner en sachet zippé les préparations			
Nettoyage	Vider le bidon de récupération des eaux usées			
	Préparer et charger les 6 poches nécessaires pour le lavage			
	Sortir les reliquats			
	Mettre une deuxième paire de gants stériles			
	Sortir le couvercle et les vis des pompes péristaltiques et les passer à l'aide manipulateur			
	Désinfecter au Surf'Anios® le plan de travail			
	Désinfecter au Surf'Anios® les adaptateurs des seringues en insistant sur les zones critiques et les reposer sur leur carrousel			
	Désinfecter au Surf'Anios® le rebord en métal des poubelles et mettre le couvercle en plastique des poubelles			
	Désinfecter au Surf'Anios® le couvercle en inox des poubelles et fermer les poubelles			
	Désinfecter au Surf'Anios® les adaptateurs des poches en insistant sur les zones critiques et les déposer dans le panier			
	Désinfecter au Surf'Anios® les adaptateurs des flacons en insistant sur les zones critiques et les disposer au niveau de la veine de garde			
	Désinfecter à l'alcool la balance externe et l'écran			
	Désinfecter au Surf'asafe® la paillasse et les chariots			
Lancer le cycle de lavage en s'assurant que les poches se vident				

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté 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, 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 les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Comparaison de 3 procédés aseptiques (manuel, semi-automatique et robotique) de la production des médicaments injectables stériles au CHU de Bordeaux : évaluation de la productivité et réalisation d'une analyse de risque

Deux méthodes d'automatisation de la préparation aseptique dans une pharmacie hospitalière, robot et pompe péristaltique, ont été comparées à un process manuel, à la fois par une analyse des risques à l'aide de la méthode Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effet et de leur Criticité (AMDEC) et par la productivité à l'aide de grilles d'analyse des temps de réalisation de chaque étape pour chaque process. Les résultats obtenus avec les différentes organisations de travail ont montré que les conditions de productivité les plus défavorables étaient la production de préparations «à la carte». Dans ce cas, le process manuel n'était pas significativement différent du processus robotique (p -value = 0,72). Pour les préparations standardisées, le process semi-automatique produisant un lot à partir d'une solution mère préparée à partir de médicaments «à reconstituer» était nettement supérieur au process robotique préparant des séries à doses standardisées (p -value<0,01). La productivité du robot a été considérablement accrue lorsque le robot a effectué des préparations standardisées, qu'il s'agisse de solutions prêtes à l'emploi ou de cycles mixtes, en raison de sa conception. Lorsque les différents process ont été analysés par la méthode AMDEC pour l'analyse de risque, le process robotique s'est révélé être le process le plus sûr par rapport aux autres, avec un total des Indices de Criticité de 1060, 719, 656 ; pour le manuel, le semi-automatique et le robot, respectivement. Contrairement au process robotique, les process semi-automatique et manuel nécessitent des systèmes de contrôle informatiques supplémentaires pour limiter le risque de défaillance.

Mots-clés : productivité, analyse de risque, AMDEC, robotique, production médicamenteuse, automatisation

Comparison of 3 aseptic processes (manual, semi-automatic and robotic) of the injectable drugs preparation at Bordeaux Hospital University: productivity evaluation and risk assessment

Two automation methods for aseptic preparation in hospital pharmacy, robot and peristaltic pump, were compared to manual process both for risk analysis using Failure Modes Effects and Criticality Analysis (FMECA) method and for productivity using time analysis grids built for each process. The results obtained with the different workflow organizations showed that the worst-case conditions for productivity was production “on demand” of tailor-made preparations. In that case, the manual process was not significantly different from the robotic process (p -value=0.72). For the standardized preparations, the semi-automatic process preparing a batch from bulk solution from “to be reconstituted” drugs was significantly superior to the robotic process preparing repetitive series of dose (p -value<0.01). Productivity of the robot was dramatically increased when the robot performed standardized preparations either from ready to use solutions or mixed cycles due to the robot design. When different processes were FMECA analysed for risk analysis, the robotic process was found as the safer process in comparison to others with a total of Criticality Indexes of 1060, 719, 656 for manual, semi-automatic and robot, respectively. Unlike to the robotic, semi-automatic and manual processes needed additional IT control systems to limit the risk of failures.

Keywords: productivity, risk assessment, FMECA, robotic, drug compounding, automation

