



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°34

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 17 mars 2025 par

M. LEDOUX Thomas
Né le 29/04/1995 à Lille(59)

Comparaison des différents robots pour la préparation des anticancéreux injectables sur le marché européen

JURY

Présidente du jury : Pr Catherine RIOUFOL, PU-PH
Directrice de thèse : Dr Ariane CERUTTI, PH
Membre du jury : Dr Cyrille CROS, PH
Membre du jury : Dr Sophie PERRIAT, PH
Membre du jury : Dr Nicolas VANTARD, PH

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,



En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signatures de l'étudiant et du Président du jury

REMERCIEMENTS

A ma présidente de thèse

Madame la Professeur Catherine RIOUFOL,

Qui me fait l'honneur de présider cette thèse,
Tous mes remerciements pour le temps consacré et la confiance accordée,
qui m'ont permis de m'immerger dans ce sujet passionnant.
Grâce à votre soutien, j'ai eu l'opportunité de visiter des pharmacies hospitalières
ainsi que des sites de production, en France et à l'étranger,
enrichissant ainsi ma compréhension du domaine.

A ma directrice de thèse

Madame la Docteure Ariane CERUTTI

Un immense merci pour m'avoir accompagnée tout au long de cette thèse,
pour tes précieux conseils et tes remarques toujours constructives,
qui m'ont permis de progresser et d'arriver jusqu'à aujourd'hui.

A mes juges

Monsieur le Docteur Nicolas VANTARD

Tous mes remerciements pour m'avoir proposé ce sujet de thèse très intéressant,
Pour m'avoir accompagné dès le début de la thèse
à travers les enjeux que représente ce sujet.

Madame la Docteure Sophie PERRIAT,

Pour avoir accepté d'être membre du jury de thèse,
Pour nous avoir accueilli à l'Institut Universitaire du Cancer Toulouse – Oncopole,
Afin de nous présenter votre robot.

Monsieur le Docteur Cyrille CROS,

Pour avoir accepté d'être membre du jury de thèse,

**Merci aux fabricants de robots, de nous avoir renseignés et répondu à nos questions,
ainsi que de nous avoir accueillis sur les sites de production.**

Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude :

Merci à mes parents. Vous avez été un véritable soutien tout au long de cette thèse, et c'est le moment de vous remercier. Merci d'avoir été présents par votre temps et votre confiance. Merci pour les moments de joie en famille qui m'ont offert l'équilibre nécessaire pour avancer, ainsi que pour la confiance que vous m'avez transmise, sans laquelle je ne serais pas là aujourd'hui.

Merci à ma sœur Marine, tu m'as accompagné et soutenu dans les moments essentiels, et je sais que je peux compter sur toi. Merci pour les bons moments de détente lors de nos escapades en montagne, en ski de randonnée ou en balade en forêt. J'ai hâte de découvrir ta nouvelle maison et de continuer à partager avec toi ces instants précieux.

Merci à Benjamin. Je suis très heureux que tu fasses partie de la famille et que nous puissions partager de bons moments entre bricolage et randonnée.

Merci à Martin, mon filleul adoré, qui met de la joie dans nos cœurs. Tu ne peux malheureusement pas venir pour des raisons d'audition dans la salle... J'ai hâte de te revoir très vite. Un jour, peut-être, je partagerai avec toi ce que j'ai appris, et qui sait, tu deviendras peut-être docteur à ton tour !

Merci à Thibault, mon frère, pour tous les moments partagés à Verlinghem, pour ton soutien dans les moments clés de ma vie, et pour nos débats passionnés sur la photographie. Tu as toujours été un pilier essentiel pour moi.

Merci à Anne-Laure, pour ta bonne humeur, les rires et les moments en famille, ainsi que pour nos entraînements vélo du dimanche matin.

Merci à Léa, ce rayon de soleil d'août qui illumine toute la famille depuis 18 mois et apporte une joie inégalable dans nos cœurs.

Merci à ma marraine Isabelle, à Bruno, qui nous regarde de là-haut, et à Myriam.

Merci d'avoir été présents tout au long de ma vie. Vous m'avez fait découvrir les belles choses de l'existence, avec de belles surprises, et vous avez contribué à faire de moi la personne que je suis aujourd'hui.

Merci à Bastien, pour tous les souvenirs passés ensemble depuis la P2, pour les aventures en montagne et à skis, à se lever tôt, à la recherche des meilleurs pins. Merci pour ton soutien face à cette thèse. Ces moments resteront gravés dans ma mémoire.

Merci à Kasser, pour toutes ces expériences partagées, les fous rires, les voyages sportifs en kitesurf, wakeboard ou plongée. De superbes vacances sportives aux soirées à Lyon. Merci pour ta philosophie de partage avec les autres, qui m'inspire.

Merci à JN pour tous ces moments partagés depuis la P2. Tu es un ami précieux, et chaque retrouvaille dans le Nord est un plaisir où le temps file sans que je m'en rende compte. Merci pour ton état d'esprit qui m'inspire et les précieux moments passés en voyages.

Merci à Marta pour ta bonne humeur contagieuse, pour tes bons plans et tes conseils en salsa et bachata, ainsi que pour toutes les soirées chez toi, toujours synonymes de joie et de rires. Je suis heureux de te compter parmi mes amis proches.

Merci à Margaux pour les soirées mémorables, déguisées ou non, pour m'avoir embarqué dans des aventures autour de la Via Rhôna, parfois même sans batterie vitale ! Merci pour ton soutien fidèle lors des moments importants de la thèse.

Merci à Ronan, mon fidèle colocataire de Saint-Étienne, avec qui j'ai partagé de joyeux moments en confinement. En espérant pouvoir également t'appeler docteur un jour.

Merci à Jorge, mon premier ami à Lyon. Merci de m'avoir fait découvrir Valence et pour les souvenirs inoubliables. J'apprécie chaque retrouvaille, que ce soit à Lyon ou à l'autre bout de l'Europe, comme au Portugal.

Merci à Nath pour les moments de complicité, notre fameuse discussion lunaire en apprenant le finlandais, les parties interminables de Risk et les frayeurs au Parc Astérix.

Merci à Hélène et Felipe, pour toutes les soirées jeux de société passées chez vous et pour ces bons moments à jouer aux échecs ensemble.

Merci à Simon pour tous ces instants passés à Tilloloy avec ma marraine et pour les belles soirées jeux dans le Nord.

Merci au groupe des sorties à Lyon : Paul, Sébastien, Audrey, Justine et Thomas, pour les soirées conviviales autour de bars à jeux, les délires communs, les découvertes de nouveaux endroits et les futurs karaokés qui promettent d'être mémorables.

Merci à Fanny, Maëlle, Constance et Ariane, les meilleures colocataires de Lyon, pour les merveilleux moments partagés autour de repas savoureux, de randonnées improvisées et des retrouvailles par la suite.

Merci au groupe des randonneurs : Pauline, Loïck, Julien, et Louis pour les magnifiques randonnées, les sessions de ski inoubliables et les soirées festives.

À tous, un immense merci. Chacun de vous a apporté une pierre à l'édifice de cette thèse, que ce soit par votre soutien, votre amitié ou vos rires. Cette réussite est aussi la vôtre.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID Philippe CASSAGNAU
Vice-Président Recherche, partenariats, innovation et ingénierie	
Vice-Président du Conseil d'Administration	Philippe CHEVALIER
Vice-Présidente de la Commission Formation	Christophe VITON
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTÉ

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET

Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE
GALENIQUE**

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

- **CHIMIE ANALYTIQUE**
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (PR)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)
Monsieur Thomas BRIOT (MCU-PH)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

- **BIOPHYSIQUE**
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)
Madame Sarah CHAIB (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)
Monsieur Hojjat VAHIDI (ATER)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (PR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Madame Maryem RHANOUÏ (MCU)
- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (PU)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (PU-PH)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)
Monsieur Matthieu LEBRAT (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Amanda GARRIDO (MCU)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU-HDR)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)

Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Madame Francesca ANGILERI (MCU)
Monsieur David BARTHELEMY(AHU)

- **PHYSIOLOGIE**

Madame Elise BELAIDI (PU)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Romain GARREAU (AHU)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Monsieur Sylvain BERTRAND (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Aurélie SANDRE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Madame Anaïs NOMBEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
 Madame Florence MORFIN (PU-PH)
 Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
 Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
 Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
 Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
 Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
 Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
 Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
 Madame Floriane LAUMAY (MCU)
 Monsieur Matthieu CURTIL DIT GALIN (AHU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)
 Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
 Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
 Madame Carole FERRARO-PEYRET (PU-PH)
 Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
 Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
 Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
 Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)
 Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
 Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
 Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
 Madame Angélique MULARONI (MCU)
 Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
 Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
 Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
 Monsieur Philippe LAWTON (PR)
 Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
 Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
 Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
 Madame Angélique MULARONI (MCU)
 Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

Table des matières

Introduction	24
1 Fonctionnement d'une URCC : de la pratique manuelle à la robotisation.....	26
1.1 Les anticancéreux : définitions	26
1.2 Les unités de reconstitution centralisée de cytotoxiques (URCC)	27
1.2.1 Description des pratiques actuelles.....	27
1.2.2 La règle des 5B :.....	28
1.2.3 Les contrôles.....	29
Contrôle pré-process.....	30
Contrôle « in process »	30
Contrôle « post process » et libération pharmaceutique.....	31
1.2.4 Zone à atmosphère contrôlée (ZAC)	31
1.2.5 Protection du personnel	33
1.2.6 Equipements pour la préparation des anticancéreux	35
1.2.6.1 PSM de type 2 : hotte à flux d'air laminaire	35
1.2.6.2 PSM de type 3 : isolateur.....	36
1.2.7 Les médicaments préparés.....	36
1.2.8 Les différentes préparations réalisées.....	37
1.3 Standardisation des doses ou « Dose Banding »	37
1.3.1 Définition du « Dose Banding »	37
1.3.2 Intérêt du « Dose Banding »	39
1.4 Limites des pratiques actuelles	40
1.4.1 Augmentation de la prescription d'anticancéreux	40
1.4.2 Réduction des délais de production	40
1.4.3 Risques existants	40

1.4.3.1	Risques concernant les préparateurs.....	41
1.4.3.2	Risques concernant les patients	43
1.5	Evolution du mode de production au sein d'une URCC	46
1.5.1	Les semi-automates	47
1.5.2	Les robots de production	48
1.5.3	Intérêt d'une étude comparative des automates.....	49
2	Comparaison des différents robots pour la préparation des anticancéreux injectables sur le marché européen	50
2.1	Méthodologie.....	50
2.1.1	Collecte des données	50
2.1.2	Revue de littérature.....	50
2.1.3	Visites effectuées.....	51
2.1.4	Documentation technique	51
2.1.5	Extraction et analyse des données	52
2.2	Robots étudiés	54
2.2.1	Intelligent Compounding System (ICS®) (Steriline®).....	54
2.2.2	Apoteca Chemo® (Loccioni HumanCare®).....	55
2.2.3	Kiro Oncology® (Kiro Grifols®).....	55
2.2.4	RIVA Onco® (ARxIUM®).....	56
2.2.5	Equashield Pro® (Equashield®).	56
2.2.6	Pharmahelp® (Fresenius Kabi®).	57
2.2.7	Pharmoduct® (Dedalus®).....	57
2.3	Article	58
2.4	Revue de littérature sur la robotisation des préparations des anticancéreux injectables 2019-2024.....	74
2.4.1	Amélioration de la traçabilité et du contrôle	74

2.4.2	Amélioration de la précision et de la reproductibilité	75
2.4.3	Sécurité pour les préparateurs et diminution du risque de contamination	77
2.4.4	Nettoyage.....	79
2.4.5	Productivité.....	81
2.4.6	Gestion des coûts et des ressources humaines.....	82
2.4.7	Limites des robots actuels	83
3	Discussion.....	86
3.1	Les limites	100
3.1.1	Données manquantes auprès des fournisseurs.....	100
3.1.2	Manque de recul sur l'utilisation	100
3.1.3	Données confidentielles.....	100
4	Accompagnement dans le changement de mode de production.....	101
4.1	Les étapes du changement	101
4.2	Enquête sur la vision de la robotisation auprès du personnel.....	102
4.2.1	Introduction	102
4.2.2	Matériel et méthode.....	103
4.2.3	Résultats de l'enquête.....	103
4.2.4	Discussion de l'enquête	106
4.2.5	Biais éventuels et pistes amélioration de l'enquête	109
4.3	Conclusion de l'enquête	110
5	Conclusion.....	111
	Bibliographie	115
	Annexes	123
	Annexe 1 : Information délivrée par oral aux membres du personnel de l'URCC de Lyon Sud, au préalable de l'enquête sur la robotisation :	123

Annexe 2 : Questionnaire délivré aux membres du personnel de l'URCC de Lyon Sud	
:	124

Liste des figures :

Figure 1 : La Règle des 5 B ¹⁵	29
Figure 2: Classification des ZAC selon le nombre de particules autorisées ¹⁷	31
Figure 3: Classification des ZAC selon les limites de contaminations microbiologiques autorisées ¹⁷	32
Figure 4 : Correspondance entre les Classes BPP et ISO ¹⁷	32
Figure 5 : Schéma du lavage des mains ²⁰	34
Figure 6 : Schéma d'une hotte à flux d'air laminaire ²¹	35
Figure 7: Schéma d'un PSM de type 3 ou isolateur ²¹	36
Figure 8 : Schéma d'un Prolongateur	37
Figure 9 : Schéma d'élaboration de bandes correspondant aux doses standardisées selon Plumridge et al ²⁶	38
Figure 10 : Intervalle de dose pour le dose Banding utilisé à l'institut Curie (France) ²⁷	39
Figure 11 : Diana ACS® (Icumed) ⁴⁶	47
Figure 12 : Gri-fill 3.0® (Grifols) ⁴⁷	48
Figure 13 : Repeater® (Baxa) ⁴⁸	48
Figure 14: Illustration du robot ICS® (Steriline®)	54
Figure 15 : Illustration du robot Apoteca Chemo® (Loccioni HumanCare®)	55
Figure 16: Illustration du robot Kiro Oncology® (Kiro Grifols®)	55
Figure 17 : Illustration du robot RIVA Onco® (ARxIUM®)	56
Figure 18 : Illustration du robot Equashield Pro® (Equashield®)	56
Figure 19 : Illustration de l'automate Pharmahelp® (Fresenius Kabi®)	57
Figure 20: Illustration du robot Pharmoduct® (Dedalus®)	57

Liste des Tableaux :

Tableau 1: Liste des robots identifiés, échanges et visites effectuées.	51
Tableau 2 : Résultats des scores obtenus aux questionnaires concernant les avantages de la robotisation.	104
Tableau 3 : Résultats des scores obtenus aux questionnaires concernant les limites de la robotisation.	105

Liste des abréviations :

5-FU : 5-Fluorouracile

5HU : Cinquième année Hospitalo-Universitaire

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ATCO : Anticancéreux Oraux

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

BZK : Benzalkonium Chloride

CE : Cleaning Efficacy

CIS : Cisplatine

CP : Cyclophosphamide

CSTD : Dispositif de Transfert de médicament en Système fermé

dB : Décibels

DB : Dose Banding

FEMCA : Modes de défaillances et effets critiques

FTE : Full-Time Equivalent

GHS : Groupement Hospitalier Sud

HCL : Hospices Civil de Lyon

HDJ : Hôpitaux De Jours

HEPA : Haute Efficacité pour les Particules Aériennes

ICS® : Intelligent Compounding System®

IDE : Infirmier(ère) Diplômé(e) d'Etat

IP : Interventions Pharmaceutiques

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

NaCl : Chlorure de Sodium

NaOCl : Sodium Hypochlorite

NaOH : Hydroxyde de Sodium

OSHA : Occupational Safety and Health Administration

PA : Principe Actif

PPH : Préparateurs en Pharmacie Hospitalière

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle
QP : Qualification de Performance
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RFID : Radio-Frequency Identification
RPI : Risk Priority Index
SC : Surface Corporelle
SDS-2P : Isopropanolic Sodium Dodecylsulfate
SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique
TMS : Troubles Musculo Squelettiques
URCC : Unité de Reconstitution Centralisée de Chimiothérapies.
UV : Ultraviolet
ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Introduction

Le nombre de nouveaux cas de cancers en France ne cesse d'augmenter. Il a ainsi progressé de 98% entre 1990 et 2023 passant respectivement de 219 000 à 433 000 nouveaux cas¹. Les hospitalisations en lien avec le cancer ont également connu une hausse de 10% entre 2012 et 2017². Malgré le virage ambulatoire, lié à l'essor des anticancéreux oraux (ATCO), la production de préparations d'anticancéreux injectables continue de croître chaque année.

Le Centre Hospitalier Lyon Sud qui est rattaché au Groupement Hospitalier Sud (GHS) des Hospices Civils de Lyon (HCL), possède une unité de reconstitution centralisée de chimiothérapies (URCC), pour l'établissement. Dans cette unité la préparation des anticancéreux injectables s'effectue manuellement dans des enceintes de classe A au sein d'un poste de sécurité microbiologique (PSM) de type 2. Ce service n'échappe pas à la demande croissante de fabrication d'anticancéreux injectables avec 68 000 préparations réalisées en 2024, contre une moyenne de 49 000 en 2013, représentant une augmentation de +38% sur les 10 dernières années.

De plus, la préparation manuelle de ces médicaments injectables est considérée comme une activité à haut risque étant donné la possible exposition aux cancérigènes pendant les manipulations³.

Pour les Préparateurs en Pharmacie Hospitalière (PPH), les dangers peuvent être immédiats avec la manipulation d'aiguilles ou prolongés en cas d'expositions répétées⁴. A cela s'ajoutent les troubles musculo-squelettiques⁵ causés par la répétition des gestes quotidiens. Il est donc important de continuer d'améliorer la sécurité pour le patient comme pour le personnel.

Pour le patient, malgré les mesures mises en place, il peut persister aujourd'hui un certain nombre de risques dans la fabrication manuelle : le stress lié aux pics d'activités ou l'attention non constante des préparateurs accroissent le risque d'erreurs d'identification des produits^{6,7} ou peut engendrer une mauvaise précision lors des prélèvements^{8,9}.

Grâce aux avancées technologiques, de nouveaux modes de production se sont développés avec l'apparition d'automates pour l'aide à la préparation des anticancéreux.

Ces derniers visent à améliorer la sécurité pour les préparateurs et pour le patient tout en répondant aux besoins croissants de productivité.

Dans le but d'une amélioration des conditions de travail et de sécurisation de la préparation des anticancéreux injectables, l'URCC du GHS a décidé d'étudier le projet de robotisation d'une partie de sa production.

Cependant, la mise en place d'un robot nécessite de repenser le mode de production actuel et requiert un investissement financier conséquent. Il est donc essentiel de réaliser une étude préalable avec un cahier des charges pour identifier le robot qui correspondrait le mieux aux besoins. L'URCC du GHS a décidé d'étudier les différentes caractéristiques à prendre en compte en vue de l'acquisition d'un robot.

Ce travail porte donc sur l'identification et la comparaison des systèmes sur le marché. Pour accompagner le personnel de l'URCC au changement, une enquête a également été réalisée. Cette enquête portait sur la perception des avantages et inconvénients de cette nouvelle technologie.

1 Fonctionnement d'une URCC : de la pratique manuelle à la robotisation

1.1 Les anticancéreux : définitions

Les molécules anticancéreuses sont des médicaments qui visent à l'éradication des cellules cancéreuses en inhibant leurs proliférations (cytostatiques) ou en induisant directement leur mort (cytotoxiques).

Les médicaments cytotoxiques interfèrent dans le fonctionnement de la cellule ce qui engendre la mort cellulaire. Ils possèdent un index thérapeutique étroit et leurs effets indésirables résultent d'une altération causée par le traitement sur les cellules saines autour de la zone cancéreuse. La toxicité est dose-dépendante et peut causer des complications sévères.

Les anticancéreux cytostatiques ont la propriété de limiter la prolifération cellulaire, ils sont actifs à des doses non toxiques ¹⁰.

Les anticancéreux peuvent se présenter sous plusieurs formes : voie orale et voie injectable.

Les ATCO se sont développés ces dernières années dans une recherche de prise en charge en ambulatoire. Le but étant de supprimer les risques et les contraintes liées aux perfusions ainsi que de préserver le confort des patients au quotidien.

Malgré l'essor des ATCO, la prescription de traitements sous forme injectable continue de croître chaque année. Ces anticancéreux injectables sont reconstitués à l'hôpital dans le service de pharmacie avant d'être administrés au patient.

1.2 Les unités de reconstitution centralisée de cytotoxiques (URCC)

Avec l'augmentation de la prévalence des cancers, le prix croissant des traitements et afin d'améliorer la sécurité pour le patient et particulièrement pour le personnel, la préparation des anticancéreux injectables s'est regroupée à partir des années 90 en unité de reconstitution centralisée de cytotoxiques (URCC) ¹¹.

1.2.1 Description des pratiques actuelles

Le circuit de la prescription à l'administration d'une chimiothérapie est le suivant ¹² :

- Le médecin réalise la prescription médicale dans le logiciel de prescription en détaillant le nom de chaque médicament du protocole de chimiothérapie conformément à la décision de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), l'identité du patient, la dose administrée, la voie d'administration, le jour et l'heure de l'injection.
- Le médecin donne le « feu vert médical » ou « OK chimio » pour la préparation de la chimiothérapie, au regard des résultats biologiques, du prélèvement sanguin, et de l'examen clinique du patient.
- Le pharmacien vérifie que la prescription de chimiothérapie soit en accord avec les RCP, que la durée de l'intercure soit correcte, que les adaptations posologiques nécessaires soient réalisées et recherche les éventuelles interactions médicamenteuses des autres traitements du patient.
- Après avoir donné le « feu vert pharmacien », une fiche de fabrication est éditée reprenant le mode opératoire pour réaliser la préparation de chaque produit de chimiothérapie du protocole prescrit.
- Les PPH réalisent les préparations de chimiothérapies (poches de perfusion, seringues, diffuseurs portables) suivant le protocole de la fiche de fabrication. Le tout est réalisé manuellement dans une Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) de Classe A au sein d'un poste de sécurité microbiologique de type 2 (PSM) ou d'un isolateur. Les termes ZAC, PSM, isolateur seront détaillés par la suite.

- Un contrôle est réalisé au cours (contrôle visuel, vidéo ou par pesée) ou bien à la fin de la préparation (contrôle analytique). Les méthodes de contrôle seront détaillées par la suite.
- Le pharmacien effectue la libération pharmaceutique de la préparation qui sera ensuite dispensée aux services de l'hôpital.
- L'infirmier(ère) diplômé(e) d'état (IDE) réceptionne le produit et vérifie la concordance avec la prescription et se charge de l'administration au patient après vérification de son identité.

1.2.2 La règle des 5B :

Tout au long du cycle du médicament, afin de sécuriser l'administration des anticancéreux, chaque acteur doit s'assurer de vérifier la règle des 5B¹³ : (Figure 1)

1) Le bon patient :

« S'assurer que le bon médicament va être administré au bon patient »

2) Le bon médicament :

« S'assurer de donner au bon patient, le médicament prescrit. »

3) La bonne dose :

« S'assurer d'administrer la bonne concentration, dilution, dose du médicament prescrit. »

4) La bonne voie :

« S'assurer d'utiliser la voie prescrite »

5) Le bon moment :

Pour les médicaments administrés à une heure ou un jour spécifique, notamment les chimiothérapies :

« S'assurer que l'administration est réalisée au bon moment : »

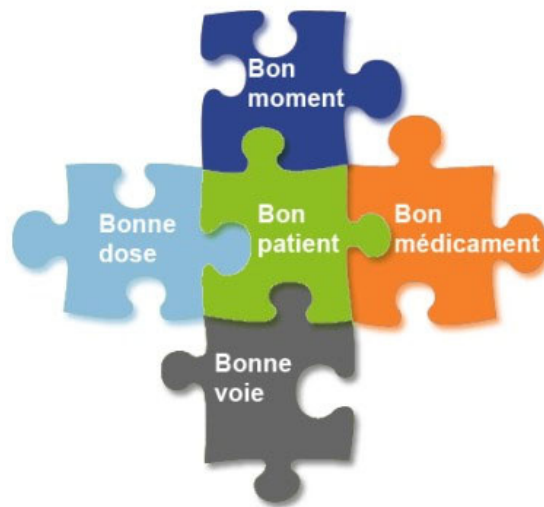


Figure 1 : La Règle des 5 B¹³

Ainsi, le médecin s'assure de cette règle lorsqu'il effectue la prescription médicale. Le pharmacien s'assure de cette règle lors de la vérification de la prescription et de la validation de la préparation finale avant l'envoi dans le service médical. Les PPH s'assurent de cette règle au moment de la préparation grâce à la fiche de fabrication.

Les PPH vérifient, en plus, la date de péremption des produits et leurs conditions de stockage, ainsi que les éventuelles anomalies visuelles dans la préparation finale.

1.2.3 Les contrôles

Les contrôles se divisent en deux catégories selon leur nature :

Contrôle qualitatif

Le contrôle qualitatif concerne la vérification et la traçabilité de l'utilisation du bon principe actif (PA) et du bon solvant pour la préparation conformément à la fiche de fabrication.

Contrôle quantitatif

Le contrôle quantitatif concerne la vérification de la précision et de l'exactitude du dosage de la préparation finale. Les anticancéreux étant des médicaments à marge thérapeutique étroite, la préparation doit être réalisée avec précision pour respecter avec le plus d'exactitude possible la valeur théorique inscrite sur la fiche de fabrication.

Les contrôles sont également répartis en trois catégories selon leurs étapes durant le process :

Contrôle pré-process

Un premier contrôle qualitatif est effectué sur la fiche de fabrication avant de l'envoyer dans la zone de production ¹⁴. Ce contrôle est effectué par un pharmacien, puis par un PPH avant de commencer la reconstitution.

Avant le démarrage de la reconstitution, le PPH vérifie les parties suivantes :

- La nature, le numéro de lot, péremption et la couleur du PA à utiliser,
- La nature, le numéro de lot et péremption du solvant à utiliser,
- La péremption du matériel à utiliser,
- La présence du matériel, solvant et PA nécessaires pour la préparation en conformité avec la fiche de fabrication.

Contrôle « in process »

Pendant la reconstitution de la préparation, le PPH vérifie :

- La nature, les volumes prélevés et injectés de PA,
- La nature, les volumes prélevés / retirés et injectés de solvant,
- La couleur et l'aspect général de la préparation finale,
- L'absence de bulle d'air ou de particules dans la préparation finale.

Cette phase peut aussi être accompagnée d'un double contrôle visuel de la part de l'aide manipulateur.

Certains établissements sont aussi dotés d'une vidéo assistance qui constitue un contrôle supplémentaire et permet une traçabilité en cas d'événements indésirables (Exemple : système Drugcam®).

Certains établissements sont aussi dotés d'un contrôle gravimétrique « in process » permettant le contrôle des volumes de PA utilisés (Exemple : système Cato®).

Contrôle « post process » et libération pharmaceutique

Le dosage analytique par spectrométrie (Exemple : QCRx®) peut être réalisé permettant un contrôle qualitatif (reconnaissance du PA et du solvant) et quantitatif (contrôle de concentration en PA de la poche).

1.2.4 Zone à atmosphère contrôlée (ZAC)

L'activité de préparation des chimiothérapies s'effectue au sein d'une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) afin de protéger le personnel et d'éviter la rupture d'asepsie du contenu de la préparation qui sera injecté au patient.

Les Bonnes Pratiques de Préparations (BPP) définissent les salles selon 4 classes (A, B, C, D). Pour chaque classe, un nombre maximal de particules et de contaminations microbiologiques est autorisé.

La figure 2 ¹⁵ décrit le nombre maximal de particules autorisées par m³, de taille égale ou supérieure à celles précisées :

	Au repos		En activité	
Classe	Nombre maximal autorisé de particules par m³, de taille égale ou supérieure à :			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Figure 2: Classification des ZAC selon le nombre de particules autorisées¹⁵

La figure 3¹⁵ décrit les limites de contaminations microbiologiques recommandées pour chaque classe :

Classe	Échantillon d'air UFC/m ³	Boîtes de sédimentation (diamètre 90 mm) UFC/4 heures*	Gélose de contact (diamètre 55 mm) UFC/plaque
A**	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

Figure 3: Classification des ZAC selon les limites de contaminations microbiologiques autorisées¹⁵

Les classes BPP au repos correspondent également aux numéros suivants (figure 3) de classification de la norme ISO 14644-1.

Classe	ISO
A	5
B	5
C	7
D	8

Figure 4 : Correspondance entre les Classes BPP et ISO¹⁵

Actuellement, les anticancéreux sont reconstitués dans une zone de classe A au sein d'un isolateur ou sous une hotte à flux laminaire verticale. Il est recommandé dans les BPP que :

- Les isolateurs soient positionnés dans un environnement immédiat en classe C ou D,
- Les hottes à flux d'air laminaire verticale soient positionnés dans un environnement immédiat de classe B ou C.

1.2.5 Protection du personnel

Le personnel travaillant dans une ZAC doit respecter des mesures de protection afin de garantir l'aseptise des préparations et garantir sa sécurité personnelle ^{16,17}.

Dans les BPP, le pharmacien est désigné comme responsable du respect de ces règles d'hygiène et de sécurité pour le personnel :

- Des formations pour le personnel doivent être garanties afin de respecter les règles d'hygiène et de sécurité.
- Les gants sont obligatoires pour éviter la contamination par contact direct entre les mains de l'opérateur et le produit.
- Le port de la charlotte, l'utilisation de sur-chaussures et d'une sur-blouse ou d'une tenue propre, dédiée et adaptée à la zone de préparation est obligatoire. L'utilisation de cache-barbe est, le cas échéant, recommandée.
- Les équipements de protection individuelle (EPI) sont adaptés et mis à disposition en nombre suffisant pour le personnel. Leur utilisation est décrite ainsi que leurs conditions de changements ou de retraits.
- Dans les zones de préparation et de stockage, il est interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des effets personnels. D'une façon générale, toute pratique non hygiénique est prohibée dans les zones de préparation et dans toute zone où les préparations pourraient être affectées.

Le lavage des mains se décompose en 7 étapes qui sont les suivantes : (Figure 5)

- Mouiller
- Savonner
- Frotter pendant 30 secondes minimum (voir schéma du lavage des mains)
- Nettoyer les ongles
- Rincer
- Sécher
- Fermer avec le papier

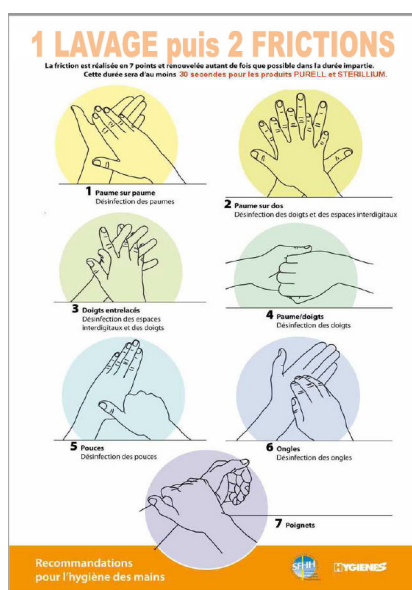


Figure 5 : Schéma du lavage des mains ¹⁸

1.2.6 Equipements pour la préparation des anticancéreux

La préparation des anticancéreux se fait principalement soit sous une hotte à flux d'air laminaire vertical (poste de sécurité microbiologique de type 2) ¹⁹ soit dans un isolateur (poste de sécurité microbiologique de type 3).

1.2.6.1 PSM de type 2 : hotte à flux d'air laminaire

Dans les PSM de type 2, un flux d'air laminaire unidirectionnel vertical stérile est soufflé en continu permettant la protection microbiologique de la préparation. Une vitre permet également la protection du manipulateur. L'air est filtré au travers d'un filtre à Haute Efficacité pour les Particules Aériennes (HEPA). Cet air est ensuite aspiré au niveau des veines de garde du plan de travail et envoyé vers l'extérieur à travers un filtre HEPA afin de protéger l'atmosphère extérieure. (Figure 6)

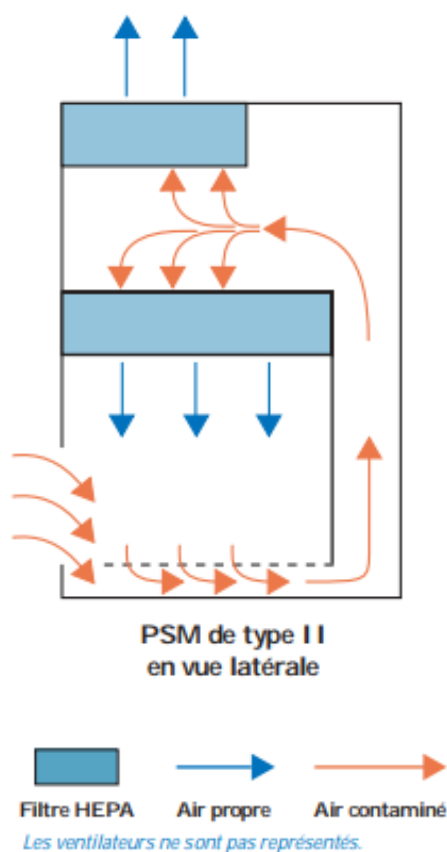


Figure 6 : Schéma d'une hotte à flux d'air laminaire¹⁹

1.2.6.2 PSM de type 3 : isolateur

L'isolateur est constitué d'un volume entièrement fermé, qui permet une protection du personnel et de l'environnement. L'air aspiré passe à travers un filtre HEPA qui permet de protéger la préparation, ensuite l'air est expulsé vers l'extérieur et passe de nouveau à travers un filtre HEPA. Cependant, il n'y a pas de protection du produit contre la contamination croisée, en raison de l'absence d'un flux d'air unidirectionnel dans l'enceinte. Les préparateurs ne sont pas en contact direct de la préparation, ils la manipulent grâce à des gants solidaires de l'isolateur. (Figure 7)

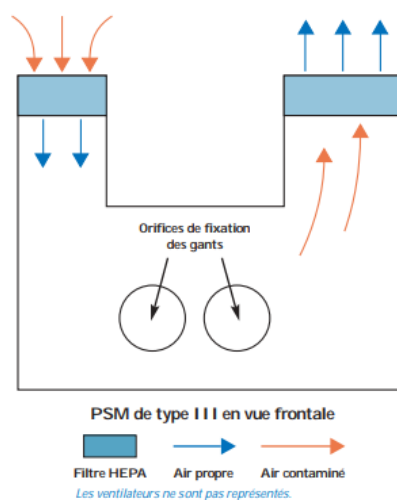


Figure 7: Schéma d'un PSM de type 3 ou isolateur¹⁹

1.2.7 Les médicaments préparés

Les flacons de PA sont stockés soit à température ambiante (15-25°) soit au réfrigérateur (2-8°). Leurs préparations peuvent être séparées selon la toxicité des produits, en effet, une enceinte spécifique peut être réservée aux anticorps monoclonaux ou bien aux médicaments non cytotoxiques, afin d'éviter les contaminations croisées. Par ailleurs, dans un souci d'économie, les flacons entamés peuvent être conservés à température ambiante, ou bien dans une enceinte réfrigérée en fonction de leur stabilité afin d'être réutilisés pour une prochaine préparation, il s'agit d'un reliquat. Les PA peuvent se présenter sous forme d'un lyophilisat nécessitant une étape de reconstitution.

1.2.8 Les différentes préparations réalisées

A travers l'activité d'une URCC, plusieurs types de préparations peuvent être réalisées :

- Dilution dans une poche de soluté,
- Injection dans une poche vide,
- Préparation conditionnée en seringue,
- Injection dans une pompe à perfusion élastomérique (diffuseur portable)

Ces préparations peuvent également être réalisées dans le cadre d'essais cliniques.

Remarque : un prolongateur peut être rajouté à la poche de perfusion (Figure 8). Il s'agit d'un dispositif permettant la sécurisation d'administration des chimiothérapies dans les services de soin. Le prolongateur est purgé avec du solvant et clampé avant l'ajout du PA dans la poche. Cela évite que l'IDE soit en contact avec la chimiothérapie au moment du branchement de la poche à un arbre pour l'administration. Cet arbre permet le rinçage du perfuseur après l'administration.

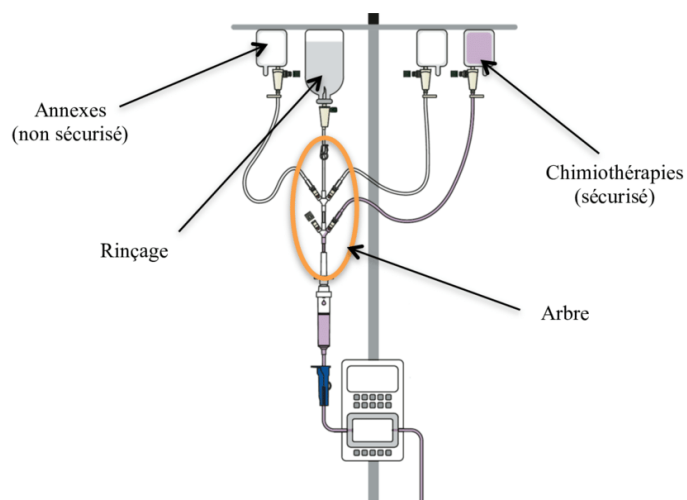


Figure 8 : Schéma d'un Prolongateur

1.3 Standardisation des doses ou « Dose Banding »

1.3.1 Définition du « Dose Banding »

Actuellement, les doses de chimiothérapie sont calculées fonction de la surface corporelle (SC) ou du poids du patient. Cette théorie décrit que plus la surface corporelle des patients est élevée, plus ils possèdent un volume de distribution et des capacités de métabolisation

importantes ²⁰. La formule pour calculer la surface corporelle est issue des travaux de Dubois & Dubois datant de 1916 et réalisée sur seulement neuf patients ²¹. Bien que cette formule ait été plusieurs fois controversée, elle est toujours d'actualité dans le monde médical ²². Ainsi, la détermination des doses d'anticancéreux, qui sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, est toujours reliée à la surface corporelle selon les travaux de Dubois & Dubois.

D'autre part, la SC ne prend pas en compte les variabilités inter-individuelles et intra-individuelles (variabilité pharmacodynamique) des patients. L'ajustement actuel des doses de cytotoxiques ne permet donc pas d'uniformiser les réponses thérapeutiques entre les patients.

L'instauration de doses fixes peut constituer une alternative, en suivant l'hypothèse qu'elles n'entraîneraient pas de variabilités supplémentaires par rapport aux doses calculées selon la surface corporelle.

Le Dose Banding (DB) qui est un nouveau concept introduit par Baker JP, Jones SE ²³ au Royaume-Uni vers la fin des années 90 reprend cette idée. Il souhaite proposer une dose fixe de cytotoxique par intervalles de SC corporelles définis. La dose fixe, ne devant pas s'éloigner de plus de 5% de la dose théorique calculée selon la surface corporelle ²⁴. Des « bandes » correspondant à des fourchettes de doses sont alors définies comme l'illustre la figure 9.

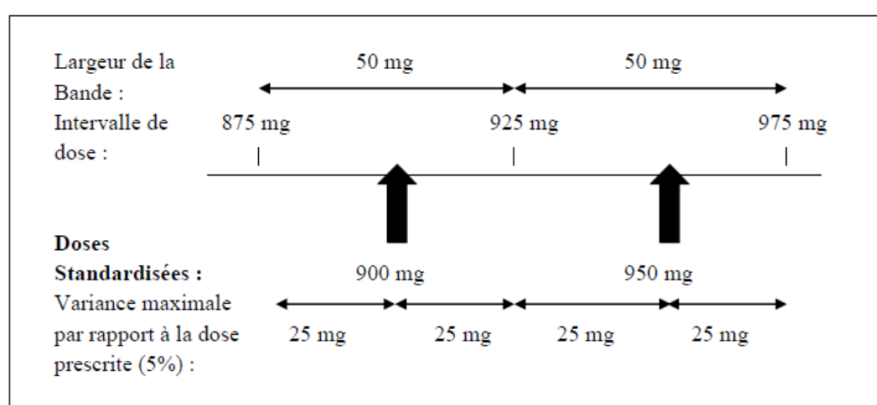


Figure 9 : Schéma d'élaboration de bandes correspondant aux doses standardisées selon Plumridge et al²⁴

Ainsi, selon la SC donnée par le médecin, une dose d'anticancéreux est calculée. Pour l'exemple, la surface corporelle est de 1,72m² le patient sous Endoxan 500mg/m² devrait donc recevoir une dose de 860mg. La dose calculée correspond à un intervalle de dose qui permet de définir une dose standard ne s'éloignant pas de plus de 5% de la dose initiale calculée (Figure 10). Dans cet exemple la dose de 860mg correspond à l'intervalle de dose 825mg-875mg, ce qui permet de définir la dose standard à 850mg ²⁵.

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

Figure 10 : Intervalle de dose pour le dose Banding ²⁵

1.3.2 Intérêt du « Dose Banding »

L'activité de reconstitution des chimiothérapies pour les hôpitaux de jour (HDJ), est influencée par l'arrivée des prescriptions médicales. Ce flux n'est pas constant au cours de la journée et présente des pics d'activités pouvant provoquer des surcharges de travail pour le personnel, ce qui augmente le risque d'erreurs médicamenteuses (Voir 1.4.3. Risques concernant les patients).

De plus, les pics d'activité engendrent un temps d'attente conséquent pour le patient traité en HDJ.

Le « Dose Banding » présente un réel intérêt afin d'anticiper la préparation des cytotoxiques et de soulager les services face à la surcharge de travail. Au Royaume Uni, plus de 80% des oncologues sont convaincus de son intérêt ²⁶.

Le DB présente ainsi les intérêts suivants :

- Lissage de l'activité de reconstitution des anticancéreux,
- Diminution du stress dans l'activité quotidienne des PPH,
- Diminution du risque d'erreurs dans l'activité quotidienne des PPH,
- Réduction du temps d'attente des patients en HDJ,
- Augmentation du nombre de patients traités par heure,
- Economie financière pour le service.

1.4 Limites des pratiques actuelles

Les pratiques de préparation manuelles des anticancéreux injectables au sein des URCC commencent à présenter certaines limites.

1.4.1 Augmentation de la prescription d'anticancéreux

Le nombre de nouvelles personnes atteintes d'un cancer sur une année est en constante augmentation. Il est passé de 219 000 à 433 000 nouveaux cas par an entre 1990 et 2023²⁷.

La mortalité liée aux cancers est quant à elle en diminution : -2.1% par an en moyenne chez l'homme et 0.6% chez la femme sur la période 2011-2021.

L'augmentation de l'incidence, la baisse de la mortalité, à laquelle s'ajoute un accroissement et un vieillissement de la population amène une augmentation de personnes atteinte d'un cancer en France (prévalence). Cette prévalence était de 3 millions de cas en 2008 contre 3.8 millions en 2017².

Ainsi le nombre de préparations d'anticancéreux injectables à produire continu de croître.

1.4.2 Réduction des délais de production

Dans une démarche d'amélioration continue de la prise en charge des malades, d'augmentation du turn-over des patients et afin de diminuer le temps d'attente du patient qui peut être une source de stress et d'anxiété^{28,29}, le délai de mise à disposition des préparations doit être optimal. La Société française de pharmacie oncologie (SFPO) recommande que le délai de mise à disposition des préparations ne dépasse pas 1h après le feu vert médical³⁰.

Les URCC doivent donc s'adapter à cette contrainte en tenant compte du surplus d'activité, et ce souvent sans ressources en personnel supplémentaire.

1.4.3 Risques existants

Le risque est défini comme la probabilité de survenue d'un préjudice en cas d'exposition à un danger³¹.

Le processus de préparation manuel de médicaments anticancéreux injectables est considéré comme à haut risque étant donné la dangerosité des médicaments et les

multiples acteurs intervenant dans son processus au sein de l'hôpital qui augmente la probabilité d'erreurs.

Malgré les précautions mises en place par les URCC, il peut persister un risque pour les PPH, ainsi qu'un risque pour les patients.

1.4.3.1 Risques concernant les préparateurs

Les risques pour le personnel peuvent être causés par la répétition des tâches (troubles musculo squelettiques), ou par la dangerosité du produit manipulé.

➤ Troubles musculo squelettiques (TMS)

Les troubles musculo squelettiques se définissent par des douleurs et une gêne fonctionnelle, qui sans mesures de préventions, peuvent entraîner sur le long terme une incapacité au travail et dans la vie quotidienne. Ils peuvent ainsi être reconnus comme maladie professionnelle par le code de la sécurité sociale.

Ces douleurs sont localisées au niveau des muscles, des tendons et des nerfs. Elles sont le résultat de plusieurs facteurs qui peuvent être cumulés comme la répétition de tâches manuelles, une mauvaise posture ou la manipulation d'objets avec une force trop intense. En France, les troubles musculosquelettiques (TMS) représentent la principale cause de maladies professionnelles reconnues, avec une augmentation annuelle d'environ 18 % des cas, au cours des dix dernières années. ³².

Les PPH participant à la reconstitution manuelle des anticancéreux injectables sont grandement exposés à ces risques. En effet, ils effectuent quotidiennement des tâches manuelles répétitives qui pour certaines demandent une intensité dans la force utilisée, et ce pour une longue durée d'activité. De plus, les mouvements de bras des PPH au sein d'isolateur ou de PSM de type 2 sont souvent limités. Une étude a été réalisée dans les unités de préparation de chimiothérapies, pour évaluer les TMS chez les PPH³³. Les participants étaient amenés à répondre à un questionnaire sous la forme d'une grille d'OSHA (Occupational Safety and Health Administration) qui évalue le risque de survenue de TMS. Sur les 13 PPH effectuant des préparations de cytotoxiques, 100% des participants avaient un risque de survenue de TMS.

Des mesures ont été prises comme la limitation du temps consécutif qu'un PPH passe à préparer les chimiothérapies, ou l'utilisation de système sans aiguille qui permettent de prélever un flacon avec moins de force (Ex : Spike).

Cependant, ces troubles continuent d'exister ⁵ et des solutions technologiques sont nécessaires pour réduire ces risques.

➤ **Risque d'exposition aux cytotoxiques pour le personnel**

Le processus de reconstitution des médicaments stériles est considéré comme à haut risque :

- De contamination microbiologique, pyrogène et particulaire
- De toxicité en cas de manipulation de produit nuisible pour la santé

Le risque de contamination du personnel par la manipulation des anticancéreux injectables est bien connu^{34, 35, 36, 37, 38}.

Des mesures ont été prises au sein des URCC afin de réduire ces risques. Cependant des traces de chimio-contaminations continuent d'être mesurés sur les gants des manipulateurs et dans les urines de des IDE, des PPH et des pharmaciens ³⁵.

En 2019, une méta-analyse de 39 études a confirmé chez les travailleurs de la santé, qu'il y avait une association significative entre l'exposition professionnelle aux chimiothérapies au cours d'une journée de travail normale et l'augmentation des aberrations chromosomiques et des dommages à l'ADN ³⁴.

Dans l'étude d'Ahmad A El-Ebiary ³⁶, les génomes de 18 pharmaciens et 20 infirmières ont été évalués et il a été reporté que le nombre de lymphocytes aberrants ainsi que le nombre d'aberrations chromosomiques était significativement augmenté par rapport à un groupe témoin, et ce, d'autant plus que la durée d'exposition professionnelle aux anticancéreux était importante.

Une autre étude ³⁷ menée dans trois centres différents aux Etats-Unis a analysé l'exposition aux anticancéreux de 68 PPH travaillant à la reconstitution manuelle de chimiothérapie. Ainsi, 60% des lingettes utilisées par les travailleurs étaient positives

pour au moins un des cinq médicaments reconstitués, et ce, malgré la mise en place de pratiques sécuritaires de travail. De plus, 3 des 68 échantillons d'urine étaient positifs.

Une étude Australienne datant de 2009³⁸, établie à partir des données de dix départements de pharmacies hospitalières rapporte une contamination de 78% des échantillons prélevés dans l'enceinte du poste de sécurité microbiologique. Avec également 89% de résultats positifs pour les échantillons au sol, et 67% sur les bancs de contrôle.

Ces études montrent que les mesures mises en place ces dernières années portent leurs limites. Il est ainsi nécessaire d'améliorer le processus de sécurité face à la possibilité d'exposition aux chimiothérapies par les travailleurs sur le long terme.

1.4.3.2 Risques concernant les patients

➤ Les erreurs liées aux multiples intervenants et à la charge de travail

La présence de multiples intervenants dans le processus de préparation de médicaments anticancéreux injectables accroît la possibilité d'une erreur entraînant des conséquences potentiellement graves pour le patient. Ces erreurs sont souvent le résultat d'un défaut de la règle des 5B (voir 2.2.2 La règle des 5B).

De plus, comme il a été mentionné précédemment, le délai d'attente pour la préparation des chimiothérapies doit être le plus court possible. La mise en place du processus étant dépendante du feu vert médical, l'activité pour les PPH n'est pas lisse au cours de la journée. Des pics d'activités sont recensés et c'est lors de ces derniers que le risque d'erreurs est le plus important.

Ainsi, dans une étude³⁹ portant sur 11 278 préparations, la période entre 10 à 11 heure est celle qui est apparue la plus propice aux erreurs humaines. Cette période correspond aux pauses et rotations des PPH et pharmaciens. Elle est donc plus propice à un relâchement de la concentration et correspond également au pic d'activité (8h-11h). Il y a donc une corrélation entre l'augmentation de la charge de travail et un risque accru d'erreurs pour le patient.

La possibilité d'une erreur pour le patient commence dès la prescription médicale. Une étude ⁴⁰ menée au sein des HCL portant sur des prescriptions de janvier 2012 à juin 2015 a révélé 446 interventions pharmaceutiques (IP) sur des prescriptions médicales, soit une tous les deux jours. 54% des IP sont dues à une erreur de dose, la deuxième cause étant le mode d'administration ou la durée du traitement.

➤ **Les erreurs propres aux étapes de la préparation des anticancéreux : erreurs humaines et manque de traçabilité**

Les erreurs concernent également la préparation des anticancéreux injectables par les PPH, aussi bien dans les étapes de pre-process, per-process et post process⁴¹. Ces sources d'erreurs sont particulièrement intéressantes pour cette étude, car elles sont propres au mode de production manuel et peuvent donc être potentiellement réduites avec l'arrivée de la robotisation.

Dans l'étude de J.Heloury ³³, analysant le processus de reconstitution de chimiothérapie sur 3 modes différents (manuel, semi-automatique ou robotisé), il a été décrit 87,7% d'erreurs par des causes humaines contre 12% pour des erreurs de matériels et méthodes. Pour ces erreurs, les principales causes sont la fatigue / le manque d'attention, le manque d'entraînement, ou le manque de temps.

Dans ces travaux, J.Heloury décrit également 4 modes de défaillances prioritaires recensés dans le processus manuel. Ces défaillances prioritaires sont les suivantes

- Pre process : Choix du mauvais médicament
- Per process : Oubli de contrôler un paramètre, mauvais contrôle
- Post process : Réattribuer une mauvaise préparation standard

Ces défaillances nécessitent une attention particulière et un renforcement des contrôles, afin d'éviter le risque d'accident comportant un haut risque pour le patient.

Une étude de 2001 ⁴² décrivait un taux de respectivement 0,45% d'erreurs et 0,19% d'erreurs majeures dans la préparation manuelle des anticancéreux injectables au sein d'une unité de reconstitution centralisée de cytotoxique (URCC) française. Les erreurs étaient principalement liées à l'étiquetage des médicaments (dose / flacon et concentration) et à la charge de travail.

Cette étude souligne de nouveau les problèmes liés aux pics d'activités dans la journée qui peuvent être source d'erreurs.

Elle met également en avant l'importance de la traçabilité et des contrôles.

Une seconde étude datant de 2020 ³⁹ portant sur 11 278 préparations vient souligner les mêmes dysfonctionnements. Le premier facteur de risque susceptible d'augmenter la probabilité d'erreur est un manque de traçabilité. Il s'agit d'un point récurrent qui nécessite une amélioration à l'avenir dans les URCC.

Les autres facteurs sont les suivants :

- La charge de travail quotidienne, la charge de travail de la veille et la charge de travail des sous-traitants,
- Les plages horaires de la préparation,
- La présence de sous-effectif,
- Des incidents pouvant affecter le flux de travail,
- L'expérience individuelle des PPH,
- L'aménagement des salles blanches,
- La reconstitution de médicaments ou les fabrications complexes.

Les 4 premiers points sont directement en lien avec la surcharge de travail.

Le 4^{ème} point est un facteur humain. Ainsi, certains binômes de PPH ont été décrites comme significativement plus à risque d'effectuer des erreurs. De plus, les personnes ayant plus de 10 d'expériences ont plus de chance de commettre des erreurs. Cela peut être expliqué par une banalisation des tâches lors de la manipulation de médicaments qui sont pourtant à haut risque pour le patient.

Concernant la conformation de la salle : il apparaît que travailler dans deux pièces plutôt qu'une est une variable « protectrice ». En effet, il semble que dans une seule pièce, les préparateurs souffrent d'espace réduit et d'un environnement plus bruyant, ce qui peut avoir un impact sur leurs performances.

Afin de limiter les risques pour le patient, les bonnes pratiques de préparation notamment la ligne directrice 1 « préparation de médicaments stériles » et la ligne directrice 2 «

préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement » encadrent le processus de reconstitution des cytotoxiques.

Néanmoins, la littérature récente témoigne de la persistance de ces risques :

Dans une étude datant de 2019 ⁴³, des exercices de simulation ont été fait dans une URCC pour étudier les réactions du personnel face à des erreurs pouvant arriver dans le quotidien des PPH.

Les erreurs simulées pouvaient être :

- « Le formulaire de distribution ne correspond pas à la fiche de préparation et à l'étiquette du produit final »
- « Un dispositif d'échantillonnage incompatible pour busulfan »
- « Une date d'expiration du melphalan dépassée sur la fiche de préparation ».

Le taux de bonne réponse, face à ces erreurs était seulement de 58% et dans 5 des 14 situations le taux de bonne réponse était inférieur à 50%. Ce taux était également très dépendant de l'opérateur allant de 36% à 86% selon la personne manipulant. Cela montre que face à des situations inattendues, il persiste un risque d'erreurs humaines important.

Ainsi, le risque d'erreurs entraînant des conséquences pour le patient lors de la préparation manuelle des anticancéreux injectables, est très dépendant de l'activité humaine. Bien que des mesures pour encadrer les pratiques sont mises en place et améliorées au fil du temps, il persiste un manque de traçabilité et des erreurs humaines difficilement évitables.

1.5 Evolution du mode de production au sein d'une URCC

Dans la partie précédente, il a été décrit que l'augmentation de la prescription d'anticancéreux, l'objectif de la réduction des délais de productions, et les risques pour le personnel et le patient, constituent des limites à la reconstitution manuelle des anticancéreux injectables.

Pour faire face à ces phénomènes, de nouveaux modes de production ont été élaborés grâce à l'innovation technologique. Ainsi, des semi-automates puis des robots ont vu le jour afin d'apporter les solutions aux points précédents.

1.5.1 Les semi-automates

Les semi-automates ont été inventés dans un premier temps pour réduire les efforts des préparateurs et leurs permettre un gain de temps. Il existe principalement des pompes péristaltiques.

Ces semi-automates fonctionnent grâce à un moteur électrique qui va effectuer le prélèvement. Il existe des appareils composés d'une seule seringue, et d'autres composés de plusieurs seringues fonctionnant simultanément. Elles permettent un gain de temps pour les préparateurs, une meilleure reproductibilité et une précision accrue lors des prélèvements. Elles réduisent également les troubles musculo-squelettique grâce à l'effort humain qui est remplacé par le moteur ⁴⁴.

Les pompes les plus utilisées à ce jour sont par exemple : Diana ACS® (Icumed) (Figure 11), Gri-fill 3.0® (Grifols) (Figure 12) ou Repeater® (Baxa) (Figure 13). Il s'agit de semi-automates qui vont, à partir d'un flacon ou d'une poche, pouvoir reconstituer directement une poche de chimiothérapie, une seringue ou un diffuseur portable. Ils sont positionnés dans une enceinte de classe A et fonctionnent grâce aux instructions données par les préparateurs.



Figure 11 : Diana ACS® (Icumed) ⁴⁵



Figure 12 : Gri-fill 3.0® (Grifols) ⁴⁶



Figure 13 : Repeater® (Baxa) ⁴⁷

1.5.2 Les robots de production

Grâce à l'amélioration des nouvelles technologies, les premiers robots de préparation des anticancéreux injectables sont arrivés sur le marché européen il y a une dizaine d'années. Ils ont pour but de résoudre les limites présentes dans les URCC aujourd'hui, que nous avons décrit dans la partie précédente.

A la différence des semi-automates, les robots ont pour vocation de travailler de façon plus autonome. Leur objectif est de pouvoir produire une préparation avec comme seule indication la fiche de fabrication envoyée par système informatique.

1.5.3 Intérêt d'une étude comparative des automates

Chaque robot présente des caractéristiques différentes selon les technologies et l'expérience utilisateur apportée par le fabricant. L'implantation d'un robot nécessite parfois de repenser le mode de production habituel. Ce changement est conséquent et il est important d'anticiper au maximum les démarches avant l'acquisition d'un robot.

Le cahier des charges du robot et de son environnement doit être le plus précis possible afin de répondre aux limites du mode de production précédent tout en n'engendrant pas de nouvelles contraintes. Toutes les URCC ne font pas la même taille et n'ont pas le même environnement de travail, ainsi chacune aura son propre cahier des charges avec une solution qui lui est dédiée. De plus, l'investissement financier ne sera pas le même selon le type de robot choisit.

Une étude préalable pour sélectionner le robot adéquat est donc indispensable. Cette thèse a pour objectif de faire un état de l'art et une comparaison des différents robots de préparations des anticancéreux injectables présents sur le marché européen, afin d'aider les décideurs dans le choix du meilleur investissement.

2 Comparaison des différents robots pour la préparation des anticancéreux injectables sur le marché européen

2.1 Méthodologie

2.1.1 Collecte des données

Afin d'effectuer l'étude comparative sur les robots de préparation des anticancéreux injectables, trois modalités de recherche ont été adoptées :

- 1) Une revue de la littérature portant sur l'utilisation des robots dans la préparation des anticancéreux injectables.
- 2) Des visites sur le site hospitalier ou directement chez le fabricant pour collecter les données d'intérêts et voir le robot en fonctionnement.
- 3) Une analyse approfondie de l'ensemble de la documentation fournie par les fabricants pour les robots identifiés.

2.1.2 Revue de littérature

La revue de littérature s'appuie sur les articles présents dans la revue systématique réalisée par Batson et son équipe⁴⁸ en 2017. Elle a ensuite été complétée par des recherches dans les bases de données PubMed, Google Scholar, et De Gruyter. Pour l'article la revue de littérature s'est terminée en 2022, tandis que pour la thèse, la revue de littérature s'est prolongée jusqu'en 2024. L'équation de littérature utilisée dans les bases de données précédemment citées est la suivante :

((ROBOT* OR Robotic OR AUTOMAT* OR Automation OR Automated)

AND (Antineoplastic OR Anticancer OR Intravenous OR Aseptic OR Sterile OR Cytotoxic OR Injectable OR Chemotherapy OR Monoclonal antibody OR Oncology OR I.V. OR Intravenous) NOT (Surgical OR Surgery))

Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour être incluses dans l'étude, les recherches devaient répondre aux critères suivants :

- Être publiées en anglais, espagnol ou français ;
- Être évaluées par des pairs ;
- Impliquer des robots de préparation de chimiothérapies injectables actuellement disponibles dans les pays européens.

Les dispositifs semi-automatiques tels que les seringues automatiques, les pompes péristaltiques ont été exclus du périmètre de l'étude.

Une revue des listes de références de tous les articles sélectionnés a également été réalisée pour identifier d'éventuelles études supplémentaires pertinentes.

A la suite de ce processus, sept modèles de robots ont été identifiés et étudiés (voir la liste dans le tableau 1).

Les modèles **Cytocare®** (Health Robotics) ^{49, 50, 51} et **I.V. Station®** (Omnicell) ^{52, 53, 54} n'ont pas été retenus, car les versions utilisées ne sont actuellement plus commercialisées.

2.1.3 Visites effectuées

Afin de comprendre comment fonctionnent ces machines, des démonstrations du fonctionnement des robots dans des conditions hospitalières réelles et des discussions avec les utilisateurs ont été planifiées. Elles se sont déroulées sous forme de visites sur site, visioconférence et/ou une visite du fabricant entre 2019 et 2020 (Tableau 1).

Nom du robot	Vendeur	Echange avec le fabricant	Visite physique sur site hospitalier/chez le fabricant
Intelligent Compounding System (ICS®)	Pharmed® (fabricant Steriline®)	Oui	Fabquant à Milan – Italie
Apoteca Chemo®	Loccioni HumanCare®	Oui	Institut Gustave Roussy à Villejuif - France
Kiro Oncology®	Kiro Grifols®	Oui	Hôpital Cochin à Paris, France
RIVA Onco®	ARxIUM®	Oui	Non
Pharmahelp®	Fresenius Kabi®	Oui	Oncopôle à Toulouse France
Equashield Pro®	Equashield®	Oui	Non
Pharmoduct®	Dedalus®	Oui	Non

Tableau 1: Liste des robots identifiés, échanges et visites effectuées.

2.1.4 Documentation technique

Les données recueillies lors des visites sur site et des échanges avec les fabricants ont été collectées entre le mois de juillet 2019 et de janvier 2022. Tous les documents techniques et descriptifs fournis par les fabricants, portant sur les robots commercialisés sur le marché européen et identifiés à travers l'analyse de la littérature, ont été étudiés et analysés.

L'ensemble de ces données a été validé par les fabricants respectifs.

2.1.5 Extraction et analyse des données

Après avoir collecté les documents des fabricants, les données issues des visites et les informations provenant de la littérature scientifique, celles-ci ont été réparties dans les catégories suivantes :

(a) Nombre de robots installés en Europe

Les robots non disponibles sur le marché européen durant la période 2019-2022 ont été exclus.

(b) Caractéristiques techniques générales

- **Caractéristiques liées à l'installation** : dimensions, masse à vide, surface de charge au sol.
- **Caractéristiques liées à l'usage quotidien** : niveau sonore, mode de fonctionnement (continu ou discontinu).
- **Caractéristiques liées aux bonnes pratiques de préparation** : pourcentage d'air recirculé dans le système, débit d'extraction d'air, type de connexion de sortie d'air, type de connexion d'eau.

(c) Types de chimiothérapies injectables produites et matériaux compatibles

Emballage des chimiothérapies (poches, seringues, pompes élastomériques) ; Type de flacon ; Consommables spécifiques ; tubulure connectée à la poche de perfusion (prérempli avec une solution saline ou glucosée de la poche) ; Précision de l'échantillonnage.

(d) Données de productivité (en comparaison à la production non robotisée)

Nombre de préparation reconstituées par heures ; Durées des phases pré-, per et post-processus :

- Pré-processus : actions réalisées avant la préparation,
- Per-processus : reconstitution, dilution, transfert au conteneur final.

- Post-processus : contrôles finaux incluant l'étiquetage.

(e) Méthodes de contrôle des préparations

Précision et analyse des méthodes utilisées : gravimétrie, analyse chimique, codes-barres, étiquettes RFID, logiciels de reconnaissance d'images.

(f) Tâches manuelles résiduelles : Type et nombre de tâches restantes.

Identification des tâches pouvant être réalisées en parallèle des phases de production (per-process).

(g) Gestion des risques chimiques et microbiologiques : Analyse des données chimiques et microbiologiques recueillies : Sur les poches, à l'intérieur de l'enceinte du robot ainsi que chez les préparateurs intervenant aux phases de pré- et post-process.

(h) Nettoyage : Méthode, produits utilisés et durée.

(i) Logiciel et interface : Compatibilité des logiciels avec les systèmes actuels.

(j) Mise en œuvre : Temps et allocation de personnel nécessaire pour l'installation et la qualification.

.

2.2 Robots étudiés

2.2.1 Intelligent Compounding System (ICS®) (Steriline®)

Le robot **ICS®** (Figure 14) commercialisé par PHARMED® est fabriqué par Steriline SRL à Milan. Sa première installation s'est réalisée en 2020 à l'Institut de cancer de Montpellier. Il s'agit ainsi d'un robot composé de 3 modules : le premier pour le chargement / déchargement (CLU), le second pour la stérilisation du matériel et la production avec notamment deux bras robotisés (ACU) et le troisième pour le transfert du matériel entre les deux modules (TC). L'ACU fonctionne comme un isolateur avec un sas de décontamination au peroxyde d'hydrogène. Il fonctionne par cycle : tout le matériel est chargé sur le TC puis déposé dans le sas. Après la décontamination des produits, le robot effectue les reconstitutions des préparations en toute autonomie et enfin tout le matériel est ensuite déchargé.



CLU : module de chargement, déchargement, étiquetage



TC : Chariots de transfert (chargés de racks)



ACU: Module de production robotisée des chimiothérapies

*Figure 14: Illustration du robot **ICS®** (Steriline®)*

2.2.2 Apoteca Chemo® (Loccioni HumanCare®)

Le modèle **Apoteca Chemo®** (Figure 15) est commercialisé par Loccioni HumanCare (Ancona, Italy). Ce robot est composé d'un bloc constitué de 3 parties : une zone de chargement / déchargement où circule un flux d'air laminaire vertical. Derrière cette zone se situe un carrousel pour stocker le matériel et de l'autre côté se situe la zone de production qui est une enceinte fermée avec un bras robotisé. Ce modèle ne fonctionne pas par cycle mais en production continue, c'est-à-dire que le matériel peut être chargé ou déchargé en parallèle de la reconstitution d'une autre préparation par le robot.

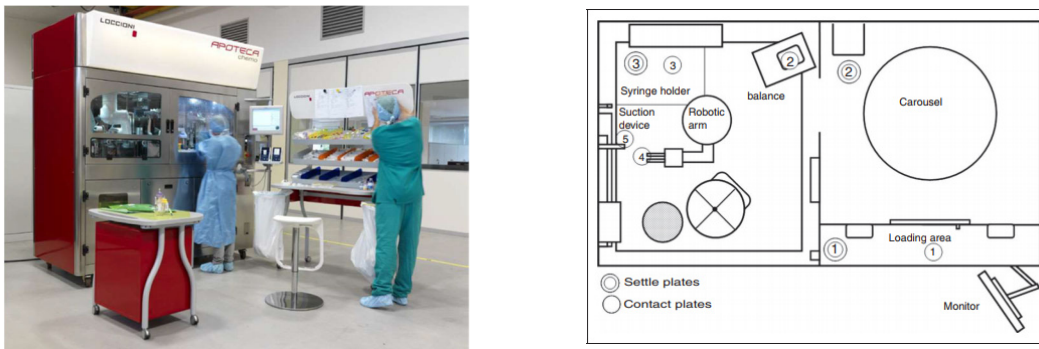


Figure 15 : Illustration du robot **Apoteca Chemo®** (Loccioni HumanCare®)

2.2.3 Kiro Oncology® (Kiro Grifols®)

Le robot **Kiro Oncology®** (Figure 16) est commercialisé par Kiro Grifols (Arrasate, Spain). Deux versions existent pour celui-ci : le poste de sécurité microbiologique (PSM) de type II ou l'isolateur. Dans notre étude nous analyserons la version PSM. Ce robot compact se présente sous forme d'une hotte à flux laminaire qui se ferme lors du cycle de production. Il est constitué de deux bras robotisés, qui fonctionnent de manière simultanée. Le matériel est changé dans le robot, puis il se ferme pour réalisation de la campagne de préparation.



Figure 16: Illustration du robot **Kiro Oncology®** (Kiro Grifols®)

2.2.4 RIVA Onco® (ARxIUM®)

Le robot **RIVA Onco®** (Figure 17) est commercialisé par ARxIUM®. Il s'agit du robot le plus volumineux parmi les 7, car il comporte un vestibule dans lequel s'effectuent les tâches de chargement, ainsi qu'une section pour l'impression automatique des étiquettes et le déchargement automatisé des préparations. Ce robot fonctionne en production continue.



*Figure 17 : Illustration du robot **RIVA Onco®** (ARxIUM®)*

2.2.5 Equashield Pro® (Equashield®).

Le robot **Equashield Pro®** (Figure 18) est commercialisé par l'entreprise Equashield®. Il possède 8 stations de travail pouvant fonctionner de manière simultanée et 8 shakers. Il fonctionne en production continue. Il s'agit du seul robot qui possède la technologie de transfert de médicament en système fermé (CSTD). Tous les flacons sont pré-attachés à des adaptateurs CSTD identiques pour aider à la récupération des flacons par la tête robotisée.



*Figure 18 : Illustration du robot **Equashield Pro®** (Equashield®).*

2.2.6 Pharmahelp® (Fresenius Kabi®).

L'automate **Pharmahelp®** (Figure 19) est commercialisé par Fresenius Kabi®. Ce module vient s'intégrer dans une hotte à flux laminaire, ou bien un isolateur. Nous nous intéresserons à la version sous hotte à flux d'air laminaire. Il fonctionne par cycle.



Figure 19 : Illustration de l'automate **Pharmahelp®** (Fresenius Kabi®).

2.2.7 Pharmoduct® (Dedalus®)

Le robot **Pharmoduct®** (Figure 20) est commercialisé par Dedalus®. Il fonctionne en deux étapes : Tout d'abord, le remplissage d'une poche mère à l'aide des produits nécessaires. Ensuite, le transfert du contenu de la poche mère dans les préparations finales. Son fonctionnement est donc par cycle.



Figure 20: Illustration du robot **Pharmoduct®** (Dedalus®)

2.3 Article

Ce travail a fait l'objet d'une publication scientifique dans le Journal of Oncology Pharmacy Practice paru en octobre 2023. L'article est présenté ci-dessous.

Comparing different robots available in the European market for the preparation of injectable chemotherapy and recommendations to users

J Oncol Pharm Practice
2023, Vol. 29(7) 1599–1612
© The Author(s) 2022
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/10781552221143786
journals.sagepub.com/home/opp



Ariane Cerutti¹, Thomas Ledoux¹, Nicolas Vantard¹,
Marie-Anne Cerfon¹, Reine Kimbidima¹, Virginie Larbre^{1,2},
Chloe Herledan^{1,2}, Claire Lattard¹, Amandine Baudouin¹,
Anne Gaele Caffin¹, V rane Schwartz¹, Florence Ranchon^{1,2} 
and Catherine Rioufol^{1,2}

Abstract

Introduction: Recent advances in technology have made it possible to develop robots for preparing injectable anticancer drugs. This study aims to compare characteristics between robots available in the European market in 2022 and to help future pharmacy users in their choices.

Methods: Three sources of data were used: (1) a review of published articles in the MEDLINE database from November 2017 to end of June 2021 on chemotherapy-compounding robots used in hospital; (2) all manufacturers' documentation, and (3) demonstrations of robot operations in real hospital conditions and discussions with users and manufacturers. Robot characteristics included number of robots installed, general technical characteristics, type of injectable chemotherapy produced and compatible materials, productivity data, preparation control methods, residual manual tasks, chemical and microbiological risk management, cleaning method, software, and implementation time.

Results: Seven robots commercialized were studied. Several technical characteristics have to be taken into account in selecting the robot whose match the specific needs of a particular hospital, and which often require rethinking the current production workflow as well as the organization of the pharmacy unit. In addition to increasing productivity, the robots improve the quality of production thanks to better traceability, reproducibility, and precision of sampling. They also improve user protection against chemical risk, musculoskeletal disorders, and needle wounds. Nevertheless, when robotization is being planned, there are still numerous residual manual tasks to keep in mind.

Conclusion: Robotization of the production of injectable anticancer drugs is booming within anticancer chemotherapy preparation pharmacy units. Feedback from this experience needs to be further shared with the pharmacy community regarding this significant investment.

Keywords

Robot, antineoplastic drugs, pharmacy, automation

Date received: 20 May 2022; revised: 16 September 2022; accepted: 21 November 2022

Introduction

With the increasing incidence of cancer worldwide,¹ the production of injectable anticancer preparations by hospital pharmacists is also increasing year by year.^{2–4} The centralized production process in clean rooms is still usually performed manually by an operator (usually a pharmacy technician) using vertical laminar airflow hoods or isolators.^{2,5} Several controls (notably a double-check by

¹Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Sud, Unit  de Pharmacie Clinique Oncologique, Pierre-B n te, France

²Universit  Lyon 1- EA 3738, CICLY Centre pour l'Innovation en Canc rologie de Lyon, Lyon, Oullins cedex F-69921, France

Corresponding author:

Florence Ranchon, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Sud, Unit  de Pharmacie Clinique Oncologique, Pierre-B n te, France.
Email: florence.ranchon@chu-lyon.fr

another operator) are included in this high-risk process to limit preparation errors of cytotoxic drugs with narrow therapeutic margins, to ensure the quality of the injectable preparations,⁶ and to avoid potentially dramatic clinical consequences for cancer patients.⁷ Also, more-sensitive error detection techniques, such as gravimetric or analytical preparation controls, are increasingly used. However the risk of error with manual preparation remains unacceptably high.^{8,9} Although enabling timely drug delivery to patients and reducing outpatient waiting time, increased workload and activity peaks have been reported to contribute to medication error.² Moreover, manual preparation of injectable anticancer drugs is also associated with exposure of healthcare workers to dangerous drugs. Traces of antineoplastic have been detected on the outer surface of drug vials¹⁰ and in healthcare workers' blood¹¹ and urine samples,¹² despite the use of personal protective equipment and safety cabinets for manual chemotherapy compounding. In addition, pharmaceutical staff are exposed to needle injury and musculoskeletal disorders due to the nature of the process and the postures required by manual preparation, especially in large hospital production units.^{13,14}

Advances in technology have made it possible to develop robotic solutions for preparing injectable anticancer drugs, which improved continuously since the first prototypes in 1989.¹⁵ Robots are commonly used in a clean room to for injectable anticancer preparations. Human intervention is still required, mainly for loading, unloading, labeling, and computerized control. Robots are able to do complex programmed repetitive tasks by mimicking human activity.¹⁶ Preparation error, environmental contamination, musculoskeletal disorder, and healthcare worker exposure can be expected to decrease.^{5,13} However, there are constraints to be taken into account before installing a robot: matching robot characteristics to production needs, rethinking the usual production workflow, interfacing with the hospital software, and supporting the significant financial investment. To succeed in the transition to robotization and achieve acceptability by the pharmaceutical team, it is important to carry out a preliminary study to identify the robot that would best meet the specific needs. The present study aims to compare characteristics between robots available in the European market in 2022 and to help future users in their choices.

Methods

Data collection

Data were collected from the following three sources:

1. The 2017 systematic review of chemotherapy-compounding robots used in a hospital pharmacy by Batson et al.¹³ was updated with additional research carried out from November 2017 to end of June 2021 in the MEDLINE database, using the mesh terms: "robotics" and "antineoplastics agents". To be eligible for inclusion, studies had to be published in English, Spanish, or French, be peer-reviewed, and involve injectable anticancer preparation robots currently available in the European countries. Automatic syringes, peristaltic pumps (programming automatic vial filling or supplementation of prefilled vials with a drug solution¹⁷), and intravenous workflow management technology are not in the scope of this study. A review of the reference lists of all selected articles was performed to identify any additional relevant studies.
2. All manufacturers' documentation concerning the robots available in the European market identified in the literature review was consulted.
3. Demonstrations of robot operations in real hospital conditions and discussions with users were planned, by on-site visit, videoconference, and/or a visit by the manufacturer.

Data relative to on-site visits and exchanges with manufacturers were collected between July 2019 and January 2022. All the data concerning the robots were validated by the respective manufacturers.

Data extraction and analysis

After screening of full-text eligible articles, manufacturers' documents and data collected during on-site visits, the following criteria were considered:

- (a) number of robots installed in Europe in 2021 (robots not available in the European market were excluded);
- (b) *general technical characteristics*: dimensions, unladen mass, floor load area, decibel count, operating mode (continuous or discontinuous), percentage of air recirculated in the system, air extraction flow rate and type of air outlet connection, and type of water connection;
- (c) *type of injectable chemotherapy produced and compatible materials*: packaging of chemotherapy (bag, syringe, and elastomeric pump), type of drug vial, captive consumables, connection between infusion bag and tube (prefilled with saline or glucose), and accuracy of sampling;
- (d) *productivity data*: number of preparations produced per hour; pre-, per-, and post-process time (pre-process includes all actions performed before compounding; per-process corresponds to the act of compounding (reconstitution, dilution, and transfer to final container); post-process includes all actions performed after compounding as final control);
- (e) *preparation control methods*: gravimetric, analytic, barcode, radiofrequency identification (RFID) tags, and image recognition software;

- (f) *residual manual tasks*: type, number;
- (g) *chemical and microbiological risk management*: preventive systems;
- (h) *cleaning*: method, duration;
- (i) software and interface; and
- (j) *implementation*: time for installation and qualification.

The data were then extracted into an Excel[®] spreadsheet for analysis.

Results

Review results

Batson et al. identified 15 publications on robots for the preparation of injectable chemotherapy, including 12 full-text articles: 8 on Apoteca Chemo[®]^{18–25} and 4 on Cytocare[®].¹³ The additional literature search for the period after 2017 retrieved 65 publications, including 19 on anticancer preparation robots (Figure 1). Those concerning the Cytocare[®] robot (Health Robotics) and I.V. Station[®] (Omniceil) were not selected because the versions reported are no longer marketed in Europe. As previously reported by Batson et al.,¹³ Apoteca Chemo[®] was the most comprehensively studied robot with 13 publications^{3,18–29} (5 additional publications since 2017). For four robots (Intelligent Compounding System ICS[®], Riva[®], Equashield Pro[®] and Pharmoduct[®]), no publications were available.

Finally, seven robots were selected: Apoteca Chemo[®], ICS[®], Equashield Pro[®], Kiro Oncology[®], PharmaHelp[®], Pharmoduct[®], and Riva[®]. The sources of information are summarized in Table 1; data which appears to be unreferenced came from manufacturers' documentation, expanded by data collected during visits and face-to-face exchanges, telephone conversations, or e-mail correspondence with the manufacturers or users.

Inventory of worldwide use of robots in 2021

Robots available worldwide in 2021 were inventoried from manufacturers' data. Apoteca Chemo[®] was the most widely used robot in Europe with 56 robots in use. Italy was the most well-equipped European country, with 29 hospitals in which intravenous cancer drug preparation was almost totally automated using the Apoteca Chemo[®] robot.²³ Riva[®] was widely implemented in North America with more than 50 robots dedicated to the preparation of noncytotoxic drugs, and was also installed in 3 hospitals in Europe. Kiro Oncology[®] was found more frequently in Europe (17 robots) than in the USA (5 robots). PharmaHelp[®] was the first robot to be installed in France, in 2009, with a total number of 11 in Europe. Three other robots were also installed in Europe: Pharmoduct[®] (5), Equashield Pro[®] (2), and ICS[®] (1).

General technical characteristics

The dimensions and unladen mass of robots vary (Table 2). In the present study, weight ranged from 500 kg for PharmaHelp[®] to 3000 kg for Riva[®]. All the robots functioned as vertical laminar airflow hoods except for ICS[®] and PharmaHelp[®]. As the loading and unloading area is independent of the ICS[®] robot, the room must be large enough to accommodate both modules. Two PharmaHelp[®] models are available that are operating either as isolator or as laminar airflow. Kiro oncology[®] is currently developing an integrated robot in an isolator. ICS[®] is the first robot with a system comparable to a fully integrated isolator.

All of the robots include ISO class 5 cleanliness that is mandatory for sterile injectable preparation. To maintain this inner cleanliness level, the surrounding environment should be at least ISO class 7. Apoteca Chemo[®] and Riva[®] robots comprise one robotic arm while Kiro Oncology[®] and ICS[®] robots comprise two that performs separate tasks simultaneously. PharmaHelp[®], Pharmoduct[®], and Equashield Pro[®] do not use any robotic arm. All the manufacturers specified that operating noise level does not exceed 70 dB (range: 63–70 Db). Operating mode varied: some robots worked continuously (i.e. continuous loading and unloading of materials) while others operated by cycle (Table 2). None included a refrigerated chamber for temporary storage of drug vials or finished preparations requiring a temperature of 2–8°C. Apoteca Chemo[®] was the only robot to require a connection to a chilled water distribution system (0–12°C) to guarantee a temperature in the preparation area identical to that in the room (<25°C). For air treatment, recycling rate ranged from 0% to 70% (Table 2).

Purchase price ranged from €250,000 to more than €1,000,000 in 2021. However, comparison is made difficult by the range of special commercial offers. In addition, the cost of maintenance should be taken into account. Only one study reported a comparative economic analysis of an automated (Apoteca Chemo[®]) versus a manual process. Mean unit cost was lower for automated preparation (\$4.93 vs. \$7.22) which highlights cost savings on labor and disposables (i.e. single-use products). A breakeven point was reported at a volume of 34,000 preparations per year, beyond which the automated preparation became economically advantageous in terms of disposables and labor.²⁰

Type of anticancer preparations produced

Except for PharmaHelp[®] and Riva[®], which do not allow preparation of elastomeric pumps (Table 3), the robots produced most types of anticancer preparations (bags, syringes, and elastomeric pumps). Except for PharmaHelp[®], they also performed both powder and lyophilisate reconstitution.

All were compatible with partly used drug vial management. None of the seven robots were able to handle drug or solvent ampules.

Connecting a priming tube, prefilled with saline or glucose, to the chemotherapy infusion bag was the most widely used method for limiting nurse contamination during administration. Except for Riva[®], all robots allowed handling a bag attached to the priming tube, provided it had been previously mounted manually. Riva[®] is compatible with a secure Luer lock that is connected to a Luer lock infusor in the care unit. The priming tube could be installed directly to the loading area in four robots

(Apoteca Chemo[®], Equashield Pro[®], Kiro Oncology[®], and Riva[®]). In three other robots (ICS[®], PharmaHelp[®], and Pharmoduct[®]), it must be installed under an auxiliary hood or isolator. All robots required captive consumables in varying amounts (Table 3).

Robots may differ in the types of compatible drug vials due to their size or their collar size (Table 3). With the Apoteca Chemo[®] robot, Iwamoto et al.¹⁹ and Palma and Bufarini^{23,24} reported using 56 and 160 different vials of 34 and 56 anticancer drugs, respectively. In the robots of the present study, a new drug could be added without the intervention of the manufacturer in the hospital. Deljehier

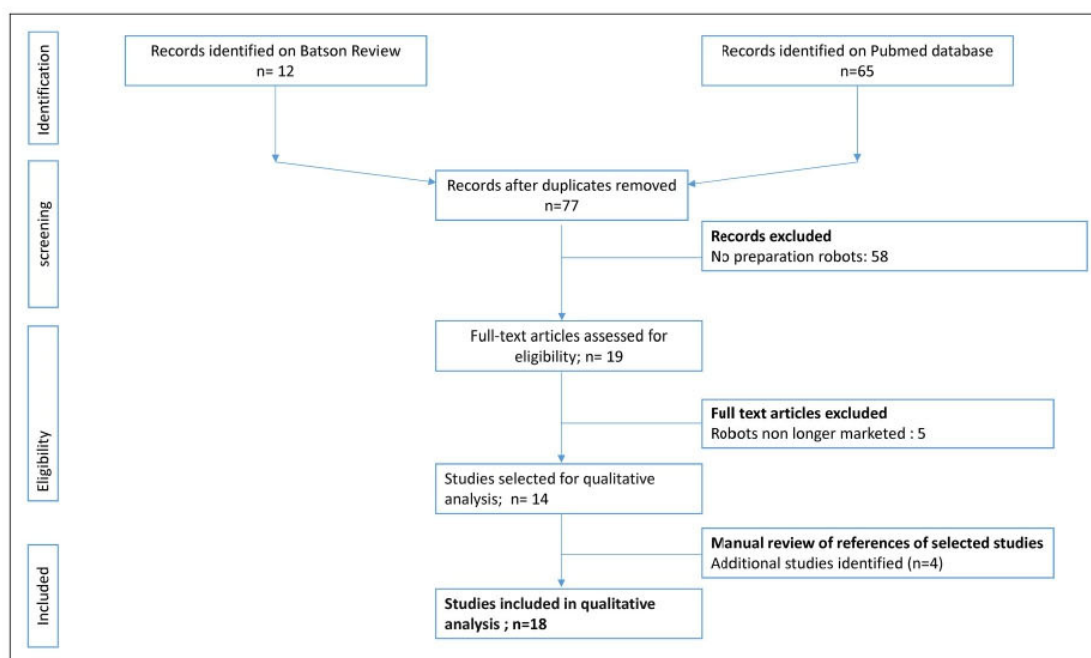


Figure 1. Flowchart.

Table 1. List of sources of information used for comparative analysis of robots.

Robot	Manufacturer	Scientific publications	Manufacturer documents and exchanges with manufacturers: face to face, phone, or mail	Real demonstration of robot operation
Intelligent Compounding System ICS [®]	Steriline [®]	0	Yes	Yes
Apoteca Chemo [®]	Loccioni HumanCare [®]	5 ^{3,26-29} +8 ¹⁸⁻²⁵ in Batson et al. ¹³	Yes	Yes
Kiro Oncology [®]	Kiro Grifols [®]	3 ^{4,16,30}	Yes	Yes
Riva [®]	ARxIUM [®]	0	Yes	Yes
PharmaHelp [®]	Fresenius Kabi [®]	2 ^{31,32}	Yes	Yes
Equashield Pro [®]	Equashield [®]	0	Yes	No
Pharmoduct [®]	Dedalus [®]	0	Yes	No

Table 2. General technical characteristics of robots.

Technical characteristics	Kiro Oncology®	Apoteca Chemo®	ICS®	PharmaHelp®	Riva®	Pharmoduct®	Equashield Pro®
Price (M€) (Manufacturer data 2020)	500–750	300–500	Not detailed	250–500	> 1000	350–450	500–750
Dimensions (Length*Height*Depth) mm	2100*2235*1133	2151*2432*1582	1660*2750*1600	2000*850*2350	1500*2300*3000	1740*2260*780	2245*2289*1370
Volume of the robot (m ³)	5.32	8.28	2.16	<4	10.35	3.07	6.8
Minimum recommended surface for the robot (m ²)	7.5	10–15	Not detailed	6.4	17.2	6.25	Not detailed
Unladen mass (kg)	1200	1630	1880	<500	3000	665	1200
Floor load area (kg/m ²)	200	<500	258	250	<300	200	550
Vertical laminar airflow (hoods/isolator)	Hood	Hood	Isolator	Isolator and hood	Hood	Hood	Hood
Number of decibels (Db)	63	<70	61	<65	64–68	66.7 inside 38.5 outside	<65
Operating mode	Cycle	Continuous	Cycle	Cycle (two to three cycles at the same time)	Continuous	Cycle	Continuous
Percentage of recirculated air	0 or 30	70	Not detailed	60–70	0	0	70
Air extraction flow rate (m ³ /h)	400	350	Not detailed	575	Air flow : 40 m ³ /min	200	Min: 1400 Max: 3100
Type of air outlet connection	Air evacuation via connection toward the ceiling	Air evacuation via connection to a pipe with an internal diameter of 200 mm	Not detailed	Air sent to ventilation system, through a 250 mm (diameter) exhaust	Air evacuation via connection toward the ceiling	Air evacuation via connection to a pipe with an internal diameter of 100 mm	Air evacuation via connection to a pipe with an internal diameter of 245 mm
Type of water connection	No connection	Frozen water (0–12° C)	No connection	No connection	No connection	No connection	No connection

Table 3. Compatible equipment and type of anticancer preparations produced.

	Kiro Oncology®	Apoteca Chemo®	ICS®	PharmaHelp®	Riva®	Pharmoduct®	Equashield Pro®
Types of products	Bag, syringe, and elastomeric pump	Bag, syringe, and elastomeric pump	Bag, syringe, and elastomeric pump	Bag and syringe	Bag and syringe	Bag, syringe, and elastomeric pump	Bag, syringe, and elastomeric pump
Bag (mL)	50 to 1000	50 to 1000	50 to 500	50 to 1000	50 to 1000	50 to 1000	50 to 1000
Syringe (mL)	1 to 50	1 to 50	10 to 50	5, to 50	3 to 50	5 to 50	1 to 50
Type of drug vial	0.5 to 100 mL	Height max : 108 mm Diameter max : 54 mm Collar size : 13 to 30 mm	2 to 100 mL	Cap diameter: 13 mm or 20 mm Maximum diameter (vial body): 54 mm Maximum height (vial body): 200 mm	Not detailed	5 to 100 mL	1 to 100 mL Collar size : 13 mm, 20 mm and 28 mm
Captive consumables	Reconstitution set	Syringe with pre-assembled needle, extender	Infusion connection set*, peristaltic pumps	Transfer needle, air inlet, syringe connection port, waste bag, and adapters	Tag, stoppers	Multidose bag (mother solution), tubing	Spike, syringe, and extender
Accuracy of sample	1 mL ± 5%	V Min : 1 ml	V < 2 mL : ± 5% V > 2 mL : ± 3%	98% of products ≤ ± 5% deviation	V min : 0.3 mL	V min : 5 mL	V min : 0.4 mL ± 1%
	V. Min : 0.25 mL (syringe)						
	V. Min : 0.6 mL (bag)						

*Compatible solutions are allowed.

Min: minimum; Max: maximum; RFID: radiofrequency identification; V: volume.

et al. demonstrated that the Kiro Oncology[®] robot could also be validated for anticancer monoclonal antibody preparation.¹⁶ Finally, sample accuracy varied according to drug and volume: in most cases, small volumes (<2 mL) could not be sampled robotically because of insufficient accuracy.^{16,30} Carrez et al. reported that the minimum volumes that could be prepared accurately with the PharmaHelp[®] robot were 2 mL and 5 mL for nonviscous and viscous solutions, respectively.³¹

Productivity

Production data vary by a factor of 1 to 2 between manufacturers' brochures and publications reporting the daily activity of the robots in real conditions (Table 4).

Using Apoteca Chemo[®], Capilli et al. performed more than 1200 preparations monthly, corresponding to 98.4 h' use of the robot per month.³ By collecting data for time between prescription and infusion in a day hospital setting as a key indicator of productivity, they reported 24% reduction in wait time for the patient in a before-after study.³ Carrez et al. assessed mean processing time for preparation of 10 bags with PharmaHelp[®], detailing pre-process time (18 min, 95% CI $\pm$ 1 min), automated production time (16 min, 95% CI $\pm$ 5 min), and post-process time (20 min, 95% CI $\pm$ 5 min).³¹ Taking account of residual manual tasks during pre-process and post-process operations with the help of PharmaHelp[®], there was no time saving compared to the manual process (61 min, 95% CI $\pm$ 11 min vs. 63 min). In any case, time saving is to be expected if several consecutive runs and standard doses are made involving only one drug.³¹ Heloury et al. reported similar findings in a comparative study with the Kiro Oncology[®] robot, which significantly improved productivity when preparations were standardized in series in comparison with "on-demand" preparation ($p < 0.01$).⁴ Mean processing time for serial preparation of 8 bags with Kiro Oncology[®] included pre-process time (15 min $\pm$ 13 min), automated production time (23 min $\pm$ 5 min), and post-process time (9 min $\pm$ 7 min).⁴ Likewise, with the Apoteca Chemo[®] robot, preparation time for individual drugs was 14.2% longer with the automated than the manual process, and varied depending on the drug.²⁰ However, preparation time with robots included numerous quality checks that are not carried out by technicians during the manual process, and direct comparisons are biased. With the Kiro Oncology[®] robot, Deljehier et al. reported a mean time per preparation for monoclonal antibodies varying from 4.3 min for subcutaneous rituximab to 20.5 min for intravenous rituximab. Ready-to-use solutions or fast solubilization powders to be reconstituted with no more than one vial per preparation explained the fastest results.¹⁶ Direct comparison of preparation time between robots is difficult as it depends on the drug (viscous or foaming substances), type of preparation (bag, syringe,

elastomeric pump), and workflow organization (on demand, serial, dose-banded, preparation in advance ...).

Quality control methods for loading the robot and for preparation

All the robots integrated multiple in-process quality controls (Table 5). During preparation, gravimetric control was implemented by all robots, based on a precision scale weighing the final container before and after anticancer agent injection, and/or the syringe before and after withdrawing or injecting the active drug, and/or the drug vials, enabling the robot to calculate the remaining drug amount inside the vial.

All robots except for PharmaHelp[®] were also equipped with a camera that was able to read the barcode, data matrix, or QR code on the final container or the vial. In absence of an electronic code, video control with image recognition performed comparison versus a pre-recorded image. RFID traceability was further associated for PharmaHelp[®], ICS[®], and Pharmoduct[®].

No analytical control methods such as spectrometry or high-performance liquid chromatography were available for any of the robots.

The robots allowed preparation traceability via integrated gravimetric in-process checks by analyzing preparation quality data. Using Apoteca Chemo[®], Capilli et al. reported that 34,334 out of 34,504 preparations (99.5%) presented a mean preparation dosage error (i.e. percentage discrepancy between prepared and prescribed quantity) lower than $\pm 5\%$, with mean error less than $\pm 2\%$ in 80% of cases.³ Iwamoto et al. showed that the mean absolute dose error (percentage discrepancy between compounded and prescribed quantity) with Apoteca Chemo[®] was 0.83% for 20 bags of 5FU and 0.52% for 20 bags of cyclophosphamide, which was significantly lower than for manual preparation of cyclophosphamide ($p < 0.05$).¹⁹ In a study of 1342 preparations prepared with the help of PharmaHelp[®] system, Carrez et al. reported weight deviation $>10\%$ in only 1.72% of preparations.³¹

Residual manual tasks

Whichever the robot, several tasks remained manual, requiring dedicated personnel, which strongly impacting the expected productivity. Residual manual tasks concerned loading the robot, connecting the priming tube to the infusion bag and packaging the finished preparation, which can often be done while the robot is running.

Although all robots allowed gravimetric control of the preparation, weighing before and after injection of active principle in the final container was manual in most cases (Kiro Oncology[®], PharmaHelp[®], Pharmoduct[®], and Equashield Pro[®]). Riva[®] was the only robot to automate

Table 4. Productivity data.

Productivity	Kiro Oncology®	Apoteca Chemo®	ICS®	PharmaHelp®	Riva®	Pharmoduct®	Equashield Pro®
Mean number of preparations per hour (data from literature review)	8 ⁴	10 ¹⁹ 8 (cisplatin bags) to 38 (fluorouracil bags) ²⁰	Not published	10 ³¹ 13 ³²	Not published	Not published	Not published
Mean number of preparations per hour (data from manufacturer)	10 to 12 bags/hour 12 to 14 syringes/hour	14.5/h in mixt cycle 18 to 20/h by batch	37 syringes 10 mL/h 21 bags/hour 28 diluted syringes/hour 10 bags from lyophilisate/hour	20 preparations	15 « simple » preparations 25 to 30 with dose banding	15 to 35	60

unloading, and printing and sticking labels on the final preparation. None of the robots automatically packed the finished preparations. Finally, waste management was automated except for PharmaHelp® robot. With Kiro Oncology®, vials and syringes are discarded automatically in two separate bins.

In their implementation study, Schoening et al. reported that all manual tasks, even when performed by experienced staff, are very time consuming and are the determining factors for productivity.³² With two production runs of 15 preparations, processed on 2 different days by 2 different staff members, Schoening et al. reported 1 h14 min (run 1) and 1 h19 min (run 2) for the residual manual tasks, while the automated production process took 23 min (run 1) and 34 min (run 2). The best option seems to be to perform manual pre- and post-processing steps while the automated production run for the next batch is taking place, thus reducing total processing time. However, residual manual tasks during pre- and post-processing operations are staff-consuming and need to be taken into account in calculating robot productivity.

Chemical and microbiological risk management

Each robot included its own system to avoid aerosolization of cytotoxic agents so as to ensure a chemo-free chamber (i.e. compensation of the pressure difference inside the vial and air inlet, variation in the speed of withdrawal of the needle, etc.). However, Equashield Pro® is the only model to include a closed drug transfer device to minimize chemo contamination in the robot (Table 6).

There is a lack of studies assessing chemical contamination with robots. Most concerned the Apoteca Chemo® robot. Using high-performance liquid chromatography associated with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) with a limit of quantification of 0.02 ng/mL, Iwamoto et al. detected no trace of 5-FU or cyclophosphamide in any of the 40 prepared infusion bags with the robotic preparation (Apoteca Chemo®), whereas 5-FU was detected in two of four bags analyzed after manual preparation.¹⁹ Other studies assessing robotic preparation by Apoteca Chemo® reported greater chemo contamination inside the working area of the robot after preparation, with the highest levels detected on the gripper of the robotic arm and on the surface under the dosing device.²⁹ The outer surfaces of the infusion bags were less contaminated than for manually prepared bags.^{22,29} Werumeus Buning et al. reported lower external cross-contamination using the robotic system (i.e. traces of the compounded drug transferred to the outside of the final container of the next or any other subsequent preparation), potentially reducing inadvertent exposure of healthcare workers.²⁸

Regarding microbiological contamination, Geersing et al. reported no contamination using media-fill tests on 32 infusion bags ranging from 50 to 250 mL (NaCl 0.9%)

Table 5. Control methods for loading and preparation steps.

	Kiro Oncology®	Apoteca chemo®	ICS®	Pharmahelp®	Riva®	Pharmoduct®	Equashield pro®
<i>Loading step</i>							
Bag	Bar code, datamatrix, QR code	Video, bar code, datamatrix, RFID, QR code, laser ^a	Video, bar code, datamatrix, RFID, QR code	RFID	No ^b	Bar code, datamatrix, RFID, QR Code	Video, bar code, datamatrix, QR code
Drug vial	Video, bar code, datamatrix, QR code, laser, image recognition ^c	Video, bar code, datamatrix, RFID, QR code, laser ^c	Video, bar code, datamatrix, RFID, QR code	Video, RFID	No ^b	Video, bar code, datamatrix, QR code	Video, bar code, datamatrix, QR code
Syringe	Video, bar code, datamatrix, QR code, laser, image recognition ^c	Video, bar code, datamatrix, RFID, QR code, laser	Video, bar code, datamatrix, RFID, QR code	RFID, laser	No ^b	Bar code, datamatrix, QR code	Video, bar code, datamatrix, QR code
Other material	Bar code, datamatrix, QR code	Video, bar code, datamatrix, RFID, QR code, laser	No	RFID	No ^b	Bar code, datamatrix, RFID, QR code	Video, bar code, datamatrix, QR code
<i>Preparation step</i>							
Final container before/after injection of drug	Gravimetry	Video, gravimetry	Gravimetry	Gravimetry, RFID, laser	Gravimetry	Check of the presence of the chemolock® on the bag	Video, Gravimetry only before injection
Drug vial	Video, gravimetry	Video, gravimetry	Video, gravimetry	Gravimetry, RFID	Gravimetry, laser, bar code, datatrix, QR code, image recognition	Gravimetry	Video, gravimetry
Syringe before/after drug sampling	Video before sampling, gravimetry	Video	Video, gravimetry	Gravimetry, RFID	Gravimetry	No	Video

^aCheck the presence/absence of a component as well as the height/dimension of the vials.^bRecognition of components and controls will be carried out by Riva® at the time of preparation.^cRecognition of drug labels + batch and expiry date.

RFID: radiofrequency identification.

Table 6. Management of chemical and microbiologic contamination.

Chemical contamination	Kiro Oncology®	Apoteca Chemo®	ICS®	PharmaHelp®	Riva®	Pharmoduct®	Equashield Pro®
Prevention of aerosolization of chemotherapy in the chamber	Variation in the speed of withdrawal of the needle from the vials depending on the drug	Compensation of the pressure difference inside the vial Cleaning the needle using the "anti-drop" procedure	If the volume sampled <7 mL: no air inlet If the volume withdrawn >7 mL: the syringe draws vacuum air before withdrawing from the vial Integrated aspiration system	Manually added air inlet Transfer needle (non-coring)	Slow penetration of the needle into the vial to avoid projections related to overpressure Particles sensor Possible management of the depression inside the vial	Patented anti-aerosolization system	Use of closed system transfer devices
Validated chemical contamination test	Yes ³⁰	Yes ^{19,22,29}	No data are available	Yes ³¹ (manufacturer data)	Yes (manufacturer data)	Yes (manufacturer data)	No test

automatically prepared by 3 different pharmacy technicians using the Apoteca Chemo® robot. In this study, repeated puncturing of the vials up to six times and storage of the punctured vials up to 8 days were shown to be microbiologically safe.²⁷ Krämer et al. reported similar findings, with no contamination by microorganisms in 1000 media-fill products.²⁹ Using the PharmaHelp® robot, Carrez et al. reported neither particle nor microbiological contamination on media fill tests carried out on each of three consecutive working days (n = 90 bags).³¹ Process asepsis was validated by Deljehier et al.¹⁶ for Kiro Oncology® on media fill tests on 3 consecutive days with 60 preparations per day and by Jobard et al.³⁰ on 6 media fill tests at weekly intervals.

Cleaning

Several robots had self-cleaning systems: hydrogen peroxide in ICS®, additional UV cleaning for 4–6 h daily in Apoteca Chemo®, detergent-disinfectant in Kiro Oncology®, and ozone in Pharmoduct®. For all robots, daily manual cleaning with wipes and a specific wiping technique was recommended by the manufacturer. Choice of cleaning products is at the user's discretion.

Federici et al. assessed the cleaning efficacy of four cleaning solutions (0.2% ethanolic NaOH, 0.23% isopropyl sodium dodecyl sulfate (SDS-2P), 0.5% sodium hypochlorite (NaOCl), and 0.1% benzalkonium chloride) on four surface materials in the Apoteca Chemo® robot.²⁶ None were able to eliminate 100% of intentional test plate surface contamination by three antineoplastic drugs (cisplatin, 5FU, and cyclophosphamide). Cleaning efficacy varied according to type of surface and antineoplastic drug.²⁶

Software and interface

All robots were interfaceable to Chimio® computerized prescriber order entry software (Computer Engineering, one of the French market leaders). All could also operate without any interface with chemotherapy software, requiring direct authentication of personnel on the robot. Few studies described the interface between computerized prescriber order entry software and the robot.³¹

Implementation studies

Very few publications described robot installation and qualification to assess performance prior to starting a production phase. Carrez et al. reported that it took more than 1 year (May 2015 to June 2016) for installation and qualification of the PharmaHelp® system, requiring one full-time person for 3 weeks for tendering, two half-time pharmacists, and two technicians at 20% for 1 year.³¹ In 2013, Schoening et al. reported that a 7-month on-site

training and testing period was necessary to generate sufficient data on weight conformity, microbiological standard monitoring, and microbiological validation of the preparation process with the help of PharmaHelp® robot.³² Jobard et al. reported a 6-month qualification process for the Kiro Oncology® robot in 2016, including the vertical laminar flow hood, weighing scales, pump, placebo preparations, and microbiological qualification.³⁰ Including staff training and development of a pharmacy information system interface, Yaniv and Knoer. and Pacheco Ramos et al. reported implementation times of 10 (in 2011) and 9 months (in 2012), respectively, with the Apoteca Chemo® robot, highlighting the time necessary for the staff's learning curve and validation activities.^{21,25}

Discussion

This study is the first to describe the precise characteristics of anticancer drug preparation robots available in Europe in 2022, and will help pharmacists in their choice of robot purchase, as fully automated compounding systems will undoubtedly play an increasingly major role in pharmacy practice in the future.

A robot market in ongoing development

This review demonstrates that several characteristics have to be taken into account in selecting the best robot (i.e. matching the specific needs of the particular hospital). Moreover the development of new and updated robot³³ is still ongoing. For past 3 years, three new robots came in the European market (ICS®, Pharmoduct®, and Equashield pro®).

PharmaHelp® can be interesting for pharmaceutical units, being designed to robotize part of their syringe and bag production, at moderate cost. Kiro Oncology® is the second most widely used robot in Europe, and the only one incorporating self-cleaning with a disinfectant detergent. While the cost and size of the Riva® robot stand out from the others, it is currently the most advanced robot, capable of labeling the completed preparation. Pharmoduct® is also innovative in its two-step process, filling a mother bag which is then distributed between the final packages; it is interesting for pharmaceutical units preparing only a very small variety of drugs; its price is also attractive. Equashield Pro® seems promising with very interesting productivity data according to the manufacturer and the advantage of using closed transfer system devices inside the robot, minimizing chemical contamination, but with a high consumable cost rate. Finally, Apoteca Chemo®, with a large number of robots worldwide, has the advantage of a great deal of robust experience in the production of injectable anticancer drugs, and offers feedback, exchanges, and recommendations with a large community of users.¹⁸ Moreover, before deciding to install a

robot, a new clean room is often necessary, given the dimensions of the robot, the connection to the air handling unit, and the potential need of an additional laminar airflow hood or isolator. In addition, redundancy of production with the manual process should be thought out, as well as the process and organization of preparations that remain manually prepared compared to preparations using a robot. Times for robot installation and qualification need to be anticipated, requiring at least 6 months according to some reports.³⁰ Although the qualification process may now be optimized, the performance requirements of these emerging technologies remain undefined in health regulations.^{18,31} As highlighted by Batson et al., studies reflecting the real-life challenges following implementation of automation solutions in hospital pharmacies are lacking.¹³

Robots do not work on their own

The second findings of this review to be kept in mind when robotization is being planned is that there are still numerous residual manual tasks, liable to seem repetitive for operators, particularly during loading and unloading of material. Although many robots include a self-cleaning system, daily manual cleaning is still necessary and, given their size and complexity, this is time-consuming. In the absence of a refrigerated area for the management of drug vials, it is not yet possible to operate the robots at night without a human presence, except for drugs and preparations that can be stored at room temperature. Residual manual tasks show, that contrary to the received wisdom, robots cannot work alone and that the presence of one or more pharmacy technicians is necessary for their continuous functioning. This aspect is rarely reported^{13,32} but is known to be time and cost consuming.³² In this respect, the feedback from experience needs to be shared.

Robots cannot perform all types of preparation

Several limitations of the automated systems currently available mean that not all types of anticancer preparation can be managed by robots: lack of precision in small volumes,³⁰ types of drug vial not recognized by the robot, drugs with particular reconstitution methods: for example, a specific solvent in ampoule form for fotemustine, chilled water for azacitidine, or prior water bath for liposomal vincristine. Small volumes are difficult to prepare with robots, potentially excluding preparations such as azacitidine, bortezomib, or vincristine (i.e. volumes < 5ml). All these elements also condition the organization and the potential choices to be made by the users of the robots. During marketing changes or supply chain disruptions, further setup time is necessary. Finally, experimental drugs in clinical trials are also challenging for robotic preparation, yet none of the publications reported drug preparation in clinical trials. The acquisition of a robot should

be considered with a workflow assessment of anticancer drug production.²¹ Maximum benefit may be achieved by combining workflow software and robotic compounding to optimize production capacity, task efficiency, and workforce allocation.¹³ Robot productivity is better for campaign production of a given drug.³² Prescriptions must be anticipated, allowing preparations to be made in advance in case of sufficient stability of antineoplastic dilutions.⁴

An optimized quality process

Undoubtedly, robots allow better traceability and quality of injectable anticancer preparations, due to multiple in-process quality controls that are not carried out by technicians during manual processes.^{13,18,20} They improve accuracy in dose preparation and reduction in dose error when compared with manual compounding.¹³ However, mechanical and software failures are poorly described.³⁴ It is therefore necessary for the robot to be properly qualified before start-up, maintenance to be planned and the pharmaceutical staff well trained to the use of the robot. User feedback should be shared in the scientific literature. However, the possible need for on-site specialists to address arising issues is also poorly described.¹³ Schoening et al. reported that they never had to wait more than 1.5 days for after-sale services in case of problems with the PharmaHelp® robot.³² In addition, it is necessary to maintain the manual process and ensure continuity of care.

Labeling the finished preparation is a key step, making it possible to identify patient and product (drug, dose, and administration conditions). This step is essential to avoid administration error, with the preparation administered to the wrong patient (identitovigilance error). The Riva® is currently the only robot for which labeling is automated. Because of residual manual tasks, a single human error, such as incorrect calibration of the electronic weighing scales, can result in multiple errors at the compounding stage.³⁵ Control and alert systems for high-risk manual tasks must be provided.

Study recommendations

Robotization can be expected to improve productivity and production planning, to reduce outpatient wait time, to enhance quality of life at work by reducing repetitive tasks and consequent musculoskeletal disorders, and to secure healthcare workers by preventing cytotoxic drug exposure. However, chemical contamination appeared to be variable in this study, either comparable to or lower than manual processes.¹³ As it is impossible to totally avoid chemical contamination, the “as low as reasonably achievable” (ALARA) principle is the criterion for these robots.^{19,22,26,28,29} The fact that the outer surfaces of drug vials are chemically contaminated³⁶ continues to expose

handler’s gloves to contamination, even if a robot is used for the preparation.

The present study shows how the era of robotization for injectable anticancer drugs is just the beginning. Injectable investigational drugs from clinical trials, who are more and more numerous in the care of cancer, are not currently prepared with robots. Pioneer users have to assess the process, suggest improvements, and explain their choice. The robot biosafety cabinet in particular must be tightly controlled for chemo- and bio-contamination and also for ambient temperature, a point insufficiently detailed in manufacturers’ brochures. Chemo contamination of the outer surface of the bags and syringes must be measured, to protect all healthcare workers, including pharmacy technicians and nurses. The impact of residual manual tasks needs greater assessment, especially in terms of the human resources needed for loading and unloading, cleaning, and connecting the priming tube to the infusion bag. Regarding the preliminary step of priming tube connection, in some robots, this has to be done outside the biosafety cabinet, raising issues of secure sterility of the bags. In addition, the authors draw attention to some aspects of robotization: to ensure the continuity of care and to allow the production of all types of preparation, it is recommended that both manual and robotic processes should coexist. Moreover, successful change of practices involves thorough rethinking on the part of the team to secure production in the interest of the cancer patient and the healthcare workers. Users are therefore encouraged to share feedback.

Study limitations

Several potential limitations can be discussed. The published data are few, and for some robots, there is no published feedback yet, which may result in publication bias. It is very difficult to make comparisons with technologies which evolve so quickly. Also, some earlier studies may no longer be relevant. Thus, visits and exchanges with manufacturers and user sites are essential.

Conclusion

Robotization of the production of injectable anticancer drugs is booming within anticancer chemotherapy preparation pharmacy units. In addition to increasing productivity, the robots improve the quality of production thanks to better traceability, reproducibility, and precision of sampling. They also improve user protection against chemical risk, musculoskeletal disorders, and needle wounds. These robots often require rethinking the current production workflow as well as the organization of the pharmacy unit. A preliminary analysis of the needs and limitations of the chemotherapy production unit is therefore necessary to determine the appropriate robot, taking account of mode of operation, productivity, and cost.

Authors' contribution

AC, TL, NV, FR, CR designed the study; AC, TL, NV, CR collected the data; AC, TL, NV, FR, CR performed the analysis and interpreted the results; TL, AC, FR, CR drafted the manuscript. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iD

Florence Ranchon  <https://orcid.org/0000-0002-9181-4231>

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209–249.
2. Carrez L, Bouchoud L, Fleury S, et al. Work overload is related to increased risk of error during chemotherapy preparation. *J Oncol Pharm Pract* 2019; 25: 1456–1466.
3. Capilli M, Enrico F, Federici M, et al. Increasing pharmacy productivity and reducing medication turnaround times in an Italian comprehensive cancer center by implementing robotic chemotherapy drugs compounding. *J Oncol Pharm Pract* 2022; 28: 353–361.
4. Heloury J, Bouguéon G, Deljehier T, et al. Automation of aseptic sterile preparation: risk analysis and productivity comparison with manual process. *Pharm Technol Hosp Pharm* 2019; 4: 15–28.
5. Easty AC, Coakley N, Cheng R, et al. Safe handling of cytotoxics: guideline recommendations. *Curr Oncol* 2015; 22: 27–37.
6. Goldspiel B, Hoffman JM, Griffith NL, et al. ASHP guidelines on preventing medication errors with chemotherapy and biotherapy. *Am J Health Syst Pharm* 2015; 72: e6–e35.
7. Ranchon F, Salles G, Späth H-M, et al. Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: attributable damage and extra costs. *BMC Cancer* 11. Epub ahead of print December 2011; 11: 478.
8. Gilbert RE, Kozak MC, Dobish RB, et al. Intravenous chemotherapy compounding errors in a follow-up pan-Canadian observational study. *J Oncol Pract* 2018; 14: e295–e303.
9. Poppe LB, Savage SW and Eckel SF. Assessment of final product dosing accuracy when using volumetric technique in the preparation of chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 2016; 22: 3–9.
10. Cotteret C, Secretan P-H, Gilles-Afchain L, et al. External contamination of antineoplastic drug vials: an occupational risk to consider. *Eur J Hosp Pharm* 2022; 29: 284–286.
11. Benoist H, Breuil C, Le Neindre B, et al. Does equipment change impact blood contamination with irinotecan and its two major metabolites in a centralized cytotoxic pharmacy unit? *J Oncol Pharm Pract* 2020; 26: 1823–1828.
12. Hon C-Y, Teschke K, Shen H, et al. Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2015; 88: 933–941.
13. Batson S, Mitchell SA, Lau D, et al. Automated compounding technology and workflow solutions for the preparation of chemotherapy: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm* 2020; 27: 330–336.
14. McLeod M, Zochowska A, Leonard D, et al. Comparing the upper limb disorder risks associated with manual and automated cytotoxic compounding: a pilot study. *Eur J Hosp Pharm* 2012; 19: 293–298.
15. Cote DD and Torchia MG. Robotic system for i.v. antineoplastic drug preparation: description and preliminary evaluation under simulated conditions. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46: 2286–2293.
16. Deljehier T, Bouguéon G, Heloury J, et al. Simulation program of a cytotoxic compounding robot for monoclonal antibodies and anti-infectious sterile drug preparation. *J Oncol Pharm Pract* 2019; 25: 1873–1890.
17. Soumoy L and Hecq J-D. Automated compounding of intravenous therapy in European countries: a review in 2019. *Pharm Technol Hosp Pharm* 2019; 4: 51–57.
18. Yaniv AW, Orsborn A, Bonkowski JJ, et al. Robotic i.v. medication compounding: recommendations from the international community of APOTECachemo users. *Am J Health Syst Pharm* 2017; 74: e40–e46.
19. Iwamoto T, Morikawa T, Hioki M, et al. Performance evaluation of the compounding robot, APOTECachemo, for injectable anticancer drugs in a Japanese hospital. *J Pharm Health Care Sci* 2017; 3: 12.
20. Masini C, Nanni O, Antaridi S, et al. Automated preparation of chemotherapy: quality improvement and economic sustainability. *Am J Health Syst Pharm* 2014; 71: 579–585.
21. Yaniv AW and Knoer SJ. Implementation of an i.v.-compounding robot in a hospital-based cancer center pharmacy. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 2030–2037.
22. Schierl R, Masini C, Groeneveld S, 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: 37–45.
23. Palma E and Bufarini C. Robot-assisted preparation of oncology drugs: the role of nurses. *Int J Pharm* 2012; 439: 286–288.
24. Palma E and Bufarini C. Robotized compounding of oncology drugs in a hospital pharmacy. *Int J Pharm Compd* 2014; 18: 358–364.
25. Pacheco Ramos MdP, Arenaza Peña AE, Santiago Pérez A, et al. Implementation of a robot for the preparation of antineoplastic drugs in the pharmacy service. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp* 2015; 39: 137–146.
26. Federici M, Raffaelli J, Paolucci D, et al. Efficacy of four cleaning solutions for the decontamination of selected cytotoxic drugs on the different surfaces of an automated compounding system. *J Occup Environ Hyg* 2019; 16: 6–15.
27. Geersing TH, Franssen EJJ, Pilei F, et al. Microbiological performance of a robotic system for aseptic compounding of cytostatic drugs. *Eur J Pharm Sci* 2019; 130: 181–185.
28. Werumeus Buning A, Geersing TH and Crul M. The assessment of environmental and external cross-contamination in preparing ready-to-administer cytotoxic drugs: a comparison

- between a robotic system and conventional manual production. *Int J Pharm Pract* 2020; 28: 66–74.
29. Krämer I, Federici M and Schierl R. Environmental and product contamination during the preparation of antineoplastic drugs with robotic systems. *Pharm Technol Hosp Pharm* 2018; 3: 153–164.
 30. Jobard M, Brandely-Piat M-L, Chast F, et al. Qualification of a chemotherapy-compounding robot. *J Oncol Pharm Pract* 2020; 26: 312–324.
 31. Carrez L, Martin V, Verrey AS, et al. Qualification and performance evaluation of an automated system for compounding injectable cytotoxic drugs. *Pharm Technol Hosp Pharm* 2018; 3: 165–175.
 32. Schoening T, Artes A, Ehmann M, et al. Semiautomated aseptic preparation of patient-individual antineoplastic intravenous solutions: first experiences in a German hospital pharmacy. *Eur J Hosp Pharm* 2016; 23: 44–49.
 33. Unluturk MS, Tamer O and Utku S. A robotic system to prepare IV solutions. *Int J Med Inf* 2018; 119: 61–69.
 34. Seger AC, Churchill WW, Keohane CA, et al. Impact of robotic antineoplastic preparation on safety, workflow, and costs. *J Oncol Pract* 2012; 8: 344–349.
 35. McLeod M, Pelle B, Leonard D, et al. Safety features of manual and automated process for preparing cytotoxic dose—mapping the differences. *Eur J Oh Hosp Pharm* 2011; 17: 1–7.
 36. Sessink PJ, Leclercq GM, Wouters D-M, et al. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. *J Oncol Pharm Pract* 2015; 21: 118–127.

2.4 Revue de littérature sur la robotisation des préparations des anticancéreux injectables 2019-2024

2.4.1 Amélioration de la traçabilité et du contrôle

L'un des grands axes d'amélioration que les robots procurent par rapport au mode de production manuel est l'amélioration du contrôle de la préparation aussi bien dans les phases de pre-process, de process et de post-process. Les robots visent à tracer l'intégralité des étapes effectuées sur la poche et d'éviter ainsi les erreurs d'identification.

Ce point est particulièrement important pour les décideurs en pharmacie hospitalière. En effet, en septembre 2022, lors de la réunion annuelle des utilisateurs d'**Apoteca Chemo®**, 10 pharmaciens hospitaliers et un représentant de Loccioni (**Apoteca Chemo®**) se sont répartis en deux groupes de travail pour mener une réflexion autour d'un SWOT (Strengths, Opportunities, Weaknesses, Threats). L'objectif de cette analyse était de déterminer les forces, faiblesses, opportunités et menaces liées à la robotisation des préparations de cytotoxiques en milieu hospitalier. Ce SWOT a ensuite été synthétisé dans un article⁵⁵. Les deux groupes de pharmaciens ont chacun désigné l'amélioration de la traçabilité comme principale force.

Bien que constituant un axe d'innovation majeur, tous les robots ne sont pas égaux en termes de traçabilité et de contrôles.

Dans son Article J. Heloury compare le processus manuel avec le processus robotique pour le modèle **Kiro Oncology®**³³. Ce robot possède des contrôles qualitatifs et quantitatifs. Les contrôles qualitatifs comportent la lecture de code barre et de DataMatrix assurée par des caméras situées à l'intérieur de l'enceinte du robot. Cela permet d'identifier les flacons, les poches ou les seringues utilisées dans la préparation. De plus, chaque matériel entrant dans le robot est identifié par un code DataMatrix qui permet de garantir la traçabilité jusqu'à la fin de la préparation.

Les contrôles quantitatifs eux, sont réalisés de manière gravimétrique, c'est-à-dire par la pesée. Ce contrôle est celui qui est majoritairement choisi par les fabricants, pour les 7 robots étudiés.^{33, 56, 57}.

Grâce à l'amélioration de la traçabilité, J.Heloury et son équipe ont mis en évidence une réduction des erreurs de 38% par le processus robotique en comparaison du processus manuel.

Pour le robot **Apoteca Chemo®**⁵⁸, le robot vérifie également chaque flacon avant son introduction dans la zone de préparation. Une étude⁵⁸ des modes de défaillances et effets critiques (FEMCA) a été réalisée afin d'étudier l'indice de priorité de risque après la mise en place du robot. Le RPI (Risk Priority Index) en français : Indice de Priorité de Risque est une mesure utilisée pour quantifier et prioriser les risques en fonction de leur gravité, de leur fréquence et de leur détectabilité. Dans cette étude le RPI a été réduit de 82,6%, grâce à la mise en place de l'**Apoteca Chemo®**. Par ailleurs, les contrôles quantitatifs, sont aussi effectués de manière gravimétriques, grâce à la différence entre le poids de la poche avant et après préparation.

Le robot **Pharmahelp®**⁵⁹ est quant à lui équipé d'une caméra et d'un système de scanner RFID couplés à la balance. Ce système RFID est une sécurité supplémentaire pour éviter une inversion de matériel ou de préparations finales par les manipulateurs. Ce système permet d'effectuer le contrôle gravimétrique tout en s'assurant de ne pas avoir d'erreurs d'identification grâce à la traçabilité RFID.

2.4.2 Amélioration de la précision et de la reproductibilité

Afin de garantir au patient le traitement le plus adéquat possible, il est important que la dose finale de PA soit respectée. En effet, les anticancéreux sont des médicaments à marge thérapeutique étroite donc les erreurs peuvent être potentiellement fatales pour le patient. Il convient donc d'avoir le meilleur taux de précision et la meilleure reproductibilité dans les préparations destinées au patient.

Dans la revue de littérature effectuée par l'équipe de Mr Chunsong Yang⁶⁰, 23 articles des 33 articles étudiés ont mis en avant le critère de précision, comme un atout majeur de la robotisation. Ces différents articles étaient en accord sur l'amélioration significative de la précision du robot, ainsi que la limitation du nombre d'erreurs à risque pour le patient.

La seconde revue de littérature effectuée par l'équipe de Mr Sangyoon Shin⁶¹ vient confirmer les précédents propos. Le pourcentage d'erreurs de précision sur les poches de chimiothérapie se situe entre à 0,9% pour le processus robotique contre 12,5% pour le processus manuel.

Pour le robot **Apoteca Chemo**® dont la littérature est la plus fournie, trois études^{62, 63, 64} portent sur cette amélioration de la précision. Ainsi dans l'article de Takuya Iwamoto, la moyenne des préparations dépassant le seuil de précision est passée de 1,70% pour le processus manuel à 0,52% pour le processus robotique⁶⁴.

Même avec des volumes d'administration différents, la précision reste à un haut standard. Ainsi le robot **Pharmahelp**®,⁶⁵ dans une étude portant sur 246 poches avec 11 volumes d'administration différents, a montré une déviation supérieure à 5% de seulement 0,81% des préparations. De plus, l'avantage des robots est que la déviation supérieure au seuil attendu est automatiquement détectée par le robot et ne peut pas être donnée au patient sans accord du responsable.

Une étude approfondie concernant le robot **Kiro Oncology**®⁵⁶ compare la précision selon le type d'excipient, le type de molécules utilisées ou le volume de retrait.

Les résultats montrent une précision plus faible pour les solutions visqueuses et solutions moussantes, qui sont plus techniques à réaliser. Cependant, il est intéressant de voir qu'après des ajustements sur le robot la précision s'est nettement améliorée.

Pour le volume de retrait, les plus petits volumes effectués par le robot ont tendance à être moins précis. Ainsi pour des volumes de 0.4 ml et 1 ml la déviation se situe entre - 8.05 et +4.39 % tandis que dans l'intervalle 3-48 ml, la déviation est comprise entre -3,72 et +2,00 %.

Des résultats similaires, d'une déviation plus importante pour les volumes de 0,4 ml et 1 ml sont retrouvés dans une autre étude portant sur le robot **Pharmahelp**®⁵⁹.

Une étude⁴⁸ portant sur la revue de littérature de plusieurs robots présente la moyenne des erreurs de précision selon le type de molécule. Nous pouvons voir que ces moyennes varient beaucoup selon les types d'anticancéreux utilisés et selon le service dans lequel

le robot a été implanté. Ces taux varient ainsi de 0,2% d'erreurs pour les poches de Fluorouracile à 3,7% pour le Trastuzumab.

2.4.3 Sécurité pour les préparateurs et diminution du risque de contamination

Afin d'introduire la notion de contamination chimique, il est important d'avoir un rappel de vocabulaire. Il existe plusieurs notions de contamination chimique : contamination environnementale, contamination externe et contamination croisée.

Contamination environnementale : Des traces ou résidus de l'anticancéreux sont accidentellement répandus dans ou autour de la zone de fabrication, causant une pollution de surface et donc un risque pour le personnel. ⁶⁶

Contamination externe : Des traces ou résidus de l'anticancéreux sont retrouvés à l'extérieur de la poche finale causant une exposition potentielle pour le personnel soignant transportant la préparation. ⁶⁶

Contamination croisée : Des traces ou résidus de l'anticancéreux sont transférés à une autre préparation, pouvant causer une exposition involontaire de la substance à un patient. ⁶⁶

Les robots ont pour objectif de réduire ces 3 types de contaminations. Pour cela, ils sont tous équipés d'une enceinte de classe A fermée (équivalent ISO5), ainsi que de différentes technologies spécifiques à chaque modèle.

La contamination externe peut être évaluée dès la phase de qualification du robot. Phase durant laquelle le robot est installé avant d'être réellement mis en service pour les patients. Ainsi, en 2023, la contamination externe a été étudiée pour 15 poches de cyclophosphamide, à des dosages de 600 à 1500 mg, pour le robot **Pharmoduct®** en Italie. Parmi les tests sur les préparations étudiées lors de la qualification du robot, aucun signe de croissance microbiologique n'a été observé après la période d'incubation de 14 jours (7 jours à 22,5 °C et 7 jours à 32,5 °C). Toutes les préparations étaient stériles et avec une teneur en endotoxine inférieure à 0,625 EU/MI⁶⁷.

La contamination est aussi évaluée lors de la production quotidienne. La baisse de la contamination environnementale a été décrite dans un autre article, étudiant le taux de contamination surfacique à l'intérieur de l'enceinte de production du **RIVA Onco®**⁶⁸. Ce taux était de 3% pour le robot versus 26,4% pour le procédé manuel. Cependant lorsqu'elles étaient présentes, les quantités moyennes de cytotoxiques retrouvées dans les zones de prélèvement étaient plus élevées avec le robot allant de 2 ng à 26 000 ng, avec une moyenne de 1 764 ng (pour des molécules de gemcitabine et cyclophosphamide). Un cas exceptionnel a notamment été relevé avec une éclaboussure lors du rejet des seringues après la préparation. Des mesures correctives ont été mises en place pour améliorer ce nouveau procédé robotique.

Une analyse de risque a également été effectuée dans quatre hôpitaux italiens dont deux équipés d'un robot (**Apoteca chemo®** et **I.V. Station®**) et deux possédant un procédé manuel. Il s'agissait d'une analyse de risque FMECA (Failure Mode Effects and Criticality Analysis), qui se base sur un score d'ARL (acceptable risk level), qui est d'autant plus élevé que le risque est important. Les critères étudiés étaient notamment la manipulation des poches, le processus de reconstitution, le processus de dilution et l'élimination des déchets.

Les résultats n'ont pas montré de diminution des risques avec le processus robotisé (ARL = 15) en comparaison du processus manuel (ARL = 17). Les auteurs ont également souligné l'importance du progrès dans le processus robotisé qui possède aujourd'hui qu'un faible recul sur l'utilisation⁶⁹.

Plusieurs études décrites ci-dessous ont montré une réduction de la contamination chimique dans le processus robotisé^{50, 51, 58, 59, 64, 70, 71, 72, 66},

Pour le robot **Apoteca Chemo®** six articles ont étudié la contamination chimique.^{51, 58, 64, 66, 70, 71, 72}. Tous ces articles s'accordent sur une réduction de la contamination environnementale et externe.

Dans l'article « Microbiological performance of a robotic system for aseptic compounding of cytostatic drugs » aucune contamination microbiologique n'a été retrouvée parmi les 96 préparations étudiées utilisant le process robotique⁷².

Dans une autre étude ⁷⁰, la contamination est passée d'une concentration 0,2974ng/cm² de cyclophosphamide sur les poches et 0,0151ng/cm² sur les gants avec un processus manuel à 0,0006ng/cm² et 0,0001ng/cm² pour le processus robotique.

Concernant les classes particulières, la zone de chargement et déchargement du matériel est prévu pour être une classe A, afin d'assurer la protection du personnel et du patient. Cependant, deux études ^{71, 72} ont montré que dans leur unité au quotidien, la zone de chargement du robot **Apoteca Chemo®** ne respectait pas les critères de classe A et correspondait ainsi à une zone de grade B. Les préparateurs transfèrent alors le matériel d'une zone de classe C (chambre extérieure) à la zone de chargement en classe A, puis les préparations sont reconstituées dans une zone de classe A à l'intérieur de l'enceinte fermée du robot.

Pour le robot **Pharmahelp®** ⁵⁹, aucune contamination microbiologique n'a été détectée sur les poches ou les flacons. Sur les 90 préparations effectuées, une contamination chimique a néanmoins été détectée sur le corps de l'aiguille lorsque le robot a retiré la seringue. Même si les contaminations microbiologiques sont atténuées, il convient de rester vigilant, sur ces préparations comportant des risques pour les préparateurs.

Les articles ^{73, 66, 74} s'accordent également à dire qu'un nettoyage quotidien et une amélioration de la procédure de nettoyage permet de réduire la contamination produite par le robot. La prochaine partie abordera ce point plus en détail.

2.4.4 Nettoyage

Parmi les robots étudiés, certains sont munis d'un système d'autonettoyage. Ce système constitue une aide pour le personnel, mais ne remplace pas le nettoyage quotidien effectué par les préparateurs en pharmacie.

Le robot **Apoteca Chemo®** est muni d'un système d'autonettoyage comprenant six lampes à ultraviolet (UV) dans la chambre interne. Le fabricant recommande l'utilisation de ce système à la fin de l'activité de reconstitution, et une fois le robot vide. Ce nettoyage est conseillé pour une durée de 4 heures. Une étude ⁷⁴ a analysé l'impact de ce nettoyage UV contre six microorganismes : *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*,

Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis spores et Candida albicans. Au bout de 4 heures aucun micro-organisme n'a résisté. Cela montre l'efficacité du processus d'autonettoyage du robot. Pour le robot **Kiro Oncology®**, il existe aussi un système d'autonettoyage effectué chaque soir par le robot ³³ mais aucune étude actuelle n'évalue l'efficacité de ce nettoyage.

Le nettoyage des robots est une démarche à intégrer dans le nouveau mode de process robotisé. Les robots de préparation de chimiothérapie sont de tailles différentes et présentent plus ou moins de recoins, ce qui engendre une différence dans le temps de nettoyage quotidien.

Aucune étude ne compare le temps de nettoyage entre plusieurs robots.

Cependant, une étude ⁷³ a comparé l'efficacité de quatre solutions de nettoyage pour le robot **Apoteca Chemo®**. Les quatre solutions de nettoyage sont : NaOH en solution éthanolique à 0,2% (hydroxyde de sodium dans de l'éthanol à 0,2%), SDS-2P (sulfate de dodécyle de sodium dans une solution isopropanolique à 0,23%), NaOCl (hypochlorite de sodium à 0,5%), BZK (chlorure de benzalkonium à 0,1%). Pour l'étude des quantités de Cisplatine (Cis), 5-fluorouracile (5-FU) et Cyclophosphamide (CP) ont été introduites intentionnellement dans le robot. Des taux d'efficacité de nettoyage ont été calculés. Ils indiquent la proportion de contamination éliminée par rapport à la contamination initiale. Par exemple, un CE (Cleaning Efficacy) de 98,3% signifie que 98,3% de la contamination initiale a été éliminée.

Un tableau croisé a permis de connaître quelle solution de nettoyage était la plus efficace selon le matériau à nettoyer sur le robot et selon le type de chimiothérapie à éliminer. Le NaOCl a montré la meilleure efficacité, avec une moyenne de 98,3% sur les quatre matériaux mentionnés (acier inoxydable, aluminium anodisé, polyoxyméthylène et polycarbonate). Toutes les solutions de nettoyage ont montré une efficacité supérieure à 95%. Cependant, aucune des solutions n'élimine 100% des trois anticancéreux sur la surface de contamination.

Dans une autre étude portant sur le modèle **Apoteca Chemo®** ⁶⁶, une persistance de la contamination a été détectée malgré l'arrivée de la robotisation. Un changement dans le

processus de nettoyage a alors été mis en place, ce qui a permis de supprimer la contamination environnementale et externe.

2.4.5 Productivité

Les robots tendent à faire face à la demande croissante de préparation des anticancéreux à l'hôpital. Pour cela, ils nécessitent d'augmenter la productivité par rapport au processus manuel. Des études ont été menées sur le temps moyen de préparation des anticancéreux par les machines.^{33, 63, 58, 64, 48, 75, 59, 65, 76,}

Lors d'une étude sur le robot **Kiro Oncology**®⁷⁵ le temps moyen de préparation était de 11,5 minutes (+/- 1 minutes 41 secondes). Cependant, ce temps varie de 4 minutes et 45 secondes (+/-43 secondes) pour une poche d'aciclovir à 20 minutes et 34 secondes (+/- 3 minutes et 40 secondes) pour une poche de Rituximab I.V. Il est donc difficile d'analyser un temps moyen de production sans précisions supplémentaires sur le type de préparations effectuées.

La productivité dépend aussi du mode de préparation effectué par le robot. S'il s'agit de préparations « à la demande » ou « personnalisées », le robot³³ (étude effectuée sur le modèle **Kiro Oncology**®) pourra être plus long que le processus manuel tandis que s'il s'agit de préparations « en série » ou « par lots » le temps sera réduit de moitié et pourra être plus rapide que le processus manuel.

Les robots sont donc optimalement conçus pour produire des anticancéreux « en série », ceci est un point important à considérer avant l'achat d'une telle machine.

Concernant le pourcentage de préparations automatisées, l'hôpital universitaire d'Ancône (Italie) a réussi en 5 ans entre 2007 et 2012 à automatiser 95 % de sa production avec 2 modèles **Apoteca Chemo**®⁵⁸. Cela reste un cas d'exception, en règle générale 20 à 60 % de la production est automatisée par les robots^{64, 77}.

En France, l'institut Curie, a analysé la productivité sur les deux types d'automates présents dans leur pharmacie hospitalière : le robot **Kiro Oncology**® et l'**Apoteca Chemo**®⁷⁸. La moyenne des robots est de 70 préparations par jour. L'institut compte

répartir la totalité des doses standard pour le robot **Kiro Oncology®** 13475 préparations (29,7% de leur production totale) et 20446 préparations nominales (45,1% de leur production totale) pour le robot **Apoteca Chemo®**.

Au CHU de Poitiers, l'activité du robot **Pharmoduct®**, a été analysée après seulement 5 mois d'utilisation. Ce dernier a atteint la production de 60 préparations/jour sur 6h de production effective. Le robot a permis de fournir 12,5% de la production annuelle⁷⁹.

La productivité peut être aussi améliorée au fur et à mesure des années et avec l'expérience du nouveau mode de production.

C'est le cas pour le robot **Apoteca Chemo®** implanté à Madrid en 2012⁶³. Une étude a porté sur le nombre de préparations effectuées en moyenne par jour par le robot. Ce nombre est passé de 20 en mars 2013 à 40 en moyenne en octobre 2014. Ainsi en 1 an et demi la production a doublé. De plus le robot effectue 40% des préparations totales du service pour 29 principes actifs différents.

Dans une autre étude,⁶⁴ le temps de reconstitution des lyophilisats a, lui aussi, été réduit avec l'expérience, passant d'une moyenne de 9 minutes à 7 minutes. Cela a permis au robot d'effectuer, en plus des préparations classiques, une activité de reconstitution de lyophilisats à hauteur 150 lyophilisats produits par mois.

2.4.6 Gestion des coûts et des ressources humaines

Avant d'investir dans un robot, il est important d'étudier si celui-ci sera considéré comme un gain ou une source de coût pour le service.

Pour cela, une étude⁶² sur le robot **Apoteca Chemo®** a établi qu'un retour sur investissement était attendu à partir de 34 000 préparations par an, effectuées par le robot. Dans le processus robotisé, plus le nombre de préparations effectuées par an augmente, plus le coût de celles-ci diminue. En effet, les coûts fixes sont bien plus élevés pour le robot : 66 000 euros par an, par rapport au processus manuel qui coûte 6 110 euros par an en moyenne. Ces coûts fixes plus importants sont contrebalancés par un coût de préparation moindre (3,64 euros pour un processus robotisé contre 5,33 euros pour un processus manuel).

Il est cependant important de prendre en considération le matériel captif lors de l'acquisition d'un robot. A ce jour, aucune étude n'a été effectuée sur cette thématique.

La robotisation permet également de faire face aux problématiques de coûts liés à une production croissante. Une étude réalisée sur 3 centres hospitaliers aux Pays-Bas, a déterminé un coût direct de main d'oeuvre divisé par 2,5 passant de 13,8 euros à 5,21 euros suite à l'acquisition d'un robot. Avec également une augmentation du nombre de préparations par ETP (équivalent temps plein) passant de 15 préparations par jour en travail manuel, à 30 préparations par jour en combinant le travail manuel et robotisé⁸⁰.

Concernant la satisfaction du personnel envers le mode de production robotisé, une étude a été menée avec un questionnaire de satisfaction envoyé aux pharmaciens et aux PPH. Ce questionnaire comprenait des questions sur la performance, la satisfaction, la technologie et la sécurité. La note attribuée par le personnel était plus élevée pour le processus automatisé comparé à celui manuel⁶².

2.4.7 Limites des robots actuels

L'arrivée d'un robot dans un service va provoquer un changement dans le mode de production quotidien. Ce changement a pour but à terme une amélioration pour le personnel et le patient. Cependant, certaines limites à la production robotisée peuvent apparaître.

Par exemple, de nouvelles sources d'erreurs liées au robot ont été évoquées dans la littérature. Pour le robot **Cytocare®**⁴⁹, bien que celui-ci ait diminué le nombre d'erreurs par rapport au processus manuel, 45 événements ont eu lieu dû à la technologie : 41 défaillances mécaniques et 4 défaillances logicielles. Ces événements n'étaient pas dangereux pour le patient, mais résultaient en un gaspillage de la préparation. Ces erreurs concernent un défaut d'injection dans la poche ou la seringue, un problème de pesée rejetée par le robot et des cas de seringues, poches ou aiguilles, fissurées avant l'achèvement.

Pour le robot **Kiro Oncology®**,³³ un diagramme comportant les modes d'échec prioritaire a été effectué, il relève des possibles erreurs notamment au niveau de la préparation et du déchargement du matériel avec un risque de rupture d'asepsie, ainsi que des erreurs de mauvaises identifications lors de la préparation du matériel. Cependant,

ces erreurs ont un risque moindre, étant donné les contrôles qualitatifs effectués par le robot.

Pour le modèle **Apoteca Chemo®**, un retour d'expérience plus approfondi permet de mieux identifier à la fois les avantages et les limites de l'utilisation de ces robots. Lors du rassemblement annuel des utilisateurs d' **Apoteca Chemo®**⁵⁵, qui a réuni 10 pharmaciens hospitaliers de 8 pays différents, et un représentant industriel de Loccioni (**Apoteca Chemo®**), les faiblesses de la robotisation ont été abordées. Les principales faiblesses perçues par les pharmaciens étaient « la nécessité d'optimiser la logistique », « des coûts supplémentaires pour les systèmes de préparation et de qualité », « des problématiques de stockage (produit réfrigéré) », « ainsi que des difficultés face aux demandes volatiles ou imprévisibles ». Ces faiblesses relatent la difficulté pour les pharmacies de s'adapter au nouveau mode de production. Cependant, une fois l'organisation optimisée, les robots apportent un réel atout pour les URCC.

Une autre étude portant sur le modèle **Apoteca Chemo®**⁸¹, montre qu'en 1 an environ 155 problèmes mécaniques ont été documentés et sur ces 155 défaillances, 61 ont été résolues directement par l'opérateur et la production de la préparation a été continuée par le robot. Pour les autres préparations, elles ont dû être transférées à la production manuelle (sans provoquer la perte de la préparation).

Pour les problèmes de matériel, ceux-ci pouvaient concerner :

- L'incapacité du robot à reconnaître le flacon ou l'aiguille
- L'incapacité d'agripper la poche au bras robotisé.

Un article scientifique ⁸² provenant de la communauté internationale des utilisateurs de l'**Apoteca Chemo®** a identifié une liste de points qui pourraient être améliorés sur les robots. Trente-cinq recommandations ont été écrites pour les robots de production des anticancéreux injectables. Certaines de ces recommandations sont déjà appliquées par le robot **Apoteca Chemo®** comme la traçabilité des produits ou la limitation de l'exposition des travailleurs. D'autres, ne sont pas encore implantées par ce robot, comme la mise en

place d'un transfert en système clos afin de réduire les fuites de chimiothérapies dans l'enceinte du robot

3 Discussion

Ce travail a permis de décrire les 7 robots présents sur le marché européen à travers les critères suivants : caractéristiques techniques générales, type de chimiothérapie injectable produite et matériaux compatibles, données de productivité, méthodes de contrôle de la préparation, tâches manuelles résiduelles, gestion des risques chimiques et microbiologiques, nettoyage, logiciel et interface, mise en œuvre pour l'installation et la qualification.

Aucun article ni thèse, à ce jour, ne présentent une comparaison de ces caractéristiques dans une même étude.

Ce travail permettra d'aider à la prise de décision, pour les équipes hospitalières s'intéressant à la robotisation dans les unités de chimiothérapie.

Les robots ont tous leurs propres particularités avec leurs points forts et leurs points faibles. Chaque unité de reconstitution de chimiothérapie pourra ainsi s'appuyer sur les critères qu'elle juge les plus importants et adéquats dans son utilisation quotidienne afin de trouver la meilleure solution pour leur service.

Impact d'un robot sur les locaux

Avant d'analyser les avantages et les inconvénients de chaque robot, il est important d'identifier quel robot pourrait correspondre aux contraintes des locaux existants ou à venir. En effet, les dimensions, le poids ainsi que la charge au sol varient grandement selon les modèles. De plus, il est également nécessaire de prévoir de l'espace supplémentaire pour le stockage du matériel autour du robot.

La compatibilité avec la centrale de traitement d'air et la nécessité d'une arrivée d'eau (pour le modèle **Apoteca Chemo®**) sont également à anticiper pour les locaux. La taille des colis, lors de la livraison ne doit pas être négligée non plus, afin de ne pas se retrouver face à une problématique le jour de la livraison.

En cas d'utilisation de tubulures, il est nécessaire de prévoir l'installation d'une hotte à flux d'air laminaire ou un isolateur annexe pour les modèles **Kiro Oncology®**, **ICS®**, **Pharmahelp®**, **Pharmoduct®** et **Equashield Pro®**. En effet, les tubulures devront être reliées aux poches avant d'être introduites dans le robot.

Concernant l'installation et la qualification, il existe trois étapes avant de pouvoir utiliser le robot en production quotidienne.

Ces trois étapes sont ⁸³ :

- La Qualification d'Installation (QI) : Permet de vérifier que le robot est installé conformément aux exigences.
- La Qualification Opérationnelle (QO) : Permet de vérifier le bon fonctionnement du robot dans l'environnement souhaité par l'utilisateur.
- La Qualification de Performance (QP) : Permet de vérifier que le robot fonctionne de manière reproductible et en conformité avec l'utilisation de routine. Cela passe par des essais sur des préparations placebos.

Le temps nécessaire pour réaliser ces 3 étapes est environ de 1 à 3 mois dans les conditions optimales. Cette période est donc à anticiper, car elle peut être une source de surcharge de travail : le robot ne produit aucune préparation, mais une charge de travail supplémentaire est nécessaire pour le suivi de la qualification.

Recul sur l'utilisation des robots

L'implémentation d'un robot sur la production au sein d'une URCC a un impact conséquent. C'est pourquoi le recul sur l'utilisation et les articles scientifiques étudiant les conditions réelles des URCC robotisés permettent d'apporter un côté rassurant avant un investissement. De l'autre côté les derniers modèles sortis sur le marché permettent de bénéficier des dernières innovations, mais comportent un risque lorsque les conditions réelles sont peu documentées.

La confiance doit être présente également envers la pérennité du fabricant. En effet certains consommables nécessaires à l'activité de reconstitution des chimiothérapies par le robot sont captifs. En cas de dépôt de bilan d'un fournisseur, notamment en cette période d'instabilité économique, les pharmacies hospitalières se retrouveraient dans l'impossibilité d'utiliser le robot. Cela engendrerait non seulement une perte financière lourde mais surtout un problème pour reconstituer les poches normalement effectuées par

le robot. Les services de chimiothérapie ne peuvent se permettre de faire face à ce type d'incident.

Actuellement, le marché des robots d'anticancéreux injectables est en pleine expansion. Le robot qui se démarque par son nombre d'utilisations à travers le monde et en particulier en France est l'**Apoteca Chemo®**. On dénombre 16 installations dans 11 centres différents en France. Ces installations ont eu lieu entre 2017 et 2024, avec 13 installations entre 2022 et 2024 (source fournisseur février 2024). De plus, l'entreprise Loccioni HumanCare®, a créé une communauté qui permet d'échanger entre les membres ayant acheté le robot. Elle se regroupe tous les 2 ans afin d'échanger sur les améliorations possibles concernant l'**Apoteca Chemo®**. Ainsi en 2017, un article a été rédigé par la communauté ⁸², avec une liste de 35 recommandations concernant la robotisation. Certaines recommandations avaient déjà été adoptées pour le modèle **Apoteca Chemo®** tandis que d'autres constituent des pistes d'amélioration.

Le robot **Pharmahelp®** est le premier modèle à avoir été mis en service en France, en 2010 à l'institut Curie à Paris⁸⁴. Cependant, étant donné son âge, il présente des caractéristiques techniques moins évoluées que les nouveaux arrivants sur le marché. Ainsi en 2022, l'Institut Curie s'est équipé de 2 robots : un robot **Apoteca Chemo®** opérant sous un flux d'air laminaire, et un robot **Kiro Oncology®**, intégré dans un isolateur. Ces deux robots ont pour but de remplacer le **Pharmahelp®** qui fournissait 30 à 40% de la production de l'institut⁸⁴.

Le robot **Kiro Oncology®** possède également un certain recul sur le territoire français, avec sa mise en service depuis 2019 à l'hôpital Cochin. Par ailleurs, l'Institut Curie⁸⁴ a choisi de s'équiper d'un modèle en version isolateur, dans le cadre de son renouvellement technologique.

Pour le modèle **RIVA Onco®**, l'entreprise est un leader pour les robots (hors chimiothérapie) aux Etats-Unis et au Canada. Elle est donc reconnue dans le monde de la pharmacie hospitalière, cependant l'implantation de robots de chimiothérapie sur le marché européen constitue un nouveau secteur pour cette entreprise.

A l'opposé du critère du recul sur l'utilisation, certains services de chimiothérapie privilégieront davantage l'innovation apportée par les robots et préféreront se tourner vers

des robots récemment arrivés sur le marché qui comportent les dernières avancées technologiques. Celles-ci ont pour vocation de réduire les risques de contamination, d'améliorer la traçabilité des préparations ou de diminuer les tâches manuelles existantes.

Amélioration pour le patient : contrôle quantitatif et qualitatif, traçabilité

Les contrôles quantitatifs et la traçabilité effectués de manière manuelle peuvent être des sources d'erreurs potentielles pour le patient ³⁹. Ceux-ci ont été automatisés et intégrés dans les robots au niveau des étapes de pre-process, process et post-process.

Cette traçabilité s'effectue principalement (sauf pour le **Pharmahelp®**) à l'aide d'une caméra qui effectue une lecture du code barre, DataMatrix ou QR code pour tout matériel entrant et sortant du robot. Les modèles **ICS®**, **Pharmahelp®** et **Pharmoduct®** sont également munis de la technologie RFID qui constitue une sécurité supplémentaire et permet ainsi à la poche d'être suivie à chaque étape du process.

La revue de littérature a permis de témoigner d'une réduction du nombre d'erreurs pour les patients grâce au processus robotique ^{33, 58}. Ainsi lors d'une étude le robot **Kiro Oncology®** a permis la réduction de 38 % des erreurs en comparaison au processus manuel. Alors que 69 % des erreurs était d'origine humaine dans le processus manuel, ce chiffre passe à 55 % grâce à la robotisation³³.

Les travaux de J.Heloury ³³ avait décrit 4 modes de défaillances prioritaires à prendre en compte dans le processus manuel :

- Pre process : Choix du mauvais médicament
- Per process : Oubli de contrôler un paramètre
- Per process : Mauvais contrôle
- Post process : Réattribuer une mauvaise préparation standard

Si l'on s'intéresse à ces défaillances du processus manuel et les solutions apportées par les robots :

- Choix du mauvais médicament : le choix du mauvais médicament ne peut plus être effectué, car le robot vérifie à l'aide d'une caméra le flacon lorsqu'il est introduit dans la zone de chargement.

- Oubli de contrôler un paramètre : le processus étant entièrement automatisé le robot suit le protocole envoyé par informatique et ne peut pas oublier de contrôler un paramètre. Cependant, la vérification de l'aspect visuel (présence de bulles dans la préparation finale ou présence d'un résidu non désiré) n'est pas effectuée par le robot et peut constituer un frein pour certaines préparations à risque. Il est également à noter que lorsque le personnel effectue une tâche sur le robot (chargement, déchargement, maintenance...), celui-ci doit s'authentifier, il est ainsi possible de retracer les événements en cas d'incident.
- Mauvais contrôle : les contrôles quantitatifs et qualitatifs sont effectués de manière automatisée par le robot, et la poche étant tracée tout au long du processus, il ne peut y avoir une erreur de mauvais contrôle.
- Pour éviter ces erreurs, les robots délivrent une étiquette finale à la fois. Certains robots comme l'**ICS®** et l' **Equashield Pro®** effectuent une seconde vérification après avoir collé l'étiquette finale. Le robot **RIVA Onco®** effectue le déchargement et l'apposition des étiquettes finales de manière automatique ce qui garantit la réattribution de la bonne préparation standard. Pour les autres robots, le processus est manuel, donc le risque est toujours existant.

Ainsi, les contrôles qualitatifs automatisés par les robots remplissent bien leur mission en termes de sécurité pour le patient, et permettent ainsi de répondre aux 4 modes de défaillances prioritaires décrits par J.Heloury dans le processus manuel.

Cependant, un nouveau mode de production engendre également de nouvelles sources d'erreurs. Ainsi bien que les erreurs aient globalement été réduites avec l'arrivée du robot **Kiro Oncology®** le pourcentage d'erreurs dues aux moyens et aux matériels a augmenté passant de 7% à 26% avec le processus robotique³³.

Ces sources d'erreurs peuvent être méconnues par le personnel étant donné le peu de recul sur l'utilisation de certains robots. C'est pourquoi des articles pour les modèles plus anciens tels que **Cytocare®** (qui n'est plus commercialisé actuellement)^{49, 85}, **Kiro Oncology®**³³, et **Apoteca Chemo®**⁸¹ ont déjà été publiés, ce qui permet d'avoir un aperçu des nouvelles erreurs potentielles.

Parmi les erreurs recensées, on retrouve par exemple :

- Perte de connexion avec le robot qui ne reçoit pas les commandes via l'interface avec le logiciel de prescription.
- Flacon chargé dans le système mais introuvable par le système robot.
- Poche préparée par le robot mais l'étiquette finale non imprimée par le robot.
- Le robot était incapable de reconnaître le flacon ou l'aiguille.
- Le robot était incapable d'agripper la poche au bras robotisé.

Il s'agit d'erreurs qui ont fait perdre du temps à la production mais qui n'ont pas mis directement en danger le patient ou le personnel.

Concernant les contrôles quantitatifs, ceux-ci sont effectués de manière gravimétrique (par la pesée) par chacun des robots. De plus, les balances sont directement connectées aux robots. Elles vérifient ainsi l'identification de la poche par une caméra ou un système RFID qui permet d'éviter les erreurs d'inversion de préparations finales durant la pesée. Pour les modèles **Apoteca Chemo®**, **ICS®** et **RIVA Onco®** la pesée s'effectue de manière automatisée par le robot sans nécessiter d'intervention humaine, ce qui garantit une sécurité supplémentaire.

Dans le processus manuel à l'URCC de Lyon Sud, lorsque cela est possible le contrôle est effectué grâce à un dosage analytique par spectrophotométrie (QCRx®). La méthode analytique (contrôle quantitatif et qualitatif) pourrait être utilisée comme méthode complémentaire pour vérifier l'absence de déviation du robot.

Amélioration pour le patient : précision accrue

La littérature s'accorde à dire que la précision a été améliorée dans le process automatisé ^{49, 53, 62, 63, 64, 48, 77, 75, 59, 65, 76}.

Ainsi, pour le robot **Apoteca Chemo®** ⁵⁸ une étude montre que seulement 0,52% des préparations dépassaient le seuil de 5% de précision, contre 1,70% pour le processus manuel.

De plus, l'avantage avec la robotisation est que pour les préparations dépassant le seuil établi, celles-ci ne pourront être libérées qu'après accord du responsable. Cela permet d'éviter de délivrer par erreur une poche dépassant le seuil attendu.

Bien que les fabricants quant à eux, promettent des volumes de prélèvement minimum allant de 0,3 mL (**RIVA Onco®**) à 1 mL (**Apoteca Chemo®**) selon les modèles.

Les robots présentent cependant des limites notamment pour certaines préparations comme les solutions visqueuses ou moussantes avec des volumes prélevés inférieurs à 1ml⁵⁶. En règle générale la littérature montre que la déviation standard est augmentée pour les volumes à prélever égaux ou inférieurs à 1 ml ^{56, 59}.

Ainsi pour le robot **Kiro Oncology®** ⁵⁶ des essais avec une solution aqueuse placebo sur des poches ont eu lieu. Le coefficient de variation de précision intermédiaire était alors de 1 à 2 % pour les volumes allant de 1 ml à 48 ml tandis qu'il passait à 11,5 % pour des volumes à prélever de 0,6 mL. Les préparations avec les plus faibles volumes continueront en majorité d'être préparées avec un processus manuel.

Amélioration pour le personnel : réduction de l'exposition aux cytotoxiques et troubles musculosquelettiques

Plusieurs études ont montré un risque de contamination du personnel manipulant les anticancéreux à travers un processus manuel ^{49, 53, 62, 63, 64, 48, 77, 75, 59, 65, 76}. L'arrivée des robots a permis de reconstituer ces molécules dans des enceintes fermées de classe A (équivalent ISO5) pour limiter l'exposition des travailleurs.

La littérature témoigne du bon résultat de cette diminution d'exposition des travailleurs aux cytotoxiques. Dans certains cas ⁷² aucune trace de contamination n'a été détectée sur les poches finales ou les gants des préparateurs tandis que dans d'autres cas ⁷⁰ la

contamination a été largement réduite (avec 0,0006ng/cm² et 0,0001ng/cm² de cyclophosphamide pour respectivement les poches finales et les gants des préparateurs). Cependant, dans cette même étude la contamination des surfaces à l'intérieur du robot était encore présente (0,0220ng/cm²), il est donc essentiel d'effectuer un nettoyage quotidien des surfaces afin de réduire au maximum cette contamination.

Le robot **Equashield Pro®** quant à lui est le seul à posséder un système clos de transfert de chimiothérapie. Ce système permet d'éviter la projection de microgouttelettes de chimiothérapie lors des phases de prélèvement du produit. Il apporte ainsi une innovation supplémentaire face à l'exposition aux cytotoxiques.

Concernant les troubles musculo-squelettiques, aucune étude à ce jour n'a abordé la réduction de ces troubles grâce à la robotisation. Les robots ayant pour but d'alléger les tâches pénibles, on peut supposer une réduction des douleurs au long terme chez le personnel. Cependant, les étapes de chargement et de déchargement restent manuelles et nécessitent d'effectuer des tâches de manière répétitive.

Les tâches de manipulation d'objets nécessitant une force intense, (par exemple : le prélèvement d'un gros volume, le prélèvement d'une solution visqueuse, l'injection dans le diffuseur portable) peuvent être corrigées grâce à la robotisation. Cependant, la répétition des tâches reste toujours d'actualité.

Il est donc important de mettre en place une prévention primaire afin que les manipulateurs puissent adopter les bonnes postures au quotidien.

Sécurité pour le patient : Maintien de l'asepsie

Comme il a été décrit précédemment, les robots fonctionnent dans des enceintes fermées de classe A pour la zone de production. Cependant, la zone extérieure au robot est recommandée pour être de classe C à minima. Il convient donc de garantir l'asepsie de la préparation tout au long du processus.

Pour le robot **ICS®**, une stérilisation au peroxyde d'hydrogène d'une durée de 25 à 45 min permet de garantir l'asepsie du matériel entrant dans le robot.

Pour le robot **Apoteca Chemo®** et le **RIVA Onco®**, la zone de chargement comporte une hotte à flux laminaire, elle est donc prévue pour être de classe A. Cependant deux

études ^{71, 72} ont montré que dans leur unité au quotidien, la zone de chargement du robot **Apoteca Chemo®** ne respectait pas les critères de classe A et correspondait ainsi à une zone de classe B. En cas de condition similaire aux deux études, le matériel serait donc pelé dans une zone de classe B ce qui constitue une garantie de l'asepsie moins élevée en comparaison du processus manuel mis en place à l'URCC de Lyon Sud dans lequel le matériel est pelé dans une zone de classe A. Il est donc important de mettre en place un protocole adéquat afin que la zone de chargement et déchargement des robots ne constitue pas une zone de rupture d'asepsie du matériel.

Nettoyage et gestion des déchets

Tous les robots nécessitent un nettoyage quotidien par les PPH. Certains modèles sont également munis d'un système d'autonettoyage mais ce système ne remplace pas le nettoyage humain au quotidien.

Dans la revue de littérature, l'étude portant sur le système d'autonettoyage du robot **Apoteca Chemo®** ⁷⁴ a montré son efficacité face aux 6 microorganismes suivants : *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* spores et *Candida albicans*.

Les robots ayant des dimensions différentes et des pièces plus ou moins complexes à nettoyer, le nettoyage quotidien ne sera pas de la même durée selon le modèle et peut ainsi constituer un frein lors de l'achat de certaines machines. Cependant pour le moment aucun article n'a comparé le temps de nettoyage en fonction des robots présents sur le marché. Les temps donnés par les fabricants, le sont à titre informatif mais constituent une source difficilement comparable entre les modèles.

La gestion des déchets s'effectue pour tous les modèles, hormis pour le **Pharmahelp®**, grâce à des poubelles rigides directement connectées au robot. Ceci constitue une source supplémentaire de sécurité pour les manipulateurs qui évitent alors le risque de blessure par aiguille.

Maintenance

Tout comme le recul sur l'utilisation et la confiance envers le fabricant, le service après-vente est un critère important à prendre en compte avant l'achat d'un robot. Les robots ne pouvant être à l'arrêt étant donné les conséquences pour les patients, il est important que le délai d'intervention en cas de problème soit le plus court possible.

Pour les interventions moins importantes, il est tout de même préférable que la maintenance soit effectuée par le fabricant lui-même, et que le SAV parle français. La bonne relation et la confiance envers le SAV du fabricant sont essentielles et constituent un paramètre supplémentaire dans le choix du modèle.

La productivité et la gestion des coûts

L'analyse et la comparaison de la productivité des robots sont difficiles à effectuer. Certains articles donnent un temps moyen de préparation par heure sans préciser le type de molécules³³, tandis que d'autres précisent le temps moyen pour chaque molécule testée⁷⁵.

Ainsi pour le même robot (**Kiro Oncology®**), le premier article³³ décrit un nombre de 8 à 9 préparations en moyenne par heure pour une production en série. Tandis que le second article⁷⁵ évoque une production de 3 poches de Rituximab en moyenne par heure et 13 poches d'Aciclovir en moyenne par heure. Le fabricant quant à lui donne les chiffres de 10 à 12 poches produites en moyenne par heure.

Ces chiffres sont donc très éloignés les uns, des autres et il est difficile d'avoir une approximation juste.

De plus il faut également prendre en compte le fait que les préparations soient effectuées « à la demande » ou « en série » (Voir 1.3 Standardisation des doses ou « Dose Banding »).

Ce paramètre est très important, car dans l'article sur le robot **Kiro Oncology®**³³, la production a doublé, passant de 4 poches en moyenne par heure à 8 poches grâce à la transition de l'organisation « à la demande » à celle « en série ».

Les robots sont donc idéalement prévus pour une organisation de type production en série.

Malgré les différences notables, il est cependant possible de distinguer la productivité de plusieurs robots. Ainsi, les modèles plus anciens tel que : **Kiro Oncology®**, **Apoteca Chemo®**, **Pharmahelp®** ont une productivité moyenne d'environ 10 à 15 poches par heure. Tandis que les modèles plus récents : **ICS®**, **RIVA Onco®**, **Equashield Pro®** promettent une productivité de 30 préparations par heure (voir 60 préparations/h pour **Equashield Pro®**).

Le **Pharmoduct®** a quant à lui une productivité annoncée par les fabricants de 15 à 35 poches par heure, mais son mode de fonctionnement est différent, il ne peut produire que des poches finales en série à partir d'une poche mère.

Les nouveaux modèles avancent donc une productivité plus élevée qui pour le moment manque de recul d'un point de vue de la littérature afin de savoir si ces chiffres annoncés correspondent bien à la production au quotidien. Cette production plus élevée justifie donc le prix des nouveaux modèles (**ICS®**, **RIVA Onco®**, **Equashield Pro®**) qui est environ 1,5 à 2 fois le prix d'un modèle ancien (**Kiro Oncology®**, **Apoteca Chemo®**).

Il est important avant d'investir dans un robot de savoir si ce dernier va constituer une perte ou une économie d'argent pour le service. La revue de la littérature a permis d'identifier un retour sur investissement à partir de 34 000 préparations par an ⁶² pour le robot **Apoteca Chemo®** en comparaison avec le processus manuel.

Pour un service tel que l'URCC de Lyon Sud correspondant à 68 000 préparations lors de l'année 2024 et avec une augmentation de +38% sur les 10 dernières années, il serait intéressant d'investir dans un ou plusieurs robots de chimiothérapie.

De plus, les fabricants des modèles **Kiro Oncology®**, **Apoteca Chemo®**, **RIVA Onco®**, **Pharmoduct®** et **Equashield Pro®** proposent la possibilité d'achat ou de location, ce qui permet de faciliter l'accès à un robot.

Impact sur la production quotidienne

L'arrivée d'un robot dans une unité de reconstitution de chimiothérapie, va demander une adaptation dans la production au quotidien. Il est important de prévoir quelles préparations seront reconstituées par le robot et lesquelles resteront manuelles.

Comme il a été vu dans la partie « productivité et gestion des coûts », le nombre de préparations effectuées par heure « en série » est nettement supérieur (deux fois plus élevé pour le **Kiro Oncology®**³³) à celui effectué pour des préparations standards. Les robots sont donc idéalement conçus pour reconstituer des préparations en série.

Afin d'avoir une demande de préparations en série conséquente, il est souvent nécessaire de mettre en place une politique de « Dose Banding » (Voir 1.3 Standardisation des doses ou « Dose Banding »). Cependant, cette politique demande un profond changement dans l'organisation de la production et n'est pas forcément envisageable pour chaque service de chimiothérapie ni pour toutes les préparations. Il est donc tout à fait possible d'acheter un robot pour effectuer également des préparations standards en bénéficiant des avantages de la sécurité garantie par la robotisation sans avoir pour premier objectif de maximiser la productivité.

Dans ce cas, la force des machines réside également dans la polyvalence des préparations effectuées.

Actuellement, tous les robots ne sont pas capables de produire l'intégralité des préparations finales et cela justifie donc la différence des prix entre les modèles.

Ainsi, le robot **Pharmahelp®** qui est un des moins chers sur le marché ne peut effectuer que des poches de chimiothérapies. Le modèle **Pharmoduct®** qui possède également un prix moins élevé, ne produit que des préparations en série à partir d'une poche mère. Selon les besoins des services, ils pourront alors constituer ou non un avantage.

Ensuite, la possibilité de faire passer une préparation avant les autres est intéressante dans le cas de préparations urgentes. Tous les robots n'ont pas cette possibilité. Ainsi, les robots qui fonctionnent par cycle comme le **Pharmahelp®** le **Kiro Oncology®** ou le **Pharmoduct®** ne peuvent pas arrêter leur cycle en cours de fonctionnement pour une préparation urgente. Seul l'**ICS®** fonctionne par cycle et possède une innovation technologique grâce à une trappe qui permet de récupérer une préparation urgente en cours de fonctionnement. Les modèles **Apoteca Chemo®**, **RIVA Onco®**, **Equashield Pro®**, qui fonctionnent quant à eux de manière continue, peuvent intégrer en cours de fonctionnement une préparation urgente.

Selon l'organisation de l'unité de reconstitution et les besoins à l'avenir, il sera donc intéressant d'investir dans un robot plutôt polyvalent avec un prix généralement plus élevé ou bien un robot avec moins de fonctionnalités mais un prix abordable.

Dans tous les cas l'intégralité des préparations ne pourra pas être robotisée. En règle générale entre 30 à 60 % de la production peut être automatisé ^{64, 77}, les préparations les plus complexes resteront dans le processus manuel.

Impact sur le personnel

Malgré le passage à la robotisation, une présence humaine est toujours nécessaire, notamment pour les étapes de chargement du matériel et déchargement des préparations finales ainsi que pour l'emballage des préparations finales. Seul le robot **RIVA Onco®** se démarque et permet de décharger les préparations et de coller les étiquettes finales de façon automatique, ce qui constitue un gain de temps pour le personnel.

Pour les autres robots, entre une à deux personnes par robot est nécessaire pour un fonctionnement au quotidien.

Concernant l'organisation au quotidien, il faut distinguer les robots fonctionnant par cycle et ceux fonctionnant de manière continue.

Dans les modèles fonctionnant par cycle (**Kiro Oncology®**, **Pharmahelp®**, **Pharmoduct®**), la production ne peut pas s'effectuer en même temps que les phases de chargement et déchargement. Ainsi durant ces phases, un ou deux PPH sont nécessaires auprès du robot. Après la fin du chargement, le robot va effectuer la production de manière autonome, il faudra donc trouver une mission au(x) préparateur(s) durant ce laps de temps court qui est d'environ 40 min à 1h. Le fait de devoir changer régulièrement de poste pour les préparateurs peut constituer une difficulté dans la gestion des plannings et une irrégularité des activités (moments d'inactivité ou surcharge de travail) pour les préparateurs. Pour l'**ICS®**, le chargement et le déchargement se font en temps masqué c'est-à-dire, simultanément au cycle de production en cours.

Les robots fonctionnant de manière continu (**Apoteca Chemo®**, **RIVA Onco®**, **Equashield Pro®**) n'ont pas ce type de problèmes car les étapes de chargement et de

déchargement s'effectuent en parallèle de la production. Les zones de chargement et déchargement dans ces robots sont constituées d'espaces de stockage qui permettent au PPH de préparer le matériel à l'avance. Ainsi, dans la limite des espaces de stockage du robot, les préparateurs peuvent s'organiser comme ils le souhaitent pour effectuer les étapes de chargement et déchargement du robot.

Plusieurs améliorations pourraient être encore apportées concernant les étapes manuelles :

- Des espaces de stockage supplémentaires pourraient être apportés.
- Des enceintes réfrigérées pourraient être intégrées à l'intérieur du robot afin de stocker les flacons ou les préparations terminées la nuit.

Si des espaces de stockage étaient ainsi suffisamment élevés, les PPH pourraient n'intervenir qu'une à deux fois par jour pour effectuer les étapes de chargement et de déchargement du matériel. Cela représenterait un gain de temps pour les préparateurs et de plus les robots seraient alors capables de produire des préparations la nuit ce qui n'est pas le cas actuellement.

L'arrivée d'un robot doit également être prise en compte dans la satisfaction du personnel travaillant au quotidien avec les machines. Ainsi des paramètres comme le nombre de décibels émis par les robots sont à prendre en considération pour le bien-être des préparateurs. D'après les données fournies par les fabricants le bruit occasionné par les robots se situe entre 65 à 70 décibels. Ce bruit correspond environ à celui émis par une hotte à flux laminaire (60-75dB) ⁸⁶, ce paramètre n'interfère donc pas entre les deux modes de production.

La satisfaction du personnel envers le mode de production robotisé a pu être décrite dans un article. Dans l'étude, un questionnaire a été distribué aux pharmaciens et aux PPH et la note attribuée par le personnel était plus élevée pour le processus automatisé comparé à celui manuel ⁶².

Il s'agit du seul article concernant l'étude de la satisfaction du personnel à la suite d'une robotisation d'un service de chimiothérapie. Il y a donc un manque d'études concernant le facteur humain qui est pourtant essentiel dans le bon accompagnement d'un changement de mode de production.

3.1 Les limites

3.1.1 Données manquantes auprès des fournisseurs

A la suite des visites chez les fabricants ou les pharmacies hospitalières, puis de l'analyse de la documentation technique, un e-mail a été envoyé aux fournisseurs afin qu'ils puissent compléter les données manquantes. Certaines informations n'ont tout de même pas pu recueillies.

3.1.2 Manque de recul sur l'utilisation

Pour les robots ne possédant aucune ou peu d'installation à travers le monde, seules les données fournisseurs ont pu être collectées. Ces données théoriques ont ainsi été comparées à des données pratiques issues de la littérature ce qui peut constituer un biais dans la comparaison, notamment pour des données quantitatives comme le nombre de préparations produites par heure.

3.1.3 Données confidentielles

Etant donné la forte concurrence sur ce marché en forte croissance, certains fabricants souhaitent garder leurs données confidentielles. Cela peut donc créer des données manquantes qui pénalisent la bonne comparaison entre les modèles.

4 Accompagnement dans le changement de mode de production

4.1 Les étapes du changement

La démarche d'acquisition d'un robot de chimiothérapie n'est pas seulement une question technique où il faut sélectionner le meilleur robot au regard de son cahier des charges. Elle répond aussi à une démarche humaine, car elle vient bouleverser les habitudes quotidiennes du personnel, notamment pour les PPH.

Il est question dans cette partie de management du changement, le but est d'effectuer progressivement la transition technologique dans l'objectif que chacun puisse y adhérer. Le cycle d'accompagnement du changement se divise en trois points : ⁸⁷

Le premier point concerne l'étude d'impact : il s'agit de pré-visualiser les impacts de la technologie sur le personnel. Dans un premier temps un brainstorming permet de passer en revue toutes les conséquences positives et négatives éventuelles dans l'apparition d'un nouveau mode de production. Ensuite, il s'agit de regrouper les différentes conséquences afin de garder les plus pertinentes. Dans notre démarche, nous avons retenu 8 grands avantages et limites de l'arrivée d'un robot dans une URCC (voir démarche pour effectuer l'enquête).

Le second point concerne la communication : après avoir dégagé les impacts sur les différentes équipes. Il s'agit de leur communiquer une information claire pour les informer du nouveau mode de fonctionnement émergent, et en retour de recevoir leur ressenti face à la nouvelle technologie. Notre démarche a été ici d'échanger en face à face avec chacun des membres qui sera en interaction avec le robot, de leur communiquer une information sur la nouvelle technologie, et de recueillir leur ressenti par un questionnaire. (Voir méthode pour effectuer l'enquête)

Le troisième point concerne la formation : ce point ne sera pas abordé dans cette thèse, car il n'est pas d'actualité à ce jour.

4.2 Enquête sur la vision de la robotisation auprès du personnel

4.2.1 Introduction

Afin de se préparer à l'arrivée d'un robot pour la préparation des chimiothérapies au sein de l'URCC du GHS et de comprendre les attentes et les inquiétudes du personnel, une enquête anonyme a été réalisée auprès des préparateurs en pharmacie, des pharmaciens, des internes en pharmacie, des étudiants en 5^{ème} année hospitalo-universitaire (5HU) et des agents de bionettoyage.

Avant de réaliser le questionnaire, une courte explication du fonctionnement des robots accompagné d'une vidéo de présentation de l'**Apoteca Chemo®** été effectuée. Cela permet, d'une part aux membres interrogés de pouvoir répondre avec des connaissances claires au préalable et d'autre part d'éviter un biais lors du remplissage de l'enquête grâce à une même information communiquée à chacun (annexe 1).

Cette enquête comporte la liste de huit avantages et huit inconvénients sur la robotisation qui se sont dégagés au cours du travail de cette thèse. Il a été demandé aux personnes de choisir les 3 avantages et les 3 limites de la robotisation et de les classer par ordre d'importance : (1= le plus important, 3= le moins important).

La liste des avantages est la suivante :

- Réduction des troubles musculo-squelettiques pour le personnel.
- Limitation de l'exposition à des médicaments dangereux pour le personnel (diminution des risques de piqûres ...).
- Contrôle gravimétrique (par pesée) de 100% des préparations réalisées de manière automatique.
- Amélioration de la précision des prélèvements.
- Amélioration de la sécurité des patients grâce à une traçabilité renforcée.
- Amélioration de la productivité et diminution du délai de rendu.
- Image innovante de la pharmacie hospitalière.
- Diversification des tâches pour les PPH.

La liste des limites est la suivante :

- Répétition dans les tâches de chargement / déchargement pour les PPH.
- Investissement financier conséquent.
- Problèmes techniques et mécaniques du quotidien.
- Rendu du personnel OU Augmentation des objectifs de production à personnel constant.
- Non-exhaustivité des préparations prises en charge.
- Nettoyage quotidien du robot par les PPH.
- Formation du personnel pour l'utilisation du robot.
- Réduction des contrôles visuels humains.

Les résultats ont ensuite été retranscrits dans un tableur dans lequel un score a été attribué pour chaque choix classé. Le score appliqué est le suivant :

Score pour un choix classé 1 = 7 points

Score pour un choix classé 2 = 5 points

Score pour un choix classé 3 = 3 points

4.2.2 Matériel et méthode

La maquette de l'enquête a été déposée en Annexe 2

4.2.3 Résultats de l'enquête

Cette enquête a été réalisée du 20/08/2020 au 31/08/2020. 37 membres du personnel qui seront amenés à être en interaction avec le robot ont répondu à notre enquête (15 PPH, 9 Pharmaciens, 4 internes en pharmacie, 6 étudiants 5AHU et 3 agents de bionettoyage). Les résultats de l'enquête sont visibles dans les tableaux 2 et 3 :

Liste des avantages	Score total	Score pharmacien	Score interne	Score 5HU	Score PPH	Score OP
Réduction des troubles musculo-squelettiques pour le personnel.	116	30	13	7	59	7
Limitation de l'exposition à des médicaments dangereux pour le personnel (diminution risque de piqûres ...).	129	20	21	25	51	12
Contrôle gravimétrique (par pesée) de 100% des préparations réalisé de manière automatique.	30	13	7	3	7	0
Amélioration de la précision des prélèvements.	39	7	3	14	10	5
Amélioration de la sécurité des patients grâce à une traçabilité renforcée.	105	34	5	17	41	8
Amélioration de la productivité et diminution du délai de rendu.	75	18	11	10	29	7
Image innovante de la pharmacie hospitalière.	32	6	0	14	9	3
Diversification des tâches pour les préparateurs.	29	7	0	0	19	3
Autres (A préciser) :	0	0	0	0	0	0
Nb questionnaire	37	9	4	6	15	3

Légende : En gris figure les trois scores les plus élevés selon la fonction occupée

Tableau 2 : Résultats des scores obtenus aux questionnaires concernant les avantages de la robotisation.

Dans le tableau 2 qui décrit les résultats des questionnaires concernant les avantages de la robotisation, les trois premiers choix qui se dégagent sont :

- 1) Limitation de l'exposition à des médicaments dangereux pour le personnel (diminution des risques de piqûres ...)
- 2) Réduction des troubles musculo-squelettiques pour le personnel.
- 3) Amélioration de la sécurité des patients grâce à une traçabilité renforcée.

Les trois premiers critères se distinguent nettement des autres avantages, obtenant respectivement 129, 116 et 105 points, contre 75 points pour le quatrième critère et moins de 40 points pour les suivants.

En distinguant par fonction occupée, les trois premiers avantages sont identiques pour les pharmaciens et les préparateurs, bien que leur ordre diffère. Les pharmaciens placent en premier « l'Amélioration de la sécurité des patients grâce à une traçabilité renforcée », tandis que les PPH priorisent la « Réduction des troubles musculo-squelettiques pour le personnel ». Le critère de la « Limitation de l'exposition à des médicaments dangereux pour le personnel » est préféré par les internes, les étudiants de 5HU et les agents de bionettoyage, et figure parmi le Top 3 des critères des pharmaciens et des PPH.

Liste des Limites	Score total	Score pharmacien	Score interne	Score 5HU	Score PPH	Score OP
Répétition dans les tâches de chargement / déchargement pour les PPH.	127	30	18	15	64	0
Investissement financier conséquent.	78	34	12	8	17	7
Problèmes techniques et mécaniques du quotidien.	134	33	13	28	60	0
Rendu du personnel OU Augmentation des objectifs de production à personnel constant.	69	15	7	3	25	19
Non exhaustivité des préparations prises en charge.	60	23	7	12	15	3
Nettoyage quotidien du robot par les PPH.	15	0	0	5	5	5
Formation du personnel pour l'utilisation du robot.	11	0	0	5	0	6
Réduction des contrôles visuels humains.	61	0	3	14	39	5
Autres (A préciser) :	0	0	0	0	0	0
Nb questionnaire	37	9	4	6	15	3

Légende : En gris figure les trois scores les plus élevés selon la fonction occupée

Tableau 3 : Résultats des scores obtenus aux questionnaires concernant les limites de la robotisation.

Dans le tableau 3 qui décrit les résultats des questionnaires concernant les limites de la robotisation, les trois premiers choix qui se dégagent sont :

- 1) Problèmes techniques et mécaniques du quotidien.
- 2) Répétition dans les tâches de chargement / déchargement pour les PPH.
- 3) Investissement financier conséquent.

Les 2 premiers items possèdent un score relativement proche (134 points et 127 points) tandis que le troisième choix possède un score moins élevé (78 points) qui se situe proche des 4^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} meilleurs scores (69, 61, 60 points).

Si l'on compare les 2 premières limites selon la fonction occupée, ce sont les mêmes qui ressortent. En revanche, pour la 3^{ème} limite sélectionnée, les pharmaciens et les internes ont répondu « Investissement financier conséquent » tandis que les préparateurs et les étudiants en cinquième année ont répondu « Réduction des contrôles visuels humains ».

4.2.4 Discussion de l'enquête

Le premier avantage qui ressort de cette enquête est « la limitation de l'exposition à des médicaments dangereux pour le personnel ».

Comme il a été vu précédemment, de nombreuses études font référence à l'exposition aux cytotoxiques du personnel travaillant en lien avec les chimiothérapies ^{34, 88, 36, 37, 38, 89, 35}. En dépit des mesures prises pour améliorer la protection du personnel, la littérature témoigne de traces de chimio-contamination détectés sur les gants des manipulateurs et dans les urines des infirmières, des PPH et des pharmaciens ^{34, 35}. Il a aussi été noté une réduction de contamination grâce à la robotisation ^{51, 70, 71}, notamment grâce à la reconstitution des anticancéreux dans des enceintes fermées de classe A. Le personnel ayant conscience des risques provoqués par l'exposition aux cytotoxiques a donc choisi ce critère comme l'avantage majeur de la robotisation.

Le deuxième avantage qui a été le plus sélectionné est la « réduction des troubles musculo-squelettiques pour le personnel ».

Les TMS sont souvent décrits par les PPH dans les unités de préparation de chimiothérapies. En effet, des efforts excessifs, la répétition dans les gestes du quotidien ou un travail effectué dans une posture inconfortable peut augmenter le risque de survenue de TMS ³².

Le personnel s'attend donc à ce que le robot puisse réduire les TMS. Cependant ce point est à relier avec la deuxième limite qui a été sélectionné : « répétition dans les tâches de chargement / déchargement pour les PPH ».

Ainsi, les PPH espèrent que le robot pourra les soulager des tâches comportant un effort excessif ou des tâches les plus pénibles. Cependant, ils ont également conscience que ces troubles ne pourront pas être complètement éliminés car il persistera des tâches répétitives.

Actuellement, aucune étude n'a effectué une comparaison des troubles musculo-squelettiques entre le process manuel et robotique.

Il est donc important, avant de se lancer dans la production par le robot, et d'évaluer le maximum de gain de productivité, d'anticiper également l'environnement de travail des PPH au quotidien. Le but étant que la répétition des tâches de chargement et

déchargement reste moins contraignante au niveau physique et morale par rapport à la répétition des préparations dans le processus manuel. Cette démarche d'amélioration des conditions au quotidien, suivie d'une information claire auprès des préparateurs, leur permettra d'adhérer et de participer activement au changement du mode de production.

Le troisième avantage concerne « l'amélioration de la sécurité des patients grâce à une traçabilité renforcée ».

Dans leur étude, J.Heloury et G. Bouguéon³³ ont effectué une analyse de risque du processus manuelle versus le processus robotique. Cette étude portait sur l'occurrence, la sévérité et la détectabilité des erreurs. Il en est ressorti une diminution significative du nombre d'erreurs avec le processus robotique. Ces résultats sont dus aux nombreux contrôles effectués par les robots : lecture code bare et dataMatrix, contrôle vidéo, gravimétrie, technologie RFID...

Cependant, dans cette étude, il a aussi été montré l'arrivée de nouveaux problèmes techniques qui n'avaient pas été anticipés. Cela vient en lien avec la première limite sélectionnée lors de l'enquête, à savoir : « les problèmes techniques et mécaniques du quotidien ». En effet, lors d'un changement de mode de production, les PPH sont les premiers exposés aux nouveaux problèmes techniques pouvant exister. Il est donc important, d'anticiper dans le nouveau process de production les nouveaux risques pour le patient ou les préparateurs. L'article, Evaluation of Robotic Systems on Cytotoxic Drug Preparation: A Systematic Review and Meta-Analysis,⁶¹ bien que témoignant d'une amélioration du processus robotique, évoque également de nouveaux risques comme : des risques d'erreurs de Calibration, d'erreurs de mécaniques sur les bras robotisés ou d'erreurs de logiciels.

Pour les pharmaciens, les problèmes techniques sont également préoccupants. En effet en cas de panne sur le robot, le report de la production doit s'effectuer sur la production manuelle. Cela nécessite d'avoir plus de personnel ainsi que le nombre d'équipements suffisants, pour assurer la production habituelle. En plus de ce point, du personnel sera requis pour assurer le suivi de la maintenance avec le fabricant.

Il est donc important d'anticiper la question d'une panne avec le fabricant et de savoir quelles solutions peuvent être envisagées dans le cas échéant. Il peut être aussi intéressant

de prévoir une unité de secours avec plusieurs PSM afin de pouvoir répondre à un éventuel problème technique important.

La troisième limite est « l'investissement financier conséquent ».

Cette caractéristique est classée numéro 1 par les pharmaciens, en revanche, elle ne fait pas partie des 3 premières citées pour les préparateurs. En effet, les préparateurs préfèrent davantage se concentrer sur leur condition de travail au quotidien qui va directement être impacté par la robotisation, tandis que les pharmaciens ont une vision globale de l'activité et cherche à ce que l'investissement d'un tel équipement puisse constituer une économie financière au long terme pour le service. Ce gain financier a lieu pour une production supérieure à 34 000 préparations annuelles, comme le décrit l'étude « Automated preparation of chemotherapy: Quality improvement and economic sustainability »⁵⁶. Pour un service de la taille de l'URCC de Lyon Sud (68 000 préparations par an en 2024), des économies financières seront bien réalisées. Cependant, ces économies peuvent constituer une crainte pour les PPH, ce qui sera abordé dans le point suivant.

Avec 75 points obtenus dans l'enquête, l'avantage : « amélioration de la productivité et la diminution du délai de rendu » figure en 4ème position des items choisis, et il se démarque des avantages suivants (5ème, 6ème...) dans le reste du classement. Parmi les membres du personnels interrogés, plusieurs personnes ont hésité sur ce critère.

En effet, une amélioration de la productivité peut faire craindre la limite : « rendu de personnel ». Dans le questionnaire, cette limite a été sous-estimée, comme il sera développé dans le paragraphe suivant. Ainsi, lors des échanges suivant la retransmission du questionnaire, plusieurs PPH ou agent de bionettoyage ont évoqués avec crainte une réduction de personnel avec l'arrivée de la robotisation. Ce point est délicat à aborder et nécessiterais un recul important dans les services hospitaliers équipés d'un robot, pour arriver à une conclusion sur une réduction ou non du personnel au long terme. Or la robotisation étant un thème récent, il n'est pas possible d'avoir un avis précis sur cette limite.

Afin de limiter les craintes de la part de PPH, il est important de revoir l'intérêt de la robotisation. Comme il a été évoqué dans la partie (limites des pratiques actuelles), l'activité de préparation des chimiothérapies est en pleine croissance avec un nombre de

préparateurs constant. L'arrivée d'un robot permettrait donc plutôt de soulager la pression de travail exercée sur le personnel plutôt que de réduire le nombre de postes existant.

4.2.5 Biais éventuels et pistes amélioration de l'enquête

Différents biais ont pu corrompre la véracité du ressenti de chacun des membres interrogés.

Le premier biais est le niveau d'information hétérogène du personnel sur le sujet de la robotisation. Une vidéo de présentation du robot **Apoteca Chemo®** a été présentée à chaque personne interrogée.

Le second point concerne la limite : « rendu du personnel ou augmentation des objectifs de production à personnel constant. ». Elle a pu être sous-estimée à cause de 2 facteurs :

- Le premier est qu'en voulant utiliser le terme soutenu « rendu du personnel » dans cette limite, cet item a souvent été non compris et donc non sélectionné parmi les trois à choisir. Il aurait été plus astucieux de décrire directement « réduction du personnel ».
- Le second facteur est que le questionnaire, même s'il est anonyme, peut engendrer une peur de la part des préparateurs de classer en numéro 1 des limites la réduction du personnel.

Nous avons fait le choix de porter l'étude uniquement sur l'URCC de Lyon Sud. Le faible effectif peut constituer un biais, notamment pour les agents de bionettoyage avec 3 réponses récoltés.

Un autre biais concerne le système de classement. En effet, avec le système de score actuel, il est difficile de différencier une personne qui accorde une grande différence d'importance entre son choix numéro 1 et son autre classé numéro 2 d'une personne qui n'accordera que peu de différence entre les choix.

Une solution pourrait être d'attribuer un panel de 20 points à chacun et leur demander de les répartir selon chacun des 8 avantages / limites. Cette mesure permettrait de connaître plus précisément les ressentis de chacun. Une personne pourrait décider d'attribuer tous ces points sur une caractéristique qu'elle considère comme primordiale tandis qu'une autre pourrait décider de répartir ses points sur plusieurs avantages / limites.

Une dernière piste d'amélioration pour l'enquête pourrait être la suivante : Demander à la personne interrogée d'attribuer une note sur une échelle de 1 à 10 afin de connaître son accord ou son désaccord à l'arrivée d'un robot au sein du service.

4.3 Conclusion de l'enquête

Cette enquête rappelle les critères essentiels à l'arrivée d'un robot dans une URCC. En effet, celui-ci est avant tout mis en place pour garantir et améliorer la sécurité du patient et du personnel. Il est important de répondre aux éventuelles craintes, notamment de la part des préparateurs qui sont les premiers impactés par le changement du mode de production.

Afin que ceux-ci adhèrent au changement, il faut penser le robot comme une aide aux préparateurs qui leur permettra de les soulager des tâches pénibles et de leur donner une nouvelle expertise technique.

5 Conclusion

La robotisation dans les services de préparation des chimiothérapies est en pleine expansion depuis les 15 dernières années. Son but est de répondre aux limites actuelles concernant la reconstitution manuelle des anticancéreux injectables. Parmi les robots étudiés, la technologie de chacun d'entre eux a permis d'améliorer la traçabilité, la répétabilité et la précision des préparations grâce à des contrôles quantitatifs et qualitatifs automatisés. La présence d'enceintes fermées de classe A, permet d'améliorer la protection du personnel contre les risques cytotoxiques.

Cependant, les modèles présentent chacun leurs caractéristiques propres, qu'il est important de connaître avant d'effectuer un investissement. Tout d'abord, les dimensions de la machine sont des paramètres indispensables à prendre en compte afin qu'ils respectent le cahier des charges des locaux.

Ensuite, le recul sur l'utilisation de chacun des robots n'est pas le même. Les anciens modèles permettront d'avoir une confiance accrue sur la fiabilité des machines tandis que les nouveaux modèles intégreront les dernières avancées technologiques.

Le prix des robots varie aussi grandement. Certains nécessiteront un investissement plus élevé, mais permettront une réduction du nombre de tâches manuelles à effectuer, garantiront une productivité supérieure ou permettront de produire de multiples types de préparations. Tandis que d'autres auront un prix moins élevé, mais pourront seulement produire des poches de chimiothérapie ou seront seulement capables d'effectuer des préparations en série. L'organisation souhaitée de la production influencera donc le choix du modèle.

Enfin, les robots nécessitent la présence de personnel pour les étapes de chargement et de déchargement. Il est donc important que les travailleurs adhèrent au nouveau mode de production et le considèrent comme un avantage dans leur travail au quotidien.

Des pistes d'amélioration pour les futurs robots peuvent également être envisagées, comme l'augmentation d'espaces de stockage, ou bien la présence de zones réfrigérées qui permettraient au robot de fonctionner en plus grande autonomie.

CONCLUSIONS GENERALES

THESE SOUTENUE PAR M LEDOUX Thomas

Le nombre de nouveaux cas de cancers en France ne cesse d'augmenter, et malgré l'essor des anticancéreux oraux, la production des anticancéreux injectables continue de croître chaque année. Le Centre Hospitalier Lyon Sud des Hospices Civils de Lyon possède une unité de reconstitution centralisée de chimiothérapies au sein de laquelle les préparations des anticancéreux injectables sont réalisées manuellement par des préparateurs en pharmacie. 68 000 préparations ont été réalisées en 2024, contre une moyenne de 49 000 en 2014, représentant une augmentation de +38% sur les dix dernières années.

Les récentes avancées technologiques ont permis de développer des robots pour la préparation des médicaments anticancéreux injectables, répondant ainsi à la demande croissante des établissements de santé et permettant la sécurisation du procédé de préparation. Le Centre Hospitalier Lyon Sud envisage donc la robotisation d'une part de sa production. Ce travail vise à comparer les caractéristiques des robots disponibles sur le marché européen en 2022 afin d'avancer la réflexion autour du projet de robotisation. Une enquête anonyme a également été réalisée auprès du personnel de l'unité de reconstitution centralisée de chimiothérapies pour obtenir leur vision sur ce nouveau mode de production.

La comparaison des robots a été effectuée entre 2019 et 2022. Les données proviennent d'articles publiés, de documents fabricants ainsi que d'informations collectées au cours des visites auprès des pharmacies hospitalières ou des fournisseurs de robots. Les caractéristiques étudiées incluent le nombre de robots installés, les caractéristiques techniques, la productivité, les méthodes de contrôle, les tâches manuelles résiduelles, la gestion des risques chimiques et microbiologiques, les méthodes de nettoyage et le temps de mise en œuvre. L'étude a comparé sept robots de préparation de chimiothérapies injectables disponibles en Europe.

Ce travail a permis de montrer que les robots augmentent la productivité, améliorent la qualité de production grâce à une meilleure traçabilité et précision, et réduisent les risques chimiques et les troubles musculosquelettiques pour les utilisateurs. Cependant, des tâches manuelles résiduelles subsistent, notamment pour les étapes de chargement, déchargement du matériel et l'étiquetage des préparations pour la majorité des robots. Les préparations avec un faible volume de principe actif à prélever ou les médicaments expérimentaux ne peuvent généralement pas être robotisés. Il existe également des contraintes de locaux pour l'installation de ces robots devant être prises en compte lors du choix du robot. La qualification du robot, la maintenance et la formation du personnel sont également essentielles pour une mise en œuvre réussie.

Concernant l'enquête sur la vision de la robotisation auprès du personnel, celle-ci comportait une liste de huit avantages et huit inconvénients. Les participants ont classé les trois plus importants pour chaque catégorie. Un score a été attribué à chaque choix pour l'analyse.

L'enquête réalisée auprès de 37 personnes a révélé que l'avantage principal retenu est une réduction de l'exposition aux médicaments dangereux, tandis qu'une crainte de problèmes techniques et mécaniques au quotidien est attendue.

La robotisation permet donc de répondre à la demande croissante de production d'anticancéreux à l'hôpital tout en améliorant la sécurité du personnel et des patients. Cependant, certaines tâches manuelles resteront nécessaires, d'où l'importance de repenser les processus de production pour concilier les attentes des préparateurs et l'automatisation des préparations. Il est essentiel de continuer à partager les retours d'expérience pour mieux se préparer à ces investissements importants qui transforment les modes de production.

Le Président de la thèse,

Nom : Pr Catherine RIOUFOL

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le

20 FEV. 2025

Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

P/O Le Directeur de l'Université Claude Bernard Lyon 1,
Pour le Président de la thèse et par délégation
Le Directeur adjoint
Lars Petter JORDHEIM

Professeur C. DUSSART



Bibliographie

1. Panorama des cancers en France - édition 2023 - Ref : PANOKFR2023B [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>
2. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019) - Ref : ETKAFR19 [Internet]. e-cancer.fr. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>
3. Mason HJ, Blair S, Sams C, Jones K, Garfitt SJ, Cuschieri MJ, et al. Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. *Ann Occup Hyg.* oct 2005;49(7):603-10.
4. Gianfredi V, Salvatori T, Nucci D, Villarini M, Moretti M. [Genotoxic risk in nurses handling antineoplastic drugs: systematic review of literature and meta-analysis.]. *Recenti Prog Med.* déc 2017;108(12):511-20.
5. McLeod M, Zochowska A, Leonard D, Crow M, Jacklin A, Franklin BD. Comparing the upper limb disorder risks associated with manual and automated cytotoxic compounding: a pilot study. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 1 juin 2012;19(3):293-8.
6. Hecq JD. Centralized intravenous additive services (CIVAS): the state of the art in 2010. *Ann Pharm Fr.* janv 2011;69(1):30-7.
7. Schwappach DLB, Wernli M. Medication errors in chemotherapy: incidence, types and involvement of patients in prevention. A review of the literature. *Eur J Cancer Care (Engl).* mai 2010;19(3):285-92.
8. Dhamija M, Kapoor G, Juneja A. Infusional chemotherapy and medication errors in a tertiary care pediatric cancer unit in a resource-limited setting. *J Pediatr Hematol Oncol.* oct 2014;36(7):e412-415.
9. Fyhr A, Ternov S, Ek Å. From a reactive to a proactive safety approach. Analysis of medication errors in chemotherapy using general failure types. *Eur J Cancer Care (Engl).* janv 2017;26(1).
10. Anticancéreux : Les points essentiels [Internet]. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>
11. Circulaire n° 666 du 30 janvier 1986 relative à la mise en application des pratiques de bonne dispensation des médicaments en milieu hospitalier - AHP DAJDP [Internet]. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur:

<http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-n-666-du-30-janvier-1986-relative-a-la-mise-en-application-des-pratiques-de-bonne-dispensation-des-medicaments-en-milieu-hospitalier/>

12. Chimiothérapie : comment les médicaments sont-ils préparés et agissent-ils ? - Chimiothérapie [Internet]. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Preparation-et-modalite-d-action-d-une-chimiotherapie>
13. La règle des 5B [Prévenir les erreurs médicamenteuses liées aux injections de potassium. "Never Event" POTASSIUM] [Internet]. [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/potassium/co/2_regle_des_5B.html
14. Swan GW. Role of optimal control theory in cancer chemotherapy. *Math Biosci.* oct 1990;101(2):237-84.
15. Callewaert R. [Thèse d'exercice] La classification de propreté particulière et la qualification des zones à atmosphères contrôlées : exemple d'un site de production de médicaments stériles injectables. France : université de Rouen, 2015 [Internet]. 2015 [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01232245/document>
16. 20230802-bonnes-pratiques-de-preparation-08-2023.pdf [Internet]. [cité 4 déc 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/02/20230802-bonnes-pratiques-de-preparation-08-2023.pdf>
17. Gallant C, Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales. Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. Montréal: ASSTSAS; 2008.
18. Hygiène des mains | [Internet]. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.sf2h.net/publications/hygiene-des-mains>
19. INRS. Postes de sécurité microbiologique Postes de sécurité cytotoxique. 2003.
20. Mathijssen RHJ, de Jong FA, Loos WJ, van der Bol JM, Verweij J, Sparreboom A. Flat-fixed dosing versus body surface area based dosing of anticancer drugs in adults: does it make a difference? *The Oncologist.* août 2007;12(8):913-23.
21. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* oct 1989;5(5):303-11; discussion 312-313.
22. Mitchell D, Strydom NB, van Graan CH, van der Walt WH. Human surface area: comparison of the Du Bois formula with direct photometric measurement. *Pflugers Arch.* 1971;325(2):188-90.

23. Baker JP, Jones SE. Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. *J Oncol Pharm Pract*. 1 mars 1998;4(1):10-4.
24. Plumridge RJ, Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 sept 2001;58(18):1760-4.
25. Grimaux J. Étude de faisabilité de la mise en place d'automates pour la préparation des chimiothérapies au sein des unités de reconstitution des cytotoxiques de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM). 28 avr 2017;205.
26. Loos WJ, Gelderblom H, Sparreboom A, Verweij J, de Jonge MJ. Inter- and inpatient variability in oral topotecan pharmacokinetics: implications for body-surface area dosage regimens. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. juill 2000;6(7):2685-9.
27. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence. *Bull Cancer (Paris)*. juill 2019;106(7-8):617-34.
28. Descoutures JM. [Preparation of antineoplastic agents]. *Ann Pharm Fr*. janv 2006;64(1):7-16.
29. Blackmer J, Amoline K, Amancher J, Vogan E, Zimmer H, Borton M, et al. Leveraging advanced preparation of oncology medications: Decreasing turnaround-times in an outpatient infusion center. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. sept 2021;27(6):1454-60.
30. Carvalho et al. - recommandation SFPO Edition Juillet 2019 [Internet]. [cité 9 avr 2025]. Disponible sur: https://sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations_v2.11-%C3%A0-publier.pdf
31. Gouvernement du Canada C canadien d'hygiène et de sécurité au travail. Danger et risque : Réponses SST [Internet]. 2021 [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.cchst.ca/>
32. F. Reisz, AC. Gairard-Dory. Prevention of work related musculoskeletal disorders in pharmaceutical technology. Les Hôpitaux Universitaire de Strasbourg. 19th GERPAC conference, 2016 [Internet]. Scribd. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: https://fr.scribd.com/embeds/326503388/content?start_page=1&view_mode=slide-show&access_key=key-uAOyjaUBvVD2SRkeZ1Qp&show_recommendations=true
33. Heloury J, Bouguéon G, Deljehier T, Jourand A, Berroneau A, Crauste-Manciet S. Automation of Aseptic Sterile Preparation: Risk Analysis and Productivity Comparison with Manual Process. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 1 mars 2019;4(1):15-28.

34. Roussel C, Witt KL, Shaw PB, Connor TH. Meta-analysis of chromosomal aberrations as a biomarker of exposure in healthcare workers occupationally exposed to antineoplastic drugs. *Mutat Res.* sept 2019;781:207-17.
35. Sottani C, Porro B, Imbriani M, Minoia C. Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings. *Toxicol Lett.* 13 août 2012;213(1):107-15.
36. El-Ebiary AA, Abuelfadl AA, Sarhan NI. Evaluation of genotoxicity induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes of oncology nurses and pharmacists. *J Appl Toxicol JAT.* mars 2013;33(3):196-201.
37. Connor TH, DeBord DG, Pretty JR, Oliver MS, Roth TS, Lees PSJ, et al. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *J Occup Environ Med.* oct 2010;52(10):1019-27.
38. Siderov J, Kirsa S, McLauchlan R. Surface Contamination of Cytotoxic Chemotherapy Preparation Areas in Australian Hospital Pharmacy Departments. *J Pharm Pract Res.* 2009;39(2):117-21.
39. Cornet L, Gervaise C, Hugues M, Menguy S, Macé A, Tinquaut F, et al. How human activity impacted manufacturing non-compliances: A multivariate analysis in a centralized cytotoxic preparation unit. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 17 nov 2020;1078155220973065.
40. Khayi F, Faure R, Voyron M, Malagutti F, Pivot C. ERREURS DE PRESCRIPTIONS DE CHIMIOThERAPIE CHEZ LES PATIENTS HOSPITALISES [Internet]. 2015 [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://hal-hel.archives-ouvertes.fr/hal-01214184>
41. Podilsky - 2008 - Sécurisation de la préparation des cytotoxiques .pdf [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/pha/documents/dui08_ctrl_fab2.pdf
42. 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 PWS.* juin 2001;23(3):102-6.
43. Cotteret C, Marry S, Loeuillet R, Videau M, Cisternino S, Schlatter J. A virtual centralized cytotoxic preparation unit simulation to evaluate the pharmacy staff knowledge. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* juill 2019;25(5):1187-94.
44. Humbert M. Automatisation de la production anticipée de doses standardisées d'anticancéreux au CHR Metz-Thionville: étude pilote sur les diffuseurs de 5-fluorouracile et les poches d'oxaliplatine et comparaison de deux pompes semi-automatiques. :120.
45. Diana™ ACS - Système automatisé de distribution de médicaments by ICU Medical | MedicalExpo [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.medicaexpo.fr/prod/icu-medical/product-119492-821382.html>

46. fibonaccicorp. Gri-fill 3.0 [Internet]. Fibonacci Corp. [cité 13 avr 2025]. Disponible sur: <https://fibonaccicorp.com/product/gri-fill-3-0/>
47. Repeater Pharmacy Pump [Internet]. [cité 24 nov 2024]. Disponible sur: <https://emeamedicationdelivery.baxter.com/products/pharmacy-tools/repeater-pharmacy-pump>
48. Batson S, Mitchell SA, Lau D, Canobbio M, Goede A de, Singh I, et al. Automated compounding technology and workflow solutions for the preparation of chemotherapy: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm*. 1 nov 2020;27(6):330-6.
49. Seger AC, Churchill WW, Keohane CA, Belisle CD, Wong ST, Sylvester KW, et al. Impact of Robotic Antineoplastic Preparation on Safety, Workflow, and Costs. *J Oncol Pract*. nov 2012;8(6):344-9.
50. Sessink PJM, Leclercq GM, Wouters DM, Halbardier L, Hammad C, Kassoul N. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. avr 2015;21(2):118-27.
51. Krämer I, Federici M, Schierl R. Environmental and Product Contamination during the Preparation of Antineoplastic Drugs with Robotic Systems. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 1 sept 2018;3(3):153-64.
52. Peters BJM, Capelle MAH, Arvinte T, van de Garde EMW. Validation of an automated method for compounding monoclonal antibody patient doses. *mAbs*. 1 janv 2013;5(1):162-70.
53. Bhakta SB, Colavecchia AC, Coffey W, Curlee DR, Garey KW. Implementation and evaluation of a sterile compounding robot in a satellite oncology pharmacy. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 juin 2018;75(11 Supplement 2):S51-7.
54. Amodeo I, Pesenti N, Raffaeli G, Sorrentino G, Zorz A, Traina S, et al. Robotic Therapy: Cost, Accuracy, and Times. New Challenges in the Neonatal Intensive Care Unit. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 [cité 4 mai 2021];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.01431/full>
55. Crul M, Polidori C, Paolucci D, Lowey A, McNulty H, Rieutord A, et al. Centralization and automation of non-toxic drug reconstitution in the pharmacy: a strengths, weaknesses, opportunities, and threats analysis. *Int J Pharm Pract*. 28 oct 2023;32.
56. Jobard M, Brandely-Piat ML, Chast F, Batista R. Qualification of a chemotherapy-compounding robot. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. mars 2020;26(2):312-24.
57. Soumoy L, Hecq JD. Automated Compounding of Intravenous Therapy in European Countries: A Review in 2019. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 1 juin 2019;4(2):51-7.

58. Palma E, Bufarini C. Robot-assisted preparation of oncology drugs: the role of nurses. *Int J Pharm*. 15 déc 2012;439(1-2):286-8.
59. 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*. 1 sept 2018;3(3):165-75.
60. Yang C, Ni X, Zhang L, Peng L. Intravenous compounding robots in pharmacy intravenous admixture services: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 12 mai 2023;102(19):e33476.
61. Shin S, Koo J, Kim SW, Kim S, Hong SY, Lee E. Evaluation of Robotic Systems on Cytotoxic Drug Preparation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Kaunas Lith*. 22 févr 2023;59(3):431.
62. Masini C, Nanni O, Antaridi S, Gallegati D, Marri M, Paolucci D, et al. Automated preparation of chemotherapy: quality improvement and economic sustainability. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 avr 2014;71(7):579-85.
63. Pacheco Ramos M de la P, Arenaza Peña AE, Santiago Perez A, Bilbao Gómez-Martino C, Zamora Barrios MD, Arias Fernández ML. Implantación de un robot para la elaboración de antineoplásicos. *Farm Hosp*. juin 2015;39(3):137-46.
64. Iwamoto T, Morikawa T, Miki Hioki. Performance evaluation of the compounding robot, APOTECaChemo, for injectable anticancer drugs in a Japanese hospital. *J Pharm Health Care Sci*. 2017;3:12.
65. Schoening T, Artes A, Ehmann M, Mertens M, Ober M, Hoppe-Tichy T. Semiautomated aseptic preparation of patient-individual antineoplastic intravenous solutions: first experiences in a German hospital pharmacy. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. janv 2016;23(1):44-9.
66. Werumeus Buning A, Geersing TH, Crul M. The assessment of environmental and external cross-contamination in preparing ready-to-administer cytotoxic drugs: a comparison between a robotic system and conventional manual production. *Int J Pharm Pract*. févr 2020;28(1):66-74.
67. Tesse G, Capasso G, Brattoli S, Tolomeo A, Dimiccoli V, Spartà M, et al. Performance Qualification of Automatic System for Antineoplastic Preparation. *Appl Sci*. 21 déc 2023;14:106.
68. M. Bouchfaa, A. Lecoutre, J. Courtin. Surveillance de la contamination chimique surfacique dans le cadre d'un procédé robotisé de préparation des chimiothérapies. [cité 13 avr 2024]; Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/surveillance-de-la-contamination-chimique-surfacique-dans-le-cadre-d-un-procede-robotise-de-preparation-des-chimiotherapies>

69. Dugheri S, Cappelli G, Squillaci D, Rapi I, Fanfani N, Dori F, et al. Evaluation of the risk of occupational exposure to antineoplastic drugs in healthcare sector: part II – the application of the FMECA method to compare manual vs automated preparation. *Arch Ind Hyg Toxicol*. 75(1):41-50.
70. Schierl R, Masini C, Groeneveld S, Fischer E, Böhlant 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 Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. févr 2016;22(1):37-45.
71. Krämer I, Federici M, Kaiser V, Thiesen J. Media-fill simulation tests in manual and robotic aseptic preparation of injection solutions in syringes. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. avr 2016;22(2):195-204.
72. Geersing TH, Franssen EJF, Pilesi F, Crul M. Microbiological performance of a robotic system for aseptic compounding of cytostatic drugs. *Eur J Pharm Sci*. 15 mars 2019;130:181-5.
73. Federici M, Raffaelli J, Paolucci D, Schierl R, Krämer I. Efficacy of four cleaning solutions for the decontamination of selected cytotoxic drugs on the different surfaces of an automated compounding system. *J Occup Environ Hyg*. janv 2019;16(1):6-15.
74. Sbaffo M, Sabatini L, Bruscolini F, Pianetti A, Paolucci D, Bufarini C. PS-087 Validation of the ultraviolet disinfection efficacy in a new robot for the sterile compounding of intravenous non-hazardous drugs. *Eur J Hosp Pharm*. 1 mars 2017;24(Suppl 1):A265-6.
75. 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 Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. déc 2019;25(8):1873-90.
76. Nam G, Kim Y, Kim Y, Kim YJ, Seo J, Kim K, et al. Development of Dual-Arm Anticancer Drug Compounding Robot and Preparation System with Adaptability and High-Speed. *J Int Soc Simul Surg*. 10 déc 2016;3:64-8.
77. Capilli M, Enrico F, Federici M, Comandone T. Increasing pharmacy productivity and reducing medication turnaround times in an Italian comprehensive cancer center by implementing robotic chemotherapy drugs compounding. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 10 févr 2021;1078155221992851.
78. LP. Paty*, C. Cros, A. Hurgon. 14ème journée nationale actualité en oncologie: AUTOMATISATION ET « DOSE BANDING » : COMMENT SECURISER ET AUGMENTER LA PRODUCTION - Pharmacie, Hopital Institut Curie - Université PSL, Paris. oct 2023;27.

79. Retour d'expérience sur 5 mois d'utilisation d'un système de production robotisé en Unité de Reconstitution des Cytotoxiques [Internet]. [cité 23 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/retour-d-experience-sur-5-mois-d-utilisation-d-un-systeme-de-production-robotise-en-unite-de-reconstitution-des-cytotoxiques>
80. Geersing TH, Pourahmad DM. Analysis of production time and capacity for manual and robotic compounding scenarios for parenteral hazardous drugs. *Eur J Hosp Pharm.* 2024;31(4):352-7.
81. Yaniv AW, Knoer SJ. Implementation of an i.v.-compounding robot in a hospital-based cancer center pharmacy. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 nov 2013;70(22):2030-7.
82. Yaniv AW, Orsborn A, Bonkowski JJ, Chew L, Krämer I, Calabrese S, et al. Robotic i.v. medication compounding: Recommendations from the international community of APOTECACHemo users. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 janv 2017;74(1):e40-6.
83. Guide to IQ OQ PQ for Pharmaceuticals | What is IQ OQ & PQ? [Internet]. [cité 6 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.precisionsolutionsinc.com/iq-oq-pq-for-pharmaceutical/>
84. Institut Curie. De nouveaux robots de pointe pour la préparation des traitements injectables [Internet]. Institut Curie. 2022 [cité 9 févr 2025]. Disponible sur: <https://curie.fr/actualite/innovation/de-nouveaux-robots-de-pointe-pour-la-preparation-des-traitements-injectables>
85. Chen WH, Shen LJ, Guan RJ, Wu FLL. Assessment of an automatic robotic arm for dispensing of chemotherapy in a 2500-bed medical center. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* avr 2013;112(4):193-200.
86. Huet E, Leroux T, Bussi res JF. Perspectives sur l'attention, les interruptions et le bruit en pratique pharmaceutique. *Can J Hosp Pharm.* 2011;64(4):275-82.
87. Autissier D, Johnson KJ, Moutot JM. La conduite du changement pour et avec les technologies digitales. *Quest Manag.* 2014;(7):79-89.
88. Crickman R, Finnell D. Systematic Review of Control Measures to Reduce Hazardous Drug Exposure for Health Care Workers. *J Nurs Care Qual.* juin 2016;31(2):183-90.
89. Kiffmeyer T, Kube C, Opiolka S, Schmidt K, Sessink P. Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: Implications for occupational safety. *Pharm J.* 9 mars 2002;268.

Annexes

Annexe 1 : Information délivrée par oral aux membres du personnel de l'URCC de Lyon Sud, au préalable de l'enquête sur la robotisation :

Bonjour,

Est-ce que vous avez 5 min de votre temps à m'accorder pour un questionnaire ?

Pour remettre dans le contexte : L'URCC a actuellement un projet d'automatisation d'une partie des préparations d'anticancéreux injectables

Pour ma part, J'effectue ma thèse sur une analyse comparative des différents robots existants sur le marchés.

Ces robots permettent de reconstituer de façon autonome les anticancéreux injectables avec l'aide d'un préparateur pour les étapes de chargement du matériel et le déchargement des préparations finales. Le robot effectue aussi le contrôle automatique des poches par la pesée et par caméra

Je vais vous montrer à quoi ressemblent ces robots avec cette vidéo, ensuite je vous donnerai un questionnaire anonyme à remplir.

Annexe 2 : Questionnaire délivré aux membres du personnel de l'URCC de Lyon

Sud :

Questionnaire Robotisation de

L'Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC) :

Choisir 3 AVANTAGES de la robotisation et **classez-les** par ordre d'importance : (1= le plus important, 3= le moins important)

Liste des Avantages de la robotisation	Ordre de Classement
- <u>Réduction des troubles musculo-squelettiques</u> pour le personnel.	
- <u>Limitation de l'exposition à des médicaments dangereux</u> pour le personnel (diminution risque de piqûres ...).	
- <u>Contrôle gravimétrique (par pesée) de 100% des préparations</u> réalisé de manière <u>automatique</u> .	
- <u>Amélioration de la précision des prélèvements</u> .	
- <u>Amélioration de la sécurité des patients grâce à une traçabilité renforcée</u> .	
- <u>Amélioration de la productivité et diminution du délai de rendu</u> .	
- <u>Image innovante</u> de la pharmacie hospitalière.	
- <u>Diversification des tâches</u> pour les préparateurs.	
- Autres (A préciser) :	

Poste occupé :

Commentaires :

Fait le :

Questionnaire Robotisation de

L'Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC) :

Choisir 3 LIMITES de la robotisation et classez-les par ordre d'importance :

(1= le plus important, 3= le moins important)

Liste des Limites à la robotisation	Ordre de Classement
- <u>Répétition dans les tâches</u> de chargement / déchargement pour les PPH.	
- <u>Investissement financier</u> conséquent.	
- <u>Problèmes techniques et mécaniques</u> du quotidien.	
- <u>Rendu du personnel</u> OU <u>Augmentation des objectifs</u> de production à <u>personnel constant</u> .	
- <u>Non exhaustivité des préparations prises en charge</u> .	
- <u>Nettoyage quotidien</u> du robot par les PPH.	
- <u>Formation du personnel</u> pour l'utilisation du robot.	
- <u>Réduction des contrôles visuels humains</u> .	
- Autres (A préciser) :	

Poste occupé :

Commentaires :

Fait le :

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

LEDOUX Thomas

Comparaison des différents robots pour la préparation des anticancéreux injectables sur le marché européen

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2025, 129 p.

RESUME

Les avancées technologiques ont permis le développement de robots pour préparer des médicaments anticancéreux injectables. L'unité de reconstitution centralisée des anticancéreux injectables du Centre Hospitalier Lyon Sud des Hospices Civils de Lyon envisage la robotisation d'une partie de sa production étant donné l'augmentation d'activité au cours des dernières années. Ce travail a pour but d'identifier et de comparer les robots disponibles en Europe afin d'avancer la réflexion autour de ce projet.

Suite à l'analyse de la littérature, les échanges avec les fournisseurs et aux établissements de santé, 7 robots actuellement commercialisés en Europe ont été étudiés. Ces robots améliorent la productivité et la qualité de la production grâce à une meilleure traçabilité, reproductibilité et précision des prélèvements. Cependant, certaines tâches manuelles subsistent et nécessitent une réorganisation du flux de travail.

Une autre étude, basée sur un questionnaire, a recueilli les avis du personnel de l'unité de reconstitution centralisée des anticancéreux injectables sur le projet de robotisation. L'avantage principal correspond à une réduction de l'exposition aux médicaments dangereux, tandis que la crainte de problèmes techniques et mécaniques quotidiens peut apparaître.

La robotisation améliore la productivité et la sécurité pour les patients et le personnel. Cependant, elle nécessite une analyse au préalable des besoins de l'hôpital pour s'adapter aux nouveaux processus de production. Les retours d'expérience doivent être partagés en raison des investissements significatifs et des changements de production induits par cette automatisation.

MOTS CLES

Robotisation ; Anticancéreux ; Automatisation ; Pharmacie hospitalière ; URCC (Unité Centralisée de Reconstitution des Cytotoxiques) ; Reconstitution chimiothérapie ;

JURY

Présidente du jury : Pr Catherine RIOUFOL, PU-PH

Directrice de thèse : Dr Ariane CERUTTI, PH

Membre du jury : Dr Cyrille CROS, PH

Membre du jury : Dr Sophie PERRIAT, PH

Membre du jury : Dr Nicolas VANTARD, PH

DATE DE SOUTENANCE

17 mars 2025 de 17h

CONTACT

Ariane CERUTTI : ariane.cerutti@chu-lyon