

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2018

THESE 2018 TOU3 2051

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Après soutenance du
Mémoire du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
de PHARMACIE HOSPITALIERE**

Présentée et soutenue publiquement à Toulouse le 21 septembre 2018
par

DELFORGE Margaux
Née le 12 mai 1992 à Tourcoing (59)

Évaluation de la centralisation multi-établissements de la production des chimiothérapies à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse

Directeur de thèse : Madame le docteur Sophie PERRIAT

JURY

Président : Madame le docteur Fabienne THOMAS-JEAN, MCU-PH
1^{er} assesseur : Monsieur le docteur Florent PUISSET, MCU-PH
2^{ème} assesseur : Monsieur le docteur Cyril BREUKER, MCU-PH
3^{ème} assesseur : Madame le docteur Sylvie FERRARI, PH
4^{ème} assesseur : Madame le docteur Bérengère PAOLI, PH
5^{ème} assesseur : Madame le docteur Sophie PERRIAT, PH

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JULLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie – Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie – Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OUCHON A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S.	Biophysique

Table des matières

Liste des figures.....	6
Liste des tableaux.....	7
Liste des annexes.....	9
Glossaire	10
Introduction.....	12
I. Principe et caractéristiques des unités centralisées de reconstitution des cytotoxiques (UCRC).	13
A. Comment garantir la protection des manipulateurs et la stérilité des préparations ?14	
1. Caractéristiques des locaux et des équipements des UCRC	14
a) Les Zones à Atmosphère Contrôlée	15
b) Choix des équipements	18
2. Personnel.....	19
a) Formation	19
b) Habillage et EPI.....	19
3. Système documentaire	20
B. Sécurisation du circuit des chimiothérapies	20
1. Prescription médicale.....	21
2. Validation pharmaceutique.....	21
3. Préparation et contrôle	21
4. Transport	21
5. Administration.....	21
II. La reconstitution des cytotoxiques à l’Institut Universitaire du Cancer – Oncopole (IUCT-O) de Toulouse.	23
A. IUCT-Oncopole de Toulouse.....	23
1. Présentation	23

2.	Organisation et offre de soins	23
B.	La reconstitution des cytotoxiques à l'IUCT-Oncopole	24
1.	Présentation générale	24
2.	L'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique.....	25
a)	Présentation de l'unité.....	25
a)	Circuit du médicament à l'UPCO	26
b)	Postes de travail et organisation.....	27
3.	L'Unité des Essais Cliniques.....	31
a)	Présentation de l'unité.....	31
b)	Circuit du médicament à l'UEC.....	31
c)	Postes de travail et organisation.....	32
III.	Bilan de la centralisation multi-établissements de la production de chimiothérapies à l'IUCTO.....	35
A.	Contexte	35
B.	Bilan de la centralisation multi-établissements de la production des cytotoxiques à l'IUCT-O	36
1.	Matériels et méthodes.....	36
a)	Etude des coûts en principes actifs.....	36
b)	Evaluation de la possibilité de préparer les chimiothérapies de manière non anticipée pour l'unité du CHU	37
c)	Analyse des dépenses en effectifs paramédicaux	38
d)	Analyse des dépenses en effectifs pharmaceutiques.	42
e)	Analyse des dépenses en équipements.	44
2.	Résultats.....	45
a)	Analyse des coûts en principes actifs.....	45
b)	Evaluation de la possibilité de ne pas anticiper la préparation des chimiothérapies pour une unité centralisée au CHU	47

c) Analyse des dépenses en effectifs paramédicaux	48
d) Dépenses en effectifs pharmaceutiques	57
e) Dépenses en équipements	58
f) Résultats finaux	59
Discussion	62
Conclusion	69
BIBLIOGRAPHIE	70
ANNEXES	74

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des activités médicales sur les différents sites de l'IUCT-O	24
Figure 2 : Plan de l'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique.....	26
Figure 3 : Circuit du médicament à l'UPCO	27
Figure 4 : Plan de l'UEC.....	31
Figure 5 : Circuit du médicament à l'UEC.....	32
Figure 6 : Représentation des différents temps impactant la production sous isolateurs.....	37
Figure 7 : Délai de libération des préparations en fonction des prescriptions médicales	47
Figure 8 : Part des postes de dépenses dans l'économie réalisée	60

Liste des tableaux

Tableau 1 : Recommandations de la SFPO pour les surfaces des locaux des UCRC	15
Tableau 2 : Classification des différentes ZAC selon leurs exigences particulières	16
Tableau 3 : Classification des différentes ZAC selon leurs exigences particulières	16
Tableau 4 : Organisation de la production des chimiothérapies à l'UPCO	30
Tableau 5 : Organisation de la production à l'UEC.....	34
Tableau 6 : Répartition des préparations selon les sites	35
Tableau 7 : Dépenses liées aux chimiothérapies selon les sites	35
Tableau 8 : Calculateur SFPO - calcul des effectifs théoriques paramédicaux	39
Tableau 9 : Bilan 2016 des chimiothérapies préparées à l'IUCT-O	40
Tableau 10 : Bilan détaillé des préparations de chimiothérapies conventionnelles en 2016 .	41
Tableau 11 : Salaires annuels chargés des différents postes pharmaceutiques	43
Tableau 12 : Calcul des effectifs pharmaceutiques par le calculateur SFPO	44
Tableau 13 : Liste des DCI sélectionnées dans notre étude.....	45
Tableau 14 : Part des hors GHS à péremption courte dans les dépenses en PA.....	46
Tableau 15 : Analyse des dépenses liées à la perte des reliquats	46
Tableau 16 : Effectifs paramédicaux théoriques calculés à partir du calculateur SFPO	48
Tableau 17 : Nombre de postes nécessaires au CHU sur la plage horaire 7h-18h	49
Tableau 18 : Nombre de postes nécessaires au CHU sur la plage horaire 8h-18h	49
Tableau 19 : Nombre de postes nécessaires au CHU sur la plage horaire 8h-16h	50
Tableau 20 : Nombre de postes nécessaires à l'Oncopole sur la plage horaire 8h-18h	51
Tableau 21 : Nombre de postes nécessaires à l'Oncopole sur la plage horaire 8h-18h.....	52
Tableau 22 : Nombre de postes nécessaires à l'Oncopole sur la plage horaire 8h-16h	53
Tableau 23 : Effectifs paramédicaux nécessaires pour assurer la production selon des plages d'ouvertures différentes	54
Tableau 24 : Durées des activités principales à l'UEC	55
Tableau 25 : Cumul annuel des heures dédiées aux activités annexes à l'UEC.....	55
Tableau 26 : Nombre de postes de PPH nécessaires pour assurer l'activité liée à la préparation des essais cliniques au CHU	56

Tableau 27 : Calcul des postes nécessaires pour assurer les activités liées à la recherche clinique dans l'unité Oncopole	56
Tableau 28 : Effectifs pharmaceutiques nécessaires selon la SFPO.....	57
Tableau 29 : Effectifs pharmaceutiques nécessaires pour assurer l'activité	57
Tableau 30 : Coûts en effectifs pharmaceutiques.....	58
Tableau 31 : Coût annuel des équipements.....	59
Tableau 32 : Répartition et coûts annuels des équipements	59
Tableau 33 : Résultats finaux	61

Liste des annexes

Annexe 1 : Durées de préparation de l'ensemble des préparations d'un SAS obtenues grâce au logiciel R®	75
Annexe 2 : Durées de préparation de l'ensemble des préparations d'un SAS obtenues grâce au logiciel R®	76
Annexe 3 : Enchaînement fictif des SAS lors d'une journée de production dans une unité centralisée au CHU	77
Annexe 4 : Délais de libération des préparations	78
Annexe 5 : Répartition des effectifs sur la plage d'ouverture 7h-18h	79
Annexe 6 : Répartition des effectifs sur la plage horaire 8h-18h	80
Annexe 7 : Répartition des effectifs sur la plage horaire 8h-16h	81
Annexe 8 : Calcul des effectifs pharmaceutiques dédiés à l'UEC.....	82

Glossaire

AHU : Assistant hospitalo-universitaire

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ARC : Attaché de recherche clinique

ARS : Agence régionale de santé

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BPP : Bonnes pratiques de préparation

CBU : Contrat de bon usage

CHU : Centre hospitalier universitaire

CLCC : Centre de lutte contre le cancer

DCI : Dénomination commune internationale

EPI : Equipement de protection individuelle

ETP : Equivalent temps plein

GCS : Groupe de coopération sanitaire

GHS : Groupe homogène de séjour

GHT : Groupement hospitalier de territoire

HAD : Hospitalisation à domicile

HAS : Haute autorité de santé

HDJ : Hôpital de jour

HEPA : (Filtre) : High efficiency particulate air

ICR : Institut Claudius Regaud

INCa : Institut national du cancer

ISO : International standard organization

ISOPP : International society of oncology pharmacy practitioners

IUCT-O : Institut universitaire du cancer de Toulouse - Oncopole

IVRS : Interactive voice response system

IWRS : Interactive web response system

MCU-PH : Maître de conférences universitaire – praticien hospitalier

MERRI : Mission d'enseignement, recherche, référence et innovation

PH : Praticien hospitalier

PPH : Préparateur en pharmacie hospitalière

PSM : Poste de sécurité microbiologique

PUI : Pharmacie à usage intérieur

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RTT : Récupération de temps de travail

SFPO : Société française de pharmacie clinique oncologique

UCRC : Unité centralisée de reconstitution des cytotoxiques

UEC : Unité des essais cliniques

UPCO : Unité de pharmacie clinique oncologique

ZAC : Zone à atmosphère contrôlée

Introduction

En France, selon les statistiques de l'INCa, 400 000 nouveaux cas de cancer et 150 000 décès liés à cette maladie ont été déclarés en 2017 (50,51). Le cancer est la première cause de mortalité chez l'Homme et la deuxième chez la Femme après les maladies vasculaires (52).

Entre 1980 et 2012, le vieillissement de notre population a provoqué une augmentation de l'incidence des cas de cancers solides : + 107.6% chez l'homme et +111.4% chez la femme et par conséquent de la mortalité liée à ces cancers. Néanmoins, le risque de décéder d'un cancer a diminué (-48.7% chez l'homme et - 33.5% chez la femme) grâce aux actions de dépistage précoce et aux traitements innovants arrivant sur le marché. Le cancer peut dans certains cas devenir une maladie chronique, traitée sur plusieurs années.

L'augmentation de l'incidence et la « chronicisation » de cette maladie entraîne une augmentation de nombre d'hospitalisations liées au cancer (+ 9.9% d'hospitalisation en court séjour entre 2011 et 2016). Cette activité grandissante représente un challenge pour les établissements de santé qui doivent mettre en place de nouvelles organisations pour y faire face. Le développement de l'ambulatoire et de l'hospitalisation à domicile en sont des exemples.

Les PUI des établissements de santé ont aussi dû s'adapter à cette évolution en installant des unités centralisées de reconstitution des cytotoxiques dont le but est d'assurer la sécurisation du circuit du médicament, la sécurité des professionnels de santé ainsi qu'une meilleure gestion des médicaments.

Le CHU de Toulouse s'est associé à un Centre de lutte contre le cancer : l'Institut Claudius Regaud (ICR) en 2014 afin de créer un groupement de coopération sanitaire (GCS) : l'institut universitaire du cancer de Toulouse (IUCT-O).

Ces deux établissements ont une PUI commune où est centralisée la production des chimiothérapies pour l'Oncopole et l'ensemble des sites du CHU : Rangueil-Larrey, l'hôpital des enfants et Purpan. Ce concept novateur de « centralisation multi-établissements » pour la production des chimiothérapies n'a pas été évalué en termes d'efficience pour le moment.

Dans la première partie de ce travail, nous allons effectuer un rappel sur les caractéristiques auxquelles doivent répondre les unités centralisées de préparation des cytotoxiques. Nous allons ensuite présenter l'IUCT-Oncopole et l'organisation de sa PUI. La troisième partie de ce travail sera consacrée au bilan de la centralisation multi-établissement et à l'analyse de ces résultats.

NB : Dans ce travail, le terme « cytotoxique » est utilisé comme synonyme de « chimiothérapie ».

I. Principe et caractéristiques des unités centralisées de reconstitution des cytotoxiques (UCRC).

En France, l'utilisation de précautions minimales pour la préparation et le circuit général des anticancéreux ainsi que la reconstitution centralisée des chimiothérapies sous responsabilité pharmaceutique ont été rendus obligatoires par le Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-22-27 du code de la sécurité sociale(1,2). Ces exigences font d'ailleurs partie des critères définis par l'INCa pour qu'un établissement obtienne l'agrément à la pratique de la chimiothérapie délivré par l'ARS dont il dépend(3,4).

La reconstitution centralisée des cytotoxiques sous la responsabilité pharmaceutique a pour objectifs :

- **De garantir la stérilité des préparations ainsi que la sécurité du personnel médical et paramédical.** Les effets immédiats (toxicité cutanée et respiratoire) et à long terme (effet mutagène, tératogènes et cancérogènes) liés à l'exposition prolongée aux cytotoxiques étant décrits dans la littérature depuis les années 80(5–10).
- **La sécurisation du circuit des chimiothérapies.** Du fait de leurs toxicités et leurs marges thérapeutiques étroites, la moindre erreur dans le circuit du médicament peut avoir des conséquences dramatiques pour le patient(9,10). En 2001, les cytotoxiques étaient la deuxième cause de mortalité suite à une erreur médicamenteuse après les opiacées(11).

Conformément à l'article L5126-1 du code de la santé publique(12), la préparation et le contrôle des médicaments font partie des missions des PUI. Les préparations stériles de médicaments cytotoxiques destinées aux patients sont soumises aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière(13) diffusées en 2001 ainsi qu'aux chapitres 6 et 7 des Bonnes Pratiques de Préparations publiées par l'ANSM en 2007(14).

D'autres organismes tels que les réseaux d'oncologie régionaux(15), la SFPO(16) ou l'ISOPP(17) ont publié des guides et des recommandations afin d'aider les professionnels de santé à la mise en place d'unité de reconstitution centralisée ou dans leurs pratiques quotidiennes.

A. Comment garantir la protection des manipulateurs et la stérilité des préparations ?

Ces garanties sont obtenues par une reconstitution des cytotoxiques effectuée :

- Dans des locaux spécifiques
- Par du personnel formé
- D'après des procédures maîtrisées et définies

1. Caractéristiques des locaux et des équipements des UCRC

2 types de zones sont conseillés pour les locaux des UCRC :

- Une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) à accès réglementé comprenant :
 - Une zone de préparation
 - Une zone de stockage spécifique aux cytotoxiques
- Une zone de travail externe dont l'atmosphère n'est pas contrôlée destinée aux activités pharmaceutiques, au stockage de la documentation, etc.

La SFPO recommande des surfaces minimums pour ces locaux, représentées dans le tableau 1 :

RECOMMANDATION N°6 : Les surfaces minimales proposées des locaux		
		Configuration
		PSM Isolateur
ZAC= zone de fabrication		15 m² par poste 25 m² par isolateur double poste
SAS Passage Personnel (hors vestiaire)		5 m²
SAS Matériel réception / décontamination / décartonnage)		5 à 20 m² selon activité
SAS Passage ou sortie Déchets		3 m²
Locaux de stockage hors ZAC		20 à 30 m² selon activité
Laboratoire de contrôle	dans ZAC	12 à 15 m² selon activité
	hors ZAC	20 m²
Supervision* et Surface administrative Hors ZAC		40 à 60 % de la ZAC Préparation (15 m² minimum)
Surface minimale totale		87m²

*La pièce de supervision (en mode de communication par zone vitrée) peut être située en ZAC ou hors ZAC (12m² selon l'organisation retenue.

Tableau 1 : Recommandations de la SFPO pour les surfaces des locaux des UCRC

Les locaux doivent être qualifiés avant leur conception et après leur réception et requalifiés lors de toute modification majeure de leur installation.

a) Les Zones à Atmosphère Contrôlée

Les ZAC sont des locaux et/ou des équipements dont les qualités microbiologiques et particulières sont maîtrisées.

Elles ont pour objectifs :

- La protection des préparations des contaminations microbiologiques en permettant la reconstitution des cytotoxiques selon un procédé aseptique.
- Le confinement des particules de cytotoxiques dans la zone de préparation afin de limiter la contamination des locaux adjacents.

Les BPP décrivent 4 classes de ZAC définissant des caractéristiques particulières et microbiologiques à ne pas dépasser au repos et en activité (cf. tableau 2).

« Au repos » signifie les conditions où l'installation de la salle est complète mais où il n'y a pas d'activité. « En activité » désigne la situation où les installations fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu de personnes.

	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

Tableau 2 : Classification des différentes ZAC selon leurs exigences particulières

Cette classification correspond approximativement à la classification de la norme internationale ISO 14644-1 dont la dernière version date de 2015. Cette classification ISO est basée sur un niveau maximum de contamination particulaire à ne pas dépasser.

- Classe A – ISO 5 (4.8)
- Classe B : ISO 5.
- Classe C : ISO 7 (au repos) et ISO 8 (en activité).
- Classe D : ISO 8.

Les recommandations pour la surveillance microbiologique sont représentées en tableau 3. Les contrôles environnementaux de l'air et des surfaces sont mis en place en routine par le personnel de l'unité. Les résultats sont analysés et enregistrés. Toute non-conformité entraîne une analyse approfondie des causes qui aboutit à des actions correctives qui seront également tracées et évaluées.

	Limites recommandées de contamination microbiologique (a)			
CLASSE	Echantillon d'air ufc/m3	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Tableau 3 : Classification des différentes ZAC selon leurs exigences particulières

La maîtrise de la contamination microbiologique et particulaire se fait :

- Par une limitation de la contamination extérieure :
 - Utilisation de systèmes de filtration haute efficacité (HEPA) pour limiter la contamination par des particules aéroportées.
 - Maitrise des points d'entrées et de sorties dans la ZAC via des SAS réservés au personnel, aux matériels et aux déchets.
 - Instauration de gradients de pression entre les différents locaux suivis et reliés à un système d'alarme. Les locaux sont en surpression par rapport à l'environnement extérieur et la différence de pression entre des locaux adjacents est comprise entre 10 et 15 pascals.
 - Hygiène stricte des manipulateurs : lavage des mains, absence de bijoux et de maquillages.
 - Tenues réglementées
 - Stérilisation et/ou une décontamination des surfaces.

- En limitant et en éliminant la contamination résultante de l'activité :
 - Les murs, les sols et les équipements doivent être conçus lisses, inertes et faciles à nettoyer afin de réduire la dissémination et l'accumulation particulaire sur les surfaces et le risque de contamination par voie cutanée.
 - Les déplacements à l'intérieur de la ZAC doivent être maîtrisés afin de limiter la production de particules.
 - Renouvellement de l'air via un système de ventilation. Les BPP ne donnent pas d'indications précises sur le taux de renouvellement qui dépend du nombre de manipulateurs, de l'activité et de la conception de la zone de travail. L'évacuation de la ventilation se trouve à l'extérieur de la pièce et du bâtiment afin d'éviter l'exposition aux cytotoxiques par voie respiratoire.

Le choix de la ZAC se fait en fonction du type de préparation et des équipements choisis : la préparation aseptique nécessite une classe A (ISO 5) qui correspond à :

- Un isolateur en surpression dans une ZAC de classe D (ISO 8)
- Une hotte à flux laminaire de type II dans une ZAC de classe C (ISO 7).

b) Choix des équipements

Un isolateur est une enceinte hermétique dont l'intérieur est stérilisé par un procédé reproductible et validé. L'air y est renouvelé et filtré grâce à des filtres HEPA. Il assure une barrière physique complète entre le produit et le manipulateur. Les transferts dans l'isolateur se font via des SAS permettant une stérilisation de contact par du peroxyde d'hydrogène ou de l'acide peracétique. Un test d'étanchéité doit être effectué de façon annuelle afin d'en vérifier le bon fonctionnement.

Un poste de sécurité microbiologique (PSM) de type 2 est une hotte à flux laminaire partiellement ouverte sur l'avant. Un flux d'air laminaire vertical et unidirectionnel permet de protéger le manipulateur et garantir la stérilité du produit. Des alarmes sonores et visuelles doivent pouvoir prévenir de tout changement de flux et les vitesses et les taux de performance doivent être affichés.

Le choix entre isolateurs et hottes à flux laminaire est laissé à l'appréciation de l'utilisateur. Ces équipements assurant un niveau de protection comparable dans le cadre d'une utilisation rigoureuse et adaptée(18). Il est recommandé de disposer d'équipements mixtes afin de pouvoir s'adapter aux situations d'urgences et/ou aux modes dégradés.

Un conduit d'évacuation extérieure muni d'un filtre HEPA est recommandé par équipement. L'air doit être rejeté à l'extérieur du bâtiment sans être recyclé.

La stérilité du produit et la protection du manipulateur dépend :

- Pour les isolateurs : de la bonne exécution des opérations de maintenance par le fournisseur (remplacement des pièces défectueuses, changement des filtres HEPA) et par l'utilisateur (nettoyage, décontamination, changement des gants).
- Pour les PSM : de l'application rigoureuse des procédés de manipulation et d'entretien et des opérations de maintenance.

Une qualification est recommandée au minimum :

- Tous les deux ans pour un isolateur
- Tous les ans pour une hotte à flux laminaire
- Après chaque changement de process (ex : changement d'agent stérilisant, ajout d'une unité).

2. Personnel

a) Formation

L'exposition du personnel aux cytotoxiques est dépendant de leurs propres pratiques. Toutes les personnes autorisées dans les locaux doivent être qualifiées et régulièrement formées sur l'hygiène, les risques bactériologiques et les risques liés à l'exposition aux cytotoxiques. Ceci concerne les préparateurs, les internes et les pharmaciens mais également le personnel intervenant pour le nettoyage, l'évacuation des déchets, le transport des préparations et le personnel responsable de la maintenance.

b) Habillage et EPI

Ils sont adaptés aux classes de ZAC :

- Pour une classe C : Cheveux et barbes couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant ainsi que des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés sont à porter. Le tissu est imperméable et ne libère virtuellement pas de fibres ou de particules.
- Pour une classe D : Cheveux et barbes couverts. Un vêtement protecteur et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés sont à porter.

Pour le confort du personnel employé en ZAC, la température et l'hygrométrie de la zone doivent être contrôlés.

Les gants et les masques sont portés dans la zone de travail, pendant la reconstitution et les activités exposant à une contamination : réception des médicaments, manipulation des

flacons, manipulation des poches terminées, gestion des déchets. Les gants doivent être changés toutes les 30mn environ en raison de l'augmentation de leur perméabilité aux cytotoxiques et de leur contamination quasi constante(19–21).

- Une paire de gant non stérile, en latex ou en nitrile est recommandée dans les locaux de la ZAC
- Lors de la manipulation sous hotte ou isolateur, une deuxième paire de gant stérile est recommandée.
- Les masques chirurgicaux classiques ne protègent pas contre les aérosols de cytotoxiques. Il est préférable d'utiliser des masques de types P2 ou P3 pour ce type d'exposition.

3. Système documentaire

Il participe à la garantie de la stérilité des préparations et de la protection du personnel. Il décrit la politique et l'organisation générale de l'unité. Le manuel d'assurance qualité doit être connu du personnel et lui être accessible. Il décrit notamment :

- Les procédures décrivant le circuit du médicament dans l'unité dans sa totalité : réception, stockage, reconstitution, dispensation des anticancéreux.
- Les procédures de nettoyage et de décontamination.
- Les procédures d'élimination des déchets.
- Les conduites à tenir en cas d'incident (piqûres, expositions aux cytotoxiques).
- Les mesures de protection et de sécurité.

B. Sécurisation du circuit des chimiothérapies

Les erreurs médicamenteuses impliquant des cytotoxiques sont mal documentées. Cette classe de médicament semble moins fréquemment impliquée que les autres dans les événements indésirables médicamenteux mais le potentiel toxique de ces molécules rend chaque étape de leur circuit susceptible d'entraîner une erreur fatale pour le patient. Les étapes les plus génératrices d'erreurs sont la prescription, la préparation et l'administration des chimiothérapies. (25,26).

La création des UCRC a permis de sécuriser le circuit des chimiothérapies en impliquant le pharmacien dans chacune de ses étapes(22–26). Chaque étape est identifiée, les risques sont connus et maîtrisés. Cette sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient a été rendue obligatoire par l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse des patients dans les établissements(27).

L'informatisation du circuit des chimiothérapies dans sa totalité est recommandée et a permis dans certains établissements de diminuer de 50% les erreurs médicamenteuses. L'informatisation a cependant fait apparaître de nouvelles problématiques liées à la maîtrise des logiciels métiers par les professionnels de santé (28).

Cette partie présente les différentes étapes du circuit des chimiothérapies.

1. Prescription médicale

Les risques sont maîtrisés grâce à l'informatisation et à la standardisation des protocoles de chimiothérapies. La création de ces protocoles se fait sous la responsabilité pharmaceutique. La SFPO recommande un double contrôle par l'équipe médicale.

2. Validation pharmaceutique

Elle est obligatoire pour toutes les prescriptions d'anticancéreux et conditionne leur préparation. Elle comporte au minimum :

La vérification du respect de la durée de l'intercure et du nombre de cures dans le protocole, une vérification de la concordance avec les ordonnances précédentes (dose, molécule, voie d'administration), une vérification de la concordance avec l'état physiopathologique et biologique du patient.

En cas de nouvelle inclusion dans un protocole : la vérification de la concordance avec les données de la RCP et la cohérence avec le diagnostic posé.

3. Préparation et contrôle

La préparation se fait à l'aide d'une fiche de fabrication éditée à partir du logiciel métier. Cette fiche de fabrication contient les informations décrites dans l'Annexe A9 des BPP

La préparation étiquetée est remise au service de soins avec un double de l'étiquette destiné au dossier patient. Le contenu de ces étiquettes est décrit dans l'annexe A5 des BPP. Un contrôle au minimum visuel est effectué et tracé pour chaque préparation.

4. Transport

Les conditions de transport garantissent la protection chimique et physique de la préparation et protègent le personnel et l'environnement d'une éventuelle contamination. Le conditionnement est réservé au transport des cytotoxiques, étiqueté, scellé et étanche. Une procédure décrivant la conduite à tenir en cas de fuite de produits cytotoxiques est définie.

5. Administration

L'administration est effectuée et tracée dans le dossier patient par le personnel infirmier. Afin de limiter l'exposition de ce personnel, les préparations sont délivrées sous forme « prêt à l'emploi », le perfuseur connecté est purgé par le solvant de dilution(29).

Le personnel infirmier est formé à la manipulation des médicaments anticancéreux et est vigilant aux risques d'erreurs médicamenteuses. L'application de « la règle des 5B »(30) est

primordiale : Le bon médicament au bon patient, par la bonne voie, à la bonne dose et au bon moment. L'HAS recommande un double contrôle lors du choix des voies d'administrations (suite aux erreurs fatales causées par des administrations intrathécales de vinca-alcaloïdes) et lors de la programmation des pompes à perfusion.

II. La reconstitution des cytotoxiques à l'Institut Universitaire du Cancer – Oncopole (IUCT-O) de Toulouse.

A. IUCT-Oncopole de Toulouse

1. Présentation

Inauguré en 2014, l'institut universitaire du cancer de Toulouse - Oncopole est un GCS de moyens : il est le fruit du regroupement des services d'onco-hématologie du CHU de Toulouse et de l'Institut Claudius Regaud, un centre de lutte contre le cancer (CLCC), établissement de santé privé d'intérêt collectif.

Situé au sud de Toulouse, le site regroupe différents acteurs du public et du privé investis dans la lutte contre le cancer avec 3 missions principales : le soin, la recherche et l'enseignement.

Cet hôpital de 306 lits regroupe 1000 professionnels de santé et 300 universitaires, chercheurs, ingénieurs et techniciens.(31,32)

2. Organisation et offre de soins

L'IUCT-Oncopole fait partie du groupement de la cancérologie publique réparti sur 3 sites : Langlade, Purpan et Rangueil-Larrey dont le plan et la répartition des spécialités médicales sont représentés en figure 1.

Ces 3 sites sont eux-mêmes inclus dans un maillage régional de soins associant 39 établissements publics et privés : l'IUCT, coordonné par ONCOMIP, le réseau d'Oncologie de la région Occitanie. (34)



Figure 1 : Répartition des activités médicales sur les différents sites de l'IUCT-O

B. La reconstitution des cytotoxiques à l'IUCT-Oncopole

1. Présentation générale

Avant 2014, 2 unités assuraient la production centralisée des chimiothérapies conventionnelles et expérimentales à Toulouse :

- Une sur le site de Purpan à destination des services d'onco-hématologie adulte et pédiatrique du CHU.
- Une à l'ICR pour les services d'oncologie de l'institut Claudius Regaud.

Depuis 2014, la production des chimiothérapies est regroupée sur un site unique (Oncopole) à Langlade avec deux unités : l'UPCO (unité de pharmacie clinique oncologique) qui assure la préparation des chimiothérapies conventionnelles et l'UEC (unité des essais cliniques) celle des chimiothérapies expérimentales. L'UPCO assure également la production des chimiothérapies pour l'hôpital Joseph Ducuing et une HAD privée, l'HAD « santé relais domicile ».

Cette centralisation multi-établissements de la production de chimiothérapies permet à la pharmacie de l'IUCT-Oncopole d'être une des plus importantes UCRC de France avec 100 000 préparations stériles par an et 450 essais cliniques ouverts.

2. L'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique

a) Présentation de l'unité

L'UPCO dont le plan est représenté figure 2 est constituée d'une salle de production classée ISO 7 (Classe C) équipée de 4 isolateurs à parois rigides deux postes (JCE) avec stérilisation au peroxyde d'hydrogène.

- 2 isolateurs sont réservés pour la production destinée à l'Oncopole.
- 1 isolateur mixte est destiné à la production pour l'Oncopole et le CHU.
- 1 isolateur sert de « back-up » pour la production de chimiothérapies conventionnelles et expérimentales.

L'unité est également équipée de 2 PSM de type 2 accueillants deux automates de préparation : Le Pharmahelp® (Fresenius Kabi) pour la production de chimiothérapies à doses standardisées et Diana® (ICU medical) pour le remplissage des diffuseurs de 5 Fluorouracile.

L'unité possède une zone de stockage générale également classée ISO 7 attenante à la salle de fabrication et des stockages déportés à proximité des isolateurs.

Cette zone est équipée de plusieurs SAS :

- Un sas pour l'entrée et la sortie du personnel
- Un pour l'entrée du matériel
- Un pour la sortie des préparations
- Un pour la sortie des déchets

La validation pharmaceutique et l'édition des plans de fabrication se font au plus près de la production : 4 postes informatiques ont été prévus à cet effet en salle de préparation.

La zone de contrôle et dispensation est équipée d'un spectrophotomètre QCprep® (Icones services) permettant un contrôle analytique par spectroscopie UV-Raman des chimiothérapies et de deux paillasses réservées à la dispensation des chimiothérapies IV et orales.

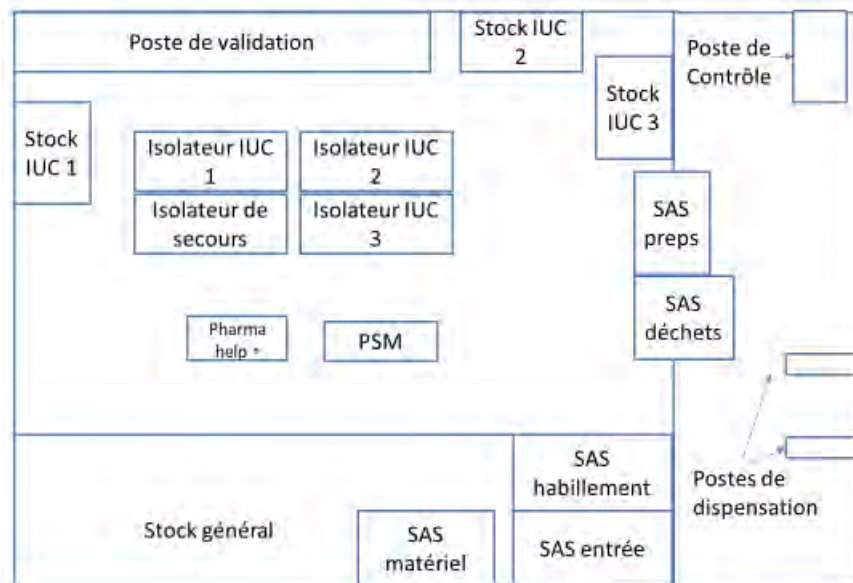


Figure 2 : Plan de l'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique

a) Circuit du médicament à l'UPCO

Le circuit des chimiothérapies à l'UPCO est décrit dans la figure 3.

La prescription médicale se fait sur le logiciel Chimio®. A ce jour, deux versions de ce logiciel coexistent à l'IUCT-O : une pour les sites du CHU et l'autre pour le site de l'Oncopole.

Une grande partie des préparations se faisant pour les hôpitaux de jour, l'anticipation des prescriptions est indispensable. La validation pharmaceutique est assurée quotidiennement de 8h à 19h, la priorité est donnée aux prescriptions médicales « du jour » mais les prescriptions anticipées sont également validées en anticipé. Ceci permet un lissage de la production sur la journée.

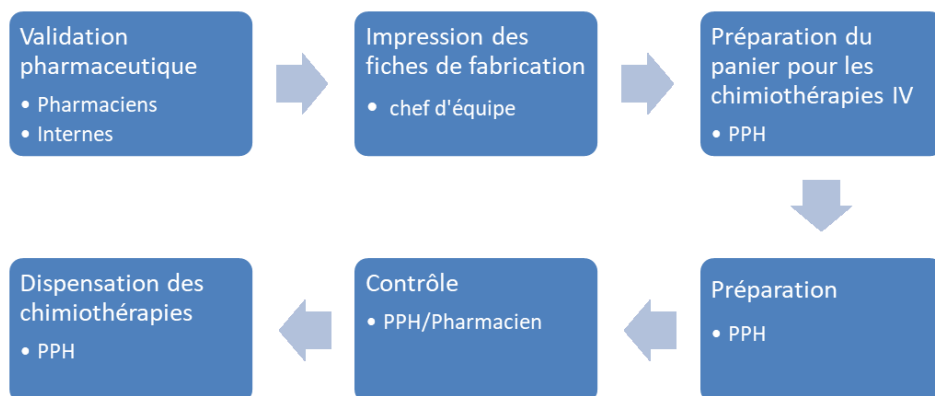


Figure 3 : Circuit du médicament à l'UPCO

b) Postes de travail et organisation

(1) Equipe pharmaceutique

4 pharmaciens exercent à l'UPCO pour 3 ETP répartis comme suit :

- Un pharmacien responsable d'unité MCU-PH (0.5 ETP)
- Un pharmacien PH temps plein (1 ETP)
- Un pharmacien assistant temps plein (1 ETP) et un pharmacien AHU (0.5 ETP)

6 internes en pharmacie hospitalière sont également affectés dans l'unité.

Les pharmaciens et les internes en pharmacie sont présents quotidiennement de 8h à 19h pendant les jours ouvrés et se partagent les activités suivantes :

- Validation pharmaceutique des prescriptions médicales.
- Participation aux RCP.
- Gestion des ATU.
- Participation quotidienne au staff d'hématologie
- Entretiens pharmaceutiques et lien ville-hôpital pour les patients hospitalisés sous chimiothérapies orales.
- Préparation de doses standards à l'aide du robot de préparation Pharmahelp®.
- Lien téléphonique avec les équipes soignantes et médicales.
- Préparations magistrales autres que les chimiothérapies injectables (ex : sirops)

- Occasionnellement : participation à la production en tant que manipulateurs ou aide-manipulateurs.

Les pharmaciens assurent également :

- La formation des internes.
- La validation pharmaceutique de l'ensemble des initiations de traitements (C1J1).
- La création et la mise à jour des protocoles de chimiothérapies informatisés sur le logiciel Chimio®.
- Le lien avec les autres établissements de la région concernant les patients pris en charge de façon partagée.
- Le suivi des stocks concernant les traitements à statut particulier (traitements compassionnels, ATU...) ;
- La mise en place, réalisation et/ou le suivi des actions, audits, EPP en lien avec les processus définis selon la norme ISO 9001 :2015.

(2) Equipe paramédicale

L'équipe paramédicale de l'UPCO se compose de 19.6 ETP PPH et d'un cadre de santé préparateur partagé avec l'unité des essais cliniques. Ils occupent 5 types de postes différents pour un total de 15 postes :

- Chef d'équipe : 3PPH sont nommés sur ce poste
 - Ils analysent l'adéquation de la préparation validée pharmaceutiquement avec les pratiques définies de l'unité.
 - Ils éditent les fiches de fabrication garantissant les conditions de préparations et de stabilités validées dans l'unité.
 - Ils coordonnent la production des chimiothérapies.
- Aide-manipulateur : 3 postes (1 par isolateur). Ils préparent les paniers à l'aide de la fiche de fabrication, lancent la stérilisation et valident les chimiothérapies préparées sur le logiciel métier CHIMIO®.
- Manipulateur : 6 postes (2 par isolateurs). Ils préparent les chimiothérapies en accord avec les fiches de fabrication.
- Dispensation : 2 postes. Ils effectuent le contrôle analytique des préparations à l'aide du Qcprep® (Icônes services) et la dispensation des chimiothérapies IV et orales pour l'ensemble des sites.

- Taches annexes : reconditionnement et étiquetage unitaire des anticancéreux oraux, réalisation et suivi des prélèvements bactériologiques, mise à jour du système documentaire, inventaires hebdomadaires et mensuels, gestion des périmés, formation des nouveaux arrivants, etc.

(3) Organisation de la production des chimiothérapies IV

L'UPCO est ouverte de 7h à 18h du lundi au vendredi et de 8h à 16h le samedi. En dehors de ces heures ouvrées, la réalisation des préparations urgentes est assurée par un pharmacien d'astreinte.

La dispensation est assurée par le service logistique de l'établissement, des navettes sont cadencées toutes les heures +50mn pour les sites du CHU (7h50 à 16h50) et les heures +20mn (8h20 à 17h20) pour le site de l'Oncopole.

Les postes de PPH sont répartis selon 4 horaires différents :

- 7h-15h
- 8h-16h
- 9h-17h
- 10h-18h.

Le tableau 4 décrit une journée de production classique à l'UPCO.

Horaire	Equipe pharmaceutique	Equipe PPH
7h		Ouverture de l'unité par un chef d'équipe, 2 manipulateurs, 1 aide manipulateur et 1 PPH à la dispensation. Ouverture de l'isolateur IUC 1 et préparations pour les HDJ de l'Oncopole et du CHU
8h-9h	Arrivée d'un pharmacien pour les 1ères dispensations et validations	Arrivée de 2 manipulateurs et d'un aide manipulateur. Ouverture de l'isolateur « IUC 2 »
9h-10h	Arrivée de l'interne en charge des validations pharmaceutique « urgentes » et de l'interne participant au staff d'hématologie.	Arrivée de 2 manipulateurs, d'un aide manipulateur et d'un 2 ^e PPH affecté à la dispensation Ouverture de l'isolateur « IUC 3 »
10h	Arrivée de l'interne affecté à la préparation des doses standards sur l'automate et des autres internes validant les prescriptions anticipées.	Arrivée du PPH affecté à la préparation des doses standards sur l'automate.
15h		Départ des PPH de 7h. Fermeture de l'IUC 2.
16h		Départ des PPH de 8h. Fermeture de l'IUC 1
17h	Début de l'astreinte pour les préparations urgentes	Départ des PPH de 9h. Fermeture de l'unité. Astreinte pour les dernières dispensations.
18h		Départ du PPH effectuant les dernières dispensations
19h	Départ de l'équipe pharmaceutique.	

Tableau 4 : Organisation de la production des chimiothérapies à l'UPCO

3. L'Unité des Essais Cliniques

a) Présentation de l'unité

L'unité des essais cliniques possède une salle de production ISO 7. L'unité est équipée de deux PSM de type 2. Le plan de cette unité se trouve en figure 4.

Le stockage et la préparation des plateaux se font à l'extérieur de la zone de production.

La salle de production est équipée de trois SAS :

- Un pour l'entrée et la sortie du matériel.
- Un pour l'entrée et la sortie des préparations et des déchets.
- Un pour l'entrée et la sortie du personnel.

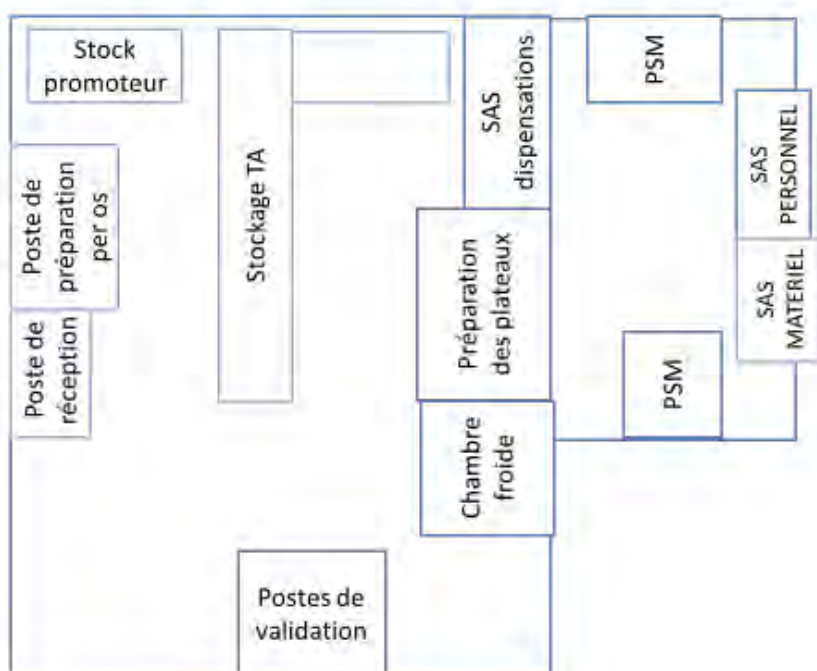


Figure 4 : Plan de l'UEC

b) Circuit du médicament à l'UEC

Le circuit du médicament à l'UEC est présenté dans la figure 5.

Les prescriptions médicales se font sur le logiciel Chimio[®] pour les chimiothérapies IV et orales destinées aux patients hospitalisés. Des ordonnances spécifiques de l'essai peuvent

être fournies par le promoteur en cas de traitement oral. Les prescriptions sont anticipées autant que possible.

La validation pharmaceutique est effectuée de 8h à 18h.

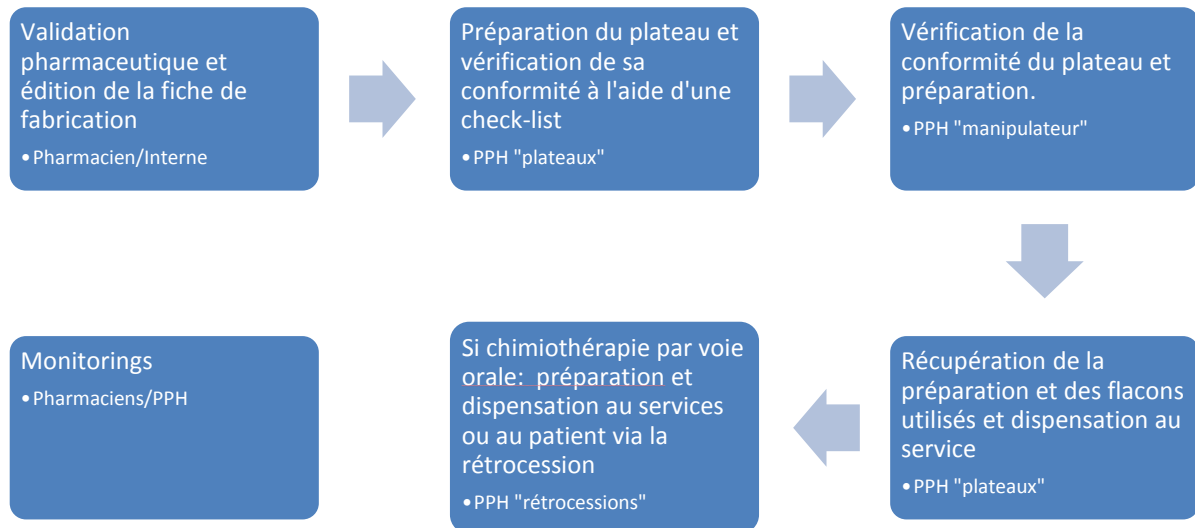


Figure 5 : Circuit du médicament à l'UEC

c) Postes de travail et organisation

(1) Equipe pharmaceutique

3 pharmaciens (3 ETP) exercent dans l'unité :

- Un pharmacien PH temps plein responsable d'unité (1 ETP)
- Un pharmacien PH temps plein (1 ETP)
- 1 pharmacien assistant temps plein (1 ETP)

2 internes en pharmacie sont également affectés dans l'unité.

L'équipe pharmaceutique est présente de 8h à 18h sur place du lundi au vendredi. Les conditions de prescriptions d'essais cliniques étant particulières, il y a peu de prescriptions urgentes entre 18h et 8h. Les préparations pour essais cliniques sont assurées par le pharmacien et le préparateur d'astreinte le week-end si besoin.

Les pharmaciens et les internes se partagent les activités suivantes :

- Validation pharmaceutique des prescriptions
- Assistance téléphonique aux médecins et ARC

- Monitoring
- Gestion documentaire
- Gestion des surcoûts
- Veille réglementaire
- Suivi des stocks des unités thérapeutiques
- RCP

Les pharmaciens effectuent en plus les activités suivantes :

- Formation des internes
- Validation pharmaceutique des inclusions dans de nouveaux protocoles (C1J1).
- Clôtures d'essais cliniques
- Réunions de phase 1
- Visites de sélection et mises en place
- Création et paramétrage des protocoles informatiques
- Gestions et mises en place des essais cliniques CHU/ICR promoteur
- La mise en place, réalisation et/ou le suivi des actions, audits, EPP en lien avec les processus définis selon la norme ISO 9001 :2015

(2) Equipe paramédicale

5 ETP PPH sont employés à l'UEC. Le cadre de santé est partagé avec l'UPCO.

Ils occupent 4 postes différents :

- Préparations des chimiothérapies
- Préparations des paniers et doubles contrôles
- Préparations des chimiothérapies orales et rétrocessions
- Gestions des réceptions, retours et monitorings.

(3) Organisation de la production

La préparation des chimiothérapies se fait de 8h à 16h. Une journée type à l'UEC est décrite dans le tableau 5.

Horaire	Pharmaciens	PPH
8h	Arrivée d'un pharmacien et d'un interne	Ouverture de l'unité. Arrivée de 2 PPH : Préparation des chimiothérapies et préparation des paniers
9h	Arrivée du reste de l'équipe	Arrivée des PPH dédiés à la préparation des chimiothérapies orales et à la réception.
16h		Arrêt de la production. Départ des PPH arrivés à 8h
17h	Début de l'astreinte pour les préparations urgentes.	Fermeture de l'unité Départ des PPH restant
18h	Départ de l'équipe pharmaceutique	

Tableau 5 : Organisation de la production à l'UEC

III. Bilan de la centralisation multi-établissements de la production de chimiothérapies à l'IUCTO

A. Contexte

En 2016, 108 000 chimiothérapies per os et injectables ont été préparées selon la répartition du tableau 6.

Site	Conventionnelles	Essais cliniques
CHU	38 593	1 176
Oncopole	62 691	6 507
Total IUCTO	101 284	7 683

Tableau 6 : Répartition des préparations selon les sites

Le montant des achats d'anticancéreux s'élevait à 51 847 224 € (cf. tableau 7).

Les pertes liées au fonctionnement des unités ont été évaluées à 656 599 € soit 1,2% du montant d'achat total. Elles sont principalement liées à la destruction de préparations anticipées mais non administrées suite à des annulations de cures (bilan biologique et/ou état physiopathologique incompatibles, changement de protocole, annulation par le patient).

Type de dépenses	Services de soins rattachés aux sites du CHU	Services de soins rattachés au site Oncopole	Services de soins rattachés au site IUCT-O
Montant des achats d'anticancéreux	18 048 453 €	33 798 770 €	51 847 223 €
Montant des pertes liées au fonctionnement	312 312 €	344 287 €	656 599 €

Tableau 7 : Dépenses liées aux chimiothérapies selon les sites

L'objectif de ce travail est de faire le bilan économique à 2 ans de ce modèle où la production des chimiothérapies de deux établissements de santé est centralisée sur un site unique.

B. Bilan de la centralisation multi-établissements de la production des cytotoxiques à l'IUCT-O

1. Matériels et méthodes.

Afin d'évaluer la pertinence de notre modèle de production nous l'avons comparé à l'organisation existant avant le déménagement sur le site de Langlade en regardant :

- Si ce modèle permettait de limiter les coûts en principes actifs en améliorant la gestion des reliquats.
- La possibilité de ne pas anticiper la production de façon à limiter les pertes liées aux non-administrations de chimiothérapies.
- Les coûts en effectifs médicaux et paramédicaux.
- Les coûts en équipements.

Pour simuler l'organisation sur deux sites distincts nous avons utilisé les données de l'année 2016 (soit 2 ans après le déménagement) réparties sur deux unités virtuelles.

- L'unité du CHU prenant en charge les services d'onco-hématologie du CHU à l'exception des services hématologie adulte.
- L'unité de l'Oncopole prenant en charge les services d'oncologie de l'ICR et les services d'hématologie du CHU.

a) Etude des coûts en principes actifs

Nous avons fait le choix de ne sélectionner que les médicaments pris en charge « en sus du GHS » et dont les reliquats possèdent une péremption courte (<72h) selon les mentions du RCP pour deux raisons :

- Les préparations à base de médicaments onéreux (hors GHS) ont un impact financier sociétal plus important que celles contenant des médicaments pris en charge dans le GHS.

Les reliquats de médicaments hors GHS non utilisés sont facturés au patient pour lequel le flacon a été partiellement utilisé. Un des objectifs d'une UCRC est de limiter ce type de perte en permettant une réutilisation des flacons entamés dans la limite de leurs péremptions et donc de limiter les montants demandés en remboursement

aux caisses d'assurance maladie. Nous avons donc sélectionné les médicaments inscrits sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation à la sécurité sociale(33) en 2016.

- Des médicaments à péremption longue ont une probabilité plus importante d'être réutilisés. Une centralisation multi-établissements n'apporte pas plus d'avantages sur la gestion des reliquats de ces médicaments.

A partir d'une extraction de notre logiciel Chimio® et pour chaque préparation réalisée en 2016 à l'UPCO nous avons déterminé :

- Si un reliquat avait été généré.
- La réutilisation possible de ce reliquat dans la limite de sa péremption.
- Le montant des économies réalisées grâce à cette réutilisation.

b) Evaluation de la possibilité de préparer les chimiothérapies de manière non anticipée pour l'unité du CHU

Cette évaluation a été réalisée uniquement pour le CHU car le nombre de chimiothérapies réalisées à l'Oncopole (environ 250/jours) rend l'anticipation des préparations obligatoire à notre sens.

Nous avons calculé le délai moyen de libération d'une préparation à partir de sa prescription.

A partir du planning des HDJ du CHU nous avons relevé les horaires de rendez-vous des patients et les protocoles prescrits. Ce relevé a été effectué sur une journée, à 3 périodes différentes de l'année et nous a permis de déterminer un nombre moyen de préparations demandées réparties sur des plages de 15mn.

Nous avons ensuite créé des SAS fictifs et déterminé leur enchainement grâce à une base de données provenant d'une étude précédente réalisée à l'UPCO (34).

Cette base de données issue du logiciel R® nous donne des variables aléatoires de temps impactant la production c'est-à-dire les temps jouant sur le délai de libération d'une préparation. Ces temps sont représentés en figure 6.



Figure 6 : Représentation des différents temps impactant la production sous isolateurs

Le délai de libération de la totalité des préparations d'un SAS est obtenu en additionnant ces différents temps.

Nous avons simulé une journée où l'isolateur est occupé par deux préparateurs et où les 2 SAS fonctionnent simultanément.

c) Analyse des dépenses en effectifs paramédicaux

(1) Estimation grâce au calculateur SFPO

(a) Présentation du calculateur SFPO

La SFPO a émis en 2012 des recommandations sur le calcul des ressources liées à la pharmacie clinique oncologique(16). A partir de ces recommandations, elle a également mis à disposition sur son site internet(35) un calculateur permettant de déterminer un effectif théorique nécessaire en pharmaciens et en PPH pour assurer l'activité d'une unité de production.

Ce calculateur (tableau 8) permet de s'adapter aux profils de production différents que peuvent avoir les établissements de santé en considérant qu'une préparation effectuée pour des protocoles d'hématologie, de pédiatrie ou d'essais thérapeutiques requiert plus de temps et de technicité qu'un protocole standard.

Les temps de coordination sont également pris en compte dans les calculs, ce qui permet d'apprécier plus justement les effectifs calculés.

Données générales STRUCTURE		
Heures nettes de travail		7,5
Ratio poste/ETP préparateur		1,3
Nombre de préparateur à renseigner en Poste ou ETP	Poste	
	équivalence en ETP	0,00
Pose tubulure		
NB Jour ouvrés		252
Qui réalise les contrôles (non analytiques)		Préparateur
		pharmacie

Votre profil	
Pourcentage d'hématologie (H) ou équivalent*	
Pourcentage d'essais cliniques (EC)	
Pourcentage pédiatrie (P)	
Pourcentage autre	
Heures nettes de préparation par poste	
Cadence théorique (nombre prep / heure)	
Ratio temps préparation/temps logistique	
Temps préparateur effectif par jour (heure)	
Pondération	
de préparations réalisables par préparateur	
CAPACITE THEORIQUE / AN	

* Hématologie ou équivalent: Estimation d'une part de l'activité concernée par des préparations complexes (Melfalan).

Tableau 8 : Calculateur SFPO - calcul des effectifs théoriques paramédicaux

(b) Utilisation du calculateur SFPO

Grâce à une extraction du logiciel Chimio ® pour l'UPCO et des tableaux de suivis d'activité pour l'UEC, nous avons obtenu un bilan détaillé des préparations effectuées en 2016.

Nous avons souhaité inclure les préparations de chimiothérapies orales pour mieux apprécier les effectifs nécessaires pour cette activité grandissante. En effet, la part des chimiothérapies orales dans le traitement des cancers va passer de 25% à 50% d'ici 2025(36).

A l'UPCO, la préparation d'une chimiothérapie orale emprunte quasiment le même circuit que la préparation d'une chimiothérapie injectable.

- Validation pharmaceutique de la prescription (seniorisée si inclusion dans un nouveau protocole).
- Impression des fiches de fabrication par le chef d'équipe dans la ZAC
- Transmission via un SAS des fiches de fabrication au PPH situé en zone de dispensation
- Le PPH de dispensation effectue une dispensation nominative journalière des prises de chimiothérapies par voie orale. Un double contrôle est effectué par

le deuxième PPH en poste à la dispensation.

Un temps préparateur est nécessaire en amont pour préparer ces doses unitaires de chimiothérapies : déconditionnement des médicaments et mise sous blisters unitaire le cas échéant.

Nous avons considéré que le temps de préparation d'une chimiothérapie orale conventionnelle était le même que celui d'une chimiothérapie injectable.

Pour l' UEC, la préparation des chimiothérapies orales suit un parcours différent des chimiothérapies injectables.

- Validation pharmaceutique de la prescription (seniorisées si inclusion dans un nouveau protocole)
- Le pharmacien ou l'interne peut être amené à faire un IVRS ou un IWRS pour l'attribution des traitements au patient.
- Le PPH prépare la chimiothérapie orale et effectue la traçabilité de la dispensation (sur les conditionnements, dans le dossier papier et informatique de l'essai thérapeutique concerné).
- Un temps de double contrôle est nécessaire
- Dispensation aux services ou directement aux patients via les rétrocessions.

Nous avons considéré que le délai de préparation d'une chimiothérapie expérimentale orale est le même que celui d'une chimiothérapie expérimentale injectable.

Le bilan détaillé des préparations de l'UPCO et de l'UEC en 2016 est disponible dans le tableau 9.

Site	Chimiothérapies conventionnelles			Chimiothérapies expérimentales		
	Injectables	Orales	Total	Injectables	Orales	Total
IUCTO	94 121	7 163	101 284	4 651	3 032	7 683
CHU	35 833	2 760	38 593	853	323	1 176
Oncopole	58 288	4 403	62 691	3 798	2 709	6 507

Tableau 9 : Bilan 2016 des chimiothérapies préparées à l'IUCT-O

Le calculateur SFPO n'offre pas la possibilité de distinguer les différents types de préparations destinées aux essais thérapeutiques. Le tableau 10 détaille les préparations de chimiothérapies conventionnelles de façon à pouvoir remplir le calculateur SFPO.

Site	Nombre total de préparations	Nombre de préparations pour la pédiatrie	Nombre de préparations pour l'hématologie	Nombre de préparations sous traitées
IUCTO	101 284	4 955 (5%)	34528 (34%)	3 981 (4%)
CHU	38 593	4 955 (13%)	6403 (17%)	1 853 (5%)
Oncopole	62 691	0	28 125 (45%)	2 128 (3%)

Tableau 10 : Bilan détaillé des préparations de chimiothérapies conventionnelles en 2016

Néanmoins ce type de calculateur étant peu reconnu par les directions des ressources humaines, il était nécessaire pour nous d'évaluer les besoins en fonction de leur mode de calcul.

(2) Estimation du besoin en effectif paramédical selon un calcul utilisée par les ressources humaines.

Le calcul des effectifs paramédicaux se fait en 2 étapes(37) :

- Définition du nombre de postes nécessaires au fonctionnement de l'unité
- Calcul des effectifs en ETP en fonction du nombre de postes définis et des heures théoriquement travaillées par chaque personne. Ce calcul prend en compte les congés annuels, les jours fériés et les RTT.

Notre activité « normale » a lieu les jours ouvrés, c'est-à-dire du lundi au vendredi, hors jours fériés où l'unité est ouverte en astreinte. Un PPH dans notre unité travaille 7h30 par jour pour un total de 1575h par année (RTT compris). Une année compte 252 jours ouvrés. Après avoir défini les postes, il faut appliquer la formule suivante :

$$\text{Nombre d'ETP} = \frac{\text{Nombre de postes} \times \text{durée quotidienne de travail} \times \text{le nombre de jours ouvrés}}{\text{Nombre d'heures travaillées}}$$

Le salaire annuel chargé d'un PPH utilisé pour ces analyses est de 47 203€.

(a) Pour l'UPCO

Une extraction du logiciel Chimio[®] nous a permis d'estimer le nombre de chimiothérapies demandées réparties par tranches horaires et d'en déduire le nombre de postes nécessaires à l'activité de l'unité en utilisant une étude réalisée à l'UPCO en 2017(34).

Cette étude proposait un modèle d'estimation des capacités de production de l'unité et a démontré qu'un manipulateur produisait 9 préparations dans l'heure suivant l'ouverture de son poste dans l'isolateur puis 12 préparations par heure ensuite.

Pour suivre les recommandations SFPO et l'organisation actuelle de l'unité, nous avons simulé des plages horaires de manipulation de 2h par manipulateurs.

Pour déterminer le nombre de postes attribués aux autres activités, nous nous sommes également basés sur l'organisation actuelle c'est-à-dire :

- Un poste de chef d'équipe sur la totalité de la plage horaire de manipulation y compris pendant la pause déjeuner (12-14h).
- Deux postes de PPH à la dispensation et au contrôle, sauf pendant les heures creuses : 1^{ère} et dernière heure de la journée, pause déjeuner.
- Un aide manipulateur par isolateur.
- Les activités annexes sont effectuées par des PPH sur des postes « mixtes ». Ils prennent part le reste du temps à l'activité de production en complément des autres postes afin d'en maintenir la continuité.

Nous avons ensuite décidé de faire plusieurs simulations en modifiant les horaires d'ouverture de l'unité :

- Ouverture de 7h à 18h : Horaires d'ouverture actuels de l'unité.
- Ouverture de 8h à 18h : Réduction de la plage horaire d'une heure.
- Ouverture de 8h à 16h : Réduction des plages horaires préparateurs à une seule.

(b) Pour l'UEC

Le logiciel Chimio® ne nous permettait pas d'obtenir une répartition horaire de la production des chimiothérapies injectables pour l'UEC.

Un recueil des différentes activités effectuées par les PPH a été effectué en 2016. A partir de ces données, nous avons pu déterminer le nombre de postes de PPH nécessaires à l'activité.

d) Analyse des dépenses en effectifs pharmaceutiques.

La variété des activités de routine et des activités spécifiques ont rendu difficile la quantification de l'activité pharmaceutique de l'UPCO. La méthode de calcul RH était donc difficile à utiliser pour les effectifs pharmaceutiques.

Nous avons utilisé le calculateur SFPO (cf. Tableau 12) pour calculer un nombre d'ETP nécessaire pour assurer l'activité. Nous avons ensuite réparti ce nombre entre les praticiens hospitaliers, les assistants spécialistes et les internes en pharmacie.

Nous sommes partis du principe que pour assurer la continuité pharmaceutique, 1 ETP Praticien hospitalier et 1 ETP assistant étaient nécessaires. Les ETP restant étaient attribués à des internes en pharmacie.

En raison de leur statut, les internes en pharmacie sont amenés à prendre 1 journée de formation par semaine (une demi-journée de formation universitaire et une demi-journée de formation « autonome »). Dans notre établissement, ils sont également amenés à effectuer des gardes afin d'assurer la continuité pharmaceutique et bénéficient d'un repos de sécurité le lendemain. C'est pour cela que dans notre calcul nous avons effectué l'équivalence 1 ETP interne en pharmacie = 0.6 ETP pharmacien.

Pour calculer les rémunérations nous nous sommes appuyés sur les salaires annuels moyens chargés. Il est à noter que pour les postes d'internes, les établissements de santé sont en partie remboursés par l'ARS via les budgets MERRI à hauteur de 12 000€/an en moyenne (38).

Poste	Salaire annuel chargé
Praticien hospitalier	104 000 €
Assistant spécialiste	50 000 €
Interne en pharmacie	33 744€ soit 21 744€ après le financement par l'ARS.

Tableau 11 : Salaires annuels chargés des différents postes pharmaceutiques

Nombre de préparation par an (cocher votre situation)		Poste	ETP
0 - 5 000	☐	0,50	0,60
5 000 - 10 000	☐	1,00	1,20
10 000 - 15 000	☐	1,15	1,38
15 000 - 20 000	☐	1,40	1,68
20 000 - 25 000	☐	1,50	1,80
25 000 - 30 000	☐	1,66	1,99
30 000 - 35 000	☐	1,85	2,22
35 000 - 40 000	☐	2,00	2,40
40 000 - 50 000	☐	2,20	2,64
50 000 - 60 000	☐	2,40	2,88
60 000 - 70 000	☐	2,60	3,12

Missions associées	A renseigner	Facteur de
Essais cliniques (Nombre d'essais gérés)		0
Retrocession-ATU (Estimation du pourcentage d'ETP temps pharmacien dédié à la retrocession d'anticancéreux)		0,00
Sous-traitance (% age du nombre de préparation)		0
Contrôle analytique (Oui-Non)		0
RCP (Nombre d'heures / semaine)		0

ETP Supplémentaire:

Total ETP Pharmacien nécessaire:

Tableau 12 : Calcul des effectifs pharmaceutiques par le calculateur SFPO

e) Analyse des dépenses en équipements.

Les coûts annuels des équipements (soit le coût d'achat et le coût de la maintenance lissés sur la période d'amortissement) de l'IUCT-O ont donc été répartis entre les deux unités fictives Oncopole et CHU.

2. Résultats

a) Analyse des coûts en principes actifs.

La liste des DCI hors-GHS sélectionnées et le délai de péremption de leurs reliquats sont détaillées dans le tableau 13.

DCI	Péremption du reliquat (jours)
Azacitidine	< 1
Bendamustine	< 1
Brentuximab	1
Daratumumab	1
Ipilimumab	1
Nivolumab	1
Obinutuzumab	1
Pembrolizumab	1
Pemetrexed	1
Pertuzumab	1
Trabectedine	2

Tableau 13 : Liste des DCI sélectionnées dans notre étude

Ces médicaments hors-GHS à péremption courte représentent 35% du montant des achats en chimiothérapies sur l'année 2016 et 41% du montant des pertes inhérentes au fonctionnement de l'unité comme indiqué dans le tableau 14.

		CHU	Oncopole	IUCTO
Montant des achats	Global	18 048 453 €	33 798 770 €	51 847 224 €
	Hors GHS à péremption courte	6 126 574 €	12 245 961 €	18 372 536 €
Montant des pertes liées au fonctionnement	Global	312 311 €	344 287 €	656 599 €
	Hors GHS à péremption courte	118 681 €	147 465 €	266 146 €

Tableau 14 : Part des hors GHS à péremption courte dans les dépenses en PA

La centralisation multi-établissements (IUCTO) permet de diminuer le montant des dépenses liées à la perte des reliquats de 20% soit une économie de 80 789 € (cf. tableau 15).

DCI	Equivalence en nombre de flacons jetés pour une unité multi-établissements	Coûts des pertes en reliquats	Equivalence en nombre de flacons jetés pour deux unités distinctes	Coûts des pertes en reliquats	Avantage de la centralisation multi-établissements	% de reliquats jetés
Azacitidine	103	31 778 €	182	56 346 €	- 24 568 €	-44%
Bendamustine	98	7 095 €	120	8 693 €	- 1 598 €	-18%
Brentuximab	26	84 585 €	26	84 585 €	- €	0%
Daratumumab	28	15 205 €	45	24 740 €	- 9 536 €	-39%
Ipilimumab	25	88 623 €	25	88 623 €	- €	0%
Nivolumab		- €		- €	- €	0%
Obinutuzumab	0	1 313 €	0	1 313 €	- €	0%
Pembrolizumab	41	67 031 €	53	87 366 €	- 20 335 €	-23%
Pemetrexed	15	14 078 €	42	38 831 €	- 24 753 €	-64%
Pertuzumab		- €		- €	- €	0%
Trabectedine	17	3 697 €	17	3 697 €	- €	0%
Total général	369	313 403 €	526	394 182 €	- 80 789 €	-20%

Tableau 15 : Analyse des dépenses liées à la perte des reliquats

b) Evaluation de la possibilité de ne pas anticiper la préparation des chimiothérapies pour une unité centralisée au CHU

Les temps impactant la production obtenue aléatoirement à partir du logiciel R® ont permis de créer des SAS fictifs dont les détails figurent en Annexe 1.

Nous avons déterminé les enchainements nécessaires de ces SAS pour pallier à une arrivée des prescriptions « au fil de l'eau ». Cet enchainement se trouve en Annexe 2.

Les résultats finaux sont présentés dans l'Annexe 4 et visualisés dans la figure 7.

Pour une journée classique, 50% des préparations à destination des HDJ du CHU sont prescrites entre 8h et 9h15 du matin avec en moyenne 9 prescriptions toutes les 15min. La moyenne redescend à 3 prescriptions toutes les 15mn entre 9h15 et 14h45 (heure des derniers rendez-vous en HDJ). Une journée de production contient de nombreux « pics » d'activité ce qui provoque une fluctuation des délais de libération des préparations.

Sur la journée, le délai moyen de libération d'une préparation est de 50mn avec un maximum de 1h22 à l'ouverture de l'unité et minimum de 21min en début d'après-midi. Le délai médian est de 48mn.

Lors du « pic » de prescriptions entre 8h et 9h15, le délai moyen de libération d'une préparation est de 1h09.

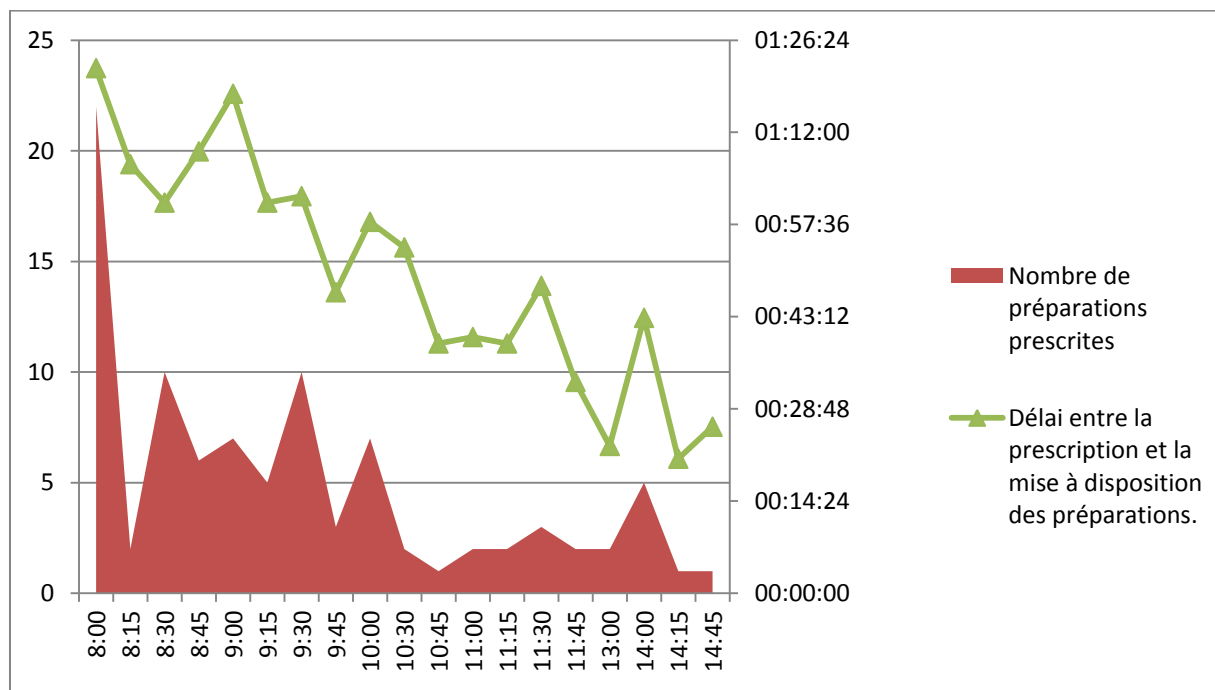


Figure 7 : Délai de libération des préparations en fonction des prescriptions médicales

c) Analyse des dépenses en effectifs paramédicaux

(1) Estimation du besoin en effectif paramédical en utilisant le calculateur SFPO.

Le calculateur SFPO nous a donné des effectifs théoriques nécessaires pour assurer l'activité :

- Sur l'IUCT-O
- Sur l'unité centralisée fictive du CHU
- Sur l'unité centralisée fictive de l'Oncopole

	Site	Effectifs théoriques (ETP)	
		Chimiothérapies conventionnelles	Essais cliniques
2 unités centralisées	CHU	10,4	1,3
	Oncopole	18,2	2,6
	Total	28,6	3,9
1 structure centralisée	IUCTO	27,3	2,6
Différentiel		1,3	1,3

Tableau 16 : Effectifs paramédicaux théoriques calculés à partir du calculateur SFPO

Afin d'assurer une activité similaire dans 2 structures centralisées distinctes, 2.6 ETP PPH supplémentaires sont nécessaires par rapport à une seule unité.

Selon le calculateur SFPO, la centralisation multi-établissement permettrait d'économiser 122 727€ par an.

(2) Estimation du besoin en effectif paramédical en utilisant une méthode adaptée aux calculs RH

(a) Pour la production de chimiothérapies conventionnelles

Une estimation des effectifs nécessaires pour assurer la production a réalisé différentes plages horaires pour les deux unités a été réalisée puis comparée à notre organisation actuelle.

(i) Pour le CHU

- **Plage horaire de production entre 7h et 18h (Annexe 4)**

8 postes soit 9.6 ETP PPH sont nécessaires. Cet effectif permet une marge de production supplémentaire de 30%.

Poste	Cumul quotidien (h)	Nombre de postes
Chef d'équipe	10	1,3
Aide Manipulateur	10	1,3
Manipulateur 1	8	1,1
Manipulateur 2	8	1,1
Dispensation 1	10	1,3
Dispensation 2	8	1,1
Activité annexes	6	0,8
Total	60	8,0

Tableau 17 : Nombre de postes nécessaires au CHU sur la plage horaire 7h-18h

Ces postes sont répartis de la façon suivante pour assurer la couverture de la plage horaire :

- 7h à 15h : 4 postes : un chef d'équipe, 1 manipulateur, 1 aide-manipulateur et un PPH en dispensation.
- 9h à 17h : 3 postes : un manipulateur et 1 PPH en dispensation et un poste mixte.
- 10h à 18h : Un poste mixte sur cette plage horaire.

- **Plage horaire de production entre 8h et 18h (Annexe 5)**

9 postes soit 10,8 ETP. La marge de production est de 39%.

Poste	Cumul quotidien (h)	Nombre de postes
Chef d'équipe	9	1,2
Aide Manipulateur	9	1,2
Manipulateur 1	9	1,2
Manipulateur 2	8	1,1
Dispensation 1	9	1,2
Dispensation 2	8	1,1
Activités annexes	15,8	2,1
Total	67,9	9,0

Tableau 18 : Nombre de postes nécessaires au CHU sur la plage horaire 8h-18h

Les postes sont répartis de la manière suivante :

- 8h-16h : 5 postes de PPH : 1 chef d'équipe, 2 manipulateurs, 1 aide manipulateur, 1 PPH à la dispensation.
- 9h-17h : 3 postes de PPH : 1 à la dispensation et 2 postes mixtes dont un chef d'équipe.
- 10h-18h : 1 poste de PPH mixte

- **Plage horaire de production entre 8h et 16h (Annexe 6)**

8 postes soit 9.6 ETP PPH pour une marge de production de 30%

Poste	Cumul quotidien (h)	Nombre de postes
Chef d'équipe	8	1,1
Aide Manipulateur	8	1,1
Manipulateur 1	8	1,1
Manipulateur 2	8	1,1
Dispensation 1	8	1,1
Dispensation 2	8	1,1
Activités annexes	12	1,6
Total	60	8,0

Tableau 19 : Nombre de postes nécessaires au CHU sur la plage horaire 8h-16h

Les postes sont répartis de la manière suivante :

- 8h-16h : 8 postes de PPH dont 1 chef d'équipe, 2 manipulateurs, un aide manipulateur, 2 PPH en dispensation et 2 postes mixtes (dont un chef d'équipe).

(ii) Pour l'Oncopole

- **Plage horaire actuelle 7h-18h (Annexe 4)**

12 postes soit 14.4 ETP avec une marge de production de 39%.

Poste	Cumul quotidien (h)	Nombre de postes
Chef d'équipe	10	1,3
Aide manipulateur 1	10	1,3
Aide Manipulateur 2	8	1,1
Manipulateur 1	10	1,3
Manipulateur 2	8	1,1
Manipulateur 3	8	1,1
Manipulateur 4	8	1,1
Dispensation 1	10	1,3
Dispensation 2	8	1,1
Activités annexes	8	1,1
Total	88	11,7

Tableau 20 : Nombre de postes nécessaires à l'Oncopole sur la plage horaire 8h-18h

Les postes sont répartis de la manière suivante :

- 7h à 15h : 4 postes : 1 chef d'équipe, 1 manipulateur, 1 aide manipulateur, 1 PPH à la dispensation.
- 8h à 16h : 3 postes : 2 manipulateurs, 1 aide manipulateur, 1 PPH à la dispensation.
- 9h à 17h : 3 postes : 1 manipulateur et 2 postes mixtes (dont un chef d'équipe).
- 10h à 18h : 1 poste mixte.

- **Plage horaire 8h-18h (Annexe 5)**

13 postes soit 15.6 ETP avec une marge de production de 44%

Poste	Cumul quotidien (h)	Nombre de postes
Chef d'équipe	9	1,2
Aide manipulateur 1	9	1,2
Aide Manipulateur 2	8	1,1
Manipulateur 1	9	1,2
Manipulateur 2	8	1,1
Manipulateur 3	8	1,1
Manipulateur 4	8	1,1
Dispensation 1	9	1,2
Dispensation 2	8	1,1
Activités annexes	21,5	2,9
Total	97,5	13,0

Tableau 21 : Nombre de postes nécessaires à l'Oncopole sur la plage horaire 8h-18h

Cette plage horaire nécessite l'organisation suivante :

- 8h à 16h : 8 postes de PPH sont nécessaires : 1 chef d'équipe, 2 en dispensation, 3 manipulateurs et 2 aide-manipulateurs.
- 9h à 17h : 4 postes : 1 manipulateur et 3 postes mixtes.
- 10h à 18h : 1 poste mixte.

• **Plage horaire 8h-16h (Annexe 6)**

10 postes soit 12 ETP PPH pour une marge de production de 22%.

Poste	Cumul quotidien (h)	Nombre de postes
Chef d'équipe	8	1,1
Aide manipulateur 1	8	1,1
Aide Manipulateur 2	8	1,1
Manipulateur 1	8	1,1
Manipulateur 2	8	1,1
Manipulateur 3	8	1,1
Manipulateur 4	8	1,1
Dispensation 1	8	1,1
Dispensation 2	8	1,1
Activités annexes	3	0,4
Total	75	10,0

Tableau 22 : Nombre de postes nécessaires à l'Oncopole sur la plage horaire 8h-16h

Cette plage horaire nécessiterait 10 postes de PPH : 1 chef d'équipe, 4 manipulateurs, 2 aide manipulateurs, 2 PPH à la dispensation et un poste mixte.

Les résultats sont résumés dans le tableau 23.

La production sur deux unités séparées entrainerait un surcoût en personnel non médical de 207 693€ (+ 22%) à plage horaire de production équivalente et de 94 406€ (+10%) à 320 980 € (+35%) pour des plages horaires réduites.

Afin de pouvoir proposer un niveau de prestation similaire à celui que l'on propose à l'IUCTO c'est-à-dire une amplitude horaire de préparations allant de 7h à 18h, 4.4 ETP PPH supplémentaires sont nécessaires soit un surcoût de 207 693€ selon les modalités de calcul appliquées par les RH.

	Site	Nombre de postes	Équivalent en ETP	Coût PPH	Marge de production	Différence de coût avec organisation actuelle à l'IUCTO	% de surcoûts
7-18h	IUCT-O	15	19,6	925 179 €	32%		
7-18h	Oncopole	12	14,4	679 723 €	39%		
	CHU	8	9,6	453 148 €	30%		
	Total	20	24	1 132 872 €		207 693 €	22%
8-18h	Oncopole	13	15,6	736 366 €	44%		
	CHU	9	10,8	509 792 €	39%		
	Total	21	26,4	1 246 159 €		320 980 €	35%
8h-16h	Oncopole	10	12	566 436 €	22%		
	CHU	8	9,6	453 149 €	30%		
	Total	18	21,6	1 019 585 €		94 406 €	10%

Tableau 23 : Effectifs paramédicaux nécessaires pour assurer la production selon des plages d'ouvertures différentes

(b) Pour la production de chimiothérapies expérimentales

Pour les activités « principales », le temps moyen estimé pour effectuer une activité a été synthétisé dans le tableau 24 :

Activité	Durée (en h)
Réception	1,00
Préparation des chimios orales	0,40
Préparation chimios IV	0,44
Contrôles	0,18
Monitorings	1,75

Tableau 24 : Durées des activités principales à l'UEC

Pour les activités annexes, c'est le cumul « annuel » des heures dédiées à ces activités qui est présenté dans le tableau 25

Activité annexe	IUCTO	CHU	Oncopole
Litiges (h/an)	104	20,8	83,2
Périmés (h/an)	168	33,6	134,4
Destruction (h/an)	104	20,8	83,2
Retours (h/an)	756	151,2	604,8
Formations (h/an)	260	52	208
Total (h/an)	1392	278,4	1113,6

Tableau 25 : Cumul annuel des heures dédiées aux activités annexes à l'UEC

Si l'activité essais cliniques du CHU était assurée dans une unité spécialisée au CHU, celle-ci nécessiterait 1 poste de PPH (tableau 26).

CHU	Nombre effectué en 2016	Cumul annuel des heures	Cumul quotidien des heures	Postes nécessaires
Monitorings	201	351,8	1,4	0,2
Réceptions	178	178,0	0,7	0,1
Préparation/dispensation chimios orales	323	129,2	0,5	0,1
Préparation chimios IV	853	375,3	1,5	0,2
Préparation des paniers & contrôles	853	153,5	0,6	0,1
Taches annexes		278,8	1,1	0,1
Total		1466,6	5,8	0,8

Tableau 26 : Nombre de postes de PPH nécessaires pour assurer l'activité liée à la préparation des essais cliniques au CHU

Cependant, afin de respecter les recommandations n°10 et 13 de la SFPO(35), il est indispensable de disposer d'au moins deux postes de PPH pour assurer un roulement des manipulateurs et les contrôles obligatoires. Le nombre d'ETP nécessaires à l'activité essais thérapeutiques du CHU serait donc de 2.4 ETP.

L'activité liée à la préparation et à la gestion des essais cliniques à l'Oncopole nécessiterait 4.1 postes soit 4.8 ETP (tableau 27).

IUC	2016	Cumul heures annuelles	Cumul quotidien heures	Postes nécessaires
Monitorings	807	1412	5,6	0,7
Réceptions	1535	1535	6,1	0,8
Préparation/dispensation chimios orales	2709	1084	4,3	0,6
Préparation chimios IV	3798	1671	6,6	0,9
Préparation des paniers & contrôles	3798	684	2,7	0,4
Taches annexes		1392	5,5	0,7
Total		7778	30,9	4,1

Tableau 27 : Calcul des postes nécessaires pour assurer les activités liées à la recherche clinique dans l'unité Oncopole

Pour assurer une activité équivalente entre les deux unités, 7.2 ETP PPH seraient nécessaires soit 2.2 ETP de plus qu'actuellement. Ce qui représente un surcoût de 103 846 par an €.

d) Dépenses en effectifs pharmaceutiques

Le calculateur SFPO donne les effectifs suivants (en ETP) pour nos deux unités centralisées sur deux sites différents :

	Nombre d'ETP	
	Unité conventionnelle	Unité essais cliniques
CHU	2,7	0,7
Oncopole	3,2	2,8
Total	5.9	3.5

Tableau 28 : Effectifs pharmaceutiques nécessaires selon la SFPO

Pour rappel, l'effectif pharmaceutique actuel de l'IUCTO est composée de 6 ETP pharmaciens (3 ETP chimiothérapies conventionnelles, 3ETP recherche clinique) et de 8 internes en pharmacie (soit 4.8 ETP pharmacien).

A partir des résultats du calculateur SFPO, nous en avons déduit les effectifs pharmaceutiques nécessaires pour nos deux unités fictives (tableau 29)

Etablissement	ETP PH	ETP Assistant	ETP Interne
CHU			
Conventionnel	1	1	1
Essais cliniques	1	1	
Oncopole			
Conventionnel	1	1	2
Essais cliniques	1	1	1
Total général	4	4	4
IUCTO			
Conventionnel	1.5	1.5	6
Essais cliniques	2	1	2
Total	3.5	2.5	8

Tableau 29 : Effectifs pharmaceutiques nécessaires pour assurer l'activité

Les coûts correspondants sont retrouvés dans le tableau 30 :

Etablissement	ETP PH	ETP Assistant	ETP Interne	Total
CHU				
Conventionnel	104 000 €	50 000 €	21 744 €	175 744 €
Essais cliniques	104 000 €	50 000 €		154 000 €
<i>Total</i>	208 000 €	100 000 €	21 744 €	329 744 €
ICR				
Conventionnel	104 000 €	50 000 €	43 489 €	197 489 €
Essais cliniques	104 000 €	50 000 €	21 744€	175 744 €
<i>Total</i>	208 000 €	100 000 €	65 233 €	373 233 €
Total général	416 000 €	200 000 €	86 977 €	702 977 €
IUCTO				
Conventionnel	156 000 €	75 000 €	130 466 €	361 466 €
Essais cliniques	208 000 €	50 000 €	43 489 €	301 489 €
<i>Total</i>	364 000 €	125 000 €	173 954 €	662 954 €

Tableau 30 : Coûts en effectifs pharmaceutiques

La dépense en effectif pharmaceutique est réduite de 40 000€ avec un modèle de centralisation multi-établissements.

Nous nous sommes placés ici en situation « critique » : d'après le calculateur SFPO, l'unité des essais cliniques du CHU nécessiterait seulement 0.7 ETP pharmacien. Pour garder la même offre que notre unité actuelle (ouverture de 8h à 18h tous les jours), 2 ETP pharmaciens nous ont semblé nécessaires pour assurer la continuité pharmaceutique.

Un calcul des effectifs pharmaceutiques spécifique selon la méthode RH a été réalisé pour l'unité des essais cliniques grâce à un relevé précis de l'activité pharmaceutique (Annexe 7) Le nombre d'ETP nécessaires a été estimé à 2,34 avec cette méthode de calcul (soit 1 ETP de moins qu'avec le calculateur SFPO). Ce calcul, effectué à titre d'exemple n'a pas été utilisé dans nos résultats.

e) Dépenses en équipements.

Les coûts annuels de chaque équipement sont décrits dans le tableau 31. La durée d'amortissement d'un équipement est de 7ans. Le coût annuel de la maintenance a été déterminé à 10% du prix d'achat d'un équipement

Equipement	Coût à l'achat	Durée d'amortissement	Coût annuel	Coût de la maintenance annuelle
Isolateur double poste	150 000 €	7	21 428 €	15 000 €
PSM	15 000 €	7	2 142 €	1 500 €
QC prépa®	80 000 €	7	11 428 €	8 000€

Tableau 31 : Coût annuel des équipements

La centralisation multi-établissement permet un gain de 58 000€ par an sur l'achat et la maintenance des équipements par rapport à un modèle avec deux unités centralisées séparées (tableau 32).

Equipement	CHU		Oncopole		IUCTO	
	Quantité	Coût annuel	Quantité	Coût annuel	Quantité	Coût annuel
Isolateur double postes	2	42 857 €	3	64 285 €	4	85 714 €
PSM de type II	2	4 285 €	2	4 285 €	4	6 428 €
Spectrophotomètre	1	11 428 €	1	11 428 €	1	11 428 €
Maintenance		41 000 €		56 000 €		74 000 €
Total		99 571 €		136 000 €		177 571 €

Tableau 32 : Répartition et coûts annuels des équipements

f) Résultats finaux

Les résultats des analyses de dépenses sont résumés dans le tableau 33.

La centralisation de la production à l'IUCTO permet une économie de 409 564€ par an soit 21 % de dépenses en moins par rapport à une organisation avec deux unités centralisées sur les sites de l'Oncopole et du CHU. Si l'on y ajoute l'économie réalisée grâce à une meilleure gestion des reliquats (80 789€) le montant total s'élève à 490 338€ par an.

Les dépenses en personnel sont réduites de 351 564€ (19%) et les dépenses en équipements de 58 000€ (33%) par an. Le coût d'une préparation diminue de 18% avec cette organisation

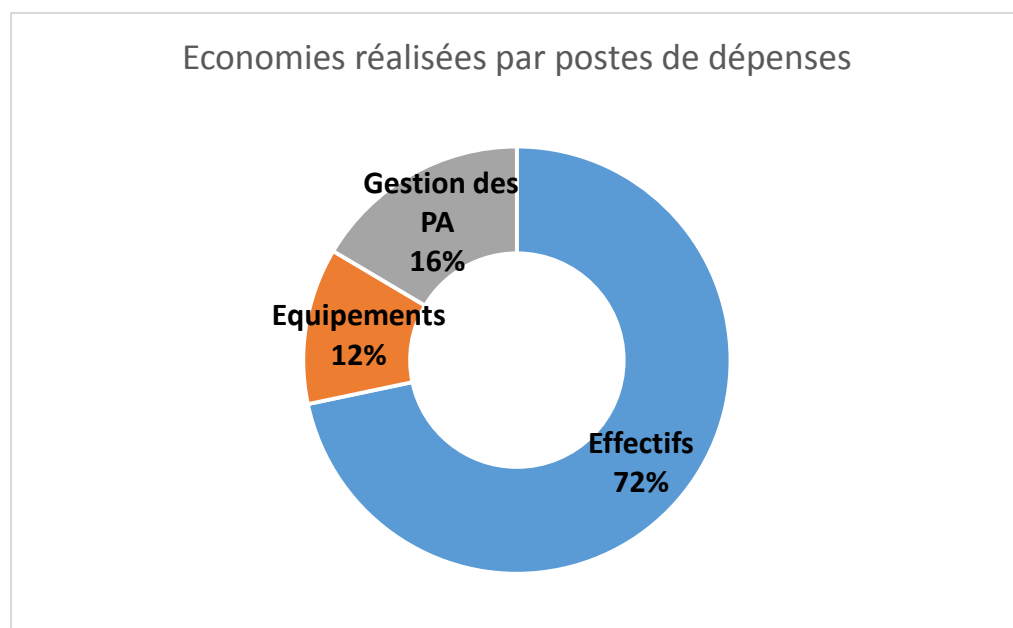


Figure 8 : Part des postes de dépenses dans l'économie réalisée

	Nombre d'ETP IUCTO	Coût	Nombre d'ETP CHU	Coût	Nombre d'ETP Oncopole	Coût	Total des ETP des 2 unités	Coût	% de différence
Personnel non médical									
PPH	24,6	1 161 194 €	12	566 436 €	19,2	906 298 €	31,2	1 472 734 €	27%
Personnel pharmaceutique									
Pharmaciens PH	3,5	364 000 €	2	208 000 €	2	208 000 €	4	416 000 €	14%
Pharmaciens assistant	2,5	125 000 €	2	100 000 €	2	100 000 €	4	200 000 €	60%
Internes	8	173 952 €	1	21 744 €	3	65 232 €	4	86 976 €	-50%
Total des dépenses en effectifs		1 824 146 €		896 180 €		1 279 530 €		2 175 710 €	19%
Equipement									
Equipement		177 571 €		99 571 €		136 000 €		235 571 €	34%
Total		2 001 717 €		995 751 €		1 415 530 €		2 411 281 €	21%

Tableau 33 : Résultats finaux

Discussion

L'étude réalisée permet de montrer l'intérêt économique d'une centralisation multi-établissements de la reconstitution de cytotoxiques, ce qui n'avait pas encore été réalisé à notre connaissance. Les précédentes études menées sur l'évaluation de la centralisation de la préparation des anticancéreux étaient basées sur la comparaison avec un système non centralisé où la reconstitution était effectuée dans les services de soins par le personnel soignant.

Au début de la mise en place des UCRC, le principal intérêt économique était la meilleure gestion des reliquats. Les montants économisés variaient en fonction de la taille des structures et pouvaient représenter entre 5.6%(39) et 9.2%(40) du montant d'achat en anticancéreux.

A l'IUCT-O, l'économie estimée par la réutilisation des reliquats ne représente que 0.1% (80 000 euros) du montant d'achat en anticancéreux.

Cette différence vient du fait que notre étude compare l'économie réalisée sur la gestion des reliquats avec un modèle de production impliquant des unités initialement centralisées. La gestion des reliquats était donc déjà optimisée par rapport à une reconstitution dans les services de soins.

De plus, les services de médecine sont regroupés par spécialités sur les différents sites de l'IUCT-O : la plupart des protocoles sont utilisés spécifiquement pour un site de l'Oncopole et/ou du CHU. L'économie réalisée grâce à la réutilisation des reliquats entamés est donc moindre mais elle permet néanmoins de limiter l'impact sociétal de ces traitements.

L'économie de 80 000€ n'est cependant pas encore objectivée dans notre établissement. En effet, deux versions du logiciel de gestion des préparations coexistent à ce jour à l'IUCT-O. De ce fait, la gestion des reliquats n'est pas commune aux deux établissements et n'est donc pas optimisée. Cette économie devrait être effective en 2019 avec l'installation d'une base unique du logiciel Chimio® pour l'ensemble des sites.

Pour ces raisons, l'étude de ce modèle de production des chimiothérapies ne peut pas se limiter à une meilleure gestion des reliquats et doit inclure comme fait, une évaluation des coûts en effectifs et en équipements.

Nos résultats montrent l'intérêt économique de mutualiser les effectifs qu'ils soient médicaux ou paramédicaux. Le poste de dépense lié aux effectifs étant le plus important quel que soit le type de structure ou la méthodologie employée pour estimer ces dépenses.(39,41). L'analyse des résultats globaux vont dans le sens des études précédemment réalisées sur la centralisation : en permettant une massification des

préparations et en mutualisant les moyens, la centralisation multi-établissements permet une diminution des coûts de préparation. Le coût global de l'unité et le coût unitaire d'une préparation diminuent respectivement de 21% et 18%.

Le calculateur d'effectifs mis à disposition par la SFPO nous a permis d'avoir un premier aperçu des avantages de la centralisation multi établissements, cependant cette méthode de calcul reste approximative et peu appropriée pour plusieurs raisons :

- Ce calculateur n'est pas conçu pour prendre en compte la préparation des chimiothérapies orales. Or il a été estimé que 50% des thérapeutiques anticancéreuses devraient être destinées à la voie orale en 2025.
- Ce calculateur SFPO n'est pas adapté à des unités de grande taille. Il est d'ailleurs précisé de l'utiliser avec prudence pour les unités réalisant plus de 50 000 préparations par an d'autant plus que les différentes variables utilisées pour les calculs ne sont pas fournies ce qui ne permet pas à l'utilisateur d'adapter plus finement les calculs à son activité.
 - La part des effectifs accordée à la gestion de stock doit être réévaluée. Cette activité indispensable est souvent plus complexe dans ce type d'unité en raison d'une part de l'importance de la cohorte de patients et d'autre part des prises en charge spécifiques pouvant nécessiter des traitements à statuts particuliers : ATU nominative, de cohortes ou traitements compassionnels. Ces traitements possèdent en effet des modalités de commande et de suivi spécifiques.
 - Dans le calculateur, le temps dédié aux contrôles analytiques est soit pharmaceutique soit paramédical mais les évolutions technologiques dans ce domaine avec notamment l'arrivée du contrôle vidéonumérique font s'interroger quant à la répartition des effectifs dédiés à cette activité sur une unité de grande taille.
 - La participation aux RCP est mentionnée comme élément important de l'activité pharmaceutique dans un établissement prenant en charge les patients d'onco-hématologie. Les RCP de recours sont le plus souvent régionales et ont lieu dans les centres de références, le temps pharmaceutique consacré à ces réunions y est alors important. La plus-value pharmaceutique dans ces réunions est à réévaluer afin de répartir les effectifs de manière plus pertinente.

- Le rôle de référent régional n'est pas pris en compte dans le calcul des activités pharmaceutiques alors que le pharmacien de ce type de centres spécialisés est souvent l'interlocuteur privilégié de ses confrères pour des questions relatives à la prise en charge des patients.
- L'utilisation du calculateur SFPO n'est également pas adaptée pour les unités préparant spécifiquement les médicaments expérimentaux :
 - Les différents types de préparations de médicaments expérimentaux (hématologie, pédiatrie) ne sont pas pris en compte.
 - Pour le calcul des effectifs pharmaceutiques, seul le nombre d'essais cliniques gérés est pris en compte. Les activités pharmaceutiques liées aux chimiothérapies conventionnelles et celles liées aux médicaments expérimentaux ne sont pourtant pas transposables. Des paramètres tels que le nombre de nouveaux essais cliniques ou le nombre de mises en place seraient plus pertinents pour apprécier justement l'activité pharmaceutique dans les unités de recherche cliniques.

L'évaluation réaliste du nombre d'ETP médicaux et paramédicaux nécessaire pour l'activité de recherche clinique a été un des points les plus complexes à déterminer et confirme la nécessité d'utiliser une méthode spécifique adaptée à la gestion des ressources humaines. Cette activité a connu depuis les dernières années une complexification et une amplification des exigences des divers promoteurs s'accompagnant de nouvelles missions qui sont à détailler et valoriser par nos sociétés savantes.

La question de la création d'une unité spécialisée dans la reconstitution des chimiothérapies destinée à la recherche clinique du CHU se pose également en raison de la faible activité de préparation.

Notre calcul d'effectif nous indique qu'un seul poste de PPH et de pharmacien seraient nécessaires pour assurer l'activité de cette unité. Nous avons choisi de compter un deuxième poste de préparateur et de pharmacien alors qu'il pourrait être envisagé de créer une unité mixte pour la production des chimiothérapies conventionnelles et des essais cliniques.

Cette solution ne nous paraissait pas applicable dans le cas où l'on voudrait offrir un niveau de prestation similaire à celui offert actuellement à l'IUCT-O :

- La création d'une unité spécialisée pour la reconstitution des médicaments expérimentaux au CHU permet d'avoir des capacités de production et d'accueil suffisantes pour accueillir de nouveaux essais cliniques. L'activité de l'UEC de l'IUCT-O a ainsi augmenté de 40% entre 2016 et 2018.

- La préparation des médicaments expérimentaux doit être effectuée si possible dans des locaux disposant de stockages spécifiques fermant à clefs et dont la température peut être suivie. La préparation doit également se faire dans des équipements dédiés ou alors par campagne. Cela signifie que la préparation se ferait lors de plages horaires précises, après nettoyage complet et une décontamination des équipements. Ce point semble difficile à respecter en vue de l'activité de préparation des chimiothérapies conventionnelles et de la non anticipation des prescriptions de médicaments expérimentaux. La préparation des essais cliniques dans notre établissement nécessite également d'avoir un PSM de type II dédié car certains principes actifs préparés sont incompatibles avec la stérilisation de contact réalisée dans les isoteurs(42).
- La création d'une unité spécialisée est également indispensable pour accueillir de nouvelles activités liées au développement de la recherche clinique en oncologie. Les médicaments de thérapie innovante ou MTI dont certains sont des organismes génétiquement modifiés sont en plein essor et leur préparation nécessite du personnel expérimenté et des locaux spécifiques et sécurisés(43).
- L'activité relative aux essais thérapeutiques nécessite une formation spécifique des PPH et des pharmaciens. L'ensemble de l'équipe devrait alors être formée à l'activité des essais cliniques mais sans la pratiquer quotidiennement ce qui entraînerait une perte de compétences pouvant nuire à la bonne gestion des essais ouverts sur le centre. A l'inverse des protocoles conventionnels qui tendent à être toujours plus standardisés, les protocoles expérimentaux sont adaptables et les prescriptions peuvent varier selon les cures ou l'état physiologique du patient. L'informatisation de ces protocoles est longue et complexe et requiert de solides connaissances en oncologie.

L'économie de 490 000€ liée à la centralisation multi-établissements ne peut pas être mise en balance avec le montant des pertes inhérentes au fonctionnement de l'unité et principalement à l'anticipation des préparations des chimiothérapies. Dans la seconde partie de notre bilan, nous avons étudié la possibilité de ne pas anticiper la préparation des chimiothérapies conventionnelles au CHU en calculant le délai moyen de libération d'une préparation avec cette organisation. Ce délai moyen entre la prescription et la fin de la préparation des chimiothérapies est de 50mn. Il est de 1h09mn entre 8h et 9h15 ce qui correspond au « pic » d'activité dans les HDJ (50% des préparations quotidiennes sont prescrites dans cette période).

Ces délais ne prennent pas en compte la validation pharmaceutique, le délai entre la fin de la préparation et la dispensation ni le délai d'acheminement sur les différents sites du CHU. Ce délai de libération des préparations est donc sous-estimé. Rappelons que selon les

recommandations de la SFPO(35), le délai d'attente d'administration d'une chimiothérapie à un patient en HDJ ne doit pas excéder 1 heure après le feu vert médical.

La non-anticipation de la préparation des chimiothérapies pour les services du CHU ne semble donc pas être une organisation viable pour garantir une bonne prise en charge des patients. En effet, les délais sont trop aléatoires et dépendants de nombreux paramètres tels que l'activité des HDJ, du trafic, de la capacité de production de l'unité, etc. L'anticipation des prescriptions et des préparations est donc un élément incontournable de ce type de structure.

Les axes de travail tendent donc vers la réduction des coûts générés par la destruction des préparations anticipées :

- La standardisation des doses ou « dose banding » : Il s'agit de proposer une dose fixe de cytotoxique selon des intervalles de surfaces corporelles définies. La dose calculée selon la surface corporelle est arrondie à l'intervalle supérieur ou inférieur(44). Ce concept venu de Grande Bretagne est arrivé dans notre unité en 2017 avec le robot automatisé de production Pharmahelp®. Ces doses standardisées préparées et contrôlées à l'avance permettent de diminuer le temps d'attente des patients et de fluidifier la production à la pharmacie. Elles permettent avec une efficacité similaire de limiter les pertes inhérentes au fonctionnement en facilitant notamment la réattribution des traitements (45).
- Dans certains établissements, la prescription anticipée de la chimiothérapie est réalisée après la vérification de l'état physiopathologique et des données biologiques du patient. Cette vérification téléphonique est réalisée 2-3 jours avant la date de la cure par du personnel infirmier. Ce système est plus efficient(46) qu'une organisation où la préparation n'est pas anticipée et permet de lisser l'activité des hôpitaux de jour et des URCC. Le temps d'attente des patients est également réduit. A l'IUCT-O, un dispositif similaire (appel 48h avant la cure) a été mis en place dans deux HDJ et pour les thérapies très coûteuses comme les immunothérapies. Des améliorations peuvent être apportées à ce dispositif avec par exemple un recueil anticipé des analyses biologiques ou la création de questionnaires « types » adaptés aux différentes thérapies concernées.
- Des dispositifs de suivi de température ont également été développés spécifiquement pour les besoins de notre centre : il s'agit de dispositifs de petite taille à joindre aux préparations de chimiothérapies dans leur emballage primaire. Ces dispositifs permettraient à la pharmacie de vérifier la bonne conservation des traitements durant toute la phase d'acheminement (envoi et retour) et de stockage dans le service sans nécessiter de manipulation supplémentaire par le personnel

soignant. Suite à une analyse des risques (méthode AMDEC) menée dans l'unité de préparation des chimiothérapies conventionnelles, ce système permettrait de garantir la qualité et l'intégrité des traitements fabriqués lors de leur réattribution. L'achat et la mise en place de ce type de système est prévu fin 2018 dans notre unité.

Enfin, la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (47) a permis la création de groupement hospitalier de territoire (GHT) dont les objectifs sont de définir un projet médical commun et de regrouper certaines fonctions transversales telles que les achats et les activités médico-techniques dont la pharmacotechnie fait partie.

La centralisation multi-établissements de la production de chimiothérapies au sein d'une même région pourrait être une prochaine étape néanmoins celle-ci relèverait plutôt de la sous-traitance que de la mise en commun des différents moyens humains et techniques comme cela a été le cas pour l'IUCT-O. Plusieurs questions en découlent :

- La capacité d'accueil des unités : Pour faire face à une augmentation de son activité l'unité d'accueil doit avoir une marge de production assez élevée et des locaux modulables pour accueillir d'éventuels nouveaux équipements. La robotisation est une option intéressante pour absorber cette augmentation de la production.
En 2017, la suspension par l'ANSM et l'INCa de l'utilisation du docétaxel a mené à son remplacement par le paclitaxel ce qui a multiplié par 3 le nombre d'injections dans les protocoles de sénologie(48). Dans notre établissement, l'utilisation du robot automatisé de production Pharmahelp® a permis d'absorber à effectifs constants une augmentation de 76% des prescriptions de paclitaxel en limitant la pénibilité pour le personnel(49).
- Le circuit du médicament doit être défini et maîtrisé. L'utilisation de logiciels métiers interfacés avec le dossier patient informatisé semble indispensable pour assurer une sécurité maximale ainsi que la traçabilité de chaque étape de ce circuit dans les divers établissements de santé concernés par la prise en charge partagée des patients. Le rôle de chacun doit être précisé : qui effectue la validation pharmaceutique ? les chimiothérapies sont-elles livrées à la PUI ou dans les services de soins ? etc.
- La gestion des préparations urgentes doit également être organisée : plusieurs options sont disponibles : des dispositifs sécurisés de transfert en système clos existent mais cela implique des stocks déportés de principes actifs dans les établissements ce qui n'est pas optimal. Les préparations urgentes peuvent également être réalisées par les établissements supports mais les modalités et les délais du transport effectué en dehors du circuit logistique établi devront être clairement définis

- Le coût du transport : le coût et la mise en place de la logistique entre les différents établissements éloignés géographiquement devront être étudiés dans le cadre de circuits définis et d'éventuelles urgences thérapeutiques.
- Enfin, l'anticipation de la préparation des chimiothérapies demeurera indispensable, les coûts des pertes liés à cette anticipation pourront être limités avec les diverses solutions envisagées en amont mais ne pourront empêcher certaines pertes.

La création des GHT pose donc de nouvelles questions sur l'avenir de l'activité de production de chimiothérapies, notamment pour les unités de faibles activités.

Conclusion

En permettant une économie de 490 000€ par an, la centralisation multi-établissements de la production des chimiothérapies à l'IUCT-Oncopole permet une optimisation de la répartition des effectifs et des équipements en offrant une prestation de qualité élevée grâce au personnel hyper spécialisé qui y est employé.

La question de la centralisation multi-établissements de la production des chimiothérapies risque de se poser pour de nombreux autres établissements suite à la restructuration territoriale des soins avec notamment la création des GHT.

La création d'une unité de reconstitution centralisée pour plusieurs établissements d'un même GHT permettrait une massification de la préparation des chimiothérapies et une diminution des coûts de production.

Notre étude n'est cependant pas entièrement transposable à une préparation multi-établissement au sein d'un GHT car de nombreux éléments n'ont pas été pris en compte : frais de transport entre les hôpitaux, mise en place d'un système dégradé pour les préparations urgentes, harmonisation des logiciels de prescription, des achats de principes actifs, organisation de l'anticipation des prescriptions (appel des patients, recueils des bilans biologiques).

En permettant de mutualiser les effectifs paramédicaux et pharmaceutiques, la centralisation permet une économie non négligeable dans cette catégorie de dépense. La création de telles unités ne doit cependant pas être vue comme un moyen de réduire le nombre de postes disponibles dans les établissements mais plutôt comme des occasions de développer de nouvelles activités telles que la mise en place ou l'amélioration du lien ville-hôpital (notamment avec le développement de l'ambulatoire et de l'HAD), la conciliation médicamenteuse ou les consultations pharmaceutiques avec toujours le même objectif : l'amélioration de la prise en charge des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Code de la sécurité sociale - Article L162-27. Code de la sécurité sociale.
2. Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (troisième partie : Décrets) - Article ANNEXE. 2005-1023 août 24, 2005.
3. Critères d'agrément pour la pratique de la chimiothérapie.
4. Code de la santé publique - Article R6122-25. Code de la santé publique.
5. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet Lond Engl*. 9 juin 1979;1(8128):1250 - 1.
6. Le Garlantezec P, Rizzo-Padoin N, Lamand V, Aupée O, Broto H, Alméras D. Manipulation des médicaments anticancéreux à l'hôpital : le point sur l'exposition et sur les mesures de prévention. *Arch Mal Prof Environ*. févr 2011;72(1):24 - 35.
7. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. juin 2005;11(2):69 - 78.
8. Connor TH, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid MA. Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: a review of the evidence. *J Occup Environ Med*. sept 2014;56(9):901 - 10.
9. Ranchon F, Salles G, Späth H-M, Schwiertz V, Vantard N, Parat S, et al. Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: attributable damage and extra costs. *BMC Cancer*. 8 nov 2011;11:478.
10. Altman LK. Big Doses of Chemotherapy Drug Killed Patient, Hurt 2d. *The New York Times*. 24 mars 1995;
11. Phillips J, Beam S, Brinker A, Holquist C, Honig P, Lee LY, et al. Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 oct 2001;58(19):1835 - 41.
12. Code de la santé publique - Article L5126-1. Code de la santé publique.
13. Arrêté du 22 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière.
14. Bonnes pratiques de préparation. AFSSAPS; 2007.
15. Cahier des charges des Unités Centralisées en Pharmacie pour la préparation des agents anticancéreux dans les sites du réseau. ONCOLOR; 2009 p. 12.
16. Adaptations des ressources liées à la pharmacie clinique oncologique. SFPO; 2012 p. 12.

17. ISOPP Standards of practice : safe handling of cytotoxics. ISOPP; 2007 p. 57.
18. Cazin J-L, Favier B, Ferrari S, Latour J-F, Merlin C. Alors, hotte ou isolateur ? Compte rendu de l'atelier du congrès de la SFPC du 13 septembre 2000. *J Pharm Clin.* 27 juill 2001;20(2):88- 92.
19. Crauste-Manciet S, Sessink PJM, Ferrari S, Jomier J-Y, Brossard D. Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. *Ann Occup Hyg.* oct 2005;49(7):619- 28.
20. Wallemacq PE, Capron A, Vanbinst R, Boeckmans E, Gillard J, Favier B. Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 mars 2006;63(6):547- 56.
21. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 juill 1999;56(14):1427- 32.
22. Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, Sadeghipour F, Bigler L, Mach N. Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care.* févr 2006;18(1):9- 16.
23. Wernli M, Bögli F, Mühlebach S, Conen D. [Centralized preparations of cytostatic agents: a method for quality control]. *Schweiz Med Wochenschr.* nov 1994;124(44):1962- 5.
24. Goldspiel BR, DeChristoforo R, Daniels CE. A continuous-improvement approach for reducing the number of chemotherapy-related medication errors. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 déc 2000;57 Suppl 4:S4-9.
25. Pelus E, Dellanegra M, Charlety D, Magnin N, Petit N, Meylan I. Unité de préparation centralisée des cytotoxiques : de la mise en place à l'assurance-qualité. *J Pharm Clin.* 13 août 1998;17(2):97- 102.
26. Carrez L, Falaschi L, Cingria L, Sadeghipour F, Bouchoud L, Bonnabry P. Organisation et sécurisation du circuit des chimiothérapies : Exemple de la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève. *Pharmactuel.* 2014;47(2).
27. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
28. Nuckols TK, Smith-Spangler C, Morton SC, Asch SM, Patel VM, Anderson LJ, et al. The effectiveness of computerized order entry at reducing preventable adverse drug events and medication errors in hospital settings: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 4 juin 2014;3:56.

29. Gilles L, Favier B, Lombard I, Ardiet C, Boufercha R, Catros F, et al. Médicaments cytotoxiques : évaluation de l'impact de la purge des lignes de perfusion sur l'exposition du personnel infirmier. Arch Mal Prof Environ. 1 mars 2004;65(1):9 - 17.
30. La règle des 5B. HAS.
31. Présentation de l'IUCT Oncopole - Institut Universitaire du Cancer de Toulouse [Internet]. [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.iuct-oncopole.fr/qui-sommes-nous->
32. Ouverture de l'Institut universitaire du cancer Oncopole de Toulouse - ESR : enseignementsup-recherche.gouv.fr [Internet]. [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: [//www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid79139/ouverture-de-l-institut-universitaire-du-cancer-oncopole-de-toulouse.html](http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid79139/ouverture-de-l-institut-universitaire-du-cancer-oncopole-de-toulouse.html)
33. Code de la sécurité sociale - Article L162-22-7. Code de la sécurité sociale.
34. Puisset F, Perriat S, Martel A, Morel C, Cretu Y, Grand A, et al. Proposition d'un modèle d'estimation des capacités de production d'une unité de préparation d'anticancéreux sous isolateur. GERPAC 2017.
35. SFPO - Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. [cité 5 août 2018]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/travaux-publications-sfpo/>
36. UNICANCER - Etude prospective - La cancérologie en 2025 : un patient et des soins connectés [Internet]. [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/cancerologie-2025#ther-oraes>
37. Recommandations pour apprécier les besoins en personnels paramédicaux. Ministère des affaires sociales et de la santé; 2009 p. 48.
38. Circulaire n° DGOS/R1/2011/125 du 30 mars 2011 relative à la campagne tarifaire 2011 des établissements de santé.
39. Legat C, Limat S, Coutet J, D'attoma F, Jacquet M, Woronoff-Lemsi M-C. Impact économique de la préparation centralisée des médicaments anticancéreux. J Pharm Clin. 1 oct 2003;22(4):181 - 5.
40. Favier M, Fliche E, Bressolle F. Economic benefit of a centralized reconstitution unit of cytotoxic drugs in isolator. J Oncol Pharm Pract. 1 sept 1996;2(3):182 - 5.
41. Galy G, Bauler S, Buchi M, Pirot F, Pivot C. Coût de fonctionnement d'une unité de reconstitution des cytotoxiques : estimation des besoins en personnel et équipements et estimation du coût moyen d'une préparation selon le niveau de production et d'exigences. Bull Cancer - Vol 98 - N° 10 - P 1153-1163. 27 mars 2015;
42. Recommandations SFPO : Essais cliniques en cancérologie. SFPO; 2015.
43. Arnaud P, Bichat H, Carvalho M, Helvig A, Calmettes IP, Joly A, et al. Recommandations SFPO : Circuit hospitalier des médicaments de thérapies innovantes. SFPO; 2015 p. 10.

44. Plumridge RJ, Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm*. 15 sept 2001;58(18):1760- 4.
45. Chatelut E, White-Koning ML, Mathijssen RH, Puiisset F, Baker SD, Sparreboom A. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *Br J Cancer*. 25 sept 2012;107(7):1100- 6.
46. Berhoune M, Aboudagga H, Jacob A, Grandhay J-P, Dayot C, Prognon P, et al. Effect of requiring advance approval of chemotherapy on number and cost of ungiven doses. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 avr 2011;68(7):557- 8.
47. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. 2016-41 janv 26, 2016.
48. Docétaxel - cas d'entérocrites d'issue fatale : l'INCa en lien avec l'ANSM recommande à titre de précaution d'éviter temporairement l'utilisation du docetaxel dans les cancers du sein localisés, opérables - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
49. Perriat S, Argueil H, Martel A, Fontan A, Morel C, Crety Y, et al. Evaluation de l'intérêt de l'automatisation dans la gestion des pics de production. GERPAC 2017.
50. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. INCa; 2017 p. 80.
51. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. INVS; 2013 p. 122.
52. L'état de santé de la population en France - RAPPORT 2017 -. Ministère des Solidarités et de la Santé; 2017 p. 437.

ANNEXES

	SAS 1	SAS 2	SAS 3	SAS 4	SAS 5	SAS 6	SAS 7	SAS 8	SAS 9	SAS 10	SAS 11	SAS 12	SAS 13	SAS 14
Nombre de préparation	5	5	5	4	6	5	5	6	5	5	4	6	4	5
Délais (mn)														
Préparation des paniers	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mise en stérilisation	2	7	2	5	2,8	6	2	5	2	6	7	1	7	7
Stérilisation	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Délai Après stérilisation	2,9	2,5	2,2	2,3	2,5	1,2	1	0,7	1,5	1,4	1,2	2,2	3,3	3,9
Préparation	24	14,3	13,4	15,4	24	23,4	17	18,4	23,9	19,2	20,3	13	11	16,7
Double contrôle	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Durée totale de préparation	45	40	42	39	46	47	36	40	44	43	45	33	38	44
Intervalle entre deux SAS d'un même poste	18	23	18	21	19	22	18	21	18	22	23	17	23	23

Annexe 1 : Durées de préparation de l'ensemble des préparations d'un SAS obtenues grâce au logiciel R®

	SAS 15	SAS 16	SAS 17	SAS 18	SAS 19	SAS 20	SAS 21	SAS 22	SAS 23	SAS 24	SAS 25
Nombre de préparation	2	1	2	2	2	2	3	1	5	1	1
Délais (mn)											
Préparation des paniers	2	1	2	2	3	2	2	2	5	1	1
Mise en stérilisation	3,2	5	6	7	2,8	2	6	2	2	5	7
Stérilisation	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Délai Après stérilisation	3,2	2,7	2,1	2,4	0,1	3,2	1	1,9	4	1,5	1,9
Préparation	6,8	1,9	3,3	3,3	4,9	4,5	11	5,6	16,5	2	4,3
Double contrôle	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Durée totale de préparation	26	21	24	25	23	24	33	23	43	21	26
Intervalle entre deux SAS d'un même poste	15	16	18	19	16	14	18	14	17	16	18

Annexe 2 : Durées de préparation de l'ensemble des préparations d'un SAS obtenues grâce au logiciel R®

Numéro de SAS	Nombre de préparations par SAS	Heure de début du processus de préparation du SAS	Poste sur l'isolateur	Durée de préparation par SAS	Heure de sortie du SAS	Total des préparations effectuées
SAS 1	5	08:00	1	00:45	08:45	5
SAS 2	5	08:08	2	00:40	08:48	10
SAS 3	5	08:18	1	00:42	09:00	15
SAS 4	4	08:31	2	00:39	09:10	19
SAS 5	6	08:36	1	00:46	09:22	25
SAS 6	5	08:52	2	00:47	09:39	30
SAS 7	5	08:55	1	00:36	09:31	35
SAS 8	6	09:14	2	00:40	09:54	41
SAS 9	5	09:13	1	00:44	09:57	46
SAS 10	5	09:35	2	00:43	10:18	51
SAS 11	4	09:31	1	00:45	10:16	55
SAS 12	6	09:57	2	00:33	10:30	61
SAS 13	4	09:54	1	00:38	10:32	65
SAS 14	5	10:14	2	00:44	10:58	70
SAS 15	2	10:30	1	00:26	10:56	72
SAS 16	1	10:45	2	00:21	11:06	73
SAS 17	2	11:00	1	00:24	11:24	75
SAS 18	2	11:15	2	00:25	11:40	77
SAS 19	2	11:30	1	00:24	11:54	79
SAS 20	2	11:45	2	00:24	12:09	81
SAS 21	3	11:46	1	00:32	12:18	84
SAS 22	2	13:00	2	00:23	13:23	86
SAS 23	5	14:00	1	00:43	14:43	91
SAS 24	1	14:15	2	00:21	14:36	92
SAS 25	1	14:45	1	00:26	15:11	93

Annexe 3 : Enchaînement fictif des SAS lors d'une journée de production dans une unité centralisée au CHU

Horaire	Nombre de préparations prescrites	Nombre total de préparations prescrites	Numéros de SAS des préparations	Heure de début des préparations	Délai entre la prescription et le début de la préparation	Heure de fin de la préparation	Délai de libération des préparations
08:00	22	22	SAS 1 à 5	08:00:00	00:00:00	09:22	01:22:00
08:15	2	24	SAS 5	08:36:00	00:21:00	09:22	01:07:00
08:30	10	34	SAS 5,6,7	08:36:00	00:06:00	09:31	01:01:00
08:45	6	40	SAS 7,8	08:55:00	00:10:00	09:54	01:09:00
09:00	7	47	SAS 8,9,10	09:13:00	00:13:00	10:18	01:18:00
09:15	5	52	SAS 10,11	09:35:00	00:20:00	10:16	01:01:00
09:30	10	62	SAS 11,12,13	09:31:00	00:01:00	10:32	01:02:00
09:45	3	65	SAS 13	09:54:00	00:09:00	10:32	00:47:00
10:00	7	72	SAS 14,15	10:14:00	00:14:00	10:58	00:58:00
10:30	2	74	SAS 16,17	10:45:00	00:15:00	11:24	00:54:00
10:45	1	75	SAS 17	10:45:00	00:00:00	11:24	00:39:00
11:00	2	77	SAS 18	11:15:00	00:15:00	11:40	00:40:00
11:15	2	79	SAS 19	11:30:00	00:15:00	11:54	00:39:00
11:30	3	82	SAS 20;21	11:30:00	00:00:00	12:18	00:48:00
11:45	2	84	SAS 21	11:46:00	00:01:00	12:18	00:33:00
13:00	2	86	SAS 22	13:00:00	00:00:00	13:23	00:23:00
14:00	5	91	SAS 23	14:00:00	00:00:00	14:43	00:43:00
14:15	1	92	SAS 24	14:15:00	00:00:00	14:36	00:21:00
14:45	1	93	SAS 25	14:45:00	00:00:00	15:11	00:26:00

Annexe 4 : Délais de libération des préparations

Tranche horaire	CHU				Oncopole			
	Nombre moyen de préparations par jours ouvrés	Nombre de manipulateurs	Nombre maximal de préparations réalisables	Marge de production	Nombre moyen de préparations par jours ouvrés	Nombre de manipulateurs	Nombre maximal de préparations réalisables	Marge de production
7-8h	6	1	9	50%	11	1	9	-18%
8-9h	9	1	12	36%	29	3	30	3%
9-10h	19	2	21	13%	32	4	45	39%
10-11h	22	2	24	7%	30	4	48	62%
11-12h	17	2	24	45%	25	4	48	90%
12-13h	11	1	12	11%	20	2	24	21%
13-14h	11	1	12	10%	27	2	24	-13%
14-15h	11	2	24	112%	26	4	48	85%
15-16h	5	1	12	120%	16	4	48	199%
16-17h	14	1	12	-14%	26	1	12	-54%
17-18n		Astreinte						
Total général	125		162	30%	242		336	39%

Annexe 5 : Répartition des effectifs sur la plage d'ouverture 7h-18h

CHU					Oncopole			
Tranche horaire	Nombre moyen de préparations par jours ouvrés.	Nombre de manipulateurs	Nombre maximal de préparations réalisables	Marge de production	Nombre moyen de préparations par jours ouvrés	Nombre de manipulateurs nécessaires	Nombre maximal de préparations réalisables	Marge de production
8-9h	15	2	18	20%	40	3	27	-33%
9-10h	19	2	24	29%	32	4	45	41%
10-11h	22	2	24	7%	30	4	48	60%
11-12h	17	2	24	45%	25	4	48	92%
12-13h	11	1	12	11%	20	2	24	20%
13-14h	11	1	12	10%	27	3	36	33%
14-15h	11	2	24	112%	26	4	48	85%
15-16h	5	2	24	339%	16	4	48	200%
16-17h	14	1	12	-14%	26	2	24	-8%
17-18h		Astreinte				Astreinte		
Total général	125		174	39%	242		348	44%

Annexe 6 : Répartition des effectifs sur la plage horaire 8h-18h

CHU					Oncopole			
Tranche horaire	Nombre moyen de préparations/jours ouvrés	Nombre de manipulateurs nécessaires	Nombre maximal de préparations réalisables	Marge de production	Nombre moyen de préparations/jours ouvrés	Nombre de manipulateurs nécessaires	Nombre maximal de préparations réalisables	Marge de production
8-9h	40	4	36	-11%	40	4	36	-11%
9-10h	32	4	45	29%	32	4	45	29%
10-11h	30	4	48	38%	30	4	48	38%
11-12h	25	4	48	48%	25	4	48	48%
12-13h	20	4	12	-67%	20	4	12	-67%
13-14h	27	3	24	-13%	27	3	24	-13%
14-15h	26	4	48	46%	26	4	48	46%
15-16h	42	4	48	13%	42	4	48	13%
Total général	242		309	22%	242		309	22%

Annexe 7 : Répartition des effectifs sur la plage horaire 8h-16h

	IUCTO (h/an)	Effectif (ETP)	CHU (h/an)	Effectif (ETP)	Oncopole (h/an)	Effectif (ETP)
Gestion des quarantaines	240	0,1	48	0,0	192	0,1
Validation pharmaceutique	2028	1,1	405,6	0,2	1622,4	0,9
Assistance téléphonique	280	0,1	56	0,0	224	0,1
Clôtures d'essais cliniques	36	0,0	7,2	0,0	28,8	0,0
Visites de sélection	120	0,1	24	0,0	96	0,1
Mises en place	490	0,3	98	0,1	392	0,2
Gestion des surcoûts	52	0,0	10,4	0,0	41,6	0,0
CRC	24	0,0	4,8	0,0	19,2	0,0
Phase 1	104	0,1	20,8	0,0	83,2	0,0
Autres activités de gestion	104	0,1	20,8	0,0	83,2	0,0
Monitorings	1950	1,0	390	0,2	1560	0,8
Total	5428	2,9	1085,6	0,6	4342,4	2,3

Annexe 8 : Calcul des effectifs pharmaceutiques dédiés à l'UEC

EVALUATION DE LA CENTRALISATION MULTI-ETABLISSEMENTS DES CHIMIOTHEAPIES A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DU CANCER DE TOULOUSE

L'augmentation de l'incidence et la diminution du risque de mortalité par cancer ont pour conséquence l'augmentation de l'activité de production des chimiothérapies dans les PUI. Afin d'assurer la sécurité des patients et des professionnels de santé en contact avec des produits cytotoxiques, la centralisation de la production des chimiothérapies dans des locaux spécialisés et sous responsabilité pharmaceutique est obligatoire en France depuis 2005. Dans notre établissement, la centralisation des effectifs et des équipements de deux établissements différents a permis la création d'un nouveau modèle de production. Le but de cette étude est de réaliser l'évaluation économique d'une centralisation multi-établissements de la production des chimiothérapies. Cette centralisation multi-établissements permet une économie de 490 000€ par an, 72% de cette économie est liée à une diminution des coûts en effectifs, 12% à une diminution des coûts en équipements et 16% à une meilleure gestion des principes actifs. Ce type de modèle tend à se développer, notamment avec la création des GHT en 2015 et permettra de développer de nouvelles activités pharmaceutiques dans les établissements.

EVALUATION OF THE MULTI-INSTITUTIONAL CENTRALIZATION OF CHEMOTHERAPY RECONSTITUTION IN THE UNIVERSITY OF TOULOUSE INSTITUTE OF ONCOLOGY.

The increasing incidence and the mortality risk reduction of cancer cause an increase of the chemotherapy's production in hospital pharmacies. To ensure patients' and healthcare practitioners' safety, the centralization of chemotherapy production in dedicated facilities under a pharmacist's responsibility is mandatory in France since 2005. In our institution, the chemotherapy's productions of 2 different compounding units have been centralized in one, thus creating a new production model. The aim of the study is to evaluate the economic interest of this production model. 490 000€ is saved per year, 72% from reduction of staff costs, 12% from equipment costs and 16% in better management of leftovers. Multi centralized production of cytotoxic tends to develop in the next few years with the ongoing territoriality politic. It will allow the development of new pharmaceutical activities.

DISCIPLINE administrative: PHARMACIE HOSPITALIERE

MOTS-CLES : Unité centralisée de reconstitution des cytotoxiques, pharmacotechnie, chimiothérapies, production.

**Université Toulouse III - Paul Sabatier
Faculté des sciences pharmaceutiques
35, chemin des maraîchers
31062, Toulouse cedex 9**

Directeur de thèse : Perriat, Sophie