

Gestion informatisée de la production hospitalière, la sécurité et l'efficience

Le processus de production, en pharmacie hospitalière, regroupe l'ensemble des étapes mises en œuvre pour obtenir une préparation finie, depuis la réception des matières premières qui la constituent, jusqu'à son stockage et sa dispensation. Cette activité a été considérablement bouleversée depuis le décret des Pharmacies à Usage Intérieur de décembre 2000. Les conséquences de cette nouvelle réglementation ont grandement renforcé l'encadrement de cette activité pour améliorer la qualité des prestations fournies par les pharmacies hospitalières. Notre unité de production est particulièrement développée en raison du manque de spécialités adaptées à la pédiatrie, nous amenant sans cesse à reformuler et produire des préparations répondant aux besoins des enfants non seulement en termes de doses, mais aussi de formes. Cette activité, non dénuée de risque, a conduit à la mise en place d'un système d'assurance qualité en 1996, qui s'est progressivement étoffé au gré des évaluations, dysfonctionnements, incidents et visites des pharmaciens-inspecteurs de la DRASS et de l'AFSSAPS. Avant l'informatisation de notre production par le progiciel Axyo®, ces activités de fabrication et contrôle étaient organisées en de nombreuses étapes qui nécessitaient de multiples sollicitations humaines. Colosse aux pieds d'argile, nous avons donc envisagé l'informatisation de ce circuit. Cet article vise à présenter les atouts de cette mutation vers la gestion informatisée de la production hospitalière, en la comparant à la situation antérieure.

1 Le situation avant Axyo

1.1 L'activité et ses caractéristiques

L'hôpital Robert Debré est un hôpital pédiatrique de 350 lits qui regroupe les spécialités médicales et chirurgicales. La prise en charge des enfants requiert de nombreuses préparations pharmaceutiques en raison du manque de médicaments commercialisés pour l'enfant. En 2006, l'activité de production hors nutrition parentérale et cytotoxiques comprenait 70 000 gélules, des solutions ou seringues buvables et des préparations injectables.

Cette activité de production est considérée comme étant à haut risque car le niveau de qualité n'atteint jamais celui du domaine industriel, les fabrications sont manuelles, et les moyens (techniques et personnels) sont réduits. Il s'agit de formuler des préparations à partir de poudres mères de principes actifs, lorsqu'elles sont disponibles, le cas échéant, à partir de spécialités destinées aux adultes (gélules diluées, comprimés écrasés et dilués, solutions ou suspensions peu stables) et d'éviter les préparations "sauvages" et non maîtrisées par les services cliniques ou les parents.

Notre production est caractérisée par une grande diversité des principes actifs entrant dans les formules, et des tailles de lots réduites. Face à des exigences accrues et justifiées, le Pharmacien hospitalier doit suivre des réglementations et/ou des recommandations similaires à celles de l'industrie pharmaceutique pour atteindre le niveau de qualité optimal.

1.2 L'équipe à la pharmacie

Elle est composée de:

- 4 préparateurs référents « production » dont le taux de remplacement est de 7,3 mois,
- 1,5 techniciens
- 0,3 interne en pharmacie,
- 2 pharmaciens à mi-temps

Conformément aux Bonnes Pratiques de Préparations en Etablissements de Santé, en Etablissements Médico-Sociaux et en Officines de Pharmacie, les préparateurs sont habilités à fabriquer, et seuls les techniciens et les pharmaciens sont autorisés à contrôler. La formation des préparateurs est d'environ 1 mois pour acquérir une autonomie et maîtriser la fabrication, celle des techniciens est de 2 mois pour maîtriser les différentes méthodes analytiques (Chromatographie Liquide Haute Performance, spectrophotomètre de flamme, spectrophotomètre UV-visible, Proche Infra Rouge et spectrofluorimètre). La libération pharmaceutique requiert une double signature de pharmaciens.

1.3 Le processus

Cette activité est passée en 15 ans d'un circuit simple non sécurisé basé sur une forte transmission orale à un processus encadré par de nombreuses écritures. La mémoire de cette activité de préparation s'avère critique quant au taux de renouvellement de l'équipe.

La pertinence clinique et la faisabilité pharmaceutique

Tout commence par l'ordre du médecin : il est important de vérifier avant toute évaluation de la faisabilité pharmaceutique, qu'il y a bien une justification clinique. Par le passé, quelques préparations (*e.g* potion de Lévy, pâte à la cholestyramine) n'avaient jamais été évaluées et leur non justification clinique a permis l'arrêt de leur production. Lorsque ce premier obstacle est franchi, il est alors nécessaire de déterminer si la préparation peut être réalisée du point de vue galénique et si la stabilité physico-chimique est convenable en fonction des caractéristiques du principe actif, des excipients et de l'indication clinique.

La réception

Après avoir commandé auprès du fournisseur pharmaceutique, les matières premières sont réceptionnées et mises en quarantaine en attendant le contrôle d'identification par les techniciens ou les préparateurs permettant leur libération pour utilisation en production.

La fabrication

Elle est réalisée à partir d'une fiche de fabrication rédigée par le préparateur et successivement validée et approuvée, aux différentes étapes critiques, par deux pharmaciens. Notre service a élaboré environ 300 fiches de fabrication; leur révision est fastidieuse et la mise à jour irrégulière. Une veille scientifique est nécessaire et requiert une transmission de l'information entre centres spécialisés dans la fabrication pédiatrique.

En pratique, la fabrication débute par la vérification de la posologie (pour les préparations magistrales), puis se poursuit par les 4 étapes suivantes :

- rédaction de la fiche de fabrication : transcription des numéros de lots, calculs des quantités à mettre en oeuvre, inscription de la date de fabrication et du visa du préparateur,
- réalisation de la préparation : pesées des matières premières, impression des tickets de pesée, calculs intermédiaires
- conditionnement : édition des étiquettes,
- enregistrements réglementaires manuscrits (ordonnanciers, registres des pesées, échantillothèque, dispensation...)

Durant ces phases, il est essentiel de pouvoir identifier à tout moment le statut de la préparation : en cours de fabrication, en attente de contrôle (quarantaine), contrôlé pour autoriser l'étape suivante ou bien libéré pour permettre son stockage ou sa dispensation. Différentes zones ont été délimitées au préparatoire et au laboratoire de contrôle pour respecter ce processus.

Le contrôle

Les multiples interventions humaines tout au long de la préparation doivent être vérifiées systématiquement par l'équipe du contrôle. Au fil des ans, dans un souci d'amélioration constante de la qualité, le nombre d'items contrôlés s'est passablement démultiplié, le plus souvent à la suite de dysfonctionnements ou d'incidents. A ce jour, une moyenne de 21 points de contrôles est requis, comprenant en particulier la vérification d'étapes telles que l'enregistrement sur le cahier des pesées ou la présence du visa du préparateur.

Si certaines des étapes sont jugées essentielles (*e.g* la vérification des calculs des quantités à mettre en oeuvre), d'autres peuvent être perçues comme répétitives voire superflues (*e.g* la vérification de l'enregistrement des pesées sur le cahier des balances). La conformité partielle de l'une d'entre elles pose au pharmacien ce cruel dilemme entre efficacité et efficacie. Vaut-il mieux refuser un lot sur un critère mineur pour développer ou renforcer l'esprit qualité ou l'accepter au détriment des obligations réglementaires ?

C'est dans ce contexte de plus en plus embarrassant pour le pharmacien vis à vis de l'équipe des préparateurs ou des tutelles que nous avons envisagé avec une grande motivation l'informatisation de cette activité.

A l'issue d'un appel d'offres mené localement avec audition des sociétés ayant répondu, nous avons choisi le progiciel Axyo® (Société Axyome).

2 La situation actuelle avec Axyo

2.1 Le concept du progiciel Axyo

Si le terme évoque pour le béotien « logiciel professionnel », le progiciel peut-être défini comme un outil informatique flexible et évolutif destiné à répondre à un problème professionnel dans des environnements différents.

Issu du monde industriel (Dassault systèmes), Axyome a d'emblée analysé notre problématique pharmaceutique en faisant le parallèle avec des scénarios de risques retrouvés dans l'industrie aéronautique. Par exemple, comment tracer une pièce mécanique installée sur une série de Boeing est assimilable à quel patient a reçu le médicament préparé à la pharmacie comprenant tel principe actif avec tel numéro de lot.

Axyo est une plateforme web de traçabilité hospitalière, 100% web, 100% java conçue pour s'adapter à une multitude de scénarios.

2.2 Les caractéristiques techniques du logiciel

Axyo est installé sur le serveur d'application web Apache Tomcat® et peut supporter tout serveur d'application J2EE (e.g IBM Websphere, SUN AS, JBoss...). Il est compatible avec Internet Explorer 5.0, 6.0 et 7.0 et Firefox.

AXYO s'appuie sur le standard international JDO (Java Data Object) qui décrit la communication entre le serveur et la base de données et peut s'interfacer avec toute base de données. Il supporte toute base de données compatible avec le Driver Xcalia : Mysql, Oracle, .Net.... La base de données est un open source.

Le progiciel permet la lecture code-barre, la lecture puce RFID, l'impression sur tout type d'imprimante et se connecte avec les balances (Gammes Mettler-Toledo et Sartorius).

Il offre un support en ligne disponible 7j/7, 24h24 avec une base de données de connaissances et conservation de l'historique des échanges entre l'hôpital et Axyome.

2.3 L'informatisation en pratique

L'installation d'un progiciel 100% web est particulièrement appréciée par le service informatique. Il nécessite une installation sur le serveur par l'équipe informatique mais ne requiert pas d'intervention sur les postes par les informaticiens de l'hôpital. Le serveur AXYO tourne en continu, la disponibilité de la solution est donc immédiate pour un accès utilisateur.

La mise en place

La formation s'est déroulée en 8 demi-journées successives : elle a comporté la présentation générale du progiciel et son aide en ligne, la réception des matières premières, la création des fiches de fabrication et de contrôle, la fabrication ou le contrôle pour les préparateurs et les techniciens respectivement.

L'environnement web et la navigation web sous internet sont intuitives et la présence d'un assistant (*wizard*) permet au manipulateur d'être guidé et *de facto* de standardiser les pratiques entre les manipulateurs. L'aide en ligne propose un moteur de recherche permettant de trouver facilement une réponse à sa question posée en cherchant dans une base de données incrémentée par les sollicitations des utilisateurs. Si la réponse n'est trouvée, Axyome répond à la question en envoyant une réponse directement à l'intéressé en l'avertissant par un courrier électronique.

2.4 Le processus avec Axyo

La réception

Cette étape est particulièrement critique : l'outil Axyo propose une double réception car la sécurisation totale du processus repose sur une réception sans faille. Un double contrôle s'opère avant enregistrement et déchargement sur la puce RFID (*Radio Frequency Identification*) apposée sur chaque contenant.

La fabrication

L'identification du manipulateur habilité est réalisée dès connexion sur Axyo®.

L'élaboration de la fiche de fabrication peut-être réalisée en toute sécurité par le préparateur en 2 minutes à partir de la base de données des ingrédients en stock à la pharmacie et de la forme galénique souhaitée. En effet, des modèles pré-formatés (gélules à partir de poudre, gélules à partir de comprimés, solutions buvable ou injectable) sont disponibles. Elles sont ensuite éventuellement complétées par le pharmacien pour renseigner l'indication, la posologie, la stabilité et la référence du document validant l'ensemble. Comme pour la version "papier" trois niveaux de signature sont requis : rédacteur, valideur, approbateur.

La fabrication est ensuite complètement encadrée :

- par une approche pas à pas du progiciel, chaque opération à effectuer s'affiche dès que la précédente est effectuée,
- par l'utilisation de puces RFID qui renforcent la traçabilité, leur lecture garantit l'utilisation des bons ingrédients (nature, statut, date de péremption) entrant dans la préparation,
- par la connexion entre la balance et le logiciel.

Cette supervision technique est utilisable dans les différentes unités de fabrication : le préparatoire "non stérile", les 2 Zones à Atmosphère contrôlée grâce à l'utilisation de tablettes PC communicant par Wifi

La tablette PC est particulièrement ergonomique et permet si nécessaire une saisie par reconnaissance de caractère grâce au stylet (*e.g* saisie de la quantité mise en œuvre).

Le contrôle

Cette étape du processus décrite comme chronophage et fastidieuse dans la précédente situation est extrêmement réduite après l'informatisation. Seuls subsistent les contrôles essentiels tels que l'uniformité de masse ou de teneur et débarrassant l'opérateur des vérifications d'identification, vérifications d'étiquettes...

Autre point intéressant du contrôle est la possibilité de relier le bulletin d'analyse du fournisseur au dossier de lot de la préparation par un lien hypertexte.

En guise de synthèse, le Tableau 1 compare la réalisation de différentes opérations du processus de fabrication avant et après l'informatisation du secteur de production. Il met en évidence la sécurisation du processus (enregistrement des tickets de pesée, calculs automatisés), la simplification de tâche répétitive (visa), l'assurance d'une traçabilité complète (numéro de lots de matières premières enregistrés sur puces RFID) et les économies directes ou indirectes générées.

Étapes critiques de production	SANS AXYO	AVEC AXYO			Conséquences après implémentation du progiciel
		Économies directes	Économies indirectes	Économies non chiffrables	
Écriture (saisie, retranscription)	risqué, chronophage	X			Réduction des non conformités, qualité des soins dispensés, gain de temps
Interventions humaines, tâches répétitives	risqué	X			Appropriation du logiciel, Motivation des acteurs
Gestion, comptabilité	chronophage	X			Comptabilité et facturation informatisée, organisation et planification automatisées, représentation et gestion informatisée des indicateurs qualité, gestion des stocks de matières premières, de la fabrication, du contrôle pharmaceutique, de la dispensati
Sous-traitance	manque de facilité	X			Sous-traitance facilitée vers les autres PUI
Gestion des risques	Délicate		X		Coordination des Vigilances et des Risques Sanitaires, augmentation de l'efficacité du contrôle pharmaceutique
Actions correctrices	-		X		Maintenues dans le temps par détection instantanée et automatisée des non conformités
Traçabilité du processus de fabrication jus qu'à la Coordination	Non pérenne Non prioritaire		X		Informatisation du dossier de lot, Réactivité ++ en cas de retrait de lot
Fabrication/Contrôle/Dispensation	Source de conflits		X		Amélioration de la communication entre les différents acteurs, gain en qualité : Procédures Opératoires Standards
Autonomie	Réduite			X	Motivation du personnel, Implication
Rationalisation des procédures	--			X	informatisation des procédures de fabrication et de contrôle = moteur d'efficacité de la production
Adaptation de la production	Saturation			X	Évolutivité du progiciel = performance et compétitivité à moyen et long terme
Efficacité de formation, évaluation des niveaux	---	X	X	X	Réduction du temps et de la fréquence des formations, Évaluation des préparateurs en ligne source d'efficacité
Maîtrise de ces étapes critiques		Sécurisation Productivité	Anticipation, Organisation, Déplacement d'activité	valorisation des activités et Responsabilisation	ACCREDITATION +++

Tableau 1 : Comparaison du processus manuel et assisté par Axyo sur quelques étapes du processus de production

3 Conclusion

L'évolution des sciences et techniques engendrent chaque jour des avancées et nécessitent, *de facto*, une réactivité importante des différents intervenants dans la prise en charge des patients. Ceci a pour conséquence des demandes nouvelles (nouveaux principes actifs : *e.g* bosentan, carvedilol...) ou un élargissement de la demande pour sécuriser (prévention des infections nosocomiales par la préparation centralisée des injectables en ZAC à la Pharmacie) ou économiser (centralisation d'injectables coûteux en pédiatrie).

Les contraintes réglementaires et le niveau de qualité se rapprochant de plus en plus de l'industrie pharmaceutique, la production nécessite d'être encadrée, standardisée et tracée.

L'informatisation du préparatoire a permis :

- la traçabilité totale en épargnant l'intervention humaine,
- la sécurisation de la fabrication,
- la standardisation des pratiques entre chaque préparateur et de facto la capitalisation de la mémoire du secteur production,
- la responsabilisation accrue des préparateurs et des techniciens,
- la concentration de l'équipe sur l'acte de préparation,
- le gain de 18 jours par an de préparateur autrefois nécessaire à la comptabilité,
- le gain de 50 % sur le temps passé au contrôle des écritures de la préparation.

Eric Bertrand
Service Pharmacie
Tél:01/42/16/20/64
Fax:01/42/16/22/85
eric.bertrand@psl.ap-hop-paris.fr