

Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°3335

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 octobre 2021

Par

Sylvain HERIOUX

Né(e) le 13 novembre 1990 à BLOIS (41)

Etat des lieux et cartographie des erreurs médicamenteuses dans les essais cliniques à l'Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole

Thèse dirigée par Anaïs GRAND

Examineurs :

Président M. PICARD Nicolas, PU-PH, Limoges

1^{er} accesseur Mme. GRAND Anaïs, Docteur, Toulouse

2^{ème} accesseur M. PUISSET Florent, MCU-PH, Toulouse

3^{ème} accesseur Mme. JURADO Camille, Docteur, Toulouse

Liste des enseignants

Le 1^{er} octobre 2020

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

VICE-DOYEN :

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COURTIOUX Bertrand	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
VIANA Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE



MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine

MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE,
IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

JOST Jérémy

CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET
PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACIE GALÉNIQUE

BÉGAUD Gaëlle

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

CHEMIN Guillaume

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

CLÉDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET
PHARMACIE CLINIQUE

COOK-MOREAU Jeanne

MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE,
IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

DELEBASSÉE Sylvie

MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE,
IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FABRE Gabin

BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

JAMBUT Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET
PHARMACIE CLINIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LAVERDET Betty

PHARMACIE GALÉNIQUE

LAWSON Roland

PHARMACOLOGIE

LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

AUDITEAU Émilie	ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
MARCHAND Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

ENSEIGNANTS D'ANGLAIS :

HEGARTY Andrew	CHARGÉ DE COURS
VERCELLIN Karen	PROFESSEUR CERTIFIÉ

Remerciements

A Monsieur le Professeur Nicolas PICARD, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, recevez mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Anaïs GRAND, merci de m'avoir proposé ce projet, merci pour ta disponibilité et merci pour ton implication. Le stage aux essais cliniques à l'Oncopole a été un déclic pour moi lors de mon internat (même s'il n'a pas été de tout repos) et m'a poussé à poursuivre dans ce domaine.

A Monsieur le Docteur Florent PUISSET, merci de faire partie de ce jury, merci de nous partager ton savoir, pouvoir travailler à tes côtés est un honneur. Je te remercie également de me faire confiance pour l'avenir. J'espère aussi pouvoir un jour te dépasser dans un col pyrénéen, ce qui n'est pas pour demain.

A Madame le Docteur Camille JURADO, merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Ta présence dans celui-ci était une évidence pour moi. L'équipe COVID du pavillon Lavoisier a survécu à ces 7 mois de stage en partie grâce à ta bonne humeur, ta gentillesse et ta présence.

Aux personnes ayant participées à ce travail, pour leur implication et le temps passé au recueil des erreurs : l'ensemble de l'équipe des préparateurs des essais et particulièrement Céline qui a coordonné ça d'une main de maitre, ainsi que les pharmaciens des essais Coline, Coralie et JB.

A l'ensemble de l'équipe de l'UPCO pour m'avoir supporté pendant ce travail et qui vont me supporter dans l'avenir. Merci à Sophie P de m'avoir permis d'avoir du temps pour ce projet, j'espère être à la hauteur des tâches à venir. A Elina, pour tout le temps que tu passes avec les internes à nous encadrer, avec tout ce que tu nous donnes je te dois bien un grand merci. A tous les pharmaciens Thomas, Céline, Camille, Véro, Cécile et surtout Jean-Marie qui m'accorde sa confiance pour l'avenir. A l'équipe de la coordination, Popo, Sand et Clément, meneurs du bateau qui ne loupent pas une de nos erreurs. Merci aux préparateurs, vous êtes une super équipe (mention spéciale à Elsa G, un jour tu auras un câlin je m'y engage).

A toutes les équipes avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler: la matériovigilance puis la stérilisation à Limoges, l'UMFA, l'OPPIDUM à Bayonne. Vous avez fait de mon internat une expérience formidable, vous m'avez transmis beaucoup et pour cela je vous en serai éternellement reconnaissant.

A mes parents, que dire... Tellement de remerciements à vous faire. Sans vous je ne serai pas là aujourd'hui. Vous avez toujours été derrière moi malgré mon caractère pas souvent facile (que je vous dois en partie). Merci Papa, tu es un modèle pour moi. Tu es un homme droit, franc et rigoureux. J'espère un jour pouvoir être au moins la moitié de l'homme que tu es. Merci Maman, notre relation connaît souvent des hauts et des bas (toujours une histoire de caractère), mais comme le dit le proverbe populaire « une mère, on en a qu'une ». Je ne connais personne d'aussi généreux que toi, tu nous donnes tout et pour ça je t'en serai éternellement reconnaissant. Je vous aime.

A ma sœur Lucie, tu es depuis longtemps ma comptable/secrétaire/souffre-douleur... mais promis j'essaye de progresser. Je ne sais pas trop par où m'y prendre car les sentiments ce n'est pas dans nos habitudes. Sache que je suis fière d'être ton petit frère et que même si je ne réponds pas beaucoup au téléphone je serai là pour toi quoi qu'il arrive.

A mes grands-parents maternels. A Mamie soso, j'espère rester ton petit fils préféré encore longtemps. Tellement de souvenir : le repas du dimanche midi devant Walker, les pâtés de Pâques, nos petites visites juste pour te voir et profiter de ta malice qui nous fait tant rire. A Papi Gaétan, j'espère que de là où tu es tu es fier de moi, tu me manques.

A mes grands-parents paternels. Mémère Solange qui a fait de la compote ma Madeleine de Proust et pépère Olivier que je n'ai pas eu la chance de connaître. Je ne vous oublie pas, vous ferez toujours partie de moi.

A l'ensemble de ma famille, il y a beaucoup de monde à citer... Vous arrivez à me supporter et je sais que je ne suis pas un cadeau. Vous êtes ma famille de sang pas celle que j'ai choisie mais j'ai de la chance, je ne suis pas trop mal tombé. J'ai hâte de vous retrouver pour arroser ce moment.

A la famille que j'ai choisie, les Nico, souvent loin des yeux mais jamais loin du cœur. Mon gros, le roi des cuisines, te voir derrière ton piano est un chef d'œuvre. Tu vis ta passion tous les jours et dans le plus beau pays du monde. Si jamais tu cherches un gouteur à plein temps ne m'oublis pas. Au Bernier, je te l'ai dit au téléphone et je le répète ici, je suis dégouté de finir avant toi. Pourtant j'ai tout donné, aucun prof de Palissy n'aurait pu dire que l'on arriverait jusqu'ici. J'espère pouvoir venir te voir avant ton retour en métropole. Vous êtes des frères pour moi, notre amitié n'a aucune limite et est sans faille.

A Romain, comme quoi une rencontre sur un banc peut changer la vie. Dans un film bien connu l'introduction dit « la vie c'est comme une boîte de chocolat, on ne sait jamais sur quoi on va tomber », sur ce coup je suis bien tombé. Tellement de choses vécues ensemble, les soirées, le sport, ton mariage avec Morgane... On a vécu des hauts et des bas ensemble mais jamais l'un envers l'autre. Tu es bien plus qu'un pote, tu es devenu en peu de temps un vrai ami. Ça va Saint-Gaudens, ce n'est pas si loin. Et au fait, on est d'accord Jenny c'est une c*****e.

A Lulu, il y a tellement de trio célèbre pour nous décrire (Riri Fifi Loulou ; la team rocket ; les 2B3...). Roro, toi et moi on est indissociable. Vous avez été là quand j'avais le plus besoin de soutien à Limoges et vous êtes toujours là pour me supporter, moi, mon caractère de cochon et mes blagues pourries. Tu es aussi rapidement devenue une amie, à un tel point que j'arrive à t'écouter chanter sans que ça ne me casse trop les oreilles. J'espère que notre trio restera soudé qu'importe où l'avenir va nous mener. Et avec Romain, on doit battre ta descente légendaire au moins une fois.

Aux copains de la « cité Rue Claude Debussy » et du Giennois en général : Maxence, Lucas, Tristan, Valentine, Pierre, Laure, Audrey, Valentin, Paul, Anthony, Julian. Que de souvenirs avec vous, des gamelles endiablées avec nos tours du monde, des courses de tracteurs à pédales, des slides en trottinette, de mes premiers exploits de pilote au volant de la 4L... J'espère vous voir tous bientôt.

A la team RCGB, qui m'a appris les valeurs du rugby et surtout de la 3^{ème} mi-temps à en faire tanguer un bus. On n'a pas eu que des victoires mais même dans la défaite on est toujours resté soudé. Je ne vais pas tous vous citer, parce que le rugby ça se joue à 15. J'ai hâte de vous retrouver au bord du pré avec d'une bière pour refaire le monde.

Aux idiots de Clermont. Mon blondblond, notre voyage en Islande, alors que l'on se connaissait à peine, restera gravé à vie. La virée en Ecosse à 4 avec Bubulle et Féfon aussi. Nos soirées ensemble entreront dans la « Légende ». Hâte de vous revoir tous au mariage de BB. Le bloc santé, la troupe internat (ce n'est pas facile les révisions), aux copains du début Thomas, Paco, Julien, Duv, Célia, Max... vous revoir fait partie de ma « to-do-list ». A la team RPH, j'aurai perdu des neurones grâce à vous mais que de souvenirs.

Aux limougeauds. Rémi, notre agriculteur préféré, que romain va réussir à faire sortir de sa campagne et que j'ai hâte de revoir. A Florian, j'espère que l'on pourra vite se refaire des trails ensemble (même si je pense que maintenant tu me mets la piquette). A Thomas, qui maintenant est plus bordelais que limougeaud, un jour j'arriverai à te battre à un jeu vidéo (peut-être). A Mathilde, Anne, Rémi, Audrey D, Valentin...

Aux Bayonnais. Alexianne, Florian, David, le Prez, Julien et les autres du foyer Lormand. Ce stage à Bayonne aura été l'un de mes meilleurs grâce à vous, les cours de surf, les soirées, les apéros sur la plage... Et désolé de me promener à moitié à poil, ça donne chaud le CrossFit.

Aux Toulousains, que de gens à citer :

Commençons par Chachalypso, cointerne pendant 7 mois de Covid, une équipe qui marche si bien, avec Tanguy et Sarah, on était au top. Chachalypso, je reste à Toulouse pour peut-être avoir un jour la chance de rencontrer ton acteur. Merci pour tes relectures, tu es la meilleure co-interne du monde. Vivement le spectacle de danse.

A tous les gens qui m'ont accueilli à l'internat. J'ai eu du mal à sortir de ma chambre au début mais finalement je suis le dernier à partir. Pau et PL avec nos séances gros bras puis les sorties vélo avec PL (j'ai plus le niveau depuis que tu es parti à Rodez). Ne t'inquiète pas Pau un jour tu auras les mollets pour nous suivre. A tous les autres pour m'avoir sorti de mon antre.

A l'internat du Covid, grâce à vous j'ai passé un super confinement Joy, Elie, Apo, Sam, Marie Dudu et les autres, on n'a pas toujours respecté les mesures barrières mais heureusement pas de cluster à déplorer. Le cœur était lourd quand je suis parti pour Bayonne, 7 mois renfermé avec vous ça rapproche.

A la Dolores Academy, les pioupioups de l'internat qui m'ont accueilli à retardement parce que j'étais un peu con au début. Marie Taph avec qui je n'ai pas toujours été tendre mais qui aime bien châtie bien. Medhi, l'artiste de l'internat, désolé pour les blagues limites de temps en

temps. Paupau et Alain, on se retrouve vite autour d'un barbecue dans mon jardin. Cloclo, je n'ai pas couru depuis bientôt 2mois, j'espère pouvoir m'y remettre vite et que l'on y retourne ensemble. A Maëlys, rayon de soleil parti trop vite rue Montplaisir. A Selim, le renouveau des internes, le plus Toulousains des Marseillais. Tu as des grandes capacités, il faut que tu aies confiance en toi maintenant.

Aux vieux, on finit ensemble et quelque peu dans la douleur, mais on finit bien. Anissa, tu n'es pas notre miskina, on t'en aura fait voir de toutes les couleurs, moi le premier et j'espère pouvoir continuer à t'embêter en ville dans la coloc de l'ambiance. A Cédric, le deuxième de la coloc, l'odeur du coup de foudre partout dans l'internat va me manquer et promis un jour on se retrouve sur Pokemon-Unité. A Adrien, le dernier des derniers et grand maître de la taverne, dommage que ce semestre d'été ait manqué de glaces mais on les aura eu les Calippos coca. On reste dans le même quartier, j'espère que l'on pourra continuer nos soirées ciné du dimanche avec les petits.

A Pauline, une personne en or avec un cœur énorme. A Pinpin pour ses apéros rapides qui finissent en traquenard. A Souf, le prez que j'ai soulé avec mes points internat en ruine. A mes co-internes qui m'ont supportées pendant ce dernier semestre stressant.

A tous les gens que j'aurais pû oublier, je m'en excuse. Ce n'est pas parce que vous ne faites pas partie de cette liste que vous n'avez pas de place dans mon cœur. L'apport de vos rencontres a permis de faire de moi la personne que je suis aujourd'hui et je vous en remercie.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	17
I. La recherche clinique	18
I.1. Réglementation de la recherche clinique.....	18
I.1.1. L'origine de la recherche clinique	18
I.1.2. Déclaration d'Helsinki 1964	18
I.1.3. Loi HURIET-SERUSCLAT 20/12/1988	18
I.1.4. Directive européenne 2001/20/CE(4)	19
I.1.5. Loi de santé publique de 2004.....	19
I.1.6. Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) du 24/11/2006.....	20
I.1.7. La loi JARDE du 05/03/2012(7)	20
I.1.8. Règlement européen N°536/2014(11)	21
I.2. Les protagonistes de la recherche clinique	22
I.2.1. Le Promoteur.....	23
I.2.2. L'investigateur	24
I.2.3. La pharmacie à usage intérieur	25
I.2.4. Les instances nécessaires au démarrage d'un essai clinique.....	26
I.3. Les différentes phases d'un essai clinique	26
I.3.1. Les essais de phase I.....	27
I.3.2. Les essais de phase II.....	27
I.3.3. Les essais de phase III	27
I.3.4. Les essais de phase IV	27
II. Le circuit du médicament.....	28
II.1. La prescription médicale	28
II.2. La dispensation.....	29
II.3. L'administration.....	30
II.4. Les étapes particulières aux médicaments expérimentaux	30
II.4.1. Définition du médicament expérimental	30
II.4.2. Approvisionnement et réception	31
II.4.3. Le stockage.....	31
II.4.4. La mise en forme pharmaceutique	32
II.4.5. La gestion des retours	32
II.4.6. L'attribution des traitements et gestion de « l'aveugle ».....	32
III. Management de la qualité relatif au circuit des médicaments expérimentaux en milieu hospitalier.....	34
III.1. Assurance qualité et gestion des risques en pharmacie hospitalière.....	34
III.1.1. Origine et définition du concept de qualité relatif au milieu de la santé	34
III.1.2. Guides et outils pour la mise en application des textes réglementaire en matière de qualité	34
III.1.3. La démarche qualité à l'hôpital	36
III.1.4. La norme ISO 9001 version 2015(37).....	37
III.2. Gestion des risques	38
III.2.1. Contexte et enjeux.....	38
III.2.2. Textes réglementaires abordant la gestion des risques	39

III.2.2.1. Le contrat de bonne usage (CBU) et le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES)	39
III.2.2.2. La Loi Hôpital, Patient, Santé et Territoires (Loi HPST).....	41
III.2.2.3. L'arrêté du 06 avril 2011.....	41
III.2.2.4. La certification de l'HAS	42
III.2.3. Principes de la gestion des risques	43
III.2.4. La gestion des risques a posteriori	47
III.2.5. La gestion des risques a priori.....	49
III.3. L'assurance qualité transposée aux essais cliniques	50
III.3.1. Outils et recommandations	51
III.3.2. Le système documentaire et informatisation.....	52
III.3.3. La gestion des risques.....	53
IV. Les essais cliniques à l'IUCT-Oncopole	54
IV.1. L'IUCT-Oncopole en chiffres.....	54
IV.2. L'activité des essais cliniques à l'IUCT-Oncopole	54
IV.3. La gestion des risques, le système de management de la qualité et l'implication dans la démarche ISO 9001	55
IV.4. Le processus général des essais cliniques (cf. Annexe 1)	55
IV.5. Organisation de l'UEC (cf. Figure 12)	59
IV.6. Base de données Access® des non-conformités.....	60
V. Rappel du contexte	63
VI. Matériel et méthodes.....	64
VI.1. Extraction des non-conformités	64
VI.2. Collecte des erreurs réalisées sur les fiches de fabrication.....	64
VI.3. Caractérisation de l'erreur médicamenteuse.....	65
VI.4. Classement des non-conformités interne.....	65
VII. Résultats.....	68
VII.1. Les erreurs médicamenteuses selon la taxonomie du NCC MERP.....	68
VII.2. Les non-conformités internes à la pharmacie.....	73
VII.3. Analyses des check-lists de contrôle de préfabrication.....	80
VIII. Discussion.....	82
Conclusion	91
Références bibliographiques	92
Annexes	98
Serment De Galien.....	119

Table des abréviations

ALARM : Association Of Litigation and risk management, association de gestion des contentieux et risques

AMDE/AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAP : Agence Nationale d'Appui à la Performance

ANSM : Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

APR : Analyse Préliminaire des Risques

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ARS : Agence Régionale de Santé

BEC : Bureau des Essais Cliniques

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CAQES : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficienc e des Soins

CBU : Contrat de Bon Usage

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRCT : Centre de Recherche en cancérologie de Toulouse

CSP : Code de la Santé publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

DGOS : Direction Générale de l'Offre de soins

DPI : Dossier Patient Informatisé

ENEIS : Enquête nationale sur les évènements indésirables liés aux Soins

GBM : Génie BioMédical

HC : Hospitalisation Complète

HDJ : Hospitalisation de Jour

IDE : Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat

IFCT : Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique

IFM : Intergroupe Francophone du Myélome

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IRC : Infirmier(e) de Recherche Clinique

ISO : International Organization for Standardization

LYSA : LYmphoma Study Association

ME : Médicament Expérimental

REEM : Réseau Epidémiologique de l'Erreur Médicamenteuse

REMED : Revue des Erreurs liées aux Médicaments Et Dispositifs médicaux associés

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SOP : Procédures Opératoires Standardisées

TEC : Technicien d'Etudes Cliniques

UE : Union Européenne

UEC : Unité des Essais Cliniques

UPCO : Unité de Pharmacie Clinique Oncologique

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Table des illustrations

Figure 1 : Différentes catégories de recherche clinique à la suite de la loi de santé publique de 2004	19
Figure 2 : Chronologie de la réglementation de la recherche clinique (12).....	22
Figure 3 : Organigramme de la recherche clinique	23
Figure 4: Les étapes du développement d'un médicament, source (15).....	26
Figure 5 Schéma des étapes du circuit du médicament Source Guide HAS.....	28
Figure 6 Roue de Deming ou PDCA représentant l'amélioration continue de la qualité	37
Figure 7 : Modèle de Reason schématisé ou modèle du "fromage suisse"	44
Figure 8 : Le cycle d'amélioration continue de la qualité, organisation générale de la gestion des risques.....	45
Figure 9 : Organiser une démarche pluri-professionnelle de gestion des risques	46
Figure 10 : Les 3 axes méthodologique d'aide à la mise en place d'une démarche qualité (Source HAS)	47
Figure 11: Suivi de l'activités de promotion externe dans l'unité des essais cliniques.....	54
Figure 12 : Plan général de l'UEC à l'IUCT-Oncopole.....	60
Figure 13: Base Access® de gestion des risques à la PUI de l'IUCT-Oncopole	61
Figure 14: Formulaire de déclaration des non-conformités	62
Figure 15: Nombre de déclaration de non-conformités et d'erreurs médicamenteuse sur la période étudiée.....	68
Figure 16: Secteur de secteur différenciant les non-conformités des erreurs médicamenteuses	70
Figure 17: Type d'erreurs médicamenteuses déclarées	71
Figure 18: Nombre de déclaration de non-conformités par mois.....	73
Figure 19: Diagramme des processus impliqués dans les non-conformités au sein de l'UEC	75
Figure 20: Erreur détectée lors de l'analyse par check-list de contrôle de préfabrication	80

Table des tableaux

Tableau 1: Différentes catégories de Recherches Impliquant la Personne Humaine et contraintes réglementaires	21
Tableau 2: Guides et outils pour la mise en application des textes réglementaire en matière de qualité.....	35
Tableau 3. Différentes réunions de restitutions, points communs et différences.....	49
Tableau 4: Nombre de déclaration par service et par type de service.....	69
Tableau 5: Nombre de non-conformités selon l'étape de survenue dans le circuit du médicament.....	71
Tableau 6: Nombre de non-conformités selon la cause de survenue.....	72
Tableau 7: Déclarations des non-conformités sur les processus principaux de l'unité des essais clinique	75
Tableau 8: Déclaration des non-conformités concernant les sous-processus lié à la Réception et aux commandes	76
Tableau 9: Déclaration des non-conformités concernant les sous-processus lié à la gestion des stocks et au stockage	77
Tableau 10: Déclaration des non-conformités concernant les sous-processus lié à l'analyse pharmaceutique, la validation et l'attribution	77
Tableau 11: Déclaration des non-conformités concernant les sous-processus lié à la préparation des plateaux	78
Tableau 12: Déclaration des non-conformités concernant les sous-processus lié à la fabrication.....	78
Tableau 13: Déclaration des non-conformités concernant les sous-processus lié au contrôle et à la libération	79
Tableau 14 : Déclaration des non-conformités concernant les sous-processus lié à la dispensation	79
Tableau 15: Déclaration des non-conformités concernant les sous-processus lié au monitoring	79
Tableau 16 : Les phases d'essai clinique impactées par les erreurs.....	81

Introduction

Le circuit des médicaments expérimentaux est un circuit complexe présentant des risques spécifiques et à l'origine d'erreurs médicamenteuses pouvant induire des effets indésirables pour les patients participant à la recherche. D'après les données de la littérature les erreurs médicamenteuses qui surviennent dans les essais cliniques sont peu décrites. Dans les établissements de santé disposant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI), le pharmacien gérant a sous sa responsabilité la gestion du médicament expérimental par délégation de l'investigateur principal et par sa fonction se doit de mettre en place un système qualité de gestion des risques mais réglementairement il n'est pas assimilé comme déclarant des erreurs médicamenteuses dans les essais cliniques.

L'augmentation constante du nombre de protocoles de recherche associée à une complexité grandissante font craindre des erreurs médicamenteuses plus nombreuses. Ainsi au cours des 6 dernières années l'activité pharmaceutique des essais cliniques au sein de l'IUCT-Oncopole a connu une augmentation de 235% depuis 2014 (passante de 3447 préparations l'année 2014 à 8099 préparations pour l'année 2020). Afin de savoir si cette augmentation s'est accompagnée d'une augmentation proportionnelle des erreurs médicamenteuses au cours du circuit pharmaceutique et d'identifier les étapes à risque, nous avons souhaité analyser les erreurs médicamenteuses survenues pendant ces 6 années

Notre objectif principal est ainsi d'établir une cartographie des erreurs médicamenteuses survenues au cours d'essais cliniques en oncologie et onco-hématologie.

Nous rappellerons dans une première partie le contexte réglementaire de la conduite d'essais cliniques, les bases de l'assurance qualité ainsi que le circuit du médicament expérimental en milieu hospitalier. Dans une seconde partie, nous établirons une cartographie des erreurs médicamenteuses dans les essais cliniques par une étude a posteriori des déclarations de non-conformités et dans un second temps nous extrairons des données plus détaillées sur les erreurs survenues à l'étape de préparation.

I. La recherche clinique

I.1. Réglementation de la recherche clinique

I.1.1. L'origine de la recherche clinique

Au lendemain de la 2nd guerre mondiale, qui a été la scène de nombreux actes de barbaries sous couvert de la recherche clinique via des expérimentations sur l'homme, se déroule en 1947 le jugement des médecins de Nuremberg. Au terme de ce procès, le tribunal de Nuremberg définit un code fait de dix règles connues sous le nom de « Code de Nuremberg »(1). Ce code indique les conditions que doivent satisfaire les expérimentations sur l'Homme. Il introduit le consentement volontaire des patients, la notion de bénéfice et de risque acceptable.

Suivent, en 1948, la Déclaration universelle des droits de l'homme décrivant les principes de liberté, sécurité, égalité et dignité humaine puis en 1949 le Code International d'éthique médicale.

I.1.2. Déclaration d'Helsinki 1964

En 1964, afin d'uniformiser la réglementation entre les pays, la déclaration d'Helsinki(2) est adoptée par l'Association Médicale Mondiale. Ce texte est le fondement des principes éthiques qui encadrent les recherches biomédicales pratiquées sur l'Homme, il s'agit toutefois d'une recommandation et non d'un texte de loi. Elle fixe 5 points principaux :

- Les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet
- Nécessité d'obtenir un consentement par écrit
- Principe de prudence si le participant est en situation de dépendance vis-à-vis du chercheur
- Recourir au placebo avec parcimonie
- Les participants bénéficient de la recherche

I.1.3. Loi HURIET-SERUSCLAT 20/12/1988

Il s'agit de la 1^{ere} loi de bioéthique en matière de recherche, loi qui a institué un Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) remplacé depuis par les Comités de Protection des Personnes (CPP).

La loi HURIET-SERUSCLAT(3) est la base des notions de consentement éclairé pour les personnes participant à la recherche clinique. Elle définit des sanctions pénales en cas de non-respect de la volonté du sujet. Elle sera mise en application par le décret N°2006-477 du 26 avril 2006.

I.1.4. Directive européenne 2001/20/CE(4)

Cette directive a pour objectif le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

Elle a permis de créer un cadre réglementaire commun pour la conduite des essais en Union Européenne (UE), de renforcer la sécurité et les droits des participants. Cependant, elle a été critiquée par l'ensemble des participants car jugée trop coûteuse et risquant d'engendrer des procédures administratives lourdes.

I.1.5. Loi de santé publique de 2004

La loi de santé publique de 2004 a remplacé la loi HURIET dans le droit français, elle est issue de la transposition dans le droit français de la directive européenne 2001/20/CE(5).

Elle divise la recherche en deux groupes (Figure 1) :

- Les recherches interventionnelles : elles impliquent une intervention non dénuée de risque pour les personnes qui y participent et non justifiée par leur prise en charge habituelle. Elle se divise en deux catégories la recherche biomédicale et la recherche en soins courants
- Les recherches non interventionnelles : études pour lesquelles tous les actes pratiqués et produits sont utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle que ce soit au niveau du diagnostic et de la surveillance. Ce groupe comprend les collections biologiques, la recherche observationnelle et la recherche sur les données

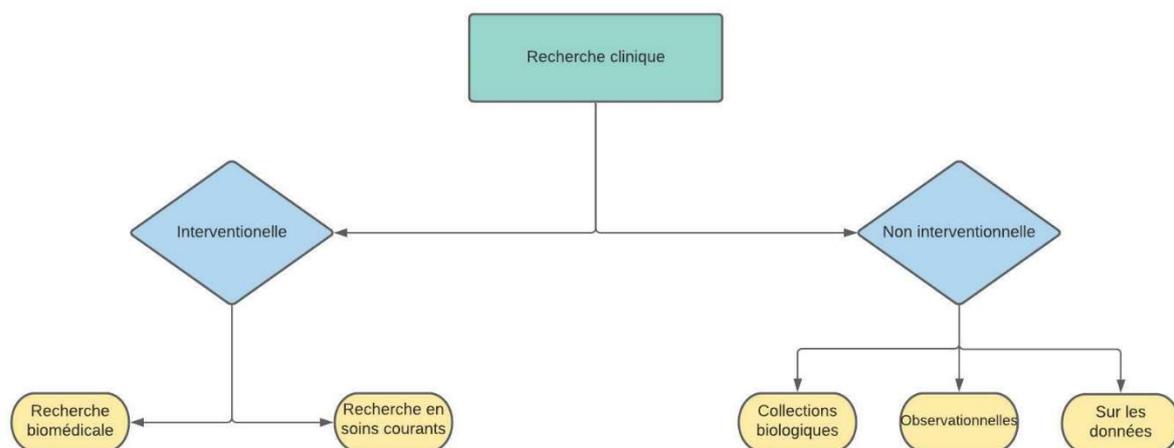


Figure 1 : Différentes catégories de recherche clinique à la suite de la loi de santé publique de 2004

La ratification de cette loi consigne que toute recherche, avant d'être initiée, doit faire l'objet d'un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) et de l'autorité compétente l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

Elle introduit également le terme de balance « bénéfice/risque » pour justifier des recherches interventionnelles. Elle précise les règles de consentement en situation d'urgence et pour les populations particulières ou hors d'état d'exprimer leur consentement.

De plus, la loi de santé publique permet aux volontaires inclus dans un essai d'être indemnisés en fonction des contraintes subies lors de la recherche.

I.1.6. Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) du 24/11/2006

La décision du 24/11/2006(6) fixe les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

Les BPC constituent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

Ces règles ont été écrites afin de garantir la crédibilité des données et la protection des droits, de la sécurité, de la confidentialité des informations des participants à la recherche.

I.1.7. La loi JARDE du 05/03/2012(7)

La loi a été promulguée le 05/03/2012, initialement intitulée "proposition de loi relative aux recherches sur la personne" elle n'est entrée en application que le 18/11/2016. Elle a pour objet de donner un cadre unique aux recherches médicales sur l'être humain et ainsi de simplifier les démarches des chercheurs (8).

Les recherches biomédicales sont désormais renommées Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH) et on y distingue trois catégories de RIPH (9) (cf. tableau 1 ci-dessous) :

- Type 1 : « Recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ». Il s'agit de recherches non dénuées de risques comme les études sur les médicaments (hors études post-AMM), les études de premières administrations à l'homme ainsi que les recherches ne portant pas sur le médicament (chirurgies, dispositifs médicaux, ...)
- Type 2 : « Recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales » dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé après

avis du directeur de l'ANSM. Cette liste a été fixée le 02/12/2016 puis modifiée par l'arrêté du 03/05/2017 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.

- Type 3 : Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

RIPH type 1	RIPH type 2	RIPH type 3
Nécessité de l'avis favorable du CPP		
Autorisation de l'ANSM	Transmission à l'ANSM de l'avis favorable du CPP et résumé de la recherche pour information	
Nécessité d'une assurance pour le promoteur		Pas d'assurance nécessaire
Consentement éclairé et écrit du participant	Consentement éclairé et exprès du participant	Non opposition du participant
Affiliation du participant à la sécurité sociale, possible dérogation du CPP		Affiliation à la sécurité sociale non obligatoire

Tableau 1: Différentes catégories de Recherches Impliquant la Personne Humaine et contraintes réglementaires

A la suite d'un incident lors d'un essai clinique de phase I à Rennes promu par le laboratoire Biotrial®, les instances ont dû réagir et publier un décret complémentaire à la Loi Jardé le 9 mai 2017(10). Ce décret a fixé de nouvelles règles en matière de pharmacovigilance avec obligation de notification des effets indésirables graves et effets indésirables par l'investigateur au promoteur. De plus le promoteur a pour mission de déclarer sans délai les décès, mise en jeu du pronostic vital ou tous autres fait nouveaux de sécurité.

I.1.8. Règlement européen N°536/2014(11)

Après l'échec de l'harmonisation des pratiques encadrant la recherche clinique de la directive européenne de 2001, l'UE met en place un règlement relatif aux essais cliniques sur les médicaments à usage humain, abrogeant ainsi la directive européenne 2001/20/CE.

Il s'agit d'un règlement s'appliquant tel quel à tous les pays membres de l'UE sans transposition législative nationale. Ce règlement est encore en attente d'application, son lancement effectif est prévu pour décembre 2021.

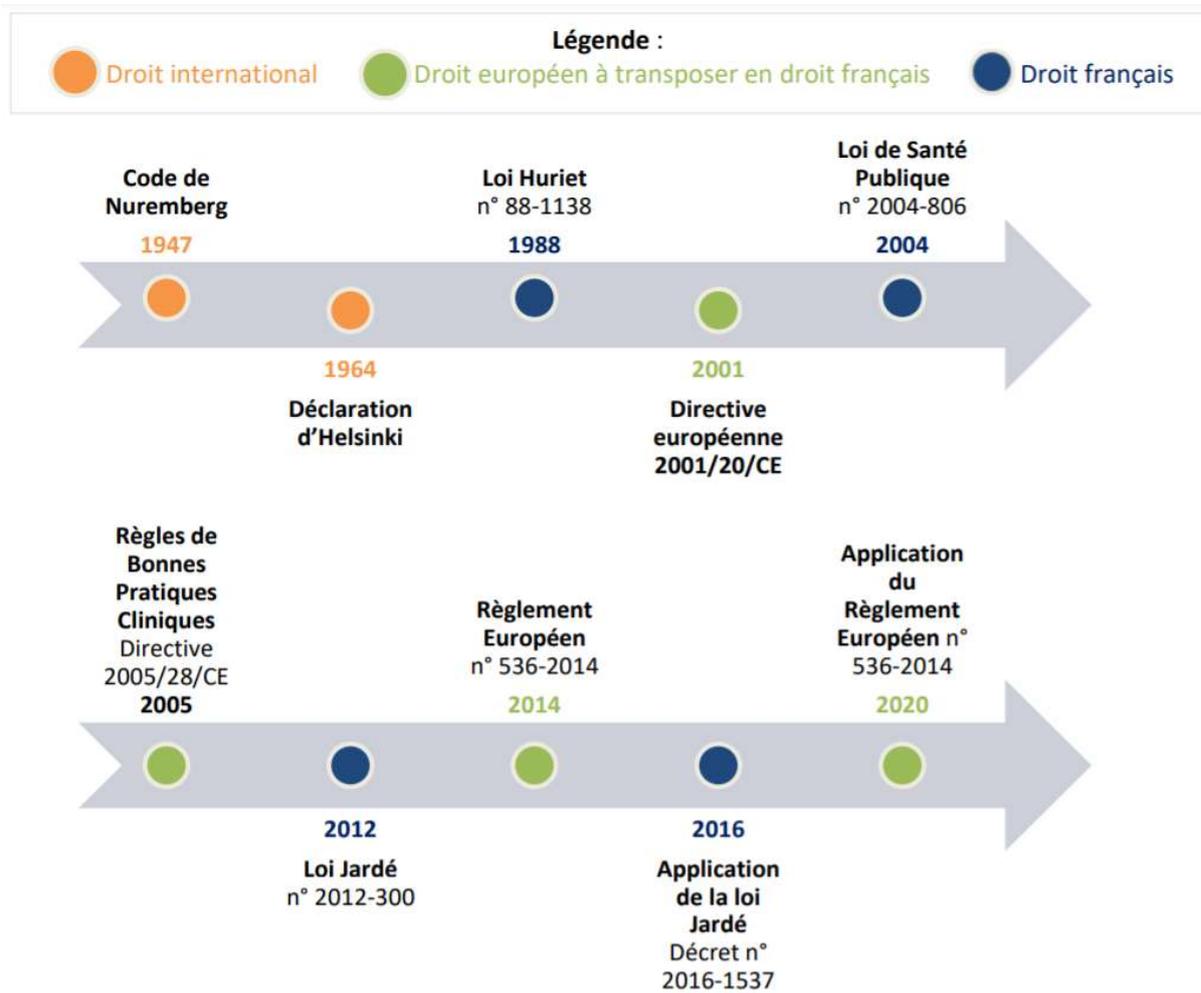


Figure 2 : Chronologie de la réglementation de la recherche clinique (12)

I.2. Les protagonistes de la recherche clinique

La recherche clinique est articulée de façon pyramidale autour d'un promoteur qui est à l'initiative de l'essai. Pour pouvoir démarrer un essai clinique, le promoteur a besoin d'un avis favorable du Comité de Protection des Personnes et d'une autorisation de l'Agence Nationale du Médicament (cf. Figure 3).

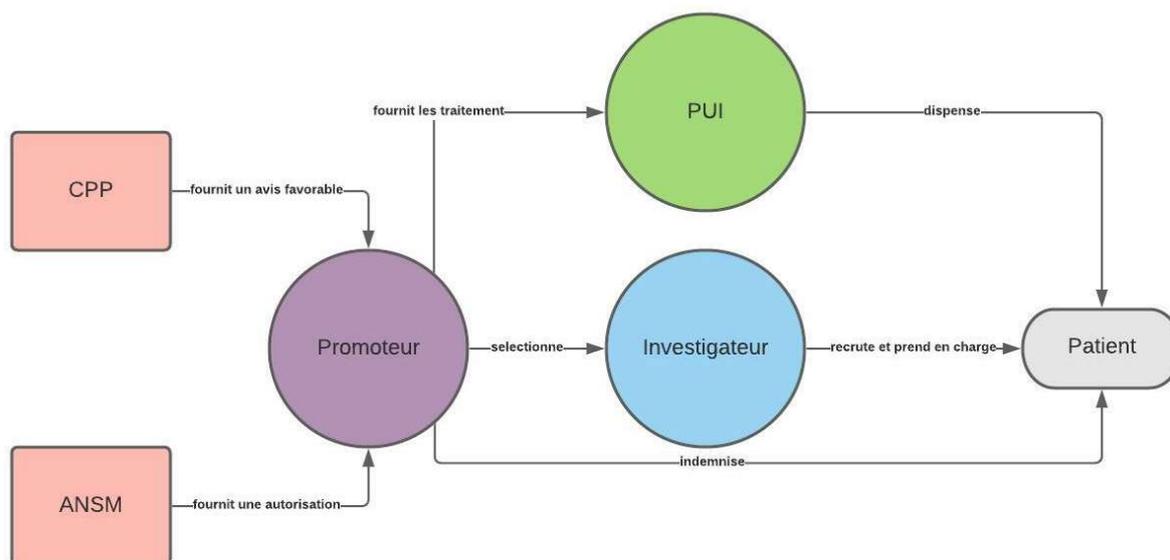


Figure 3 : Organigramme de la recherche clinique

I.2.1. Le Promoteur

Le promoteur est la personne physique ou morale à l'initiative de la recherche et qui assure son financement. Il est le propriétaire des données générées par l'étude(12).

Comme décrit dans les BPC, le promoteur choisit le ou les investigateurs chargés de la réalisation de l'essai, ainsi que le ou les moniteurs chargés du suivi de l'essai. En cas d'étude multicentrique, le promoteur désigne un investigateur coordinateur pour conduire la recherche sur l'ensemble des centres. Il est responsable de la relation promoteur-investigateur avec la mise en place de :

- Visites initiales, préalablement à la mise en place de l'essai, le moniteur rend visite à l'investigateur choisi et s'assure de la qualification de l'investigateur et des moyens de l'investigateur pour mener à bien l'essai ;
- Visites périodiques, durant lesquelles le moniteur se rend sur place afin de s'assurer périodiquement de l'adhérence au protocole et à ses annexes.

Il est responsable aussi de la consultation du comité d'éthique avant de débiter l'essai et s'engage à n'accepter aucune modification significative du protocole sans notification au comité. Il a aussi la responsabilité de déclaration des effets indésirables relatifs aux produits étudiés. Il est également l'interlocuteur avec les autorités compétentes pour l'obtention des autorisations réglementaires. Il est le garant de la qualité des essais cliniques, de la sécurité des participants et de la confidentialité des données en lien avec la commission nationale de l'informatique et des libertés.

Il existe deux catégories de promoteurs :

- Promoteur industriel

Les promoteurs industriels sont le plus souvent des laboratoires pharmaceutiques. Ces structures privées à but lucratif assurent le financement des recherches cliniques dans le cadre de la recherche et du développement des molécules dont ils possèdent le brevet d'exploitation. Ces essais sont motivés par la possible obtention d'une AMM ou son extension. Ces promoteurs peuvent faire appel à des Contract Research Organizations (CRO) qui vont prendre en charge la gestion logistique de l'essai.

- Promoteur institutionnel

Les promoteurs institutionnels, ou académiques, sont essentiellement des établissements de santé tels que les Centres Hospitalo-Universitaire (CHU) ou des organismes publics de recherche (CNRS, INSERM, ...) ou encore des sociétés savantes (IFM, IFCT, LYSA...). Ces structures en tant que structures à but non lucratif, elles sont principalement motivées par les progrès scientifiques et l'évolution des stratégies de traitement dans le cas où les laboratoires pharmaceutiques ne se positionnent pas pour déposer des dossiers de demandes d'autorisation de mise sur le marché dans certaines indications.

I.2.2. L'investigateur

L'investigateur est la personne physique désignée par le promoteur pour diriger, au sein d'un établissement de santé autorisé par l'ARS, la recherche clinique. L'investigateur doit être, pour être désigné par le promoteur, un médecin justifiant d'une expérience dans le domaine concerné pour les RIPH de type I et II et peut être une personne reconnue comme qualifiée par le CPP pour les RIPH de type III. Il peut déléguer certaines activités de la recherche à d'autres investigateurs de son centre et sera alors dit investigateur principal. En cas d'étude multicentrique, le promoteur désigne un investigateur coordinateur pour diriger la recherche sur l'ensemble des centres.

L'investigateur peut déléguer certaines missions aux :

- Techniciens de recherche clinique (TEC) ou Assistant de recherche clinique (ARC), qui sont, comme décrit dans les BPC, « toute personne désignée par écrit par l'investigateur dans un lieu de recherches pour exercer, sous sa surveillance, des fonctions dans le cadre de la recherche ou prendre des décisions importantes concernant cette recherche. Cette personne peut être un médecin ou non ». Ils garantissent que l'étude clinique se déroule en accord avec le protocole, les BPC et la réglementation en vigueur ;

- Infirmier(e)s de recherche clinique (IRC) ayant pour rôle la gestion des essais cliniques au plus proche du patient avec la prise en charge des actes techniques spécifiques (administration des traitements, prélèvements, ECG, ...). Ils jouent aussi un rôle organisationnel dans la prise en charge du patient et dans le respect de la législation relative à la protection des personnes ;
- D'autres structures d'appui nécessaire à la prise en charge des patients et au bon déroulement de l'essai clinique. Pour cela, l'investigateur peut déléguer des activités spécialisées au service d'imagerie, au laboratoire de biologie médicale, au service d'anatomopathologie et à la pharmacie.

I.2.3. La pharmacie à usage intérieur

La pharmacie à usage intérieur est une structure, définie par l'ordonnance n°2016-1729(13), répondant « aux besoins pharmaceutiques des personnes prises en charge dans un établissement de santé et assure notamment les missions de gestion, d'approvisionnement, de vérification des dispositifs de sécurité, de préparation, de contrôle, de détention, d'évaluation et de dispensation des médicaments produits et objets relevant du monopole pharmaceutique ainsi que des dispositifs médicaux stériles ». Cette structure est sous la responsabilité d'un pharmacien responsable et doit être agréée par l'Agence Régionale de Santé.

Le pharmacien responsable est selon les BPC un « collaborateur de l'investigateur ». Il a la charge de toutes les missions définies par l'ordonnance n°2016-1729 pour les médicaments et dispositifs médicaux expérimentaux. En tant que responsable de la gestion des médicaments expérimentaux par délégation de l'investigateur principal, le pharmacien est tenu de mettre en place un système qualité afin de répondre aux exigences en vigueur définie par les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière.

Le décret n°2019-489(14) du 21 mai 2019 a modifié le régime d'autorisation des activités et il liste celles comportant des risques particuliers dont l'autorisation est délivrée pour une durée de 5 ans. Parmi cette liste nous retrouvons la préparation magistrale de médicaments expérimentaux et plus spécifiquement la reconstitution de spécialités pharmaceutiques de thérapie innovante.

I.2.4. Les instances nécessaires au démarrage d'un essai clinique

Les deux principales instances à saisir à la création d'un essai clinique sont :

- Les Comités de Protection des Personnes (CPP), qui ont pour rôle de s'assurer que tous les projets de recherche impliquant la personne humaine respectent les mesures éthiques, juridique et médicale. Ils sont obligatoirement saisis avant toute mise en œuvre d'un projet de recherche clinique et délivrent un avis « favorable » ou « défavorable » à sa mise en œuvre.
- L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) est l'autorité compétente pour évaluer et autoriser un essai clinique de catégorie I (RIPH I comportant des risques non négligeables pour les participants). Pour les études de catégorie 2 et 3, l'autorisation préalable de l'ANSM n'est pas obligatoire mais le promoteur doit informer celle-ci avant le démarrage de l'essai.

I.3. Les différentes phases d'un essai clinique

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long et très réglementé. Parmi les étapes clefs du développement d'un médicament, la phase préclinique permet d'évaluer une molécule sur des cellules en culture (études in-vitro) et chez l'animal (études in-vivo). Viendra ensuite la phase clinique permettant l'étude de l'administration à l'homme. Ces études ont pour objectif d'évaluer l'efficacité, la sécurité d'un médicament en vue de l'obtention de son autorisation de mise sur le marché (AMM) (cf. Figure 4) :

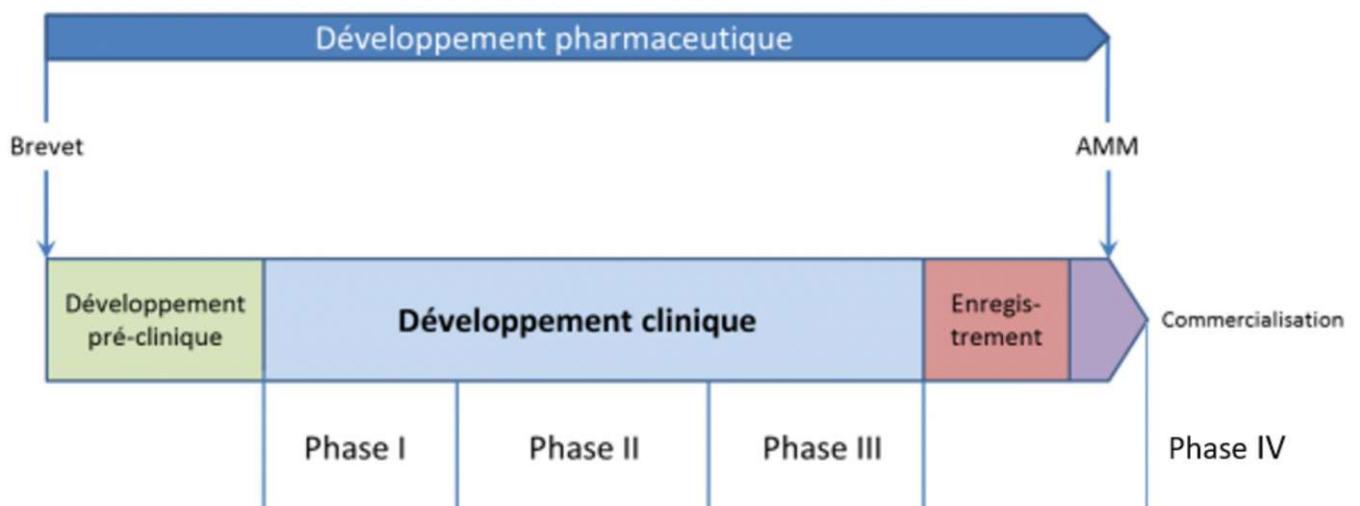


Figure 4: Les étapes du développement d'un médicament, source (15)

I.3.1. Les essais de phase I

Les essais cliniques de phase I ont pour objectif d'évaluer la tolérance d'un nouveau médicament. Ces essais sont menés sur des volontaires sains lorsque la toxicité du médicament est limitée sinon sur des patients. Les essais cliniques de phase I dans les indications d'oncologie et d'onco-hématologie sont dans ce cadre toujours effectués sur des patients.

Il s'agit de tester pour la première fois chez l'homme l'évolution du médicament en fonction du temps (cinétique du médicament) et d'évaluer sa toxicité. C'est lors des essais de phase I que sera déterminée la dose maximale tolérée au-delà de laquelle les premiers effets indésirables apparaissent ainsi que le schéma d'administration.

I.3.2. Les essais de phase II

Les essais cliniques de phase II ont pour objectif de confirmer l'activité pharmacologique du traitement et de définir la dose optimale. Ils sont réalisés sur des petits groupes de patients et permettront de guider la réalisation des essais de phase III.

I.3.3. Les essais de phase III

Les essais cliniques de phase III permettent de comparer l'efficacité du nouveau traitement au placebo ou à un médicament de référence s'il existe. Ils sont réalisés sur de grandes cohortes de patients sur de nombreux centres.

Ils sont le plus souvent effectués en « double aveugle » ainsi ni le patient, ni l'équipe médicale ne savent quel traitement reçoit chacun des participants à l'étude. Cela permet d'éviter de nombreux biais.

A l'issue des essais cliniques de phase III et en fonction des résultats obtenus, le promoteur (notamment s'il s'agit d'un laboratoire pharmaceutique) pourra déposer un dossier de demande d'AMM.

I.3.4. Les essais de phase IV

Les essais cliniques de phase IV sont des essais dit post AMM, le médicament continue de faire l'objet d'un suivi à long terme afin d'identifier tout effet secondaire grave et/ou inattendu dû à son administration. Ces études permettent de constituer un pilier pour la pharmacovigilance. Ils peuvent aussi être destinés à évaluer le médicament approuvé dans de nouvelles conditions d'utilisation tout en restant dans le cadre de l'AMM.

II. Le circuit du médicament

Le circuit du médicament doit permettre de respecter la règle des 5B : le Bon patient doit recevoir le Bon médicament à la Bonne dose à la Bonne voie et au Bon moment. L'organisation du circuit du médicament est définie par la Haute Autorité de Santé (HAS)(16) (cf. Figure 5) et se compose de 3 grandes phases successives

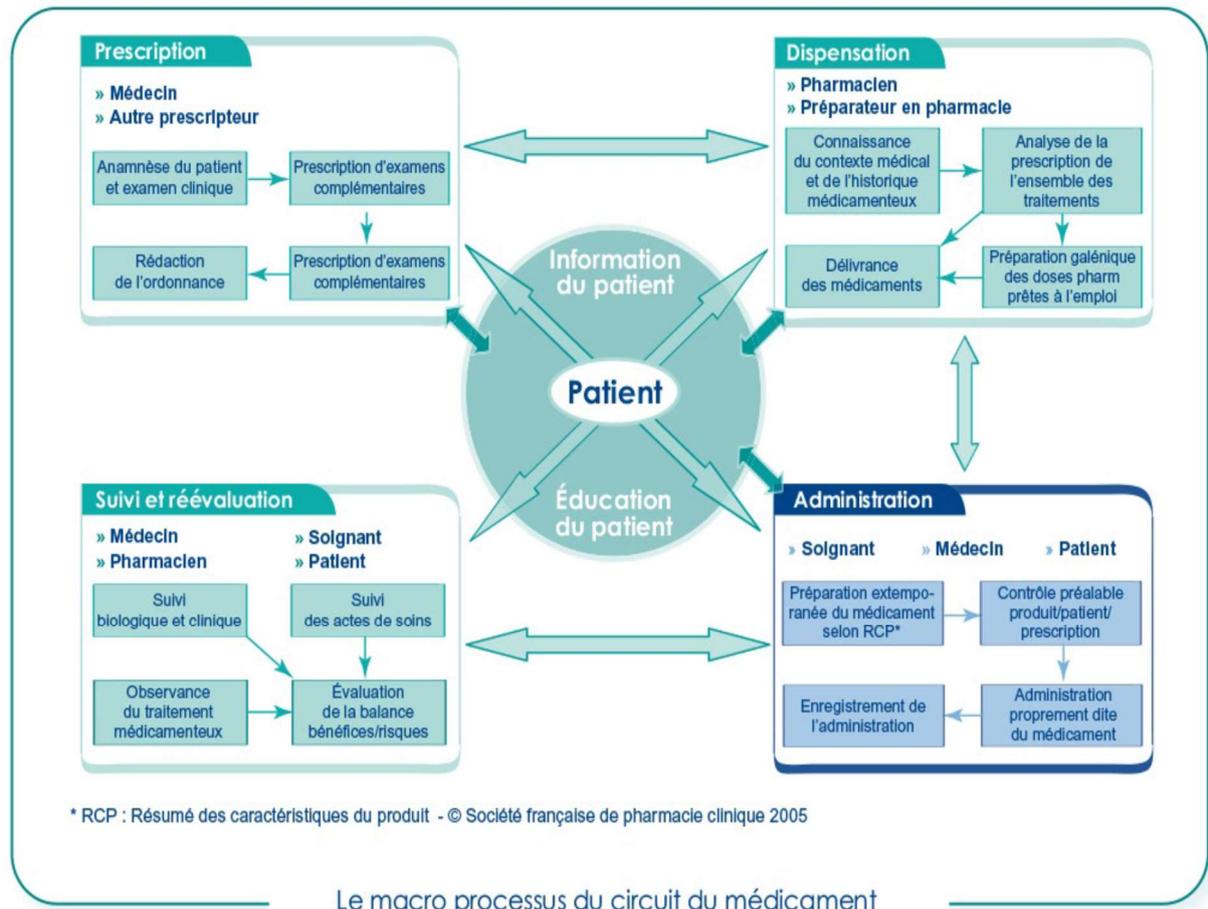


Figure 5 Schéma des étapes du circuit du médicament Source Guide HAS

II.1. La prescription médicale

La prescription médicale est soumise à des règles fixées par le code de la santé publique et le code de déontologie médicale. Elle constitue un prérequis avant toute dispensation et sont des documents obligatoires du dossier médical hospitalier.

D'après l'article R.4127-34(17) du code de déontologie médicale : « Le médecin doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté indispensable, veiller à leur compréhension par le patient et son entourage et s'efforcer d'en obtenir la bonne exécution ».

En milieu hospitalier, la prescription peut être informatisée à condition de contenir les mentions obligatoires et en cas de prescription particulière doit être éditable.

Les mentions obligatoires définies par le code de la santé publique son :

- Le nom, la qualité et le cas échéant, la qualification, le titre ou la spécialité du prescripteur telle que définit à l'article R.5121-91 du CSP(18).
- Le nom, l'adresse de l'établissement et les coordonnées téléphoniques et électroniques auxquelles le prescripteur peut être contacté ; sa signature, la date à laquelle l'ordonnance a été rédigée.
- La dénomination du médicament ou du produit prescrit, ou le principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune, la posologie, et le mode d'administration et, s'il s'agit d'une préparation, sa formule détaillée
- La durée de traitement
- Les nom et prénom, le sexe, l'âge du patient, sa taille et son poids

La bonne rédaction de la prescription constitue une étape critique du circuit du médicament et nécessaire à la réalisation de la dispensation. L'acte de prescription est principalement réalisé par un médecin ou un interne en médecin par délégation du chef de service, mais il peut être aussi réalisé de façon plus restreinte à d'autres corps du métier médical et paramédical (infirmier, dentiste, sage-femme...)

II.2. La dispensation

La dispensation du médicament est définie par le code de déontologie des pharmaciens et est placée directement sous la responsabilité de ceux-ci. Le code de la santé publique décrit dans l'article R4235-48(19) : « Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;
- La préparation éventuelle des doses à administrer ;
- La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. »

Cependant cette activité peut être déléguée aux préparateurs en pharmacie, internes et étudiants en pharmacie de 5^{ème} année exerçant sous l'autorité du pharmacien gérant.

L'analyse pharmaceutique a pu se développer grâce à l'informatisation de système de prescription de même que la délivrance nominative du médicament qui sont des outils de sécurisation du circuit du médicament. La délivrance nominative permet une traçabilité de la prescription à l'administration, elle permet aussi une gestion optimisée des stocks. Elle présente aussi des inconvénients comme la nécessité de la mise en place d'un système qualité, un personnel formé et suffisant pour réaliser cette activité. Parmi les sujets traités par le décret n°2019-489, l'article R.5126-10 définit les actions de pharmacie clinique(20). Les points abordés dans ce décret sont principalement l'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions, la réalisation de bilans de médication et l'élaboration de plans pharmaceutiques personnalisés ou encore la réalisation d'entretiens pharmaceutique.

II.3. L'administration

L'administration est un acte médical qui est, le plus souvent, réalisé par le corps infirmier. Cette administration fait suite à la prescription et à la dispensation. Cependant l'administration peut aussi être réalisée directement par le patient en situation ambulatoire.

L'administration est la dernière étape du circuit du médicament et donc le dernier rempart à l'erreur médicamenteuse.

La saisine de la DGOS de juin 2009 demande l'adaptation au système de soin français des outils d'autoévaluation et d'amélioration de la sécurité d'administration des médicaments sur la base des travaux internationaux. L'HAS mettra donc en place un guide « outils sécurisation autoévaluation administration médicament »(16,21). Le document comporte la présentation du contexte lié à la gestion des risques, le processus d'administration, l'identification des risques liés à ce processus et la mise à disposition des professionnels d'outils d'autoévaluation et de sécurisation.

II.4. Les étapes particulières aux médicaments expérimentaux

Le médicament expérimental (ME) est un médicament avec un statut particulier et son circuit dépend d'un protocole de recherche fourni par le promoteur.

II.4.1. Définition du médicament expérimental

Comme spécifié par l'article L.5121-1-1(22) du code de la santé publique, est considéré comme médicament expérimental « tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une

indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée. »

II.4.2. Approvisionnement et réception

Les conditions d'approvisionnement et de réception sont définies par le promoteur et fixées lors des mises en place des essais cliniques. L'approvisionnement peut être soumis à une demande d'importation avec demande d'autorisation préalable, cependant si la recherche biomédicale est autorisée sur en France la demande d'autorisation n'est pas requise(23).

L'approvisionnement peut être automatique ou manuel. Actuellement la plupart des promoteurs industriels utilisent un système Interactive Voice/Web Response System (IVRS ou IWRS) permettant de tracer la réception des traitements et de gérer les stocks de manière automatique.

Lors d'une réception, l'équipe pharmaceutique doit contrôler chaque unité thérapeutique réceptionnée. Il est nécessaire de vérifier l'intégrité, l'étiquetage, adéquation qualitative et quantitative avec le bon de livraison fourni par le promoteur, la conformité de la courbe de température de conservation pendant le transport, la présence des documents nécessaire à la traçabilité du lot livré (certificats d'analyse, certificats de libération du lot...)(24).

Les unités thérapeutiques réceptionnées seront stockées dans une zone spécifiquement prévue à cet effet. En cas de réception non conforme, les traitements seront mis en quarantaine séparément du stock et déclaré au promoteur.

II.4.3. Le stockage

Les ME doivent être stockés dans des locaux spécifiquement dédiés à cette activité avec un accès sécurisé et réservé aux professionnels autorisés pour cette activité. Cette zone de stockage doit être divisée en plusieurs zones afin de stocker :

- Les unités thérapeutiques en cours de réception
- Le stock actif, contenant les unités thérapeutiques réceptionnée et utilisable pour l'activité
- Les unités thérapeutiques périmées et/ou en quarantaine ainsi que les retours de traitements

La zone de stockage du stock actif doit permettre d'identifier clairement les traitements par étude, par dosage et par conditionnement. Cette zone doit être monitorée pour suivre la température que ce soit pour une zone réfrigérée ou une zone à température ambiante.

II.4.4. La mise en forme pharmaceutique

La PUI peut être amenée à reconstituer des traitements expérimentaux. Cette étape concerne principalement les traitements anticancéreux injectable. Cette étape de préparation galénique est soumise comme tout autre médicament aux exigences de Bonnes Pratiques Cliniques.

La préparation des anticancéreux destinés à la voie parentérale s'effectue en Zone à atmosphère contrôlée (ZAC), c'est-à-dire dans une zone constituée de locaux et/ou d'équipements dont la qualité microbiologiques et particulières de l'air sont maîtrisés. Ces médicaments doivent être manipulés de façon aseptique en conformité avec le chapitre 6 des Bonnes Pratiques de Préparations (BPP)(25).

II.4.5. La gestion des retours

Comme défini dans les Bonnes pratiques cliniques « l'investigateur et le pharmacien [...] mettent en place, en collaboration avec le promoteur, un système qui permet de s'assurer [...] qu'un inventaire des médicament stockés, dispensés, utilisés et retournés est établis ». Ainsi, tous les traitements dispensés et non administrés (y compris les conditionnements vides) lors d'un essai clinique doivent être retournés à la pharmacie et dans leur conditionnement d'origine afin de les identifier(6).

Les retours permettent la traçabilité des traitements et aussi de s'assurer de l'observance du patient. Une fois la traçabilité du retour réalisée, il est nécessaire de les stocker dans une zone prévue à cet effet avant les monitorings avec les promoteurs et avant destruction.

Afin de protéger le personnel des expositions aux cytotoxiques, le retour des ME cytotoxiques n'est pas obligatoire. Ils sont en général détruits après fabrication et leur mise en destruction est tracée sur un certificat de destruction.

II.4.6. L'attribution des traitements et gestion de « l'aveugle »

Au début de la prise en charge et en fonction de la phase et de la méthodologie de l'étude, les patients se voient attribuer de façon aléatoire un bras de traitement, cette répartition est appelée randomisation. Cette randomisation permet dans les études en double-aveugle (ou double-insu) d'éviter tout biais de jugement. Pour les essais concernés, la pharmacie s'assure à l'aide des plateforme IVRS ou IWRS de l'attribution des traitements au patient dans le bras dans lequel il a été randomisé.

Dans certain cas, la pharmacie est dite en « ouvert » pour les essais en double aveugle car elle est chargée de la mise en insu du traitement.

Il est possible de lever l'aveugle sur un dossier (en situation d'urgence avec engagement du pronostic vital) ou sur l'essai lors de la clôture de celui-ci. Cette levée d'aveugle fait l'objet d'une procédure particulière avec une demande expresse de l'investigateur au promoteur.

III. Management de la qualité relatif au circuit des médicaments expérimentaux en milieu hospitalier

III.1. Assurance qualité et gestion des risques en pharmacie hospitalière

III.1.1. Origine et définition du concept de qualité relatif au milieu de la santé

Dans le domaine de la santé, la notion de qualité existe depuis longtemps puisque le serment d'Hippocrate, probablement rédigé au IV^{ème} siècle av. J.-C, y faisait déjà référence. Cependant, cette qualité des soins sacralisait « l'art médical » basé sur la pratique associée à la formation et la qualification des médecins

Le XX^{ème} siècle voit émerger le principe d'épidémiologie clinique qui va impacter la pratique de la médecine. Face à ce changement la preuve de la qualité des soins doit être apportée en s'appuyant sur des données quantitatives résultant de la littérature. De la naissance de « l'Evidence Based Medicine »(26) ou médecine fondée sur les faits vont en découler les principes de recommandations de pratique clinique et de démarche qualité. La mise en place de ces principes vise à faire disparaître les pratiques déviantes et à standardiser la pratique de la médecine.

En 2007, la HAS définit la qualité en santé ainsi : « la qualité d'un système de santé augmente lorsque les soins prodigués sont aussi efficaces, sûrs et accessibles que possible, dans des conditions aussi équitables et efficientes que possible »(27).

III.1.2. Guides et outils pour la mise en application des textes réglementaire en matière de qualité

La publication de la loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) du 21 juillet 2009(28) demande aux établissements de santé de mettre en œuvre une politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins et une gestion des risques visant à prévenir et traiter les événements indésirables liés à leurs activités.

Après la publication d'accident graves, l'arrêté du 06 avril 2011(29) définit le « système de management de la qualité » et le transpose à la prise en charge médicamenteuse du patient. Ce texte demande la création d'un programme d'actions assorties d'indicateurs de suivi. Cet arrêté suit les objectifs de la loi HPST en se concentrant sur le circuit du médicament.

C'est dans le cadre que l'on voit apparaître la règle des 5B(30) : « Le Bon Patient, Bon Médicament, Bonne Dose, Bonne voie, Bon Moment ». La circulaire DGOS/PF2 n°2012-72(31) du 14 février 2012 permet de mettre en œuvre l'arrêté dit « RETEX » du 06 avril 2011.

Avec la complexification des demandes et afin de pouvoir guider les pharmacies dans l'application de cet arrêté et d'atteindre les objectifs fixés, les agences compétentes ont diffusé des guides et outils de gestion des risques. Ils sont listés dans le tableau ci-dessous (cf. Tableau 2) :

Tableau 2: Guides et outils pour la mise en application des textes réglementaire en matière de qualité

Agence à l'origine du document	Contenu du document	Titre du document
Direction générale de l'offre de soins (DGOS)	Guide présentant les outils et les ressources bibliographiques permettant de sécuriser les différentes étapes de la prise en charge médicamenteuse (de la prescription à l'administration)	« Qualité de la prise en charge médicamenteuse-outils pour les établissements de santé »(32)
	Événements qui ne devraient jamais arriver. Cette liste recoupe 12 situations à l'origine d'accidents graves, potentiellement létaux et évitables. Inspirée des « never events » du système de santé en Grande-Bretagne, cette liste vise à prioriser les actions à mener au sein des établissements de santé et de sensibiliser les différents professionnels de santé.	« Liste des 12 « never events »(33)
HAS	Ayant pour objectif de fournir des principes et méthodes pour établir le programme d'actions en gestion des risques associés aux soins, en assurer la mise en œuvre et le suivi. Ce guide a recensé des outils pratiques tel que l'analyse des événements indésirables, les revues de morbi-mortalités, audits, ... On retrouve notamment la gestion des événements indésirables, le management de la prise en charge médicamenteuse du patient.	« Gestion des risques associés aux soins en établissements de santé »(21)
	Ce guide est un outil pédagogique qui s'appuie sur la règle des 5B constitué de fiches pour sécuriser la pratique sur les points critiques identifiés. Cet outil contribue à la mise en œuvre de l'arrêté du 6 avril 2011	« Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments »(16)

<p>Agence Nationale d'Appui à la Performance des Etablissements de Santé (ANAP)</p>	<p>Outil pluridisciplinaire pour l'auto-évaluation et la gestion des risques liés à la prise en charge médicamenteuse, sous la forme d'un questionnaire appelé ARCHIMED. Il aborde 3 thématiques principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contexte et politique de sécurisation dans l'unité de soins • Sécurisation de la prise en charge médicamenteuse • Sécurisation du stockage des médicaments intra-unité 	<p>L' « Inter diag Médicaments »(34)</p>
<p>Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES)</p>	<p>Guide répertoriant différentes méthodes de gestion des risques disponible dans les établissements de santé</p>	<p>« Méthode et outils des démarches qualité pour les établissements de santé »(35)</p>

III.1.3. La démarche qualité à l'hôpital

En application de l'article L.6111-2 du code de la santé publique publié le 21 juillet 2009(28) « les établissements de santé élaborent et mettent en œuvre une politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins et une gestion des risques visant à prévenir et traiter les événements indésirables liés à leurs activités ». Cette démarche vise à mettre en œuvre la norme afin de corriger les pratiques déviantes afin de rapprocher les pratiques des standards.

La politique d'amélioration continue de la qualité est une démarche dynamique progressant sans cesse vers un niveau supérieur de maîtrise à travers un système de management de la qualité qui devient de plus en plus efficace. Cette approche par processus prend en compte l'interdépendance de chaque étape ce qui permet d'anticiper et de prévenir les défaillances.

On peut illustrer cette démarche par la roue de Deming (cf. Figure 6) , ou l'amélioration continue est symbolisée par le mouvement en avant de la roue PDCA(36). L'acronyme PDCA correspond aux 4 étapes qui s'enchainent successivement.

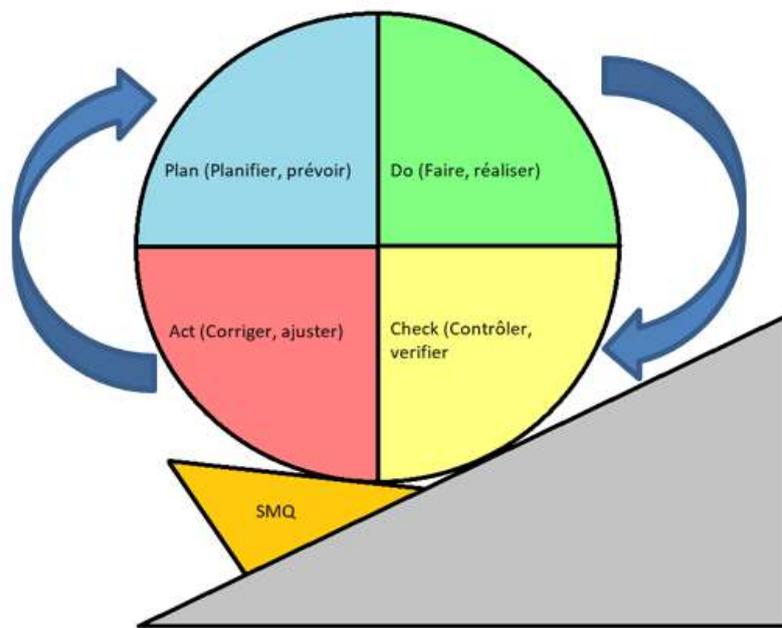


Figure 6 Roue de Deming ou PDCA représentant l'amélioration continue de la qualité

Ces 4 étapes signifient :

- P pour Plan (planifier, prévoir) : étape consistant à identifier les besoins et les objectifs du système, les processus et les ressources humaines qui permettront de répondre aux exigences.
- D pour Do (faire, réaliser) : étape de mise en œuvre des actions préalablement planifiées en mobilisant les ressources nécessaires
- C pour Check (contrôler, vérifier) : étape de contrôle et d'évaluation des actions menées grâce à des indicateurs. Cette étape permet de détecter les écarts entre l'impact attendu des actions menées et la réalité du terrain
- A pour Act (agir, ajuster) : étape qui consiste à identifier les causes des écarts, rechercher des points d'amélioration et mettre en place des actions correctives à ces écarts grâce à la mise en place d'indicateurs qui permettent le suivi des actions d'améliorations

III.1.4. La norme ISO 9001 version 2015(37)

L'ISO (International Organization for Standardization) est une organisation internationale non gouvernementale et indépendante créée en 1946. L'ISO élabore des normes internationales d'application volontaire de façon pluridisciplinaire, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux.

La norme ISO 9001 est une norme de système de management, reconnue comme la norme de référence au niveau mondial, appartenant à la famille des normes relatives au management de la qualité. Elle constitue un guide qui donne les éléments de base pour gagner en efficacité et augmenter la satisfaction des clients.

La certification ISO 9001 est une procédure destinée à faire valider par un organisme agréé indépendant la conformité d'une organisation à partir d'un référentiel qualité reconnue. Ce processus de certification aboutit à l'assurance écrite qu'un système répond aux exigences. La certification est organisée par cycle de 3 ans. La première année correspond à l'audit initial durant lequel l'organisme réalise une revue de l'ensemble du système documentaire et un audit complet pour vérifier la conformité du système qualité vis-à-vis de la norme. A l'issue de cette année, le certificat est attribué et valable durant 3ans. Durant ces 3 années, l'unité certifiée sera auditée tous les ans afin de vérifier la pérennité du système de gestion de la qualité mis en en place lors de l'audit initial.

La certification ISO 9001 n'est pas une obligation, l'obtention du certificat apporte seulement une preuve que l'organisme est dans une dynamique d'amélioration continue perpétuer dans le temps(38).

III.2. Gestion des risques

La gestion des risques est une démarche essentielle pour améliorer la qualité et la sécurité des soins dans des établissements(39) concentrant un large panel de risques : les risques spécifiques aux établissements de santé liés aux activités médicales et de soins et activités appelées risques cliniques, et les risques communs à toute organisation.

III.2.1. Contexte et enjeux

L'événement indésirable grave (EIGS) est d'après l'art. R. 1413-67 du décret n° 2016-1606 du 25 novembre 2016 « un évènement inattendu au regard de l'état de santé du patient et dont déficit fonctionnel permanent y compris une anomalie ou une malformation congénitale » (40) . Les trois principales causes d'événements indésirables graves sont les actes invasifs associés aux soins (chirurgie, cathétérisme veineux...), les infections associées aux soins et les médicaments.

L'enquête nationale sur les évènements indésirables liés aux soins (ENEIS) de 2004 et 2009 montrent que 275000 à 395000 évènements indésirables graves surviennent par an à l'hôpital et qu'environ un tiers seraient considérés comme évitables(41). Les EIG liés aux médicaments représentent 32,9% du total des EIG associés aux soins. Parmi ces EIG lié aux médicaments, 51,2% d'entre eux sont considérés comme évitables et 54,5% ont motivé une hospitalisation.

Selon le guichet des erreurs médicamenteuses de l'ANSM, 1 EIG sur deux est une erreur médicamenteuse et 57% des erreurs médicamenteuses déclarées sont des erreurs d'administration.

La HAS définit une erreur médicamenteuse comme « l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient »(42). Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge du patient et peut concerner chaque étape du circuit du médicament.

La gestion des erreurs liées au médicament fait partie des priorités de la HAS. Les EIG et les erreurs médicamenteuses induisent des dommages à la fois pour le patient et pour l'établissement de santé (répercussions économiques, juridiques, médiatiques...). C'est pourquoi la HAS place l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins parmi ses missions principales.

III.2.2. Textes réglementaires abordant la gestion des risques

La réglementation abordant la gestion des risques a beaucoup évolué au cours du temps et des crises sanitaires. La notion de « risque sanitaire » a vu naissance dans les années 1990 à la suite de l'affaire du sang contaminé puis devant l'ampleur et la prolifération des crises sanitaires le cadre législatif et réglementaire de notre système de santé a dû s'adapter.

III.2.2.1. Le contrat de bonne usage (CBU) et le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins (CAQES)

Le contrat de bon usage (CBU) des médicaments et des produits et prestation mentionné dans l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale a pour objectif d'améliorer et de sécuriser leur circuit au sein des établissements de santé(43). Ce contrat est défini par le décret n°2005-1023 du 24 août 2005(44) puis modifié par le décret n°2008-1121 du 31 octobre 2008(45). Il est conclu pour une durée de 3 à 5 ans, entre le directeur général de l'ARS, le médecin-conseil régional du régime général de l'assurance maladie et le représentant légal de l'établissement de santé après avis conforme de la commission médicale d'établissement.

L'établissement par le biais de ce contrat souscrit à des engagements relatifs aux médicaments ou produits sur la forme d'un programme d'actions qui doit porter sur :

- L'informatisation du circuit du médicament,
- Le développement de la prescription et de la dispensation nominative,
- La traçabilité de la prescription à chaque étape du circuit du médicament,
- Le développement d'un système d'assurance de la qualité,
- La centralisation de la préparation et de la reconstitution des traitements anticancéreux si l'établissement est concerné(46).

L'établissement adresse un rapport d'étape annuel ainsi qu'un rapport final à l'ARS.

Le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins (CAQES) a été créé par l'article 81 de la loi n°2015-1702 de Financement de la Sécurité Sociale du 21 décembre 2015(45). A l'instar du CBU, il lie l'ARS à l'organisme local d'Assurance maladie et aux établissements de santé. Il a pour objectifs principaux l'amélioration des pratiques, la régulation de l'offre de soins et l'effizienz des dépenses de l'Assurance Maladie. Ce contrat est applicable à tous les établissements de santé depuis le 1^{er} janvier 2018. Le CAQES(47) s'inscrit dans la démarche globale d'amélioration continue de la qualité, de la pertinence et de l'effizienz des soins. Il est constitué de 2 volets :

- Un volet obligatoire d'une durée indéterminée relatif au bon usage des médicaments, des produits et des prestations. Ce volet regroupe les dispositions des anciens CBU, Contrat pour l'Amélioration de la Qualité et de l'Organisation des Soins (CAQOS) sur les Prescriptions Hospitalières de Médicaments Exécutées en ville- la Liste des Produits et Prestations (PHMEV-LPP) et liste en sus. Ce volet fixe des obligations déclinées en plans d'actions dont les résultats sont basés sur des indicateurs (obligatoires fixés au niveau national ou complémentaires fixés par les instances régionales comme l'ARS, l'OMEDIT ou l'Assurance Maladie) ;
- Un ou plusieurs volets additionnels, ayant pour objectif d'accompagner les professionnels de santé dans la démarche d'amélioration de la pertinence des soins, d'une durée maximale de 5ans.

La réalisation des objectifs du CAQES fait l'objet d'une évaluation annuelle basée notamment sur le rapport annuel d'autoévaluation des établissements de santé. Cette évaluation peut conduire à la notification de sanctions pouvant être financières, proportionnelles à l'ampleur des manquements constatés et à leur impact sur les dépenses de l'assurance maladie.

III.2.2.2. La Loi Hôpital, Patient, Santé et Territoires (Loi HPST)

Cette loi promulguée le 21 juillet 2009, définit une nouvelle organisation du système de santé en ayant pour objectif de mettre en place une offre de soins graduée de qualité, accessible à tous et satisfaisant à l'ensemble des besoins de santé(28). Elle contient 4 titres(48) :

- La modernisation des établissements publics de santé :
Le statut des établissements de santé est modifié avec l'apparition d'un statut unique pour l'ensemble des établissements de santé public sous le terme général « Centre Hospitalier » (CH). En ce qui concerne les établissements de santé privés la loi crée des « Etablissements de santé privée d'intérêt collectif ». Les missions de l'hôpital sont dorénavant regroupées sous le terme de service public hospitalier et vise à offrir une meilleure couverture des soins et de prise en charge des usagers (14 missions obligatoires dont la permanence des soins, la prise en charge des soins palliatifs, la recherche...) ;
- L'amélioration de l'accès aux soins sur l'ensemble du territoire :
Cette loi crée les Agences régionales de santé (ARS) qui organisent l'accès aux soins de premier recours et la prise en charge continue des malades. Ils comprennent la prévention, le dépistage, le diagnostic, la dispensation et l'administration des médicaments, l'orientation dans le système de soins et l'éducation pour la santé ;
- La prévention et la santé publique :
La loi prévoit le développement des comportements favorable pour la santé (pratiquer une activité physique régulière, manger 5 fruits et légumes...), l'extension du signalement des effets indésirables des médicaments par les associations agréées de patient, l'éducation thérapeutique du patient en s'inscrivant dans son parcours de soins et le suivi des malades de l'alcool, des tabacs et des drogues ;
- L'organisation territoriale du système de santé :
Les ARS viennent remplacer d'anciennes instances obsolète (Agence Régionale de l'hospitalisation, DDASS, DRASS...). Elles sont chargées de faire respecter au niveau local les missions nationales car sous la tutelle des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale, des personnes âgées et des personnes handicapées.

III.2.2.3. L'arrêté du 06 avril 2011

L'arrête du 06 avril 2011 en plus de définir le système de management de la qualité définit dans l'article 8 la mise en œuvre d'études des risques encourus par les patients lors de la prise en charge médicamenteuse(29). Ces études doivent porter à minima sur les risques pouvant aboutir à un événement indésirable, à une erreur médicamenteuse ou un dysfonctionnement à chaque de la prise en charge du patient (de la prescription à la surveillance).

Elle doit comprendre les dispositions pour réduire les événements jugés évitables en élaborant des procédures ou des modes opératoires afin de :

- S'assurer de l'identité du patient à chaque étape de sa prise en charge ;
- S'assurer que la prescription est conforme aux standards des sociétés savantes ;
- Garantir que les étapes suivant la prescription sont conformes à celle-ci ;
- S'assurer de la bonne dispensation jusqu'au bon patient dans les unités de soins ainsi que des modalités de conservation ;
- S'assurer que le patient est bien informé de sa prise en charge hormis urgences ou impossibilités ;
- S'assurer de la traçabilité de chaque étape de la prise en charge médicamenteuse.

III.2.2.4. La certification de l'HAS

Depuis 2004 et l'article L.6113-3(49) du code de la santé publique il est spécifié qu'« afin d'assurer l'amélioration continue de la qualité et la sécurité des soins, tous les établissements de santé publics et privés doivent faire l'objet d'une procédure externe d'évaluation dénommée certification ».

La certification des établissements de santé pour la qualité des soins est un dispositif d'évaluation externe obligatoire pour tous les établissements de santé se déroulant tous les 4ans et piloté par la HAS(50). L'objectif principal de cette certification est de porter un regard extérieur sur la qualité et la sécurité des soins sur l'ensemble des actes réalisés dans les établissements de santé publics ou privés. Lors des visites d'établissement, les experts mandatés par la HAS évaluent le niveau de la qualité des soins en s'appuyant sur un référentiel qui établit 15 objectifs principaux déclinés en critères. Le processus de certification a évolué depuis 1999 et sa 1^{ère} version, depuis le 25 novembre la HAS propose la dernière version avec 4 enjeux principaux :

- Le développement de l'engagement des patients
- Le développement de la culture de l'évaluation de la pertinence et du résultat
- Le développement du travail en équipe, moteur d'amélioration des pratiques
- L'adaptation aux évolutions du système de santé.

Le référentiel de certification est basé sur 15 objectifs répartis en trois chapitres (le patient, les équipes de soins, l'établissement) déclinés en objectifs puis en critère.

La gestion des risques est la cible de certains de ces critères :

- Critère 2.4-04 « les équipes mettent en place des actions d'amélioration fondées sur l'analyse collective des événements indésirables associés aux soins ». Classé comme impératif dans le processus de certification
- Critère 3.3-02 « l'établissement soutient une culture de sécurité des soins ». Classé comme standard dans le processus de certification

Pour être éligible à la certification, chaque critère standard et impératif apporte un résultat et le score globale de ces résultats doit être supérieur ou égal à 50%. Cette démarche de certification HAS s'inscrit dans la même logique que la certification ISO9001 en lien avec la démarche d'amélioration continue de la qualité des soins et la satisfaction des patients.

III.2.3. Principes de la gestion des risques

Le risque en santé peut être défini par « la probabilité qu'une personne subisse un préjudice ou des effets nocifs pour sa santé en cas d'exposition à un danger »(51). La notion de risque est caractérisée par la nature et le mode d'exposition au risque ainsi qu'à la gravité du dommage induit par ce risque. Le risque étant lié à l'activité humaine, il ne peut jamais être supprimé, cependant il est possible de le quantifier afin de l'appréhender et le gérer au mieux. Dans ce contexte, une démarche de gestion des risques doit être mise en place pour réduire à un niveau acceptable les risques d'EIG associés aux soins. Elle doit s'intégrer dans la démarche qualité d'un établissement.

La gestion du risque a été introduite dans la législation française avec le décret n°2100-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé(52). Les objectifs principaux de ce décret sont :

- Formation/information afin de développer la culture de sécurité ;
- Expertise méthodologique de l'analyse des événements indésirables ;
- Aide à l'élaboration d'un programme d'actions ;
- Coordination des personnels qui participent à la lutte contre les EIAS.

L'OMS a mis à la disposition des professionnels de santé le « guide pédagogique de l'OMS pour la sécurité des patients », ce guide a pour but la formation des futurs acteurs de la santé en réunissant une série de concepts et de méthodes d'enseignements et d'évaluations pour la sécurité des patients(53). Parmi ces méthodes, le modèle de Reason décrit les éléments du système qui devraient être intégrés à une approche de « pensée systémique ».

Ce modèle repose sur 7 facteurs :

- Facteurs relatifs au patient
- Facteurs relatifs au professionnel de santé
- Facteurs relatifs aux tâches
- Facteurs relatifs à la technologie et aux outils
- Facteurs relatifs à l'équipe
- Facteurs relatifs à l'environnement
- Facteurs relatifs à l'organisation.

Le modèle créé par James Reason (cf. Figure 7) dit modèle du « fromage suisse » pour expliquer comment des défaillances (les « trous du fromage ») qui surviennent aux différents niveaux d'un système (les « tranches du fromage ») peuvent conduire à des EIAS et des erreurs médicales(54). Ce modèle montre qu'une défaillance à un niveau du système ne devrait pas suffire à causer à elle seule un accident et que les événements indésirables sont en général la somme de plusieurs défaillances qui se produisent à différents niveaux sans interception jusqu'à créer une « trajectoire accidentelle ».

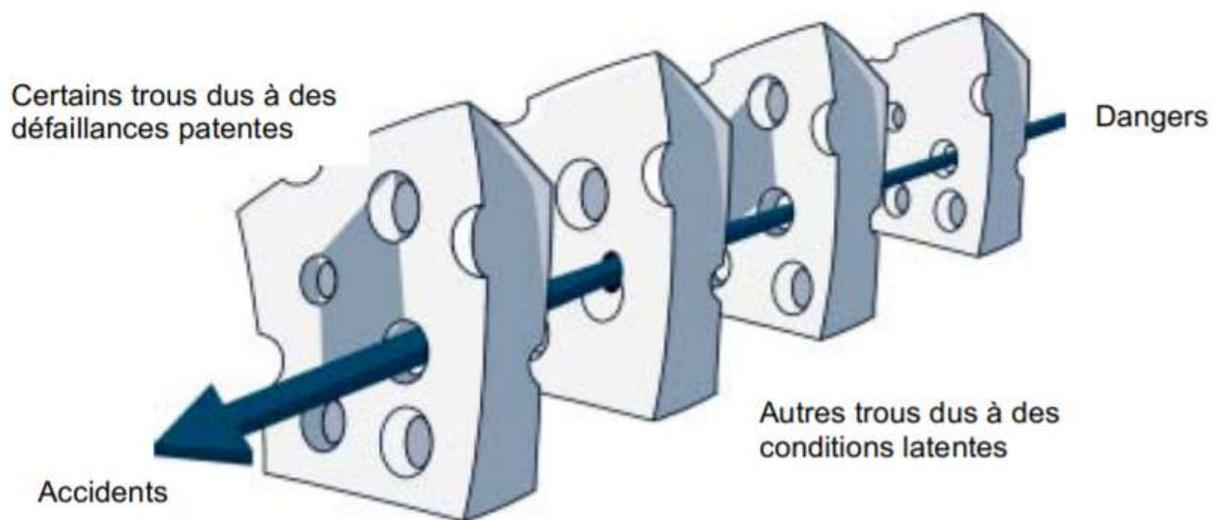


Figure 7 : Modèle de Reason schématisé ou modèle du "fromage suisse"

L'erreur humaine n'est plus la seule origine des événements indésirable mais prend aussi compte de la faiblesse du système. Cependant la gestion des risques lié à « l'humain » inexorable, la gestion des risques doit tendre vers un système permettant à « l'humain » de détecter ses erreurs plutôt que de mettre en place un système cherchant à lui éviter d'en faire.

En 2012, la HAS publie un guide pour la mise en œuvre de la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé pour donner suite aux résultats des enquêtes nationales ENEIS 2004 et 2009 sur les EIAS(55). Ce guide a pour objectif de fournir les principes généraux et les méthodes pour établir un programme de gestion des risques, en assurer la mise en œuvre et le suivi. Dans ce guide, la HAS place la gestion des risques dans une approche globale et tend à prendre en compte l'ensemble des activités et des processus fournis au sein de l'établissement.

La HAS va ainsi identifier 3 types de risques :

- Les risques associés aux soins classés en 3 types : le risque infectieux (infection associée au soin, infection nosocomiale), le risque médicamenteux, le risque lié à la pratique (lié à l'acte de soin en lui-même) ;
- Les risques liés aux activités de soutien (risques liés au système et aux fonctionnements de la structure, informatique, ressources humaines...) ;
- Les risques liés à la vie hospitalière et à l'environnement (pollution sonore, pollution environnementale...).

Ainsi, l'organisation générale de la gestion des risques peut se résumer par l'arbre ci-dessous (cf. Figure 8) :

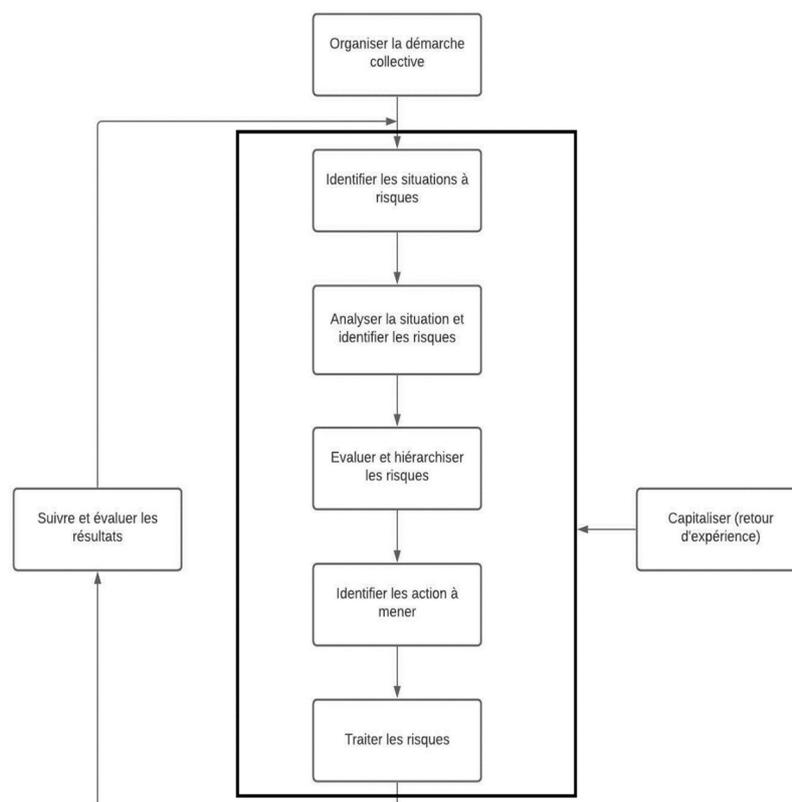


Figure 8 : Le cycle d'amélioration continue de la qualité, organisation générale de la gestion des risques

Selon la HAS, la démarche de gestion du risque s'appuie sur 5 étapes (56) (cf. Figure 9) :

- « Mettre en place une démarche pluri-professionnelle grâce à une organisation réunissant tous les acteurs ». L'efficacité de cette méthode n'est possible que si la démarche de gestion des risques est intégrée au quotidien de la structure
- « Repérer et identifier les risques d'évènements indésirables dans le processus de soins ». Cette étape est réalisée par le groupe pluri-professionnelle dans le but d'identifier les risques d'évènements indésirables de façon a priori (proactive) et a posteriori (réactive)
- « Analyser ces risques ». Déterminer les causes et conséquences, évaluer leur gravité et leur fréquence dans le but de hiérarchiser afin de prioriser.
- « Traiter les risques jugés non acceptables ». Les risques jugés inacceptables sont traités en priorités dans le but de réduire la probabilité de survenue et réduire la gravité des évènements indésirables.
- « Assurer le suivi et l'évaluation de la démarche » en mettant en place un retour d'expérience lors de réunion pluri-professionnelle.

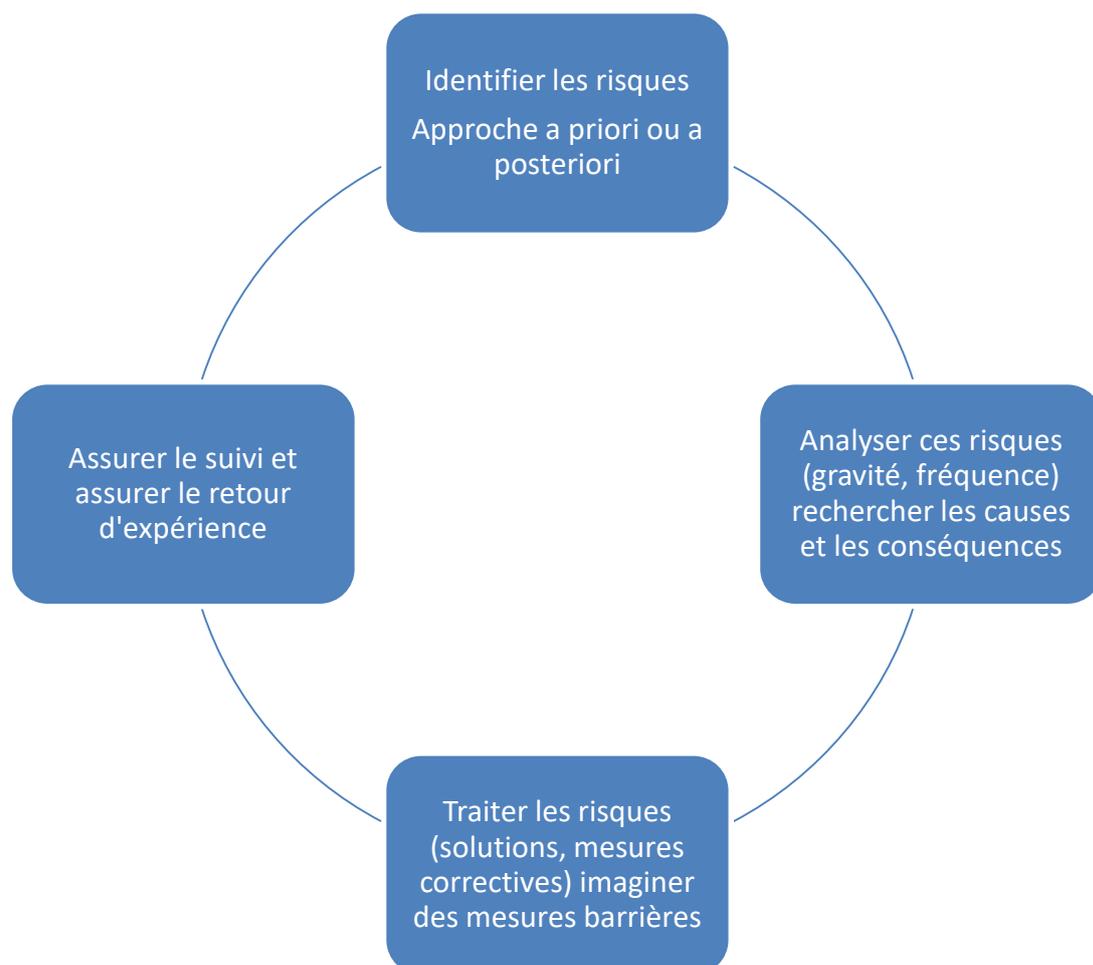


Figure 9 : Organiser une démarche pluri-professionnelle de gestion des risques

Afin d'organiser cette démarche de gestion des risques, la HAS va isoler 3 axes méthodologiques (cf. Figure 10) d'aide à la mise en place d'une démarche qualité et de sécurité des soins :

- Une démarche a posteriori
- Une approche des organisations et des pratiques par les processus en plusieurs étapes, traitant de 3 niveaux (la responsabilité de la direction, les prestations médicales et médico-techniques et les fonctions de soutien associées)
- Une démarche a priori



Figure 10 : Les 3 axes méthodologique d'aide à la mise en place d'une démarche qualité (Source HAS)

III.2.4. La gestion des risques a posteriori

La gestion des risques a posteriori ou réactive permet, en présence d'évènements indésirables survenus ou qui auraient pu survenir, de s'interroger sur les circonstances. Elle consiste à analyser des non-conformités ou des évènements indésirables après leurs survenues(57). Les prérequis à cette analyse sont les déclarations des évènements indésirables, tracée sur un support prédéfini laissé au choix de chaque établissement ou organisation. La pérennité de ce système d'analyse repose sur une approche non pénalisante indispensable pour promouvoir les déclarations.

Les principales étapes de ce système de gestion des risques sont :

- Une Réunion pluri professionnelle avec les partis concernés
- La reconstituer de la chronologie des faits
- L'identification des écarts par rapport à la norme définie
- L'identification des causes de ces écarts

Il existe différentes méthodes d'analyse rétrospective pour les professionnels de santé :

- La méthode ALARM (Association of Litigation And Risk Management) permet de rechercher les causes des défaillances à l'aide d'une grille préétablie. Elle est utilisée en première intention en cas d'EIG ou d'évènement porteur de risque d'après les recommandations de l'HAS. Cette méthode est inspirée du modèle de Reason dont l'idée générale est qu'un système complexe met en jeu beaucoup d'acteurs et de ressources, chacun d'eux ayant des faiblesses mais aussi des forces et qu'un dysfonctionnement résulte de l'échec de plusieurs facteurs simultanément. Chaque évènement est analysé selon 7 critères : facteur lié au patient, à la tâche à accomplir, à l'équipe, à l'environnement, à l'organisation et au management, au contexte institutionnel (58).
- La méthode ORION fondée sur l'expérience de l'aéronautique, domaine précurseur de la gestion des risques, plus simple à appréhender mais moins rigoureuse que la méthode ALARM. Cette méthode est divisée en six étapes : collecter les données, reconstituer la chronologie de l'évènement, identifier les écarts, identifier les facteurs contributifs et les facteurs influents, proposer des actions à mettre en œuvre et rédiger le rapport d'analyse(59).
- Le diagramme d'ISHIKAWA ou diagramme de cause à effet pour laquelle les causes sont recherchées selon la règle des 5M : Machine, Matière, Milieu, Méthodes, Main d'œuvre. La mise en forme de ce diagramme doit permettre de sortir toutes les causes d'un problème donné(60).

A la suite de ces analyses, une restitution doit être faite aux équipes concernées. La réunion se divise en plusieurs temps : une présentation de l'analyse, l'identification des causes, le choix des mesures à appliquer ainsi que le plan d'action et de suivi à mettre en place.

Ces restitutions peuvent être faites lors de différentes réunions (cf. Tableau 3) :

Tableau 3. Différentes réunions de restitutions, points communs et différences

	RMM	CREX	REMEDI
Champs concernés	Analyse d'un évènement indésirable lié aux soins	Toutes les activités de soins dont la prise en charge médicamenteuse	Prise en charge médicamenteuse et dispositifs médicaux associés
Modalités d'analyse	Séance de travail pluri professionnel concerné	Revue de l'ensemble des évènements indésirables pour une période donnée et sur un secteur d'activité donné Possibilité de mettre en place un groupe de travail pilote Traitement possible par thématique de risque	
Méthodes d'analyse utilisées	Analyse en plusieurs temps : 1) Relevé chronologique des faits effectué 2) Recherche des causes et facteurs contributifs		A partir du classeur REMEDI de la SFPC(61)

Dans le cadre de l'amélioration continue de la qualité, il est nécessaire de mettre en place une planification régulière de ces restitutions afin d'en assurer la pérennité et de suivre les actions d'améliorations décidées lors des réunions précédentes.

III.2.5. La gestion des risques a priori

La gestion des risques a priori consiste à appréhender les risques avant leur survenue(62). Il existe plusieurs méthodes de gestion des risques dites qualitatives, quantitatives, basées sur l'évaluation de la probabilité d'un évènement redouté ou sur l'évaluation du paramètre gravité.

On peut retrouver parmi les méthodes a priori :

- L'analyse de processus : méthode de première intention de l'HAS, elle permet une analyse systématique d'une pratique existante génératrice de dysfonctionnement réels ou potentiel, porteuse d'enjeux, non stabilisée ou lors de la mise en place d'une nouvelle pratique.

Sa mise en œuvre se déroule en 4 temps :

- Temps 1 : description du processus actuel selon ses étapes (question : Quoi/Qui/Avec quoi)
 - Temps 2 : vérification de la pertinence et identification des situations à risques ou dysfonctionnements associés
 - Temps 3 : recherche des causes
 - Temps 4 : identification et évaluation des barrières de sécurité existantes et/ou à mettre en place
- L'Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets (AMDE) : cette méthode consiste à établir une cartographie des risques(63) (64). Cette méthode se divise en 3 temps :
 - Temps 1 : description du processus selon ses étapes (Quoi, Qui, Avec quoi)
 - Temps 2 : Identification et analyse des défaillances potentielles (Mode de défaillance, Effets/conséquences, Causes possibles des défaillances)
 - Temps 3 : Identification des barrières de sécurité

Cette analyse peut être complétée par l'AMDEC, une version de l'AMDE à laquelle a été rajouté la notion de criticité(65). Cette étape de criticité s'insère entre le temps 2 et 3 sur la base d'échelles simples de gravité potentielle puis en termes de vraisemblance d'apparition. Étant donné sa complexité de mise en place la HAS place cette méthode en 2nd intention

- L'Analyse Préliminaire des Risques (APR) est une méthode analytique permettant la cartographie des risques initiaux et les actions de réduction de risques(66). L'APR permet une analyse par processus. Ces processus correspondent à un ensemble d'étape décrivant une activité. Cette méthode d'analyse permet de mettre en évidence les dangers susceptibles d'être rencontrés de façon rapide. Cette méthode est plutôt indiquée pour caractériser le risque dans un processus de conception où le risque de la future activité doit être analysé.

La SFPC recommande l'utilisation des méthodes AMDEC et APR pour la gestion des risques a priori du circuit du médicament(67).

III.3. L'assurance qualité transposée aux essais cliniques

Malgré un encadrement important par le promoteur, les essais cliniques par leur complexité nécessitent une surveillance particulière. La médiatisation de certains drames a contribué à augmenter la défiance de la population vis-à-vis des essais cliniques et a donc placé le management de la qualité et la gestion des risques au centre de la prise en charge des patients(68)(69).

La complexité des essais cliniques, les différences entre-protocole et l'existence d'un circuit particulier font des essais cliniques une organisation à risque. C'est pour cela que l'arrêté du 06 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé fait rentrer les médicaments expérimentaux dans la catégorie des médicaments à risque. Ces médicaments par définition requièrent une sécurisation du circuit du médicament du stockage à l'administration. Le pharmacien responsable des essais cliniques a donc pour rôle de mettre en place un système qualité pour la gestion de l'unité en accord avec celui de la PUI et de l'établissement. La mise en place de ce système doit être faite conformément à la politique générale de l'établissement et aux référentiels opposables relatifs (BPP, BPPH). Ils visent à fournir des prestations conformes aux exigences en vigueur, notamment les BPC.

III.3.1. Outils et recommandations

Afin d'harmoniser la gestion des risques, les sociétés savantes dans les essais cliniques ont fourni différents outils et recommandations pour le pharmacien responsable. Ces outils font office de complément au cadre réglementaire et aux BPC qui ne fixent pas les modalités pratiques qui permettent d'assurer le bon fonctionnement de l'organisation.

En 1997 puis révisé en 2010 la SFPC a publié un Référentiel de Pharmacie Hospitalière basé sur le modèle du manuel de certification des établissements de santé de la HAS. Ce référentiel regroupe les directives et recommandations relatives aux différents domaines de la PUI et met en avant 3 critères pour la gestion des essais cliniques (la confidentialité, l'organisation de l'activité et la maîtrise du circuit du médicament expérimental). En 1998, la SFPC publiera un Manuel d'auto-évaluation de Pharmacie Hospitalière. Ce manuel est une grille d'auto-évaluation permettant de mesurer les actes de pharmacies hospitalière dont le secteur des essais cliniques (sur 66 critères).

Les sociétés savantes internationales ont aussi publié des outils permettant d'accompagner le pharmacien responsable des essais cliniques dans la mise en application des BPC :

- L'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) a publié "l'ASHP guidelines on clinical drug research" et "l'ASHP guidelines for the management of investigational drug products"(70) (71)
- La Société Canadienne des pharmaciens d'hôpitaux a publié les Lignes directrices sur la conduite des activités de recherche en pharmacie et Essais cliniques : lignes directrices pour les pharmacies des établissements de santé.
- La Commission des Pharmaciens de CHU (CPCHU) en partenariat avec la SFPC a publié le guide professionnel « Activité pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicament et de dispositifs médicaux réalisés au sein d'un établissement de

santé »(72). Ce guide traite de 3 sujets : la réglementation des essais cliniques, le rôle du pharmacien dans les essais cliniques et la relation et collaboration internes et externes.

L'utilisation de ces recommandations favorise l'amélioration continue de la qualité et permet de synthétiser ce qui est attendu d'un pharmacien responsable des essais cliniques.

Ces outils soulignent l'importance des Procédures Opératoires Standardisées (SOP) qui sont des « instructions détaillées et écrites visant à assurer l'accomplissement uniforme d'une fonction particulière »(73). Les SOP sont des outils de référence guidant les personnes travaillant dans la recherche clinique à chaque étape du circuit.

III.3.2. Le système documentaire et informatisation

La mise en place d'un système d'assurance de la qualité dans les essais cliniques implique l'élaboration d'un système documentaire à 2 niveaux :

- Des documents généraux sous la forme de Procédures Opératoires Standardisées (POS) décrivant chaque processus de l'activité pharmaceutique de gestion des médicaments expérimentaux (organisation interne, réception, stockage, dispensation, préparation...)
- Des documents spécifiquement élaborés pour chaque essai clinique ou documents opérationnels. Ces documents permettent de décrire pour chaque étude les modalités spécifiques de gestion sous la forme de check-list/mode opératoire/fiche de synthèse...

Il est recommandé de rédiger un mode opératoire spécifique à chaque essai clinique reprenant le circuit pharmaceutique propre à l'étude. Tout au long de l'essai clinique, le pharmacien doit mettre à jour le dossier de l'essai avec les nouvelles recommandations des promoteurs ou l'évolution de la réglementation. Le pharmacien responsable veille aussi à tracer chaque opération pharmaceutique dans le dossier de l'étude et à conserver l'ensemble des documents de traçabilité (réception, dispensation, destruction, suivi des température...) et de les fournir au promoteur à chaque monitoring jusqu'à la visite de clôture.

Dans cette démarche de qualité de plus en plus d'éditeurs de logiciel se penchent sur l'informatisation des essais clinique (Pharmessai, ELIP's Pharma, Clintrial, Gfi-eTrialManager...). L'informatisation peut présenter des avantages :

- Permet la sécurisation du circuit du médicament en regroupant en une base unique les différentes étapes du circuit ;
- Permet le suivi statistique des indicateurs en réalisant des extractions à travers cet outil
- Permet une traçabilité complète des étapes de la réception à la dispensation et un contrôle facilité pour le promoteur lors des monitorings.

III.3.3. La gestion des risques

La gestion des risques dans les essais cliniques est un domaine très peu discuté et la prise en charge médicamenteuse globale dans les essais cliniques ne fait pas nécessairement l'objet d'une analyse des risques approfondies dans tous les établissements. Mais à la vue des risques spécifiques liés aux médicaments expérimentaux, une gestion des risques adaptée doit être mise en place.

Les méthodes de gestion des risques décrites précédemment sont applicables à la recherche clinique.

IV. Les essais cliniques à l'IUCT-Oncopole

L'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse est une structure qui regroupe les activités d'oncologie du CHU de Toulouse, réparties sur 3 sites distincts l'IUCT-Oncopole, l'IUCT-Purpan et l'IUCT Rangueil-Larrey ainsi que l'Institut Claudius Regaud (Centre de Lutte Contre le Cancer – CLCC) et le Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (CRCT).

IV.1. L'IUCT-Oncopole en chiffres

La structure IUCT-Oncopole est une structure unique en France mutualisant les activités d'un CHU et d'un CLCC autour de 3 missions communes le soin, la recherche et l'enseignement. En 2019(74), l'IUCT-Oncopole a suivi 35423 patients (+2,98% par rapport à l'année 2018) pour une file active d'hospitalisation de 10555 patients. L'Institut compte 450 essais cliniques actifs, parmi ces 450 essais au moins un tiers concernaient des ME d'immunothérapie. En 2019, 1928 patients sont pris en charge dans un essai clinique dont 1651 patients de l'IUCT-Oncopole et dans 56,21% des cas dans des essais de phases précoces.

En 2019, la pharmacie comptait 117000 préparations de chimiothérapie « standards » et 13000 préparations de ME ce qui représentait un total de 48000 prescriptions de chimiothérapies pour l'ensemble des sites de l'IUCT-Oncopole.

IV.2. L'activité des essais cliniques à l'IUCT-Oncopole

L'équipe des essais cliniques est composée d'un pharmacien hospitalier responsable, de deux pharmaciens hospitaliers et d'un pharmacien assistant ainsi que de 9 préparateurs en pharmacie hospitalière. Depuis la mise en place d'une équipe dédiée, l'activité des essais des cliniques a fortement progressé. (cf. Figure 11)

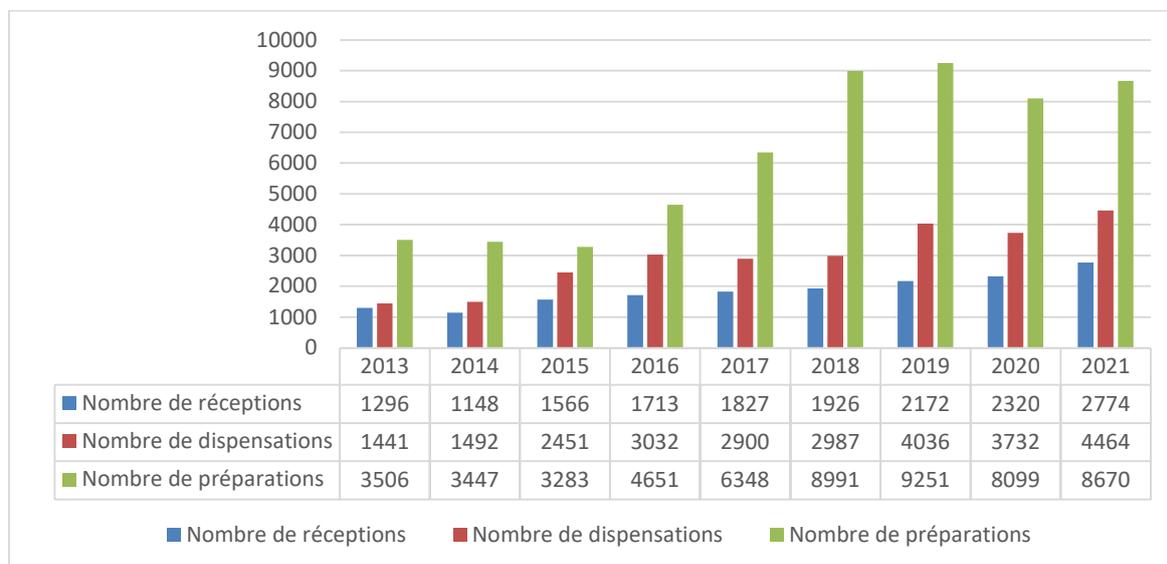


Figure 11: Suivi de l'activités de promotion externe dans l'unité des essais cliniques

D'après le bilan extrapolé de 2021, l'activité de promotion externe serait en augmentation de +12% par rapport à l'année 2020.

IV.3. La gestion des risques, le système de management de la qualité et l'implication dans la démarche ISO 9001

Depuis 2014, l'UEC est impliquée dans la démarche ISO 9001 afin de montrer sa volonté de s'inscrire dans une démarche de management de la qualité. Le bénéfice principal attendu de cette démarche est l'amélioration de l'organisation de l'unité basée sur un système de management de la qualité efficient, à jour avec des procédures, des modes opératoires et des fiches techniques appliqués pour chaque étape du circuit du médicament.

Cette démarche est menée en lien par les pharmaciens de l'UEC et l'ingénieur qualité de la pharmacie, elle implique l'ensemble du personnel de l'unité. Afin de garantir cette démarche qualité et d'assurer le renouvellement de la certification tous les 3 ans. Des audits internes sont réalisés annuellement. Une analyse des non-conformités périodique par un groupe de travail constitué d'un cadre de santé, d'un ingénieur qualité et du pharmacien responsable de l'activité, permet de réaliser une veille sur les risques au sein des activités de l'UEC.

IV.4. Le processus général des essais cliniques (cf. Annexe 1)

Le processus est découpé selon les grandes étapes du circuit du ME :

- La prescription

L'étape de prescription est une étape uniquement médicale. Cette étape fait suite aux étapes préliminaires des essais cliniques d'inclusion et de randomisation des patients (pour les essais comparatifs). Ces étapes permettent de vérifier que le patient répond aux critères d'inclusion fournis par le promoteur et qu'il n'existe pas de contre-indication à la participation à l'essai. Lors de la consultation d'inclusion, l'investigateur recueille le consentement éclairé du patient afin de permettre l'inclusion du patient.

La prescription est ensuite réalisée par les médecins sur le logiciel Chimio® ou sur une ordonnance protocolaire fournie par le promoteur. En effet, il est nécessaire d'assister à toutes les mises en place d'essais cliniques afin de récupérer la fiche technique et le manuel pharmacie fournie par le promoteur afin de créer sur le logiciel Chimio® la ou les DCI utilisées, le ou les ME et le ou les protocoles associés. Actuellement 98% des prescriptions d'essais cliniques sont informatisées. L'ensemble des protocoles a été préalablement paramétré dans le logiciel Chimio® avec une étape de double-contrôle par l'investigateur principal, l'ARC investigateur et un autre pharmacien de l'UEC. Cette création nécessite surveillance supplémentaire en cas d'essai en double insu pour le maintien de l'aveugle le cas échéant.

La participation aux mises en place permettra aussi de récupérer les informations nécessaires à la création de la fiche technique de l'essai.

Afin de permettre un roulement et de diminuer les temps d'attente dans les services de soins, il a été instauré les prescriptions dites « anticipée » pour lesquels les médecins présents en HDJ ou dans les HC valident la prescription par un « OK chimio » à J-1. Cette anticipation est possible grâce aux IDE de programmation et de coordination qui contactent les patients et organisent la venue des patients. Le « OK chimio » permet d'avoir sur le fil des prescriptions du logiciel une prescription à l'état « Demandé ».

- Randomisation et attribution des traitements

La randomisation est l'étape préliminaire à la prise en charge du patient pour laquelle le promoteur attribue un bras de traitement par tirage au sort. Cette étape est réalisée le plus tard possible après vérification des critères de sélection et signature du consentement. L'attribution de ce bras de traitement conditionnera la molécule administrée et donc l'attribution du traitement des cycles suivant.

L'attribution n'est pas systématique, elle n'est réalisée que si le protocole le prévoit. Cette étape est réalisée par l'intermédiaire de plateformes soit téléphonique (IVRS) soit web (IWRS). Cette étape peut être réalisée soit par le bureau des essais cliniques (TEC ou ARC) ou par la pharmacie. L'utilisation des systèmes d'attribution permet de gérer les stocks et leur suivi renforcé mais aussi le maintien du double aveugle.

- L'analyse pharmaceutique/la validation des prescriptions/édition des plans de fabrication

L'analyse pharmaceutique peut être réalisée par les pharmaciens en poste de routine ou les internes en pharmacie de l'unité par délégation. L'analyse pharmaceutique est une étape de contrôle de points critiques sur la prescription, la première étape est d'éditer la prescription à partir du logiciel Chimio® et de renseigner le numéro de randomisation fournit par le promoteur lors de l'initiation. La personne en charge de l'analyse pharmaceutique contrôle :

- Le poids/taille du patient
- La clinique fournit dans le DPI (Trackcare®, Orbis®, ICCA®)
- La biologie (SRI®)
- Le numéro du cycle
- La saisie de l'IVRS ou IWRS le cas échéant
- Le service de soins où est hospitalisé le patient

Toute initiation (C1J1 sur le logiciel Chimio®) est validée par un pharmacien sénior. Après contrôle de ces critères, la validation pharmaceutique est réalisée sur le logiciel Chimio® et la fiche de fabrication peut être éditée (cf. Annexe 2). La prescription passe de l'état

« Demandé » à « En cours de fabrication » sur le logiciel Chimio®. La personne en charge de l'édition doit contrôler sa conformité par l'intermédiaire de différents points :

- La conformité des étiquettes (identité du patient, débit de perfusion, dose préparée, date de péremption...)
- Le numéro de lot des flacons à préparer
- La conformité du dispositif d'administration et son numéro de lot
- La date de fabrication
- Le volume final de la préparation, sa concentration et la dose préparée. La fixation du volume si le protocole le demande
- La mise en place du contrôle vidéo par Drugcam® le cas échéant
- La rédaction d'un commentaire en cas d'attribution avec les numéros de flacons attribués. La rédaction d'un commentaire de préparation en cas d'étape ou de matériel particulier.

Pour certains essais cliniques, il peut être nécessaire de réaliser une fiche de fabrication et/ou une fiche de débit via Excel®. Pour les études en double aveugle, les plans de fabrication sont édités de la même façon mais sont identifiés « placebo ». Ceci permet l'édition d'étiquette identique au bras de traitement actif et ainsi de maintenir l'insu dans les services de soins.

La validation des traitements ne nécessitant pas d'étape de préparation ne nécessitent pas l'édition du plan de fabrication. La prescription est directement donnée au préparateur en charge de la préparation des plateaux.

La validation des traitements par voie orale administrées en ambulatoire est accompagnée d'une étape de conciliation médicamenteuse réalisée par les externes en pharmacie de l'UEC. La conciliation consiste à faire le point avec le patient sur son traitement habituel, à contacter la pharmacie d'officine habituel du patient afin de récupérer les ordonnances de traitement habituel et à collecter les traitements habituels décrits dans le Dossier Patient Informatisé (DPI). Ce travail permet également de réaliser une analyse des éventuelles interactions médicamenteuses entre le ME et les traitements habituels du patient lors de l'initiation.

- Préparation des plateaux

Une fois cette étape de validation réalisée, la personne en charge de la préparation des plateaux contrôle la conformité des documents fournis après l'étape de validation en vérifiant les mêmes points que l'étape précédente. Les points contrôlés sont tracés sur une check-list (cf. Annexe 3) et à cette étape la personne qui prépare le plateaux saisie la sortie des traitements sur le système de gestion des stocks et établis un certificat de destruction pour les flacons attribués.

- La préparation

Les préparations de ME destinées à la voie parentérale s'effectue en ZAC de classe C(75). Les produits à préparer sont entrés en salle de fabrication par l'intermédiaire d'un passe-plat d'entrée.

Avant l'étape de préparation, le préparateur en zone de fabrication contrôle le plateau qui a été préparé à l'extérieur (matériel fourni, dispositif d'administration, flacons fournis, +/- document associé...).

La salle de préparation des essais cliniques possède une hotte à flux laminaire et un isolateur avec 2 postes de fabrications de classe A permettant la préparation en conditions aseptiques. Ces postes sont équipés d'un système Drugcam® permettant de découper la préparation en étape avec un contrôle vidéo à chaque étape (étiquette, flacons utilisés, volumes prélevé, volume injecté...). Une fois la préparation terminée celle-ci est sortie vers le poste de dispensation via un passe-plat de sortie.

- Contrôle et libération

Après la préparation, la vidéo Drugcam® est contrôlée par un pharmacien et le rapport est édité. Les documents sont archivés dans le dossier patient de l'étude pour les monitorings. Une fois le contrôle vidéo validé, le ME passe à l'état « Préparé » sur le logiciel Chimio® et est disponible pour dispensation. Les ME non réalisée sur Drugcam® sont double contrôlés et il en est de même pour les traitements PO.

- La dispensation

La dispensation peut se dérouler ensuite selon 3 cas de figures :

- La dispensation dans le cadre d'une rétrocession :

Le patient se présente avec son ordonnance protocolaire à la pharmacie. Le traitement sera dispensé jusqu'à la prochaine venue du patient et l'administration de son traitement se fera au domicile après une consultation pharmaceutique. Certaines rétrocessions peuvent être faite dans les services de soins et l'information au patient sera faite par les médecins, IRC, IDE ou ARC.

- La dispensation avec préparation magistrale de la dose à administrer

Après validation, l'équipe pharmaceutique édite un plan de fabrication. Ce plan contient les informations essentielles pour réaliser la préparation magistrale (étiquette nominative, molécule à administrer, dose...) pour le PPH.

Le médicament expérimental est ensuite préparé dans la zone à atmosphère contrôlée des essais cliniques (pour les médicaments fournis) ou de l'UPCO (pour les

médicaments des bras comparateurs non fournis) sous couvert d'un contrôle vidéo avec l'outil DrugCam®.

La préparation magistrale sera livrée aux services de soins par l'intermédiaire de coursiers internes aux services de soins pour être ensuite administrée au patient par une IDE ou une IRC qui organiseront le suivi thérapeutique le cas échéant.

- La dispensation sans préparation magistrale :
Certains médicaments expérimentaux sont prêts à l'emploi et ne nécessitent donc pas de préparation. Après validation pharmaceutique, ils sont livrés par le même circuit que les médicaments nécessitant une préparation et administrés par les IDE et IRC des services de soins. Cette dispensation peut être également faite directement au niveau de la rétrocession pour les patients en ambulatoire.

IV.5. Organisation de l'UEC (cf. Figure 12)

L'UEC est divisée en zones distinctes afin que le circuit se fasse selon un principe de marche en avant.

L'unité est organisée avec :

- Une zone de validation pharmaceutique où sont postés les internes de l'UEC avec le pharmacien de routine.
- Une zone de réception où le préparateur en poste se charge de la réception, du déballage, de la mise en quarantaine et de l'enregistrement des ME reçus.
- Une zone de préparation des plateaux par un préparateur. Les ME sont stockés dans une chambre froide pour les traitements à conserver entre 2-8°C et dans 3 gyrostockeurs pour les traitements à conserver à température ambiante.
- Une ZAC permettant la mise en forme des traitements en conditions aseptiques.
- Une zone de libération et de dispensation divisée en deux parties, une partie pour les médicaments injectables et une partie pour les traitements par voie orale.

L'UEC possède une zone de stockage des retours distincte et une zone d'accueil des ARC promoteurs pour les visites de monitoring.

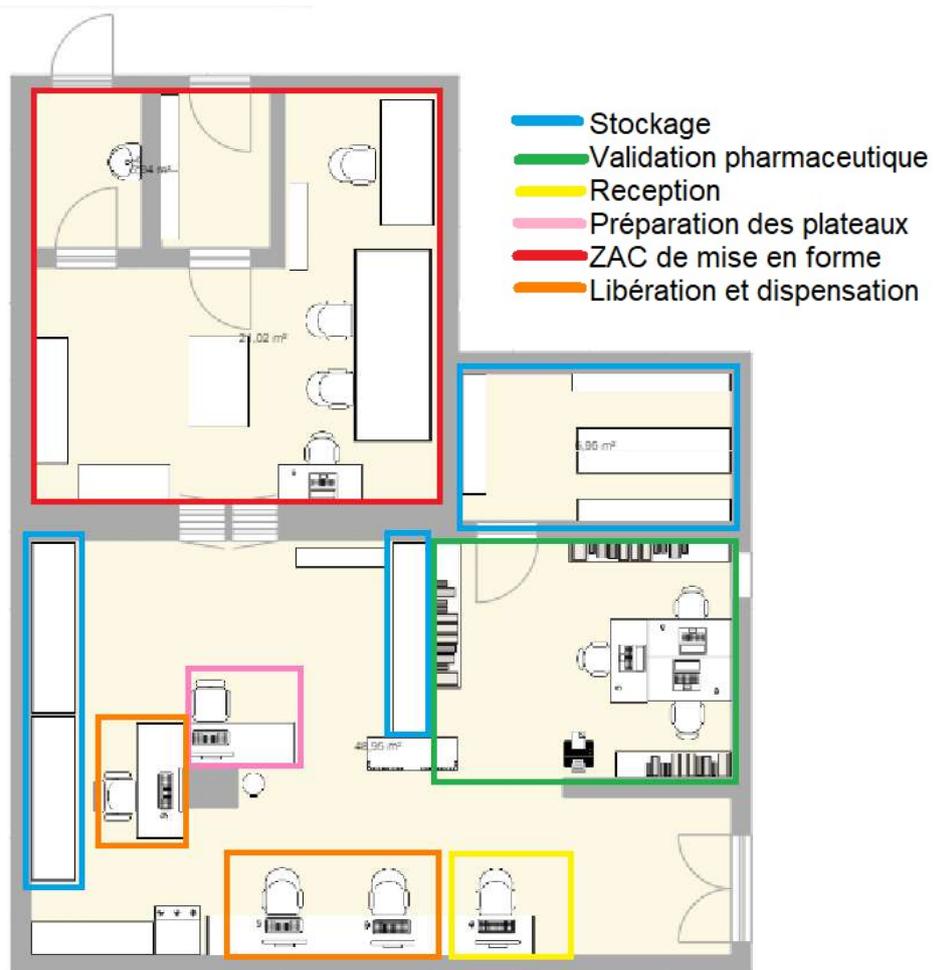


Figure 12 : Plan général de l'UEC à l'IUCT-Oncopole

IV.6. Base de données Access® des non-conformités

Le système de gestion des risques de la PUI de l'IUCT-Oncopole repose sur un système de déclaration des non-conformités, des interventions pharmaceutiques et des questions services réalisé par le biais d'une base commune aux différents services de la PUI (l'unités des essais cliniques UEC, l'unité de pharmacie clinique oncologique UPCO et l'unité de produits pharmaceutiques hors radiopharmaceutiques et cytotoxiques UPPHRC).

La déclaration des non-conformités se réalise par l'intermédiaire de cette base Access® (cf. Figure 13 ; Figure 14). La personne déclarante doit saisir lors de sa déclaration plusieurs champs obligatoires pour l'analyse a posteriori des non-conformités.

Les champs obligatoires sont :

- Le numéro de la non-conformités (s'incrémente automatiquement à chaque nouvelle saisie)
- La date de la déclaration
- Les UA à l'origine de la non-conformité, le service déclarant et si la déclaration est liée à un essai clinique
- Le processus impacté, le type de non-conformité observée et la solution apportée (le déclarant choisit parmi un menu déroulant ces deux critères, il n'y a pas de saisi directe)

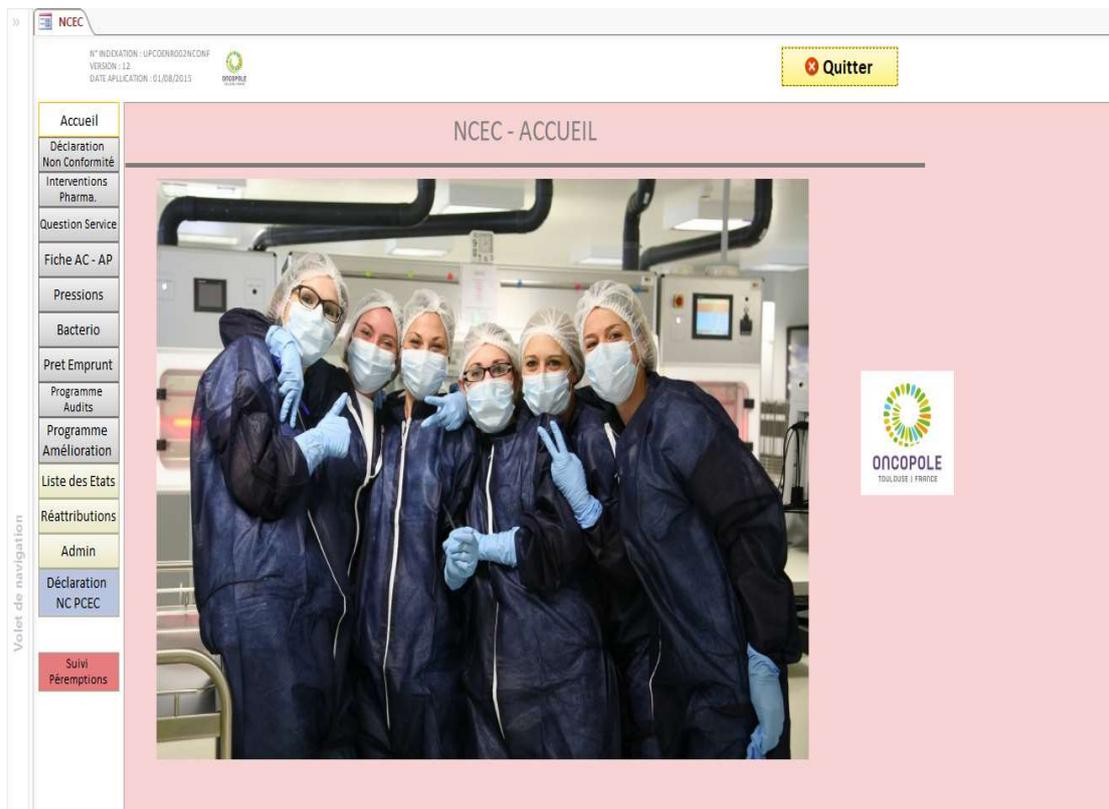


Figure 13: Base Access® de gestion des risques à la PUI de l'IUCT-Oncopole

D'autres champs ne sont pas obligatoires mais permettent de guider l'analyse. Parmi ces champs optionnels, on peut retrouver l'IPP du patient, une description de la non-conformité et en cas de retour le produit retourné et à quelle dose.

NCEC-Frontal : Base de données- C:\Users\iuc-pharm.pph1\Desktop\NCEC-Frontal.accdb (format de fichier Access 2007 - 2016) - Access

N° INDEXATION : UPCOENR002NCONF
 VERSION : 12
 DATE APPLICATION : 01/08/2015

N° Indexation:
 UPCOENR002NCONF
 Version 12 Date application: 01/08/2015

✖ Quitter

Accueil
 Déclaration Non Conformité
 Interventions Pharma.
 Question Service
 Fiche AC - AP
 Pressions
 Bacterio
 Pret Emprunt
 Programme Audits
 Programme Amélioration
 Liste des Etats
 Réattributions
 Admin
 Déclaration NC PCEC
 Suivi Péréptions

Déclaration NON CONFORMITES

N° Date

UA à l'origine de la NC Service Déclarant Fréquence

NC liée à un EC Mise en place action corrective Gravité

Processus Impacté Déteçtabilité

Criticité calculée Distri-Rétro-AA Criticité calculée UPCO-UEC

Type de Non Conformité obs TypeNCSynthe

Description NC si besoin

Cause

Solution apportée

Produit retourné	Dose	Coût (mg)	Coût	N° ordonnancier
<input type="text"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text"/>	<input type="text" value="0,00 €"/>	<input type="text"/>
Prép.mise à réattribuer <input type="text"/>	Date limite <input type="text"/>	Date dépassée <input type="text"/>	Date de réattrib. <input type="text"/>	Nouv. n. d'ordo. <input type="text"/>

Emargement Total

FREQUENCES	
1	1/mois
2	2/mois
3	3/mois
4	4/mois
5	> 4/mois

GRAVITE	
1	Sans gravité Retard simple
2	Gravité Mineure Incident avec préjudice temp (retard avec désorganisation en charge)
3	Gravité majeure Incident avec impact (report oubli de cure, surdosage, effet indésirables, mauvais traitem)
4	Tragique Conséquences très graves (cas seul patient)(invalidité, séquel décès)
5	Catastrophique Idem tragique mais survenue fois ou sur un grand nombre

Déteçtabilité	
1	Très facilement déteçtable
2	Facilement déteçtable
3	Peu déteçtable
4	Difficilement déteçtable, doit se faire avec technique spécifique
5	Indéteçtable

Figure 14: Formulaire de déclaration des non-conformités

A postériori, une analyse des non-conformités est réalisée pour coter la déclaration en fonction de :

- Sa fréquence : de 1 pour 1/mois à 5 pour plus de 4/mois
- Sa gravité : de 1 pour non-conformité sans gravité engendrant un retard simple à 5 pour catastrophique pour toute non-conformité tragique survenue plus d'une fois ou sur un grand nombre de patient
- Sa déteçtabilité : de 1 pour très facilement déteçtable à 5 pour un événement indéteçtable

L'analyse des non-conformités est réalisée de façon périodique lors de réunion entre les cadres de santé des services de soins, les pharmaciens de l'UEC et l'ingénieur qualité de la pharmacie. A l'issue de ces réunions un compte rendu sera édité avec les axes d'améliorations et les actions à mettre en place.

V. Rappel du contexte

Comme nous avons pu le constater, le circuit des médicaments expérimentaux présente des risques spécifiques et des erreurs médicamenteuses peuvent survenir dans les essais cliniques et engendrer des dommages pour le patient. Afin d'appréhender au mieux la prise en charge du patient et d'éviter les erreurs médicamenteuses, les risques associés à ce circuit doivent être maîtrisés.

L'objectif principal de cette étude est la cartographie des erreurs médicamenteuse entre 2015 et 2021 et dans un second temps cibler les erreurs générées lors de l'étape d'édition des fiches de fabrication.

Avant de démarrer notre étude, il a été nécessaire de se poser des questions :

- A quel niveau sont perçue les erreurs médicamenteuses ? A quelle fréquence ont-elles des effets sur le patient ?
- Quel processus est le plus impacté ?
- Quel est le type d'erreur le plus fréquent ? Quelles en sont les causes ?

Notre projet se base sur une méthode d'analyse a posteriori des déclarations de non-conformités sur une période de janvier 2015 à juillet 2021 et plus spécifiquement sur les déclarations des erreurs retrouvées sur les plans de fabrication édités au sein de l'UEC sur une période donnée.

VI. Matériel et méthodes

VI.1. Extraction des non-conformités

L'ensemble des non-conformités a été extrait à partir de la base Access® de non-conformité et des requêtes ont été appliquées pour extraire les non-conformités imputables aux unités fonctionnelles et celles internes à l'UEC. Ces requêtes ont permis de recueillir 2 fichiers de données.

Le premier fichier comprend les déclarations faites par une UA à l'origine de la non-conformité autre que les UA de la pharmacie (cf. Annexe 4). Cette extraction correspond donc aux erreurs médicamenteuses ayant eu lieu dans les services de soins ou d'événements susceptibles d'engendrer une erreur médicamenteuse. Ce fichier indique :

- La date de la non-conformité par mois
- L'UA à l'origine de la non-conformité
- Le type de non-conformité
- La description de la non-conformité

Le second fichier extrait comprend les déclarations internes faites par l'unité des essais cliniques (UEC) sur des processus particuliers à la pharmacie (cf. Annexe 5). Il détaille :

- La date de la non-conformité par mois
- Le service déclarant la non-conformité
- Le type de non-conformité observée
- La description de la non-conformité
- La solution apportée le cas échéant.

VI.2. Collecte des erreurs réalisées sur les fiches de fabrication

Une analyse de toutes les fiches de fabrication a été réalisée sur la période du 04 janvier 2021 au 12 mars 2021 à l'aide d'un fichier de recueil.

L'ensemble des items de la fiche de fabrication a été vérifié à l'aide de la check-list en annexe 4 (cf. Annexe 6).

Les points d'analyse de cette check-list sont :

- L'étiquette de la préparation avec l'identité du patient (Nom, prénom, IPP), l'UA du service de soin demandeur, l'identification de la molécule, les modalités de conservation et les modalités administrative
- L'étiquette de contrôle avec les modalités de dispensation et les modalités du contrôle libératoire

- Le corps de la fiche de fabrication avec :
 - L'entête reprenant les informations administratives (identité du patient et du prescripteur, UA et service demandeur, numéro de préparation et numéro et jour du cycle ;
 - L'essai à préparer avec le nom de l'essai, le nom de la molécule à préparer et sa dose ainsi que la voie d'administration ;
 - Les modalités de fabrication avec le dispositif d'administration et son numéro de lot, le volume à retirer le cas échéant et le lieu de fabrication ;
 - Les informations concernant la molécule à préparer avec le nom de spécialité, son dosage, son numéro de lot, le solvant de reconstitution le cas échéant, le volume à prélever et la dose utilisée ;
- D'autres informations sont à contrôler comme le mode opératoire si la fabrication en nécessite un, le commentaire de préparation (tubulure à rajouter, numéro IWRS/IVRS, filtre...) et la présence des documents annexes (fiche de fabrication Excel®, fiche de débit, attribution IWRS/IVRS).

VI.3. Caractérisation de l'erreur médicamenteuse

L'évaluation des événements indésirables recensés est basée sur la caractérisation de l'erreur médicale qui a été traduite à partir de la taxonomie du NCC MERP (National Coordinating Council for Medication Errors Reporting and Prevention) par le réseau REEM (Réseau Epidémiologique de l'Erreur Médicamenteuse) (cf. Annexe 7).

VI.4. Classement des non-conformités interne

La première étape de la revue des non-conformités faite par la pharmacie a été de cibler les processus cible de ces erreurs médicamenteuses.

Nous avons pu isoler 9 processus cibles classés de 1 à 9 dans la base de données avec :

- 1 : Réception/commande
- 2 : Gestion des stocks/stockage
- 3 : Analyse pharmaceutique/ Validation pharmaceutique/ Attribution
- 4 : Préparation plateau
- 5 : Fabrication
- 6 : Contrôle/Libération
- 7 : Dispensation
- 8 : Retour service
- 9 : Monitoring/ Visite promoteur

Afin d'être plus précis dans notre analyse nous avons défini des sous processus classés sous la forme :

- 1 : Réception/commande
 - 1.1 : Approvisionnement/Commande
 - 1.2 : Réception interne
 - 1.3 : Livraison

- 2 : Gestion des stocks/stockage
 - 2.1 : Gestion physique des stocks (rangement, péremption, conservation...)
 - 2.2 : Gestion informatique (fichier de gestion de stock Excell®, ERP®, gestion base Access®, stock Chimio®)
 - 2.3 : Gestion des locaux (hygiène, température, pression)

- 3 : Analyse pharmaceutique/ Validation pharmaceutique/ Attribution
 - 3.1 : Analyse d'ordonnance et validation pharmaceutique
 - 3.2 : Attribution des traitements (IWRS, IVRS)
 - 3.3 : Edition du plan de fabrication
 - 3.4 : Documents annexes (fiche de fabrication Excell®, fiche de débit...)

- 4 : Préparation plateau
 - 4.1 : Erreur de matériel dans le plateau
 - 4.2 : Documents manquants
 - 4.3 : Erreur de flacon dans le plateau
 - 4.4 : Mauvaise conservation du plateau

- 5 : Fabrication
 - 5.1 : Erreur de volume (volume de PA injecté, oubli de retrait solvant...)
 - 5.2 : Casse de flacon
 - 5.3 : Matériel défectueux (poche percée, problème de tubulure, problème de dispositif d'administration...)
 - 5.4 : Erreur liée à l'étape de reconstitution
 - 5.5 : Erreur sur le lieu de préparation ou problème RH en salle de fabrication

- 6 : Contrôle/Libération
 - 6.1 : Problème lié à la libération dispensation informatique du produit
 - 6.2 : Problème lié au contrôle (Drugcam®, double contrôle préparateur)

- 7 : Dispensation
 - 7.1 : Problème lié à l'activité de rétrocession
 - 7.2 : Problème d'UA de livraison (pancarte erronée, erreur coursier)
 - 7.3 : Non-respect des engagements liés au traitement PO
 - 7.4 : Non-respect des engagements liés au traitement IV
 - 7.5 : Non dispensation informatique sur Chimio®

- 8 : Retour service

- 9 : Monitoring/ Visite promoteur :
 - 9.1 : Problème de RH pharmacie
 - 9.2 : Non-respect des engagements ARC
 - 9.3 : Erreurs détectées au monitoring
 - 9.4 : Non-respect des engagements pharmacie

Le classement par processus et par sous processus va nous permettre ainsi de regrouper chaque déclaration selon leur appartenance.

VII. Résultats

Sur la période janvier 2015-juillet 2021, 687 erreurs médicamenteuses ont été imputées aux unités fonctionnelles de l'IUCT-Oncopole ou service externe et 1522 non-conformités ont été imputées à l'UEC.

VII.1. Les erreurs médicamenteuses selon la taxonomie du NCC MERP

Les 687 non-conformités imputables aux unités fonctionnelles de l'IUCT-Oncopole sur la période janvier 2015 à juillet 2021 ont été extraites (cf. Figure 15).

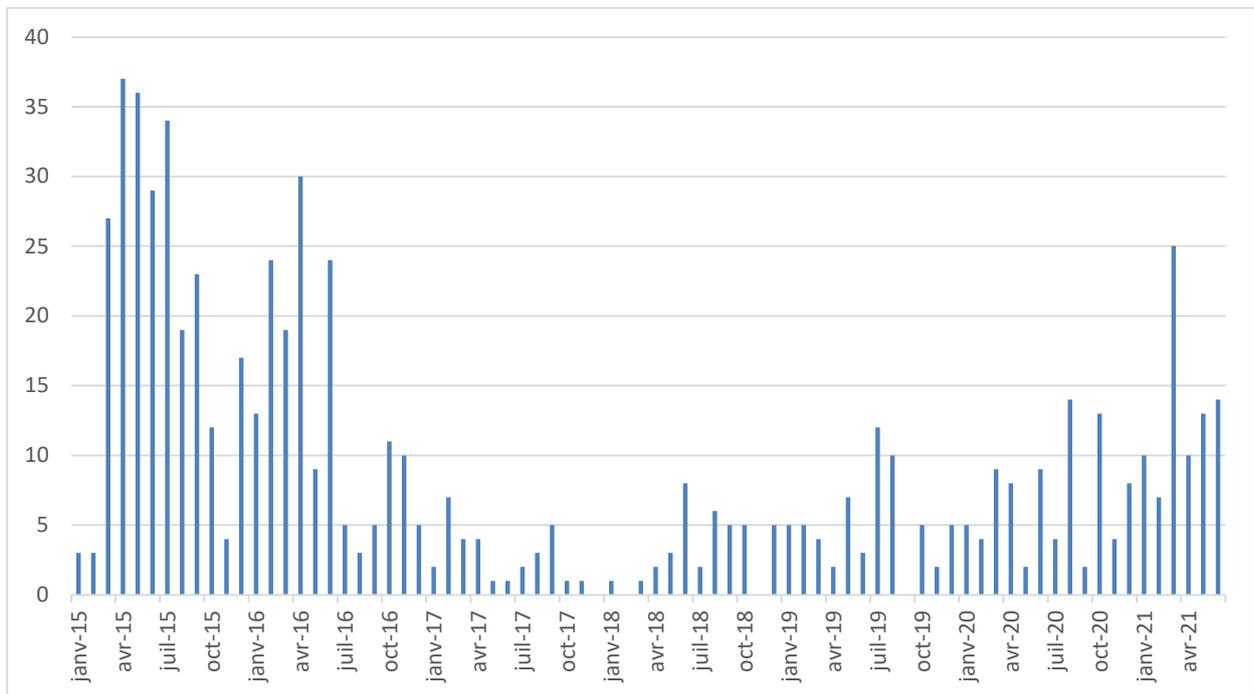


Figure 15: Nombre de déclaration de non-conformités et d'erreurs médicamenteuse sur la période étudiée

Le nombre moyen de déclarations par mois est de 8,87.

Le tableau 3 ci-dessous liste les services cliniques à l'origine des erreurs médicamenteuses (cf. Tableau 4) :

Tableau 4: Nombre de déclaration par service et par type de service

Type d'hospitalisation	Nombre	UF	Service	Nombre
HC	91	1548	Hématologie protégée HC	45
		1103	Hématologie Oncologie pédiatrique HC	15
		1072	Médecine Interne 3A HC	9
		1549	Hématologie greffe HC	7
		1055	HC Pneumologie	5
		1101	Médecine enfant HC	3
		1235	HC Néphrologie	2
		2427	HS Digestif	2
		1279	HC Dermatologie	1
		2022/2024	Réanimation et soins continus	1
		2307	SI Pneumologie	1
HDJ	439	6560	HDJ Immunothérapie 2A	221
		1543/1546	HDJ Hématologie	91
		1052/1169	HDJ Pneumologie/allergologie	38
		2339/2353	HDJ Oncologie médecine digestive	33
		6550	Oncologie Recherche clinique 2A HDJ	33
		1105/1123	HDJ Hématologie Oncologie pédiatrique	7
		1019/1547	Médecine Interne Soins Aigus 2A HDJ	6
		1283	HDJ Dermatologie	6
		6530	HDJ Oncologie 2B	3
		1043/1044	HDJ Neurologie	1
Autre			157	
TOTAL			687	

L'intitulé « autre » correspond à des services médico-techniques, administratifs ou extra-hospitalier. Il s'agit :

- Du bureau des essais cliniques
- De la direction de la recherche clinique et de l'investigation
- Du service du Génie BioMédical
- Du service informatique
- Du service Logicourse et autres transporteurs
- Du promoteur

Les non-conformités ont été catégorisées selon la taxonomie du NCC MERP en attribuant une note du type Gravité(A-I) Type(T1-T13) Etape(E1-E8) Cause(C1-C5).

Nous retrouvons ainsi (cf. Figure 16) :

- Dans la catégorie A : 127 non-conformités (soit 18,5%) retraçant une circonstance ou un évènement susceptible de provoquer une erreur ;
- Dans la catégorie B : 474 non-conformités (soit 69,1%) objectivant une erreur mais le médicament n'est pas parvenu jusqu'au patient ou erreur potentielle ;
- Dans la catégorie C : 12 non-conformités (soit 1,7%) montrant une erreur sans dommage ou préjudice pour le patient ;
- Dans la catégorie H : 1 non-conformité (soit 0,14%) montrant une erreur provoquant un accident mettant en jeu le pronostic vital du patient
- 73 non-conformités (soit 10,6%) considérées comme inclassables car ne retraçant pas de situation à risque, erreurs potentielles ou avérées (patient non venu ou refusant le traitement, problème informatique, problème de ressources humaines, non-respect des engagements du promoteur, réaction à une situation...)

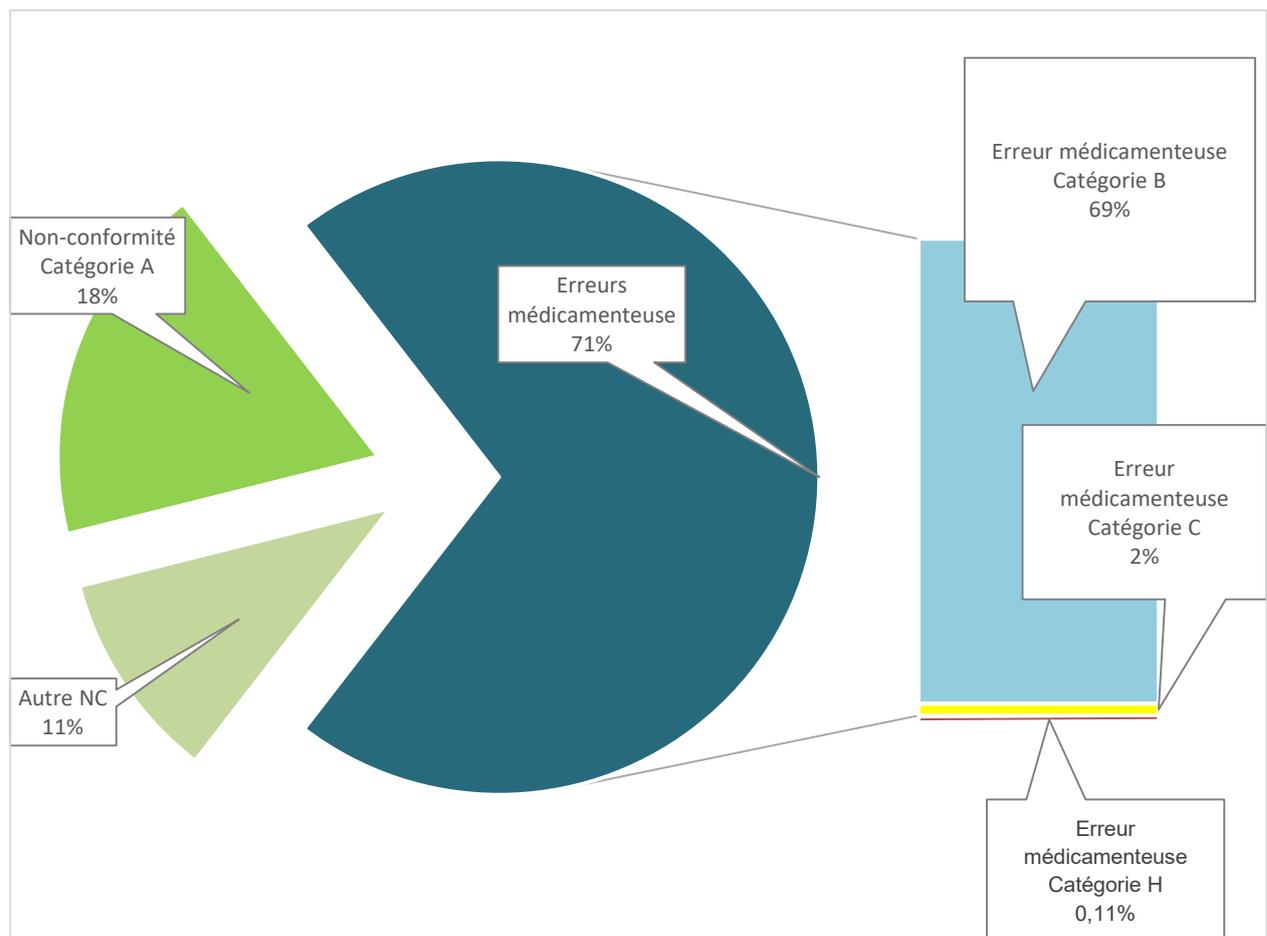


Figure 16: Secteur de secteur différenciant les non-conformités des erreurs médicamenteuses

L'analyse s'est ensuite portée sur les caractéristiques des erreurs selon leur type (de T1 à T13) (cf. Figure 17) :

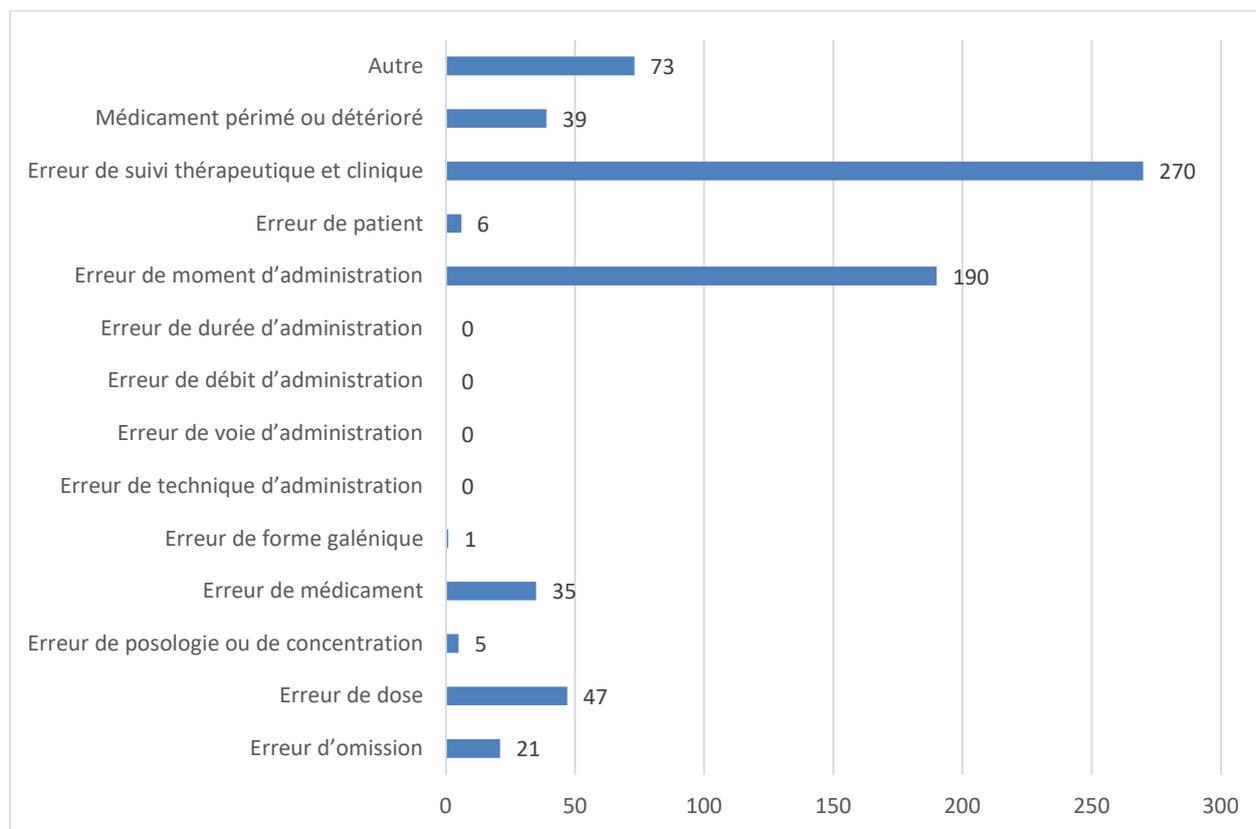


Figure 17: Type d'erreurs médicamenteuses déclarées

Selon l'étape de survenue dans le circuit du médicament (de E1-E8) (cf. Tableau 5) :

Tableau 5: Nombre de non-conformités selon l'étape de survenue dans le circuit du médicament

Étape	Dénomination de l'étape	Nombre	
E1	Prescription	415	60,4%
E2	Transcription	75	10,9%
E3	Analyse pharmaceutique	5	0,7%
E4	Préparation galénique	41	6,0%
E5	Délivrance	41	6,0%
E6	Administration	30	4,4%
E7	Information du patient	2	0,3%
E8	Suivi thérapeutique	5	0,7%
NC		73	10,7%
TOTAL		687	

Selon les causes d'erreurs (de C1-C5) (cf. Tableau 6) :

Tableau 6: Nombre de non-conformités selon la cause de survenue

Classement	Causes à l'origine des non-conformités	Nombre	
C1	Problème de communication	444	64,7%
C2	Confusion de dénomination	2	0,3%
C3	Problème d'étiquetage et/ou d'information	17	2,5%
C4	Facteurs humains	134	19,4%
C5	Problèmes de conditionnement ou de conception	3	0,4%
NC		87	12,7%
TOTAL		687	

Parmi les erreurs médicamenteuses déclarées, une seule erreur médicamenteuse a engendré un accident grave mettant en jeu le pronostic vital du patient motivant une hospitalisation en réanimation. Les autres erreurs n'ont pas eu de conséquence clinique. Parmi les erreurs avérées, 474 ont été interceptées avant administration au patient et 12 ont été sans impact clinique.

Les erreurs médicamenteuses avérées (de catégorie C à I) surviennent lors de la prescription et ne sont pas interceptées lors de la validation pharmaceutique (58% des erreurs médicamenteuse avérée de catégories C) ou de l'administration (33% des erreurs). Les erreurs les plus déclarées concernent une erreur de dose (33% des erreurs), l'administration d'un médicament périmé ou détérioré (25% des erreurs), une erreur d'omission (25% des erreurs) ou une erreur de médicament (17% des erreurs).

Les étapes du circuit du auxquelles se produisent les erreurs médicamenteuses potentielles pour lesquels le médicament n'est pas arrivé au patient le plus fréquemment retrouvées sont :

- La prescription (E1) dans 78,5% des cas,
- La préparation galénique (E4) dans 7% des cas,
- La délivrance (E5) dans 6% des cas,
- La transcription (E2) dans 3% des cas.

Ces erreurs sont dues à :

- Une erreur de suivi thérapeutique et clinique (T12) dans 55% des cas,
- Une erreur de moment d'administration (T10) dans 21% des cas,
- Une erreur de dose (T2) dans 8% des cas,
- Un médicament périmé ou détérioré (T13) dans 7% des cas,
- Une erreur de médicament (T4) dans 5% des cas.

Les causes les plus fréquemment retrouvées sont :

- Un problème de communication (C1) dans 74% des cas,
- Liés au facteur humain (C4) dans 21% des cas.

Les circonstances ou les événements susceptibles de provoquer une erreur les plus fréquents sont :

- Des erreurs de moments d'administration (oublis d'administration sur le logiciel CHIMIO®, oublis de glacières par le coursier, prescription d'essai clinique à heure tardive ou hors des horaires d'ouverture de l'unité...) dans 69% des cas ;
- Des erreurs d'omissions (oublis de prescription sur ordonnance protocolaire, oubli d'envoi d'IWRS/IVRS, oubli d'envoi des documents d'inclusions ou de randomisation...) dans 23% des cas ;
- Autres dans 8% des cas (prescription d'essai clinique le week-end alors qu'il ne s'agit pas d'une situation d'urgence, dysfonctionnement informatique, système IWRS/IVRS indisponible).

VII.2. Les non-conformités internes à la pharmacie

Toujours dans la démarche d'amélioration continue de la qualité et la gestion des risques tous les processus internes à la pharmacie sont analysés. A partir d'une extraction de la base de données des non-conformités sur la période de janvier 2015 à juillet 2021, nous avons collecté 1522 déclarations d'erreurs médicamenteuses impactant un processus interne à l'unité des essais cliniques et ce sur chaque étape du circuit du ME (cf. Figure 18).

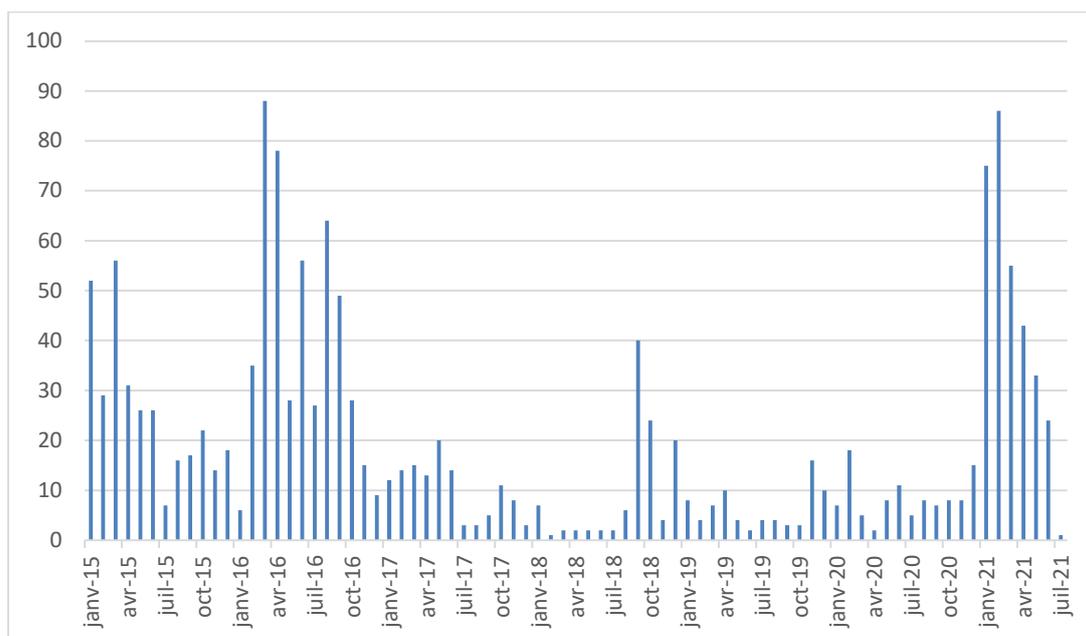


Figure 18: Nombre de déclaration de non-conformités par mois

Le nombre de déclaration moyen par mois est de 19,29 déclarations.

Après classification selon la taxonomie du NCC MERP de la REEM, les processus à risque d'erreur médicamenteuse (catégorie de A à I) ou une erreur sont :

- L'analyse pharmaceutique/Validation pharmaceutique/Attribution des traitements/Edition du plan de fabrication
- La préparation du plateau
- La fabrication
- Le contrôle et la libération
- La dispensation

Parmi tous ces processus à risque d'erreur médicamenteuse, aucune déclaration ne fait l'objet d'une erreur médicamenteuse avérée. Les erreurs déclarées n'ont jamais atteint le patient et ces erreurs sont classés comme erreurs potentielles (catégorie B). Les autres processus (approvisionnement, réception, gestion des stocks et stockage) n'impactant pas directement la prise en charge du patient sont donc uniquement susceptibles de provoquer une erreur (catégorie A).

Ainsi nous avons :

- 607 déclarations de non-conformités de catégorie A (circonstance ou événement susceptibles de provoquer une erreur)
- 915 déclarations d'erreur médicamenteuse de catégorie B (une erreur s'est produite mais le médicament n'est pas parvenu au patient)

Ces déclarations ont été revues et classées selon 9 processus principaux (cf. Tableau 7 ; cf. Figure19) :

Tableau 7: Déclarations des non-conformités sur les processus principaux de l'unité des essais clinique

Processus	Dénomination	Nombre	
1	Réception/commande	120	7,9%
2	Gestion des stocks/stockage	311	20,4%
3	Analyse pharmaceutique/ Validation pharmaceutique/ Attribution/Edition plan de fabrication	509	33,4%
4	Préparation plateau	181	11,9%
5	Fabrication	85	5,6%
6	Contrôle/Libération	31	2,0%
7	Dispensation	92	6,0%
8	Retour service	17	1,1%
9	Monitoring/ Visite promoteur	176	11,6%
TOTAL		1522	

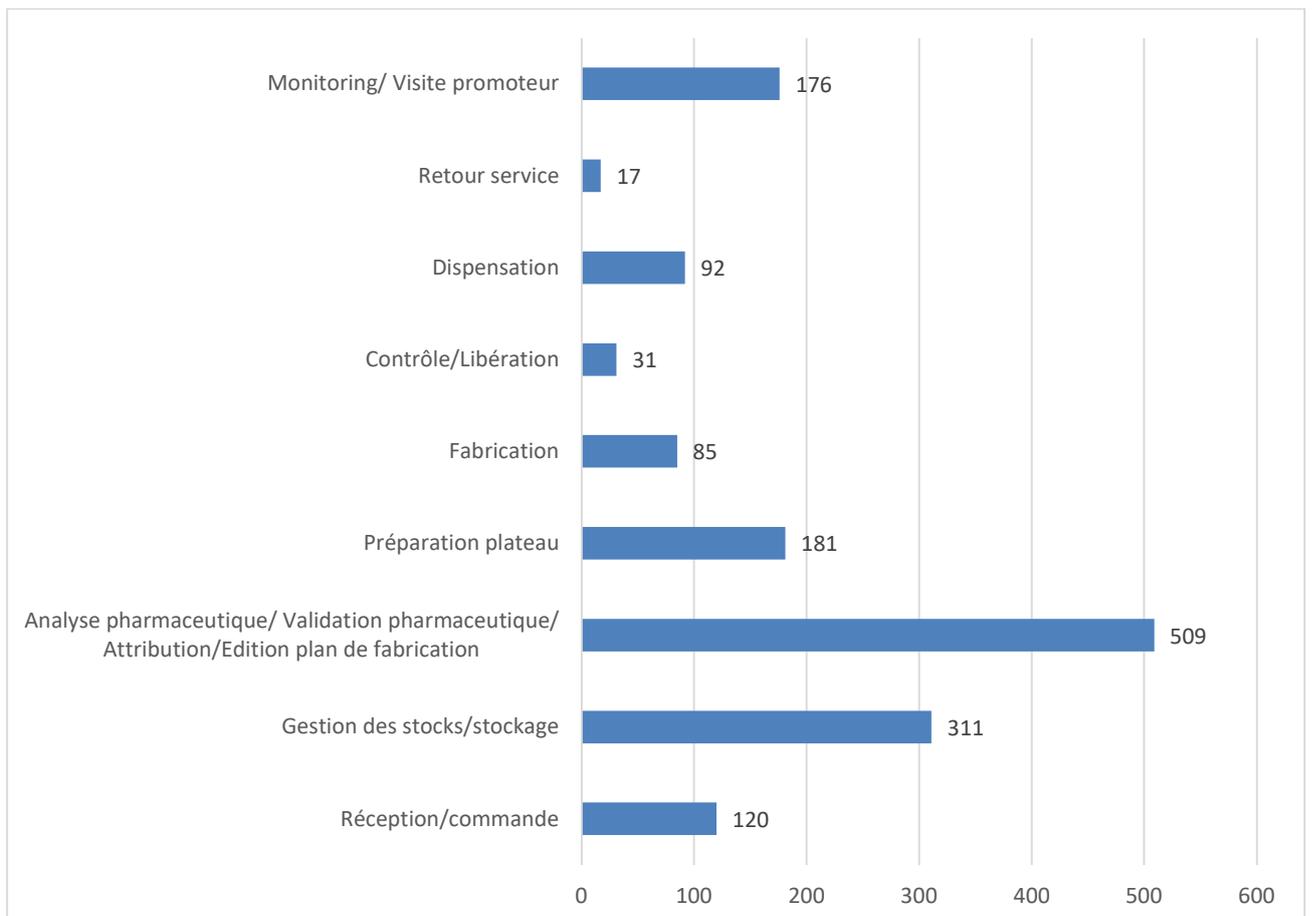


Figure 19: Diagramme des processus impliqués dans les non-conformités au sein de l'UEC

Les processus du circuit du médicament communs entre les médicaments expérimentaux et les médicaments classiques (l'analyse des prescriptions, la préparation des plateaux, la reconstitution/mise en forme, le contrôle libérateur, la dispensation et les retours services) sont impliqués dans 60% des cas alors que les processus spécifiques aux médicaments expérimentaux dans 40% des cas (la réception et les commandes, la gestion des stocks et le stockage, les monitorings et visite promoteur).

Chaque processus a ensuite été analysé séparément afin de les classer par sous processus. L'analyse des sous processus s'est faite par ordre chronologique du médicament expérimental dans le circuit du médicament :

Le premier processus analysé est le processus d'approvisionnement/d'achat/réception (cf. Tableau 8). Ce processus est un processus critique qui conditionne l'accès au traitement. Les déclarations les plus souvent rapportées sont :

- Des problèmes de réapprovisionnement par le promoteur
- Des problèmes de réception interne avec deux types de problème identifié :
- Erreur sur les fichiers de gestion de stock interne (problème de balance, absence de traçabilité de réceptions)
- Des problèmes de gestion de la quarantaine des traitements à la réception
- Des problèmes liés au service de livraison engagé par le promoteur

Tableau 8: Déclaration des non-conformités concernant les sous-processus lié à la Réception et aux commandes

Processus	Réception/Commande	Nombre	
1.1	Approvisionnement/Commande	47	39,2%
1.2	Réception interne	72	60,0%
1.3	Livraison	4	3,3%
TOTAL		120	

L'analyse du processus gestion des stocks et stockage a permis de mettre en évidence que la grande majorité des déclarations est due à un problème de gestion informatique des stocks (cf. Tableau 9).

Tableau 9: Déclaration des non-conformités concernant les sous-processus lié à la gestion des stocks et au stockage

Processus	Gestion des stocks/Stockage	Nombre	
2.1	Gestion physique des stocks (rangement, péremption, conservation...)	44	14,1%
2.2	Gestion informatique (Excell®, ERP®, Access®, Chimio®...)	250	80,4%
2.3	Gestion des locaux (hygiène, gestion température/pression)	17	5,5%
TOTAL		311	

Les déclarations de non-conformités liées au processus d'analyse pharmaceutique et de validation pharmaceutique concernent dans la moitié des cas l'édition du plan de fabrication (cf. Tableau 10). L'analyse de ce processus et plus précisément le sous-processus d'édition du plan de fabrication sera étudié plus tard dans ce travail.

Les déclarations impliquent aussi le sous processus de validation pharmaceutique. Les déclarations les plus fréquentes concernent :

- La validation avec déviation au protocole,
- Les retards de validation,
- L'absence de paramétrage du protocole ou bras de protocole dans Chimio®.

Les déclarations ciblent également l'édition de documents annexes qui viennent s'ajouter au plan de fabrication et qui représentent des étapes complémentaires à l'analyse pharmaceutique (édition de fiche de fabrication Excel®, édition d'une fiche débit...).

Tableau 10: Déclaration des non-conformités concernant les sous-processus lié à l'analyse pharmaceutique, la validation et l'attribution

Processus	Analyse pharmaceutique/ Validation pharmaceutique/ Attribution	Nombre	
3.1	Validation pharmaceutique	138	27,1%
3.2	Attribution des traitements	40	7,9%
3.3	Edition du plan de fabrication	248	48,7%
3.4	Documents annexes (fiche de débit, fiche de fabrication Excell...)	83	16,3%
TOTAL		509	

Les déclarations de non-conformités liées à la préparation des plateaux (cf. tableau 11) concernent principalement le matériel fournit dans les plateaux :

- Erreur de dispositif d'administration (confusion Glucose 5%/NaCl 0.9%, dispositif fourni ou non)
- Erreur de matériel nécessaire à la préparation (seringue non adaptée, solvant de reconstitution erroné)

Tableau 11: Déclaration des non-conformités concernant les sous-processus lié à la préparation des plateaux

Processus	Préparation plateau	Nombre	
4.1	Erreur de matériel	103	56,9%
4.2	Documents manquants	35	19,3%
4.3	Erreur de flacons (lot, nombre...)	34	18,8%
4.4	Mauvaise conservation du plateau	9	5,0%
TOTAL		181	

Les déclarations de non-conformités de fabrication (cf. Tableau 12) sont, avec les déclarations de contrôle et libération, les moins fréquentes. Les déclarations les plus souvent retrouvées concernent :

- Les volumes prélevés pour réaliser la préparation ou la reconstitution des flacons
- La poche percée lors de la préparation ou le dispositif d'administration défectueux.

Tableau 12: Déclaration des non-conformités concernant les sous-processus lié à la fabrication

Processus	Fabrication	Nombre	
5.1	Erreur de volume injecté/ erreur de volume retiré	33	38,8%
5.2	Casse flacon	4	4,7%
5.3	Matériel défectueux/ Poche percée	36	42,4%
5.4	Erreur de reconstitution	3	3,5%
5.5	Erreur de lieu de préparation/problème RH	9	10,6%
TOTAL		85	

Le processus libération et contrôle est le processus le moins impacté par les déclarations de non-conformités (cf. Tableau 13). Il existe deux situations principalement retrouvées :

- Des erreurs à la validation dans le choix de l'utilisation ou non du contrôle vidéo Drugcam®
- Des oublies de modification de l'état des préparations sur le logiciel Chimio® (traçabilité du contrôle par exemple)

Tableau 13: Déclaration des non-conformités concernant les sous-processus lié au contrôle et à la libération

Processus	Contrôle et libération	Nombre	
6.1	Problème lié à la libération informatique	6	19,4%
6.2	Problème lié au contrôle (Drugcam®, double contrôle préparateur)	25	80,6%
TOTAL		31	

Les déclarations des non-conformités concernant la dispensation sont réalisées sur deux processus (cf. Tableau 14) qui sont la rétrocession et la dispensation aux services de soins :

Tableau 14 : Déclaration des non-conformités concernant les sous-processus lié à la dispensation

Processus	Dispensation	Nombre	
7.1	Problème lié à l'activité de rétrocession (support de prescription faux, attente du patient, dysfonctionnement Qmatic®)	35	38,00%
7.2	Problème d'UA de livraison (erreur de service destinataire, erreur de coursier)	13	14,10%
7.3	Non-respect des engagements traitement/problème RH (retard dispensation)	38	41,40%
7.4	Non dispensation informatique (retard à la traçabilité)	6	6,50%
TOTAL		92	

La majorité des déclarations de non-conformités sont liées au processus normal de monitoring car dans 80% des cas elles sont liées à une erreur détectée lors du monitoring (cf. Tableau 15). Les visites de monitoring ne correspondent pas à un processus à risque d'erreur médicamenteuse à proprement parler, comme les étapes précédentes, mais il s'agit d'une étape d'amélioration continue de la qualité. Les visites de monitoring sont davantage à considérer comme des visites de double contrôle externe. Les erreurs détectées lors de ces monitorings ont toutes fait l'objet d'une déclaration de NC et ont donc déjà été intégrées aux processus précédemment décrits.

Tableau 15: Déclaration des non-conformités concernant les sous-processus lié au monitoring

Processus	Monitoring/visite promoteur	Nombre	
9.1	Problème RH	9	5,1%
9.2	Non-respect des engagements ARC	17	9,7%
9.3	Erreur détectée au monitoring	140	79,5%
9.4	Non-respect des engagements pharmacie	10	5,7%
TOTAL		176	

Les 17 non-conformités de retours de traitements sont une erreur de codage, ces déclarations auraient dues être réalisées dans la base de données analysées dans le chapitre précédent.

Nous pouvons ainsi conclure que les sous processus les plus impactés par les déclarations de non-conformités sont :

- Les non-conformités au niveau du système de gestion de stock informatique (Excell®, ERP®, Chimio®...) soit environ 16% des déclarations
- Les non-conformités liées à l'édition des plans de préparation par les pharmaciens ou les interne, soit environ 16% des déclarations
- Les non-conformités liées aux erreurs détectées lors des monitorings pour 9% des déclarations.

VII.3. Analyses des check-lists de contrôle de préfabrication.

Les résultats précédents ont amené à analyser l'ensemble des plans de préparation sur la période du 04 janvier 2021 au 12 mars 2021 inclus (cf. Annexe 8). Durant cette période et afin de bien caractériser les erreurs médicamenteuses liées au processus de fabrication, toute erreur a été analysée selon une check-list (cf. Annexe 6)

Lors de la période d'analyses 191 erreurs ont été retrouvées sur les plans de fabrications parmi 2164 plans édités, soit 8,8% des plans édités sur cette période qui contenaient au moins une erreur.

L'analyse check-list a permis de mettre en évidence les erreurs médicamenteuses suivantes (cf. Figure 20) :

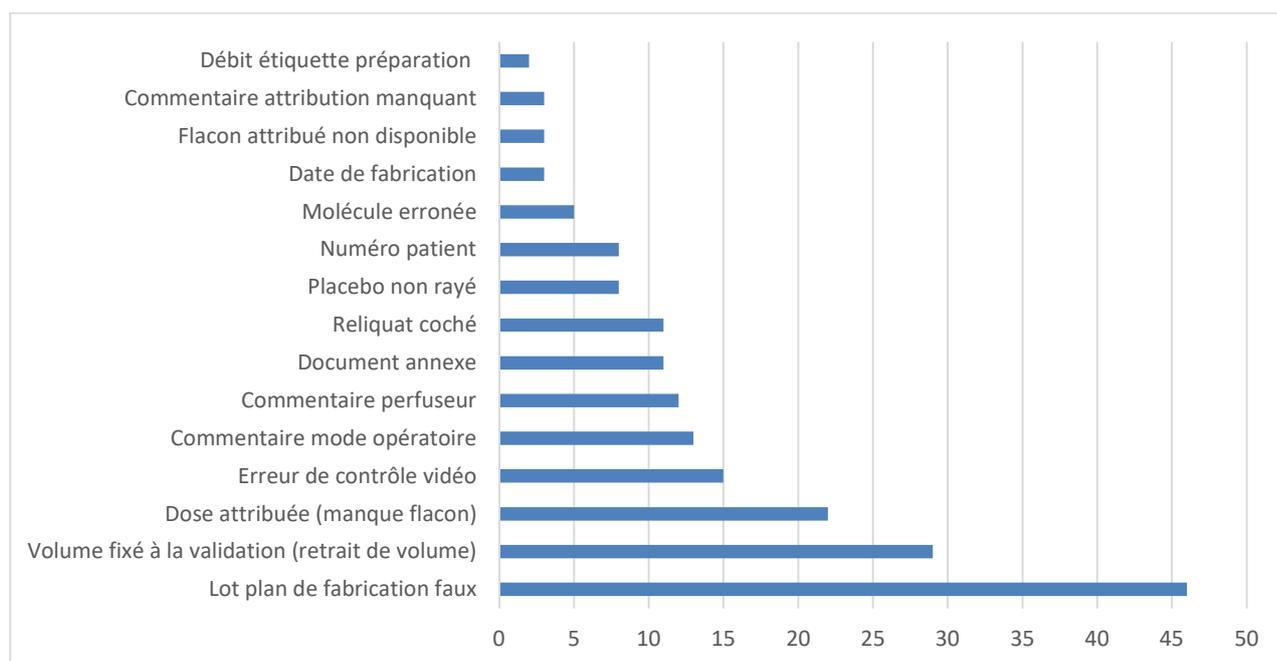


Figure 20: Erreur détectée lors de l'analyse par check-list de contrôle de préfabrication

Les phases d'essais clinique concernées par les erreurs sur les plans de fabrication sont (cf. Tableau 16) :

Tableau 16 : Les phases d'essai clinique impactées par les erreurs

Phase d'essai clinique concernée	Nombre d'erreur	
Phase I	44	23,0%
Phase II	71	37,2%
Phase III	76	39,8%
Total	191	

VIII. Discussion

L'objectif principal de notre étude était la cartographie des erreurs médicamenteuses dans les essais cliniques et avec dans un second temps un focus sur les erreurs générées lors de l'étape d'édition des fiches de fabrication.

Ce travail a été possible grâce aux données fournies par les extractions des non-conformités basées sur les déclarations retranscrites par le personnel de la PUI. Ces extractions ont permis de fournir deux bases de données. La 1^{ère} base de données fournit 686 déclarations d'erreurs médicamenteuses et la 2^{ème} base fournit 1521 déclarations. Ces chiffres sont à pondérer car il peut exister des biais de déclaration. Il peut s'agir d'un biais de sous-déclaration du fait d'une activité déjà importante (oubli de retranscription) ou a contrario de sur-déclaration dans le cas où le sujet de la NC serait un sujet sensible pour l'équipe. Par ailleurs, il est important de souligner que la base de données source de ce travail est une base de données interne à la pharmacie, différente de celle utilisée pour les déclarations d'évènements indésirables/incidents de manière institutionnelle. Cette base de données interne a été privilégiée pour cette analyse car elle permet :

- D'identifier le processus pharmaceutique impacté
- De répertorier les NC concernant la pharmacie déclarées sur le logiciel institutionnel. En effet celle-ci sont systématiquement retranscrites dans la base de données interne ;
- De calculer la criticité de l'évènement déclaré.

De plus, les NC enregistrées dans cette base font toutes l'objet d'une analyse périodique par un groupe de travail constitué d'un cadre de santé, d'un ingénieur qualité et du pharmacien responsable de l'activité, ce qui permet de détailler davantage la NC, de ré-adapter la criticité et d'approfondir la NC avec la mise en place d'analyses approfondies (RMM, ...) et d'actions correctives le cas échéant.

Nous notons également une différence importante entre le nombre de déclarations faites en 2015 par rapport aux autres années. Cette différence peut s'expliquer par la mise en place de l'unité essais cliniques au sein du nouvel établissement (ouverture en avril 2014) avec la structuration de toute l'organisation. Au fur et à mesure des années le nombre de déclarations est de nouveau croissant jusqu'à aujourd'hui malgré un creux en 2018. Cette augmentation est corrélée à l'augmentation de l'activité, augmentation de 72% des nouveaux protocoles (mises en place) entre 2018 et 2021.

La méthode utilisée pour caractériser les erreurs médicamenteuses dans notre étude est la taxonomie du NCC MERP établie par un groupe indépendant composé de 27 organisations nationales dont l'objectif est de promouvoir une utilisation des médicaments en toute sécurité (76),(77). Cette taxonomie a été traduite et adaptée par le Réseau Epidémiologique de l'Erreur Médicamenteuse (REEM). D'après le dictionnaire des erreurs médicamenteuses de la SFPC « cette classification est indispensable à l'analyse approfondie de l'erreur médicamenteuse et conditionne la qualité des échanges [...] entre les programmes de recueil et de prévention des erreurs médicamenteuses »(78). Cette méthode permet une collecte confidentielle des notifications spontanées. Ce caractère confidentiel est essentiel car il permet de minimiser le biais de sous déclaration par crainte d'action envers le déclarant. Cette méthode est aussi un outil de standardisation des déclarations spontanées en différents critères permettant une analyse statistique de ces déclarations. La SFPC recommande la taxonomie NCC MERP pour la classification de causes d'EM et en fait la classification de référence des conséquences cliniques d'EM par niveau de gravité et par importance de préjudice. Cependant la standardisation des déclarations spontanées n'est pas toujours facile par manque d'informations dans les déclarations ou manque de clarté.

La littérature ne fournit pas beaucoup de données quant aux erreurs médicamenteuses dans les essais cliniques. Dans une publication de 2007 M.P. Kane et al, membre de l'institut du Cancer du New Jersey, ont travaillé sur les erreurs médicamenteuses dans les essais cliniques(79). Cette étude a montré que 68% des erreurs étaient interceptées avec d'atteindre le patient, 31% de ces erreurs ont atteint le patient sans préjudice et 1% ont entraîné un préjudice temporaire pour le patient. De plus, les erreurs les plus fréquemment retrouvées concernent la prescription (66%), les erreurs de dosage (42%) et les erreurs d'omission (9%). Les processus dans lesquels les erreurs ont été déclenchées étaient la prescription (47%), l'administration (10%), la dispensation (6%) et la surveillance (5%). Il a été ainsi démontré que la principale cause d'erreur était le non-respect d'une procédure institutionnelle ou du protocole. Plus récemment, Moon et al ont démontré que 6,1% des prescriptions reçues contenaient une erreur(80) .

Notre étude montre aussi que parmi les 686 déclarations 29% des déclarations de non-conformités sont considérées comme non classables (problème de ressources humaines, problème informatique, patient non venu...). A l'instar de la publication de 2007 de M.P. Kane et al, 71% des déclarations tracées sont des erreurs médicamenteuses potentielles (69% des déclarations) ou avérées (2% des déclarations) dont une seule a eu un impact pour le patient motivant une hospitalisation en réanimation pour engagement du pronostic vital.

L'analyse des erreurs médicamenteuses selon leur gravité montre que les risques sont acceptables avec seulement 0,11% des erreurs ayant provoqué des dommages à un patient (mise en jeu du pronostic vital avec hospitalisation en réanimation). Cette erreur a fait l'objet d'une Revue des Mortalités-Morbidités (RMM). L'analyse des causes par rapport aux facteurs contributifs a été faite par la méthode ALARM et a permis d'isoler plusieurs facteurs ayant favorisé la survenue de cet évènement :

- Des facteurs liés à l'organisation interne de l'essai clinique
- Des facteurs liés aux équipements/matériels/environnement de travail
- Des facteurs liés aux pratiques professionnelles utilisées
- Des facteurs liés aux pratiques individuelles.

Grâce aux facteurs isolés, il a été possible de sortir des actions préconisées et de mettre en place un plan d'action. L'essai clinique concerné par cette erreur a été à l'origine d'autres erreurs médicamenteuses dont une a conduit au décès d'un patient. L'essai en cause a été interrompu provisoirement par l'ANSM et une modification de l'étiquetage du ME a été réalisée.

Nos résultats montrent que chaque étape du circuit identifié ne représente pas le même risque : ainsi dans 60,6% des cas l'erreur est due à une erreur de prescription, à une erreur de transcription dans 10,9% des cas, d'analyse pharmaceutique dans 6% et de préparation galénique dans 6% des cas. Ces différences peuvent en partie s'expliquer par l'organisation mise en place à l'IUCT-Oncopole qui nécessite d'anticiper la préparation des médicaments expérimentaux. Il en résulte que 33,1% des déclarations sont liées à un retour de médicament non administré au patient et ce pour différentes raisons (état général ne permettant pas l'administration). Ce nombre de déclarations est à nuancer car seulement 1% des préparations anticipées sont retournées, les autres ayant toutes été administrées. Les erreurs de transcription sont dues dans la majorité des cas à un problème sur le système d'attribution des traitements (IWRS/IVRS). Cette étape d'attribution est une étape complexe pourvoyeuse d'erreurs médicamenteuses en cas de mésusage car elle varie en fonction du promoteur, les plateformes utilisées ne sont pas toutes traduites en français et demandant des identifiants uniques à chaque essai. Cependant elles sont aussi un gage de sécurité pour le promoteur notamment dans le cas d'essais en double aveugle.

Notre analyse des erreurs médicamenteuses a permis de montrer qu'environ 1% des prescriptions présentent une situation à risque d'erreur médicamenteuse/non-conformité/une erreur médicamenteuse.

L'analyse des erreurs médicamenteuses a également permis de mettre en évidence une différence de déclaration entre les différents types d'hospitalisation avec 64% des déclarations au niveau des services d'HDJ contre 13% des déclarations sur les HC.

Ce chiffre est à pondérer du fait que 50% des déclarations des services d'HDJ est faite le service d'HDJ des essais cliniques c'est-à-dire celui qui a le niveau d'activité le plus important. De même pour les déclarations dans les services d'HC, 50% sont faites par le service d'hématologie protégée qui est le service de soins d'HC impliqué dans le plus grand nombre d'essai clinique. Dans une publication de 2003 P.Cimerman a interrogé 103 infirmières dans des services de soins(81). Les résultats ont montré que 47% des IDE interrogés ne sont pas du tout satisfaits de l'information faite dans les services en matière de recherche clinique et que 25% ne sont pas informés des soins spécifiques liés aux essais cliniques. Ces résultats témoignent d'un défaut de communication et de formation au niveau des services de soins. Il existe une formation supplémentaire pour les IDE pour être IRC mais le manque de personnel et la nécessité d'un diplôme supplémentaire induit que tous les services se livrant à la recherche clinique ne bénéficient pas de la présence d'une IRC. Parmi les 687 déclarations, 157 ont été réalisées sur des services autres que les services prenant en charge les patients. Ces déclarations impactent le plus souvent le lien entre la pharmacie et les services de soins car sur les 157 déclarations, 84 concernent le système de coursier en charge de la livraison des traitements.

Le fonctionnement basé sur l'anticipation des prescriptions se retrouve aussi mis en cause dans les erreurs de suivi thérapeutique et clinique (39.4% des cas), dans 27,7% des cas il s'agit d'une erreur de moment d'administration et dans 6,7% des cas d'une erreur de dose. Les prescriptions sont réalisées le plus souvent par des médecins qui n'ont pas forcément vu le patient lors de sa consultation précédente et qui se basent sur les courriers disponibles dans le dossier patient informatisé. Néanmoins les médecins s'appuient sur les IDE de coordination et de programmation qui contactent les patients et récupèrent les bilans biologiques de ville. Les erreurs de doses et de moment d'administration s'expliquent par la même raison. Cependant cette organisation est essentielle au bon fonctionnement de la pharmacie et des services d'HDJ, qui d'un point de vue de leur activité ne pourraient pas assumer le volume d'activité autrement. Les erreurs liées aux médicaments périmés ou détériorés sont aussi majoritairement liées à l'anticipation des préparations et à un défaut de communication avec les services. En effet dans 74% des cas, l'erreur est liée à la péremption du médicament avant son administration. Ceci s'explique en grande partie car les durées de péremption des ME sont plus courtes que pour les médicaments commercialisés.

Dans 33% des cas, le processus impliqué est celui de la validation pharmaceutique, d'attribution des traitements et d'éditions des plans de fabrication. Ces étapes sont réalisées par les pharmaciens de routine en poste à l'UEC et les internes.

Le plus souvent l'étape critique lors de ce processus est l'édition du plan de fabrication (49% des erreurs du processus), c'est d'ailleurs la raison qui nous a poussé à réaliser un recueil supplémentaire des erreurs liées à ce sous processus par l'intermédiaire d'une check-list de contrôle de préfabrication. Le processus d'analyse pharmaceutique et d'attribution des traitements que nous pouvons regrouper en sous processus de validation pharmaceutique représente 35% des erreurs liées au processus global. Cette étape est une étape critique au cours de laquelle les données du patient et les données fournies par le promoteur doivent être comparées à la prescription réalisée par le médecin afin de valider sa conformité. Les erreurs les plus fréquemment retrouvées concernent des déviations au protocole, un retard de validation ou un protocole non paramétré sur le logiciel chimio. Ces erreurs sont principalement dues à la charge de travail croissante pour des ressources humaines qui ne suivent pas la même croissance. Par ailleurs, les pharmaciens de routine se retrouvent sur le poste de validation de l'UEC parfois de manière épisodique, ce qui représente un risque de perte de compétences et donc un risque d'erreurs accru. Les pharmaciens qui tournent peu sur ce poste, bien que formés aux BPC et à l'organisation de l'UEC, doivent prévoir une remise à niveau périodique.

Le processus réception et approvisionnement est le premier processus dans le circuit de la pharmacie. Ce processus est critique car il conditionne l'accès au traitement et la vérification de la conformité des traitements reçus. 60% des erreurs liées à ce processus ont pour origine un problème au niveau de la réception interne du traitement par le préparateur en poste au niveau de la réception. Ces erreurs sont multifactorielles mais dans la plupart des cas sont liées à un défaut de réception sur les outils informatiques. Ces erreurs de réception informatique peuvent induire des erreurs au niveau de l'approvisionnement et des commandes (39% des erreurs) car un défaut de réception au niveau des plateformes d'attribution peut empêcher le réapprovisionnement de la pharmacie par le promoteur.

Le processus de gestion de stocks et de stockage des ME est aussi impacté par les erreurs (20% des erreurs). Dans 80% des cas l'erreur est liée à un problème de gestion informatique des stocks due à la pluralité des logiciels utilisés (Excel®, ERP®, Chimio®, Access®...). L'existence de différents supports de gestion de stocks est à risque d'erreurs. Dans 14% des cas, les erreurs sont dues à la gestion physique des traitements. Ces erreurs sont en lien avec la taille de la salle des essais clinique et de la chambre froide qui ne permet pas de suivre l'augmentation du nombre d'essais.

Il en ressort que les outils informatiques utilisés aujourd'hui au sein de l'UEC ne sont pas optimaux pour la traçabilité des traitements. En dehors du fait qu'il s'agit d'outils « maison » qui ne répondent pas aux exigences de traçabilité des promoteurs (risque de perte de données important), les fonctionnalités offertes par ces outils génèrent de nombreuses erreurs qui

représentent une perte de temps pour l'ensemble de l'équipe. Peu d'outils spécifiques et adaptés existent car il s'agit d'une activité très spécifique qui ne concerne qu'un faible nombre de PUI en France. Une optimisation est néanmoins en cours au sein de l'UEC avec mise en place d'un logiciel spécifique en cours de déploiement.

11,9% des erreurs médicamenteuse concernent le processus de préparation des plateaux. Ce processus suit l'étape de validation pharmaceutique et précède l'étape de fabrication. Il a un impact direct sur la détection des erreurs liées à la validation pharmaceutique grâce à la mise en place d'une check-list de préparation. Cependant il existe des erreurs liées à l'activité humaine, principalement des erreurs de matériel chargé dans le plateau (60% des erreurs dans ce processus) ou une erreur de flacons (19% des erreurs). Ces erreurs liées à l'activité humaine sont immuables mais peuvent être limitées grâce à la mise en place de formation spécifique, d'outil de contrôle et de surveillance.

Le processus de fabrication est un processus peu impacté par les erreurs (6% des erreurs) et dans 81% des cas, elles sont liées à un défaut de manipulation (39% liés à une erreur directe de volume préparé et 42% liés à un problème sur la préparation finale). Dans 11% des cas, les déclarations sont dues à un problème de ressource humaine en lien avec la charge de travail. Le processus de contrôle et de libération est également peu impacté par les déclarations (2% des déclarations) et dans 81% des cas l'erreur est détectée par le logiciel Drugcam®. Le faible taux d'erreurs déclarées est à mettre en lien avec la mise en place du contrôle vidéo-numérique qui permet le contrôle de 90% des préparations réalisées au sein de l'UEC.

Les déclarations liées au processus de monitoring sont l'impact processus normal de monitoring car dans 80% des cas elles sont liées à une erreur détectée lors du monitoring. Les erreurs détectées au monitoring ont toutes fait l'objet d'une déclaration préalable et sont donc déjà intégrées aux NC déjà décrites précédemment. Cependant nous remarquons une augmentation croissante du nombre de déclarations liées aux problématiques de ressources humaines en lien avec la charge de travail et la priorisation de l'activité de routine le cas échéant. Ces déclarations concernant les ressources humaines témoignent majoritairement de l'absence de poste de PPH dédié à l'activité alors que cela est normalement prévu dans l'organisation. Cette absence est liée au turn-over des équipes qui nécessitent un temps de formation à l'ensemble des postes et à la pénurie de candidats aux postes publiés.

Le processus de dispensation est peu impacté par les erreurs (6% des erreurs). Les erreurs déclarées sont principalement des problématiques de ressources humaines qui se traduisent par un non-respect des engagements en termes d'horaires (retards de dispensation) en lien avec la charge de travail.

Les déclarations liées à l'activité de rétrocessions sont principalement dues à un défaut des supports de prescriptions par les médecins ou l'absence d'anticipation des prescriptions pouvant engendrer une attente importante pour le patient.

L'analyse des check-lists de contrôle de préfabrication a permis de mettre en évidence les erreurs les plus souvent retrouvées lors de l'édition des plans de fabrication par les pharmaciens ou les internes de l'UEC. Sur la période de recueil, 2164 plans ont été édités et 191 erreurs ont été retrouvées soit 8,8% des plans contenaient au moins une erreur.

L'analyse de ces erreurs montre dans 26% des cas un lot erroné du ME sur le plan de fabrication : lot différent du lot en stock dans l'unité ou du lot attribué par le système d'attribution. Ces erreurs sont en lien avec les erreurs liées au processus de réceptions interne à la pharmacie, en effet le caractère répétitif des actions (saisie des traitements sur le fichier de gestion de stocks, saisie des traitements dans le logiciel Chimio® et le cas échéant saisie des traitements sur la plateforme d'attribution) est source d'erreur.

Dans 15% des cas l'erreur concerne le volume final de la préparation. Cette étape nécessite une manipulation supplémentaire pour la personne en charge de l'édition du plan de fabrication et est essai dépendante. En effet, dans certains cas le promoteur demande de fixer le volume de la préparation afin d'avoir une concentration finale fixe, ceci impacte la fabrication et nécessite une modification sur le logiciel Chimio®. D'autres modifications de la fiche de fabrication peuvent également être nécessaires et génèrent des erreurs/oublis : ajout d'un commentaire de mode opératoire (6% des erreurs), d'un commentaire concernant les dispositifs associés (6% des erreurs), d'un commentaire d'attribution des traitements, l'utilisation du reliquat (6% des erreurs). Dans 3% des cas, l'erreur porte sur le produit mentionné sur la fiche de fabrication. Ces erreurs sont dues à l'existence de plusieurs formes pharmaceutiques pour une même DCI. Ces erreurs sont étroitement liées au fonctionnement interne de l'unité. Les données à ajouter sur la fiche de fabrication, issue de la fiche technique de l'essai clinique sont nombreuses et liées à la complexité de l'essai et des modalités de préparation du ME.

L'UEC étant dotée du contrôle vidéo grâce au logiciel Drugcam®, nous remarquons que dans 8% des cas l'erreur concerne la mention de l'utilisation est dans l'utilisation ou non de cet outil de contrôle libératoire. En effet, aujourd'hui tous les essais cliniques ne sont pas préparés avec cet outil même si son utilisation tend de plus en plus à être généralisée à l'ensemble des préparations.

Ces oublis/erreurs de commentaires sur la fiche de fabrication peuvent être améliorés en resensibilisant les pharmaciens de l'UEC en charge du paramétrage à la nécessité de renseigner ces informations sur les fiches DCI et/ou les fiches protocoles du logiciel.

Dans 4% des cas, l'erreur est due à l'oubli de notification de prise en charge dans le bras placebo. Pour cela, les plans de fabrication sont rayés par la personne l'ayant édité, cela permet de fournir au service de soins une étiquette identique au bras standard et de maintenir l'aveugle. Ces erreurs montrent les limites du logiciel Chimio®, qui n'est pas spécifique à l'activité des essais cliniques, à gérer les mises en aveugle. Le choix de modifier de manière manuscrite le plan de fabrication en indiquant le bras du patient permet de maintenir l'insu pour les médecins et les IDE ayant accès au logiciel Chimio®.

Enfin dans 10% des cas, les erreurs sont associées aux documents annexes fournis avec la fiche de fabrication. Ces documents peuvent être soit les documents d'attribution, soit la prescription éditée sur laquelle est tracée le numéro patient permettant de l'identifier, soit une fiche de fabrication Excel® pour les produits ne pouvant pas être fabriqués à l'aide du logiciel Drugcam® ou encore une fiche de débit.

Cette analyse a également permis d'identifier les phases d'essai cliniques les plus à risque. On retrouve plus d'erreurs médicamenteuse dans les essais de phase II dans 37,2% des cas et de phase III dans 39,8% des cas. Ces résultats sont en corrélation avec l'activité de l'UEC. Pour les essais cliniques de phase III, ces résultats peuvent s'expliquer aussi par la nécessité de faire une attribution pour les essais randomisé en double aveugle. Dans 23% des cas, les erreurs retrouvées concernent les essais de phase I. Les essais cliniques de phase I étant des essais souvent complexes avec nécessité d'éditer des documents annexes (fiche de fabrication Excel®, fiche de débit...) il faut rester critique vis-vis de ces résultats.

Il ressort de l'analyse de ces erreurs qu'une des causes principales est le facteur humain. En effet, toutes ces erreurs nécessitent une action humaine. L'impact de l'activité croissante des essais cliniques (+164% du nombre de préparations réalisées entre 2015 et 2021) associée au facteur humain (nombre d'interne fixe, pharmaciens responsables de la routine tournent sur tous les postes) sont d'importants facteurs de risque.

Aux vues des déclarations et des erreurs relevées le système reste sensible. En effet, depuis plusieurs années le nombre d'essai clinique n'a fait qu'augmenter avec une complexification des protocoles (études adaptatives de phase précoce) ce qui a induit une augmentation de la charge de travail de routine.

De plus le manque de moyens et la charge croissante de travail pour le personnel de la pharmacie fragilisent l'activité des essais cliniques et est promotrice d'erreurs (problèmes liés au nombre de personnel disponible à la fabrication, manque de personnel pour le double contrôle des dispensations, ...). Dans ce contexte, l'organisation a été constamment réadaptée durant les dernières années de manière à être la plus efficiente possible avec par exemple l'individualisation de certaines missions clés sur un seul poste, une meilleure

répartition des tâches entre les différents postes ainsi que la séniorisation de certaines activités.

Ce travail a permis et va permettre de mettre en place des solutions organisationnelles concrètes, basées sur les résultats obtenus :

- Les items de double-contrôle lors de la préparation du plateau et de la dispensation des traitements oraux ont été revus et optimisés.
- Un poste de préparateur responsable de l'édition des plans de fabrication et de gestion du planning de programmation des préparations dit « préparateur de coordination » va ainsi être mis en place. En effet, le volume de l'activité de préparation, la faible stabilité des préparations de ME, la nécessité d'une bonne connaissance des fiches techniques et l'expérience apportée par l'UPCO qui a déjà adopté cette organisation incitent à mieux structurer l'édition des plans de fabrication avec un PPH senior dédié
- La formation des nouveaux arrivants (PPH, pharmaciens, internes) sera renforcée avec des créneaux dédiés à la formation théorique sur le circuit global du ME et aux erreurs médicamenteuses.

Conclusion

La sécurisation de la prise en charge du patient est un enjeu majeur des établissements de santé ce qui induit une réglementation de plus en plus stricte. Le circuit du médicament expérimental n'échappe pas à cette évolution. Malgré les nombreuses exigences encadrant le circuit du médicament expérimental, des incidents pouvant avoir un impact sur le patient surviennent encore. Ces incidents montrent la nécessité de poursuivre la recherche d'axes d'amélioration de ce circuit, de consolider l'organisation et de rappeler la finalité des activités de recherche : améliorer la prise en charge des patients en mettant à disposition de nouveaux traitements ou de nouvelles techniques plus efficaces et/ou mieux tolérées que ceux disponibles s'il en existe.

Le circuit du médicament expérimental étant un processus complexe impliquant de nombreux professionnels de santé devant travailler en étroite collaboration, l'amélioration du circuit l'est tout autant. L'hétérogénéité dans la formation des acteurs est un enjeu majeur et nécessite de mettre en place des actions de formation et de sensibilisation ciblées. La réalisation de la cartographie des erreurs médicamenteuses dans les essais cliniques a permis d'identifier les processus vulnérables de cette organisation et de les quantifier.

Ainsi cette cartographie nous permet d'ores et déjà de mettre en place des outils d'amélioration de la prise en charge des patients dans les essais cliniques afin de diminuer le risque d'erreurs médicamenteuses au niveau local. Le manque de données de littérature est la preuve du caractère sensible des données relatives aux essais cliniques, mais ce caractère sensible ne doit pas faire oublier la nécessité de mettre en place des actions préventives et correctives pour les PUI.

Références bibliographiques

1. Amiel P. « Code de Nuremberg » Traductions et adaptations en français [Internet]. 2011. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/inserm-codenuremberg-tradamiel.pdf>
2. WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
3. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
4. DIRECTIVE 2001/20/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL [Internet]. 2001. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0020-20090807&from=ES>
5. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (1).
6. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
7. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (1). 2012-300 mars 5, 2012.
8. Demerville L. Nouvel encadrement des recherches médicales Loi Jardé. 2017;28.
9. Chassang G. Aspects juridiques des projets Européens de Recherche Clinique. :48.
10. Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine. 2017-884 mai 9, 2017.
11. Essais cliniques : procédures de gestion des essais cliniques de catégorie 1 portant sur les médicaments - ANSM [Internet]. [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-procedures-de-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-les-medicaments>
12. Article L1121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032722870/
13. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur.
14. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019-489 mai 21, 2019.
15. Le développement clinique d'un médicament [Internet]. OncoNormandie Réseau Régional de Cancérologie. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://onconormandie.fr/le-developpement-clinique-dun-medicament/>

16. HAS. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments. 2013.
17. Ordre National des Médecins. CODE DE DÉONTOLOGIE MÉDICALE. 2021.
18. Article R5121-91 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006914836
19. Article R4235-48 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913703
20. Le décret relatif aux pharmacies à usage intérieur a été publié - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Le-decret-relatif-aux-pharmacies-a-usage-interieur-a-ete-publie>
21. HAS.
guide_ouils_securisation_autoevaluation_administration_medicaments_partie2_mettre_e_n_oeuvre.pdf.
22. Chapitre Ier : Dispositions générales. (Articles L5121-1 à L5121-21) - Légifrance [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171366/#LEGISCTA000006171366
23. Demander une autorisation pour une importation de médicaments - ANSM [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demander-une-autorisation-pour-une-importation-de-medicaments>
24. Réglementation des études cliniques Dr Amélie YAVCHITZ & Chafia DAOUI - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/77902971-Reglementation-des-etudes-cliniques-dr-amelie-yavchitz-chafia-daoui.html>
25. MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS, AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. BONNES PRATIQUES DE PRÉPARATION [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bo0707.pdf>
26. Masic I, Miokovic M, Muhamedagic B. Evidence Based Medicine – New Approaches and Challenges. *Acta Inform Medica*. 2008;16(4):219-25.
27. Rapport : Définir, ensemble, les nouveaux horizons de la qualité en santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_613048/fr/rapport-definir-ensemble-les-nouveaux-horizons-de-la-qualite-en-sante
28. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1). 2009-879 juill 21, 2009.
29. 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.

30. La règle des 5B [Prévenir les erreurs médicamenteuses liées aux injections de potassium. "Never Event" POTASSIUM] [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/potassium/co/2_regle_des_5B.html
31. MINISTÈRE DU TRAVAIL,, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ. Circulaire DGOS/PF2 no 2012-72 du 14 février 2012 relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2012/12-03/ste_20120003_0100_0037.pdf
32. DGOS. Qualité de la prise en charge médicamenteuse Outils pour les établissements de santé [Internet]. 2012. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_qualite_de_la_prise_en_charge_medicamenteuse.pdf
33. « Never Events » : les 12 événements qui ne devraient jamais arriver [Internet]. OMEDIT-MiP. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <http://omedit-mip.jimdofree.com/securite-qualite/erreurs-medicamenteuses/never-events/>
34. Pharmacie - Biologie - Stérilisation - Evaluer et gérer les risques liés à la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://ressources.anap.fr/pharma-bio-ste/publication/2316>
35. Méthodes et outils des démarches qualité pour les établissements de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272145/fr/methodes-et-outils-des-demarches-qualite-pour-les-etablissements-de-sante
36. Pharmacie - Biologie - Stérilisation - Développer la culture de la qualité et de la gestion des risques [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://ressources.anap.fr/pharma-bio-ste/publication/2643>
37. ISO 9001:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Exigences [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9001:ed-5:v2:fr>
38. Vandewoestyne S. Pharmacie hospitalière et qualité: parcours d'une démarche ISO 9001 dans une unité de pharmacotechnie. :102.
39. La gestion des risques en établissement de santé - Fédération Hospitalière de France (FHF) [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.fhf.fr/Offre-de-soins-Qualite/GDR-infections-associees-aux-soins/La-gestion-des-risques-en-etablissement-de-sante>
40. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. La déclaration des effets indésirables [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>
41. Enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sources-outils-et-enquetes/enquete-nationale-sur-les-evenements-indesirables-lies-aux-soins-eneis>

42. Sécuriser la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2574453/fr/securiser-la-prise-en-charge-medicamenteuse-en-etablissement-de-sante
43. Article L162-22-7 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000019954067/2008-12-19
44. 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) - Légifrance [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000631121/>
45. Décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 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. 2008-1121 oct 31, 2008.
46. CiviCRM A. Contrat de bon usage [Internet]. Syndicat Synprefh. 2016 [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.synprefh.org/organisation-sante/hopital/contrat-bon-usage>
47. Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiencia des Soins (CAQES) [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.occitanie.ars.sante.fr/contrat-damelioration-de-la-qualite-et-de-lefficiencia-des-soins-caques>
48. La loi HPST (hôpital, patients, santé et territoires) [Internet]. Fédération Addiction. 2011 [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.federationaddiction.fr/la-loi-hpst-hopital-patients-sante-et-territoires/>
49. Article L6113-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021940215/
50. Comprendre la certification pour la qualité des soins [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_411173/fr/comprendre-la-certification-pour-la-qualite-des-soins
51. Gouvernement du Canada C canadien d'hygiène et de sécurité au travail. CCHST: - Rapports précédents [Internet]. 2021 [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.cchst.ca/newsletters/hsreport/issues/2017/02/ezone.html>
52. Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé. 2010-1408 nov 12, 2010.
53. OMS. Le Guide pédagogique de l'OMS pour la sécurité des patients [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_pedagogique_pour_la_securite_des_patients_-_synthese.pdf
54. OMS. L'organisation des systèmes et l'effet de la complexité sur les soins en santé [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/resume_module_3.pdf

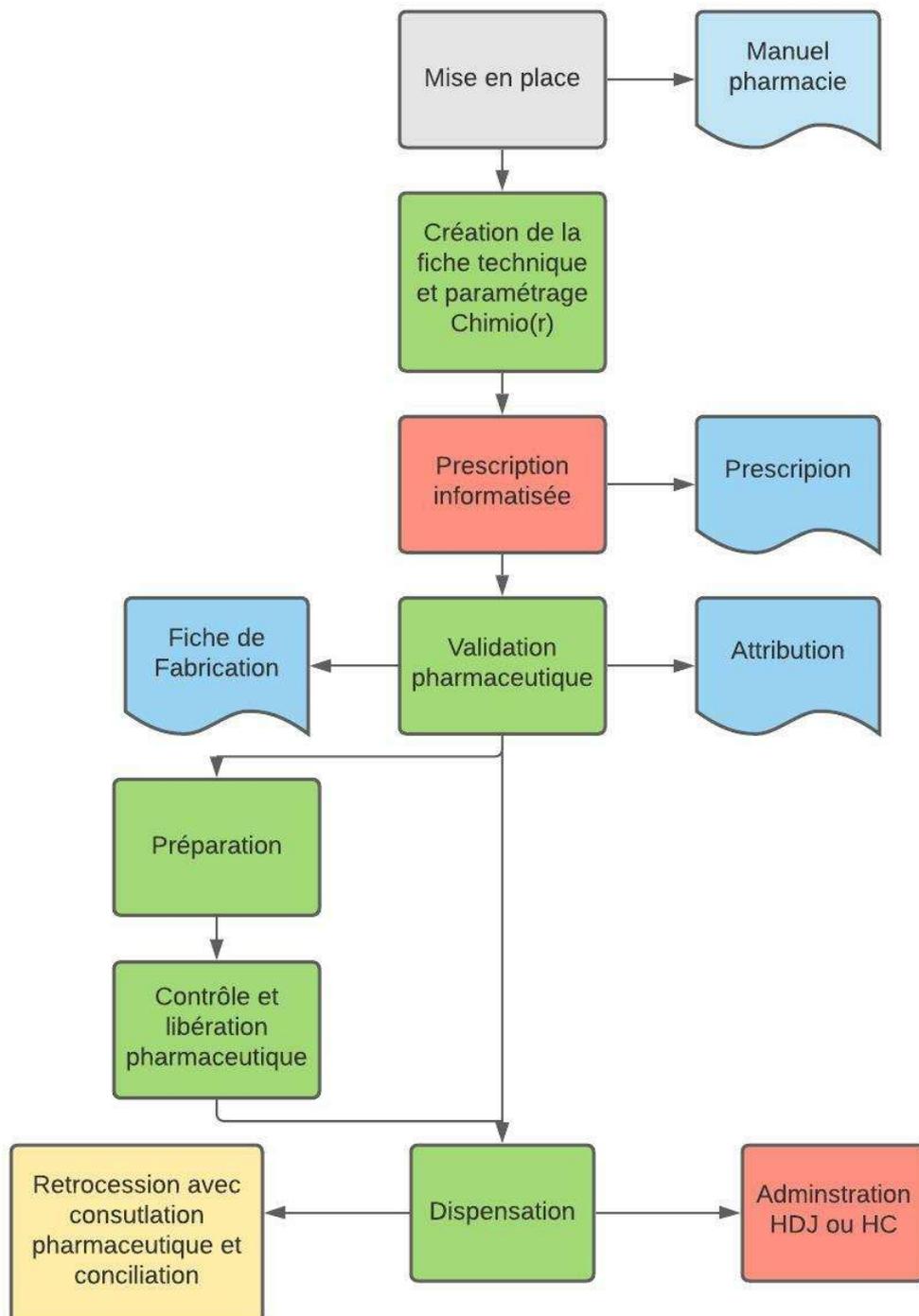
55. Mettre en oeuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1239410/fr/mettre-en-oeuvre-la-gestion-des-risques-associes-aux-soins-en-etablissement-de-sante
56. Qu'est-ce qu'une démarche de gestion des risques ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1661166/fr/qu-est-ce-qu-une-demarche-de-gestion-des-risques
57. Roussel P. Étape 3 : Identifier les risques a posteriori. 2008;13.
58. Grille ALARM, un outil pour structurer l'analyse des causes [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1215806/fr/grille-alarm-un-outil-pour-structurer-l-analyse-des-causes
59. Debouck F, Rieger É, Petit H, Noël G, Ravinet L. Méthode Orion® : analyse systémique simple et efficace des événements cliniques et des précurseurs survenant en pratique médicale hospitalière. *Cancer/Radiothérapie*. 1 mai 2012;16(3):201-8.
60. Seghrouchni A, Obtel M, Razine R, Bouaiti E. Diagramme d'Ishikawa appliqué à la performance de la prise en charge hospitalière. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 1 mai 2019;67:S167-8.
61. SFPC. LA REVUE DES ERREURS LIÉES AUX MÉDICAMENTS ET DISPOSITIFS ASSOCIÉS [Internet]. 2014. Disponible sur: https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/11/Manuel_de_la_remed-_jan_2013_-_version_dfinitive_300114-copie.pdf
62. Roussel P. Étape 2 : Identifier les risques a priori. 2007;9.
63. Demers É, Collin-Lévesque L, Boulé M, Lachapelle S, Nguyen C, Lebel D, et al. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité dans le circuit du médicament: revue de littérature. *Can J Hosp Pharm*. 2018;71(6):376-84.
64. HAS. Fiche 26. Analyse des modes de défaillances et de leurs effets (AMDE) [Internet]. Disponible sur: <https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/fiche26.pdf>
65. HAS. Fiche 34. Des pistes pour aller plus loin [Internet]. Disponible sur: <https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/fiche34.pdf>
66. HAS. Amélioration des pratiques et sécurité des soins La sécurité des patients Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé Des concepts à la pratique [Internet]. 2012. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/okbat_guide_gdr_03_04_12.pdf
67. SFPC. Société Française de Pharmacie Clinique. Guide SFPC de gestion des risques. Comment optimiser l'implication de l'équipe pharmaceutique dans la gestion des risques associés à la prise en charge médicamenteuse du patient. 2012.
68. Essai clinique : le terrible précédent de 2006 en Grande-Bretagne [Internet]. Sciences et Avenir. 2016 [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/essai-clinique-le-terrible-precedent-de-2006-en-grande-bretagne_29823

69. Essai clinique de Rennes : un drame en cinq questions [Internet]. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sante/article/2016/10/11/essai-clinique-de-rennes-un-drame-en-cinq-questions_5011900_1651302.html
70. ASHP Guidelines on Clinical Drug Research. :7.
71. ASHP Guidelines for the Management of Investigational Drug Products. :12.
72. CPCHU. Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments et de dispositifs médicaux réalisés au sein des établissements de santé [Internet]. Disponible sur: https://www.cncr.fr/wp-content/uploads/2020/01/guide_professionnel-CPCHU-EC_20200117.pdf
73. POS | Glossaire [Internet]. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.cicnantes.fr/fr/component/glossary/Glossaire-1/P/POS-180/>
74. Bilan Activité IUCT Oncopole 2019 [Internet]. calameo.com. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/006380999b914ef8a8a33>
75. Classification salle blanche GMP - BPF : salle blanche classe A, B, C, D [Internet]. ER2i. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.er2i.eu/fr/ingenierie-pharmaceutique-cosmetique/salle-blanche-gmp-bpf/>
76. NCC MERP. NCC MERP Taxonomy of Medication Errors [Internet]. 1998. Disponible sur: <https://www.nccmerp.org/sites/default/files/taxonomy2001-07-31.pdf>
77. Anguish I, Loca J-F, Malka T, Bugnon O. Gestion des risques liés au circuit du médicament dans les établissements médico-sociaux du canton de Fribourg (Suisse) – État des lieux 2012-2014 et nouvelle responsabilité des pharmaciens. Pharmactuel [Internet]. 31 mars 2016 [cité 7 oct 2021];49(1). Disponible sur: <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/1044>
78. Société française de pharmacie clinique. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. Paris: Société française de pharmacie clinique; 2006.
79. Kane MP, Fessele K, Gordilis-Perez J, Schwartz S, Lisi S, Nishioka J, et al. Medication safety in cancer clinical trials: An analysis of medication error reports at a comprehensive cancer center. J Clin Oncol. 20 juin 2007;25(18_suppl):6547-6547.
80. Moon JY, Lee Y, Han JM, Lee MH, Yee J, Song MK, et al. Effects of pharmacist interventions on reducing prescribing errors of investigational drugs in oncology clinical trials. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. janv 2020;26(1):29-35.
81. Quéré I. Recherche Clinique. J Mal Vasc. sept 2005;30(4):248-9.
82. Haw C, Stubbs J, Dickens G. Medication administration errors in older psychiatric inpatients. Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care ISQua. 1 sept 2007;19:210-6.

Annexes

Annexe 1. Processus "essai clinique", organisation générale	99
Annexe 2. Exemple de Fiche de fabrication éditée	100
Annexe 3. Check List : Contrôle Préfabrication-Libération-Certificat de destruction des médicaments en Essai Clinique	101
Annexe 4. Extrait du fichier des non-conformités faites par des UA différent de la pharmacie.....	102
Annexe 5. Extrait du fichier de non-conformités faites par l'UEC.....	107
Annexe 6. Check-list de contrôle préfabrication vierge, Validation des fiches de fabrication des médicaments en essai clinique.....	112
Annexe 7. Taxonomie du NCC MERP traduite par le Réseau REEM	113
Annexe 8. Extrait des check-lists de contrôle de préfabrication.....	117

Annexe 1. Processus "essai clinique", organisation générale



Annexe 2. Exemple de Fiche de fabrication éditée

ETIQUETTES

Destinées au dossier patient et à l'étiquetage de la préparation

LIEU de PREPARATION+ Horaire Navette+

Type contrôle

ETIQUETTE

Destinée à l'échantillon de contrôle

FICHE DE FABRICATION

IPP : 030082005

UPCO Prescription test (H)

Né(e) le 07/03/1976 (36 ans 7 mois)

Service : (1105) HE 1105 HEMATO ONCO HJ

IRINOTECAN (CAMPTO*) 240 mg

05% Vol. préparé : 500 ml
Vol à perfuser : 500 ml

Perfusion sur 1 H 30 min

Administrer le : **10/10/2012 à 20:52**

Périmé le : 12/10/2012 à 18:00

A conserver : à 4°C

N° Ordonnancier : **354766**

Liste 1 : respecter les doses prescrites

IPP : 030082005

UPCO Prescription test (H)

Né(e) le 07/03/1976 (36 ans 7 mois)

Service : (1105) HE 1105 HEMATO ONCO HJ

IRINOTECAN (CAMPTO*) 240 mg

05% Vol. préparé : 500 ml
Vol à perfuser : 500 ml

Perfusion sur 1 H 30 min

Administrer le : **10/10/2012 à 20:52**

Périmé le : 12/10/2012 à 18:00

A conserver : à 4°C

N° Ordonnancier : **354766**

Liste 1 : respecter les doses prescrites

Isolateur : Isolateur IUC 2

VIDEO

Livraison le : 27/04/2020 à 16:00

UPCO Prescription test

354766

354766

Date reconstitution : 10/10/2012	FICHE DE FABRICATION	Service : HE 1105 HEMATO ONCO HJ
Heure reconstitution : 18:00	N° Ordo : 354765	Prescripteur : PERRIAT
Patient : UPCO Prescription test (H)		Cycle : 1 Jour : 0
IPP : 030082005 Né(e) le 07/03/1976		
CPT11 125 mg/m²-AVASTIN		
Voie d'administration : Perfusion		
BEVACIZUMAB (AVASTIN*) (AVASTIN 400MG INJ PERF FL) 750 mg		
SODIUM CHL. 0.9% 100 ML POCHE VIAFLO		
Volume final : 100 ml		
Volume à RETIRER : 30 ml		
RECONSTITUTION		DILUTION
Spécialité	Dosage	Num lot
AVASTIN 400MG INJ PERF FL	400 mg	H0020
AVASTIN 400MG INJ PERF FL	400 mg	H0020
		Vol. (ml)
		Solvant
		Vol. à Prélever
		Dose utilisée
		TOTAL
		30 ml
		750 mg
Stabilité : 12/10/2012 à 18:00 , à 4°C		
MODE OPERATOIRE		MATERIEL NECESSAIRE
Ordonnance validée par :	Val. plateau :	Manipulateur :
PERRIAT SOPHIE	PERRIAT SOPHIE	PERRIAT SOPHIE

Annexe 3. Check List : Contrôle Préfabrication-Libération-Certificat de destruction des médicaments en Essai Clinique

	CHECK LIST :	UECI-ENR N°033
	Contrôle Préfabrication – Libération – Certificat de destruction des médicaments en Essai Clinique	VERSION N°01 Date d'application: 17/12/2020
		Page 1 / 1

DIFFUSION : Unité des Essais Cliniques

P2	Nom de l'essai	
	Date	
	Patient	
	N° ordonnancier	

Documents nécessaires au contrôle :

- Fiche de fabrication (CHIMIO ou Excel)
- Prescription
- Etiquettes (CHIMIO ou manuscrites)
- Si applicable, confirmation IVRS

Référence : UECI-MO N°011 - MO Contrôle et de la libération des préparations en Essai clinique

PPH – Interne – Pharmacien	ELEMENTS CONTROLES	Préfabrication		Libération	
		oui	non	oui	non
Préfabrication & Libération	Identité du patient (nom, prénom, date de naissance, âge) + N° inclusion/randomisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Flacons préparés appartenant au bon essai clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Produit correspondant à la dci (si plusieurs produits fournis dans l'essai)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nombre de flacons préparés correspondant à la dose prescrite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Si applicable, n° de flacons/lots préparés en adéquation avec confirmation IVRS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Concentration des flacons en adéquation avec la fiche de fabrication (excel ou CHIMIO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Date de péremption compatible avec la date d'administration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Volume à préparer conforme à la dose prescrite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Matériel préparé conforme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Etiquettes conformes (identité patient, nom de l'essai, si applicable produit préparé, date de fabrication, date de péremption, n° ordonnancier, voie d'administration, modalités de conservation)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Certificat de destruction conforme (nom produit, quantité, n°lot, n° flacon, date de péremption)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Certificat de destruction :

Produits	Quantité	N° de lot	N° flacon	Péremption	Date	Signature destruction

Plateau préparé par (Nom, P2)	Rôle	Signature	Date

Contrôle réalisé par (Nom, P1)	Rôle	Signature	Date

Signature pharmacien	
-----------------------------	--

Y:\SMQ PUI ONCOPOLE\UEC\UEC INVESTIGATEURS\Doc QUALITE\Doc Qualité internes validés\Enregistrements\2017

Annexe 4. Extrait du fichier des non-conformités faites par des UA différent de la pharmacie

Date NC par Mois	UA Origine NC	Type Non-Conformité Observée NC	Description NC	Gravité	Type	Etape	Cause
Mois : juin 2021 (nombre : 14)							
	1548	Technie-Autre NC liée au service de soin	PREPARATION DEMANDEE TROP EN AVANCE ET LA STABILITE ETANT COURTE ELLE A PERIMEE AVANT L ADMINISTRATION,	B	T10	E4	C1
	1548	PUI-Pbm lors de la fabrication manuelle/commande manuelle	ETUDE CP-MGD006- POCHE MGD NON ADEMINISTREE CAR FUIITE NOUVELLE TUBULURE	B	T13	E4	C5
	2353	Technie-Changement ligne de traitement/arrêt traitement/Concession Poso	ETUDE CA209-8HW - NIVOLUMAB NON ADMINISTRE	B	T12	E1	C1
	6550	Technie-Autres	TCD 155484 : erreur lors de la fab . Seringue de 50 ml graduée de 2 en 2 . Prelevement volume à 14 ml au lieu de 12ml. Erreur vue lors de la liberation drug cam.	B	T2	E4	C4
	6560	Technie-Changement ligne de traitement/arrêt traitement/Concession Poso	essai 7339 : Patiente Mime HUE validée PEMBRO + CARBO + GEMZAR. J'appelle l'arc pr une autre patiente du même essai, et j'apprends dans la conversation que Mme HUE n'aura que PEMBRO ce jour. Nous avons tout préparé et envoyé.	B	T12	E1	C1
	6560	Technie-Retour/annulation lié à l'état clinique du patient	MK7339-009 : prep gencitabine 1296 mg +	B	T12	E1	C1

					carboplatine 214 mg non administrées								
	6560		Technie-Retour/annulation lié à l'état clinique du patient		ETUDE COLIBRI , prep non administrée Nivo 480mg	B	T12	E1					C1
	6560		Technie-Retour/annulation lié à l'état clinique du patient		CA 209-848 : préparations (nivolumab 240mg + ipilimumab 90mg non administrées	B	T12	E1					C1
	6560		Technie-Retour/annulation lié à l'état clinique du patient		REGONIVO ; poche de nivo 480mg non administrée	B	T12	E1					C1
	6560		Technie-Changement ligne de traitement/arrêt traitement/Concession Poso		ETUDE MK3475-365 - PEMBROLIZUMAB NON ADMINISTRÉ -AEG	B	T12	E1					C1
	6560		Technie-Retour/annulation lié à l'état clinique du patient		MK7902-005 : pembrolizumab 200mg non administré car patiente bilan perturbé	B	T12	E1					C1
	6560		Technie-Retour/annulation lié à l'état clinique du patient		MK3475-756 : prep non administrée	B	T12	E1					C1
	6560		Technie-Patient sorti /pas venu ou qui a changé de service		MK3475-756 : pembrolizumab /placebo 200mg non admistrée	B	T12	E1					C1
	6560		Technie-Retour/annulation lié à l'état clinique du patient		CA 224-020 : 2 poches de nivolumab + 2 poches de BMS-986016 80mg non administrées	B	T12	E1					C1
Mois : mai 2021 (nombre : 13)													
	1052		Technie-Changement ligne de traitement/arrêt traitement/Concession Poso		ETUDE GFPC-06-2018 - 2 PREP NON ADMINISTRÉES (ATEZO+BEVA)	B	T12	E1					C1
	1543		Technie-Changement ligne de traitement/arrêt traitement/Concession Poso		ETUDE GRAALL 2014 - TRIPLE IT NON ADMINISTRÉES	B	T12	E1					C1

6550	Technie-Autres	CC-90009-AML-002- Préparations non administrées	B	T12	E1	C1
6560	Technie-Changeement ligne de traitement/arrêt traitement/Concession Poso	Etude BO39610- NON ADMINISTRE CONCESSION DE DOSE	B	T12	E1	C1
6560	Technie-Changeement ligne de traitement/arrêt traitement/Concession Poso	CA224-020 : 2 préparations non administrées	B	T12	E1	C1
6560	Technie-Changeement ligne de traitement/arrêt traitement/Concession Poso	Etude TICIMEL- TTT Périmé avant heure d'administration-	B	T10	E6	C1
6560	Technie-Changeement ligne de traitement/arrêt traitement/Concession Poso	ETUDE MK3475-921 - PREMBROLIZUMAB NON ADMINISTRE	B	T12	E1	C1
6560	Technie-Changeement ligne de traitement/arrêt traitement/Concession Poso	ETUDE MK7339-009- 2 PREP NON ADMINISTRÉES	B	T12	E1	C1
6560	Technie-Changeement ligne de traitement/arrêt traitement/Concession Poso	ETUDE 1280.0022 - PREPARATION NON ADMINISTREE XENTUZUMAB/PLACEBO - DESTRUCTION	B	T12	E1	C1
6560	Technie-Changeement ligne de traitement/arrêt traitement/Concession Poso	ETUDE MK7339-009- 2 PREPS NON ADMINISTRÉES (GEMC+CARBO) - DESTRUCTION	B	T12	E1	C1
6560	Technie-Changeement ligne de traitement/arrêt traitement/Concession Poso	BO39610- UNE POCHE DE SACITUZUMAB 530MG NON ADMINISTREE - DESTRUCTION POCHE	B	T12	E1	C1
PROMOTEUR EC	UPPHRC-Dokumentation/Erreur dans la demande	Essai BANDOCELE - coquille sur les documents de l'étude, dimension en centimètres alors que c'est des mètres	NC			

Mois : mars 2021 (nombre : 25)	1019	Technie-Changeement ligne de traitement/arrêt traitement/Concession Poso	CMBG453B12301 : 2 seringues azacitidine 74mg non administrées	B	T12	E1	C1
	1052	AA: Problème de livraison : Erreur/retard de livraison	GLACIERE P OUR LE 1052 SORTIE A 10H15 ET NON RECUPEREE PAR LE COURSIER A 10H20 - RETARD NAVETTE DE 1H - DEPART A 11H20	B	T10	E5	C1
	1052	Technie-Changeement ligne de traitement/arrêt traitement/Concession Poso	BEAT-MESO : poche non administrée	B	T12	E1	C1
	1052	Technie-Changeement ligne de traitement/arrêt traitement/Concession Poso	a 9 h j'appelle l'interne, confirmation preparation de bévacizumab malgré hypertension artérielle. Courrier précédent mentionnait que la cure de bévacizumab pourrait être annulée avec HTA 13 h interne me rappelle en disant qu'au final on ne le fait pas	B	T12	E1	C1
	1052	Technie-Retour/annulation lié à l'état clinique du patient	BEAT-MESO : poche bevacizumab 975mg non administrée	B	T12	E1	C1
	1072	Technie-Retour/annulation lié à l'état clinique du patient	FILOCLL13 : poche blinatumomab 355ùg	B	T12	E1	C1
	1105	Technie-Changeement ligne de traitement/arrêt traitement/Concession Poso	NIVOGLIO : poche nivolumab 77mg non administrée	B	T12	E1	C1
	1546	Technie-Retour/annulation lié à l'état clinique du patient	ACE-CL-311 : poche obinutuzumab 1000mg non administrée	B	T12	E1	C1

Annexe 5. Extrait du fichier de non-conformités faites par l'UEC

Date NC par Mois	Service Déclarant NC	Type Non-Conformité Observée NC	Description NC	Solution Apportée NC	Processus	Sous processus
Mois : juillet 2021 (nombre : 1)						
	7742	Technie- Approvisionnement/commandes/Réception	Etude MO39212- AGO.OVAR- Produit en péremption courte au fond du stock		2	2.1
Mois : juin 2021 (nombre : 24)						
	7742	Technie- Approvisionnement/commandes/Réception	Etude ACE-CL-311- Balance non faite réception du 11/05/2021	Re transcription/corr ection des écrits	1	1.2
			Etude INCB54828-203- Patient 301001- Dispensation de 2 flacons sur 4 car pas assez de stock- Réappro automatique. Allo ARC promoteur- Problème récurant- Envoi prévu au domicile du patient, accord Promoteur.			
	7742	Technie- Approvisionnement/commandes/Réception	ARO-013- GAV-Em- Demande de réappro non faite au dernier cycle- Quantité insuffisante ce jour- Dispensation pour 15 jours- Délais de livraison 15 jours		1	1.1
			Etude INCB54828-203- FER-Ar- Délivré 2 fics sur 4 car manque de traitements (Réappro auto, vu avec ARC moniteur)- Ordo laissée au P3 en attente de réception avec indications			
	7742	Technie- Approvisionnement/commandes/Réception	Etude ARO-013- GAV-Em- Délivrance d'un flacon sur 2 car pas assez de stock- Ordonnance laissée au niveau du P3 avec indication pour suivi.		1	1.1
	7742	Technie- Approvisionnement/commandes/Réception			1	1.1

7742	PUJ-Gestion de stock non-conforme Excel/Access/Chimio/ERP	ETUDE NATALEE - ERREUR DE STOCK NON REGULARISEE- A LA RECEPTION STOCK A -2/ ERREUR DISPENSATION DS GESTION DE STOCK	2	2.2
7742	Technie- Approvisionnement/commandes/Ré- ception	3 feuilles courbes de températures trouvées en vrac sur une étagère au niveau du P5- Etude ??	1	1.2
7742	Technie-Erreur dispensation	Etude MK8228-002 , P3 dispensation des PER OS sans prise en compte de l'attribution IWRS , vu au double contrôle avant dispensation. Correction de l'erreur.	7	7.1
7742	Technie-Validation/Traitement informatique de l'ordonnance	C111 regomune prescrit à 16h20 la veille est tousjours non validé le Jour J	3	3.1
7742	Technie-Retour/annulation lié à l'état clinique du patient	Salle des retours patients-Produits comptabilisés et en sachets mais laissé hors sac comme si non traité (double travail pour celui qui passe derrière,	9	9.2
7742	Technie-Retour/annulation lié à l'état clinique du patient	Salle des retours- Calendrier patient en attente depuis Février, non retourné à l'ARC investigateur.	9	9.2
7742	Technie-Plan de fab incomplet/faux	Etude TED16132- Erreur sur volume à retirer sur fiche de fab- Erreur dans mode opératoire Chimio (Duoperf fourni alors que l'on utilise nos ICU)	3	3.3
7742	Technie-Autres	Etude IFM2018-04- Régularisation des stock dans fichier gestion de stock- Erreurs dans les balances	2	2.2

				Etude ARO-013- GAV-Em- Ordo en attente de complément au P3 depuis le 03/06/2021- Produits Réceptionnés le 08/06/2021; Ordonnance non traitée par P3 et traitée le 16/06/2021 sur demande du pharmacien qui s'en était occupé le 03/06-	1	1.2
7742	Technie- Approvisionnement/commandes/Réception				modification plan suite accord pharmacien	3.4
7742	Technie-Plan de fab incomplet/faux			Etude MAJESTEC2 - Pas d'IWRS pour Per Os - Non mentionné dans la fiche technique	3	3.4
7742	PUI-Gestion de stock non-conforme Excel/Access/Chimio/ERP			Etude INCB54828-203- FER-An- ordo en attente de complément depuis le 03/06/21 au P3- Réception des produits le 14/06/21- Complément ordo envoi au domicile du patient à ce jour non fait,	1	1.1
7742	Technie-Erreur chargement des paniers ou preparation produits EC (matériel, produit...)			etude EMN 22 - VELCADE FAIT PAR ERREUR DS SERINGUE DE 1ML - RECTIFICATION DANS SERINGUE DE 3ML AVANT ENVOIS DS LE SERVICE	4	4.1
7742	Technie-Problème de stock suite péremption			Etude PEMBIB : date peremption pas à jour sur accès et dans la gestion de stock lors de la réception+ non vu lors de la gestion des périmés.Stock périmé, pas assez de traitement pour le patient. Envoi à domicile du patient	2	2.1
7742	PUI-Gestion de stock non-conforme Excel/Access/Chimio/ERP			5 COMMANDES NON RECEPTIONNEES LE 18/06/2021 - RECEPTION A FAIRE LE LUNDI 21/06/2021	1	1.2
7742	Technie-Autres			Appel ce jour d'Alicia Perez ARC étude PHA138 : les codes IWRS d'Anais Grand ont été utilisé le 21/06 aux alentours de 12h pour confirmer retour flacons sur plateforme Suvoda mais ont également sorti la patiente de l'étude (end of treatment)	9	9.3

	7742	PUI-Gestion de stock non-conforme Excel/Access/Chimio/ERP	ETUDE ALXN1210-NEPH202 - RECEPTION NOTE EN A5 MAIS TTT EN B5 - ROCALTROL NON RENTRE EN STOCK DS GESTION DE STOCK - RECHERCHE +++ AVT DE TROUVER ERREUR	1	1.2
	7742	PUI-Gestion de stock non-conforme Excel/Access/Chimio/ERP	7 commandes (du 14/06-16/06-08/06) réceptionnées mais IWRS non fait par manque de temps ? - Ceci entraine des mails +++ car IWRS non fait - IWRS fait le 23/06/2021	1	1.2
	7742	Technie-Pbm Réception de l'ordonnance, rando, inclusion ou de l'IVRS ou IWRS	Sortie d'étude informatique du patient 33010020 en voulant confirmer un retour flacon dans l'IWRS de l'étude PHA138, patiente en "end of treatment". Appel Alicia Perez arc investigateur pour rattraper le coup.	9	9.3
	7742	Technie-Plan de fab incomplet/faux	etude 64407564MMY1001- DM Réservoir 15ml SC sur fiche de fab au lieu de seringue 3ml	3	3.3
Mois : mai 2021 (nombre : 33)	7742	Technie-Plan de fab incomplet/faux	GFPC 06-2018-Pas de volume à retirer	3	3.3
	7742	Technie-Plan de fab incomplet/faux	Atalante N° de lot ATEZO faux	3	3.3
	7742	Technie-Plan de fab incomplet/faux	DEBIO 1143-106- Volume à retirer faux	3	3.3
	7742	Technie-Plan de fab incomplet/faux	MS200647-005	3	3.3
	7742	Technie-Plan de fab incomplet/faux	Regomune	3	3.3

7742	Technie-Plan de fab incomplet/faux	TCD 13983- Erreur ++ dans compta fichier gestion + Erreur sur certificat destruction + aucune copie de tous les certificat de destruction dans dossier de l'étude pour le monito du 20/04/2021 alors que faits et signés	modification plan suite accord pharmacien	3	3.3
7742	Technie- Erreur détectée en monitoring	Plusieurs nouvelles études par terre dans la chambre froide en attente nouvel emplacement.	Re transcription/corrrection des écrits	9	9.3
7742	Technie- Approvisionnement/commandes/Réception	Essai CAPITELLO - Rdv annulé sur planning monitoring, l'ARC ne l'a pas reçu et pas possible d'annuler car nos délais sont trop long - ARC assez vindicatif !		2	2.1
7742	UPPHRC-Documentation/Erreur d'adressage de la demande	Essai CAPITELLO - Annulé sue outlook, information non parvenu à l'ARC - Ne peux reporter - ARC pas conciliant		9	9.2
7742	Technie- Erreur détectée en monitoring			9	9.3
7742	Technie-Plan de fab incomplet/faux	Blinadans NaCl 1000ml sans mode op		3	3.4
7742	Technie-Retour/annulation lié à l'état clinique du patient	ETUDE XL184-313- PREP NIVOLUMAB 480MG NON ADMINISTREE PATIENT N° 3914		8	
7742	Technie-Retour/annulation lié à l'état clinique du patient	ETUDE MK3475-921- PREP PEMBRO/PLACEO 200MG NON ADMINISTREE PATIENT N°677639		8	
7742	Technie-Retour/annulation lié à l'état clinique du patient	ETUDE TAKEDA-P2002 - PREPRATION VIDAZA+ PEVONEDISTAT 28MG NON ADMINISTREES - PATIENT N° 18008-005		8	
7742	Technie-Plan de fab incomplet/faux	Reste vidaza noté sur fiche de fab		3	3.3
7742	Technie- Erreur détectée en monitoring	Immu 132-14- 3 courbes de températures non enregistrées sur Tempez (3 mars, 30mars et 19 avril)	Re transcription/corrrection des écrits	9	9.3

Annexe 6. Check-list de contrôle préfabrication vierge, Validation des fiches de fabrication des médicaments en essai clinique

	CHECK LIST :	
	Contrôle Préfabrication – Validations des fiches de fabrication des médicaments en Essai Clinique	VERSION N°01 Date d'application:
		Page 1 / 1
DIFFUSION : Unité des Essais Cliniques		

PPH P2	Date	
	Nom de l'essai	

PPH-Interne - pharmacien	Eléments erroné		A cocher
Etiquette de la préparation	Identité	Nom prénom DDN IPP	
		Service	
	Molécule à préparer	Nom de l'essai	
		DCI Solvant à préparer	
		Volume préparé	
		Volume perfusé	
	Modalités de conservation	Durée de perf	
		Date d'administration	
		Date de péremption	
	Modalités administrative	Température / UV	
Etiquette de contrôle	Modalités de dispensation	N° d'ordonnancier	
		Lieu de préparation	
	Contrôle libératoire	Horaires de navette	
Type de contrôle			
Fiche de fabrication	Entête	Date et heure de reconstitution	
		N° d'ordonnancier	
		Service et prescripteur	
		Nom prénom DDN IPP	
		Service	
		Numéro et jour du cycle	
		Date d'administration	
		Essai à préparer	Nom de l'essai
	Voie d'administration		
	DCI + dose à préparer		
	Modalités de fabrication	Dispositif d'administration + N° de lot	
		Volume à retirer	
		Lieu de fabrication	
	DCI à préparer	Spécialité	
		Dosage	
		Numéro de lot	
		Volume du flacon	
		Solvant de reconstitution	
		Volume à prélever	
		Dose utilisée	
	Autres	Mode opératoire	
		Commentaire préparation	
		Matériel nécessaire	
Documents annexes (numéro IWRS, fiche de débit...)			

Commentaire :

Annexe 7. Taxonomie du NCC MERP traduite par le Réseau REEM

Caractéristiques des erreurs médicamenteuses selon le degré de réalisation et selon la gravité des conséquences cliniques

Selon le degré de réalisation	Selon la gravité des conséquences cliniques pour le patient
	Catégorie A circonstance ou événement susceptibles de provoquer une erreur
Erreur médicamenteuse potentielle	Catégorie B une erreur s'est produite, mais le médicament n'est pas parvenu jusqu'au patient
Erreur médicamenteuse avérée	Catégorie C une erreur s'est produite jusqu'au patient, sans dommage pour le patient
	Catégorie D une erreur s'est produite et a provoqué une surveillance accrue pour le patient mais sans dommage pour le patient
	Catégorie E une erreur s'est produite et a motivé un traitement ou une intervention en provoquant un préjudice temporaire au patient
	Catégorie F une erreur s'est produite en entraînant ou en allongeant un séjour hospitalier et en provoquant un préjudice temporaire au patient
	Catégorie G une erreur s'est produite et a provoqué un préjudice permanent au patient
	Catégorie H une erreur s'est produite et a provoqué un accident mettant en jeu le pronostic vital du patient
	Catégorie I une erreur s'est produite et a provoqué le décès du patient

- Selon le type de l'erreur

Caractéristiques des erreurs médicamenteuses selon le type de l'erreur

Classement	Type de l'erreur
T1	Erreur d'omission
T2	Erreur de dose
T3	Erreur de posologie ou de concentration
T4	Erreur de médicament

T5	Erreur de forme galénique
T6	Erreur de technique d'administration
T7	Erreur de voie d'administration
T8	Erreur de débit d'administration
T9	Erreur de durée d'administration
T10	Erreur de moment d'administration
T11	Erreur de patient
T12	Erreur de suivi thérapeutique et clinique
T13	Médicament périmé ou détérioré

On entend par type d'erreurs médicamenteuses :

- Erreur d'omission hormis le refus de prise par le patient
- Erreur de dose par surdosage, sous-dosage ou oubli de prescription de dose supplémentaire
- Erreur de posologie ou de concentration
- Erreur de médicament
- Erreur de forme galénique
- Erreur de technique d'administration
- Erreur de voie d'administration par erreur de voie IV à la place d'entérale, IT à la place d'IV, IV au lieu d'orale, IV au lieu d'IM et IM au lieu d'IV
- Erreur de débit d'administration soit par débit trop lent ou trop rapide
- Erreur de durée d'administration soit par IVD à la place d'IVL
- Erreur de moment d'administration due à un décalage par rapport à l'heure prescrite
- Erreur de patient
- Erreur de suivi thérapeutique et clinique par :
 - Interaction médicamenteuse
 - Interaction médicament alimentation
 - Allergie documentée
 - Indication non reconnue
 - Choix erroné du médicament
 - Etat clinique
 - Redondance thérapeutique
 - Problème thérapeutique ignoré

- Selon l'étape de survenue dans le circuit du médicament

Caractéristiques des erreurs médicamenteuses selon l'étape de survenue dans le circuit du médicament

Classement	Etape de survenue dans le circuit du médicament
E1	Prescription
E2	Transcription
E3	Analyse pharmaceutique
E4	Préparation galénique
E5	Délivrance
E6	Administration
E7	Information du patient
E8	Suivi thérapeutique

- Selon les causes

Caractéristiques des erreurs médicamenteuses selon les causes

Classement	Causes
C1	Problème de communication
C2	Confusion de dénomination
C3	Problème d'étiquetage et/ou d'information
C4	Facteurs humains
C5	Problèmes de conditionnement ou de conception

On entend par cause d'erreur médicamenteuse :

- Problème de communication avec défaut de communication verbale ou écrite et erreur d'interprétation de l'ordonnance
- Confusion de dénomination entre les dénominations communes internationales et les génériques
- Problème d'étiquetage et/ou d'information :
 - Présentation du conditionnement primaire similaire d'un produit avec un autre
 - Etiquetage et présentation du produit délivré par la pharmacie erronée
 - Notice du produit erronée ou incomplète
 - Source d'information électronique erronée ou incomplète
 - Données imprimées inexactes

- Documents publicitaire erronée
- Facteurs humains :
 - Défaut de connaissance du produit
 - Pratiques défectueuses
 - Erreur de calcul de dose, de débit
 - Erreur informatique de sélection du produit, de prescription, de recherche d'interactions, de recherche d'allergie...
 - Erreur de distribution ou de rangement
 - Erreur dans la préparation extemporanée des doses à administrer
 - Erreur de transcription ou de recopiage
 - Stress, charge de travail trop élevée, surmenage, fatigue, comportement conflictuel, intimidation
- Problèmes de conditionnement ou de conception car inadapté ou mal conçu, confusion entre deux conditionnement similaire, dysfonctionnement du dispositif d'administration

Nous pourrions ainsi attribuer à chaque erreur médicamenteuse reportée dans le tableau des non-conformités une note sous la forme :

Gravité(A-I) Type(T1-T13) Etape(E1-E8) Cause(C1-C5)

Annexe 8. Extrait des check-lists de contrôle de préfabrication

	CHECK LIST :		UECI-ENR N°
	Contrôle Préfabrication – Validations des fiches de fabrication des médicaments en Essai Clinique		VERSION N°01 Date d'application:
			Page 1 / 1
DIFFUSION : Unité des Essais Cliniques			

PPH P2	Date	14/01/2021
	Nom de l'essai	KARMA3

PPH-Interne - pharmacien	Eléments erroné		A cocher
Etiquette de la préparation	Identité	Nom prénom DDN IPP	
		Service	
	Molécule à préparer	Nom de l'essai	
		DCI Solvant à préparer	
		Volume préparé	
		Volume perfusé	
		Durée de perf	
	Modalités de conservation	Date d'administration	
		Date de péremption	
		Température / UV	
Modalités administrative	N° d'ordonnancier		
Etiquette de contrôle	Modalités de dispensation	Lieu de préparation	
		Horaire de navette	
	Contrôle libératoire	Type de contrôle	
Fiche de fabrication	Entête	Date et heure de reconstitution	
		N° d'ordonnancier	
		Service et prescripteur	
		Nom prénom DDN IPP	
		Service	
		Numéro et jour du cycle	
		Date d'administration	
	Essai à préparer	Nom de l'essai	
		Voie d'administration	
		DCI + dose à préparer	
	Modalités de fabrication	Dispositif d'administration + N° de lot	
		Volume à retirer	
		Lieu de fabrication	
	DCI à préparer	Spécialité	
		Dosage	
		Numéro de lot	
		Volume du flacon	
		Solvant de reconstitution	
		Volume à prélever	
	Autres	Dose utilisée	
		Mode opératoire	
		Commentaire préparation	
		Matériel nécessaire	
Documents annexes (numéro IWRS, fiche de débit...)		X	

Commentaire :

Manque fiche de débit

	CHECK LIST :	UECI-ENR N°
	Contrôle Préfabrication – Validations des fiches de fabrication des médicaments en Essai Clinique	VERSION N°01 Date d'application:
		Page 1 / 1
DIFFUSION : Unité des Essais Cliniques		

PPH P2	Date	13/01/2021
	Nom de l'essai	MAINRITSEG

PPH-Interne - pharmacien	Eléments erroné		A cocher
Etiquette de la préparation	Identité	Nom prénom DDN IPP	
		Service	
	Molécule à préparer	Nom de l'essai	
		DCI Solvant à préparer	
		Volume préparé	
		Volume perfusé	
	Modalités de conservation	Durée de perf	
		Date d'administration	
		Date de péremption	
	Modalités administrative	Température / UV	
N° d'ordonnancier			
Etiquette de contrôle	Modalités de dispensation	Lieu de préparation	
		Horaire de navette	
	Contrôle libérateur	Type de contrôle	X
Fiche de fabrication	Entête	Date et heure de reconstitution	
		N° d'ordonnancier	
		Service et prescripteur	
		Nom prénom DDN IPP	
		Service	
		Numéro et jour du cycle	
	Essai à préparer	Date d'administration	
		Nom de l'essai	
		Voie d'administration	
	Modalités de fabrication	DCI + dose à préparer	
		Dispositif d'administration + N° de lot	
		Volume à retirer	
	DCI à préparer	Lieu de fabrication	
		Spécialité	
		Dosage	
		Numéro de lot	
		Volume du flacon	
		Solvant de reconstitution	
		Volume à prélever	
	Autres	Dose utilisée	
		Mode opératoire	
		Commentaire préparation	
		Matériel nécessaire	
		Documents annexes (numéro IWRS, fiche de débit...)	

Commentaire :

Placebo sur DC

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

Etat des lieux et cartographie des erreurs médicamenteuses dans les essais cliniques à l'Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole

La gestion des médicaments expérimentaux (ME) et des erreurs liées à ce circuit sont une priorité pour les pharmaciens des unités d'essais cliniques (UEC). L'objectif de ce travail est d'établir cartographie des erreurs médicamenteuses survenues au cours d'essais cliniques en oncologie et onco-hématologie. Une étude a posteriori sur la période janvier 2015- juillet 2021 a été réalisée à partir de deux fichiers de non-conformités. Le premier fichier comprend 687 erreurs médicamenteuses imputées aux unités fonctionnelles et le second comprend 1522 non-conformités imputées à l'UEC. Les erreurs médicamenteuses ont été classées selon la taxonomie du NCC MERP traduite par le réseau REEM. 71% des déclarations tracées sont des erreurs médicamenteuses potentielles (69%) ou avérées (2%) et une erreur médicamenteuse a eu un impact pour le patient. 60,6% des erreurs sont dues à une erreur de prescription et 64% des déclarations sont imputables à un service d'hospitalisation de jour. Le fonctionnement interne de la structure par anticipation est mis en cause dans 39,4% des cas. L'analyse des non-conformités interne par processus implique dans 33% des cas l'analyse pharmaceutique, 20% le processus de gestion de stock et stockage, 11,9% la préparation des plateaux, 7,9% la réception et les commandes. Une analyse supplémentaire a été réalisée sur le sous processus d'édition des plans de fabrication montre que 26% des erreurs concernent un lot erroné, 15% un volume final de préparation faux. Les erreurs d'édition concernent la phase d'essai clinique car dans 39,8% impliquent un essai de phase III et dans 37,2% des cas un essai de phase II. L'identification de ces erreurs va permettre de mettre en place des outils et des axes d'améliorations.

Mots-clés : Essai cliniques comme sujet ; médicaments expérimentaux ; erreurs médicamenteuses ; amélioration de la qualité, gestion des risques

Overview and mapping of drug errors in clinical trials at the Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole

The management of investigational medicinal products (MEs) and errors related to this circuit are a priority for pharmacists in clinical trial units (CTU). The objective of this work is to map drug errors in oncology and onco-hematology clinical trials. A posteriori study on the period January 2015-July 2021 was carried out using two files of non-conformities. The first file contains 687 drug errors imputed to units and the second file contains 1,522 non-compliances imputed to the UEC. Medication errors were classified according to the NCC MERP taxonomy translated by the REEM network. 71% of traced reports are potential (69%) or proven (2%) drug errors and a drug error has had an impact on the patient. 60.6% of errors are due to a prescription error and 64% of reports are due to a day hospital service. The internal functioning of the forward-looking structure is questioned in 39.4% of cases. The analysis of internal non-conformities by process involves in 33% of cases the pharmaceutical analysis, 20% the process of stock management and storage, 11.9% the preparation of trays, 7.9% the reception and orders. An additional analysis was carried out on the editing sub-process of the production plans shows that 26% of the errors concern an erroneous batch, 15% a final volume of false preparation. Editing errors concern the clinical trial phase because in 39.8% involve a phase III trial and in 37.2% of cases a phase II trial. The identification of these errors will make it possible to implement tools and areas of improvement.

Keywords : Clinical trials as topic ; investigational medical products ; medication errors ; quality improvement ; risk management

