



HAL
open science

Gestion des dispositifs médicaux en essais cliniques au CHU de Bordeaux : exigences réglementaires et management de la qualité

Xavier Paulmier

► **To cite this version:**

Xavier Paulmier. Gestion des dispositifs médicaux en essais cliniques au CHU de Bordeaux : exigences réglementaires et management de la qualité. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01109525

HAL Id: dumas-01109525

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01109525>

Submitted on 26 Jan 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014

N°110

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenu après soutenance du

Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie
Option Pharmacie Hospitalière : Pratique et Recherche

Présentée et soutenue publiquement devant le jury interrégional du Sud-ouest

Par Xavier PAULMIER
né le 16 mai 1985 à Bayonne

Le 30 octobre 2014

**GESTION DES DISPOSITIFS MEDICAUX EN ESSAIS
CLINIQUES AU CHU DE BORDEAUX**

**EXIGENCES REGLEMENTAIRES ET MANAGEMENT
DE LA QUALITE**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Vincent PHILIP

Jury

Présidente du jury

1^{er} assesseur

2^{ème} assesseur

3^{ème} assesseur

4^{ème} assesseur

5^{ème} assesseur

Pr D. BREILH Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Dr P. CESTAC Maître de Conférences Universitaire et Praticien Hospitalier

Dr V. PHILIP Praticien Hospitalier

Dr D. BERDAI Praticien Hospitalier

Dr A. BERRONEAU Praticien Hospitalier

Dr A. AUDRY Pharmacien

*« Un problème ne peut être résolu en réfléchissant
de la même manière qu'il a été créé. »
Albert Einstein¹*

¹ Physicien et philosophe américain d'origine allemande (1879-1955). Extrait de Comment je vois le monde (1934).

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Dominique BREILH

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse.

Veillez accepter mes plus sincères remerciements et ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Philippe CESTAC

Pour avoir accepté de juger ce travail en tant que représentant toulousain de l'inter-région.

Veillez accepter l'expression de ma respectueuse considération.

A Monsieur le Docteur Driss BERDAI

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury et de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A Madame le Docteur Aude BERRONEAU

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury et de juger ce travail.

Veillez accepter mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Antoine AUDRY

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury et de juger ce travail.

Veillez accepter mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Vincent PHILIP

Pour m'avoir fait confiance et m'avoir encadré tout au long de cette année très enrichissante.

Pour votre grande disponibilité, votre gentillesse et vos conseils et pour me permettre de rejoindre votre équipe à l'issue de mon internat.

C'est un réel plaisir de travailler à vos côtés et je souhaite vous transmettre toute ma reconnaissance.

A Leire OLAZABAL

Pour ta collaboration et la transmission de tes connaissances dans le domaine du management de la qualité. Ton aide et tes conseils m'ont été précieux.

Je te remercie pour ta disponibilité et ta bonne humeur.

A André

Pour ta contribution à ce projet qui aurait été impossible à réaliser sans tes compétences.

Pour ton esprit d'analyse, ta grande gentillesse et ton investissement sans faille.

Je te remercie sincèrement du fond du cœur, j'ai beaucoup appris à tes côtés (c'est compliqué de faire simple !).

A toute l'équipe de la PDMS

Anne, Aurélie, Bénédicte, Caroline, Hélène, Isabelle, Marie, Sylvie, Bruno, Maxime, Sami, je vous remercie pour votre soutien tout au long de l'année. Vous formez une superbe équipe chaleureuse et compétente. Je vous remercie pour vos conseils toujours précieux, qui m'ont permis d'en apprendre beaucoup sur les dispositifs médicaux.

A tous les assistants, attachés et praticiens hospitaliers envers qui je suis très reconnaissant de la formation de qualité qu'ils m'ont prodiguée tout au long de mon internat, et tout particulièrement : Stéphanie Michelet, Jocelyne Bertrand-Barat, Véronique Cahoreau, Anne Quievy, Stéphanie Mosnier-Thoumas, Joanne Jenn, Myriam Roudaut, Antoine Brouillaud ...

A mes co-internes avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler en particulier : Alissia, Anne-Sophie, Camille, Céline, Clémence, Diane-Charlotte, Florence, Lucie, Marie-Amélie, Marine, Morgane, Cédric, Guillaume, Nicolas, Serri ...

A ma famille et mes amis

Pour m'avoir soutenu pendant cette année de travail, par vos relectures et vos conseils.
Pour partager mes moments de détente et me permettre de m'évader.

A mon père

Pour m'avoir conseillé et toujours encouragé durant toutes ces années.
Je t'aime de tout mon cœur.

A Marie

Pour ton soutien inconditionnel durant ces derniers mois.
Pour tout ce qu'on a déjà construit et surtout pour ce qui reste à venir.
Merci pour ton amour et ta présence.

A Juliette

Pour le bonheur que tu m'apportes depuis bientôt 2 ans.
Merci pour ton sourire et ta malice.

TABLE DES MATIERES

1^{ère} Partie : Exigences réglementaires	13
I. Le développement clinique des DM et son cadre juridique	13
A. L'environnement législatif et réglementaire relatif au marché des DM	13
1. La définition du dispositif médical	13
2. Le cadre juridique actuel et les principaux textes	14
3. La classification des dispositifs médicaux.....	16
4. Les exigences essentielles et le marquage CE.....	17
5. La directive 2007/47/CE : vers un renforcement de l'évaluation clinique	20
6. Rôle de l'ANSM dans le cadre du marquage CE.....	22
7. Evolution future de la réglementation.....	23
B. L'évaluation clinique et les modalités de prise en charge des DM	25
1. Les modalités de prise en charge des DM dans les établissements de santé	25
2. La Haute Autorité de Santé, responsable de l'évaluation des DM.....	28
3. Les types d'études appropriées au développement clinique des DM	31
4. Les spécificités de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux	33
II. La recherche clinique et son cadre juridique appliqué aux DM..	37
A. Dispositif législatif et réglementaire encadrant la recherche clinique	37
1. Historique et principes de la protection des personnes	37
2. Les différentes catégories de recherche.....	39
3. Le Comité de Protection des Personnes	41
4. L'autorité compétente.....	43
5. Vigilance des essais cliniques	44
6. Conditions nécessaires pour la réalisation d'un essai clinique.....	45
7. Impact de la loi Jardé sur l'évolution de la loi sur la protection des personnes	47
B. Bonnes pratiques cliniques	50
1. Historique des Bonnes Pratiques Cliniques.....	50
2. Principes des Bonnes Pratiques Cliniques	52
3. Norme ISO 14155 sur les investigations cliniques des DM	54
4. Comparaison ICH-E6 versus ISO 14155.....	55
C. Implications et rôles du pharmacien hospitalier dans les essais cliniques.....	56
1. Missions générales du pharmacien hospitalier.....	56
2. Les Bonnes Pratiques Cliniques et le pharmacien hospitalier	57
3. Le financement des DM de la recherche.....	58

2^{ème} Partie : Management de la qualité..... 61

III. La gestion des essais cliniques menés au sein du CHU de Bordeaux et le management de la qualité..... 61

A. La gestion des essais cliniques au CHU de Bordeaux.....	61
1. Généralités	61
2. Organisation de la recherche clinique au CHU de Bordeaux.....	64
3. Les surcoûts hospitaliers	67
B. Le management de la qualité	70
1. Définitions	70
2. Approche processus.....	71
3. Documentation qualité	72
4. Amélioration continue de la qualité.....	74
5. Indicateurs de suivi	75
6. Evaluations du Système de Management de la Qualité	76
7. La qualité et le pharmacien hospitalier	77

IV. Mise en place d'un système de management de la qualité et d'un logiciel pour la gestion des DM en investigation clinique 79

A. Projet.....	79
1. Contexte et problématique	79
2. Objectifs.....	80
3. Méthodologie générale pour la mise en place du SMQ	81
4. Méthodologie pour la conception du logiciel DIC	84
B. Le système de management de la qualité des essais cliniques.....	85
1. Définition des objectifs de la politique qualité	85
2. Etat des lieux du système qualité.....	86
3. Identification des processus.....	87
4. Description des interactions entre les processus	87
5. Description des processus de réalisation	88
6. Elaboration des indicateurs de suivi	90
7. Identification des documents qualités nécessaires.....	91
8. Rédaction et diffusion des documents qualités	93
9. Mise en place de l'amélioration continue	93
C. Le logiciel de gestion des DM en investigation clinique	94
1. Objectifs de l'informatisation.....	94
2. Etats des lieux.....	95
3. Cahier des charges du logiciel.....	96

4. Présentation de la base de données : DIC-data	97
5. Présentation de l'application : DIC-prog.....	101
D. Bilan du projet.....	105
1. Respect des objectifs.....	105
2. Apport du SMQ	105
3. Apport du logiciel DIC	106
4. Facilitants	106
5. Freins.....	107
6. Limites du travail	107
7. Intérêt du travail	109

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : MARQUAGE CE APPOSE SUR L'EMBALLAGE D'UN DISPOSITIF MEDICAL</i>	20
<i>Figure 2 : PARCOURS DU DM SELON LE TYPE DE PRISE EN CHARGE</i>	27
<i>Figure 3: EVALUATION PAR LA CNEDIMTS POUR L'INSCRIPTION SUR LA LPPR</i>	30
<i>Figure 4 : TYPOLOGIES DES RECHERCHES</i>	39
<i>Figure 5 : DEMARCHES REGLEMENTAIRES POUR DEMARRER UNE RECHERCHE CLINIQUE</i>	45
<i>Figure 6 : NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES PAR CENTRE AYANT REPONDU A L'ENQUETE</i>	63
<i>Figure 7 : RESULTATS DE L'ENQUETE DESCRIPTIVE SUR LES ESSAIS CLINIQUES DE DM</i>	63
<i>Figure 8 : PYRAMIDE DOCUMENTAIRE</i>	73
<i>Figure 9 : LA ROUE DE DEMING</i>	74
<i>Figure 10 : CARTOGRAPHIE DES PROCESSUS</i>	88
<i>Figure 11 : FENETRE DE CONNEXION</i>	101
<i>Figure 12 : TABLEAU DE BORD DES ESSAIS CLINIQUES</i>	101
<i>Figure 13 : TABLEAU DE BORD DES MOUVEMENTS</i>	102
<i>Figure 14 : RECEPTION D'UN DM</i>	102
<i>Figure 15 : CREATION D'UN DISPOSITIF MEDICAL</i>	103
<i>Figure 16 : DISPENSATION D'UN DM</i>	103
<i>Figure 17 : BILAN D'UN ESSAI</i>	104

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau I : CLASSIFICATION DES DM EN FONCTION DU RISQUE</i>	<i>17</i>
<i>Tableau II: DEMARCHES REGLEMENTAIRES SELON LA LOI JARDE</i>	<i>49</i>
<i>Tableau III : DESCRIPTION DES PROCESSUS</i>	<i>89</i>
<i>Tableau IV : LISTE DES INDICATEURS DE SUIVI.....</i>	<i>90</i>
<i>Tableau V : LISTE DES DOCUMENTS QUALITES.....</i>	<i>91</i>
<i>Tableau VI : CORRESPONDANCE ENTRE LES TABLES TYPE_MOUVEMENT ET TYPE_SERVICE</i>	<i>99</i>

LISTE DES ABREVIATIONS

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

ARC : Attaché(e) de Recherche Clinique

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CCTIRS : Comité Consultatif du Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine la Santé

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNEDiMTS : Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSP : Code de la Santé Publique

DM : Dispositif Médical

DMDIV : Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro

DMI : Dispositif Médical Implantable

DMIA : Dispositif Médical Implantable Actif

DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

GHM : Groupe Homogène de Malades

GHS : Groupe Homogène de Séjours

HAS : Haute Autorité de Santé

LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables

PDMS : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

SMQ : Système de Management de la Qualité

TEC : Technicien(ne) d'Etudes Cliniques

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

INTRODUCTION

Le secteur du dispositif médical est très hétérogène par l'offre qu'il comprend et complexe dans ces modes de commercialisation. Le dispositif médical se distingue très clairement du médicament tant sur le plan réglementaire que sur le plan scientifique en matière d'évaluation. Il s'agit d'un secteur innovant et en constante évolution, et les enjeux de santé publique qui y sont liés sont primordiaux. Le principal défi de la réglementation et de l'évaluation des dispositifs médicaux est de concilier forte innovation et sécurité sanitaire.

Quelles sont les contraintes en matière d'évaluation lors de la mise sur le marché des dispositifs médicaux ainsi que pour la prise en charge par l'Assurance Maladie ? Quels types d'essais cliniques sont appropriés aux dispositifs médicaux ?

La nécessité de réaliser des investigations cliniques pour évaluer le rapport bénéfice-risque d'un dispositif médical est de plus en plus importante. Les dispositions réglementaires de la recherche biomédicale ainsi que les bonnes pratiques cliniques imposent un cadre pour la réalisation des essais cliniques, dans lequel le pharmacien hospitalier a toute sa place. L'assurance de la qualité exigée pour un essai clinique incite à réaliser des procédures qui faciliteront la réalisation des essais cliniques et la gestion des produits expérimentaux.

Quelles sont les exigences à respecter lors de la réalisation d'un essai clinique ? Quel est le rôle du pharmacien hospitalier ?

Dans la première partie, nous verrons tout d'abord les exigences réglementaires à respecter en matière d'évaluation pendant le parcours du dispositif médical, de sa mise sur le marché jusqu'à l'accès au remboursement puis nous expliquerons les particularités rencontrées pour réaliser des essais cliniques. Dans un second temps, nous examinerons les conditions dans lesquelles doivent se dérouler un essai clinique, les différences avec les essais cliniques sur les médicaments et nous présenterons le rôle du pharmacien hospitalier.

Dans la deuxième partie, après avoir présenté l'organisation de la recherche clinique du CHU de Bordeaux, nous développerons les notions du management de la qualité qui nous seront utiles pour la réalisation de notre projet. Enfin, nous présenterons comment nous avons amélioré la gestion des dispositifs médicaux en investigation clinique et la maîtrise du circuit de ces dispositifs médicaux au CHU de Bordeaux, par la mise en place d'un système de management de la qualité et la conception d'un logiciel de gestion.

I. Le développement clinique des DM et son cadre juridique

A. L'environnement législatif et réglementaire relatif au marché des DM

1. La définition du dispositif médical

Le champ du dispositif médical (DM) regroupe un ensemble vaste et diversifié de produits de santé définis comme n'étant ni un médicament ni un produit biologique, allant des dispositifs les plus simples au plus technologiques.

Selon l'article L. 5211-1 du Code de la Santé Publique (CSP), un dispositif médical est « *tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens* » (1).

L'article R. 5211-1 du CSP précise les utilisations médicales définissant un dispositif médical, qui est « *destiné à être utilisé chez l'homme à des fins :*

- *de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie ;*
- *de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap ;*
- *d'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique ;*
- *de maîtrise de la conception.»* (2)

Ainsi, un DM est défini par sa nature, sa destination et son mode d'action. On distingue généralement 3 grands groupes de dispositifs médicaux :

- les implants chirurgicaux : prothèses de hanche, valves cardiaques...
- les équipements biomédicaux : scanner, appareils de ventilation assistée...
- les consommables : seringues, aiguilles, instruments chirurgicaux...

De plus, le CSP différencie les Dispositifs Médicaux Implantables Actifs (DMIA) des autres DM. Les définitions de ces familles de produits étant issues des directives européennes, cette différenciation entre DM et DMIA découle de l'historique des réglementations européennes encadrant le marché des DM.

2. Le cadre juridique actuel et les principaux textes

a) En Europe

Le marché des dispositifs médicaux est régi par des directives européennes élaborées selon le principe dit de la « nouvelle approche ». L'objectif de ces directives est de permettre la libre circulation des marchandises en Europe en s'assurant que seuls les produits répondant à des exigences essentielles de sécurité et de performance soient mis sur le marché européen. La première initiative de réglementation européenne concernant les dispositifs médicaux a été la directive 90/385/CEE du 20 juin 1990. Cette directive s'applique aux DMIA et crée un cadre réglementaire pour les dispositifs médicaux très différent de celui existant pour les médicaments.

Les principaux textes législatifs européens applicables aux DM sont :

- la directive 90/385/CEE relative à la mise sur le marché des dispositifs médicaux implantables actifs (3) ;
- la directive 93/42/CEE relative à la mise sur le marché des dispositifs médicaux (4) ;
- la directive 98/79/CE relative à la mise sur le marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) (5) ;
- la directive 2007/47/CE modifiant les deux premières directives (6).

Les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE concernant respectivement les DMIA et les DM ont été modifiées par la directive 2007/47/CE, en application depuis mars 2010. Par la suite, pour plus de clarté, nous nous intéresserons essentiellement à la directive 93/42/CEE qui concerne la majeure partie des DM. Les DMDIV ne sont pas sous la responsabilité du pharmacien gérant de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) des établissements de santé et par conséquent ne rentrent pas dans le champ de cette thèse.

La responsabilité de la mise sur le marché des dispositifs médicaux est laissée au fabricant, contrairement à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour les médicaments. Ainsi, un DM ne peut être mis sur le marché uniquement si le fabricant a apposé au préalable le marquage CE. L'article premier de la directive 93/42/CEE désigne par mise sur le marché « *la première mise à disposition à titre onéreux ou gratuit d'un dispositif, autre que celui destiné à des investigations cliniques* ».

Les autorités compétentes de chaque pays membre, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) en France, n'interviennent qu'en aval de la mise sur le marché, par la surveillance du marché et la vigilance sur les incidents, tandis que les exigences à respecter sont définies en amont par les directives.

b) En France

Les directives européennes fixent des objectifs à tous les pays de l'Union Européenne, mais laissent à chacun le choix des moyens pour les atteindre. Chaque pays doit élaborer ses propres lois pour déterminer comment appliquer ces règles.

La directive 93/42/CEE a été transposée en droit français dans le titre I^{er} du livre II de la cinquième partie du Code de la Santé Publique (CSP) par :

- la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale pour ce qui concerne la partie législative. Cette loi définit un DM et un DMIA et décrit les conditions de mise sur le marché d'un DM et les obligations de déclaration des incidents et des risques d'incidents (7) ;
- les décrets n° 95-292 du 16 mars 1995 relatif aux dispositifs médicaux et n° 96-32 du 15 janvier 1996 relatif à la matériovigilance exercée sur les dispositifs médicaux pour ce qui concerne la partie réglementaire (8) (9). Le premier décret transpose la majeure partie des points de la directive, le second définit la matériovigilance et son organisation nationale.

Les dispositions de l'article 15 de la directive 93/42/CEE concernant les autorisations et délais nécessaires pour démarrer un essai clinique n'ont pas été transposées en droit national car un cadre juridique régissant la recherche clinique existait déjà.

Les modifications apportées par la directive 2007/47/CE ont été transposées en droit français par :

- le décret n° 2009-482 du 28 avril 2009 relatif aux conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux qui reprend l'essentiel des modifications de la directive (10) ;
- l'ordonnance n° 2010-250 du 11 mars 2010 relative aux dispositifs médicaux qui intègre la nécessité d'évaluer le rapport bénéfice/risque par l'évaluation des données cliniques afin de répondre aux exigences essentielles (11) ;
- le décret n° 2010-270 du 15 mars 2010 relatif à l'évaluation clinique des dispositifs médicaux et à la communication des données d'identification à l'ANSM qui détaille les modalités d'évaluation des données cliniques ainsi que les modalités de déclaration à l'ANSM de la mise sur le marché des DM (12) ;
- plusieurs arrêtés qui ont été publiés le 15 mars 2010 afin de préciser les modalités d'application de certains articles de la partie réglementaire du CSP.

On se rend compte après une revue des textes régissant le marché des DM que ceux-ci sont nombreux et en constante évolution. Cette réglementation est relativement jeune comparée à celle encadrant le marché des médicaments. Comme nous le verrons, la réglementation européenne est encore en cours de modification, ce qui implique aux pharmaciens et autres acteurs de ce secteur d'effectuer une veille réglementaire régulière et d'avoir une certaine souplesse d'adaptation.

3. La classification des dispositifs médicaux

La directive européenne 93/42/CEE a établi une classification des dispositifs médicaux dans le but de proposer des règles d'évaluation et de contrôle proportionnelles au niveau de risque que constitue l'utilisation de chaque DM. Ainsi, les dispositifs médicaux autres que les DMIA sont répartis en 4 classes en fonction de leur dangerosité et en tenant compte de leur destination, dénommées classe I, IIa, IIb et III selon l'article R. 5211-7 du CSP (13). La classe I comprend les DM présentant le moins de risque et la classe III ceux comportant le plus de risque.

La classe du DM est déterminée par le fabricant en fonction de la revendication de l'usage du DM et des 18 règles de classification définies dans l'annexe IX de la directive 93/42/CEE. Ces règles tiennent compte des critères suivants : la durée d'utilisation, le caractère invasif ou non du DM, la possibilité ou non de réutilisation, le but thérapeutique ou

diagnostique et la partie du corps en contact avec le dispositif. Si plusieurs règles sont applicables et amènent à classer différemment un même DM, alors la classe la plus élevée doit être retenue.

Tableau I : CLASSIFICATION DES DM EN FONCTION DU RISQUE

Classe	Degré de risque	Exemples
Classe I	Faible degré de risque	Fauteuils roulants, stéthoscopes, lits médicaux scalpels réutilisables, pansements, bas de contention
Classe IIa	Degré moyen de risque	Echographe, seringues pour pompe à perfusion, dispositif contenant des organes destinés à des greffes, lentilles de contact, aiguilles
Classe IIb	Potentiel élevé de risque	Sondes urinaires, lentilles intraoculaires, préservatifs, hémodialyseurs, pompes à perfusion
Classe III et DMIA	Potentiel très sérieux de risque	Stents coronaires actifs, cathéters héparinés, prothèses de hanche, valves cardiaques, stérilets

Il faut noter que les exigences essentielles à satisfaire sont les mêmes quelle que soit la classe du DM, seules les procédures d'évaluation de la conformité aux exigences diffèrent en fonction de la classe. Plus la classe est élevée, plus les procédures sont contraignantes.

4. Les exigences essentielles et le marquage CE

a) Les exigences essentielles

Pour rappel, un DM ne peut être mis sur le marché qu'uniquement s'il possède le marquage CE. Une fois définie la classe à laquelle appartient un dispositif médical, le fabricant doit établir une déclaration CE de conformité avant d'apposer le marquage CE. Cette déclaration de conformité certifie que le dispositif médical satisfait aux exigences essentielles de sécurité et de performance décrits dans l'annexe I de la directive 93/42/CEE. Ces exigences sont divisées en exigences générales et en exigences particulières.

Les exigences générales, applicables à l'ensemble des DM, correspondent à l'article R. 5211-21 du CSP. Cet article indique que « *les dispositifs médicaux sont conçus et fabriqués, compte tenu de l'état de la technique généralement reconnu, de telle manière que, lorsqu'ils sont utilisés conformément à leur destination et dans les conditions prévues à cette fin, ils ne compromettent pas, directement ou indirectement :*

1° L'état clinique et la sécurité des patients ;

2° La santé et la sécurité des utilisateurs ou d'autres personnes ;

3° La sécurité des biens.

Ils sont conçus et fabriqués, compte tenu de l'état de la technique généralement reconnu, de manière à pouvoir être utilisés aux fins qui sont les leurs, selon les indications du fabricant et atteindre les performances fixées par celui-ci et attestées par un certificat de conformité.

Un effet secondaire et indésirable n'est admis que s'il présente un risque acceptable au regard des performances du dispositif. » (14)

Ainsi, pour obtenir le marquage CE, un dispositif médical doit atteindre les performances spécifiées par le fabricant, dans les conditions normales d'utilisation, en réduisant autant que possible les risques liés à la conception, à la fabrication et à l'utilisation de ce DM. De plus, un DM doit être utilisé conformément à sa destination, c'est-à-dire à « l'utilisation à laquelle le DM est destiné d'après les indications fournies par le fabricant » selon l'article R. 5211-4 du CSP (15).

Une nouvelle exigence 6bis a été ajoutée par la directive 2007/47/CE obligeant le fabricant à inclure une évaluation clinique du rapport bénéfice/risque dans la documentation technique en vue de l'obtention du marquage CE. Elle souligne l'importance des données cliniques pour obtenir le marquage CE et marque la volonté des autorités de mieux évaluer les dispositifs médicaux qui vont être commercialisés.

Ces premières exigences évoquent la notion d'évaluation du rapport bénéfice/risque. Cette évaluation tient compte des performances du DM, plutôt que de l'efficacité clinique, comme cela peut être le cas pour l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament. Cette différence, traduite au niveau des réglementations, est d'abord une différence de culture entre ces deux secteurs. Elle est importante pour comprendre la spécificité de l'évaluation des DM par rapport aux médicaments.

Les exigences particulières, relatives à la conception et à la fabrication, sont définies dans les articles R. 5211-22 et R. 5211-23 du CSP (16) (17). Il est notamment demandé au fabricant de porter une attention particulière au choix des matériaux utilisés, à l'absence de toxicité et à la biocompatibilité de ceux-ci, en tenant compte de la destination du DM. Les exigences à respecter dépendent de la nature intrinsèque du dispositif et les points applicables varient selon le type de DM.

La directive 93/42/CEE prévoit à son article 5 que le fabricant peut s'appuyer sur des normes harmonisées publiées au Journal Officiel de l'Union Européenne pour démontrer la conformité aux exigences essentielles. L'intérêt de faire référence à des normes est d'éviter un surcroît de réglementation et de ne pas freiner l'innovation technologique. En effet, les normes européennes sont maintenues, retirées ou mises à jour tous les 3 à 5 ans. La norme peut ainsi évoluer sans toutefois nécessiter de modification des directives.

En plus de ces normes, les guides d'interprétation MEDDEV ont été rédigés par la Commission Européenne afin d'aider les fabricants, les autorités compétentes et les organismes notifiés à interpréter de façon uniforme les directives. Ces référentiels n'ont pas de valeur réglementaire ni de caractère obligatoire mais sont des aides sur lesquels les fabricants peuvent s'appuyer pour démontrer la conformité aux exigences essentielles. Le guide MEDDEV 2.7/1 rev. 3 traite de l'évaluation clinique et est destiné aux fabricants et aux organismes notifiés (18). Cette révision, parue en 2009, prend en compte les modifications apportées par la directive 2007/47/CE et clarifie les exigences en terme de données cliniques à produire et à évaluer pour l'obtention du marquage CE.

b) Le marquage CE

Le marquage CE matérialise que le DM a été soumis à une procédure d'évaluation de la conformité aux exigences essentielles. Pour établir sa déclaration de conformité, le fabricant doit suivre une des procédures de certification telles que décrites dans les annexes II à VII de la directive 93/42/CEE. Selon la classe du DM, les procédures seront différentes et le choix de la procédure est décrit dans l'article 11 de cette directive.

La certification de conformité est établie soit par le fabricant lui-même si le produit est un DM de classe I, soit par un organisme notifié désigné par l'ANSM ou par l'autorité compétente d'un autre Etat membre de l'Union européenne si le DM relève d'une autre classe. Les organismes notifiés doivent répondre aux critères de l'annexe XI de la directive 93/42/CEE pour être désignés par l'autorité compétente.

Les procédures de certification comprennent un audit du système qualité ainsi qu'un contrôle du dossier de conception pour les DMIA et les DM de classe III. Une analyse des risques est également demandée au fabricant et les résultats doivent figurer dans le dossier soumis à l'organisme notifié et dans le dossier technique remis aux autorités compétentes.

Le certificat de marquage CE est valable 5 ans et peut être reconduit. Des audits de suivi sont réalisés par l'organisme notifié pendant cet intervalle et un audit approfondi est effectué lors du renouvellement du certificat.

Le marquage CE, tel que reproduit à l'annexe XII de la directive 93/42/CEE, doit être apposé de façon visible, lisible et indélébile sur le DM ou sur l'emballage assurant la stérilité ainsi que sur l'emballage commercial et sur les instructions d'utilisations. Il est accompagné du numéro d'identification de l'organisme notifié responsable du certificat de conformité



Figure 1 : MARQUAGE CE APPOSE SUR L'EMBALLAGE D'UN DISPOSITIF MEDICAL

Les dispositifs destinés à des investigations cliniques ne portent pas le marquage CE mais doivent porter la mention « exclusivement pour investigations cliniques ». Les investigations cliniques dont il est question sont celles menées à des fins réglementaires, c'est à dire ayant comme objectif la démonstration de la conformité aux exigences essentielles en vue de l'obtention ou du renouvellement du marquage CE.

Ces DM pour investigations cliniques sont régis par les dispositions de l'article 15, de l'annexe VIII et de l'annexe X de la directive 93/42/CEE qui ont été modifiées par la directive 2007/47/CE. Ces dispositions particulières ne s'appliquent pas aux investigations cliniques portant sur des DM possédant le marquage CE, à moins que ceux-ci ne soient utilisés pour une destination autre que celle pour laquelle le marquage CE a été obtenu.

5. La directive 2007/47/CE : vers un renforcement de l'évaluation clinique

La directive 2007/47/CE a renforcé l'importance de l'évaluation clinique dans la certification CE avec la modification de l'annexe X relative à l'évaluation clinique et de l'ajout de l'exigence essentielle 6bis à l'annexe I de la directive 93/42/CEE.

Avant les modifications apportées par cette directive, une confusion pouvait laisser penser que tous les DM n'étaient pas concernés par cette évaluation, car l'annexe X précisait que les données cliniques étaient nécessaires « *en particulier pour les dispositifs implantables*

et les dispositifs de classe III ». Cette notion a été supprimée de l'annexe X et le point 6bis des exigences essentielles ajoutée par cette directive précise que « *la démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique* ». Cet ajout permet de préciser que l'évaluation clinique est nécessaire pour toutes les classes de DM.

De plus, l'annexe X indiquait que le fabricant n'avait l'obligation de fournir des données cliniques qu'uniquement pour justifier la conformité du DM vis à vis des performances de celui-ci dans les conditions normales d'utilisation ainsi que pour évaluer les effets secondaires indésirables. Le rapport bénéfice/risque n'était pas décrit dans cette annexe comme étant un des objectifs de l'évaluation clinique. Or le point 6 des exigences essentielles indique que l'évaluation vise à justifier la revendication d'utilisation médicale en termes de rapport bénéfice/risque. L'annexe X a donc été modifiée à cet effet afin que l'évaluation des données cliniques permettent de répondre au caractère acceptable ou non du rapport bénéfice/risque.

Pour plus de clarté sur la notion de données cliniques, une définition a été ajoutée à l'article 1 par la directive 2007/47/CE. Ainsi, les données cliniques sont « *les informations relatives à la sécurité et aux performances obtenues dans le cadre de l'utilisation clinique d'un dispositif* ».

En plus de la généralisation de l'évaluation clinique, le niveau des exigences concernant cette évaluation a été relevé par l'annexe X modifiée par la directive 2007/47/CE. Ainsi, l'évaluation des données cliniques doit suivre un protocole et une méthodologie pertinente, et être fondée soit sur les résultats des investigations cliniques menées sur ce DM, soit sur une analyse critique de la littérature concernant un dispositif similaire, après démonstration de l'équivalence avec ce dernier. Les exigences ont également été renforcées spécifiquement pour les implants et les dispositifs de classe III. En effet, l'essai clinique devient la règle pour ces DM, sauf à justifier le recours aux données cliniques existantes.

Cette notion d'équivalence est explicitée dans le guide MEDDEV 2.7/1 rev.3. Ainsi, trois caractéristiques sont à prendre en compte pour démontrer l'équivalence :

- clinique : indication clinique et population cible similaires, dans des conditions similaires d'utilisation ;
- technique : caractéristiques techniques similaires (conception, spécifications, propriétés physicochimiques) et technique opératoire similaire ;

- biologique : biocompatibilité des matériaux et partie du corps en contact avec le DM similaires.

Ces caractéristiques doivent être similaires, sans être identiques, afin de démontrer l'absence de différence clinique significative vis à vis des performances et de la sécurité du DM. Toute différence doit être justifiée par de nouvelles données cliniques au regard du rapport bénéfice/risque. Les méthodes permettant de démontrer l'équivalence entre deux DM mériteraient d'être développées et explicitées car la justification d'absence d'essais cliniques pour démontrer le rapport bénéfice/risque serait ainsi mieux garantie.

Afin de renforcer l'idée que l'évaluation clinique est obligatoire pour toutes les classes de DM, il a été ajouté dans les annexes VII et X par la directive 2007/47/CE que les résultats de l'évaluation des données cliniques doivent être intégrés au dossier de marquage CE.

De plus, ces données doivent être mises à jour grâce aux données recueillies par la surveillance post-commercialisation. Un suivi clinique post-marquage CE a été introduit par cette directive et implique de mener des investigations cliniques pendant la commercialisation pour confirmer les performances et la sécurité d'utilisation du DM.

Ce renforcement de la nécessité de produire des données cliniques pour répondre aux exigences essentielles du marquage CE peut être l'occasion pour le fabricant de démontrer par des essais cliniques l'impact clinique ou médico-économique du nouveau DM afin d'anticiper les exigences à satisfaire pour la prise en charge par l'Assurance Maladie.

6. Rôle de l'ANSM dans le cadre du marquage CE

L'ANSM est impliquée tout au long du développement du DM par l'autorisation des recherches biomédicales, la désignation des organismes notifiés, la matériovigilance et la surveillance du marché.

L'ANSM est responsable de l'autorisation et du suivi des recherches biomédicales, et donc notamment des investigations cliniques menés à des fins réglementaires. Elle s'occupe en particulier d'analyser les événements graves survenant au cours des essais cliniques et d'autoriser les modifications des protocoles de recherche biomédicale.

Contrairement au médicament, l'ANSM n'intervient pas dans le processus d'autorisation de mise sur le marché des DM, mais est chargée de désigner et de contrôler les

organismes notifiés qui interviennent dans les processus de certification CE. L'unique organisme notifié en France est le LNE/G-Med (n° d'identification 0459).

L'ANSM est en charge de la vigilance sanitaire des dispositifs médicaux, dénommée matériovigilance. Elle a pour objectif d'éviter que ne se (re)produisent des incidents et risques d'incidents graves mettant en cause des dispositifs médicaux, en prenant les mesures préventives et/ou correctives appropriées. La matériovigilance s'exerce sur les dispositifs médicaux après leur mise sur le marché, en dehors de ceux faisant l'objet d'investigations cliniques, ces derniers faisant l'objet de déclarations séparées dans le cadre des recherches biomédicales.

Enfin, l'ANSM est amené à effectuer des évaluations et des contrôles dans le cadre de sa mission de surveillance du marché. Ces contrôles ont pour objectif de mettre en évidence une éventuelle non-conformité par rapport aux performances annoncées par le fabricant et de s'assurer que le rapport bénéfice/risque établi lors de la mise sur le marché reste acceptable.

7. Evolution future de la réglementation

La réglementation européenne encadrant le marché des DM est en constante évolution et un nouveau règlement devrait entrer en application dans les mois à venir.

Le 26 septembre 2012, la Commission Européenne a adopté une proposition de Règlement du Parlement Européen et du Conseil relatif aux dispositifs médicaux et une proposition de Règlement du Parlement Européen et du Conseil relatif aux dispositifs médicaux in vitro, qui remplaceront les 3 directives européennes sur les dispositifs médicaux actuellement en vigueur (19) (20).

Après l'ajout d'amendements par le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne, une discussion s'est engagée entre ces deux institutions afin de trouver un accord avant le vote formel au Parlement. Une fois voté, les règlements deviendront d'application obligatoire dans tous les pays de l'Union Européenne, sans transposition en droit national. De ce fait, les directives antérieures ainsi que leurs transpositions dans les différentes réglementations nationales seront supprimés.

Concernant la proposition de règlement relatif aux dispositifs médicaux, l'objectif principal de cette révision est d'améliorer la sécurité des patients et de répondre aux carences

mises en évidence par l'affaire Poly Implant Prothèses (PIP). Ce fabricant français de prothèses mammaires aurait utilisé du silicone industriel au lieu de silicone de qualité médicale, sans que l'organisme notifié chargé des audits de surveillance ne l'ait décelé.

Les changements principaux de ce nouveau règlement concernent la désignation et la surveillance des organismes notifiés, ainsi que la surveillance du marché par les autorités compétentes. Les exigences concernant ces domaines vont être relevées et détaillées par ce nouveau règlement.

De plus, les exigences essentielles ont été renommées en prescriptions générales en matière de sécurité et de performances, bien que les objectifs et la substance de ces exigences n'aient pas subi de modifications majeures.

Enfin, on peut noter la création du Groupement de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux (GCDM) qui sera en charge de la surveillance du marché européen, à l'image de l'European Medicine Agency (EMA) pour les médicaments.

Un chapitre de ce nouveau règlement traite de l'évaluation clinique et des investigations cliniques, domaine qui nous intéresse plus particulièrement dans le cadre de cette thèse.

L'article 49 reprend le contenu des dispositions générales de l'annexe X de la directive 93/42/CE et concerne l'évaluation clinique. Les exigences concernant l'évaluation clinique et le suivi clinique après commercialisation seront plus détaillés qu'auparavant à travers une nouvelle annexe XIII. L'exigence 6bis apportée par la directive 2007/47/CE a disparu dans ce nouveau règlement, mais l'obligation de démontrer la conformité aux exigences par une évaluation des données cliniques a été clarifiée dans cette même annexe XIII.

Les articles 50 à 60 et l'annexe XIV de ce nouveau règlement traite des investigations cliniques. Le champ d'application de ce nouveau règlement se limite aux investigations cliniques à finalité réglementaire, à savoir l'obtention ou la confirmation du marquage CE. Les investigations cliniques non commerciales sans finalité réglementaire ne sont pas concernées. La conduite des investigations cliniques, à partir des bases posées par l'article 15 et la deuxième partie de l'annexe X de la directive 93/42/CEE, a été développée :

- l'article 50 expose les prescriptions générales relatives aux investigations cliniques. La modification principale est que l'un des objectifs des investigations cliniques en vue de l'obtention du marquage CE est de « *vérifier que des dispositifs*

produisent, pour le patient, les bénéfices spécifiés par le fabricant ». L'exigence vis-à-vis de l'efficacité clinique des DM est renforcée par ce règlement. La notion de bénéfice clinique est énoncée de façon claire.

- les articles 51 à 60 ainsi que l'annexe XIV décrivent les modalités concernant la conception, la réalisation, l'enregistrement et le rapport des investigations cliniques. La notion de « promoteur » a été introduite et les éléments de ce chapitre du futur règlement sont alignés sur les notions similaires concernant les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) des essais cliniques portant sur des médicaments.

Nous reviendrons plus en détails sur les similarités et les différences entre les recherches sur les médicaments et celles sur les dispositifs médicaux dans le chapitre relatif aux Bonnes Pratiques Cliniques.

B. L'évaluation clinique et les modalités de prise en charge des DM

L'évaluation clinique est de plus en plus nécessaire pour l'obtention du marquage CE ainsi que pour le suivi post-commercialisation comme nous l'avons vu précédemment. Elle est d'autant plus primordiale pour l'accès à la prise en charge par l'assurance maladie. Après avoir décrit les différentes possibilités de prise en charge des DM et le fonctionnement des institutions chargées de leur évaluation, nous tenterons d'expliquer les particularités des DM et les types d'études qui leur sont appropriées.

1. Les modalités de prise en charge des DM dans les établissements de santé

Les établissements de santé sont financés depuis 2004 dans le cadre d'un système de tarification à l'activité (T2A). Le principe de base de ce financement consiste à payer les établissements de santé en fonction de leur activité mesurée par Groupe Homogène de Malades (GHM). Les GHM identifie les prestations de soins offertes à un même profil de patient. Ainsi, le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) permet de classer chaque séjour d'un patient dans un GHM, auquel est associé un Groupe Homogène de Séjours (GHS). Un forfait existe pour chaque GHS et prend en compte l'ensemble des prestations délivrées aux patients durant le séjour et des coûts liés à l'hospitalisation.

Une fois le marquage CE obtenu, trois modes de prise en charge par l'assurance maladie peuvent être distingués :

- Les DM intégrés dans les GHS pour les établissements de santé ;
- Les DM inscrits sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR) (21) ;
- Les DM pris en charge dans le cadre de l'acte médical.

La majorité des DM utilisés dans les établissements de santé sont intégrés dans les prestations d'hospitalisation, c'est-à-dire dans le tarif des GHS. Une dérogation à ce principe général est prévue pour certains DM qui ne peuvent pas être intégrés dans le tarif des GHS, en raison d'un coût élevé et/ou d'une utilisation uniquement pour une minorité de patients du GHM. Dans les établissements de santé, ces DM seront pris en charge en supplément du tarif des GHS, et appartiennent à la liste dite « liste en sus des prestations d'hospitalisation ». Cette liste correspond aux Dispositifs Médicaux Implantables (DMI) inscrits au titre III sur la LPPR, prévu à l'article L165-1 du Code de la Sécurité Sociale (22).

La plupart des DM de la « liste en sus » ont pour vocation à intégrer les GHS à fur et à mesure que leur coût diminue et/ou que leur utilisation se généralise, ce qui peut conduire à une révision des tarifs des GHS. Certains DM, en raison de leur prescription variable au sein d'un même GHS, engendreraient une hétérogénéité dans les coûts des séjours s'ils étaient intégrés aux GHS. Ils peuvent alors rester facturés en sus des GHS, comme c'est le cas par exemple pour les endoprothèses coronaires.

Les demandes d'inscription sur la LPPR doivent être déposées auprès de deux organismes : la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui évalue l'intérêt clinique, et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) qui est chargé de fixer le tarif de remboursement. Aucun texte réglementaire ne fixe les critères d'inscription sur la « liste en sus » et la décision finale de remboursement par l'Assurance Maladie est une prérogative du ministre chargé de la santé. Le tarif de remboursement du DM fait l'objet d'une négociation entre le CEPS et le fabricant.

Deux modalités d'inscription sur la LPPR coexistent : l'inscription sous description générique ou sous nom de marque.

L'inscription sous forme de description générique est le principe général et est utilisé pour les produits ne nécessitant pas de suivi particulier. Les produits sont identifiés selon

leurs indications et leurs caractéristiques techniques sans qu'aucun nom de marque ou de société ne soit mentionné. Des conditions particulières de prescription ou d'utilisation peuvent également être décrites. Le fabricant réalise une auto inscription sur la LPPR et étiquette son produit selon la nomenclature LPP. Il envoie seulement une notification à la HAS et au CEPS.

L'inscription sous nom de marque est réservée aux produits ayant un caractère innovant ou nécessitant un suivi particulier lié à un coût élevé ou à des impératifs de santé publique. L'inscription sous nom de marque est demandé schématiquement soit car aucune ligne générique ne correspond au DM, soit car le fabriquant revendique une amélioration du service rendu par rapport aux DM d'une ligne générique correspondant à son produit, soit car les conditions d'utilisations de ce DM sont très particulières. Lorsque des produits concurrents seront mis sur le marché, un DM inscrit sous nom de marque pourra voir son inscription modifiée en description générique.

Enfin, les DM qui ne sont pas à usage individuel, comme par exemple un échographe, sont pris en charge à travers les actes médicaux correspondants. Ces actes sont également évalués par la CNEDiMTS mais les tarifs et les taux de remboursement sont fixés par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

La figure ci-dessous résume les différentes modalités de prise en charge des dispositifs médicaux. Elle indique également les différents temps de l'évaluation et leurs objectifs. Dans un premier temps, les organismes notifiés évaluent la sécurité et la performance du DM pour la mise sur le marché via la certification CE. Dans un second temps, la HAS évalue le bénéfice clinique du DM et sa place dans la stratégie thérapeutique en vue de la prise en charge par l'Assurance Maladie. Enfin, les différents organismes économiques impliqués fixent les tarifs de remboursement.

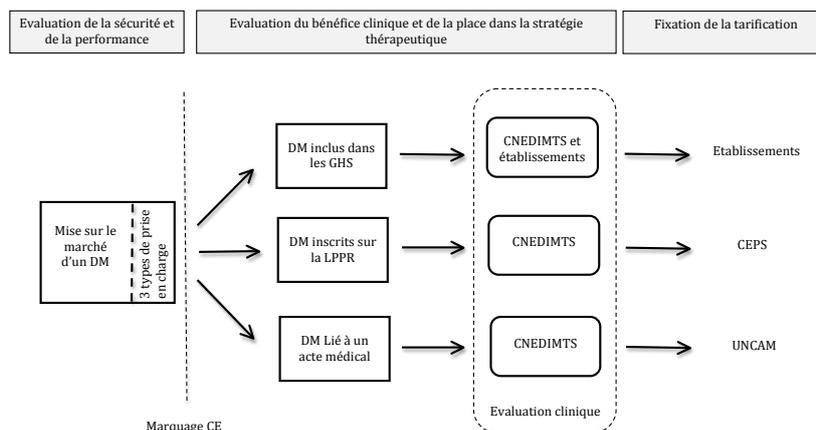


Figure 2 : PARCOURS DU DM SELON LE TYPE DE PRISE EN CHARGE (23)

2. La Haute Autorité de Santé, responsable de l'évaluation des DM

La Haute Autorité de Santé est une autorité publique indépendante à caractère scientifique dont l'une des missions est l'évaluation médicale et économique des produits de santé. Pour cela elle rend des avis sur les médicaments, les produits, les actes et les prestations en vue de leur admission au remboursement par l'Assurance Maladie. Elle émet également des recommandations sur les stratégies de prise en charge.

La Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé est une commission de la HAS en charge de l'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, y compris ceux financés dans le cadre des prestations d'hospitalisation (GHS). Elle contribue également au bon usage de ces produits par la publication de fiches de bon usage. La CNEDiMTS rédige des avis en tenant compte d'une expertise scientifique interne par le Service d'Evaluation des Dispositifs de la HAS et d'une expertise externe par des spécialistes du domaine thérapeutique concerné si nécessaire.

✓ DM intégrés dans les GHS

La loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé prévoit l'évaluation de certaines catégories homogènes de produits financés au titre des prestations d'hospitalisation (24). Les catégories homogènes de DM concernées sont fixées par arrêté du Ministre chargé de la santé. A titre d'exemple pour l'année 2013, les catégories homogènes fixées par l'arrêté du 28 novembre 2013 sont les stents intracrâniens, les défibrillateurs cardiaques implantables et les valves cardiaques biologiques (25).

Lors de cette évaluation, la CENDiMTS vérifie que ces DM, au regard de leur caractère invasif ou des risques sanitaires qu'ils peuvent présenter, répondent à au moins l'une des exigences suivantes : la validation de leur efficacité clinique, la définition de spécifications techniques particulières, l'appréciation de leur efficacité au regard des alternatives thérapeutiques disponibles. L'évaluation est réalisée selon les mêmes modalités que celles en vue du remboursement sur la LPPR, à l'exception de l'amélioration du service attendu qui n'est pas évaluée.

✓ DM hors GHS

La CNEDiMTS évalue les demandes d'inscription sous nom de marque sur la LPPR en répondant essentiellement à deux questions :

- Le Service Attendu (SA) est-il suffisant ?
- Y a-t-il une Amélioration du Service Attendu (ASA) ? Si oui, de quel niveau ?

Le service attendu du DM est évalué dans chacune des indications revendiquées. Cette évaluation tient compte du rapport bénéfice/risque du DM, de sa place dans la stratégie thérapeutique, de son intérêt en terme de santé public et de son impact sur l'organisation du système de soins. Si le service attendu est insuffisant, alors le DM ne peut pas accéder au remboursement. Lorsque le service attendu est suffisant pour justifier l'inscription au remboursement, la CNEDiMTS évalue alors l'amélioration du service attendu du DM.

L'appréciation de l'amélioration du service attendu est réalisée en comparaison à la stratégie de référence, pouvant correspondre à un autre DM, un médicament, une prestation ou un acte admis au remboursement ou non, ainsi qu'à l'absence de traitement. Cette évaluation, réalisée indication par indication, se base sur des critères cliniquement pertinents tels que l'efficacité (mortalité, morbidité, qualité de vie), les effets indésirables, la commodité d'emploi et l'efficience. Elle est classée en 5 niveaux : majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) ou absence d'amélioration (V).

La HAS demande de fournir les publications et une synthèse de chaque étude permettant d'argumenter le rapport bénéfice/risque pour le service attendu. Elle demande également que l'amélioration du service attendu revendiquée soit démontrée à l'aide d'études cliniques comparatives utilisant un critère principal validé. En cas d'impossibilité méthodologique justifiée, la demande d'inscription doit être argumentée à l'aide de références bibliographiques. Le type d'essai optimal pour démontrer la supériorité clinique d'un nouveau DM par rapport à la stratégie de référence est l'essai contrôlé randomisé. Il peut également être utilisé pour montrer une « non-infériorité » avec le DM de référence.

Lors du renouvellement de l'inscription du DM sur la LPPR, la CNEDiMTS évalue le service rendu (SR) et l'amélioration du service rendu (ASR). L'inscription du DM est maintenue s'il apporte un service rendu suffisant. Une évaluation de l'amélioration du service rendu est alors réalisée selon les critères ayant conduit à l'évaluation du service attendu, en tenant compte des études complémentaires demandées lors de l'inscription ainsi que de

l'actualisation des données concernant le DM et la pathologie traitée. Ces études complémentaires concernent principalement les DM inscrits sous nom de marque et doivent permettre de répondre à des questions restées sans réponse lors de la dernière évaluation faite par la CNEDiMTS. Elles doivent apporter des données cliniques et médico-économiques supplémentaires.

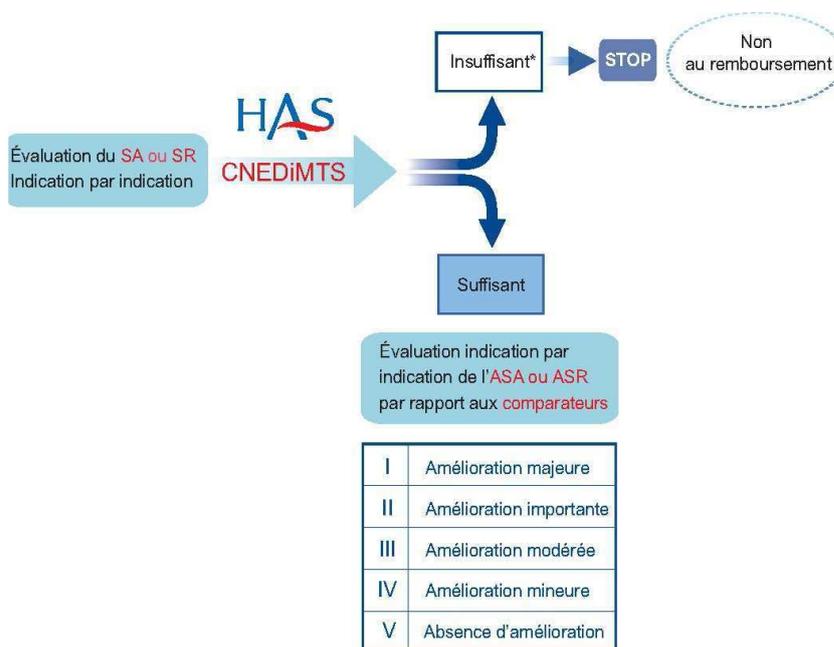


Figure 3: EVALUATION PAR LA CNEDiMTS POUR L'INSCRIPTION SUR LA LPPR (23)

Au final, la CNEDiMTS formule des avis indiquant si le SA/SR est suffisant ainsi que le niveau d'ASA/ASR. L'avis précise les indications, la stratégie thérapeutique, la population cible, les recommandations d'utilisation, le ou les comparateurs utilisés, la durée d'inscription et les conditions de réinscription liées ou non à une étude post-inscription LPPR.

La CNEDiMTS peut également être amenée à formuler des avis lors de la réévaluation des descriptions génériques.

Ces avis sont ensuite transmis au CEPS pour la fixation des tarifs de remboursement. La détermination de ces tarifs tient compte principalement du service attendu ou rendu, de l'amélioration éventuelle de celui-ci, des tarifs et des prix des produits et prestations comparables inscrits sur la liste, des volumes de vente prévus et des conditions prévisibles et réelles d'utilisation.

3. Les types d'études appropriées au développement clinique des DM

Le développement d'un nouveau DM nécessite une phase pré-clinique comprenant des mises au point technologiques ainsi que des tests in vitro, notamment concernant la biocompatibilité, et parfois des expérimentations animales.

Deux grandes étapes réglementaires se succèdent lors du développement clinique d'un nouveau DM : l'obtention du marquage CE et la prise en charge par l'Assurance Maladie. Le suivi clinique après le marquage CE ou après l'inscription sur la LPPR vient compléter le développement clinique du DM. Il apparaît nécessaire de distinguer ces différentes étapes, les objectifs de ces évaluations et le type d'études requises.

En effet, le terme d'évaluation clinique peut avoir un sens différent selon que l'on cherche à démontrer les performances et la sécurité du DM, lors de la mise sur le marché et du suivi post-commercialisation, ou que l'on cherche à démontrer le bénéfice clinique et la place du DM dans la stratégie thérapeutique, lors de la prise en charge et du renouvellement de la prise en charge par l'Assurance Maladie.

Ainsi, deux grands types d'études vont pouvoir être distinguées selon l'objectif de l'évaluation et le stade de développement clinique du DM : les études de faisabilité et les études pour la démonstration du bénéfice clinique. D'autres types d'études peuvent être appropriées au suivi clinique du DM afin de confirmer les performances et la sécurité d'utilisation ou de répondre à certaines questions cliniques ou médico-économiques en conditions réelles d'utilisation.

Tout d'abord, les études de faisabilité évaluent la sécurité et les performances du DM dans le cadre de l'obtention du marquage CE. Les études prospectives non comparatives sont en général les plus appropriées du point de vue méthodologique (26). Ces études doivent permettre :

- de sélectionner les patients pouvant bénéficier du DM : formes cliniques de la pathologie et caractéristiques des patients ;
- de mettre au point la technique opératoire : standardiser la technique via un protocole opératoire ;
- de mesurer l'efficacité clinique : critère clinique et pertinent à la base du calcul du nombre de sujets nécessaires pour une étude comparative future ;

- d'estimer les principales complications et les risques liés directement au DM ou en rapport avec la technique chirurgicale.

Les résultats de ces essais de faisabilité permettront d'établir le rapport bénéfice/risque du DM selon une destination précise, nécessaire pour obtenir le marquage CE. Ces études auront également un impact sur les études futures, comme par exemple le nombre de patients nécessaires pour confirmer l'effet clinique.

Ensuite, les études qui doivent apporter la preuve du bénéfice clinique ont généralement pour but de comparer l'efficacité de deux traitements. Le type d'essai qui optimise la démonstration du bénéfice clinique d'un nouveau DM par rapport à la stratégie de référence est l'essai contrôlé randomisé, lorsque celui peut être réalisé (26). Nous verrons les difficultés rencontrées pour mettre en œuvre des essais randomisés dans le chapitre suivant relatif aux spécificités des DM.

L'élément primordial dans l'élaboration d'un essai randomisé est le choix de l'objectif principal qui doit être unique, précis et reposer sur des critères cliniques pertinents et validés. Sa formulation nous renseigne sur les éléments indispensables à l'indication que le DM aura une fois mis à disposition des patients et des utilisateurs.

Il est accompagné d'un critère de jugement principal unique qui doit quantifier l'effet thérapeutique du nouveau DM par rapport au traitement contrôle. Ce critère de jugement principal doit être clinique, pertinent et validé afin d'obtenir une démonstration valable du bénéfice clinique du DM étudié et sa mesure doit être la plus objective possible.

Les critères d'inclusion et de non-inclusion doivent correspondre aux patients pour lesquels est destiné le DM dans la pratique courante. La sélection des patients lors des études de faisabilité prend alors toute son importance. Les critères d'éligibilité doivent permettre de sélectionner des patients pouvant recevoir soit le traitement de référence soit le nouveau traitement.

Un dernier point important est de préciser la place du traitement contrôle dans la stratégie thérapeutique afin de démontrer le bénéfice clinique du nouveau DM. Le choix de réaliser un essai de supériorité ou de non-infériorité sera déterminant pour montrer l'apport du nouveau DM par rapport au traitement contrôle.

Pour finir, différents types d'études peuvent être utilisés lors du suivi clinique post-CE ou post-LPPR. Les différents objectifs poursuivis par ces études de suivi des patients peuvent être notamment :

- de confirmer l'efficacité et la sécurité d'utilisation ;

- de décrire les conditions réelles d'utilisation ;
- de mesurer l'impact en santé publique ;
- de mesurer l'impact sur la qualité de vie des patients ;
- de mesurer l'impact médico-économique et sur l'organisation des soins.

Les études observationnelles, descriptives ou comparatives, sont le plus souvent les types d'études appropriés à ces objectifs. A titre d'exemple, on peut citer les registres utilisés pour certains, ou encore les études de cohortes. Les études descriptives permettent de recueillir les caractéristiques des centres et des investigateurs, les caractéristiques des patients, les modalités d'utilisation, les complications liées à l'acte. Les études comparatives, en plus des informations pouvant être recueillies par les études descriptives décrites plus haut, vont pouvoir collecter des données cliniques telles que la mortalité, la morbidité, des données sur la qualité de vie et le handicap, les complications liés directement au DM et l'impact sur l'organisation des soins et l'impact médico-économique.

Ainsi, selon l'objectif de l'étude, différents types de méthodologies pourront être utilisées. Nous allons voir dans le chapitre suivant les raisons pouvant expliquer les difficultés de réaliser des études cliniques méthodologiquement robustes.

4. Les spécificités de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux

Il existe de grandes différences entre le développement clinique d'un DM et celui d'un médicament, comme le décrivent Konstam et al. (27). Plusieurs particularités expliquent qu'il peut être difficile de copier la méthodologie des essais cliniques des médicaments, et notamment :

- la grande hétérogénéité des DM ;
- le cycle de vie court, lié à une évolution technologique rapide ;
- les performances utilisateurs et environnement dépendantes et la notion de courbe d'apprentissage ;
- la population cible souvent de petite taille ;
- la méthode d'évaluation souvent empirique en chirurgie ;
- la difficulté de randomisation et de mise en insu ;
- la durée de vie de certains DMI plus longue que la durée des études cliniques ;
- le mode d'action souvent mécanique ;
- la performance technique à dissocier du bénéfice clinique ;
- le cadre réglementaire.

Parquin et al. ont relevés quatre spécificités des DM pouvant avoir un impact important sur la réalisation d'études cliniques : l'hétérogénéité des DM, le cycle de vie, la caractère opérateur-dépendant et les petites populations (28).

Tout d'abord, l'hétérogénéité des DM implique de distinguer plusieurs éventualités :

- les DM qui doivent satisfaire à des normes techniques permettant de prédire correctement leurs performances n'ont que peu d'intérêt de réaliser des essais cliniques spécifiques lorsque les critères d'équivalence sont respectés et démontrés ;

- les objectifs des essais cliniques seront différents selon que l'évolution apportée par le nouveau DM est une évolution incrémentale, c'est à dire une amélioration technique, ou évolution de rupture avec un impact clinique important. Une évolution incrémentale ne nécessite d'études spécifiques que si elle modifie le rapport bénéfice/risque, sinon la démonstration d'équivalence avec l'ancien DM peut être suffisante.

Des référentiels spécifiques selon le type de DM seraient utiles pour préciser quel type d'étude est requis pour obtenir un bon niveau d'évaluation.

Ensuite, le cycle de vie rapide de certains DM peut perturber la réalisation d'un essai clinique si une amélioration incrémentale apparaît au cours de l'essai. Il est préférable d'éviter cette situation en privilégiant des études de courte durée, multicentrique et avec un calcul de l'effectif adéquat. A l'inverse, la durée de vie d'un DMI peut être très longue et nécessite un suivi à long terme et des études de longue durée.

Puis, l'expérience du praticien, sa connaissance du DM et la maîtrise de la technique seront déterminants pour obtenir l'efficacité recherchée et réduire le risque d'effets secondaires. Les essais cliniques doivent prévoir cette courbe d'apprentissage avec la mise en place d'une phase de formation à la technique avant de réellement débiter les inclusions des patients. Le choix du moment de l'évaluation ne doit pas être trop précoce pour prendre en compte l'apprentissage de la technique, mais ne doit pas être trop tardive car il pourra être difficile de faire adhérer les praticiens à un protocole d'étude si le DM est largement diffusé. Il faut tenir compte des retours d'expérience pour les évolutions futures du DM.

Enfin, la faible taille de la population éligible est une spécificité des études portant sur les DM. Il arrive très souvent que le niveau de population auquel un DM est destiné se rapproche de la notion de spécialité pharmaceutique orpheline, pouvant ne concerner que

quelques centaines de patients dans certains cas. Le choix de la population étudiée est important. Il ne doit pas être trop strict car le rapport bénéfice/risque sera optimisé mais les résultats seront difficilement généralisables, et une sélection trop large va faciliter le recrutement mais risque de ne pas cibler les patients susceptibles de profiter du nouveau DM avec la meilleure efficacité.

Bien que l'essai clinique randomisé, contrôlé, prospectif en double aveugle soit le *gold standard* pour détecter l'efficacité des DM avec un bon niveau de confiance, il est souvent difficile d'appliquer cette méthodologie. De plus, Black et al. explique que les essais randomisés peuvent être inadaptés et que des études observationnelles peuvent permettre de répondre à des questions auxquelles il aurait été impossible de répondre avec des essais randomisés (29).

Les limites des essais cliniques randomisés pour l'évaluation des DM sont généralement la nécessité d'avoir un effectif important, la difficulté de mettre en place la randomisation et de réaliser l'insu, l'inexistence de placebo ou de comparateur de référence et les résultats opérateur dépendants.

La non-acceptation de l'étude par le patient ou le praticien peut être un frein au recrutement des sujets. Les patients peuvent préférer une intervention et refuser la randomisation, et le chirurgien peut préférer la technique qu'il a l'habitude de pratiquer (30). On peut citer par exemple la comparaison d'un traitement invasif à un traitement non invasif.

L'aveugle est plus souvent impossible pour les essais non pharmacologiques selon Boutron et al. (31). Il peut être complet, partiel ou ne porter que sur l'évaluation du critère de jugement. Des exemples tel qu'une cicatrice qui révèle le type d'intervention pour le patient ou pour l'équipe médicale assurant le suivi, ou tel que le type d'intervention pour le chirurgien, sont des facteurs limitant la possibilité de réaliser l'essai en aveugle. Des solutions existent pour maintenir autant que se peut l'aveugle comme éviter les contacts entre le chirurgien et l'équipe assurant le suivi du patient.

Le choix du comparateur pourra également s'avérer difficile, notamment l'utilisation d'un placebo, pour des raisons éthiques mais également pratiques. Il est délicat de simuler une intervention chirurgicale qui n'apporterait aucun bénéfice au patient et comporterait des risques ou de trouver un DM placebo approprié, d'autant plus qu'il existerait des alternatives thérapeutiques efficaces.

Nous pouvons également évoquer la difficulté d'évaluer l'effet propre du DM sur le critère de jugement, car les DM sont souvent utilisés conjointement avec d'autres thérapeutiques (médicament, chirurgie, surveillance). Les interventions chirurgicales, la prise en charge pré et post-opératoire ainsi que l'organisation des soins peuvent avoir un impact sur les résultats. Il est donc très important de standardiser la procédure et de la décrire précisément dans le protocole de l'étude, afin de limiter les différences entre les centres. Si les pratiques ne peuvent être uniformisées, alors il sera nécessaire d'ajuster l'analyse statistique sur les centres.

Une réponse uniforme n'étant pas envisageable au vu de la grande diversité des DM, il est donc nécessaire que les méthodes habituelles des essais cliniques des médicaments soient adaptées aux spécificités de chaque DM. Des méthodes propres au secteur des DM doivent alors être développées. Cette difficulté de réaliser des études cliniques comparatives conduit à l'utilisation en pratique courante de DM n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation clinique optimale.

II. La recherche clinique et son cadre juridique appliqué aux DM

Nous allons maintenant présenter le cadre juridique s'appliquant à la recherche clinique, puis nous développerons les différences entre médicaments et dispositifs médicaux à propos de l'application des bonnes pratiques cliniques et enfin nous présenterons le rôle du pharmacien hospitalier dans les essais cliniques.

A. Dispositif législatif et réglementaire encadrant la recherche clinique

Les dispositions présentées ci-après sont celles actuellement en vigueur. Elles ne tiennent pas compte des clauses de la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite loi Jardé, qui ne seront applicables qu'après publication des décrets d'application (32). Nous verrons les modifications qu'entraîneraient l'application de cette loi à la fin de cette partie.

1. Historique et principes de la protection des personnes

a) Historique

Le code de Nuremberg, écrit en 1947 lors du procès de Nuremberg suite aux expériences humaines réalisées pendant la deuxième Guerre Mondiale, est le premier document international majeur qui fournit des directives concernant l'éthique de la recherche (33). Ce texte a fait du consentement éclairé une exigence dans le cadre de la recherche clinique. Les grands principes de la protection des personnes participant à une recherche que l'on retrouve dans le Code de la Santé Publique actuel y sont déjà présents.

Les principes éthiques applicables à la recherche clinique ont ensuite été adoptés par l'Association Médicale Mondiale en juin 1964 par la publication de la Déclaration d'Helsinki (34). Il introduit les comités d'éthique dont leur rôle est d'évaluer et d'approuver les protocoles de recherche avant le début de celle-ci, ainsi que lors de toute modification apportée au protocole. Ce comité doit être indépendant du promoteur et de l'investigateur et transparent dans son fonctionnement. D'autres notions nouvelles sont mentionnées telles que la protection et la confidentialité des données personnelles ou la protection adaptée des

personnes vulnérables. Ce texte précise qu'un protocole doit exister pour décrire la conception et la conduite d'une recherche et que celui-ci doit contenir une déclaration indiquant le respect des principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki.

En France, la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, dite loi « Huriet – Sérésclat », constitue le premier texte législatif français en matière de recherche biomédicale (35). Plusieurs modifications de cette loi ont eu lieu, dont la dernière révision a été la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et son décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006 (36) (37). Ces deux textes transposent la directive 2001/20/CE relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain en droit national (38). Ce dispositif législatif et réglementaire précise les conditions nécessaires pour qu'un essai clinique puisse se dérouler, notamment le consentement libre et éclairé et l'obligation de soumettre les protocoles de recherche à un Comité de Protection des Personnes (CPP). Ces comités sont devenus obligatoires, et non plus consultatifs avec la loi de santé publique de 2004. Cette dernière a également renforcé le rôle de l'ANSM dans la sécurité des personnes susceptibles de se prêter à la recherche clinique avec la mission d'attribuer les autorisations pour démarrer un essai clinique.

b) Principes de la protection des personnes

Le principe fondamental de la protection des personnes participant à une recherche biomédicale est que l'intérêt des personnes participant à la recherche prime toujours sur les intérêts de la science et de la société. Ainsi, le bénéfice attendu pour les personnes participant à la recherche doit être supérieur au risque encouru. De plus, la recherche doit se baser sur des études précliniques et sur le dernier état des connaissances scientifiques et être conçue pour éviter toute souffrance et tout dommage physique et mental.

Pour pouvoir participer à une recherche biomédicale, le consentement libre et éclairé de la personne se prêtant à la recherche doit être recueilli par l'investigateur après avoir au préalable informé la personne sur la portée de la recherche et lui avoir fourni un document écrit résumant les informations communiquées. Les conditions dans lesquelles le sujet donne son consentement doivent être indiquées dans le protocole de recherche. Enfin, il est important que la personne soit informée de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans engager aucune responsabilité. Les

personnes participant à la recherche ne peuvent recevoir de contrepartie financière hormis le remboursement des frais liés à la recherche, et les éventuelles indemnités.

Une recherche biomédicale ne peut se dérouler que dans un lieu disposant de moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes participant à la recherche. Certains lieux nécessitent une autorisation pour réaliser la recherche, notamment lorsque la recherche est réalisée en dehors d'un lieu de soins. La recherche ne peut être réalisée et dirigée qu'uniquement par des personnes qualifiées dans le domaine concerné par la recherche.

Une protection adaptée est prévue pour certaines populations vulnérables : les mineurs, les majeurs ne pouvant pas exprimer leur consentement, les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ainsi que les personnes privées de liberté pour une raison juridique ou administrative. Les possibilités de pratiquer des recherches biomédicales sur ces populations sont plus restrictives.

Enfin, une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) doit être réalisée pour indiquer que la protection des données à caractère personnel des participants de la recherche respecte la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (39).

2. Les différentes catégories de recherche

Le Code de la Santé Publique distingue les recherches non interventionnelles des recherches interventionnelles, comprenant les recherches biomédicales et les recherches évaluant les soins courants.

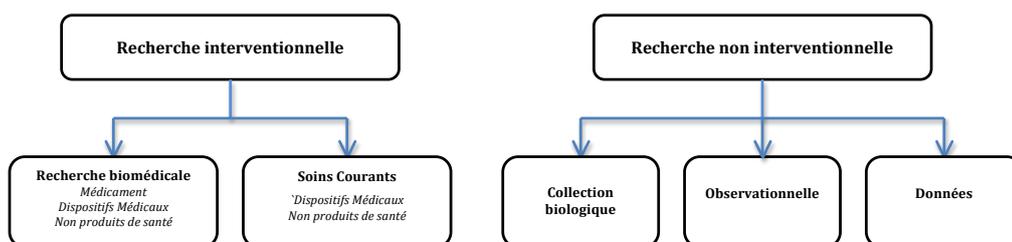


Figure 4 : TYPOLOGIES DES RECHERCHES

Le champ d'application du titre II du livre Ier de la première partie du CSP se limite aux recherches biomédicales, qui sont définies dans l'article L1121-1 du CSP comme « *les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales* » et qui ne sont ni des recherches non interventionnelles ni des recherches évaluant les soins courants (40).

La plupart des textes réglementaires relatifs aux recherches biomédicales, européens et nationaux, porte spécifiquement sur les essais cliniques de médicaments. La loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 a voulu harmoniser le degré de protection des personnes quelque soit le produit de santé qui fait l'objet de la recherche. Ainsi, l'article R1121-1 du CSP distingue plusieurs types de recherche selon le type de produit de santé.

Les recherches biomédicales portant sur un dispositif médical sont définies comme « *tout essai clinique ou investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif* » (41). Cette définition correspond aux objectifs fixés par l'annexe X de la directive européenne relative aux dispositifs médicaux vis à vis de l'évaluation clinique pour l'obtention du marquage CE.

Les recherches évaluant les soins courants sont des recherches ne portant pas sur un médicament, et pour lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais pour lesquelles des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole. Ce champ concerne les recherches visant à évaluer des actes ou des stratégies médicales faisant l'objet d'un consensus professionnel. Par exemple, les recherches évaluant les soins courants excluent les études portant sur des techniques ou des stratégies innovantes, ainsi que les études comparant des stratégies médicales dans le cas où l'une des stratégies est considérée comme supérieure à l'autre en termes de sécurité et d'efficacité, qui sont considérées comme des recherches biomédicales.

Les recherches non-interventionnelles sont des recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, conformément à la notice d'instruction pour les dispositifs médicaux, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance. Les études non-interventionnelles sur les DM correspondent aux études dites observationnelles pour lesquelles la stratégie médicale n'est

pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante. La décision d'utiliser le DM est dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude.

De façon très schématique, ces trois catégories de recherches sont utilisées pour des objectifs, des promoteurs et des stades de développement du DM différents. Les recherches biomédicales sont notamment utilisés lors de l'évaluation de DM en vue de l'obtention du marquage CE, par des promoteurs industriels. Les soins courants sont très souvent utilisés par des promoteurs institutionnels, ceux-ci souhaitant valider par des études des stratégies thérapeutiques habituellement pratiquées. Les études observationnelles sont souvent utilisées pour des études post-commercialisation par des promoteurs industriels. Celles-ci permettent la collecte de données cliniques en vue de renouveler le marquage CE ou l'inscription sur la LPPR.

Bien sur, tous les cas de figures peuvent se présenter. Les promoteurs institutionnels mènent de nombreuses recherches biomédicales, notamment pour des études comparant des stratégies innovantes. Les promoteurs industriels peuvent rechercher à mener des recherches évaluant les soins courants lorsque le DM possède déjà le marquage CE. Ces recherches sont moins contraignantes d'un point de vue réglementaire et peuvent être employées pour faire des études à moindre coût.

Il existe peu de textes réglementant spécifiquement les essais cliniques portant sur un dispositif médical, pouvant expliquer en partie la difficulté à appréhender ce type d'essai. Nous verrons que cette question se pose également pour l'application des Bonnes Pratiques Cliniques qui ont été rédigées spécifiquement pour les médicaments.

3. Le Comité de Protection des Personnes

Suite à la naissance du premier bébé-éprouvette, le premier comité d'éthique à voir le jour en France a été le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) pour les sciences de la vie et de la santé, instauré par décret présidentiel le 23 février 1983 (42). Puis, les Comités Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) ont été créés en application de la loi de protection des personnes dite Huriet-Sérusclat de 1988. Ces comités étaient chargés de donner un avis consultatif avant la mise en œuvre d'un projet de recherche biomédicale chez l'homme.

Depuis la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004, les CCPPRB ont été remplacés par des Comités de Protection des Personnes (CPP), dont l'avis favorable concernant un projet de recherche est devenu conforme, donc plus contraignant. En effet, un promoteur ne peut se dispenser ni passer outre un avis du CPP, bien qu'il n'y est pas eu d'exemple où un avis défavorable du CCPPRB n'avait pas été respecté.

Chaque Comité de Protection des Personnes (CPP) a une compétence territoriale, correspondant à l'inter-région de recherche clinique dans laquelle il possède son siège. Il existe actuellement 40 CPP répartis dans 7 inter-régions. Leurs membres sont nommés par le directeur de l'Agence Régionale de Santé, pour une durée de 3 ans renouvelable. Ces comités reçoivent une dotation de l'Etat et exercent leurs missions en toute indépendance.

La composition des comités doit garantir la diversité des compétences dans les différents domaines concernés. Ainsi, la loi du 9 août 2004 a modifié la composition des CPP avec la création de 2 collèges de 7 personnes :

- le premier est composé de quatre personnes ayant une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale dont au moins deux médecins et un biostatisticien ou un épidémiologiste, ainsi que d'un médecin généraliste, d'un pharmacien hospitalier et d'un infirmier
- le second est composé d'une personne compétente sur les questions éthiques, d'un travailleur social, d'un psychologue, de deux personnes compétentes en matière juridique, ainsi que de deux représentants d'associations de malades ou d'usagers du système de santé.

Le CPP rend un avis dans plusieurs situations, et notamment sur les projets initiaux et sur les projets de modifications substantielles de recherches biomédicales, ainsi que sur les projets de recherches évaluant les soins courants. Un membre du comité ayant un conflit d'intérêt avec le promoteur ou l'investigateur de la recherche examinée ne peut pas participer à la délibération du comité.

Le CPP examine notamment le protocole, qui doit préciser les modalités d'information des personnes dont le consentement est demandé, et le document d'information distribué à ces personnes. Il évalue le projet de recherche selon deux aspects :

- scientifique : la pertinence de la recherche, l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ainsi que la qualification des investigateurs ;

- éthique : la protection des personnes, la qualité des informations sur les bénéfices et les risques de la recherche communiquées aux participants ainsi que les modalités de recueil du consentement avec notamment la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion.

La recherche doit avoir débuté dans un délai d'un an après l'avis favorable du CPP sinon celui-ci devient obsolète, sauf sur justification où il peut être prolongé.

4. L'autorité compétente

Avant le 1^{er} juillet 2008, la France disposait de deux autorités compétentes en fonction du type de recherche, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pour les produits de santé, et le ministère chargé de la santé dans les autres cas. L'article L1123-12 du CSP a été modifié par la loi n° 2008-337 du 15 avril 2008 et nomme l'Afssaps comme seule autorité compétente pour toutes les recherches biomédicales (43) (44). L'Afssaps deviendra l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) suite à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

Le rôle de l'autorité compétente est d'autoriser et de suivre chaque protocole de recherche biomédicale. Pour cela, elle délivre les autorisations préalables à la mise en œuvre d'une recherche biomédicale et les autorisations de modification substantielle. Les recherches évaluant les soins courants n'ont pas besoin de cette autorisation, mais uniquement de l'avis d'un CPP.

L'objectif de l'évaluation technique des dossiers de demande d'autorisation d'essais cliniques par l'ANSM est de s'assurer de la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux pour les personnes susceptibles de se prêter à la recherche clinique. A cette fin, l'évaluation porte sur le respect des exigences essentielles indiquées par la directive européenne relative aux dispositifs médicaux, la sécurité d'emploi, les conditions d'utilisation telles que fixées par le protocole de l'essai et les modalités de suivi des personnes participant à la recherche.

L'autorisation de recherche biomédicale vaut pour toute la durée de la recherche, sous réserve que celle-ci ait débuté dans un délai d'un an après la délivrance de l'autorisation par l'ANSM. Ce délai peut être prolongé après justification.

5. Vigilance des essais cliniques

L'ANSM est responsable de la mise en œuvre du système de vigilance relatif aux essais cliniques et peut prendre les mesures appropriées pour assurer la sécurité des personnes. Elle peut demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, ainsi qu'à tout document relatif à celle-ci. Si elle estime que les conditions dans lesquelles la recherche se déroule ne correspondent plus à celles indiquées dans la demande d'autorisation, elle peut la suspendre ou l'interdire.

Les événements et les effets indésirables doivent être notifiés par l'investigateur au promoteur. L'investigateur doit notifier sans délai au promoteur tous les événements indésirables graves, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate. Le promoteur doit quand à lui notifier ces événements et effets indésirables à l'ANSM ainsi qu'au CPP. Le CPP peut s'assurer que les personnes ont été informées des événements indésirables et demander qu'elles confirment leur consentement.

L'article R1123-39 du CSP apporte les différentes définitions d'évènements ou effets indésirables (45). Certaines apportent des précisions vis-à-vis des dispositifs médicaux.

On entend par événement indésirable « *toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte la recherche* ».

On entend par effet indésirable d'un DM « *toute réaction nocive et non désirée à un dispositif médical ou tout incident qui aurait pu entraîner cette réaction si une action appropriée n'avait pas été effectuée, chez une personne qui se prête à la recherche ou chez l'utilisateur du DM et néfaste pour la santé d'une personne qui se prête à la recherche* ».

Un effet indésirable est qualifié d'inattendu pour un DM lorsque « *la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le protocole de recherche, dans la brochure pour l'investigateur ou dans le notice d'utilisation si le DM fait l'objet d'un marquage CE* ».

Un événement ou un effet indésirable est qualifié de grave « *lorsqu'il entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale* ».

Dans le cadre des recherches biomédicales portant sur un dispositif médical, toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus ainsi que les évènements indésirables graves pouvant être liés au geste de mise en œuvre du DM doivent être déclarées à l'ANSM et transmises au CPP par le promoteur. Ces déclarations doivent se faire sans délai dans le cas d'un effet indésirable grave inattendu ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, et au plus tard dans un délai de 7 jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance. Les autres effets indésirables graves inattendus doivent être déclarés dans un délai de 15 jours.

6. Conditions nécessaires pour la réalisation d'un essai clinique

L'article L1121-4 du CSP prévoit qu'une recherche biomédicale ne peut être mise en place qu'après avis favorable du CPP et autorisation de l'ANSM (46). Une déclaration de conformité à la méthodologie de référence doit être faite à la CNIL.

Une recherche évaluant les soins courants ne nécessitent pas d'autorisation de l'ANSM mais uniquement d'un avis d'un CPP. Une recherche non-interventionnelle n'entre ni dans le cadre de l'ANSM ni du CPP. Dans les deux cas, une demande d'avis au Comité Consultatif du Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine la Santé (CCTIRS) ainsi qu'une demande d'autorisation à la CNIL doit être réalisée, sauf dans le cas d'une étude monocentrique où une déclaration à la CNIL est suffisante.

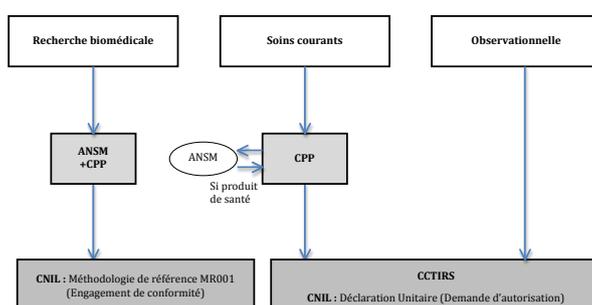


Figure 5 : DEMARCHES REGLEMENTAIRES POUR DEMARRER UNE RECHERCHE CLINIQUE

✓ Recherche Biomédicale

Les différents intervenants nécessaires pour réaliser une recherche biomédicale sont :

- le promoteur qui est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche, qui en assure la gestion et qui veille à son financement ;

- le ou les investigateurs qui sont les médecins qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu d'investigation ;
- les personnes participant à la recherche qui doivent être affiliés au régime de la Sécurité Sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime, et dont le consentement éclairé a été exprimé par écrit au préalable de l'inclusion ;
- le pharmacien gérant si la recherche se déroule dans un établissement de santé disposant d'une PUI, pour la détention et la dispensation des dispositifs médicaux.

Les documents indispensables à toute recherche biomédicale sont :

- un protocole et ses modifications ;
- une note d'information pour les personnes participant à la recherche ;
- un formulaire de consentement ;
- une brochure investigateur ou la notice d'instruction si le DM est certifié CE ;
- un rapport final.

Pour conduire une recherche biomédicale, le promoteur doit se soumettre aux obligations suivantes :

- Obtenir le numéro d'enregistrement de la recherche auprès de l'ANSM ;
- Demander à l'ANSM une autorisation pour démarrer l'essai clinique ou pour toute modification substantielle ;
- Demander un avis au CPP pour démarrer l'essai clinique ou pour toute modification substantielle ;
- Déclarer à la CNIL un engagement de conformité à la méthodologie de référence concernant le traitement des données ;
- Souscrire à une assurance garantissant sa responsabilité civile au préalable du démarrage de l'essai ;
- Informer le ou les directeurs des établissements dans lesquels vont se dérouler la recherche ;
- Constituer un comité de surveillance indépendant ou justifier de son absence ;
- Fournir gratuitement les dispositifs médicaux faisant l'objet de la recherche ;
- Informer l'ANSM et le CPP du commencement de la recherche, qui correspond à la date de la signature du consentement par la première personne qui se prête à la recherche en France ;
- Déclarer les effets indésirables graves inattendus et les événements indésirables graves survenant au cours de la recherche à l'ANSM et au CPP ;

- Présenter un rapport de sécurité annuel à l'ANSM ;
- Déclarer à l'ANSM et au CPP la fin de la recherche, qui correspond en général à la date de dernière visite de la dernière personne se prêtant à la recherche, et indiquer les raisons de l'arrêt si celui-ci est anticipé :
 - Présenter un rapport final et un résumé du rapport final de la recherche au CPP et à l'ANSM ;
 - Archiver et conserver les documents et les données relatives à la recherche pendant une période d'au moins 15 ans après la fin de la recherche pour les dispositifs médicaux et pendant une période d'au moins 40 ans pour les dispositifs médicaux qui incorpore une substance qui est susceptible d'être considéré comme un médicament dérivé du sang (47).

✓ Soins courants

Concernant les recherches évaluant les soins courants, le CPP doit s'assurer auprès de l'ANSM que les dispositifs médicaux sur lesquels porte la recherche sont utilisés conformément à leur destination et selon les conditions habituelles d'utilisation. Certaines recherches peuvent recevoir un avis défavorable du CPP qui mentionne que la recherche doit être requalifiée en recherche biomédicale.

De plus, le promoteur doit fournir un document d'information écrit destiné aux personnes participant à la recherche, précisant qu'elles disposent d'une faculté d'opposition à leur participation à la recherche (48). Un formulaire de non-opposition à la participation à la recherche est recommandé mais non obligatoire, contrairement aux recherches biomédicales où le consentement écrit des personnes est nécessaire.

Enfin, aucune contrainte n'oblige le promoteur à fournir gratuitement les dispositifs médicaux de la recherche, puisque ceux-ci sont utilisés de manière habituelle, dans les conditions prévues par le marquage CE.

7. Impact de la loi Jardé sur l'évolution de la loi sur la protection des personnes

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite loi Jardé, modifie le titre II du livre Ier de la première partie du CSP relatif aux recherches biomédicales, en l'intitulant « recherches impliquant la personne humaine ».

Cette loi étend le champ d'application du CSP à tous les types de recherches et clarifie ce qui est attendu dans chaque catégorie de recherche. Les décrets d'application de cette loi n'ont toujours pas été promulgués au moment de l'écriture de cette thèse. Ce chapitre tente d'appréhender les évolutions que l'application de cette loi engendrerait sur le cadre réglementaire de la recherche clinique.

Cette loi instaurera un cadre unique pour la recherche clinique. Elle redéfinit les catégories de recherches et leurs contraintes selon le niveau d'intervention et le niveau de risque. Ainsi, elle distingue :

- les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle, remplaçant les recherches biomédicales ;
- les recherches interventionnelles qui ne portent pas sur des médicaments et qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, remplaçant les recherches visant à évaluer les soins courants ;
- les recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance, dont la définition n'a pas évolué.

Le rôle des intervenants de la recherche sera modifié, et notamment :

- Le promoteur sera redéfini comme responsable de la recherche pour tous les types de recherche, ce qui n'était qu'uniquement le cas pour les recherches biomédicales ;
- La notion d'investigateur principal sera ajoutée pour le cas où la recherche est réalisée par plusieurs investigateurs sur un même lieu ;
- L'investigateur pourra être une personne qualifiée non médicale pour les recherches interventionnelles ne comportant que des risques minimales et n'ayant pas d'influence sur la prise en charge médicale, ainsi que pour les recherches non interventionnelles. Le dispositif actuel prévoit que l'investigateur d'une recherche biomédicale ne peut être uniquement un médecin ayant l'expérience appropriée.

Le rôle des CPP sera renforcé. En effet, l'avis favorable du CPP deviendra obligatoire pour tous les types de recherche, même pour les recherches non interventionnelles. L'avis du CCTIRS ne sera plus nécessaire pour les recherches non interventionnelles ayant reçu l'avis

favorable du CPP, dont le champ de compétence sera élargi à la protection des données à caractère personnel. Une commission nationale des CPP sera instaurée.

L'autorisation de l'ANSM ne sera nécessaire que pour les recherches interventionnelles à risque important, comme actuellement pour les recherches biomédicales. Par contre, une copie de l'avis du CPP et un résumé de la recherche devront être envoyés à l'ANSM pour notification pour les recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales et les recherches non interventionnelles.

Un répertoire public sera créé pour les recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales et les recherches non interventionnelles. On peut noter qu'un répertoire de l'ensemble des recherches biomédicales devait être diffusé par l'ANSM depuis la loi de santé publique du 9 août 2004, or l'ANSM ne diffuse actuellement que des répertoires concernant les recherches portant sur les médicaments. Il n'y a en effet aucun répertoire diffusé au public des recherches portant sur un dispositif médical.

Concernant le consentement de la personne participant à la recherche, aucune modification ne sera apportée par cette loi pour les recherches interventionnelles à risque important par rapport aux recherches biomédicales. Le consentement devra être libre, éclairé, par écrit et après information de la personne. La loi Jardé précise pour les recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales que le consentement devra être libre, éclairé et exprès (oral possible) et que la non opposition pourra être demandée pour les recherches non interventionnelles. Enfin, l'interdiction de contrepartie financière pour les personnes se prêtant à la recherche sera étendue à tous les types de recherches.

Tableau II: DEMARCHES REGLEMENTAIRES SELON LA LOI JARDE (49)

Recherches	Interventionnelles à risques important	Interventionnelles à risques et contraintes minimales	Non-interventionnelles
Nécessité d'un Promoteur	oui	oui	Oui
ANSM	Autorisation	Simple envoi du résumé et de l'avis du CPP	Simple envoi du résumé et de l'avis du CPP
Avis CPP	oui	oui	oui
Déclaration avis CCTIRS/CNIL	Méthodologie de référence CNIL	CCTIRS/CNIL	CNIL (qui peut éventuellement saisir CCTIRS)
Information individuelle de la personne	Obligatoire	Obligatoire	Obligatoire (sauf exception après avis CPP)
Consentement	Libre, éclairé, par écrit	Libre, éclairé, exprès (oral ou écrit)	Droit d'opposition

En résumé, les modifications les plus importantes seront que les trois catégories couvriront l'ensemble des types de recherche, que le CPP sera impliqué pour tous les types de recherche et que le consentement et l'information des personnes participant à la recherche seront clarifiés selon le type de recherche.

Certaines recherches portant sur un DM à faible niveau de risque, actuellement qualifiées de recherches biomédicales, seront probablement qualifiées de recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales avec l'application de ce nouveau dispositif législatif. Or, les dispositifs médicaux ne seront plus fournis gratuitement par le promoteur, ce qui pourrait avoir un impact financier pour les établissements de santé concernant l'achat des dispositifs médicaux pour ce type de recherches.

B. Bonnes pratiques cliniques

Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) constituent une norme de qualité éthique et scientifique internationale à respecter lors de la conception, la réalisation, la surveillance, l'analyse et la documentation des essais qui incluent des sujets humains.

1. Historique des Bonnes Pratiques Cliniques

a) Au niveau international

La déclaration d'Helsinki publiée en 1964, en posant les bases éthiques concernant la recherche médicale impliquant les êtres humains, a eu une importance prépondérante sur les principes des bonnes pratiques cliniques.

La Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) a élaboré des recommandations pour l'harmonisation des pratiques relatives à la recherche et au développement des nouveaux médicaments. Cette standardisation devait permettre de faciliter l'approbation des résultats des essais cliniques et l'autorisation de commercialisation des nouveaux médicaments au niveau international.

Parmi ces recommandations, l'ICH-E6 publiée en 1996 décrit les principes des bonnes pratiques cliniques à respecter lors de toute recherche sur les êtres humains (50). Bien qu'élaborées pour la recherche clinique sur les médicaments, ces recommandations ont été adoptées largement au niveau international pour tous les types de recherche clinique. Cette

possibilité d'appliquer ces principes à d'autres types d'études cliniques pouvant avoir une incidence sur la sécurité des sujets humains est spécifiée dès l'introduction de l'ICH-E6.

Une norme internationale portant sur les investigations cliniques de dispositifs médicaux, l'ISO 14155, a été publiée dès 1996. Plusieurs révisions ont eu lieu et cette norme est aujourd'hui reconnue comme les recommandations de Bonnes Pratiques Cliniques appliquées aux dispositifs médicaux (51).

Au niveau de l'Union Européenne, la directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à l'application de bonnes pratiques cliniques pour les essais cliniques de médicaments, fixe les principes pour encadrer la conduite des essais cliniques. Un nouveau règlement relatif aux essais cliniques de médicaments abrogeant la directive 2001/20/CE a été adopté le 16 avril 2014 (52). Cependant, une période d'au moins 2 ans a été décidée avant qu'il ne soit transposé dans les législations des 28 états membres.

b) Au niveau national

Dès 1987, un avis aux promoteurs et aux investigateurs portant sur les bonnes pratiques cliniques des essais de médicaments menés chez l'homme a été publié par l'Agence du Médicament. Ce texte comporte des recommandations pour mener un essai clinique.

La directive 2001/20/CE a été transposée dans la réglementation française en plusieurs étapes : tout d'abord par la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 et son décret d'application du 26 avril 2006, puis la publication de la décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain (53).

Ce dernier texte constitue un guide qui établit les principes des BPC et expose les exigences en matière de planification, mise en place, conduite et archivage des données d'un essai clinique de médicament. Ces règles de bonnes pratiques sont destinées aux promoteurs, aux investigateurs ainsi qu'à toute personne amenée à collaborer à des recherches biomédicales, dont spécifiquement le pharmacien hospitalier. Ce texte ne s'applique qu'aux recherches biomédicales, mais peut bien évidemment être une aide pour la réalisation des autres catégories de recherches.

2. Principes des Bonnes Pratiques Cliniques

L'objectif des Bonnes Pratiques Cliniques est de garantir le respect des principes éthiques et la sécurité des participant et de s'assurer de la qualité et de l'authenticité des résultats. Pour cela, treize principes sont formulés par l'ICH-E6.

Le premier d'entre eux est de se conformer aux législations et réglementations applicables, notamment concernant les principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki. Le respect des principes des BPC est bien entendu dans l'intérêt des participants et de la qualité des résultats, mais également dans l'intérêt des promoteurs et des investigateurs afin d'appliquer la loi.

Le second consiste à évaluer les bénéfices et les risques de la recherche pour le sujet et la société. Un essai doit être entrepris et poursuivi uniquement si les avantages prévus l'emportent sur les risques. L'appréciation de cette évaluation fait partie des missions des CPP lors de la décision d'avis favorable, ainsi que lors de toute modification substantielle ou en cas de survenue d'effets indésirables inattendus.

Le troisième principe énonce que l'intérêt des personnes participant à la recherche doit l'emporter sur les intérêts de la science et de la société. Ce principe fondamental est d'autant plus important à respecter que la recherche implique des personnes vulnérables, par exemple ne pouvant donner leur consentement au moment de l'inclusion. L'investigateur doit suivre précisément les critères d'inclusion et de non inclusion du protocole afin d'éviter d'inclure à tort un sujet.

Le quatrième principe concerne les informations précliniques et cliniques à propos du produit testé. Celles-ci doivent être fournies par le promoteur aux investigateurs afin de justifier l'étude clinique, par exemple sous la forme d'une brochure pour l'investigateur.

Le cinquième principe déclare l'importance de décrire les essais cliniques selon un protocole clair et détaillé. Le protocole est l'un des documents les plus importants et doit être le plus complet et clair possible.

Le sixième principe insiste sur la nécessité pour les investigateurs de connaître et de suivre scrupuleusement le protocole. Ce dernier doit être approuvé au préalable de l'inclusion des sujets par une commission d'éthique indépendante, en France les CPP.

Le septième principe implique la responsabilité obligatoire d'un médecin qualifié pour le suivi médical des sujets ainsi que les décisions prises en leur nom.

Le huitième principe impose que toute personne participant à la réalisation d'un essai clinique doit posséder les connaissances, la formation et l'expérience requises pour exécuter les tâches qui lui sont confiées.

Le neuvième principe, déjà expliqué auparavant, est primordial. Il indique qu'il faut obtenir le consentement libre et éclairé de tous les sujets avant leur inclusion dans un essai clinique.

Le dixième principe exprime les exigences en terme de documentation. Elles concernent la qualité du recueil, du traitement et du stockage des données de l'essai clinique, de manière à ce qu'elles puissent être correctement présentées, interprétées et vérifiées. Les BPC indique la liste des documents de l'essai à conserver lors de l'archivage.

Le onzième principe concerne la confidentialité des données personnelles, notamment les dossiers pouvant servir à identifier les sujets lors d'un essai en aveugle.

Le douzième principe énonce que les produits de recherche doivent être fabriqués, manipulés et conservés conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication applicables. Ces recommandations s'appliquent plus particulièrement aux médicaments. Les dispositifs médicaux devront être développés en respectant les exigences essentielles nécessaires pour obtenir le marquage CE, telles qu'indiquées à l'annexe I de la directive 93/42/CE. Les dispositifs médicaux doivent être utilisés conformément au protocole et à la brochure pour l'investigateur ou à la notice d'utilisation pour les DM disposant du marquage CE.

Le dernier principe énoncé dans les BPC consiste en la mise en place de systèmes comportant des procédures visant à assurer la qualité de tous les aspects de l'essai clinique. L'importance de mettre en place un système de management de la qualité est donc énoncée dès les principes des BPC.

Ces principes sont à respecter par le promoteur et l'investigateur selon leurs obligations respectives, et ont été repris dans la décision du 26 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. Le champ d'application de ces BPC décrites dans la

réglementation française se limite aux médicaments et ne prévoit pas dans le texte d'étendre ces principes aux autres recherches biomédicales.

3. Norme ISO 14155 sur les investigations cliniques des DM

Une norme internationale portant spécifiquement sur les investigations cliniques des dispositifs médicaux a été publiée en 1996, la norme ISO 14155:1996. Cette norme a été remplacée en 2003 par l'ISO 14155:2003 qui s'intitule « Investigations cliniques des dispositifs médicaux pour sujets humains ». Enfin, elle a été révisée en 2011 par l'ISO 14155:2011 dont le titre a été modifiée comme suit : « Investigations cliniques des dispositifs médicaux pour sujets humains – Bonnes pratiques cliniques » (51).

Cette norme a été adoptée par le Comité Européen de Normalisation dans le cadre des « directives nouvelles approches ». Ceci en fait une norme harmonisée répondant aux exigences des directives 90/385/CEE et 93/42/CEE concernant les investigations cliniques des dispositifs médicaux régis par ces directives. La norme ISO 14155 ne s'applique pas aux DMDIV. Ainsi, les études cliniques qui sont conformes à cette norme sont réputés conformes aux exigences des directives concernées. Ce texte peut alors être identifié comme celui fixant les Bonnes Pratiques Cliniques pour les investigations cliniques sur des dispositifs médicaux.

La version 2011 de l'ISO 14155 constitue l'unique référentiel international pour effectuer des investigations cliniques sur les dispositifs médicaux. La version harmonisée européenne, EN ISO, remplace la version 2003 en introduisant les amendements de la directive 2007/47/CE, applicables depuis le 21 mars 2010.

L'ISO 14155:2011 traite des bonnes pratiques cliniques pour la conception et la réalisation des investigations cliniques menées sur des sujets humains. Le champ d'application principal de cette norme est d'évaluer la sécurité ou les performances des dispositifs médicaux à des fins réglementaires. On comprend qu'il s'agit de répondre aux exigences des directives afin d'obtenir le marquage CE. Il est toutefois précisé que les principes développés dans cette norme peuvent s'appliquer à toute autre investigation clinique.

Les objectifs de cette norme sont de fixer les exigences générales pour protéger les droits, la sécurité et le bien-être des sujets humains, et pour assurer la conduite scientifique de

l'investigation clinique et la crédibilité des résultats de l'investigation. Elle définit également les responsabilités du promoteur et de l'investigateur principal et apporte une aide pour les promoteurs, les investigateurs, les comités d'éthique, les autorités réglementaires, et les autres organismes impliqués dans l'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux.

4. Comparaison ICH-E6 versus ISO 14155

L'objectif général de ces bonnes pratiques cliniques est de fournir des recommandations globalement acceptées au niveau international afin de faire adopter les réglementations pour la conduite des essais cliniques. Ces textes sont issus d'initiative conjointe des autorités réglementaires et de l'industrie pharmaceutique d'un côté, ou de l'industrie des dispositifs médicaux de l'autre.

Les deux textes présentent d'autres similitudes. Elles concernent la conformité aux principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki, l'analyse des bénéfices et des risques de la recherche, et la nécessité d'assurer la fiabilité des données et la crédibilité des résultats.

Les versions précédant l'ISO 14155:2011 faisaient défaut dans certains domaines de la conduite de l'essai pour lesquels l'ICH-E6 était plus exigeant. Ainsi la version 2011, en plus d'inclure les nouvelles exigences de la directive 2007/47/CE, a également revu sa structure et son contenu afin de correspondre au mieux avec les exigences de l'ICH-E6 comme le suggère l'ajout « Bonnes Pratiques Cliniques » au titre de la norme.

Parmi les modifications apportées par cette version, on peut citer la clarification des définitions d'un effet indésirable d'un dispositif et d'un effet indésirable grave inattendu, la clarification des responsabilités du promoteur et de l'investigateur principal, ou encore des précisions concernant la conduite de l'étude. Ainsi, cette dernière version est généralement acceptée comme harmonisé avec l'ICH, mais adaptée aux dispositifs médicaux.

Cependant, certaines différences subsistent, notamment en raison des particularités des dispositifs médicaux par rapport aux médicaments. L'ICH, notamment du point de vue de la terminologie (pharmacocinétique, métabolisme, dose, bonnes pratiques de fabrication, effet indésirable d'un médicament...), est trop orienté vers les médicaments pour s'appliquer *stricto sensu* aux dispositifs médicaux.

Parmi les particularités prévues par l'ISO 14155, on peut citer la qualification des investigateurs, qui ne sont pas définis comme étant uniquement des médecins afin de

reconnaître les différentes professions qui utilisent les dispositifs médicaux, la phase de formation des investigateurs nécessaire à l'utilisation des dispositifs de l'étude, ainsi que les définitions spécifiques des effets indésirables pour désigner les différents types de dysfonctionnement des dispositifs médicaux.

Enfin, la différence la plus importante reste l'intention de l'évaluation : l'efficacité pour les médicaments dans l'ICH, la performance pour les dispositifs médicaux dans l'ISO 14155. La performance clinique est définie dans la norme ISO 14155 comme le comportement d'un dispositif médical ou la réponse du sujet à ce dispositif médical en fonction de son utilisation prévue, lorsqu'il est correctement utilisé sur des sujets appropriés.

Il faut bien comprendre que la performance d'un DM n'est pas forcément inférieure à l'efficacité d'un médicament du point de vue de l'utilité pour le patient ou de l'impact clinique dans la stratégie thérapeutique. Cette différence est avant tout culturelle et réglementaire, et se traduit dans les méthodologies employées pour réaliser les études, comme nous l'avons vu auparavant.

C. Implications et rôles du pharmacien hospitalier dans les essais cliniques

1. Missions générales du pharmacien hospitalier

Tout d'abord, les missions de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) sont précisées par l'article L5126-5 du CSP (54). Elle est notamment chargée d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments ainsi que des dispositifs médicaux stériles et des médicaments expérimentaux, ainsi que d'en assurer la qualité. Elle doit également contribuer à la pharmacovigilance et à la matériovigilance et à toute action de sécurisation du circuit des médicaments et des dispositifs médicaux stériles.

De plus, l'article L5126-11 stipule que le pharmacien assurant la gérance d'une PUI doit être préalablement informé par les promoteurs des recherches biomédicales envisagées sur des médicaments, sur des dispositifs médicaux stériles ou sur des préparations hospitalières (55). Ceux-ci sont détenus et dispensés par les pharmaciens de l'établissement.

Ces éléments nous indiquent que l'activité « essais cliniques » est une mission du pharmacien hospitalier. Plus particulièrement et par extension des missions prévues pour les médicaments, le pharmacien d'un établissement de santé est responsable de la gestion des dispositifs médicaux stériles expérimentaux, de la sécurisation du circuit de ces dispositifs médicaux, et de l'assurance de la qualité des différentes composantes de cette gestion.

L'article L1123-64 précise les éléments que le promoteur d'une recherche biomédicale portant sur un dispositif médical doit communiquer au préalable au pharmacien d'un établissement de santé (56). Il doit être porté à sa connaissance le titre et l'objectif de la recherche, la brochure pour l'investigateur si le DM n'a pas de marquage CE, les éléments du protocole utiles pour la détention et la dispensation des DM, l'identité des investigateurs, les lieux concernés, la date à laquelle la recherche doit commencer et la durée prévue.

2. Les Bonnes Pratiques Cliniques et le pharmacien hospitalier

Le pharmacien hospitalier est impliqué par les Bonnes Pratiques Cliniques décrites plus haut dans la qualité des essais cliniques hospitaliers. Le pharmacien doit suivre les dispositions du protocole vis-à-vis des missions dont il a la charge, c'est à dire l'approvisionnement, la gestion, la détention et la dispensation des dispositifs médicaux faisant l'objet de la recherche, conformément aux dispositions vu plus haut.

Le pharmacien doit mettre en place un système de procédures détaillées, écrites et préétablies afin d'assurer la qualité de la gestion et du stockage des DM faisant l'objet de la recherche. Les données de la recherche concernant la gestion des DM doivent être documentées par écrit et enregistrées. Le pharmacien doit notamment enregistrer les réceptions, établir un inventaire des dispositifs médicaux faisant l'objet de la recherche, qu'ils soient stockés, dispensés, utilisés ou retournés et que tout renvoi au promoteur ou autre alternative concernant la gestion des DM non utilisés soit documenté.

Les registres de dispensation sont par exemple considérés comme des documents sources, d'où l'importance que les documents relatifs à la recherche conservés à la pharmacie soient les plus clairs et précis possible.

La norme ISO 14155 décrit de façon détaillée les éléments à enregistrer pour la comptabilité des DM faisant l'objet de la recherche :

- la date de réception ;

- l'identification de chaque DM de la recherche (numéro de lot ou de série) ;
- la date limite d'utilisation ;
- la date d'utilisation ou d'implantation ;
- la date d'explantation si applicable ;
- l'identification du sujet ;
- la date du retour des DM non utilisés, périmés ou ayant un dysfonctionnement.

La norme ISO 14155 précise également que l'accès aux DM de la recherche doit être contrôlé et que ceux-ci ne doivent être utilisés qu'uniquement dans le cadre de l'essai clinique et selon le protocole de recherche. Ces deux précisions impliquent de connaître la localisation des DM pendant toute la durée de la recherche, ainsi que de ré-étiqueter les DM possédant le marquage CE afin de les identifier par rapport à ceux faisant partie du stock hospitalier.

3. Le financement des DM de la recherche

D'après l'article R1121-4, le promoteur doit fournir gratuitement aux investigateurs d'une recherche biomédicale les dispositifs médicaux faisant l'objet de la recherche (57). Aucune sanction financière n'est prévue en cas de manquement à cette obligation, au contraire de la fourniture des médicaments expérimentaux et des dispositifs utilisés pour les administrer pour lesquels une amende de 30 000 euros est prévue.

Le pharmacien assurant l'approvisionnement des DM expérimentaux est en première ligne pour être vigilant du respect de cette disposition qui a été ajouté au CSP par le décret du 26 avril 2006 (37). Il arrive encore parfois que certains DM faisant l'objet d'une recherche biomédicale, mais possédant le marquage CE, ne soit pas fourni gratuitement par le promoteur. C'est notamment le cas pour certaines études post-commercialisation.

De plus, la réglementation n'impose de fournir gratuitement que les DM faisant l'objet de la recherche, et non les DM utilisés comme traitement de référence. Ce n'est pas le cas des médicaments utilisés comme traitement de référence qui sont considérés comme des médicaments expérimentaux. Ceci impacte directement le budget hospitalier concernant les dispositifs médicaux et ne sont pas considérés comme un surcoût hospitalier à la charge du promoteur. Cette situation se retrouve fréquemment lorsque le DM de référence est un DMI inscrit sur la liste en sus des prestations d'hospitalisation. En effet, dans ce cas les poses de ces DMI vont être remboursé par l'Assurance Maladie au centre hospitalier. Or, seuls les DMI de la liste en sus utilisés dans des recherches biomédicales dont le promoteur ne poursuit pas

de but lucratif, par exemple un établissement de santé public, devraient être pris en charge par l'Assurance Maladie.

Pour les recherches visant à évaluer les soins courants ou les recherches non interventionnelles, les DM n'ont pas l'obligation d'être fournis gratuitement. La mise en place d'études observationnelles peut alors être une stratégie des industriels afin de faire référencer leurs DM au sein du CHU ou tout simplement de faciliter leur utilisation pour des DM déjà référencés. La plupart de ces études observationnelles se réalisent sans que le pharmacien en ait connaissance, mis à part celles pour lesquelles le DM ne fait pas partie du livret hospitalier et qu'un marché doit être négocié pour l'étude. Cette pratique est peu évaluée et mériterait que le pharmacien collabore avec la DRCI afin de repérer les dérives.

Avant la mise en place d'un essai clinique, une convention financière est conclue entre le promoteur et l'établissement de santé au sein duquel se déroule la recherche. Cette convention vise à établir les surcoûts hospitaliers engendrés par la recherche qui sont à la charge du promoteur. Le pharmacien est chargé dans ce cadre de compléter la grille des surcoûts pharmaceutiques occasionnés par cette recherche, tels que les dispensations des produits, l'étiquetage des produits ou encore la gestion informatique des produits. Nous reviendrons en détails sur ces surcoûts ultérieurement qui concernent essentiellement les essais cliniques industriels.

Des sources de financement public sont prévues pour les recherches avec un promoteur institutionnel, tel qu'un hôpital public ou une université. On peut citer le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) qui est la première source de financement public en France. On peut citer également le Programme de Recherche Médico-Economique (PRME), qui a remplacé depuis 2013 le Programme de Soutien aux Technologies Innovantes et Coûteuses (PSTIC), et qui a pour but l'évaluation indépendante du rapport coût/bénéfice de produits innovants. Le PHRC est financé par l'Assurance Maladie et le PRME par le Ministère de la Santé. Enfin, certaines recherches institutionnelles sont financées à partir d'appels d'offres internes gérés par les Directions de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) des établissements de santé. Le budget alloué pour ces appels d'offres provient des fonds issus des essais cliniques promus par des laboratoires industriels.

En résumé, le rôle du pharmacien hospitalier est de :

- Faciliter la réalisation des essais cliniques, notamment en assurant l'approvisionnement ;
- Collaborer avec les équipes investigatrices ;
- Collaborer avec les promoteurs ;
- Assurer la confidentialité des données ;
- Mener les opérations pharmaceutiques nécessaires : commandes et réceptions, gestion du stock, détention et dispensations, retours et destruction ;
- Mettre en place une organisation assurant la qualité de ces opérations, notamment par la mise en place de procédures et par une informatisation de la gestion.

Nous verrons dans la partie suivante l'application au CHU de Bordeaux des missions du pharmacien hospitalier dans la gestion des dispositifs médicaux en essais cliniques. Il sera notamment détaillé la mise en place d'un système de management de la qualité appliqué à ce domaine, ainsi que la mise en place d'une base de données permettant la gestion informatique des DM en investigation clinique.

III. La gestion des essais cliniques menés au sein du CHU de Bordeaux et le management de la qualité

A. La gestion des essais cliniques au CHU de Bordeaux

1. Généralités

a) L'activité de recherche clinique au CHU de Bordeaux

Le CHU de Bordeaux est divisé en trois groupes hospitaliers : Pellegrin, Sud et Saint André. Il existe quatre PUI sur le CHU de Bordeaux dont trois qui sont chargés de la gestion des médicaments, dont les médicaments expérimentaux, sur chacun des groupes hospitaliers. La Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles (PDMS), situé à l'hôpital Haut-Lévêque, a la charge de la gestion des dispositifs médicaux pour l'ensemble du CHU. Les dispositifs médicaux en investigation clinique sont donc gérés par la PDMS.

En 2011, le CHU de Bordeaux a participé à 432 recherches cliniques interventionnelles à promotion industrielle (58). La répartition de ces essais est largement en faveur des recherches portant sur le médicament (380 essais, soit 88%). Les recherches portant sur un dispositif médical sont plus confidentielles (39 essais, soit 9%). Les 13 autres essais (3%) concernent des recherches hors produits de santé.

Pour comparaison, le nombre de recherches cliniques interventionnelles à promotion industrielle a sensiblement augmenté en 2013, avec 564 études cliniques (+ 30%). Le nombre d'études portant sur un médicament est de 480 (+ 26%), et représente toujours la grande majorité des études à promotion industrielle (85%). Le nombre d'études portant sur un dispositif médical a lui connu une forte augmentation avec 61 études (+ 56%), et représente 11% des études. Les recherches hors produits de santé ont également fortement augmenté (+ 77%) avec 23 essais, et représentent 4% des études.

On constate que l'activité de recherche clinique est en augmentation ces dernières années au CHU de Bordeaux. Le domaine du dispositif médical connaît une évolution marquée du nombre d'essais industriels. Cette tendance devrait se confirmer dans les années à

venir si l'on considère les efforts de plus en plus importants demandés par la réglementation pour le marquage CE et par la HAS pour le remboursement vis-à-vis des études cliniques.

b) Enquête descriptive sur les essais cliniques portant sur des DM gérés par les PUI des CHU

Un questionnaire a été envoyé en mars 2014 aux pharmaciens gérants des PUI de 9 CHU afin de décrire la typologie des essais cliniques portant sur un DM rencontrés dans les PUI (cf. annexe 1). Malgré deux relances de notre part, seulement quatre PUI sur neuf nous ont renvoyé le questionnaire. Nous avons ainsi les données déclarées par 5 CHU, en comptant celles du CHU de Bordeaux.

Il a été demandé d'indiquer, pour chaque recherche clinique interventionnelle en cours dans l'établissement au moment de l'enquête:

- le type de promoteur : industriel ou institutionnel ;
- le type de recherche : recherche biomédicale ou recherche en soins courants ;
- si le DM étudié porte le marquage CE pour la destination considérée ;
- si l'étude est randomisée ;
- sur quel domaine médico-chirurgical porte l'étude.

Nous pouvons déjà noter les limites de notre enquête et la difficulté que l'on aura de généraliser les résultats. L'enquête se base sur une réponse déclarative de chaque PUI et l'échantillon ayant répondu est très faible. De plus, la notion d'une recherche « en cours » n'a pas été définie au préalable et peut être sujet à discussion. En effet, on peut penser qu'un essai « actif » serait un essai pour lequel un mouvement de produits (réception, dispensation, retour) a eu lieu dans l'année écoulée. Un essai « en cours » laisse suggérer qu'il s'agit d'un essai qui a débuté avant l'enquête et qui n'est pas encore clôturé au moment de l'enquête. Cette liberté d'interprétation peut expliquer l'écart type important de certains résultats de l'enquête.

Nous pouvons rappeler qu'il s'agit d'une enquête descriptive et qui n'a pas pour prétention d'être représentatif de l'ensemble des CHU. L'idée était de comparer l'activité et la typologie des essais cliniques sur des DM avec d'autres CHU, et essayer d'en tirer quelques enseignements. Certaines tendances ressortent toutefois sur certains items du questionnaire.

Nous comptabilisons 155 essais cliniques en cours au moment de l'enquête sur les 5 CHU ayant complétés le questionnaire. Le nombre d'essais en cours sur chaque centre va de

15 à 68 essais, avec une moyenne de 31 +/- 19 essais. Le CHU de Bordeaux se situe au niveau de la moyenne avec 32 essais, 2eme CHU en nombre d'essais gérés sur les 5 ayant répondu à l'enquête.

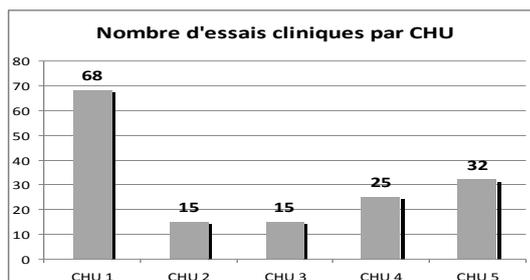


Figure 6 : NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES PAR CENTRE AYANT REPONDU A L'ENQUETE

Sur les 155 essais cliniques en cours, la proportion d'essais avec un promoteur institutionnel est proche de celle avec un promoteur industriel (respectivement 55% et 45%). Très peu de recherche en soins courants semblent gérés par les PUI, puisque seulement 2 sont déclarées par les 5 centres. La majorité des DM étudiés portent le marquage CE (94%) ce qui veut dire que les essais cliniques portent essentiellement sur des produits déjà commercialisés, ce qui différencie nettement les essais cliniques portant sur des dispositifs médicaux de ceux portant sur des médicaments. On constate également que plus du tiers des essais (35%) ne sont pas randomisés. Enfin, les essais portant sur un DMI correspondent à un peu plus de la moitié des essais (54 %)

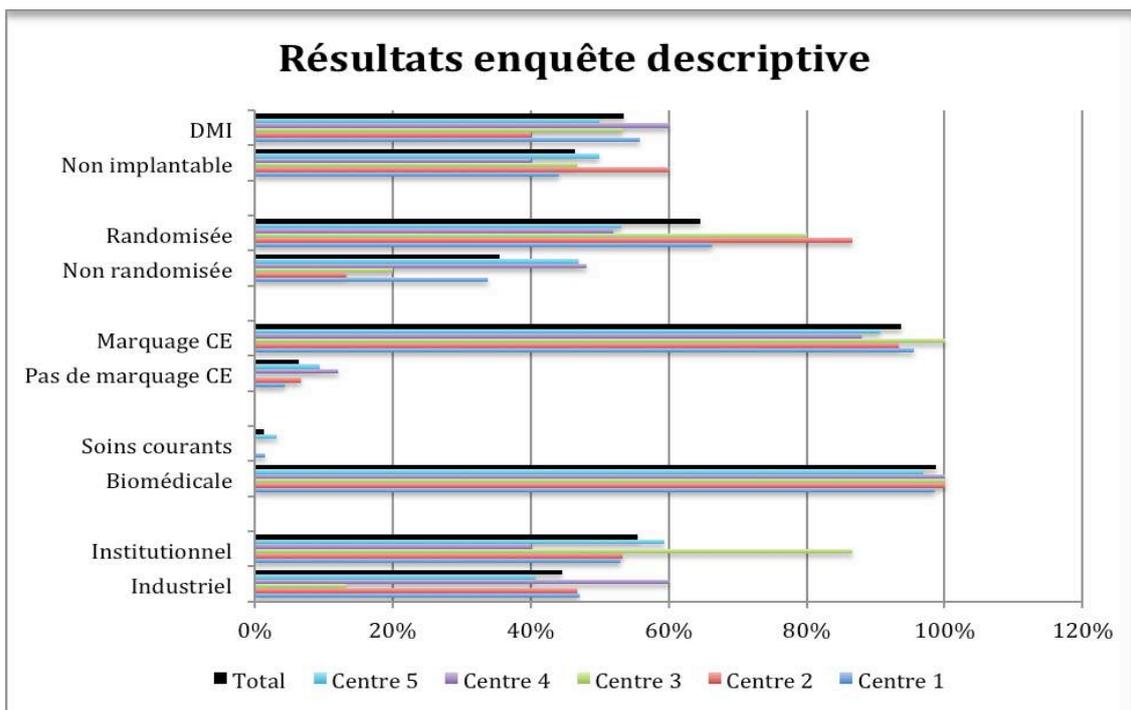


Figure 7 : RESULTATS DE L'ENQUETE DESCRIPTIVE SUR LES ESSAIS CLINIQUES DE DM

Ces résultats, bien que non généralisables, semblent confirmer certaines particularités concernant les études cliniques sur les DM. Ainsi, beaucoup d'études sont réalisées alors que le DM est déjà commercialisé, les recherches institutionnelles représentent une proportion importante, et de nombreux essais ne sont pas randomisés.

2. Organisation de la recherche clinique au CHU de Bordeaux

a) La Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

Les DRCIs ont été créées au sein des centres hospitaliers universitaires afin de mieux organiser les structures de recherche hospitalière.

Les rôles de la DRCI sont :

- Aide méthodologique pour la mise en place d'un projet de recherche ;
- Animation des actions relatives aux partenariats engagés par le CHU ;
- Communication avec l'industrie et les autres établissements hospitaliers ;
- Diffusion des appels d'offres dans le cadre des programmes de recherche.

La DRCI du CHU de Bordeaux est organisée en 3 départements :

Le Département Promotion Institutionnelle assure le rôle de promoteur. Les missions de ce département sont la gestion des projets de recherche institutionnels portés par les investigateurs du CHU de Bordeaux et une fonction de support opérationnel (secrétariat et actions de communication notamment).

Ainsi, la PDMS peut être contactée pour élaborer le circuit des dispositifs médicaux d'un projet de recherche, puis assurer la gestion de l'approvisionnement en DM sur les différents centres participant à la recherche. Des audits sont également conduits par les référents qualités de la DRCI pour vérifier le suivi du protocole et le respect des BPC dans la conduite du projet de recherche. La DRCI sert également de support pour la mise en place d'un système d'assurance qualité et d'outils de suivi des études. En tant que promoteur, la DRCI assure également les missions de vigilance des essais cliniques.

Le Département Promotions Extérieures et Ressources Humaines constitue l'intermédiaire privilégié avec les promoteurs extérieurs au CHU et coordonne le personnel de la recherche.

La première mission de ce département est d'assurer le suivi des demandes de mise en place des essais à promotions extérieures, industriels et non commerciaux. Après réception des demandes de mise en place, la DRCI veille à la bonne évaluation des coûts dédiés à la recherche engendrés par l'essai, notamment dans le cadre des essais industriels. Une grille des surcoûts hospitaliers est envoyée aux investigateurs et aux services support dont la pharmacie. Il n'y a en général pas ou peu de surcoûts proposés dans les conventions envoyées pour les essais cliniques non commerciaux. Une fois les surcoûts acceptés par les 2 parties, la convention est signée et l'autorisation de démarrage de l'essai est donnée par le promoteur.

La deuxième mission de ce département est de recruter et coordonner le personnel de recherche du CHU de Bordeaux et de veiller à leur formation initiale et continue.

Enfin, le Département Gestion et Finances assure la gestion administrative et financière de la recherche. Ces missions sont de contrôler et suivre les budgets des projets de recherche, de valider et facturer les commandes, et de rédiger et suivre les conventions financières.

b) Les investigateurs et les techniciens d'études clinique

Les médecins investigateurs sont les piliers de la recherche dans l'établissement. Ils s'engagent à respecter le protocole de recherche et procurer aux patients les soins adaptés.

Ils sont assistés des Technicien(ne)s d'Etudes Cliniques (TEC) pour la sélection et le recrutement des patients pouvant être inclus dans l'essai clinique, la planification des visites des patients inclus, le recueil des données sur les cahiers d'observation et le respect de la réglementation. Les TEC sont des contacts privilégiés pour la pharmacie afin d'organiser les flux des DM de la recherche et des informations concernant la recherche.

c) La Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles

La PDMS assure la gestion pharmaceutique de toute recherche clinique interventionnelle portant sur des dispositifs médicaux mise en place au sein des services de soins du CHU, quel que soit le type de promoteur (industriel ou institutionnel). En pratique, deux pharmaciens assurent cette activité à la PDMS. Un pharmacien assistant (0,1 ETP) et un interne en pharmacie (0,3 ETP) garantissent la continuité de cette fonction bien qu'ils ne soient pas dédiés uniquement à cette activité.

La PDMS est responsable de la gestion des DM en investigation clinique selon les modalités définies dans le protocole de recherche, et a notamment la responsabilité de :

- l'approvisionnement ;
- la réception ;
- le stockage ;
- la dispensation ;
- la comptabilité des dispositifs médicaux.

La PDMS doit être en étroite collaboration avec les investigateurs et les TEC ainsi qu'avec les promoteurs afin de garantir la disponibilité des DM aux investigateurs ainsi qu'une bonne gestion du stock.

➤ Nous allons maintenant présenter le mode de fonctionnement général de la gestion des essais cliniques au sein de la PDMS.

Pour toute nouvelle étude clinique portant sur un DM, la DRCI nous informe de sa mise en place prochaine au CHU de Bordeaux. Les pharmaciens organisent alors avec le promoteur le mode d'approvisionnement des dispositifs médicaux et établissent une évaluation des surcoûts pharmaceutiques qu'ils transmettent à la DRCI. L'approvisionnement des DM peut être automatique, c'est à dire que le promoteur est en charge de fournir le stock nécessaire au fur et à mesure des inclusions. L'approvisionnement peut être manuel, c'est à dire que le promoteur fournit un stock initial au début de l'essai puis les pharmaciens veillent au maintien du stock nécessaire pour assurer la délivrance aux investigateurs. Le circuit d'approvisionnement des DM est spécifique à chaque essai et doit être décidé avant la mise en place de l'essai. Les livraisons peuvent venir directement du promoteur ou depuis un fournisseur tiers.

Un numéro interne est attribué à l'essai et est inscrit sur les documents de l'étude. Il correspond au numéro incrémenté automatiquement par le logiciel PHARMessai utilisé pour la gestion informatique. Un dossier est constitué et comprend une fiche résumant les informations essentielles pour la gestion des DM de l'essai. Le dossier est complété par les documents réglementaires indispensables au démarrage de l'essai : dernière version du protocole, autorisation de l'ANSM, avis favorable du CPP et attestation d'assurance.

Une fois l'étude démarrée, les pharmaciens assurent la gestion du stock des DM de l'essai. Tout d'abord, les DM sont réceptionnés par la PDMS. Les produits sont alors enregistrés sur une fiche de comptabilité (cf. annexe 2) ainsi que dans le logiciel PHARMessai. La dispensation des DM en investigation clinique se fait ensuite de manière globale, ce qui correspond à la dispensation dans un service de plusieurs unités de traitement afin que l'investigateur dispose d'un stock. Les unités dispensées sont enregistrées sur la fiche de comptabilité (cf. annexe 2) et sur le logiciel PHARMessai. Ce stock est réapprovisionné en fonction des retours de traçabilité transmis par l'investigateur ou le TEC à la pharmacie, par l'intermédiaire d'une fiche de traçabilité (cf. annexe 3). Ce sont ces documents de comptabilité que l'Attaché(e) de Recherche Clinique (ARC) du promoteur va vérifier lors de la visite de suivi. Des documents de comptabilité spécifiques de l'essai peuvent être fournis par le promoteur et seront alors utilisés à la place des fiches citées auparavant. Ce circuit interne au CHU est assez reproductible, malgré quelques spécificités selon les essais. Il nécessite toutefois de bien identifier les différents acteurs avant la mise en place de l'essai.

A la fin de l'essai, les DM non utilisés seront soit renvoyés au fournisseur, soit détruits, soit conservés dans le stock hospitalier pour les DM possédant le marquage CE, avec l'accord du promoteur. Après la clôture de l'essai par le promoteur, le dossier de l'essai clinique est archivé à la pharmacie et sera conservé pendant la durée réglementaire nécessaire : 15 ans pour les dispositifs médicaux et 40 ans pour les dispositifs médicaux incorporant un médicament dérivé du sang.

3. Les surcoûts hospitaliers

a) Généralités

Le promoteur prend en charge les frais supplémentaires engendrés par la réalisation de l'essai clinique dans le centre investigateur. Cette prise en charge fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et l'établissement de santé. Ces actes supplémentaires à la prise en charge standard du patient, c'est à dire que le patient n'aurait pas reçu s'il ne participait pas à la recherche, doivent être payés par le promoteur et sont nommés surcoûts hospitaliers.

La convention financière, établie avant l'inclusion des patients, ne constitue qu'une estimation des surcoûts qui seront être réévalués à la fin de l'essai. Une grille des surcoûts hospitaliers est disponible depuis 2004 pour aider les investigateurs dans cette évaluation (cf. annexe 4).

Cette grille est constituée de 6 thèmes :

- les frais administratifs ;
- la pharmacie ;
- les actes médico-techniques ;
- les temps paramédicaux ;
- les forfaits d'hébergement ;
- les frais spécifiques.

La grille de calcul des surcoûts est définie pour un patient suivant entièrement le protocole de l'étude et l'estimation des surcoûts est faite à partir du nombre de patients que l'investigateur pense inclure. Certains actes sont difficiles à quantifier à l'avance et doivent être réévalués à la fin de l'étude ou lors de la facturation annuelle, en fonction du nombre de patients réellement inclus.

Nous ne développerons qu'uniquement les frais liés à la gestion pharmaceutique des DM de l'essai. Ceux-ci sont divisés en trois thèmes : prestation standard, actes pharmaceutiques supplémentaires et achats de produits pharmaceutiques supplémentaires.

b) Surcoûts pharmaceutiques

✓ Prestation standard

La prestation standard comprend un forfait pharmaceutique et un forfait dispensation.

Le forfait pharmaceutique comprend :

- La mise en place de l'essai : présentation du protocole par le promoteur aux pharmaciens et création du dossier de l'essai comprenant les éléments réglementaires autorisant l'essai et les éléments permettant le suivi et la traçabilité des produits ;
- La rédaction de procédures écrites et la mise en place d'un système d'assurance qualité : les procédures de gestion des dispositifs médicaux en investigation clinique doivent être disponibles, comme l'impose les BPC. Il existe des procédures générales auxquelles s'ajoutent des procédures spécifiques propres à chaque essai ;
- Le stockage : ce forfait ne comprend qu'uniquement le stockage des DM à température ambiante et ne nécessitant pas de particularités de détention ;

- Les visites de suivi (monitoring) : deux visites par an sont incluses mais celles-ci ne sont que très peu réalisées à la pharmacie pour les essais de DM. Il s'agit d'un contrôle qualité des données sur le site de recherche via la visite d'un ARC du promoteur. L'ARC vérifie la concordance des données transcrites par rapport aux données sources ;
- Les réceptions et les approvisionnements : quatre réceptions par an sont prévues dans le forfait ;
- La clôture administrative de l'essai ;
- L'archivage.

Le forfait dispensation :

Dans la grande majorité des cas pour les dispositifs médicaux, le mode de délivrance le plus adapté est la dispensation globale, qui correspond à la dispensation dans un service de plusieurs unités de traitement afin que l'investigateur dispose d'un stock. Ce stock est réapprovisionné en fonction des demandes de réapprovisionnement effectuées par l'investigateur, au fur et à mesure des inclusions.

✓ Actes pharmaceutiques supplémentaires

Les actes pharmaceutiques supplémentaires comprennent :

- La destruction des DM non utilisés ;
- La reconstitution : non applicable aux essais portant sur des DM ;
- Les conditions particulières de conservation et de stockage : espace de stockage important, immobilisation prolongée après la fin de l'essai, conditions de conservation particulière, conditions de détention spécifiques ;
- Le ré-étiquetage : il intervient fréquemment pour les DM déjà commercialisés et portant le marquage CE afin de les identifier comme réservé à un essai clinique ;
- Les visites supplémentaires de suivi ;
- Les réceptions / livraisons supplémentaires ;
- La traçabilité spécifique pour les DMI : le pharmacien doit enregistrer l'identification du DM (dénomination, numéro de lot, nom du fabricant), la date de délivrance et le service utilisateur ;
- La randomisation : non applicable car non réalisée par la pharmacie pour les essais de DM ;
- Les audits : lorsque le promoteur veut vérifier la qualité de la réalisation de l'essai afin d'éviter des erreurs liées à une mauvaise compréhension ou un mauvais suivi du protocole ;

- Prestations occasionnelles : frais réels.

- ✓ Achats de produits pharmaceutiques supplémentaires

Ces achats correspondent aux DM demandés par le promoteur en plus du traitement habituel des patients.

Cette grille montre un aperçu des actes pharmaceutiques attendus par le promoteur pour la gestion des dispositifs médicaux lors de l'essai clinique. On peut également noter que cette grille a été élaborée pour les essais cliniques de médicaments en collaboration avec le LEEM (LEs Entreprises du Médicament) et peut parfois ne pas être totalement adapté aux essais cliniques de dispositifs médicaux. Le Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales (SNITEM) travaille actuellement sur l'élaboration d'une grille adaptée aux DM.

B. Le management de la qualité

1. Définitions

La série des normes ISO 9000 désigne un ensemble de normes internationales relatives à la gestion de la qualité. L'ISO 9000 couvre les notions fondamentales et la terminologie que nous allons présenter dans ce chapitre. L'ISO 9001 établit les exigences relatives à un système de management de la qualité. Les finalités de cette norme sont d'accroître la satisfaction des clients, de démontrer l'aptitude à fournir un produit conforme et d'améliorer en permanence son organisation. L'ISO 9004 montre comment augmenter l'efficacité et l'efficacités d'un système de management de la qualité. L'ISO 9004 offre une perspective plus large du management de la qualité et va au delà des exigences de l'ISO 9001 dans l'optique de l'amélioration continue des performances.

La norme ISO 9000 version 2005 décrit les principes essentiels de management de la qualité et en définit les termes (59). Ainsi, la qualité est « *l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences* ». La base de la qualité est la satisfaction du client, à travers la notion de contrat entre le client et le fournisseur d'un produit ou d'un service.

L'assurance de la qualité est définie comme « *la partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité sont satisfaites* ». La mise en place d'un système qualité documenté doit permettre de prouver l'assurance de la qualité du produit ou du service et sa conformité aux exigences.

Le management de la qualité est défini comme « *les activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité* ». Il s'entend comme la gestion de la qualité, c'est à dire la gestion de la capacité à satisfaire les exigences des clients, les exigences réglementaires relatives au produit ou au service et les exigences de l'organisme lui-même.

La mise en œuvre d'un Système de Management de la Qualité (SMQ) doit permettre à un organisme de progresser, de garantir la qualité du produit ou du service et d'accroître la satisfaction des clients. Cette démarche qualité, préconisée dans les BPC, semble adaptée à la gestion des dispositifs médicaux en essais cliniques dans un CHU car il s'agit d'un domaine en constante évolution, de part la réglementation, le volume d'activité et les exigences des promoteurs.

2. Approche processus

Un processus est « *un ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforment des éléments d'entrée en éléments de sortie* » (59). L'approche processus est une méthode qui doit permettre à un organisme de gagner en efficacité. Elle peut être utilisée pour la description des activités d'un organisme et pour la définition des indicateurs de suivi. Pour cela, il faut identifier et gérer les processus utilisés dans un organisme ainsi que leurs interactions.

Cette approche développe la démarche d'amélioration continue de la qualité selon le modèle de « la roue de la qualité » : Planifier, Faire, Vérifier et Agir. Elle souligne l'importance de comprendre et de remplir les exigences, de considérer les processus comme une valeur ajoutée, de mesurer la performance et l'efficacité des processus et d'améliorer en permanence les processus sur la base de mesures objectives.

On peut distinguer 3 types de processus :

- les processus de management : représentent l'activité d'élaboration des informations permettant le pilotage ;

- les processus support : représentent l'activité de mise à disposition des ressources nécessaires à la réalisation des processus opérationnels ;
- les processus de réalisation : représentent les activités opérationnelles. Un processus de réalisation est un enchaînement de sous-processus permettant la réalisation du processus.

Une représentation graphique des processus et de leurs interactions facilite la compréhension du fonctionnement : on parle de cartographie des processus.

3. Documentation qualité

L'élaboration de documents qualité doit apporter une valeur ajoutée et ne doit pas être une fin en soi. La documentation qualité contribue à réaliser la conformité aux exigences et à l'amélioration de la qualité, objectif premier d'un SMQ. Pour cela, elle permet d'assurer la répétabilité et la traçabilité des tâches, de fournir des preuves tangibles et d'évaluer la pertinence du SMQ. Enfin et non des moindres, cette documentation offre une formation adaptée aux nouveaux personnels.

Il apparaît donc opportun dans le cadre de l'internat en pharmacie où les internes changent de stage tous les six mois de fournir des documents permettant de s'assurer que les opérations à effectuer sont connues et effectivement réalisées.

Pour être efficace, le nombre de documents doit être nécessaire et suffisant. Il faut des documents utiles, clairs et concis. Ainsi, pour chaque activité identifiée, la fonction du système documentaire est de faire connaître les objectifs, de décrire les processus nécessaires à la mise en œuvre du SMQ, de préciser les manières de faire, de prouver la conformité de ce qui a été fait avec ce qui a été prévu, de conserver la trace de ce qui a été fait et d'évaluer les résultats pour améliorer le SMQ.

Différents types de documents contribuent à la mise en œuvre d'un SMQ :

- les documents d'organisation tels que le manuel qualité et les fiches décrivant les processus et leurs interactions ;
- les documents d'exécution tels que les procédures et mode opératoires ;
- les documents d'enregistrement qui attestent de l'exécution des tâches ;
- les documents de planification tels que les plans d'audits et les plans d'actions d'amélioration.

La pyramide documentaire (cf. figure 8) représente l'ensemble des types de documents utilisés et leur architecture :

- Manuel qualité : décrit le SMQ et précise son domaine d'application, décrit les interactions entre les processus ;
- Fiche processus : décrit les activités et leurs interactions et fait référence aux procédures et aux autres documents opérationnels situés au-dessous ;
- Procédure : précise la manière d'accomplir une activité en répondant aux questions Quoi ? Qui ? Où ? Quand ? Comment ? et fait références aux documents opérationnels ;
- Mode opératoire et Instruction : documents de travail précisant comment réaliser une tâche de manière détaillée et rattachés à une procédure ;
- Enregistrement : donne des preuves des résultats obtenus et permet la traçabilité des tâches effectuées.

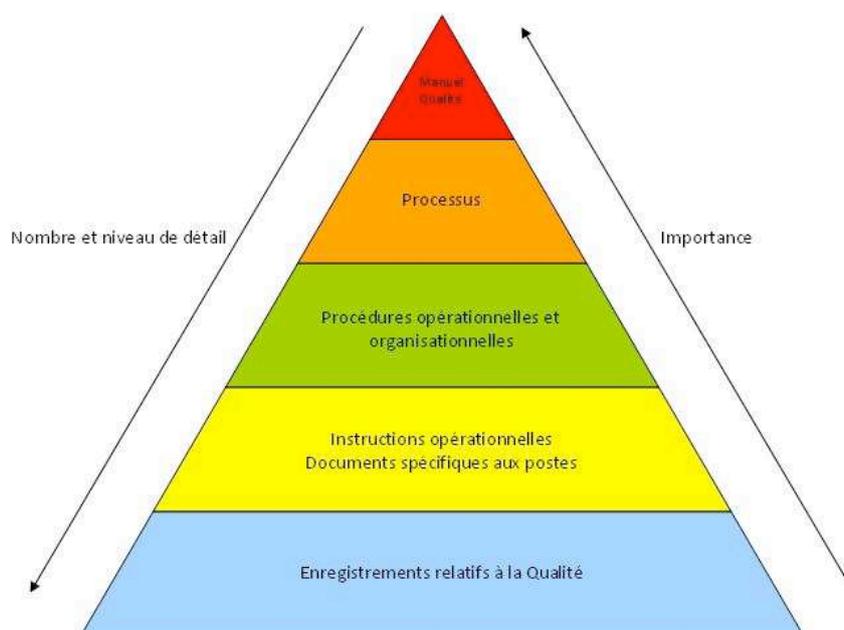


Figure 8 : PYRAMIDE DOCUMENTAIRE (60)

Les enregistrements sont des documents dynamiques, puisqu'ils sont complétés tant que de besoin, au contraire des procédures et modes opératoires qui sont des documents statiques. Une procédure de gestion documentaire est nécessaire afin de maîtriser la création, la modification, la diffusion et l'archivage des documents.

4. Amélioration continue de la qualité

La démarche qualité vise à implanter un système qualité et à développer la culture qualité au sein d'un organisme. L'objectif est de s'engager dans une démarche d'amélioration continue de la qualité.

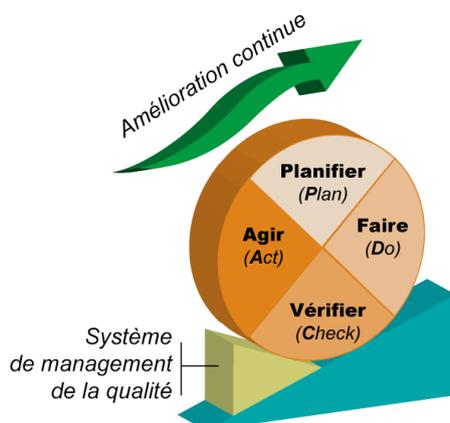


Figure 9 : LA ROUE DE DEMING (61)

Ce principe, appelé également « roue de la qualité » (cf. figure 9), a été décrit par W.E Deming en 1951 et est résumé en quatre lettres PDCA : Plan, Do, Check, Act. La roue de Deming est une méthode de gestion de la qualité qui doit permettre d'améliorer sans cesse la qualité d'un produit ou d'un service.

La première étape du cycle, Planifier (Plan), consiste à préparer ce que l'on va réaliser. Cela passe par la définition d'un cahier des charges et l'établissement d'un planning.

La deuxième étape du cycle, Faire (Do), est la réalisation des tâches prévues.

La troisième étape, Vérifier (Check), consiste à contrôler que les ressources mises en œuvre dans l'étape précédente (Do) et les résultats obtenus correspondent bien à ce qui a été prévu (Plan).

La dernière étape, Agir (Act), consiste à ajuster les écarts et rechercher les points d'améliorations. Ainsi, une nouvelle planification peut être établie et un nouveau cycle peut démarrer.

L'idée de cette méthode est de répéter les quatre phases du cycle tant que le niveau attendu n'est pas atteint. Un système formel représenté par une cale sur la roue de Deming, le SMQ, est mis en place et entretenu pour éviter tout retour en arrière. Ainsi, le système documentaire doit être mis à jour à chaque fin de cycle et les actions d'améliorations prévues doivent être suivies dans le temps.

Le recueil et l'exploitation des non-conformités entre dans une démarche d'amélioration continue de la qualité en identifiant et en corrigeant les problèmes techniques et organisationnels. Il consiste à relever les cas d'anomalies sur une fiche d'enregistrement, puis de corriger les causes et d'éviter qu'elles ne se reproduisent. Pour cela, les actions correctives et préventives mises en place doivent être enregistrées et suivies. Elles permettent de diminuer au fur et à mesure les conséquences de la non qualité.

Enfin, la communication peut être considéré comme un outil d'amélioration de la qualité, car elle est source de motivation et d'engagement du personnel dans la démarche, élément primordial à la réussite d'un projet. En effet, une modification d'organisation non comprise a peu de chance d'être appliquée. C'est pourquoi l'implication du personnel dans l'élaboration d'un nouveau processus et la communication sur les raisons du changement sont aussi importantes que la méthodologie même du projet.

5. Indicateurs de suivi

Un indicateur est une donnée objective qui décrit une situation du point de vue quantitatif. Il s'agit donc d'un événement observable, mesurable et/ou déterminé par un calcul. Les indicateurs permettent de mesurer les performances du système qualité. On peut distinguer les indicateurs de production qui mesurent le contenu de l'activité, et les indicateurs de qualité qui mesurent l'efficacité de l'activité (62). Un bon indicateur doit répondre à un besoin et être pertinent, simple, reproductible et réaliste.

Les objectifs des indicateurs de qualité sont d'améliorer les performances, d'optimiser la gestion et le pilotage et de motiver les équipes. Ils sont utilisés pour identifier une amélioration ou une détérioration d'une activité (63).

En pratique, il faut tout d'abord bien définir l'activité que l'on veut évaluer, déterminer les variables essentielles et pertinentes à suivre dans cette activité et les rendre mesurables. Une fois que l'on a créé l'indicateur, il faut ensuite le valider en vérifiant s'il est compris de tous les utilisateurs et si sa variation reflète bien l'évolution de la qualité de l'activité.

Tous les indicateurs, de qualité et de production, peuvent être rassemblés en un tableau de bord qui est un outil de synthèse utilisé pour présenter les résultats aux équipes. Il a pour but d'évaluer globalement et rapidement le niveau de qualité du service et son évolution par rapport à la précédente évaluation. Le tableau de bord est un outil permettant la visualisation de la qualité du service mais aussi l'avancement des actions correctives (64).

6. Evaluations du Système de Management de la Qualité

a) Auto-évaluation

L'auto-évaluation est un examen systématique réalisé par une personne interne au service évalué afin de vérifier l'application des procédures en usage. Il a pour but de déterminer dans quelle mesure le service est capable de satisfaire à un certain nombre d'exigences. Cette évaluation peut également contribuer à identifier les améliorations nécessaires et déterminer les priorités.

Ainsi, il convient lors de la révision des processus de poser les questions suivantes pour chacun d'entre eux :

- Le processus est-il identifié et défini de manière appropriée ?
- Les responsabilités sont-elles attribuées ?
- Les procédures sont-elles mises en œuvre et tenues à jour ?
- Le processus est-il efficace pour obtenir les résultats exigés ?

b) Audit

Un audit est un « *processus méthodique, indépendant et documenté* » au cours duquel sont évalués de manière objective des critères d'audits déterminés à l'avance (59). L'évaluation est menée par une personne extérieure et indépendante au service audité. L'audit est un outil permettant d'apprécier la progression de la qualité au sein d'un organisme.

Les objectifs sont de déterminer dans quelle mesure les pratiques réelles s'écartent de ce que l'on est en droit d'attendre et si le système qualité mis en œuvre satisfait aux objectifs fixés. L'audit est un moyen de détecter les anomalies et les risques dans l'organisme examiné, dans un but d'amélioration.

Un plan d'audit contenant une grille avec les critères qui seront évalués est rédigé et transmis au service audité avant l'évaluation. L'auditeur analyse ensuite les résultats de l'audit et rédige un rapport d'audit. En réponse aux écarts constatés, le service évalué peut élaborer un plan d'actions d'amélioration et mettre en place le suivi de ces actions.

On peut distinguer les audits internes, réalisés par ou pour le compte de l'organisme lui-même, des audits externes réalisés par des parties extérieures à l'organisme, comme les clients ou les organismes de certification.

7. La qualité et le pharmacien hospitalier

Tout d'abord, le Référentiel de la Pharmacie Hospitalière, publié en 1997 par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), est le premier texte professionnel à usage des PUI qui intègre la notion de qualité aux activités du pharmacien (65). Ce texte est paru suite à la mise en place en 1996 de l'accréditation des établissements de santé par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), dont l'objectif est d'assurer l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins. L'accréditation est devenue la certification en 2004 et les missions de l'ANAES ont été reprises par la HAS.

Bien que la qualité ait toujours été une préoccupation du pharmacien, la certification a insufflée une dynamique qualité à l'ensemble du personnel hospitalier. L'amélioration de la qualité et la satisfaction du client constituent alors deux objectifs du pharmacien hospitalier. Le référentiel de la SFPC précise que le patient est le principal client mais que répondre aux attentes des autres clients (médecins, infirmiers, direction) peut contribuer à la satisfaction du patient.

Ensuite, l'arrêté du 22 juin 2001 relatif aux Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH) fournit un référentiel opposable au pharmacien hospitalier (66). Le pharmacien gérant de la PUI doit mettre en place un système qualité pour les activités propres à la PUI et en est le responsable. Le premier chapitre de ce référentiel traite de la gestion de la qualité et indique notamment que « *le système qualité, suffisamment formalisé, sans excès, permet d'entretenir une dynamique d'amélioration* » (67). Les éléments décrits précédemment concernant le management de la qualité s'applique aux PUI via ces BPPH.

Il est également précisé que « *l'organisation du système qualité repose sur l'identification et l'évaluation de tous les moyens nécessaires à l'exécution et à la vérification des tâches afin de fournir des prestations conformes à la réglementation et aux exigences générale de l'établissement* ». Il apparaît ici la complexité pour le pharmacien hospitalier, lors de la mise en place d'un SMQ au niveau d'une PUI, de prendre en compte l'ensemble des exigences à satisfaire et les moyens nécessaires à la réalisation des activités de la PUI. Les exigences peuvent être distinguées entre exigences exprimées comme les objectifs de la direction, et exigences implicites comme le respect de la réglementation. Les besoins du

patient, eux, peuvent être exprimés ou implicites. Comme pour le Référentiel de la Pharmacie Hospitalière, les deux objectifs qui ressortent de ces BPPH sont l'amélioration de la qualité et la satisfaction des clients.

Enfin, nous avons expliqué auparavant la nécessité de mettre en place un système qualité pour la gestion des essais cliniques dans les PUI. Les Bonnes Pratiques Cliniques, et plus précisément la norme ISO 14155 pour les investigations cliniques portant sur des dispositifs médicaux, en décrit les exigences et les objectifs, que nous avons déjà détaillés.

Maillan et al. ont montré l'intérêt de la mise en place d'un système qualité dans une unité d'essai clinique (UEC) pour sécuriser le circuit du médicament expérimental (68). La démarche d'amélioration continue de la qualité menée à la PUI du CHU de Limoges s'est concrétisée par l'obtention de la certification ISO 9001 en octobre 2010 pour l'UEC (69). Cette démarche unique dans ce secteur en France a pour objectif de mettre en œuvre des moyens d'évaluation de la performance et de maîtriser l'ensemble des processus nécessaire à la gestion des essais cliniques. D'autres PUI s'engagent également dans cette démarche qualité et certaines mènent d'ores et déjà des enquêtes de satisfaction pour mesurer et améliorer leur activité (70) (71) (72).

IV. Mise en place d'un système de management de la qualité et d'un logiciel pour la gestion des DM en investigation clinique

A. Projet

1. Contexte et problématique

Devant le nombre croissant d'année en année du nombre d'essais cliniques portant sur un DM menés au CHU de Bordeaux, le chef de service nous a demandé d'en améliorer la gestion au sein de la PDMS. De plus, le départ en 2013 du pharmacien en charge de ce secteur a perturbé l'organisation et entraîné un manque de continuité. Il semblait nécessaire de remettre à plat cette activité afin de redémarrer sur des bases solides.

Pour cela, nous avons étudié le mode de fonctionnement dont nous vous avons présenté les éléments dans le chapitre sur l'organisation de la gestion des essais cliniques. Nous avons identifié les contraintes et les points améliorables, puis nous avons cherché la solution la plus adéquate.

Les contraintes sont notamment les obligations réglementaires, le respect des BPC et le rôle du pharmacien hospitalier dans les essais cliniques. Ces différents éléments ont été décrits dans la première partie.

Les points améliorables sont le mode de gestion des mouvements de produits qui semble chronophage et le manque de continuité vis à vis de la méthode de travail utilisé. Une double gestion informatique et papier ainsi qu'un manque de précision sur les tâches à accomplir ne sont en effet pas propices à une gestion performante.

Comment améliorer les performances de cette gestion dans un souci d'efficacité ?

La démarche qualité, par une approche processus, nous a semblé le bon moyen d'y parvenir. La raison d'être d'un SMQ constitue dans sa capacité à satisfaire efficacement les exigences des parties intéressées. Pour cela, l'ensemble du système qualité du secteur des essais cliniques de la PDMS nécessite d'être réorganisé et formalisé.

L'informatisation de la gestion des DM en essais cliniques pour tracer les différentes étapes du circuit nous semble indispensable. Elle doit cependant apporter une valeur ajoutée tout en étant le moins chronophage possible. La création d'un logiciel adapté aux besoins et conçu spécifiquement pour cette activité nous a semblé nécessaire.

Nous avons donc proposé de rationaliser et formaliser l'activité par la mise en place d'un système de management de la qualité et la rédaction de procédures, et d'améliorer l'informatisation des données par la création d'une base de données spécifique aux essais cliniques.

2. Objectifs

L'objectif général de ce travail est de rationaliser la gestion des DM en essais cliniques. Pour cela, nous allons décomposer les opérations à effectuer et essayer de standardiser autant que se peut la manière d'effectuer ces opérations.

Les objectifs spécifiques du projet peuvent ensuite être séparés en plusieurs catégories :

- Objectifs qualité :
 - élaboration du système qualité du secteur des essais cliniques de la PDMS ;
 - élaboration d'indicateurs de suivi pour mesurer l'activité et la qualité du SMQ ;
 - sensibilisation au management de la qualité.

- Objectif informatique :
 - conception d'une base de données et d'une application pour la gestion des dispositifs médicaux en investigation clinique.

- Objectif de temps : le projet débute en janvier 2014 pour un aboutissement programmé en octobre 2014.

- Objectifs de charges :
 - un interne en pharmacie : 10% du temps de présence à la PDMS est consacré au projet et un temps de travail personnel est prévu mais non estimé ;
 - sollicitation de la qualitiennne de la DRCI ;

- sollicitation d'un développeur informatique ;
- utilisation des ressources matérielles informatiques de l'établissement et des ressources personnelles.

- Objectifs de communication :

Informative :

- entretien de préparation du projet avec le chef de service de la PDMS ;
- rapport final du projet.

Opérationnelle :

- entretien avec la qualitiennne de la DRCI ;
- formation des futurs internes du secteur des essais cliniques.

Promotionnelle :

- présentation de la nouvelle organisation aux promoteurs et aux investigateurs.

3. Méthodologie générale pour la mise en place du SMQ

a) Préparation

✓ Recherches de référentiels

Nous avons listé les référentiels qui nous seraient utiles pour ce projet.

- Référentiels réglementaires :

- articles du Code de la Santé Publique relative à la recherche clinique ;
- décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain (53).

L'analyse de ces textes réglementaires nous a permis d'appréhender le contexte de la recherche clinique et de comprendre le rôle des différents acteurs, et plus particulièrement celui du pharmacien hospitalier.

- Référentiels professionnels :

- Bonnes Pratiques de la Pharmacie Hospitalière (67) ;
- Référentiel de la Pharmacie Hospitalière – SFPC (65) ;
- Indicateurs en pharmacie hospitalière – SFPC (64).

Ces textes indiquent ce que l'on attend d'une PUI, notamment en terme de gestion de la qualité. Ils permettent une application pratique du management de la qualité adapté à la profession de pharmacien hospitalier.

- Référentiels Normatifs :

- norme NF EN ISO 9000 version 2005 « Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire » (59) ;

- norme NF EN ISO 9001 version 2008 « Systèmes de management de la qualité – Exigences » (69) ;

- norme NF EN ISO 9004 version 2009 « Gestion des performances durables d'un organisme – Approche de management par la qualité » (72) ;

- norme NF EN ISO 14155 version 2011 « Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains - Bonnes pratiques cliniques » (51).

La série des normes ISO 9000 est un support indispensable pour la mise en place d'un système de management de la qualité. Nous avons décrits dans un chapitre précédent ce que l'on attend de la gestion de la qualité grâce à l'ISO 9000. Nous allons nous servir de l'ISO 9001 comme référentiel pour notre démarche qualité. Cette norme présente les exigences auxquelles un SMQ doit satisfaire. L'ISO 9004 peut être utilisé en complément de l'ISO 9001 : elle fournit des lignes directrices concernant l'amélioration continue des performances.

La norme ISO 14155 nous est utile pour définir les bonnes pratiques cliniques à respecter lors des investigations cliniques sur des dispositifs médicaux.

Enfin, le retour d'expérience de l'unité d'essais cliniques de la PUI du CHU de Limoges vis-à-vis de la certification ISO 9001 nous a servi de référence concernant l'application d'un SMQ à la gestion des essais cliniques hospitaliers et a été un moteur dans l'accomplissement de ce projet (68).

- ✓ Entretien avec le qualiticien de la DRCI

Nous avons choisi de nous adresser à la responsable qualité de la DRCI pour avoir l'avis d'un expert qualiticien et nous guider dans notre démarche. Lors de cet entretien, la responsable qualité nous a présenté les principes de la démarche qualité et nous a apporté des conseils méthodologiques, notamment sur l'approche processus et la gestion documentaire.

Nous avons également profité de cet échange pour comprendre l'architecture de la documentation qualité relative à la recherche clinique dans l'établissement. Sa maîtrise nous est utile pour y intégrer les documents que nous allons créer.

b) Réalisation

Nous avons choisi, pour mettre en place notre SMQ, de nous appuyer sur les exigences générales de la norme ISO 9001 version 2008. Celles-ci doivent permettre d'améliorer en permanence l'efficacité du SMQ.

Les exigences générales d'un SMQ selon la norme ISO 9001 sont :

- identifier les processus nécessaires et leurs interactions ;
- identifier les critères et les méthodes pour assurer l'efficacité du fonctionnement et de la maîtrise des processus ;
- mettre à disposition les ressources et les informations nécessaires au fonctionnement et à la surveillance des processus ;
- mettre en œuvre l'amélioration continue des processus.

Ainsi, avec tous les éléments vus précédemment, nous allons procéder selon la séquence suivante pour mettre en place notre SMQ :

1. Définition des objectifs de la politique qualité : exigences des parties intéressées ;
2. Etat des lieux du système qualité : collecte des documents qualités existants ;
3. Identification des processus : approche processus ;
4. Description des interactions entre les processus : cartographie des processus ;
5. Description des processus : fiches d'identité des processus ;
6. Elaboration des indicateurs de suivi : indicateurs de production et de qualité ;
7. Identification des documents qualité nécessaire : analyse des processus ;
8. Rédaction et diffusion des documents qualité : procédure de gestion documentaire ;
9. Mise en place de l'amélioration continue : enregistrement des non-conformités et suivi des indicateurs ;

4. Méthodologie pour la conception du logiciel DIC

La création du logiciel doit répondre à un besoin du secteur des essais cliniques de la PDMS du CHU de Bordeaux. Ce logiciel s'adresse donc aux pharmaciens seniors et internes responsable de la gestion des essais cliniques à la PDMS.

Nous avons choisi de nommer le logiciel **DIC**. L'acronyme signifie Dispositifs en Investigation Clinique.

Nous avons choisi de travailler avec le système de gestion de base de données Access pour les raisons suivantes :

- la disponibilité d'Access au CHU de Bordeaux ;
- la connaissance de l'environnement d'Access par de nombreux pharmaciens ;
- la possibilité de concevoir des bases de données sans connaissances approfondies de développement informatique ;
- l'expérience personnelle avec la création d'une base de données pour la gestion des non-conformités au laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie du CHU de Limoges en 2011 ;
- la séparation possible en une base de données et une application pour la saisie et la consultation des données.

Après avoir tenté de développer ce logiciel par mes propres connaissances sur Access, j'ai décidé d'être soutenu dans le développement de la base de données et de l'application par une personne de mon entourage compétente en la matière.

Dans le chapitre consacré à la présentation du logiciel, nous allons tout d'abord définir les attentes vis-à-vis de l'informatisation de la gestion des DM en investigation clinique puis nous expliquerons les raisons du changement de logiciel. Nous définirons ensuite le cahier des charges de la conception de notre logiciel, avant de présenter les éléments constituant les deux parties du logiciel.

B. Le système de management de la qualité des essais cliniques

1. Définition des objectifs de la politique qualité

Un système de management de la qualité doit permettre de remplir les objectifs de la politique qualité avec efficacité. Un SMQ peut être décrit simplement ainsi :

- Faire ce qui a été écrit ;
- Ecrire ce qui a été fait ;
- Vérifier et corriger les écarts.

Dans la pratique quotidienne, la PDMS collabore pour les essais cliniques avec deux clients directs : les promoteurs et les investigateurs. Notre système qualité doit répondre à la fois aux exigences des clients, aux exigences réglementaires et aux exigences internes.

Les besoins des promoteurs ont été identifiés comme étant de manière générale équivalents aux exigences des BPC. La plupart des promoteurs, notamment industriels, déclarent en effet que leur protocole respecte la norme ISO 14155. Le suivi des mouvements des produits et la comptabilité doivent être exacts afin de répondre aux contraintes des BPC concernant la qualité des données.

Les besoins des investigateurs sont identifiés comme étant la mise à disposition des dispositifs médicaux pour les essais cliniques et la gestion des stocks.

Les exigences réglementaires correspondent aux documents administratifs nécessaires pour démarrer une recherche clinique (autorisation ANSM, avis favorable du CPP, protocole...) et aux missions du pharmacien hospitalier : l'approvisionnement, la gestion, la détention et la dispensation des dispositifs médicaux en investigation clinique.

Les exigences internes correspondent à la nécessité que l'activité essais cliniques soit intégrée dans le fonctionnement général de la PDMS, vis-à-vis des ressources de personnel et de matériel.

Pour se conformer à ces exigences, la politique qualité que nous avons définie pour les essais cliniques à la PDMS comporte les objectifs généraux suivants :

- Mettre en place et maintenir une organisation facilitant la réalisation des essais cliniques portant sur un dispositif médical ;
- Maitriser le circuit des dispositifs médicaux en investigations cliniques.

2. Etat des lieux du système qualité

L'état des lieux du système qualité du secteur des essais cliniques de la PDMS a consisté en une collecte de tous les documents qualité se rattachant à cette activité.

Les documents sont rangés dans un classeur qualité « Essais Cliniques » et dans un dossier informatique. Les documents sont classés par type de documents : procédure, mode opératoire, instruction, enregistrement. Certains documents concernant ce secteur n'étaient présent ni dans le classeur, ni dans le dossier informatique. Une demande de recensement de l'ensemble des documents connus par la DRCI a été demandé à la responsable qualité et a permis de mettre à jour le nombre et la version des documents qualités existants.

Ainsi, on a recensé 30 documents qualités dans le classeur : 9 procédures, 9 modes opératoires, 4 instructions et 9 documents d'enregistrements. Parmi ces documents, 10 ont été élaborés par la DRCI, 18 par le pôle Produits de santé et enfin seulement 2 par la PDMS. Ces 2 documents correspondent aux fiches de traçabilité (cf. annexes 2 et 3). Cette répartition montre que les documents existants ne sont pas spécifiques du fonctionnement de la PDMS. Les documents de la DRCI sont à caractère général et peuvent être appliqués par la PDMS mais ne concernent pas les processus opérationnels de l'activité. La plupart des documents s'appliquant à la gestion des produits expérimentaux sont émis par les autres PUI de l'établissement et sont prévues pour être adaptées aux recherches cliniques portant sur les médicaments.

Le classeur contenait également 9 documents en cours d'élaboration par la PDMS : 2 procédures, 3 modes opératoires et 4 documents d'enregistrement. Ces documents sont restés inachevés et non diffusés mais cela montre le besoin et la volonté de la PDMS d'améliorer et de rendre plus spécifique sa documentation qualité.

Bien que la finalité de l'activité soit comprise par les internes, à savoir la mise à disposition des DM aux investigateurs, les documents qualités existants ne permettent pas de savoir exactement quelles tâches sont à réaliser et comment les réaliser. De plus, l'absence d'une méthode formalisée ne permet pas de s'assurer que les opérations sont effectuées et tracées correctement, comme le recommande les BPC.

La mise en œuvre d'un SMQ a pour but d'assurer que les activités soient maîtrisées et que les personnes responsables des différentes activités connaissent et comprennent bien leur rôle et leurs responsabilités.

3. Identification des processus

L'approche processus a permis l'identification des processus appliqués à la gestion des dispositifs médicaux en essais cliniques à la PDMS et l'identification des interactions entre ces processus.

Nous avons divisé cette activité en trois processus opérationnels, qui correspondent aux différents temps de la vie d'un essai clinique : avant, pendant, après. Ainsi, nous avons déterminés trois processus de réalisation :

- **Planification d'un essai clinique de dispositifs médicaux**
- **Gestion des dispositifs médicaux d'un essai clinique**
- **Production du dossier d'un essai clinique de dispositifs médicaux**

Chaque processus est découpé en sous-processus que nous allons décrire plus loin.

Afin de réaliser les activités opérationnelles, différents processus support et de management ont été identifiés :

- Processus support :
 - o Ressources humaines
 - o Logistique
 - o Achats – Approvisionnement
 - o Gestion financière
- Processus de management :
 - o Stratégie qualité
 - o Amélioration continue
 - o Communication

Ces processus servent au pilotage et à la mise à disposition des ressources et ne feront pas l'objet d'une description précise car ils ne sont pas spécifique de l'activité essais cliniques et interviennent pour les autres activités de la PDMS.

4. Description des interactions entre les processus

A partir des processus identifiés, nous avons élaboré la cartographie des processus décrivant la gestion des essais cliniques à la PDMS.

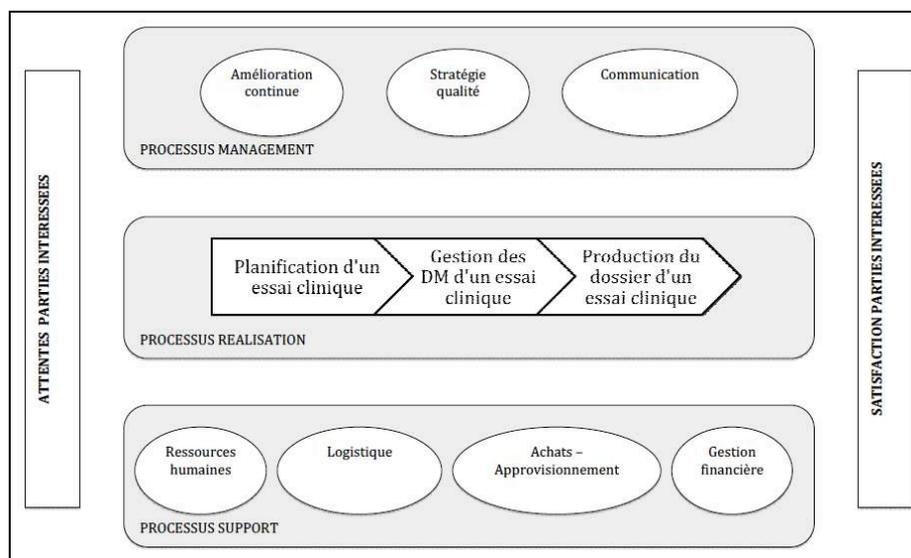


Figure 10 : CARTOGRAPHIE DES PROCESSUS

5. Description des processus de réalisation

Pour décomposer chaque processus, nous avons utilisé la méthode QQQQCP (Quoi ? Qui ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ?).

Cette méthode est requise pour la résolution de problèmes organisationnels et la réalisation d'une analyse qualitative et rigoureuse. Bien qu'intuitive et naturelle, elle doit être la plus exhaustive et la plus rigoureuse possible pour être réellement efficace (74). Cette méthode sera également appliquée lors de la rédaction des documents qualité.

Pour chaque processus, nous nous sommes interrogés sur :

- les actions : **Quoi ?** Quels sont les éléments, les actions, les opérations qui caractérisent la situation ? Que veut-on faire ? Que peut-on faire d'autre ?
- les personnes concernées : **Qui ?** Qui est responsable ? Qui est acteur ? Qui est concerné ? Qui va faire quoi ?
- les lieux, le domaine d'application : **Où ?** A quel endroit ? Dans quel service l'action va-t-elle être conduite ? Peut-on le faire ailleurs ? Devrait-on le faire ailleurs ?
- le temps : **Quand ?** Quand se passe la situation ? Quelle est sa fréquence ? A quel moment devrait-on le faire ? Depuis quand ? Sur quelle durée ?
- les moyens et méthodes : **Comment ?** Comment se déroule la situation ? De quelle manière ? Avec quels matériels ? Comment devrait-on faire ? De quelle façon allons nous faire pour être plus efficace ?
- les objectifs : **Pourquoi ?** Pourquoi faire cela ? Quels sont les objectifs ?

Des fiches d'identité des processus ont été rédigées pour les décrire. Les trois fiches sont présentées en annexe : « Planification d'un essai clinique de dispositifs médicaux » (cf. annexe 5), « Gestion des dispositifs médicaux d'un essai clinique » (cf. annexe 6) et « Production du dossier d'un essai clinique de dispositifs médicaux » (cf. annexe 7).

Toutes les fiches ont été rédigées selon le même plan, en appliquant le document modèle existant au CHU de Bordeaux :

- Objet ;
- Domaine d'application ;
- Définitions et abréviations ;
- Document de référence ;
- Documents d'application : correspond aux documents qualifiés nécessaires à la réalisation du processus ;
- Fiche d'identité du processus : objectifs, schéma décrivant le processus, éléments d'entrée et de sortie, pilote, indicateurs de performance ;
- Descriptif du processus : description de chaque sous-processus et référence aux documents qualifiés s'y rapportant.

Le tableau ci-dessous résume les éléments principaux décrivant chaque processus, à savoir les éléments d'entrée, de sortie, ainsi que les sous-processus.

Tableau III : DESCRIPTION DES PROCESSUS

Titre du processus	Élément d'entrée	Élément de sortie	Sous-processus
Planification d'un essai clinique	Information de mise en place	Début des inclusions	Evaluation du projet Circuit externe Circuit interne Constitution du dossier Modalités spécifiques
Gestion des DM en essai clinique	Début des inclusions	Fin des inclusions	Approvisionnement Réception Dispensation Traçabilité Retour à la pharmacie Renvoi au fournisseur et destruction Gestion du stock
Production du dossier d'un essai clinique	Fin des inclusions	Dossier archivé	Réconciliation des stocks Retour à la pharmacie Renvoi au fournisseur et destruction Mise à jour du dossier Archivage

Des schémas représentant le fonctionnement des processus et l'enchaînement des sous processus sont décrits dans les fiches d'identités des processus (cf. annexes 5, 6 et 7).

6. Elaboration des indicateurs de suivi

Afin de mesurer l'activité et de surveiller le fonctionnement des processus, deux types d'indicateurs ont été identifiés :

- indicateurs de production pour lesquels aucun objectif n'est fixé, ce sont des indicateurs de mesure de l'activité ;
- indicateurs de qualité pour lesquels un objectif peut être défini, ce sont des indicateurs mesurant l'efficacité des processus.

Des indicateurs de production et de qualité ont été définis pour chaque processus pour mesurer la réalisation et l'efficacité des processus. L'analyse de ces indicateurs sera un outil primordial en vue d'améliorer les performances de notre SMQ.

Tableau IV : LISTE DES INDICATEURS DE SUIVI

Numéro	Nom indicateur	Type	Mode de recueil	Processus mesuré
P1	Nombre de réunion de mise en place	Production	Excel	Planification d'un essai clinique
P2	Nombre de réunion de mise en place avec présence d'un pharmacien	Production	Excel	
Q1	Taux de réunion de mise en place avec présence du pharmacien	Qualité	= P2/P1	
P3	Nombre de fiche des modalités spécifiques diffusées	Production	Excel	
P4	Nombre d'essai ouvert	Production	Logiciel	
Q2	Taux de fiche des modalités spécifiques diffusées	Qualité	= P3/P4	
P5	Nombre de réception	Production	Logiciel	Gestion des DM en essais cliniques
P6	Nombre de dispensation	Production	Logiciel	
P7	Nombre de retour de service	Production	Logiciel	
P8	Nombre de renvoi au fournisseur	Production	Logiciel	
P9	Nombre de non-conformité à réception	Production	Excel	
P10	Nombre de mouvement non-conforme	Production	Excel	
Q3	Taux de DM non conforme à réception	Qualité	= P9/P5	
Q4	Taux de mouvement non conforme	Qualité	= P10/(P6+P7+P8)	
P11	Nombre d'essai clinique actif	Production	Logiciel	Production du dossier d'un essai clinique
P12	Nombre d'essai clinique en cours	Production	Logiciel	
Q5	Taux d'essai clinique actif	Qualité	= P12/P13	
P13	Nombre de lettre de clôture reçue	Production	Excel	
P14	Nombre de dossier archivé	Production	Excel	
Q6	Taux de dossier archivé avec la lettre de clôture	Qualité	= P13/P14	

Nous avons choisi de définir deux indicateurs qualité par processus car il nous a semblé pertinent de contrebalancer l'impact d'un indicateur par un autre. Par exemple un taux élevé de réunion de mise en place avec présence du pharmacien (Q1) est normalement un élément montrant l'efficacité du processus « Planification d'un essai clinique ». Si dans le même temps le taux de fiche des modalités spécifiques diffusés (Q2) est bas, cela peut signifier que le processus de planification n'a pas été mené à son terme pour de nombreux essais. Pour s'assurer de l'efficacité du processus, il faut que les deux indicateurs soient au vert. La cible à atteindre ainsi que la fréquence de calcul doit encore être déterminé pour chaque indicateur qualité.

7. Identification des documents qualités nécessaires

L'approche processus nous a permis de préciser les différents sous-processus intervenants dans notre activité, et ainsi de lister les documents nécessaires au fonctionnement des processus.

Tableau V : LISTE DES DOCUMENTS QUALITES

Type de document	Nom du document	Processus de référence
Procédure	Mise en place d'un essai clinique de DM	Planification d'un essai clinique
	Réception des produits expérimentaux	Gestion des DM en essais cliniques
	Retour des DM en essai clinique	
	Clôture d'un essai clinique de DM	Production du dossier d'un essai
Mode opératoire	Création du dossier papier d'un essai clinique de DM	Planification d'un essai clinique
	Saisie d'un essai clinique sur le logiciel DIC	
	Gestion du stock des DM en essai clinique et des périmés	Gestion des DM en essais cliniques
	Saisie d'un mouvement de produit sur le logiciel DIC	
Instruction	Edition de la localisation des DM et des péremptions sur le logiciel DIC	Gestion des DM en essais cliniques
	Intégration des nouvelles versions du protocole et de la brochure investigateur dans le dossier d'un essai clinique	Production du dossier d'un essai
	Edition du rapport des mouvements de stock de l'essai clinique sur le logiciel DIC	
	Archivage des dossiers de recherche clinique portant sur un DM	
Enregistrement	Fiche synthétique d'un essai clinique	Planification d'un essai clinique
	Schéma de mise à disposition spécifique des DM de l'essai clinique	

Enregistrement	Fiche de traçabilité de réception / dispensation des DM pour les essais cliniques	Gestion des DM en essais cliniques
	Fiche de traçabilité d'utilisation des DM pour les essais cliniques	
	Fiche de déclaration de non-conformité des DM pour les essais cliniques	
	Attestation de non-conformité des DM pour les essais cliniques	
	Accusé de réception / restitution	
	Rapport des mouvements de stock d'un essai clinique	Production du dossier d'un essai
	Tableau de suivi des dossiers archivés (Excel)	
	Autorisation et certificat de destruction des traitements	

Notre documentation comprend 22 documents qualifiés, réparti en 4 procédures, 4 modes opératoires, 4 instructions et 10 documents d'enregistrements. Ce travail a nécessité la création de 17 documents qualifiés.

Sur les 22 documents qualifiés qui nous semblait nécessaire, seuls une procédure et quatre documents d'enregistrement existaient avant notre projet. La seule procédure s'appliquant à la gestion des DM en essais cliniques est la procédure de réception des produits expérimentaux. Cette procédure émise par le pôle « produits de santé » ne comprend pas d'éléments spécifiques aux médicaments expérimentaux et intègre la dispensation globale. Les documents d'enregistrement existants étaient les fiches de comptabilité et de traçabilité, l'accusé de réception et le certificat de destruction.

Pour la plupart des documents manquants, une nouvelle organisation n'est pas nécessaire. Il suffit simplement de mettre par écrit l'organisation actuelle.

Toutefois, un élément nouveau du fonctionnement peut être souligné. Nous avons ajouté une fiche qui explique le déroulement du circuit des DM utilisés dans un essai clinique. Il s'agit du document « Schéma de mise à disposition spécifique des DM de l'essai clinique » (cf. annexe 8). En définissant le rôle et les responsabilités à chaque étape du circuit lors de la mise en place de l'essai, nous pensons que la diffusion de ce document au promoteur et aux services investigateurs peut être une valeur ajoutée pour assurer la qualité du circuit des DM.

8. Rédaction et diffusion des documents qualifiés

Nous avons rédigé des procédures et des modes opératoires généraux de gestion des essais cliniques, mais également des documents qui, une fois rédigés, deviendront spécifiques à chaque essai. Ces documents spécifiques sont tous les documents d'enregistrement et notamment le « Schéma de mise à disposition spécifique des DM de l'essai clinique ».

Pour rédiger nos documents qualifiés, nous avons respecté la procédure de gestion documentaire du CHU de Bordeaux qui définit les règles d'élaboration et de gestion des documents du système qualité. Pour cela, nous avons utilisé les documents modèles disponibles au niveau de l'institution. La maîtrise des documents est assurée au niveau de la PDMS grâce à un tableau Excel listant les documents, leur version et leur date prévisionnelle de révision.

Nous avons demandé à la responsable qualité de la DRCI de codifier les documents créés. La numérotation des documents se rapportant à la recherche clinique au CHU de Bordeaux est en effet centralisée à la DRCI. La responsable qualité a ensuite relu et validé nos documents, que l'on a ensuite soumis au chef de service pour approbation.

Au moment d'imprimer cette thèse, 10 documents sur les 17 créés sont finalisés et en cours de validation par la responsable qualité de la DRCI. Les 7 documents en cours d'élaboration concernent l'utilisation et l'exploitation du logiciel créé. Ce dernier étant opérationnel que depuis le début du mois d'octobre, nous n'avons pas pu complètement rédigé les documents nécessaires. L'objectif est que tous les documents soient opérationnels à la fin du mois d'octobre 2014, comme le prévoit le projet.

9. Mise en place de l'amélioration continue

Notre travail s'est axé essentiellement sur la gestion documentaire et la rédaction des procédures. Les méthodes mises en œuvre pour démontrer l'aptitude des processus à atteindre les objectifs fixés ne sont que les prémices de la démarche d'amélioration continue qu'il sera nécessaire de compléter.

L'essentiel de la mesure de l'efficacité des processus s'effectue par la collecte d'indicateurs de production et le calcul d'indicateurs de qualité. Le logiciel devrait permettre d'améliorer la surveillance des processus car certains indicateurs d'activité pourront être

directement obtenus par l'exploitation des fonctions statistiques de la base de données. Ces indicateurs pourront être rassemblés dans un tableau de bord, facilitant le pilotage de l'activité.

Notre démarche d'amélioration continue se base également sur la maîtrise des non-conformités. L'identification de celles-ci vise à empêcher l'utilisation ou la fourniture d'un DM ne devant pas être utilisé. La gestion des non-conformités devra être améliorée car même si nous avons créé des fiches d'enregistrement des non-conformités, aucune procédure n'a été élaborée pour définir la manière de les traiter.

Lorsque les objectifs fixés pour les indicateurs ne seront pas atteints ou lorsqu'une non-conformité sera identifiée, des actions correctives pourront être entreprises. Le suivi de ces actions sera primordial pour entretenir l'amélioration continue du SMQ. Un tableau Excel a été prévu pour suivre chaque action planifiée, en définissant le pilote, l'objectif, le délai de réalisation et le mode d'évaluation.

C. Le logiciel de gestion des DM en investigation clinique

1. Objectifs de l'informatisation

L'intérêt d'informatiser la gestion pharmaceutique des essais cliniques est d'obtenir une traçabilité de toute les étapes du circuit des DM en investigation clinique. Cette informatisation permet de répondre aux exigences des BPC et de sécuriser le circuit des DM des essais cliniques.

Pour cela, nous avons besoin d'un outil de saisie simple, rapide et fiable comme le suggère Portier et al. (75). Il doit également laisser la possibilité à des évolutions afin de s'adapter à l'activité. Nous espérons ainsi obtenir :

- un gain d'efficacité par une meilleure confiance dans les données enregistrées et par une meilleure exploitation de ces données ;
- un gain d'efficience par une meilleure utilisation de la ressource humaine.

2. Etats des lieux

Le logiciel de gestion des essais cliniques utilisés par l'ensemble des PUI du CHU de Bordeaux est PHARMessai. Le fabricant le présente comme un logiciel de gestion et de dispensation des produits de santé expérimentaux. Bien qu'adaptable pour la gestion des dispositifs médicaux en investigation clinique, ce logiciel est spécialisé dans la gestion des médicaments expérimentaux et leur dispensation nominative.

Les données complétées à la PDMS dans le logiciel PHARMessai pour les essais cliniques de dispositifs médicaux sont parfois incomplètes et manquent d'uniformité. Deux raisons principales peuvent expliquer ces dysfonctionnements. Tout d'abord, le logiciel est trop complet pour les besoins de gestion des DM en investigations cliniques, l'utilisateur ne sachant pas bien quelles fonctions du logiciel sont à utiliser. Ensuite, le manque de continuité et de clarté sur la manière de saisir et de gérer les données explique que celles-ci sont hétérogènes et difficilement exploitables. On saisit bien ici l'importance d'un système formel expliquant les différentes étapes à effectuer et la manière de les accomplir.

Il résulte de ces dysfonctionnements que la saisie des mouvements des produits est réalisée en double, informatique et papier, mettant en avant le manque de confiance dans le système de gestion informatique utilisé. Ces opérations sont alors très chronophages. De plus, aucune exploitation des données informatiques enregistrées dans le logiciel n'est réellement réalisée. Les bilans d'activité des essais cliniques sont en effet réalisés à partir de données issues des dossiers papiers des essais cliniques et collectées dans des tableurs Excel. Cela montre le manque de méthode pour exploiter les données et le manque d'efficacité du logiciel pour la gestion des essais cliniques à la PDMS.

Le remplissage des données peut ainsi sembler inutile et la finalité du logiciel incomprise. Par conséquent, nous avons décidé d'arrêter l'utilisation du logiciel PHARMessai et nous nous sommes restreints dans un premier temps à une saisie et une gestion « papier » des essais cliniques. Dans un second temps, après avoir constaté les fonctionnalités nécessaires et suffisantes pour la gestion des dispositifs médicaux en investigation clinique, nous avons réfléchi à une solution visant à améliorer l'utilisation de l'outil informatique et l'exploitation des données. Nous avons donc décidé de concevoir un logiciel de base de données adapté aux besoins de notre activité.

3. Cahier des charges du logiciel

L'informatisation des essais cliniques doit être un outil de gestion apportant une valeur ajoutée pour :

- la gestion des stocks et de la comptabilité ;
- la localisation des dispositifs médicaux en investigation clinique ;
- le suivi des périmés ;
- la mesure de l'activité.

Nous avons besoin d'un logiciel pouvant être utilisé par plusieurs opérateurs en même temps, et dont les opérations sont effectuées rapidement. Pour ces raisons, nous allons créer un système client-serveur. Le logiciel DIC sera alors composé de deux parties :

- La base de données qui centralise les données nécessaires au fonctionnement du logiciel et les données saisies par les utilisateurs ;
- L'application qui sert à saisir, modifier ou consulter les données, et à éditer des rapports.

La base de données sera installée sur un serveur et l'application sur les postes informatiques clients. Plusieurs utilisateurs différents peuvent utiliser l'application pour consulter ou saisir des données, qui seront enregistrées sur la base de données se trouvant sur le serveur. Cette séparation a l'avantage de gagner en rapidité puisque l'ensemble des données n'est pas chargé lors du lancement de l'application. De plus, une mise à jour de l'application est possible sans modification de la base de données, ce qui permet au système de rester souple et évolutif.

La base de données doit enregistrer les données nécessaires à la gestion de chaque essai : les informations générales sur les essais cliniques, les personnes et les lieux contribuant à leur réalisation, les DM utilisés et leurs mouvements. La maîtrise du circuit des DM en investigation clinique s'entend comme l'identification, la localisation et la quantification en temps réel des produits.

L'application doit permettre d'enrichir la base de données hébergée sur le serveur grâce à :

- une saisie rapide des éléments nécessaires ;
- un suivi continu de l'activité ;
- une exploitation adaptée des données enregistrées.

Il doit être prévu que l'application soit paramétrable directement par l'utilisateur, sans que celui-ci n'ait besoin de connaissances informatiques spécifiques. De plus, l'application doit rester évolutive et garder des possibilités d'extensions vers des besoins non encore exprimés.

Enfin, pour des raisons de sécurité et de confidentialité, l'accès doit être réservé de manière graduée selon plusieurs profils d'utilisateurs. Les utilisateurs sont toutes les personnes ayant un droit d'accès au logiciel selon certains privilèges. Nous avons créé quatre niveaux d'utilisation :

- l'invité : droit de consultation de certaines informations, sans possibilité de modifier le contenu ;
- l'utilisateur : droit de consultation, d'ajout et de modification des informations relatives à l'exploitation des ressources de la base de données ;
- l'administrateur : droit de consultation, d'ajout, de modification et de suppression de toutes les informations du logiciel, notamment la gestion des utilisateurs et de leurs droits d'accès, à l'exception de certaines tables primaires rattachées aux algorithmes du système ;
- le créateur : a le privilège de faire évoluer le logiciel en fonction de besoins nouveaux.

Nous allons maintenant présenter successivement les deux parties du logiciel.

4. Présentation de la base de données : DIC-data

La base de données DIC-data est composée de plusieurs tables. Ces tables constituent le cœur du logiciel, en ce sens qu'elles enregistrent toutes les données entrées par les utilisateurs.

La conception d'une table, constituée de lignes et de colonnes, consiste à déterminer quelles colonnes, appelées champs, seront nécessaires à l'exploitation de la table. Chaque ligne correspond à un enregistrement saisi par un utilisateur et chaque colonne contient des données différentes des colonnes voisines.

Plusieurs types de tables sont présents dans cette base de données :

✓ Les tables statiques

Ce sont les tables dont le contenu régit le fonctionnement du logiciel. Elles servent de référentiel pour les enregistrements dans les tables dynamiques. Certaines contiennent un nombre d'enregistrements fixes dont le contenu ne doit pas être modifié, sauf à provoquer un dysfonctionnement. D'autres sont semi-fixes, on considère qu'on peut leur ajouter des enregistrements à l'occasion d'une extension des fonctionnalités.

Certaines tables servent au fonctionnement de l'application :

- La table Droits des utilisateurs : permet d'activer ou de désactiver les actions autorisées (création, modification) selon les profils des utilisateurs ;
- La table Paramètres de l'application : version de l'application, écran d'accueil, intervalle de rafraichissement, nombre de jours d'affichage des mouvements de produits...

D'autres tables servent à caractériser les informations enregistrées et sont utiles à la structure de la base de données. Il s'agit de :

- La table Type Lieu : établissement de santé, laboratoire industriel. Cette table permet de caractériser chaque *Lieu* enregistré ;
- La table Type Service : pharmacie, unité fonctionnelle, fournisseur, corbeille, rebut, inventaire. Les trois derniers types de service sont des services virtuels. Cette table permet de caractériser chaque *Service* enregistré ;
- La table Type Mouvement : réception, dispensation, utilisation, retour de service, renvoi au fournisseur, destruction, entrée/sortie d'inventaire. Cette table permet de caractériser chaque *Mouvement* enregistré.

Ces tables ne seront pas complétées lors de la saisie via l'application. Elles n'ont pas vocation à être modifiée mais sont tout de même paramétrable : on peut activer ou désactiver chaque enregistrement. Par exemple, on peut activer le type de mouvement Inventaire et désactiver tous les autres types de mouvements afin d'éviter les saisies de mouvements pendant l'inventaire.

Chaque type de mouvement est conçu pour n'être possible que selon un *Type_Service* d'origine et un *Type_Service* de destination prédéfinis. Cette construction permettra de connaître la localisation et la quantité des dispositifs de chaque essai.

Tableau VI : CORRESPONDANCE ENTRE LES TABLES *TYPE_MOUVEMENT* ET *TYPE_SERVICE*

Type de mouvement	Type de service d'origine	Type de service de destination
Réception	Fournisseur	Pharmacie
Dispensation	Pharmacie	Unité fonctionnelle
Utilisation sur un patient	Unité fonctionnelle	Corbeille
Retour de service	Unité fonctionnelle	Pharmacie
Renvoi au fournisseur	Pharmacie	Fournisseur
Destruction	Pharmacie	Rebut
Inventaire	Inventaire	Pharmacie

✓ Les tables dynamiques

Ce sont les tables qui vont contenir les données saisies via l'application. Au fur et à mesure des saisies, ces tables vont rapidement augmenter la taille de la base de données, ce qui pourrait ralentir Access. C'est pourquoi nous avons séparés la base de données et l'application de saisie et de consultation pour éviter que toutes les données ne se chargent lors du lancement de l'application.

Des formulaires de l'application permettront de saisir les données dans les tables suivantes :

- La table *Gestion des utilisateurs* : identifiants, mots de passe et profils ;
- La table *Lieu* : enregistre les organismes qui pourront être soit promoteur soit fournisseur, en indiquant le *Type Lieu*. Sera enregistré également le CHU de Bordeaux auquel seront rattachés les services investigateurs et la PDMS ;
- La table *Service* : enregistre tous les « services » qui seront susceptibles d'effectuer un mouvement de produit, en indiquant le *Type Service*. Elle contient la PDMS, les services investigateurs du CHU de Bordeaux, les fournisseurs et les services virtuels que sont la corbeille, le rebut et l'inventaire. Chaque service est relié à un *Lieu* ;
- La table *Contact* : enregistre les personnes intervenant dans les essais. Chaque contact est relié à un *Service*. Chaque contact est également caractérisé par une *Fonction* ;
- La table *Fonction* : enregistre les fonctions professionnelles possibles pour chaque contact, selon le type de service auquel il appartient (investigateur, TEC, ARC promoteur, etc.) ;
- La table *Essai* : enregistre le nom, le N° EudraCT, le promoteur, le domaine médico-chirurgical, la date de début et de fin de chaque essai ;

- La table *Domaine* : enregistre les libellés des domaines médicaux et chirurgicaux qui permettront de caractériser chaque essai ;
- La table *Essai_Services* : table de liaison qui permet de relier un *Service* à un *Essai*. Un essai peut en effet être mené dans plusieurs services investigateurs.
- La table *Essai_Service_Contact* : table de liaison qui permet de relier un *Contact* à un *Essai*. Un contact peut en effet intervenir dans plusieurs essais.
- La table *Marque* : enregistre les noms commerciaux des DM et est relié au laboratoire (*Lieu*) qui les commercialise. On indique également s'il s'agit d'un DMI ;
- La table *Référence* : enregistre les références des DM et est relié à une *Marque* ;
- La table *Article* : enregistre les numéros de lot ou de série des DM, que l'on appellera code article, et qui seront utilisés pour les essais cliniques. L'*Article* est relié à une *Marque* et une *Référence*. Les informations supplémentaires saisies sont le fournisseur, le code article et la date limite d'utilisation. La traçabilité des DM se fera grâce au code article, donc le numéro de lot ou de série en fonction des DM ;
- La table *Stock_Mouvement* : enregistre les mouvements de produits. Chaque mouvement est relié à un *Essai*, un *Article*, un *Service* d'origine et un *Service* de destination. Les informations supplémentaires sont la date, le *Type_Mouvement* et la quantité ;
- La table *Essai_Service_Article* : cette table est essentielle pour le calcul des quantités en stock. Elle cumule, pour chaque *Service*, les quantités entrantes ou sortantes lors de chaque mouvement. La localisation et la quantité des DM de chaque essai est possible grâce à cette table.

Une base de données bien conçue permet de diviser les données en plusieurs tables, chaque information n'étant représentée qu'une seule fois. Il nous a fallu ensuite créer les relations entre les tables afin de pouvoir rassembler les informations divisées à l'aide des requêtes, des formulaires et des états qui seront intégrés à l'application DIC-prog.

En résumé, Dic-data est le lieu où seront stockés les informations saisies via l'application et les informations nécessaires au fonctionnement de l'application.

5. Présentation de l'application : DIC-prog

Lors du lancement de l'application, une fenêtre de connexion permet d'identifier l'utilisateur par son pseudonyme et son mot de passe. Une combinaison correcte : Utilisateur / Mot de passe permet l'accès aux fonctionnalités du logiciel.



Figure 11 : FENETRE DE CONNEXION

Une fois l'utilisateur connecté, l'écran d'accueil affiche par défaut le tableau de bord des Essais cliniques. Ce formulaire permet de consulter la liste des essais enregistrés, et affiche les services et les contacts rattachés à l'essai sélectionné. A partir de ce formulaire, il est possible de créer un nouvel essai, de modifier un essai existant, ainsi que d'associer ou d'enlever un service ou un contact à un essai. Il existe également un tableau de bord des lieux, des services et des contacts. Chacun de ces formulaires permet de consulter, créer ou modifier les enregistrements correspondants.

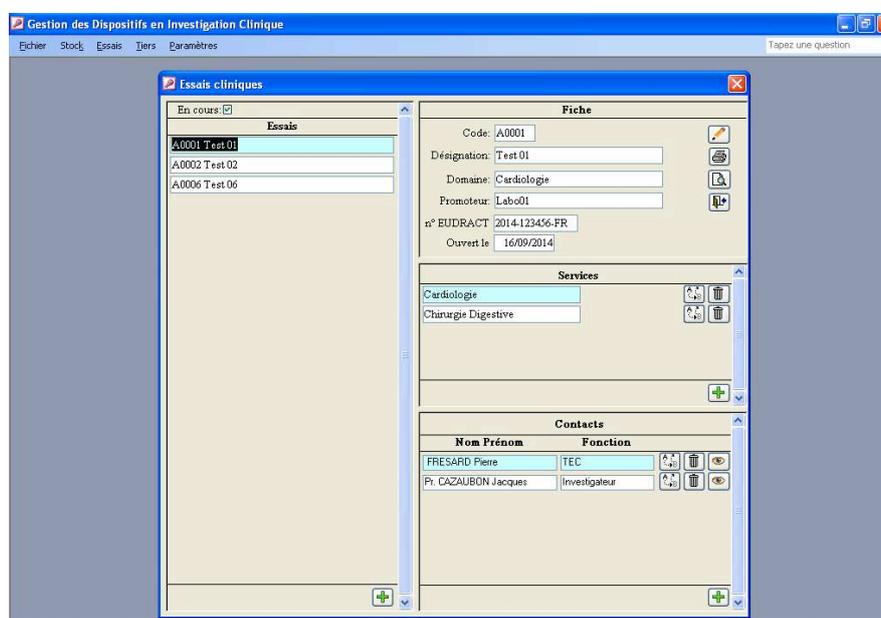


Figure 12 : TABLEAU DE BORD DES ESSAIS CLINIQUES

Les actions autorisées à chaque utilisateur selon ses droits sont accessibles via une barre personnalisée de menus déroulants, dont les boutons de commandes seront activés ou désactivés selon les profils. Elle est située en haut de l'application et permet d'accéder aux différents formulaires de saisies et d'éditer les rapports.

L'autre formulaire essentiel de l'application est le tableau de bord des Mouvements. Il permet de consulter la liste des mouvements de produit effectués ce jour. Une fonction calendrier permet de sélectionner la date souhaitée.

Mouvement	Origine	Destination	Essai	Dispositif	Qté
Réception de dispositif	Labo03	Pharmacie des DMS	A0002 Test 02	Marque02, REF02, SN02	2
Dispensation à Service	Pharmacie des DMS	Diabétologie	A0002 Test 02	Marque02, REF02, SN02	2
Retour de Service	Chirurgie Digestive	Pharmacie des DMS	A0006 Test 06	Marque03, REF03, SN04	1
Destruction de dispositif	Pharmacie des DMS	Rebut	A0006 Test 06	Marque03, REF03, SN04	1
Réception de dispositif	Labo03	Pharmacie des DMS	A0002 Test 02	Marque02, REF02, SN02	2
Dispensation à Service	Pharmacie des DMS	Diabétologie	A0002 Test 02	Marque02, REF02, SN02	2
Réception de dispositif	Labo01	Pharmacie des DMS	A0001 Test 01	Marque01, REF01, LOT12	4

Buttons at the bottom: Réception de dispositif, Renvoi au fournisseur, Dispensation à Service, Retour de Service, Utilisation sur patient, Destruction, E/S d'inventaire

Figure 13 : TABLEAU DE BORD DES MOUVEMENTS

Les différents boutons en bas du formulaire permettent d'ouvrir de nouveaux formulaires spécifiques de chaque type de mouvement, et d'en effectuer la saisie.

Par exemple, pour de la réception d'un dispositif, la boîte de dialogue ci-dessous apparaît.

Date: 01/10/2014 [Ajouter]
 Essai clinique: A0006 Test 06 [Annuler]
 Dispositif: Marque03,REF03,SN04
 Fournisseur: Labo04
 Quantité: 6 0 en stock

Figure 14 : RECEPTION D'UN DM

Pour réceptionner un DM, il faut indiquer à quel essai clinique il est rattaché. Si l'essai n'existe pas, il est possible de le créer en cliquant sur le bouton . Il faut ensuite choisir le DM parmi ceux déjà créés (marque, référence, code article) et indiquer la quantité à réceptionner. De même, si le dispositif n'a jamais été réceptionné auparavant (n° lot différent par exemple), il est alors possible de le créer. A ce moment là, la boîte de dialogue ci-dessous apparaît.

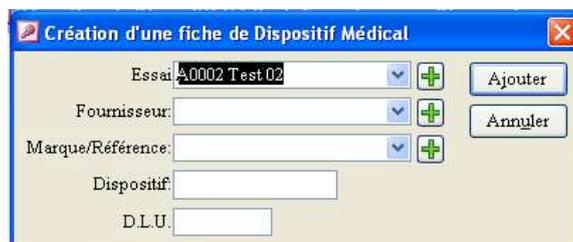


Figure 15 : CREATION D'UN DISPOSITIF MEDICAL

On sélectionne alors le fournisseur, qui peut être le promoteur ou le laboratoire commercialisant le DM, ainsi que la référence, et on saisit le code article et la date limite d'utilisation. Si le fournisseur n'existe pas encore alors il est possible de le créer. De même pour la référence.

On constate une fonctionnalité intuitive très intéressante du logiciel : il est possible de créer un enregistrement inexistant dont on aurait besoin au moment où on en a besoin, sans avoir besoin de naviguer dans les menus.

Une fois le DM réceptionné, le système va nous indiquer la quantité pouvant être mobilisé selon le type de mouvement. Par exemple, lors d'une dispensation, il est indiqué le nombre de dispositifs en stock à la pharmacie. Le stock restant à la pharmacie sera également indiqué lors du *Mouvement* renvoi au fournisseur.



Figure 16 : DISPENSATION D'UN DM

De même sera indiqué le nombre de dispositifs en stock dans le service pour les *Mouvements* utilisation sur un patient ou retour à la pharmacie.

La gestion des péremptions se fait grâce à un formulaire qui indique, à la date sélectionnée, les dispositifs arrivant à péremption ainsi que leur localisation. Si le DM périmé est dans un service investigateur, alors le système ne propose qu'uniquement le retour à la pharmacie comme choix possible. Lorsque le dispositif est à la pharmacie, le système propose alors soit le renvoi au fournisseur, soit la destruction.

Nous nous sommes limité à la présentation des formulaires qui nous semblaient être les plus représentatifs du fonctionnement général. De nombreux autres existent mais leur présentation aurait été fastidieuse.

Dans le but d'exploiter les données enregistrées, il est possible d'éditer des rapports. Nous avons notamment créés un rapport pour le suivi d'un dispositif et un autre pour le bilan d'un essai dont voici un exemple ci-dessous.

<i>Bilan d'Essai clinique - Utilisation des dispositifs médicaux</i>						
Essai n° A0001-002-C	Test 01					
Promoteur: Labo01	n° EUDRACT: 2014123456FR					
Domaine: Cardiologie	Ouvert le:	16/09/2014	Clos le:			
Dispositif: Marque01, REF01, LOT01						
<i>Localisation</i>	<i>Encours</i>	<i>Utilisé</i>	<i>Stock</i>	<i>Détruit</i>	<i>Renvoyé</i>	<i>Reçu</i>
Pharmacie des DMS						
Labo 01					9	10
Cardiologie		1				
Dispositif: Marque01, REF01, LOT11						
<i>Localisation</i>	<i>Encours</i>	<i>Utilisé</i>	<i>Stock</i>	<i>Détruit</i>	<i>Renvoyé</i>	<i>Reçu</i>
Pharmacie des DMS			2			
CHU Nantes						2
Dispositif: Marque01, REF01, LOT12						
<i>Localisation</i>	<i>Encours</i>	<i>Utilisé</i>	<i>Stock</i>	<i>Détruit</i>	<i>Renvoyé</i>	<i>Reçu</i>
Pharmacie des DMS						
Labo 01						4
Chirurgie Digestive		1	1			
Cardiologie		2				

Figure 17 : BILAN D'UN ESSAI

Ce rapport montre par exemple que pour l'essai Test01, on a reçu 3 lots différents du produit REF01. Une unité du lot01 a été utilisée en cardiologie, les 9 autres ont été renvoyés au laboratoire. Deux unités du lot11 sont en stock à la pharmacie. Enfin, 4 unités du lot12 ont été reçues, une a été utilisée en chirurgie digestive et 3 sont encore en stock dans les services de chirurgie digestive et de cardiologie.

Enfin, il est également prévu que l'application permettent d'alimenter le SMQ en indicateurs de production, tel que le nombre de réception et de dispensation, ou encore le nombre d'essais en cours, et ainsi de mesurer l'activité.

D. Bilan du projet

1. Respect des objectifs

Les objectifs fixés ont été respectés et le projet a effectivement été terminé en octobre 2014. Le système qualité est prêt à être appliqué, les indicateurs ont été définis et le logiciel de gestion est opérationnel. La mise en route effective du projet a été assez longue à démarrer, car elle a nécessité au préalable une mise au point réglementaire importante, ainsi qu'un temps d'analyse du fonctionnement de l'activité.

Le système qualité du secteur des essais cliniques de la PDMS a été formalisé et réorganisé. Des documents qualifiés ont été créés et seront le support de l'activité et de sa continuité. Des indicateurs de suivi ont été mis en place et permettront de surveiller le fonctionnement du SMQ.

La conception d'un logiciel de base de données s'est décidée en cours de projet. En effet, la sous-exploitation du logiciel PHARMessai nous est rapidement apparu évidente mais il a d'abord fallu un certain temps d'observation pour définir un cahier des charges le plus complet possible pour le nouveau logiciel. Ainsi, la conception n'a débuté qu'au cours du mois de juin 2014. La livraison du logiciel pour octobre 2014 nous a permis de mettre en place simultanément notre SMQ et notre base de données.

2. Apport du SMQ

Le système qualité du secteur des essais cliniques a été totalement revu. L'organisation a été mise en place dans un souci de conformité avec la réglementation mais aussi dans le but de fournir une prestation satisfaisante pour les promoteurs et les investigateurs. La refonte des documents qualifiés va permettre de réaliser les tâches de manière homogène pour tous les essais gérés par la PDMS, tout en laissant la possibilité de s'adapter aux spécificités de chaque protocole. La documentation qualité sera l'assurance de la continuité de cette organisation lors du renouvellement du personnel pharmaceutique, interne et pharmacien assistant.

La dynamique qualité initiée va permettre d'améliorer l'efficacité de l'activité grâce à la maîtrise des objectifs. Les indicateurs vont mesurer l'activité et leur analyse permettra de détecter les détériorations et de décider d'actions d'améliorations.

Cette volonté d'optimiser le circuit des DM en essais cliniques se traduit par une étroite collaboration entre investigateurs et pharmaciens, ce qui permet indirectement de satisfaire le patient, qui doit rester l'élément central.

3. Apport du logiciel DIC

Le logiciel de gestion des DM en investigation clinique est un outil participant à la maîtrise du circuit de ces DM. C'est un élément primordial de notre nouvelle organisation car cet outil permet la traçabilité des mouvements des DM. Le logiciel sera également utilisé pour le calcul des indicateurs et l'édition de rapports tel que celui des mouvements de produits d'un essai.

Ainsi, le logiciel s'intègre bien dans le SMQ élaboré puisqu'il permet de réaliser certaines opérations prévues dans les processus. La réconciliation de la comptabilité des DM à la fin de l'essai en sera facilitée car le logiciel interdit de clôturer informatiquement l'essai tant que des DM sont en stock à la pharmacie ou dans les services investigateurs. Le bilan de la comptabilité des DM sera imprimé et joint au dossier de l'essai clinique avant l'archivage. La consultation rapide de la localisation, de la péremption et des quantités sera également une aide importante à la gestion de cette activité. Enfin, le logiciel sera capable de mesurer l'activité au niveau du nombre de mouvements de produits et du nombre d'essais cliniques gérés.

L'interface graphique de l'application est suffisamment simple et intuitive pour que les pharmaciens puissent l'utiliser sans réelles connaissances sur le logiciel Access.

4. Facilitants

La volonté du chef de service de réorganiser ce secteur a été un élément essentiel à la réussite de ce projet. La confiance et la liberté qui m'ont été accordés ont permis un investissement total dans le projet.

Les conseils de la responsable qualité de la DRCI pour la conception de l'architecture du système documentaire m'ont guidé dans le développement de notre SMQ. La relecture et la validation des documents ont permis de finaliser le projet.

Enfin, j'ai sollicité une aide extérieure pour la conception de la base de données. En effet, malgré l'expérience de précédents projets sur Access, l'ampleur du travail et la nécessité d'une grande fiabilité ont exigées l'aide et les conseils d'une personne compétente dans la conception de bases de données. Le contact avec un professionnel du développement informatique de mon entourage a été essentiel pour l'aboutissement du projet.

5. Freins

La charge de travail et les fluctuations d'activité au sein de la PDMS ne rendaient pas toujours facile la planification et la réalisation du projet. Le temps imparti pour le projet dans le temps de présence à la PDMS (10%) a été variable selon les périodes.

L'absence de pharmacien « historique » au niveau du secteur des essais cliniques a été une difficulté importante au début du projet. Il a fallu dans un premier temps appréhender le fonctionnement de cette activité et ses dysfonctionnements, pour ensuite développer des solutions adaptées.

6. Limites du travail

Nous n'avons pas rédigé de manuel qualité au cours du projet car il aurait eu sa place au niveau global de l'organisme, et non seulement concernant le secteur des essais cliniques. Toutefois, la réunion des fiches d'identités des processus et de la cartographie des processus répond à la définition du manuel qualité selon la norme ISO 9001 : domaine d'application, description des processus et de leurs interactions, et référence aux documents s'appliquant dans ces processus.

Il aurait pu être plus judicieux d'enclencher la démarche qualité de manière globale, mais les essais cliniques sont un domaine pour lequel la rigueur et l'assurance de la qualité des résultats sont exigées par la réglementation et par les promoteurs. Il était donc nécessaire d'engager une démarche qualité et cette expérience pourra ensuite être élargi aux autres activités de la PDMS.

Le processus d'amélioration continue n'a pas été défini entièrement. L'absence d'expertise interne peut expliquer l'insuffisance d'aboutissement de ce point de vue et des précisions seront nécessaires afin d'évaluer pleinement l'efficacité du SMQ. Ainsi, des enquêtes de satisfaction auprès des promoteurs et des investigateurs devraient être menées pour mesurer la qualité du service pharmaceutique rendu. Ce type d'évaluation de la valorisation des prestations pharmaceutiques dans le cadre des essais cliniques est le plus répandu, comme en témoignent de nombreuses publications (70)(71)(72).

Des audits internes devraient également être planifiés pour mesurer les performances du SMQ. Malheureusement, aucun personnel de la PDMS n'est pour l'instant qualifié pour faire de telles évaluations. Toutefois, la DRCI effectue des audits internes vis à vis des essais cliniques dont le promoteur est le CHU de Bordeaux et évalue dans ce cadre la capacité de la PDMS à respecter les exigences du protocole d'un essai clinique. Ces évaluations permettent d'identifier les points faibles de notre gestion des essais cliniques et d'établir des actions d'améliorations.

Le logiciel n'intègre pas pour l'instant l'identification des patients inclus dans les essais. Les éléments relatifs au patient sont gérés directement par le service investigateur. La dispensation globale donne la responsabilité de la dispensation nominative à l'investigateur ou au TEC du service. De plus, contrairement aux médicaments expérimentaux, les unités thérapeutiques ne sont pas numérotées spécifiquement pour un numéro de patient de l'essai. De même, la randomisation est effectuée par le TEC du service investigateur et aucune liste de randomisation n'est présente à la PDMS. Nous avons voulu nous concentrer lors de la conception du logiciel sur les étapes que nous maîtrisons à la PDMS. Nous avons donc conservé la traçabilité « papier » (cf. annexe 3) fournie par les services indiquant l'identification des patients. Bien que le logiciel soit opérationnel, il existe des points améliorables ou non encore abordés. Toutefois, le logiciel a été développé en prévoyant la possibilité d'ajuster certains éléments ou d'ajouter de nouvelles fonctionnalités.

L'évaluation de l'impact de la mise en place du SMQ et du logiciel sur le fonctionnement de l'activité n'a pas pu être mesuré dans ce travail. Il est nécessaire que ce travail soit continué pour être vraiment utile. La formation des futurs internes qui auront la charge de la gestion des essais cliniques à la PDMS est un élément primordial de la réussite de ce projet.

7. Intérêt du travail

Ce travail a été l'occasion de développer mes connaissances dans le domaine des essais cliniques et de sa réglementation. Il m'a permis de comprendre les particularités des recherches portant sur un DM par rapport à celles portant sur un médicament.

Ce projet m'a appris à construire un SMQ et à initier une dynamique qualité. Cette immersion dans le management de la qualité me sera profitable tant ce domaine tend à se diffuser au sein des PUI, notamment depuis l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse.

Enfin, la conception d'un logiciel de base de données a été une expérience enrichissante, qui sort du cadre habituel des fonctions du pharmacien hospitalier. Pouvoir jouer le rôle d'interface entre les besoins concrets du service et l'outil informatique via un dialogue avec un développeur informatique confirmé est une démarche qui mériterait d'être développée. Une réflexion vers cette démarche pour concevoir des outils informatiques adaptés aux besoins spécifiques des services du CHU serait à envisager, d'autant plus vu le contexte économique actuel.

CONCLUSION

Avant la mise sur le marché d'un dispositif médical, il y a moins de prérequis en matière d'évaluation qu'il y en a pour le médicament. Néanmoins, les progrès apportés par les dispositifs médicaux sont nombreux et leur utilité pour le bénéfice des patients est largement démontrée par la pratique. De plus, le marquage CE évolue et depuis la directive 2007/47/CE s'opère un renforcement de la nécessité d'apporter des données cliniques. Pour revendiquer l'utilisation médicale d'un DM, l'évaluation clinique doit comporter une évaluation du rapport bénéfice-risque et doit apporter la preuve de la performance et de la sécurité du DM. Nous avons pu constater que l'évaluation clinique des dispositifs médicaux présente quelques particularités. La différence essentielle avec le médicament est que le bénéfice clinique peut dépendre du DM lui-même, mais aussi des performances de l'équipe médicale et du plateau technique. Aussi, l'intérêt de démontrer l'impact clinique ou médico-économique pour la diffusion du DM entraîne le développement de la recherche clinique dans ce secteur.

Le pharmacien hospitalier est un des acteurs de ces essais cliniques, puisqu'il a la responsabilité de l'approvisionnement, de la détention et de la dispensation des dispositifs médicaux. Les spécificités des dispositifs médicaux peuvent inciter le pharmacien à mettre en place une gestion spécifique par rapport aux médicaments expérimentaux. Une connaissance solide de la réglementation et des exigences des bonnes pratiques cliniques s'appliquant aux essais cliniques portant sur un DM est un prérequis nécessaire à une bonne gestion. La recherche clinique au CHU de Bordeaux est très active et le nombre d'essais cliniques portant sur un DM de plus en plus importante. Il devient nécessaire de rationaliser la gestion des dispositifs médicaux en investigation clinique pour s'assurer que le service pharmaceutique rendu auprès des promoteurs et des investigateurs soit le plus satisfaisant possible. La mise en place d'un système de management de la qualité visant l'amélioration continue assurera une gestion performante en facilitant la réalisation des essais cliniques. De plus, le logiciel de gestion DIC va permettre de maîtriser toutes les étapes du circuit des dispositifs médicaux en investigations cliniques.

Les pharmaciens hospitaliers étant de plus en plus impliqués dans l'évaluation des dispositifs médicaux innovants en vue de leur référencement au sein des CHU, leur implication dans les essais cliniques apparaît d'autant plus opportune (76). Ils restent ainsi informés des nouveautés dans un secteur caractérisé par une forte évolutivité et, lorsqu'ils sont directement associés au projet de recherche clinique, peuvent diversifier leur approche dans des domaines comme l'économie de la santé ou encore l'éthique.

BIBLIOGRAPHIE

1. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, Article L5211-1, version en vigueur au 21 mars 2010.
2. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, Article R5211-1, version en vigueur au 8 août 2004.
3. CONSEIL DES COMMUNAUTES EUROPEENES, Directive 90/385/CEE du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des états membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, version consolidée au 11 octobre 2007.
4. CONSEIL DES COMMUNAUTES EUROPEENES, Directive 93/42/CEE du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux, version consolidée au 11 octobre 2007.
5. PARLEMENT EUROPEEN ET CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE, Directive 98/79/CE du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, version consolidée au 11 janvier 2012.
6. PARLEMENT EUROPEEN ET CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE, Directive 2007/47/CE du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE, la directive 93/42/CEE et la directive 98/8/CE.
7. PRESIDENCE DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE, Loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale, version consolidée au 20 décembre 2003.
8. GOUVERNEMENT FRANÇAIS, Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 relatif aux dispositifs médicaux définis à l'article L. 665-3 du code de la santé publique et modifiant ce code, version consolidée au 8 août 2004.
9. GOUVERNEMENT FRANÇAIS, Décret n° 96-32 du 15 janvier 1996 relatif à la matériovigilance exercée sur les dispositifs médicaux et modifiant le code de la santé publique, version consolidée au 17 janvier 1996.
10. GOUVERNEMENT FRANÇAIS, Décret n° 2009-482 du 28 avril 2009 relatif aux conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux, version consolidée au 1 mai 2009.
11. PRESIDENCE DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE, Ordonnance n° 2010-250 du 11 mars 2010 relative aux dispositifs médicaux, version consolidée au 21 mars 2010.

12. GOUVERNEMENT FRANÇAIS, Décret n° 2009-482 du 28 avril 2009 relatif aux conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux, version consolidée au 21 mars 2010.
13. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, Article R5211-7, version en vigueur au 1 mai 2012.
14. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, Article R5211-21, version en vigueur au 21 mars 2010.
15. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, Article R5211-4, version en vigueur au 21 mars 2010.
16. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, Article R5211-22, version en vigueur au 1 mai 2012.
17. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, Article R5211-23, version en vigueur au 1 mai 2012.
18. COMMISSION EUROPEENNE, MEDDEV 2.7.1 rev.3, Guidelines on medical devices, Clinical Evaluation : a guide for manufacturer and notified bodies, Décembre 2009.
19. COMMISSION EUROPEENNE, Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux dispositifs médicaux, et modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009, 26 septembre 2012.
20. COMMISSION EUROPEENNE, Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, 26 septembre 2012.
21. ASSURANCE MALADIE, Liste des Produits et Prestations Remboursables, version du 26 septembre 2014.
22. CODE DE LA SECURITE SOCIALE, Article L165-1, version en vigueur au 23 juillet 2009.
23. HAUTE AUTORITE DE SANTE, Parcours du dispositif médical, guide pratique, version 2013.
24. PRESIDENCE DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE, Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, version consolidée au 31 décembre 2011.
25. MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE ET MINISTERE DE L'ECONOMIE ET DES FINANCES, Arrêté du 28 novembre 2013 fixant au titre de l'année 2013 les catégories homogènes de produits de santé mentionnées aux articles L. 165-11 et R. 165-49 du code de la sécurité sociale.

26. BERNARD A., VICAUT E., Quelles études pour évaluer des nouveaux dispositifs médicaux ?
Journal de Chirurgie, avril 2009 ; 146 (2) : 129-35.
27. KONSTAM MA., PINA I., LINDENFELD J., PACKER M., A device is not a drug. Journal of
Cardiac Failure. juin 2003 ; 9 (3) : 155-7.
28. PARQUIN F., AUDRY A., Contraintes et spécificités de l'évaluation clinique des dispositifs
médicaux. Therapie. juillet 2012; 67 (4) : 301-9.
29. BLACK N., Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care.
British Medical Journal, 11 mai 1996 ; 312 (7040) : 1215-8.
30. ERGINA PL., COOK JA., BLAZEBY JM., BOUTRON I. et al., Challenges in evaluating
surgical innovation. The Lancet, 26 septembre 2009 ; 374 (9695) : 1097-104.
31. BOUTRON I., TUBACH F., GIRAUDEAU B., RAVAUD P., Blinding was judged more
difficult to achieve and maintain in nonpharmacologic than pharmacologic trials. Journal of
Clinical Epidemiology, juin 2004 ; 57 (6) : 543-50.
32. PRESIDENCE DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE, Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative
aux recherches impliquant la personne humaine
33. TRIBUNAL MILITAIRE AMERICAIN, Le Code de Nuremberg, extrait du jugement du TMA,
1947
34. ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE, Déclaration d'Helsinki, Principes éthiques
applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, version adoptée par
l'Assemblée générale de l'AMM, Fortaleza, Brésil, octobre 2013.
35. PRESIDENCE DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE, Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 dite
Huriet relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, version
consolidée au 22 juin 2000.
36. PRESIDENCE DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE, Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à
la politique de santé publique, version consolidée au 12 août 2011.

37. GOUVERNEMENT FRANÇAIS, Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires), version consolidée au 27 avril 2006.
38. PARLEMENT EUROPEEN ET CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE, Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, version consolidée au 7 août 2009.
39. PRESIDENCE DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE, Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, version consolidée au 19 mars 2014.
40. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, Article L1121-1, version en vigueur au 1 mai 2012.
41. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, Article R1121-1, version en vigueur au 1 mai 2012.
42. PRESIDENCE DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE, Décret n°83-132 du 23 février 1983 portant création d'un Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, version abrogée le 30 mai 1997.
43. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, Article L1123-12, version en vigueur au 1 mai 2012.
44. PRESIDENCE DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE, Loi n° 2008-337 du 15 avril 2008 ratifiant l'ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament, version consolidée au 17 avril 2008.
45. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, Article R1123-39, version en vigueur au 27 avril 2006.
46. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, Article L1121-4, version en vigueur au 11 août 2004.
47. MINISTERE DE LA SANTE, DE LA JEUNESSE, DES SPORTS ET DE LA VIE ASSOCIATIVE, Arrêté du 11 août 2008 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale autre que celle portant sur des médicaments à usage humain, version consolidée au 29 août 2008.
48. MINISTERE DE LA SANTE ET DES SPORTS, Arrêté du 19 février 2009 portant modification de l'arrêté du 9 mars 2007 fixant la composition du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes pour les recherches visant à évaluer les soins courants mentionnés au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, version consolidé au 28 février 2009.

49. BAZIN JE., Ce que va changer la loi Jardé, si elle est appliquée un jour. Société Française d'Anesthésie Réanimation, 30 mai 2013. Disponible sur:
<http://www.sfar.org/accueil/article/1020/ce-que-va-changer-la-loi-jarde-si-elle-est-appliquee-un-jour>
50. INTERNATIONAL CONFERENCE OF HARMONISATION, Guideline for good clinical practice, E6(R1), step 4, version du 10 juin 1996.
51. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, Norme Internationale ISO 14155:2011(F), Investigations cliniques des dispositifs médicaux pour sujets humains – Bonnes pratiques cliniques., 2ème Edition, 1 février 2011.
52. LE PARLEMENT EUROPEEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE, Règlement (UE) N° 536/2014 du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE.
53. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE, Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
54. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, Article L5126-5, version en vigueur au 23 juillet 2009.
55. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, Article L5126-11, version en vigueur au 11 août 2004.
56. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, Article R1123-64, version en vigueur au 27 avril 2006.
57. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, Article R1121-4, version en vigueur au 27 avril 2006.
58. LASSALLE C., DONOIS E., RUTER Y., Revue de la recherche clinique du CHU de Bordeaux, n°7, mars 2013.
59. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, Norme Internationale ISO 9000:2005(F), Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire, 3ème Edition, 15 septembre 2005.
60. HAY S., Remonter le système qualité en vue de la certification ISO 9001:2008, Stage professionnel de fin d'études, Master Management de la Qualité, Université de Technologie Compiègne, réf n° 185, 2010-2011.

61. KAIZEN-SKILLS Centre de formation en Management, Technologie et développement personnel, PDCA : la roue de Deming. Disponible sur: <http://www.kaizen-skills.ma/pdca-la-roue-de-deming/>
62. SOCIETE FRANCAISE DE PHARMACIE CLINIQUE, Indicateur en pharmacie hospitalière. 2ème Edition, Paris, 2008.
63. COURTEILLE F., BOUDY V., Des voyants pour être prévoyants - Le Moniteur Hospitalier n°189, 1 octobre 2006.
64. BACARIA J., BLAISOT M., BELLON B., THIVEAUS D. et al., Tableau de bord, outil de pilotage d'un système qualité : Application en pharmacie hospitalière. Le Pharmacien Hospitalier, 2004 ; 39 (159) : 209-15.
65. SOCIETE FRANCAISE DE PHARMACIE CLINIQUE, Référentiel de Pharmacie Hospitalière, 2ème Edition, Paris, 2010.
66. MINISTERE DE LA SANTE, Arrêté du 22 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière.
67. DIRECTION DE L'HOSPITALISATION ET DE L'ORGANISATION DES SOINS, Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière, 1ère Edition, Paris, juin 2001.
68. MAILLAN G., CARPENET H., GIROL B., DE VINZELLES MA. et al., Une expérience originale pour une unité d'essais cliniques (UEC) d'une pharmacie à usage intérieur : la certification ISO 9001. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien, mars 2013 ; 48 (1) : 37-49.
69. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, Norme Internationale ISO 9001:08 (Fr), Système de Management de la Qualité – Exigences, 4ème Edition, 15 novembre 2008.
70. HELENE C., MARION J., STEPHANIE B., NELLY V. et al., Essais cliniques : enquêtes de satisfaction auprès des investigateurs et des promoteurs. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien, septembre 2011 ; 46 (3) : 169-76.

71. DELUCA-BOSC B., HONORE S., Évaluation du service rendu des équipes pharmaceutiques dans les essais cliniques : enquêtes de satisfaction auprès des promoteurs. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, juin 2014 ; 49 (2) : 102-9.
72. GUIBOUX AL., PENET E., GIROL B., DE VINZELLES MA., RENON-CARRON F., Enquête de satisfaction auprès des investigateurs dans le cadre de la démarche de certification ISO 9001 de l'unité d'essais cliniques de la PUI du CHU Limoges, 12èmes Journées Internationales de la Qualité Hospitalière et en santé - 29 et 30 novembre 2010 – Paris, Poster N°207.
73. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, Norme Internationale ISO 9004:2009(F), Gestion des performances durables d'un organisme – Approche de management par la qualité, troisième Edition, 1 novembre 2009.
74. BOUDY V., COURTEILLE F., Comment questionner pour mieux cerner. *Le Moniteur Hospitalier*, n°192, 1 janvier 2007.
75. PORTIER E., Aide à la gestion et à la dispensation des médicaments en essais cliniques : Conception et évaluation d'un logiciel. *Journal de Pharmacie Clinique*, 1996 ; 15 (spec. iss.) : 72-3.
76. MARTELLI N., VAN DEN BRINK H., DENIES F., DERVAUX B. et al., Evaluation des technologies de santé en milieu hospitalier : quelle organisation pour évaluer et acquérir des dispositifs médicaux innovants ? *Annales Pharmaceutiques Françaises*, janvier 2014 ; 72 (1) : 3-14.

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Enquête descriptive sur les essais cliniques portant sur un DM menés dans les CHU

Annexe 2 : Fiche de traçabilité de réception / dispensation des DM pour les essais cliniques

Annexe 3 : Fiche de traçabilité d'utilisation des DM pour les essais cliniques

Annexe 4 : Grille de calcul des surcoûts hospitaliers des essais cliniques industriels

Annexe 5 : Fiche d'identité du processus « Planification d'un essai clinique de dispositifs médicaux »

Annexe 6 : Fiche d'identité du processus « Gestion des dispositifs médicaux en essais cliniques »

Annexe 7 : Fiche d'identité du processus de réalisation « Production du dossier d'un essai clinique de dispositifs médicaux »

Annexe 8 : Document d'enregistrement : Schéma de mise à disposition spécifique des DM de l'essai clinique

ANNEXE 2

	Entité d'application : PDMS HAUT-LEVEQUE Emetteur : PDMS HAUT-LEVEQUE	EN-RCL-1005
	DOCUMENT D'ENREGISTREMENT	Ind : 02 Page : 1/1
FICHE DE TRACABILITE DE RECEPTION / DISPENSATION DES DM POUR LES ESSAIS CLINIQUES		

PROCOLE : PROMOTEUR :

INVESTIGATEUR / SERVICE : PRODUIT :

ENREGISTREMENT RECEPTION / DISPENSATION DES DM A LA PDMS								
Date de réception	Référence	N° de lot	Date de péremption	Quantité reçue	Date de dispensation au service	Quantité délivrée au service	Retour accusé de réception des DM à la PDMS	Quantité en stock restant à la PDMS

ANNEXE 3

	Entité d'application : PDMS HAUT-LEVEQUE Emetteur : PDMS HAUT-LEVEQUE	EN-RCL-1019
	DOCUMENT D'ENREGISTREMENT	Ind : 01 Page : 1/1
FICHE DE TRACABILITE D'UTILISATION DES DM POUR LES ESSAIS CLINIQUES		

PROCOLE : PROMOTEUR :

INVESTIGATEUR/ SERVICE : PRODUIT :

UTILISATION DES DM AU SERVICE / INCLUSIONS							
Date d'inclusion/ date d'intervention	Référence	N° de lot	Date de péremption	Quantité utilisée	Identification du patient inclus	Patient N°	Commentaires

Document à renvoyer dûment rempli à :
Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles
Hôpital Haut-Lévêque
Fax : 05.57.65.63.93 (56393)

ANNEXE 4

Grille actualisée de calcul des surcoûts hospitaliers des essais cliniques industriels

Nature des frais supplémentaires relatifs à la recherche biomédicale citée en référence	Frais fixes forfaitaires par protocole	Frais variables par patient			Total des frais par inclusion	Total pour X patients
		Nombre d'actes par patient	Cotations des actes ou montant des frais			
Frais fixes administratifs (1)	400 C		X			
Forfait de mise en place de l'étude (2)	260-520 C					
Actes médicaux :						
Forfait médical ; information ; consentement (3)		1 h de tps médical				
Consultation(s) de suivi (selon nomenclature)	C ou CS selon nomenclature	X	C ou CS Spécialité selon nomenclature			
Actes médico-techniques supplémentaires par rapport au traitement habituel des patients :						
Actes de biologie/Anatomopathologie		X	Cotation en B/P			
Actes médicaux infirmiers (4)		X	Cotation en AMI/AIS			
Actes d'imagerie (scanners ; IRM ; scintigraphie ...)		X	Cotation CCAM avec forfait technique			
Actes divers (électrocardiogramme ; exploration fonctionnelle ...)		X	Cotation CCAM			
Temps paramédicaux non nomenclaturés : (5)						
			au tarif horaire			
Temps infirmiers (tps infirmier en sus de la pratique standard)			¼ d'h d'IDE (tarif moyen :37.40C/h)			
Temps de technique (centrifugation ; aliquotage ; envoi du tube)			1/2 h de TEC (tarif moyen :38C/h)			
Temps TEC supplémentaire			Au tarif horaire tarif moyen :38C/h			
Forfait d'hospitalisation : (6)						
Forfait par journée complète ≥ 24 heures			415.60 C hôtellerie + 2 h/tps médecin + 2 h/tps IDE			
Forfait pour une séance d'une durée inférieure à 24 heures			227.80 C hôtellerie + 1h/tps médecin + 1 h/tps IDE			
Pharmacie						
Prestation standard						
Forfait pharmaceutique (7)	500 C la première année + 200 C par année supplémentaire		X			
Forfait dispensation nominative (8) (par ordonnance)		X	28C			
Actes pharmaceutiques supplémentaires						
Destruction (9)	80 C					
Reconstitution (10)		X	15 C/ 50 C si conditions stériles			
Conditions particulières de conservation (11)	50 C					
Étiquetage ou Ré-étiquetage (12)	<10 unités : 15 C entre 10 et 50 : 25 C >50 : 50 C	X				
Visite supplémentaire de suivi (de monitoring) (13)	30 C	X	X			
Réception/ Livraison supplémentaire (14)	20 C	X	X			
Actes IVRS ou @VRS (15)	10 C	X				
Traçabilité spécifique (16) : MDS, DMI et stupéfiants	70 C	X				
Attribution d'un traitement au patient (appel d'un serveur vocal - IVRS)		X	X	10C par appel		
Audits (17)	200 C Si au-delà de 4H = frais réels	X	X			
Référencement et saisie d'un protocole dans un logiciel de prescription (18)	150 C			Au cas par cas si reconstitution complexe de produits à l'essai (justificatifs)		
Autres (19) :				Frais réels		
Achat de produits pharmaceutiques ou dispositifs médicaux supplémentaires demandés par le promoteur de l'essai				Prix d'achat + 15C/ligne de commande		
Frais spécifiques (20) : logistique, archivage				Au cas par cas		
TOTAL :						

Soit, pour X patients, un total prévisionnel de : de frais supplémentaires

Modalités et échéancier de paiement :

- règlement des frais fixes administratifs à la signature de la convention, à réception du titre de recette émis par l'établissement
- règlement des frais fixes d'activation et du forfait pharmaceutique dès activation de l'étude
- règlements annuels des frais supplémentaires, à réception des titres de recette émis par l'établissement

ANNEXE 5

 CHU Hôpitaux de Bordeaux	Entité d'application : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles Emetteur : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles	PO-RCL-1001 Ind : 01
	PROCEDURE	Page : 1/4
FICHE D'IDENTITE DU PROCESSUS DE REALISATION « PLANIFICATION D'UN ESSAI CLINIQUE DE DISPOSITIFS MEDICAUX »		

TABLEAU DES EVOLUTIONS		
INDICE	DATE D'APPLICATION	MOTIF
01		Création

Participants du groupe d'élaboration : Xavier PAULMIER, Anne RUCHETON

TABLEAU D'APPROBATION				
	POUR LE GROUPE D'ELABORATION	VALIDATION (fonction qualité)	AVIS EXPERT (facultatif)	APPROBATION (responsable d'activité)
Nom :	XAVIER PAULMIER	LEIRE OLAZABAL		VINCENT PHILIP
Fonction :	INTERNE EN PHARMACIE	RESPONSABLE QUALITE DROI		PHARMACIEN RESPONSABLE PDMS
Date :				
Signature :				

	Entité d'application : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles Emetteur : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles	PO-RCL-1001 Ind : 01
	PROCEDURE	Page : 2/4
FICHE D'IDENTITE DU PROCESSUS DE REALISATION « PLANIFICATION D'UN ESSAI CLINIQUE DE DISPOSITIFS MEDICAUX »		

1. Objet

La présente procédure a pour but de décrire la fiche d'identité du processus de réalisation « Planification d'un essai clinique » à la Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles du CHU de Bordeaux : définition des objectifs, représentation schématique du processus et identification du pilote et des indicateurs de performance du processus.

2. Domaine d'application

Cette procédure s'applique à la mise en place par la PDMS du CHU de Bordeaux d'une recherche clinique portant sur un dispositif médical promu par le CHU de Bordeaux ou par tout autre promoteur extérieur. Elle est suivie par les pharmaciens et les internes en pharmacie responsables de la gestion des essais cliniques à la PDMS.

3. Définition et abréviations

DM : Dispositif Médical

DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

PDMS : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles

TEC : Technicien(ne) d'Etudes Cliniques

4. Document de référence

- Norme ISO 9001:2008, *Systèmes de management de la qualité – Exigences*

5. Documents d'application

- Mise en place d'un essai clinique de DM (PR-RCL-1006)
- Création du dossier papier d'un essai clinique de DM (MO-RCL-1007)
- Saisie d'un essai clinique sur le logiciel DIC (MO-RCL-1008)
- Schéma de mise à disposition spécifique des DM de l'essai clinique (EN-RCL-1023)
- Fiche synthétique d'un essai clinique de DM (EN-RCL-1020)

6. Fiche d'identité du processus

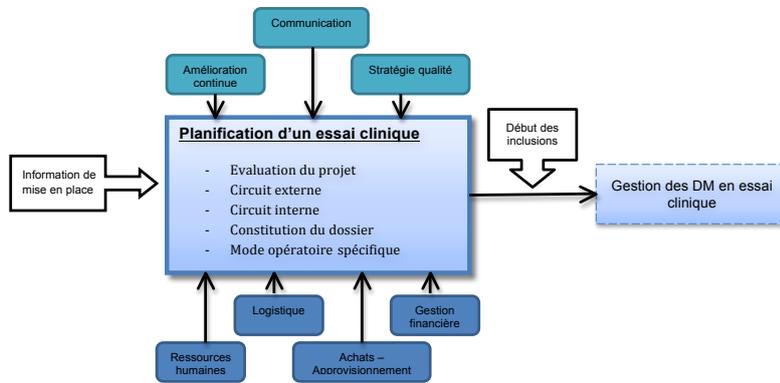
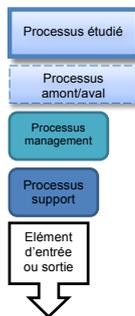
Type de processus : Processus de réalisation

Titre du processus : Planification d'un essai clinique de DM

Objectif du processus : Définir les modalités du circuit des DM en essai clinique et préparer la réunion de mise en place

Schéma du processus :

LEGENDE



Pilote du processus : Pharmacien responsable des essais cliniques

Indicateurs de performance du processus : Q1 → Taux de réunions de mise en place avec présence du pharmacien
Q2 → Taux de fiches des modalités spécifiques du circuit des DM diffusées aux investigateurs et aux promoteurs

7. Descriptif du processus

	Documents qualifié	Commentaires
Sous processus « Evaluation du projet » Répondre à la DRCI sur le mode de fourniture des DM faisant l'objet de la recherche	Evaluation de la faisabilité d'un protocole de recherche par le pôle produits de santé (PR-RCL-005) Mise en place d'un essai clinique de DM (PR-RCL-1006)	Suite à l'information de la DRCI informant la PDMS de la mise en place d'un essai clinique
Sous processus « Circuit externe » Mettre en place les modalités d'approvisionnement en DM faisant l'objet de la recherche avec le promoteur et le fournisseur	Mise en place d'un essai clinique de DM (PR-RCL-1006)	Contacter le promoteur/fournisseur
Sous processus « Circuit interne » Mettre en place le circuit intra-CHU des DM faisant l'objet de la recherche avec les services investigateurs		Contacter le TEC du service investigateur
Sous processus « Constitution du dossier » Rédiger la fiche synthétique de l'essai clinique Organiser le dossier papier Enregistrer le nouvel essai dans la base de données	Fiche synthétique d'un essai clinique de DM (EN-RCL-1020) Création du dossier papier d'un essai clinique de DM (MO-RCL-1007) Saisie d'un essai clinique sur le logiciel DIC (MO-RCL-1008)	Vérifier la présence des documents nécessaires pour démarrer l'essai clinique
Sous processus « Mode opératoire spécifique » Rédiger la fiche résumant les modalités spécifiques du circuit des DM de l'essai clinique	Schéma de mise à disposition spécifique des DM de l'essai clinique (IN-RCL-1013)	A diffuser au promoteur et à l'investigateur

ANNEXE 6

 CHU Hôpitaux de Bordeaux	Entité d'application : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles	PO-RCL-1002
	Emetteur : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles	Ind : 01
PROCEDURE		Page : 1/4
FICHE D'IDENTITE DU PROCESSUS DE REALISATION « GESTION DES DISPOSITIFS MEDICAUX EN ESSAI CLINIQUE »		

TABLEAU DES EVOLUTIONS		
INDICE	DATE D'APPLICATION	MOTIF

Participants du groupe d'élaboration : Xavier PAULMIER, Anne RUCHETON

TABLEAU D'APPROBATION					
	POUR LE GROUPE D'ELABORATION	VALIDATION (fonction qualité)	AVIS EXPERT (facultatif)	APPROBATION (responsable d'activité)	
Nom :	XAVIER PAULMIER	LEIRE OLAZABAL RESPONSABLE QUALITE DRGI		VINCENT PHILIP PHARMACIEN RESPONSABLE PDMS	
Fonction :	INTERNE EN PHARMACIE				
Date :					
Signature :					

 CHU Hôpitaux de Bordeaux	Entité d'application : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles Emetteur : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles	PO-RCL-1002 Ind : 01
	PROCEDURE	Page : 2/4
FICHE D'IDENTITE DU PROCESSUS DE REALISATION « GESTION DES DISPOSITIFS MEDICAUX EN ESSAI CLINIQUE »		

1. Objet

La présente procédure a pour but de décrire la fiche d'identité du processus de réalisation « Gestion des dispositifs médicaux en essai clinique » à la Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles du CHU de Bordeaux : définition des objectifs, représentation schématique du processus et identification du pilote et des indicateurs de performances du processus.

2. Domaine d'application

Cette procédure s'applique à la gestion de l'approvisionnement et de la traçabilité par la PDMS des dispositifs médicaux pour lesquels une recherche biomédicale, promue par le CHU de Bordeaux ou par tout autre promoteur extérieur, est mise en place et dont le CHU de Bordeaux est l'un des centres investigateurs. Elle est suivie par les pharmaciens et les internes en pharmacie responsables de la gestion des essais cliniques à la PDMS.

3. Définition et abréviations

ARC : Attaché(e) de Recherche Clinique

DIC : logiciel de gestion des Dispositifs en Investigation Clinique

DM : Dispositif Médical

PDMS : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles

TEC : Technicien(ne) d'Etudes Cliniques

Expliquer ce qu'est le logiciel DIC

4. Documents de référence

- Norme ISO 9001:2008, *Systèmes de management de la qualité – Exigences*

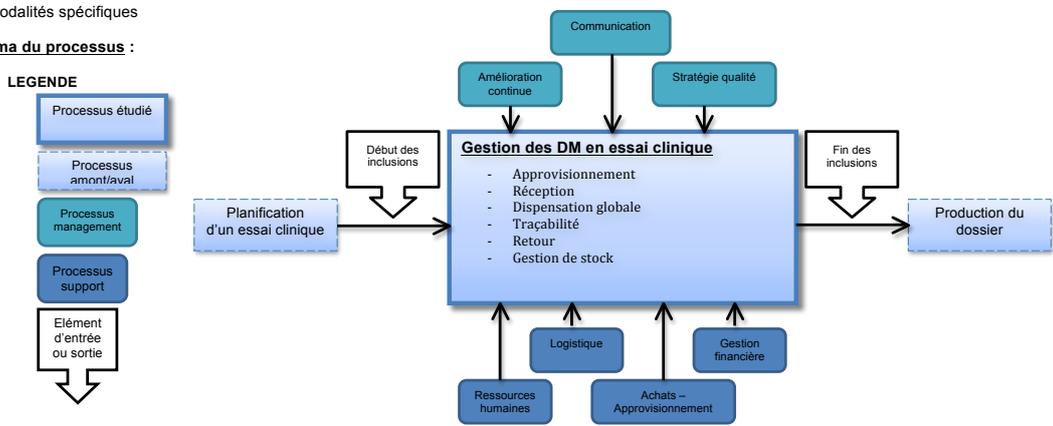
5. Documents d'application

- Réception des produits expérimentaux (PR-RCL-1001)
- Retour des dispositifs médicaux en essai clinique (PR-RCL-1008)
- Gestion du stock de dispositifs médicaux en essai clinique et des périmés (MO-RCL-1009)
- Saisie d'un mouvement de produit sur le logiciel DIC (MO-RCL-1010)
- Schéma de mise à disposition spécifique des DM de l'essai clinique (EN-RCL-1023)
- Fiche de traçabilité de réception / dispensation des DM pour les essais cliniques (EN-RCL-1005)
- Fiche de traçabilité d'utilisation des DM pour les essais cliniques (EN-RCL-1019)

6. Fiche d'identité du processus

Type de processus : Processus de réalisation **Titre du processus :** Gestion des dispositifs médicaux en essai clinique
Objectif du processus : Gérer l'approvisionnement et la traçabilité des dispositifs médicaux de l'essai clinique conformément au protocole et à la fiche des modalités spécifiques

Schéma du processus :



Pilote du processus : Pharmacien responsable des essais cliniques
Indicateurs de performance du processus : Q3 → Taux de DM non-conformes à réception
Q4 → Taux de mouvements de produits non conformes

7. Descriptif du processus

	Documents qualité	Commentaires
Sous processus « Approvisionnement » Gérer l'approvisionnement en DM faisant l'objet de la recherche	Schéma de mise à disposition spécifique des DM de l'essai clinique (EN-RCL-1023)	Voir Fiche des modalités spécifiques de l'essai
Sous processus « Réception » Gérer la réception des DM faisant l'objet de la recherche	Réception des produits expérimentaux (PR-RCL-1001) Saisie d'un mouvement de produit sur le logiciel DIC (MO-RCL-1010)	
Sous processus « Dispensation globale » Gérer la délivrance des DM faisant l'objet de la recherche aux services investigateurs	Schéma de mise à disposition spécifique des DM de l'essai clinique (EN-RCL-1023) Fiche de traçabilité de réception / dispensation des DM pour les essais cliniques (EN-RCL-1005)	
Sous processus « Traçabilité » Gérer le retour des traçabilités d'utilisation des DM faisant l'objet de la recherche par les services investigateurs	Fiche de traçabilité d'utilisation des DM pour les essais cliniques (EN-RCL-1019) Schéma de mise à disposition spécifique des DM de l'essai clinique (EN-RCL-1023)	
Sous processus « Retour » Gérer le retour des DM faisant l'objet de la recherche à la PDMS Gérer le retour au fournisseur et la destruction des DM faisant l'objet de la recherche	Retour des DM en essai clinique (PR-RCL-1008) Saisie d'un mouvement de produit sur le logiciel DIC (MO-RCL-1010) Schéma de mise à disposition spécifique des DM de l'essai clinique (EN-RCL-1023)	
Sous processus « Gestion du stock » Gérer les stocks à la PDMS et dans les services investigateurs	Gestion du stock des DM en essais cliniques et des périmés (MO-RCL-1009)	

ANNEXE 7

 CHU Hôpitaux de Bordeaux	Entité d'application : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles Emetteur : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles	PO-RCL-1003 Ind :
	PROCEDURE	Page : 1/4
FICHE D'IDENTITE DU PROCESSUS DE REALISATION « PRODUCTION DU DOSSIER D'UN ESSAI CLINIQUE DE DISPOSITIFS MEDICAUX »		

TABLEAU DES EVOLUTIONS		
INDICE	DATE D'APPLICATION	MOTIF
01		Création

Participants du groupe d'élaboration : Xavier PAULMIER, Anne RUCHETON

TABLEAU D'APPROBATION					
	POUR LE GROUPE D'ELABORATION	VALIDATION (fonction qualité)	AVIS EXPERT (facultatif)	APPROBATION (responsable d'activité)	
Nom :	XAVIER PAULMIER	LEIRE OLAZABAL RESPONSABLE QUALITE DRCI		VINCENT PHILIP PHARMACIEN RESPONSABLE PDMS	
Fonction :	INTERNE EN PHARMACIE				
Date :					
Signature :					

	Entité d'application : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles Emetteur : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles	PO-RCL-1003 Ind :
	PROCEDURE	Page : 2/4
FICHE D'IDENTITE DU PROCESSUS DE REALISATION « PRODUCTION DU DOSSIER D'UN ESSAI CLINIQUE DE DISPOSITIFS MEDICAUX »		

1. Objet

La présente procédure a pour but de décrire la fiche d'identité du processus de réalisation « Production du dossier d'un essai clinique de DM » à la Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles du CHU de Bordeaux : définition des objectifs, représentation schématique du processus et identification du pilote et des indicateurs de performances du processus.

2. Domaine d'application

Cette procédure s'applique à la gestion par la PDMS de la clôture d'une recherche clinique promue par le CHU de Bordeaux ou par tout autre promoteur extérieur portant sur un dispositif médical dont le CHU de Bordeaux est l'un des centres investigateurs. Elle est suivie par les pharmaciens et les internes en pharmacie responsables de la gestion des essais cliniques à la PDMS.

3. Définition et abréviations

DIC : logiciel de gestion des Dispositifs pour Investigation Clinique

DM : Dispositif Médical

PDMS : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles

4. Documents de référence

- Norme ISO 9001:2008, *Systèmes de management de la qualité – Exigences*

5. Documents d'application

- Clôture d'un essai clinique de DM (PR-RCL-1009)
- Retour des DM en essai clinique (PR-RCL-1008)
- Edition du rapport des mouvements de stocks de l'essai clinique sur le logiciel DIC (IN-RCL-1014)
- Archivage des dossiers de recherche clinique portant sur un DM (IN-RCL-1015)
- Rapport des mouvements de stocks de l'essai clinique sur le logiciel DIC (EN-RCL-1021)
- Tableau Excel « Suivi de l'archivage des essais cliniques de DM » (EN-RCL-1022)

6. Fiche d'identité du processus

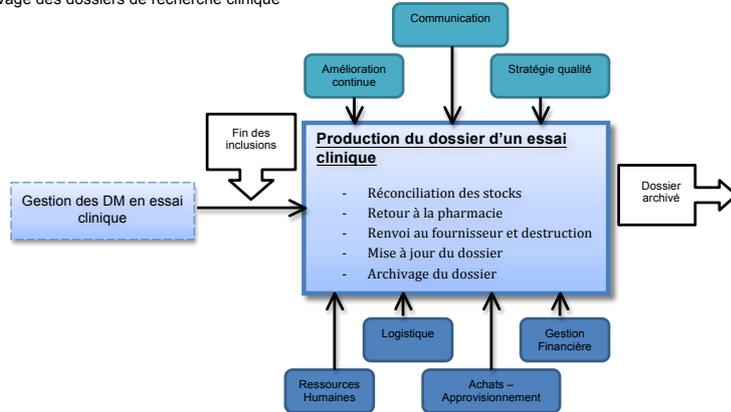
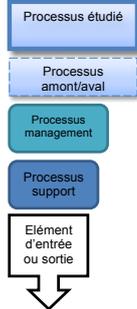
Type de processus : Processus de réalisation

Titre du processus : Production du dossier d'un essai clinique de DM

Objectif du processus : Gérer la clôture et l'archivage des dossiers de recherche clinique

Schéma du processus :

LEGENDE



Pilote du processus : Pharmacien responsable des essais cliniques

Indicateurs de performance du processus : Q5 → Taux d'essais cliniques actifs

Q6 → Taux de dossiers archivés contenant la lettre de clôture

7. Descriptif du processus

	Documents qualité	Commentaires
Sous processus « Réconciliation des stocks » Contrôler la comptabilité des DM faisant l'objet de la recherche	Clôture d'un essai clinique de DM (PR-RCL-1009) Edition des mouvements de stocks de l'essai clinique sur le logiciel DIC (IN-RCL-1014) Rapport des mouvements de stocks de l'essai clinique sur le logiciel DIC (EN-RCL-1021)	Remplir en plus la fiche de comptabilité du promoteur si elle est fournie par celui-ci
Sous processus « Retour à la Pharmacie » Gérer le retour à la Pharmacie des DM faisant l'objet de la recherche à la PDMS	Retour des DM en essai clinique (PR-RCL-1008)	Voir Fiche des modalités spécifiques de l'essai
Sous processus « Renvoi au fournisseur et destruction » Gérer le renvoi au fournisseur et la destruction des DM faisant l'objet de la recherche		
Sous processus « Mise à jour du dossier » Contrôler les versions des documents de l'étude	Clôture d'un essai clinique de DM (PR-RCL-1009)	Vérifier la version documents, la présence de doublons Vérifier la présence de la lettre de clôture
Sous processus « Archivage » Gérer l'archivage des dossiers de recherche clinique	Clôture d'un essai clinique de DM (PR-RCL-1009) Archivage des dossiers de recherche clinique portant sur un DM (IN-RCL-1014) Tableau Excel « Suivi de l'archivage des essais cliniques de DM » (EN-RCL-1022)	Remplir le tableau Excel de suivi de l'archivage

ANNEXE 8

 CHU Hôpitaux de Bordeaux	Entité d'application : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles	EN-RCL-2023
	Emetteur : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles	Ind : 01
DOCUMENT D'ENREGISTREMENT		Page : 1/2
SCHEMA DE MISE A DISPOSITION SPECIFIQUE DES DM DE L'ESSAI CLINIQUE		

NOM DE L'ETUDE :

Rédigée par :

Le :

N° enregistrement :

Mise à jour par :

Le :

IDENTIFICATION DE LA RECHERCHE

Promoteur :

Titre :

Objectif :

Schéma de l'étude :

LISTE DES INTERVENANTS

NOM / PRENOM	UF SERVICE	FONCTION

DISPOSITIFS DE L'ETUDE

DM étudié :

DM témoin :

Date d'application :

TABLEAU D'APPROBATION					
	POUR LE GROUPE D'ELABORATION	VALIDATION (fonction qualité)	AVIS EXPERT (facultatif)	APPROBATION (responsable d'activité)	
Nom :	XAVIER PAULMIER	LEIRE OLAZABAL		VINCENT PHILIP	
Fonction :	INTERNE EN PHARMACIE	RESPONSABLE QUALITE DRCI		PHARMACIEN RESPONSABLE PDMS	
Date :					
Signature :					

	Entité d'application : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles	EN-RCL-2023
	Emetteur : Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles	Ind : 01
DOCUMENT D'ENREGISTREMENT		Page : 2/2
SCHEMA DE MISE A DISPOSITION SPECIFIQUE DES DM DE L'ESSAI CLINIQUE		

GESTION DU CIRCUIT DES DISPOSITIFS MEDICAUX DE L'ETUDE (compléter les différentes étapes du circuit des DM de l'essai clinique)

Approvisionnement : - fourniture gratuite : oui non
- unique régulier automatique
- délai d'approvisionnement :

Réception : à la PDMS pour comptabilité et traçabilité (EN-RCL-1005 ou formulaire fourni par le protocole)

Ré-étiquetage des produits : oui non

Dispensation : Envoyé à(EN-RCL-903)

Retour traçabilité d'utilisation après la procédure (EN-RCL-1019 ou formulaire fourni par le protocole)

Renvoi au promoteur / fournisseur (non-conformité, clôture de l'étude)

Destruction

Autre

RESUME :

La réglementation du secteur des dispositifs médicaux est un domaine complexe et en constante évolution. Ces dernières années, le renforcement de la nécessité d'évaluer le rapport bénéfice-risque des dispositifs médicaux, que ce soit pour l'obtention du marquage CE ou pour la prise en charge par l'Assurance Maladie, a entraîné une augmentation sensible dans les CHU du nombre de recherches cliniques portant sur un dispositif médical. Le pharmacien hospitalier doit avoir une bonne connaissance de la réglementation et comprendre les spécificités de l'évaluation des dispositifs médicaux afin d'appliquer les bonnes pratiques cliniques s'y rapportant. La gestion de ces essais cliniques à la pharmacie doit permettre de faciliter leur réalisation et de maîtriser le circuit des dispositifs médicaux faisant l'objet de la recherche. Pour cela, nous avons mis en place à la pharmacie des dispositifs médicaux stériles du CHU de Bordeaux un système de management de la qualité pour assurer une gestion performante des dispositifs médicaux en investigation clinique. Une approche processus nous a permis de décomposer cette activité, de la formaliser et d'enclencher une démarche d'amélioration continue de la qualité. De nouvelles procédures ainsi que des indicateurs de suivi ont été élaborés. Parallèlement, nous avons conçu un logiciel de gestion des dispositifs médicaux en investigation clinique qui a pour but d'obtenir une traçabilité des étapes du circuit de ces dispositifs médicaux. Ce logiciel sera également une aide pour leur comptabilité, leur suivi au cours de l'essai clinique ainsi que pour la mesure de l'activité. Une collaboration étroite avec les investigateurs et les promoteurs des essais cliniques est nécessaire et attendu grâce à cette nouvelle organisation, afin que le service pharmaceutique rendu soit le plus satisfaisant possible.

DISCIPLINE :

Pharmacie Hospitalière

MOTS-CLES :

Dispositif médical, Essai clinique, Réglementation, Management de la qualité.

UFR des Sciences Pharmaceutiques – Collège Santé – Université de Bordeaux

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux Cedex