



HAL
open science

Analyse globale des risques de la prise en charge médicamenteuse dans les essais cliniques

Juliette Godard

► **To cite this version:**

Juliette Godard. Analyse globale des risques de la prise en charge médicamenteuse dans les essais cliniques . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01677111

HAL Id: dumas-01677111

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01677111v1>

Submitted on 8 Jan 2018

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.

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE –
PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 27 octobre 2017

Par Mme Juliette Godard
Née le 28 décembre 1991

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

**ANALYSE GLOBALE DES RISQUES DE LA PRISE EN CHARGE
MÉDICAMENTEUSE DANS LES ESSAIS CLINIQUES**

----oOo----

JURY :

Président : Pr Stéphane HONORE
Membres : Dr Anne DAGUENEL
Dr Jacques WEISSENBURGER
Dr Bénédicte DELUCA
Pr Christine FERNANDEZ

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT

M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET

Mme Nadine AZAS-KREDER

ZOOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

Mise à jour : 1/12/2015

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

Mise à jour : 1/12/2015

REMERCIEMENTS

A Anne DAGUENEL, pour votre foi en ce projet et le temps précieux que vous m'avez accordé ;

A Jacques WEISSENBURGER, pour votre bienveillance et votre dévouement hors norme en tant que directeur de mémoire ;

Aux membres de mon jury, qui me font l'honneur d'évaluer mon travail ;

Aux membres du groupe de travail, pour leur implication : Clémentine MAYALA-KANDA, Hélène HABERT, Salima ALLAF, Marie LEQUOY, Marie-Line GARCIA, Anne VEKHOFF, Elisabeth LAMBERT-GENESTE, Madeleine BEZAULT

Aux Pharma Lyon pour ces belles années étudiantes, éprouvantes et foisonnantes, et en particulier à : la Guille – binôme favori, ma rayonnante Tetex, Aline, ma brillante Dudu, Raphon - bombe à retardement ;

Aux (ex)-Romains, Marco, Cecilia, Fabio & Umberto ... je vous dois d'avoir rendu ma vie romaine si belle et éternelle. A Cecilia, qui a importé le soleil de Rome jusqu'à Paris et dont la présence nouvelle me réjouit tant ;

Aux Marseillais, et en particulier à Damien – ténor qui s'ignore et comédien notoire, pour tes conseils avisés et ta folie positive, à Héloïse – pleine de ressources, pour les continents explorés à tes côtés et nos nombreuses aventures ;

Aux Parisiens du quotidien, Quentin (le meilleur), Adrien, Chouf, Nathalie – joie immense de nos retrouvailles, Yassine – inespéré collègue de cette année compliquée ;

A la Team fragile, pour vos vanes, vos scuds plein d'amour et votre présence à tout moment ;

A ma douce Gwen, qui reste, malgré l'éloignement, l'icône de la Presqu'île et le témoin de nos années folles. De terrasses lyonnaises en bistrot parisiens, voilà dix ans que notre amitié précieuse est née ;

A Eléonore, mon phare outre-Atlantique, pour notre proximité toujours plus riche et constructive. Tu manques à la fête mais toi-même tu sais (tout) ;

A Guillaume, qui a su insuffler la joie et la musique en moi. Merci d'être à mes côtés ;

A mon père, militant de l'ombre et maître de la lumière ;

A mon frère, chic type dont j'admire l'exigence et la persévérance ;

A ma grand-mère, pour son intelligence et son regard et à mon grand-père, qui aurait aimé être là ;

A ma mère, soutien indéfectible et premier, à la fois source et référence. Tout est dans cette citation de Pasteur que tu aimes me rappeler : « *le hasard ne favorise que les esprits préparés* » ;

L'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	14
GLOSSAIRE	16
INTRODUCTION	19
CONTEXTE	20
I. LA RECHERCHE CLINIQUE	20
I.1. Réglementation de la recherche biomédicale	20
I.1.1. Nuremberg et l'émergence de la réglementation ¹	20
I.1.2. Déclarations d'Helsinki	20
I.1.3. Loi Huriet-Sérusclat	20
I.1.4. Loi de Santé Publique de 2004	20
I.1.5. Les Bonnes Pratiques Cliniques	22
I.1.6. Loi Jardé	22
I.1.7. Règlement européen relatif aux essais cliniques	23
I.2. Les différentes phases d'essais cliniques	24
I.2.1. Les essais de phase I : première administration à l'Homme	24
I.2.2. Les essais de phase II	24
I.2.3. Les essais de phase III	24
I.2.4. Les essais de phase IV, post AMM	25
I.3. Les acteurs de la recherche clinique	25
I.3.1. L'investigateur	25
I.3.2. Le promoteur	26
I.3.3. Le pharmacien responsable	28
II. La gestion des risques à l'hôpital	28
II.1. Contexte et enjeux	28
II.2. Réglementation en vigueur	29
II.3. Terminologie et concepts	30
II.3.1. Notion de risque	30
II.3.2. Scénario d'accident	31
II.4. Les différentes méthodes de gestion des risques	32
II.4.1. Méthodes a priori	33
II.4.2. Méthodes a posteriori et modes d'organisation	34
II.4.2.1. Méthodes	34
II.4.2.2. Organisation des analyses	35
III. La gestion des risques dans les essais cliniques	35
III.1. Outils et recommandations	35
III.2. Gestion des dysfonctionnements	36
III.3. Une organisation à consolider	37
MATERIEL & METHODES	38
I. Matériel	38
I.1. Groupe de travail	38

I.2. L'activité « essais cliniques » à l'hôpital Saint-Antoine.....	38
I.2.1. La PUI.....	39
I.2.2. Les unités de soins.....	40
I.3. Le processus général « essais cliniques »	40
II. Méthode.....	42
II.1. Analyse fonctionnelle	42
II.2. AGR « système »	43
II.2.1. Elaboration de la cartographie des dangers.....	43
II.2.2. Elaboration de la cartographie des situations dangereuses.....	44
II.3. AGR « scénarios »	45
II.3.1. Définition des paramètres d'évaluation.....	45
II.3.1.1. Echelle de gravité	45
II.3.1.2. Echelle de vraisemblance	46
II.3.2. Définition des éléments de décision	46
II.3.2.1. Echelle de criticité	46
II.3.2.2. Matrice d'acceptabilité des risques	47
II.3.2.3. Echelle d'efforts	47
II.3.3. Cartographie des scénarios	47
 RESULTATS	 49
I. AGR fonctionnelle	49
I.1. Expression du besoin	49
I.2. Définition du système	49
II. AGR système	52
II.1. Cartographie des dangers.....	52
II.2. Cartographie des situations dangereuses.....	54
III. AGR scénarios	54
III.1. Définition des paramètres d'évaluation	54
III.1.1. Echelle de gravité	54
III.1.2. Echelle de vraisemblance	55
III.1.3. Echelle de criticité	55
III.1.4. Référentiel d'acceptabilité du risque	56
III.1.5. Echelle d'effort	56
III.2. Cartographie des scénarios.....	57
III.2.1. Elaboration des scénarios.....	57
III.2.2. Analyse des scénarios.....	58
III.2.3. Analyse des criticités globales	59
III.2.4. Analyse des criticités par danger générique.....	60
III.2.5. Analyse des criticités par fonction.....	61
IV. Plan de réduction des risques	63
IV.1. PUI	65
IV.2. Unités de soins	66

DISCUSSION	68
I. Analyse des résultats	68
II. Limites de la méthode	69
III. Perspectives.....	70
CONCLUSION	71
BIBLIOGRAPHIE	72
ANNEXES	77

LISTE DES ABREVIATIONS

AFNOR : Association Française de Normalisation

AGR : Analyse Globale des Risques

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAP : Agence Nationale d'Aide à la Performance

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

APHP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ARS : Autorisation Régionale de Santé

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CLL : Certificat de Libération de Lot

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRF: Case Report Form

CRO: Clinical Research Organization

CSP : Code de la Santé Publique

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DM : Dispositif Médical

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

EC : Essai Clinique

ECP : Ecole Centrale Paris

ES : Etablissements de Santé

ETP : Equivalent Temps Plein

EvI : Evènement Indésirable

EvIG : Evènement Indésirable Grave

GH : Groupe Hospitalier

GHEP : Groupe Hospitalier Est Parisien

HAS : Haute Autorité de Santé

HDJ : Hospitalisation De Jour

ICH : International Conference on Harmonization

IDE : Infirmière Diplômée d'Etat

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

IRC : Infirmière de Recherche Clinique

IVRS / IWRS : Interactive Voice / Web Response System

ME : Médicament Expérimental

MRR : Mesures de Réduction des Risques

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RBM : Recherche Bio Médicale

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SIGAPS : Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques

SMQ : Système de Management de la Qualité

TEC : Technicien d'Essais Cliniques

UE : Union Européenne

UPAC : Unité de Préparation des Anti Cancéreux

URC : Unité de Recherche Clinique

VS : Volontaire Sain

GLOSSAIRE

Attaché de Recherche Clinique (ARC) :

Personne mandatée par le promoteur chargée d'assurer pour ce dernier le suivi de la recherche biomédicale et le contrôle de sa qualité.

Effet indésirable (EI) :

Conformément au 3° de l'article R. 1123-39 du code de la santé publique, toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

Effet indésirable inattendu :

Conformément au 7° de l'article R. 1123-39 du code de la santé publique, tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant notamment dans le résumé des caractéristiques du produit lorsque le médicament expérimental est autorisé, et dans la brochure pour l'investigateur lorsqu'il n'est pas autorisé.

Erreur médicamenteuse (EM) :

D'après la SFPC, l'erreur médicamenteuse est une situation non conforme aux pratiques, non intentionnelle et évitable, susceptible de provoquer un dommage ou un événement indésirable médicamenteux chez le patient.

Essai clinique (EC) :

Conformément au premier alinéa de l'article R. 1121-1 du code de la santé publique, une recherche biomédicale portant sur un médicament est entendue comme tout essai clinique (réalisé sur l'être humain) d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

Évènement indésirable (EvI) :

Conformément au 1° de l'article R. 1123-39 du code de la santé publique, 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 cette recherche.

Évènement Indésirable Grave (EvIG) :

Conformément au 6° de l'article R. 1123-39 du code de la santé publique, tout événement ou effet indésirable qui 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 important ou durable, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, quelle que soit la dose administrée.

Gestion des risques :

D'après l'article R6111-1 du code de la santé publique, modifié par le Décret n°2010-1408 du 12 novembre 2010, la gestion des risques associés aux soins vise à prévenir l'apparition d'événements indésirables associés aux soins et, en cas de survenance d'un tel événement, à l'identifier, à en analyser les causes, à en atténuer ou à en supprimer les effets dommageables pour le patient et à mettre en œuvre les mesures permettant d'éviter qu'il se reproduise.

Investigateur :

Conformément à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu. L'article L. 1121-3 du code de la santé publique décrit notamment les conditions de direction et de surveillance de la recherche.

Système de Management de la Qualité (SMQ) :

Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre pour s'assurer que la recherche est réalisée et que les données sont générées, recueillies par écrit, documentées, enregistrées et rapportées conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Médicament expérimental (ME) :

Conformément à l'article L. 5121-1-1 du code de la santé publique, est considéré comme médicament expérimental tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée.

Promoteur :

Conformément à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu. Le promoteur ou son représentant légal est établi dans la Communauté européenne.

Protocole :

Conformément à l'article R. 1123-20 du code de la santé publique, document daté, approuvé par le promoteur et par l'investigateur, intégrant, le cas échéant, les modifications successives et décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation de la recherche. Le terme protocole s'applique au protocole initial et aux amendements apportés à celui-ci. Le contenu et les modalités de présentation du protocole sont précisés par l'arrêté du 24 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain.

Pharmacie à usage intérieur (PUI) :

Les établissements de santé peuvent disposer d'une pharmacie à usage intérieur (PUI), dont l'usage est en principe réservé aux patients de l'établissement. Cette PUI assure la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produit ou objets mentionnés à l'article L4211-1 du CSP ainsi que des dispositifs médicaux stériles et le cas échéant des médicaments expérimentaux tels que définis à l'article L.5121-1-1 et d'en assurer la qualité (article L5126-5 du CSP).

Risque :

« Le risque est la probabilité qu'un effet spécifique se produise dans une période donnée ou dans des circonstances déterminées. En conséquence, un risque se caractérise par deux composantes : la probabilité d'occurrence d'un événement donné et la gravité des effets ou des conséquences de l'évènement supposé à pouvoir se produire » (Directive Seveso 2, 1996).

INTRODUCTION

Grâce aux progrès scientifiques du XXème siècle, la recherche clinique a connu un essor important, permettant la commercialisation de nombreux médicaments. Ce développement s'est accompagné d'une évolution de la réglementation. En effet, la recherche clinique, du fait de sa vocation expérimentale, n'est pas sans danger. En outre, la prise en charge médicamenteuse dans les essais cliniques est un processus complexe qui implique de nombreux acteurs. Les Bonnes Pratiques Cliniques, instituées par décision du 24 novembre 2006, constituent le socle de l'organisation de la recherche clinique.

Malgré un cadre légal très strict, des drames surviennent encore de nos jours. Ces accidents, certes exceptionnels, font souvent l'objet d'une médiatisation importante qui engendre un climat de défiance vis-à-vis du système de soins. Au-delà des conséquences parfois majeures sur la santé des patients, la survenue d'accidents pénalise les hôpitaux et les professionnels de santé. En 2014, l'Agence Régionale de Santé d'Ile-de-France a été informée d'un dysfonctionnement ayant conduit un patient inclus dans un essai clinique en réanimation. Cet évènement met en évidence la fragilité des mesures de réduction de risques et la nécessité de repenser l'organisation. C'est dans ce contexte que l'Unité de Recherche Clinique Est de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris a initié ce projet de sécurisation de la prise en charge médicamenteuse dans les essais cliniques à l'hôpital Saint-Antoine.

L'objectif de cette étude est d'appliquer une méthode de gestion des risques *a priori*, l'Analyse Globale des Risques, à la prise en charge médicamenteuse dans les essais cliniques. Cette méthode permettra de mettre en évidence les vulnérabilités de l'activité essais cliniques afin d'aboutir à des propositions consensuelles d'amélioration de l'organisation.

CONTEXTE

I. LA RECHERCHE CLINIQUE

I.1. Réglementation de la recherche biomédicale

I.1.1. Nuremberg et l'émergence de la réglementation¹

Durant l'Histoire et jusqu'au siècle dernier, les « progrès de la médecine » ont parfois conduit à des expérimentations barbares, contraires à l'éthique. Au lendemain de la seconde guerre mondiale, la révélation des expérimentations conduites sur les personnes déportées a provoqué une prise de conscience de l'opinion publique. Lors du jugement des médecins de Nuremberg en 1947, une liste de dix critères indiquant les conditions que doivent satisfaire les expérimentations sur l'Homme fut publiée. Ce « code de Nuremberg » est un texte fondateur dans la réglementation de la recherche clinique². Il affirme l'importance du consentement du volontaire ou du patient qui se prête à une recherche biomédicale. En outre, ce code introduit les notions de « bénéfice » et de « risque acceptable ».

I.1.2. Déclarations d'Helsinki

Malgré la présence de règles inscrites dans la déontologie médicale, une volonté d'uniformisation de la réglementation entre les pays a conduit aux déclarations d'Helsinki en 1964³. Cette déclaration constitue le fondement des principes éthiques qui encadrent les recherches biomédicales pratiquées sur l'Homme. La déclaration d'Helsinki fournit des recommandations aux acteurs de la recherche clinique, mais ne constitue pas un texte de loi.

I.1.3. Loi Huriet-Sérusclat

La loi Huriet ou loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, promulguée le 20 décembre 1988, est le premier texte de loi qui régit la recherche clinique en France⁴. Cette loi stipule notamment que l'inclusion d'un patient ou d'un volontaire sain dans le cadre d'une recherche biomédicale nécessite le recueil de son consentement exprès, éclairé et écrit. En outre, la loi Huriet institue les Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) dont le rôle est d'évaluer les conditions de la recherche sur le plan éthique.

I.1.4. Loi de Santé Publique de 2004

La loi de santé publique du 9 août 2004, issue de la transposition de la directive européenne 2001/20/CE, remplace la loi Huriet dans le droit français⁵. Les recherches biomédicales sont désormais distinguées en deux groupes :

- Les recherches interventionnelles, définies comme « toute recherche impliquant tout acte de diagnostic ou de surveillance réalisé sur la personne et non justifié par la prise en charge médicale habituelle »
- Les recherches observationnelles, définies comme « les études pour lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic et de surveillance »

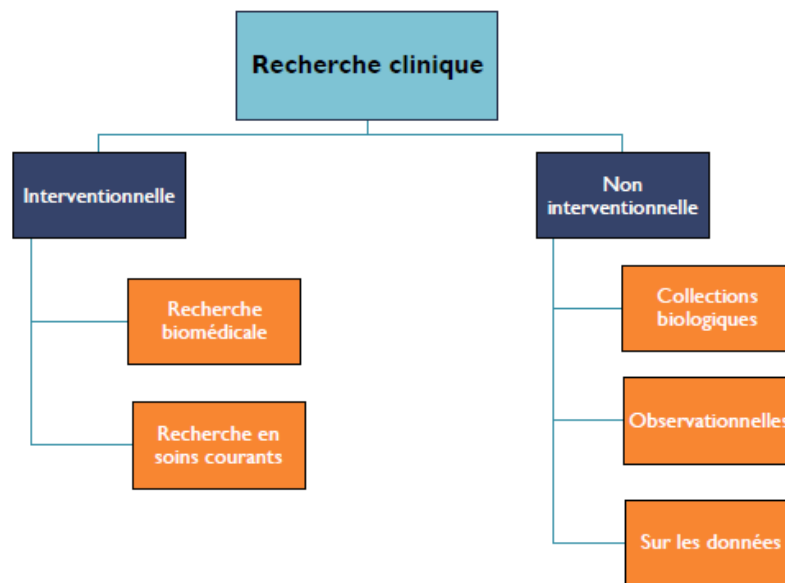


Figure 1 : Classification des différentes catégories de recherche clinique suite à l'application de la loi de santé publique en 2004

La loi de santé publique précise les conditions de réalisation des recherches interventionnelles. En effet, toute recherche, avant d'être initiée, doit désormais faire l'objet d'un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) et de l'autorité compétente : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

Le CPP est composé de deux collèges qui réunissent à la fois des professionnels de santé et des personnes qualifiées en raison de leurs compétences à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques, ainsi que de représentants des associations agréées de malades ou d'usagers du système de santé. Les membres du CPP évaluent les aspects éthiques des recherches cliniques, en l'absence de conflits d'intérêt.

Par ailleurs, la loi de santé publique introduit le terme de balance « bénéfice/risque » pour justifier les recherches interventionnelles. Elle précise les règles de consentement en situation d'urgence et pour les populations particulières ou hors d'état d'exprimer leur consentement. Enfin, depuis la loi de santé publique, les volontaires inclus dans un essai peuvent être indemnisés en fonction des contraintes subies lors de la recherche.

I.1.5. Les Bonnes Pratiques Cliniques

Les Bonnes Pratiques Cliniques⁶, fixées par décision du 24 novembre 2006, regroupent « l'ensemble des dispositions à mettre en place pour la planification, la mise en œuvre et le rapport d'un essai clinique portant sur le médicament afin de garantir que les données sont crédibles, que les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que la confidentialité des informations qui les concernent sont protégés ». En effet, la crédibilité et la robustesse d'un essai clinique reposent essentiellement sur la qualité de sa réalisation. Cette « décision BPC », extraite du Code de la Santé Publique, est devenue un texte opposable utilisé par l'ensemble des pays intégrant l'ICH (International Conference of Harmonization), c'est-à-dire l'Union Européenne, le Japon et les Etats-Unis.

I.1.6. Loi Jardé

La loi Jardé⁷, promulguée le 5 mars 2012 et entrée en application le 18 novembre 2016, apporte de nombreuses précisions sur les conditions de réalisation de la recherche clinique. En outre, la loi Jardé introduit une nouvelle terminologie. En effet, les recherches biomédicales sont désormais renommées Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH). On distingue trois catégories de RIPH :

- Type 1 : Recherches interventionnelles impliquant des interventions non justifiées par la prise en charge médicale habituelle. Cette catégorie de recherche intègre les essais cliniques (EC) ainsi que les recherches ne portant pas sur les médicaments (autres produits de santé et hors produits de santé).
- Type 2 : Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales (liste des interventions concernées fixée par l'arrêté du 2 décembre 2016⁸). Elles sont considérées comme présentant des risques et contraintes minimales au regard de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche, ainsi que de la fréquence et de la durée de ces interventions.
- Type 3 : Recherches non interventionnelles. Elles concernent les actes pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans contraintes ni risques pour le patient. Il s'agit essentiellement d'études épidémiologiques, de recueil de données etc.

Les différents types de RIPH et leurs particularités sont récapitulées dans le tableau suivant :

RIPH interventionnelles	RIPH interventionnelles à risques et contraintes minimales	RIPH non interventionnelles
Avis favorable du CPP	Avis favorable du CPP	Avis favorable du CPP
Autorisation de l'ANSM	Transmission à l'ANSM de l'avis favorable du CPP et résumé de la recherche pour information	Transmission à l'ANSM de l'avis favorable du CPP et résumé de la recherche pour information
Assurance nécessaire	Assurance nécessaire	Pas d'assurance nécessaire
Consentement éclairé, écrit	Consentement éclairé, exprès	Non opposition du participant
Affiliation du participant à la sécurité sociale nécessaire, dérogation possible par le CPP	Affiliation du participant à la sécurité sociale nécessaire, dérogation possible par le CPP	Affiliation du participant à la sécurité sociale non nécessaire

Tableau 1 : Les différentes catégories de RIPH et leurs particularités

La loi Jardé a fixé de nouvelles règles en matière de pharmacovigilance des essais cliniques. En effet, elle introduit les termes de « fait nouveau » et de « mesures urgentes de sécurité ». Le fait nouveau est défini comme « toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires ».

Pour les essais portant sur la 1^{ère} administration à l'Homme (ou utilisation d'un produit de santé chez des volontaires sains), tout effet indésirable grave est considéré comme un « fait nouveau ». Le cas échéant, le promoteur doit obligatoirement suspendre l'administration ou l'utilisation du médicament et doit mettre en place des mesures urgentes de sécurité appropriées après avoir informé sans délai l'autorité compétente et le CPP.

I.1.7. Règlement européen relatif aux essais cliniques

Le Parlement Européen a promulgué en mai 2014 un nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques sur médicaments, destiné à remplacer la directive 2001/20/CE. Ce nouveau règlement, qui devrait être mis en application en 2018, a pour objectif d'harmoniser l'autorisation et l'évaluation des essais cliniques dans les différents pays membres de l'UE. Toute demande d'autorisation d'essais cliniques sera soumise aux différentes autorités compétentes européennes par l'intermédiaire d'un portail unique et l'autorisation ou le refus sera donné au promoteur après concertation des différents états membres, par l'intermédiaire d'un état dit « rapporteur ».

I.2. Les différentes phases d'essais cliniques

Le processus de développement d'un médicament est long et rigoureux. Après les premières étapes de développement galénique, le futur médicament est étudié chez l'animal : ce sont les études précliniques. Puis viennent les essais cliniques, pratiqués sur l'Homme, qui ont pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un médicament avant son autorisation de mise sur le marché (AMM).

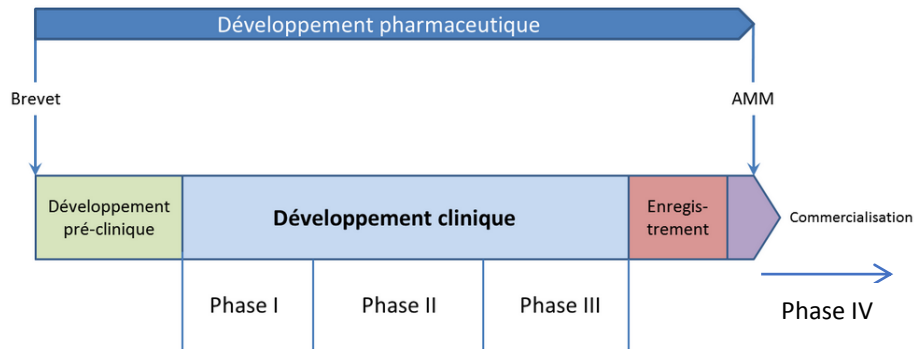


Figure 2 : Les différentes étapes du développement d'un médicament

On distingue quatre phases d'essais cliniques⁹ :

I.2.1. Les essais de phase I : première administration à l'Homme

Ces essais visent à obtenir des données sur la tolérance du médicament. En effet, c'est lors des essais de phase I que sera déterminée la dose maximale tolérée, au-delà de laquelle les premiers effets indésirables apparaissent. Étant donné le peu de données cliniques à ce stade du développement, les essais de phase I sont considérés comme particulièrement « à risque » et font l'objet d'un contrôle strict. Les essais de phase I sont en général réalisés sur un faible nombre de volontaires sains, lorsque la toxicité du médicament est limitée. En revanche, pour des raisons éthiques, les essais de phase I en cancérologie sont toujours réalisés chez des patients, le plus souvent en échec thérapeutique.

I.2.2. Les essais de phase II

Les essais de phase II ont pour objectif d'évaluer l'efficacité pharmacologique, c'est-à-dire de déterminer la posologie efficace et le mode d'administration le plus favorable. Les essais de phase II définissent les conditions de réalisation des essais de phase III. De manière générale, ces essais sont conduits chez des petits groupes de patients.

I.2.3. Les essais de phase III

Ce sont souvent des essais « pilotes », réalisés sur de grandes cohortes de patients. Leur objectif est d'apprécier l'efficacité thérapeutique du médicament expérimental. Il est étudié de manière comparative avec un traitement de référence (le cas échéant) ou un placebo. Le *gold standard* des

essais de phase III, c'est-à-dire celui apportant le plus haut niveau de preuve, est l'essai randomisé, comparatif, en double aveugle¹⁰.

I.2.4. Les essais de phase IV, post AMM

Mis en place après l'AMM, ces essais ont pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme par le biais d'études longues portant sur un grand nombre de patients. Ces études constituent un pilier de la pharmacovigilance post-AMM. Cette catégorie d'essais représente un risque moindre, le médicament expérimental ayant déjà été approuvé par les autorités.

I.3. Les acteurs de la recherche clinique

Tous les acteurs de la recherche clinique ne sont pas présentés dans ce mémoire. Nous nous intéresserons seulement aux professionnels de santé directement impliqués dans la prise en charge médicamenteuse, ainsi qu'au promoteur de l'essai. En effet, de nombreuses institutions et agences supervisent le bon déroulement des essais cliniques en France. L'articulation de cette organisation est résumée dans le schéma ci-dessous :

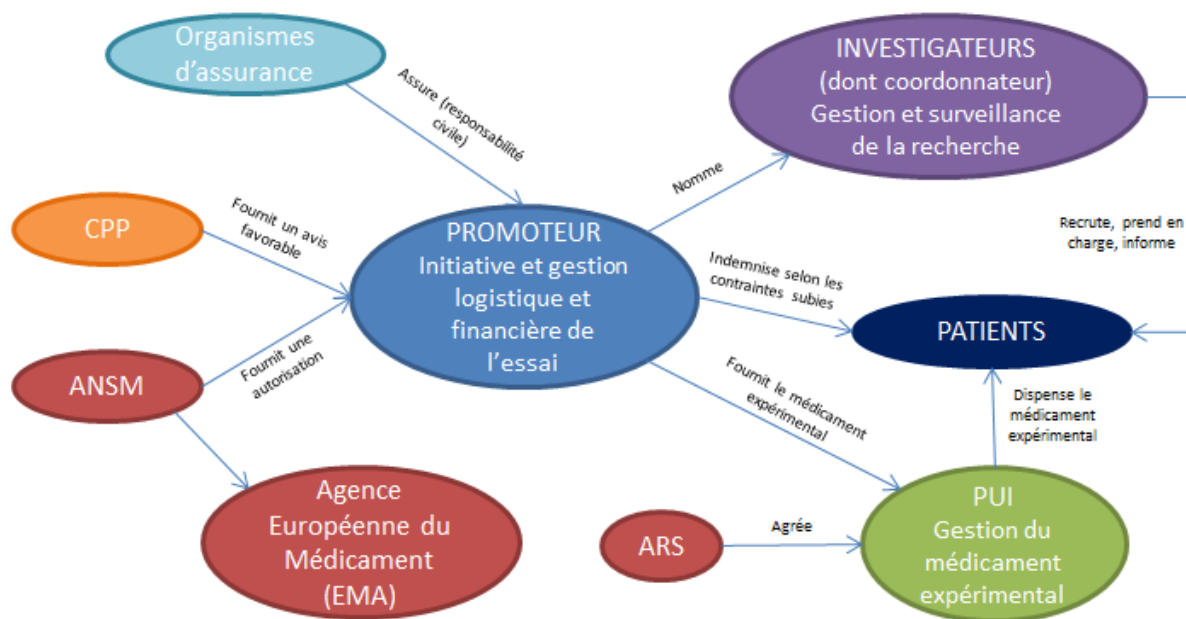


Figure 3 : Organigramme de la recherche clinique en France

I.3.1. L'investigateur

L'investigateur est la personne physique qui dirige la recherche au sein d'un établissement de santé habilité par l'ARS dit « centre investigateur ». Il s'agit d'un médecin justifiant d'une expérience dans le domaine concerné. L'investigateur peut déléguer certaines activités de la recherche à d'autres

investigateurs de son équipe : il devient alors **investigateur principal (PI)**. En cas d'étude multicentrique, le promoteur désigne un investigateur coordonnateur pour piloter la recherche sur l'ensemble des centres.

L'investigateur fait fréquemment appel à des **Techniciens d'Etudes Cliniques (TEC)**, désignés dans les BPC comme « *toute personne désignée par écrit par l'investigateur dans un lieu de recherches pour exercer, sous sa surveillance, des fonctions dans le cadre de la recherche ou prendre des décisions importantes concernant cette recherche. Cette personne peut être un médecin ou non* ». Les TEC effectuent des missions variées, sous la responsabilité de l'investigateur : recueil et saisie des données, gestion des échantillons biologiques, information au patient etc.

Parfois, le centre investigateur dispose d'**Infirmières de Recherche Clinique (IRC)** dont les missions sont les mêmes que celles du TEC, avec toutefois des compétences supplémentaires pour la réalisation des gestes techniques (prélèvements biologiques, examens etc.). En l'absence d'IRC, ce sont les Infirmier(e)s Diplômées d'Etat (IDE) qui sont chargé(e)s d'administrer le médicament et d'assurer les actes techniques de suivi après administration (bilan biologique, évaluation de la douleur etc.), sous la responsabilité et en présence de l'investigateur.

I.3.2. Le promoteur

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

D'après les BPC, « le promoteur veille à ce que la fabrication, la préparation, l'importation, l'approvisionnement, la distribution, la gestion, la détention et la dispensation des médicaments expérimentaux soient effectués dans le respect des exigences législatives et réglementaires ». Le promoteur est responsable de l'adéquation de la présentation des médicaments expérimentaux à l'usage prévu par le protocole de l'étude. Cela comprend la préparation, l'étiquetage et la mise en aveugle du médicament expérimental, le cas échéant.

Afin de veiller au bon déroulement d'une étude, le promoteur engage des **Attachés de Recherche Clinique (ARC)**. Ils ont pour mission d'assurer la qualité des données recueillies et de veiller au respect du protocole de l'étude et des BPC, à travers des visites de monitoring auprès des centres investigateurs. Au cours de ces visites, lorsqu'un essai implique un médicament expérimental, l'ARC doit s'assurer que :

- la durée et les conditions de stockage sont respectées ;
- l'approvisionnement est suffisant pendant toute la durée de la recherche ;
- les traitements expérimentaux sont dispensés uniquement aux personnes se prêtant à la recherche et aux doses spécifiées dans le protocole ;

- les instructions nécessaires concernant l'utilisation, la manipulation, la conservation et le retour des traitements expérimentaux ont été données aux personnes qui se prêtent à la recherche ;
- la réception, l'administration et le retour des traitements expérimentaux dans les lieux de recherches sont contrôlés et documentés de manière adéquate ;
- la destruction des médicaments non utilisés est effectuée conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et après accord du promoteur.

Il existe deux catégories de promoteurs¹¹ :

➤ Promoteur industriel :

Les promoteurs industriels sont le plus souvent des laboratoires pharmaceutiques. Ces structures privées à but lucratif assurent le financement des recherches cliniques qu'ils entreprennent dans le cadre du développement des molécules dont ils possèdent le brevet d'exploitation. Ces promoteurs font fréquemment appel à des Contract Research Organizations (CRO), qui ont en charge la gestion logistique de l'essai. En effet, le promoteur n'a pas toujours les moyens humains et matériels pour organiser la mise en place et le suivi d'une étude : la délégation à une CRO permet de pallier à ces contraintes. Les essais cliniques à promotion industrielle sont en général motivés par la possible obtention d'une AMM ou son extension.

➤ Promoteur institutionnel :

Les promoteurs institutionnels, ou académiques, sont essentiellement des établissements de santé tels que les Centre Hospitalo-Universitaire ou des organismes publics de recherche (CNRS, INSERM etc). Les essais à promotion académique sont en général motivés par un progrès des connaissances scientifiques et la perspective d'une publication dans une revue. En effet, ces publications accroissent la notoriété des praticiens et des établissements par le biais des points SIGAPS.

L'APHP est considéré comme le principal promoteur académique en France et en Europe, puisqu'elle gère un portefeuille d'environ 500 essais par an et est à l'origine de plus de 8000 publications par an dans des revues à comité de lecture¹². Ces publications accroissent la notoriété des praticiens et des établissements par le biais des points SIGAPS. Les essais promus par l'APHP sont pilotés par la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI), qui délègue certaines activités à des Unités de Recherche Clinique (URC). L'APHP joue donc à la fois le rôle d'investigateur et de promoteur.

I.3.3. Le pharmacien responsable

Le pharmacien répond au statut de « collaborateur de l'investigateur » selon les BPC. Conformément aux BPC, le pharmacien responsable des essais cliniques a en charge les missions de gestion du médicament et du dispositif médical (DM) expérimental, ce qui comprend :

- L'approvisionnement
- Le stockage dans des conditions de conservation conformes au protocole de l'essai
- La dispensation des traitements expérimentaux au patient
- Le suivi des retours de traitements et leur destruction

Le pharmacien doit effectuer la traçabilité des réceptions, dispensations et retours. Tout écart constaté entre les quantités reçues, dispensées, utilisées, retournées et détruites doit être documenté. Ce système permet au pharmacien de concourir à l'évaluation de l'observance du patient.

La PUI peut également être amenée à fabriquer des lots et à reconstituer des traitements expérimentaux tels que les anticancéreux⁶. Lors des essais en double aveugle (ni le médecin ni le patient ne connaît la nature du traitement pris), il peut arriver que le pharmacien soit « en ouvert », c'est-à-dire qu'il ait connaissance du traitement. C'est notamment le cas pour certaines préparations magistrales : seule la pharmacie a connaissance du traitement préparé, elle doit donc s'assurer que la mise en insu est effective.

Afin de l'assister dans ces missions, le pharmacien peut déléguer certaines activités aux internes en pharmacie et préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH).

II. La gestion des risques à l'hôpital

II.1. Contexte et enjeux

Après les actes invasifs et les infections nosocomiales, les médicaments constituent la 3^{ème} cause d'évènements indésirables graves (EvIG). En France, les études ENEIS (Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables associés aux Soins) de 2004 et 2009 ont montré que 275 000 à 395 000 EvIG surviennent par an à l'hôpital, dont un tiers sont considérés comme évitables. Parmi ces EvIG, 32.9% sont liés au médicament et 51.2% d'entre eux sont évitables¹³. En outre, le guichet des erreurs médicamenteuses de l'ANSM révèle qu'un EvIG sur deux serait lié à une erreur médicamenteuse¹⁴.

Les enjeux de la gestion des risques sont nombreux. En effet, la survenue d'évènement indésirable grave et d'erreurs médicamenteuses sont source de dommages pour le patient mais aussi pour l'établissement de santé, par leurs répercussions médiatiques, financières et juridiques parfois importantes. Les chiffres alarmants des études ENEIS et les accidents successifs liés à des erreurs

médicamenteuses ont conduit les gouvernements à promouvoir une culture du risque dans les établissements de santé à travers un encadrement législatif strict.

II.2. Réglementation en vigueur

Depuis la loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) de 2009, chaque établissement de santé a pour mission de mettre en place des démarches de gestion des risques associés aux soins, sous la responsabilité d'un coordonnateur des risques. Cette loi, mise en application par le décret du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les EvI liés aux soins, entérine le concept de culture de sécurité des établissements de santé¹⁵.

Par ailleurs, l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé¹⁶ suit les objectifs de la loi HPST en se focalisant sur le circuit du médicament. La sécurisation de circuit du médicament repose sur la règle des 5B : « le bon médicament administré à la bonne dose, au bon moment, par la bonne voie d'administration, au bon patient ». Cette règle est la pierre angulaire de la politique du médicament des établissements de santé.

Malgré un durcissement de la législation, les textes réglementaires fixent des objectifs mais ne constituent pas des guides méthodologiques à destination des établissements de santé. Les agences compétentes (HAS, ANAP, ANSM etc.) ont mis à la disposition des établissements de santé des guides et des outils pour les accompagner dans leur démarche de gestion des risques.

- La **DGOS** (Direction Générale de l'Offre de Soins) a diffusé un guide « *qualité de la prise en charge médicamenteuse – outils pour les établissements de santé* »¹⁷ qui présente les différents outils et ressources bibliographiques permettant de sécuriser chaque étape de la prise en charge médicamenteuse (prescription, préparation, administration etc.)

- Suite à une saisine de la DGOS, la **HAS** a placé la gestion des risques parmi les critères prioritaires de la certification v2010 des établissements de santé. Au sein d'un guide de « *gestion des risques associés aux soins en établissements de santé* », la HAS a recensé des outils pratiques déjà testés sur le terrain : analyse d'évènements indésirables, revue de morbi-mortalité, audits, check-list, etc¹⁸. Dans ce guide, on retrouve notamment :
 - la gestion des évènements indésirables
 - le management de la prise en charge médicamenteuse du patient
 - la prise en charge médicamenteuse du patient
 - l'analyse des risques *a priori*

Les trois premiers critères font partie des Pratiques Exigibles Prioritaires (PEP) fixées par la HAS. Par ailleurs, la HAS est à l'origine d'un guide « outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments »¹⁹ et qui contribue à la mise en œuvre de l'arrêté du 6 avril 2011.

- **L'ANSM**, en collaboration avec la DGOS, a élaboré une liste des 12 « *never events* » ou évènements qui ne devraient jamais arriver. Ces « *never events* » sont à l'origine d'accidents graves, potentiellement létaux et évitables (exemple : erreur d'administration de potassium injectable). Cette liste a permis de prioriser les actions à mener au sein des établissements de santé et de sensibiliser les professionnels de santé. Par ailleurs, l'ANSM dispose depuis 2005 d'un guichet des erreurs médicamenteuses qui centralise toutes les déclarations d'erreurs médicamenteuses, ayant conduit à un évènement indésirable ou non.

- **L'ANAP** (Agence Nationale d'Appui à la Performance des Etablissements de Santé) a élaboré l'outil « Inter Diag médicaments », un outil d'auto-évaluation des risques par l'unité de soins qui est à l'origine du questionnaire ARCHIMED²⁰.

- **L'ANAES** (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) a publié un guide « *méthodes et outils des démarches qualité pour les établissements de santé* »²¹ qui répertorie les différentes méthodes de gestion des risques à disposition des hôpitaux.

II.3. Terminologie et concepts

II.3.1. Notion de risque

La notion de risque est généralement associée à la gravité et à la probabilité d'occurrence d'un évènement redouté. Il peut être défini comme « la probabilité qu'un effet spécifique se produise dans une période donnée ou dans des circonstances déterminées » (Directive Seveso 2, 1996).

Le risque étant inhérent à l'activité humaine, il ne peut être supprimé. Toutefois, il peut être appréhendé, quantifié et géré. La gestion des risques s'applique à réduire certains risques ou à en prévenir d'autres. Ainsi, elle s'intègre dans toute bonne démarche de gestion de projet, quel que soit le domaine concerné. Les grands principes de la gestion des risques peuvent être exprimés ainsi²² :

- la sécurité des personnes doit primer avant toute chose
- mieux vaut prévenir que guérir
- la sécurité d'une organisation est la résultante des efforts de chacun
- l'erreur est humaine
- l'effort de sécurité doit être adapté aux objectifs
- les résultats de l'effort de sécurité doivent se mesurer

Dans le secteur médical, le risque doit être appréhendé dans toute décision, comme l'enseignait déjà Hippocrate avec le « *primum non nocere* ». Aujourd'hui, l'expression a évolué vers la notion de ratio bénéfice/risque : le risque est toléré si le bénéfice pour le patient est suffisant. Lors de l'évaluation d'un médicament, un ratio bénéfice/risque favorable conduit à sa commercialisation, tandis qu'un ratio bénéfice/risque empêche l'obtention de son AMM. La réévaluation du ratio bénéfice/risque d'un médicament est régulièrement effectuée en fonction des données de pharmacovigilance. Le principe de gestion des risques en continu est fondamental.

II.3.2. Scénario d'accident

Il est difficile d'appréhender la notion de risque sans évoquer l'accident, qui en est la conséquence. Le schéma suivant illustre le concept de scénario d'accident :

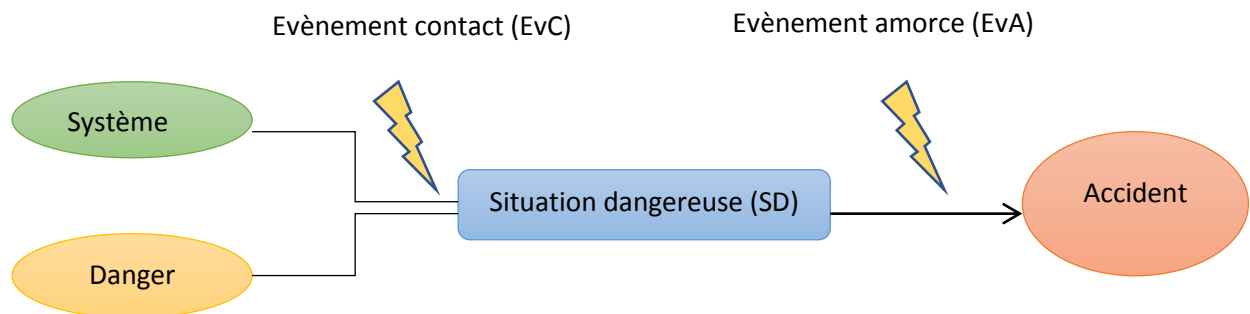
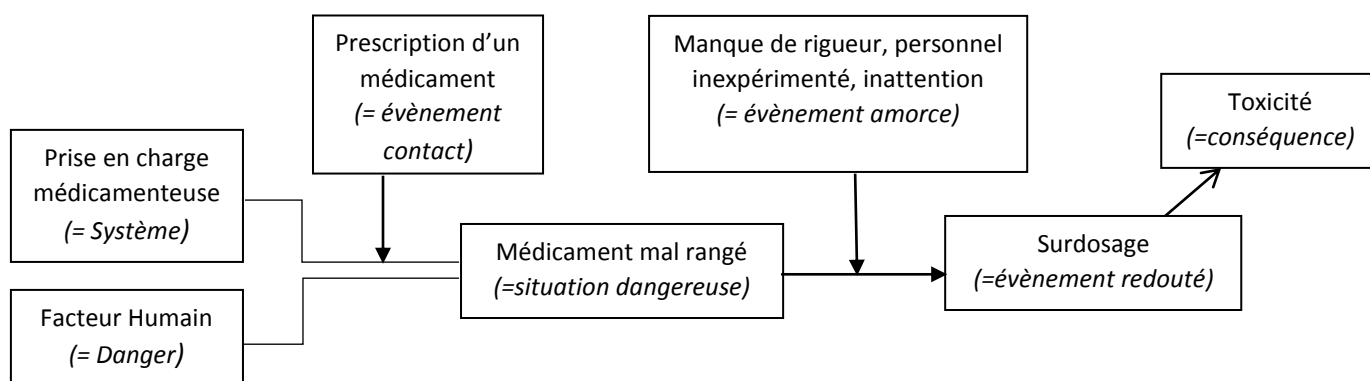


Figure 4 : Arborescence d'un scénario d'accident

Explication des termes employés :

- *Système* : Le système, ou encore processus, constitue le périmètre de l'analyse des risques d'une activité. Il peut être décrit comme un ensemble de fonctions, ou de phases chronologiques organisé en architecture fonctionnelle.
- Le *danger* est défini comme un potentiel de dommages ou de préjudice portant atteinte aux personnes, aux biens ou à l'environnement. Il est inhérent à l'environnement et donc indépendant du système.
- Une *situation dangereuse* s'observe quand un *événement contact (EvC)* met en relation le système avec le danger.
- La présence d'un ou plusieurs *événement(s) amorce (EvA)* transforme alors cette situation dangereuse en accident, encore appelé *événement redouté*²³.

Cet exemple, lié à l'administration des médicaments à l'hôpital, illustre ce propos :



Dans cet exemple, pour éviter la survenue de surdosages, on peut à la fois réorganiser la zone de stockage du médicament et sensibiliser les IDE. La gestion des risques a pour objectif de diminuer la fréquence et/ou la gravité des accidents, en agissant soit sur l'évènement amorce, sur l'apparition de la situation dangereuse ou encore sur la gravité des conséquences avec des polices d'assurance, par exemple. Pour cela, différentes méthodes existent et sont utilisées dans de nombreux secteurs d'activité considérés « à risque ».

II.4. Les différentes méthodes de gestion des risques

La gestion des risques s'intègre dans la démarche qualité d'un établissement. La démarche générale de la gestion des risques est résumée dans le schéma ci-dessous :

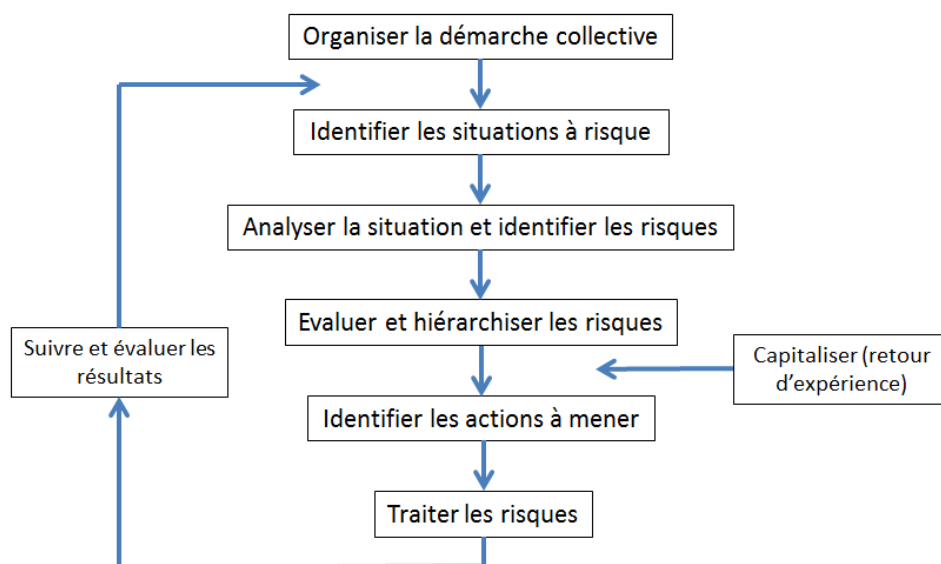


Figure 5 : Organisation générale de la gestion des risques¹⁸

Deux types d'approches existent : l'approche proactive ou méthodes *a priori* qui consiste à identifier les risques, et l'approche réactive ou méthodes *a posteriori* qui consiste à capitaliser sur les

évènements survenus. L'ensemble de ces méthodes conduit à proposer des actions pour minimiser ces risques. Le choix de la méthode doit tenir compte des moyens disponibles et de la complexité de l'organisation à sécuriser. Quelle que soit la méthode employée, elle ne constitue pas une fin en soi : la gestion des risques n'a de sens que si des actions d'amélioration sont mises en œuvre et suivies.

II.4.1. Méthodes a priori

La gestion des risques *a priori* consiste à appréhender les risques avant leur survenue. Il existe des méthodes dites qualitatives, basées sur l'évaluation du paramètre gravité, et des méthodes dites quantitatives, basées sur l'évaluation de la probabilité d'un évènement redouté. Chaque méthode présentée ici associe une analyse quantitative et qualitative.

Parmi les méthodes *a priori*, on retrouve :

- L'Analyse d'un processus et de ses points critiques¹⁸ :

Cette méthode est utilisée en 1^{ère} intention dans le cadre de la certification des établissements de santé. Elle est indiquée dans la sécurisation d'une activité avant sa mise en œuvre, ou pour toute activité génératrice de dysfonctionnements réels ou potentiels et peut être complétée par une analyse plus poussée de type AMDEC (voir ci-dessous). L'analyse d'un processus se réalise en 4 temps :

- Description du processus
- Identification des situations à risques ou dysfonctionnements associés
- Recherche des causes
- Identification et évaluation des barrières de sécurité existantes et/ou à mettre en place.

- L'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effet et Criticités (AMDEC)¹⁸ :

L'AMDEC est une version de l'AMDE (Analyse des Mode de Défaillance et de leurs Effets) à laquelle a été rajoutée la notion de criticité. Cette méthode consiste à établir des scénarios d'accident à partir des défaillances potentielles et à leur attribuer un indice de criticité permettant de hiérarchiser les actions à mener pour sécuriser un processus. La criticité est ici le triple produit de l'occurrence, la gravité et la détectabilité soit : $C = O \times G \times D$. L'AMDEC est, de par sa complexité, recommandée en 2^{ème} intention par la HAS.

- L'Analyse Globale des Risques (AGR) :

L'AGR, tout comme l'AMDEC, hiérarchise les risques à travers l'élaboration d'une cartographie des scénarios. Elle présente l'avantage d'être plus exhaustive grâce à l'identification des situations dangereuses pouvant conduire à un scénario, basées sur une liste de dangers préétablis. L'AGR fait partie des méthodes recommandées par la HAS pour les établissements ayant les moyens humains et matériels d'en assumer la lourdeur méthodologique. Elle a déjà été utilisée dans des domaines variés,

notamment en radiothérapie^{24,25}. Cette méthode sera approfondie dans la partie « méthodes » de ce mémoire.

En ce qui concerne le circuit du médicament, la SFPC recommande l'utilisation des méthodes AMDEC et AGR²⁶, et de nombreux travaux leur sont consacrés (AGR²⁷⁻³¹, AMDEC³²⁻³⁵).

II.4.2. Méthodes a posteriori et modes d'organisation

II.4.2.1. Méthodes

Les méthodes de gestion des risques *a posteriori* consistent à analyser un évènement indésirable donné après sa survenue. C'est le cas des méthodes ALARM, ORION et plus récemment MINOS, fréquemment utilisées dans les établissements de santé :

➤ Méthode ALARM (Association of Litigation And Risk Management)¹⁸ :

La méthode ALARM permet de rechercher les causes de défaillance de façon systématique, exhaustive et efficace, à l'aide d'une grille préétablie. Cette méthode est inspirée du modèle de Reason, qui montre qu'un évènement indésirable résulte du dysfonctionnement simultané de plusieurs facteurs liés à la fois aux patients, aux tâches à accomplir, à l'individu (professionnel impliqué), à l'équipe, à l'environnement de travail, à l'organisation et au management et au contexte institutionnel³⁶. La méthode ALARM est celle à utiliser en 1^{ère} intention en cas d'EIG ou d'Evènement Porteur de Risque (EPR), d'après les recommandations de la HAS.

En 2^{ème} intention, la méthode ALARM peut être complétée par une analyse par « arbre des causes », qui repose sur un mode de représentation graphique faisant apparaître toutes les causes d'incident identifiées et les barrières de sécurité inefficaces ou non respectées.

➤ Méthode ORION³⁷ :

Il s'agit d'une méthode issue de l'aéronautique et développée par la société AFM42, plus facile à mettre en œuvre que la méthode ALARM et déjà utilisée dans de nombreux services hospitaliers. Elle consiste à reconstituer la chronologie de l'évènement et à identifier les facteurs contributifs et influents ayant conduit à l'accident.

➤ Méthode MINOS³⁸ :

La méthode MINOS est elle aussi issue de l'aéronautique et développée par la Société DEDALE. Elle a pour objectif de rationaliser le repérage des dysfonctionnements et des méthodes de prévention de risque qui ont été mises en défaut, d'identifier la source de la « perte de contrôle » afin d'analyser l'efficacité des mécanismes de sécurité déjà en place.

II.4.2.2. Organisation des analyses

Ces analyses *a posteriori* peuvent être isolées ou entrer dans le cadre d'une organisation par l'intermédiaire de revues de morbi-mortalité (RMM), de comités de retour d'expérience (CREX) ou encore de REMED (Revue des Erreurs liées aux Médicaments et Dispositifs associés) :

➤ Revue de Morbi-Mortalité (RMM)³⁹ :

La Revue de Morbi-Mortalité est une analyse rétrospective et pluridisciplinaire de cas concernant la survenue d'un décès, d'une complication ou d'un dysfonctionnement préjudiciable pour le patient. Les RMM mènent à la mise en œuvre d'actions d'amélioration. Chaque RMM est pérenne à travers des réunions régulières et son bilan est réévalué périodiquement. Les RMM sont considérées comme un programme d'apprentissage par l'erreur, pédagogique et non culpabilisante.

➤ Comités de Retour d'Expérience (CREX) :

Les CREX résultent d'une démarche pluridisciplinaire d'analyse d'un évènement particulier qui donne lieu à des mesures d'amélioration. Ces comités, qui se réunissent en générale de façon mensuelle, ont vocation à compléter les RMM en intervenant sur les précurseurs identifiés, en amont de l'incident. Lors des CREX, les méthodes ALARM et ORION sont fréquemment utilisées. Depuis la certification v2010 des établissements de santé, des CREX sont régulièrement organisés dans les unités de soins et les PUI dans une volonté d'amélioration continue de la qualité.

➤ Revue des Erreurs liées aux Médicaments et Dispositifs associés (REMED)¹⁹ :

La REMED est une méthode pluridisciplinaire d'évaluation des pratiques professionnelles. Elle est validée par le groupe Iatrogénie Médicamenteuse de la SFPC et reconnue par la HAS. La revue permet d'analyser l'erreur médicamenteuse et de proposer des mesures d'amélioration à partir d'une liste de 18 questions. Les outils proposés par la REMED peuvent être utilisés dans le cadre d'une démarche de type RMM ou CREX.

III. La gestion des risques dans les essais cliniques

Nous avons vu précédemment la façon dont est encadrée la recherche clinique et les différentes méthodes de gestion des risques utilisées à l'hôpital. Qu'en est-il de la gestion des risques dans les essais cliniques ? Comment les acteurs de la recherche clinique à l'hôpital se sont-ils approprié les outils existants ?

III.1. Outils et recommandations

Depuis plusieurs années, des pharmaciens hospitaliers se réunissent pour définir précisément leur rôle dans la recherche clinique. En effet, bien que les BPC fixent les responsabilités du

pharmacien responsable des essais cliniques, elles ne précisent pas les modalités pratiques qui permettent d'assurer le bon fonctionnement de l'organisation. Plusieurs sociétés savantes ont publié des recommandations sur les missions du pharmacien responsable des essais cliniques : l'American Society of Health Systems Pharmacists⁴⁰, la Société Canadienne des pharmaciens d'hôpitaux et, en ce qui concerne la France, la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC).

En effet, dès 1998, la SFPC a mis au point un Manuel d'Auto-Evaluation de Pharmacie Hospitalière⁴¹. Ce manuel fixe des directives et recommandations relatives à différents domaines de la PUI, dont les essais cliniques. En 2010, la SFPC a publié un Référentiel de Pharmacie Hospitalière⁴² sur le modèle du manuel de certification des établissements de santé de la HAS. Ce document met en avant trois critères pour la gestion des essais cliniques à la PUI : la confidentialité, l'organisation de l'activité et la maîtrise du circuit du médicament expérimental.

En 2001, la Société Canadienne des pharmaciens d'hôpitaux a publié des lignes directrices sur l'utilisation des médicaments expérimentaux dans les établissements de santé⁴³. Récemment, une équipe de pharmaciens hospitaliers québécois a mis au point un outil d'auto-évaluation de la pratique pharmaceutique dans les essais cliniques⁴⁴. Par ailleurs, des publications récentes ont démontré l'intérêt de directives claires pour l'application des BPC en PUI^{45,46} et proposent des outils aux pharmaciens afin de les aider dans la gestion des traitements expérimentaux.

Ces outils permettent de traduire en termes pharmaceutiques ce qui est attendu d'un pharmacien responsable des essais cliniques. Ils soulignent l'importance des Procédure Opératoire Standard (POS), ou Modes Opératoires Normalisés (MON) au Canada. Ce sont des « instructions détaillées et écrites visant à assurer l'accomplissement uniforme d'une fonction particulière ». Les POS sont des références qui guident les professionnels de santé (pharmaciens, investigateurs et associés) à chaque étape de la recherche clinique.

En ce qui concerne les méthodes de gestion des risques évoquées précédemment, la recherche clinique est assez peu analysée. Un travail a été récemment réalisé sur le circuit logistique du médicament expérimental à la PUI⁴⁷, mais la prise en charge médicamenteuse globale dans les essais cliniques n'a jamais fait l'objet d'une analyse des risques approfondie.

III.2. Gestion des dysfonctionnements

Les acteurs de la recherche clinique disposent d'outils leur permettant de déclarer les dysfonctionnements en vue d'analyser et de mettre en œuvre des actions.

En vertu de l'arrêté du 6 avril 2011, chaque PUI est dotée d'un système de management de la qualité (SMQ) qui s'appuie, entre autres, sur la déclaration des non-conformités (NC). La déclaration des non-conformités s'applique aussi au secteur « essais cliniques » et se fait le plus souvent de façon

spontanée lorsqu'un dysfonctionnement est repéré. Parfois, les non-conformités sont identifiées par l'ARC lors des visites de monitoring à la PUI. A cette occasion, l'ARC et le pharmacien relèvent conjointement les non-conformités à travers la rédaction d'un compte-rendu de monitoring.

Depuis 2003, une structure commune à tout l'APHP gère l'ensemble des signalements d'erreurs et dysfonctionnements sur l'ensemble de l'activité de soins. Ce système, dénommé OSIRIS et accessible par le biais d'un Intranet, est très utilisé (39000 signalements entre 2004 et 2010)⁴⁸. OSIRIS n'est pas spécifique des essais cliniques, mais il est parfois utilisé pour signaler des dysfonctionnements dans le circuit du médicament expérimental.

III.3. Une organisation à consolider

Des drames récents survenus lors d'essais de phase I ont ébranlé le public et les professionnels de santé (Londres 2006, Rennes 2016). Même si ces incidents sont probablement le fait d'aléas thérapeutiques, ils posent le problème de la sécurité dans les essais cliniques. Lors de l'élaboration de ce projet, j'ai été informée qu'un cas d'erreur médicamenteuse a été déclaré à l'ARS Ile-de-France en 2014. Cet incident concernait un surdosage en médicament expérimental suite à un glissement de tâches. Ce dysfonctionnement dans le circuit du médicament expérimental a montré les vulnérabilités de notre organisation et la nécessité de la consolider. Nous nous proposons d'évaluer l'ensemble de l'organisation par une vision transversale et pluridisciplinaire.

MATERIEL & METHODES

I. Matériel

I.1. Groupe de travail

Etant donné la pluralité des acteurs intervenant dans les essais cliniques, il est nécessaire de constituer un groupe de travail pluridisciplinaire. Au cours de notre projet, nous avons bénéficié de l'aide des professionnels de santé suivants :

- Pharmaciens du secteur « essais cliniques »
- Investigateurs
- Infirmières de recherche clinique
- Techniciens d'Etudes Cliniques / Attachés de Recherche Clinique
- Médecin gestionnaire de risque

Le travail a été effectué sous la forme de réunions ou de rendez-vous individuels en fonction des disponibilités de chacun.

La PUI de l'hôpital Tenon a été impliquée dans le projet afin de consolider notre étude. En effet, chaque hôpital disposant d'une PUI unique, il nous a semblé nécessaire de donner du recul à notre étude en intégrant une PUI d'un hôpital du même GH.

I.2. L'activité « essais cliniques » à l'hôpital Saint-Antoine

L'hôpital Saint-Antoine est le 2^{ème} hôpital en termes de volume de recherche sur l'ensemble de l'APHP et 7^{ème} sur le plan national. En 2016, 261 essais cliniques avec médicaments étaient actifs dans l'hôpital (160 industriels et 101 académiques). En outre, plus de 62 protocoles de recherche nationaux dont 41 PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) sont coordonnés par un investigateur de l'hôpital et ont bénéficié de financement par le ministère de la santé (DGOS) entre 2010 et 2014.

L'hôpital Saint-Antoine faisant partie du Groupe Hospitalier Est de l'APHP, ses recherches sont soutenues par la plateforme mutualisée de recherche "URC-Est-CRB-CRC" (Unité de Recherche Clinique – Centre de Ressources Biologiques – Centre de Recherche Clinique) dirigée par le Pr Simon. L'URC-Est, comme les sept autres URC de l'APHP, a pour mission d'aider à la conception et à la réalisation des études cliniques. Elle offre un support méthodologique, statistique, logistique et qualité essentiel au bon déroulement de la recherche.

I.2.1. La PUI

D'après le bilan d'activité de l'année 2016, 261 essais ont été gérés par le secteur « essais cliniques » de la PUI, c'est-à-dire qu'au moins une action a été effectuée en cours d'année parmi les actions suivantes : mise en place, réception, préparation-dispensation, comptabilité des retours, fermeture de centre, clôture etc. Le tableau ci-dessous illustre l'évolution de l'activité au cours des cinq dernières années :

<i>Année</i>	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre d'essais actifs	283	333	259	257	261
Nombre de dispensations (en nombre de lignes)	2287	1845	1667	2535	2681
Nombre de préparations hors CHIMIO	58	154	439	289	173
Nombre de préparations CHIMIO	980	641	947	827	1538
Total préparations	1038	795	1386	1116	1711
Nombre de visites de sélection	28	19	29	33	29
Nombre de visites de mises en place (MEP)	51	82	45	59	72
Nombre de visites monitorings	239	250	242	223	253
Nombre de visites de clôture	56	45	49	52	31
Total visites	374	396	365	367	385

Tableau 2 : Activité du secteur « essais cliniques » de la PUI sur la période 2012-2016

Sur la période 2012-2016, le nombre d'essais actifs à l'hôpital Saint-Antoine est relativement stable, ainsi que le nombre de visites. En revanche, on constate une forte augmentation du nombre de préparations CHIMIO en 2016 parallèlement à une diminution des préparations « hors CHIMIO ». Ceci est dû à l'explosion du développement clinique d'anticorps monoclonaux (ex : nivolumab, ipilimumab, daratumumab etc.).

Le secteur essais cliniques de la PUI est constitué de 2 ETP (Equivalent Temps Plein) pharmacien et reçoit de façon non systématique des internes et des externes en pharmacie.

I.2.2. Les unités de soins

L'hôpital Saint-Antoine est composé de 14 pôles dans lesquels sont répartis 33 services de soins. Parmi ces services, au moins 11 ont une activité de recherche clinique sur des médicaments :

- Oncologie
- Hématologie
- Maladies Infectieuses et Tropicales (MIT)
- Service d'Accueil des Urgences (SAU)
- Réanimation médicale
- Hépto-gastro-entérologie
- Rhumatologie
- Endocrinologie
- Médecine interne
- Cardiologie
- Neurologie

Le nombre de molécules à l'essai varie fortement en fonction de la pathologie étudiée. Le volume d'essais gérés par service est donc très inégal. Certains services de l'hôpital Saint-Antoine n'ont parfois qu'un seul essai médicament en cours (exemple : SAU) quand d'autres, comme l'oncologie, en gèrent plusieurs dizaines. Les rapports de l'ANSM montrent d'ailleurs que la majorité des essais cliniques autorisés en France concernent l'onco-hématologie et la neurologie⁴⁹.

I.3. Le processus général « essais cliniques »

La figure ci-dessous récapitule les différentes étapes de la prise en charge médicamenteuse dans les essais cliniques :

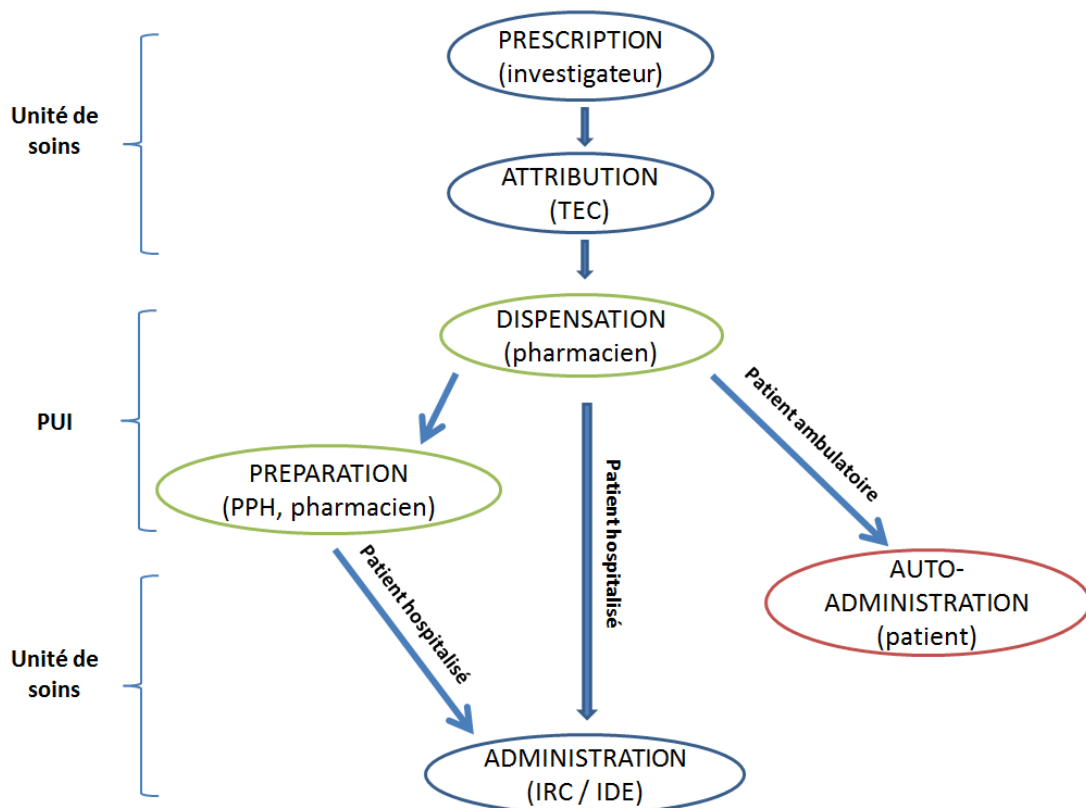


Figure 6 : Organisation générale du processus « essais cliniques »

- Prescription :

L'étape de prescription, outre la rédaction de l'ordonnance par l'investigateur, comprend les étapes préliminaires d'inclusion du patient dans l'essai et de randomisation (le cas échéant). La sélection du patient consiste à vérifier qu'il remplisse tous les critères d'inclusion et qu'il n'y ait pas de contre-indication à sa participation à l'essai. Au cours de la visite d'inclusion, l'investigateur recueille le consentement éclairé et écrit du patient. La randomisation consiste, dans le cas des essais comparatifs, à affecter le patient dans l'un ou l'autre des bras de traitement.

- Attribution :

L'attribution d'un numéro de traitement n'est pas systématique : chaque promoteur décide, bien avant la mise en place, d'utiliser ou non des traitements numérotés. L'utilisation de traitements numérotés permet à la fois le maintien du double aveugle (le cas échéant) et une meilleure gestion des stocks par le promoteur. L'attribution d'un numéro de traitement passe en général par l'utilisation d'une plateforme informatique, l'IWRS, ou téléphonique, l'IVRS. Selon les centres et le type d'essai, l'attribution d'un numéro de traitement est réalisée par l'unité de soins ou plus rarement par la PUI.

- Dispensation / préparation / administration :

Il existe trois cas de figures selon le type d'essai et le type de médicament expérimental.

- Auto-administration du médicament expérimental à domicile :

Le patient se rend de lui-même à la PUI afin de récupérer son traitement, muni de l'ordonnance spécifique de l'essai. Le pharmacien dispensera suffisamment de traitement jusqu'à la prochaine visite et le patient prendra son traitement à domicile.

- Administration d'une préparation magistrale dans le service :

Le traitement est préparé au secteur essais cliniques de la PUI ou à l'Unité de Préparation des Anti Cancéreux (UPAC), sous contrôle pharmaceutique, et acheminé à l'unité de soins par des coursiers ou des TEC/IRC en charge de l'étude. L'IRC du service ou une IDE compétente se charge alors d'administrer la préparation au patient.

- Administration d'un médicament expérimental dans le service, hors préparation magistrale :

Le TEC ou l'IRC en charge de l'étude récupère le traitement à la PUI et l'IRC ou une IDE compétente se charge d'administrer le traitement au patient.

Cette organisation générale n'est absolument pas spécifique à l'hôpital Saint-Antoine. En effet, la plupart des centres investigateurs suivent le même fonctionnement. Toutefois, certaines PUI ne sont

pas dotées de rétrocession, encore appelée « vente au public ». Dans ce cas, le patient ambulatoire récupère son médicament expérimental dans l'unité de soins et non pas à la PUI.

II. Méthode

Notre projet est basé sur l'utilisation d'une méthode d'analyse des risques *a priori* nommée Analyse Globale des Risques (AGR).

L'AGR découle de l'Analyse Préliminaire des Risques (APR), elle-même issue de l'Analyse Préliminaire des Dangers (Preliminary Hazard Analysis), développée au cours des années 60 dans les domaines aéronautiques et militaires. Cette méthode permet d'identifier les points faibles d'un système, d'en évaluer la criticité et de définir les mesures permettant de réduire ces risques à un niveau acceptable. Il s'agit donc d'une méthode d'analyse des risques *a priori*. L'AGR se décline en différentes étapes : **analyse fonctionnelle, AGR système, AGR scénarios globale.**

II.1. Analyse fonctionnelle

L'analyse fonctionnelle consiste à recenser, caractériser, ordonner, hiérarchiser les fonctions d'un produit ou d'un service. Elle s'applique à tout type de processus d'ingénierie et est définie par la norme AFNOR X 50-151⁵⁰. Cette norme est un document par lequel le demandeur exprime son besoin en termes de fonctions et de contraintes.

- Expression du besoin :

Avant de démarrer toute étude de processus, il est nécessaire de pouvoir répondre à ces questions :

- A qui le produit/service rend-il service ?
- Sur qui/quoi le produit/service agit-il ?
- Dans quel but ?

Ces éléments sont en général présentés sous forme de schéma de type « bête à cornes ».

- Définition du système :

Cette étape correspond à la définition du périmètre de notre étude. Le système est organisé en fonctions et sous-fonctions, réalisées de façon chronologique.

Fonctions	Fonction A	Fonction B		Fonction C	Fonction D
Sous-fonctions		Sous-fonction B1	Sous-fonction B2		

Tableau 3 : Exemple de macro-processus fonctionnel

- Définition des contraintes et performances : à chaque sous-fonction du système correspondent des contraintes et des performances attendues qu'il convient de définir

II.2. AGR « système »

II.2.1. Elaboration de la cartographie des dangers

La cartographie des dangers regroupe l'ensemble des dangers auxquels le système est soumis. Les dangers génériques (DG) sont issus d'une liste de 26 dangers prédéfinis par l'Ecole Centrale Paris (ECP) et qui s'appliquent à tout domaine d'activité. Ils sont regroupés en 4 catégories :

- DG externes au système
- DG liés à la gouvernance du système
- DG liés aux ressources et moyens techniques et opérationnels du système
- DG liés aux études et productions du système

Dangers externes au système	
Politique	POL
Environnement	ENV
Insécurité	INS
Image	IMA
Clients	CLI
Dangers liés à la gouvernance du système	
Système	SYS
Management	MAN
Stratégique	STR
Programmatique	PROG
Technologique	TECH
Communication et crises	COM
Social	SOC
Ethique et déontologie	ETH
Juridique	JUR
Financier	FIN
Economique	ECO
Commercial	COMR
Dangers liés aux moyens du système	
Infrastructures et locaux	INFR
Matériels et équipements	MAT
Système d'information	SI
Dangers liés à la production du système	
Projet et études	PROJ
Opérationnel	OPE
Facteur Humain	FH
Professionnel	PROF
Physico-chimique	PHYS
Produits et déchets	PROD

Tableau 4 : Récapitulatif des dangers génériques

La cartographie des dangers est une liste de dangers structurée en 3 colonnes allant du général au particulier : « danger générique », « danger spécifique » et « événements et éléments dangereux ».

Dangers génériques	Dangers spécifiques	Evénements ou éléments dangereux
DG1	DS1	ED111
	DS2	ED121
		ED122
DS3	ED231	
DG2	DS1	ED211
		ED212
		ED213
	DS2	ED221
		ED222

Tableau 5 : Exemple de format de cartographie des dangers

II.2.2. Elaboration de la cartographie des situations dangereuses

La cartographie des situations dangereuses est réalisée en croisant les différentes fonctions de notre système et la cartographie des dangers.

Dangers génériques	Dangers spécifiques	Evénements ou éléments dangereux	Fonction 1			Fonction 2		Fonction 3		
			Sous-fonction 11	Sous-fonction 12	Sous-fonction 13	Sous-fonction 21	Sous-fonction 22	Sous-fonction 31	Sous-fonction 32	Sous-fonction 33
DG1	DS1	ED111								1
	DS2	ED121		1						
		ED122				2				
DS3	ED231								10	
DG2	DS1	ED211		2						
		ED212						1		
		ED213						1		
	DS2	ED221		2						
		ED222				10				

Tableau 6 : Format de cartographie des situations dangereuses

L'interaction danger/système va générer des situations dangereuses qui correspondent aux cellules notées : 1, 2, 10 ou vides. Ces valeurs correspondent à l'indice de priorité de la situation dangereuse, reportés dans le tableau ci-dessous :

Indice de priorité (IP)	Interaction dangers/système	Décision d'analyse, d'évaluation et de traitement
	Aucune interaction	Rien
1	Forte à très forte	Immédiatement
2	Faible à moyenne	Dans un deuxième temps
10	Forte à très forte	Ultérieurement

Tableau 7 : Echelle des interactions dangers/système

Les situations dangereuses permettent l'élaboration de scénarios d'accident : chaque situation dangereuse de priorité 1 doit conduire à au moins un scénario, auquel doit correspondre une ou plusieurs mesures de réduction de risques. Les situations dangereuses de priorité 2 sont considérées moins prioritaires et doivent donc être analysées et traitées secondairement. Les situations dangereuses de priorité 10 sont considérées prioritaires mais ce sont des situations pour lesquelles le groupe de travail n'a pas la possibilité d'agir (absence de professionnels concernés par exemple).

II.3. AGR « scénarios »

II.3.1. Définition des paramètres d'évaluation

A chaque scénario d'accident est attribuée une criticité. Pour la caractériser, des paramètres d'évaluation doivent être définis.

II.3.1.1. Echelle de gravité

La gravité d'un risque correspond aux conséquences liées à la survenue d'un événement redouté. Pour définir la gravité d'un risque, on utilise une échelle qualitative à 5 niveaux qui exprime la conséquence du risque sur la performance ou l'intégrité d'un système.

Classes de gravité	Intitulé des gravités	Intitulé des conséquences
G1	Mineure	Faible impact ne remettant pas en cause les objectifs du système en termes de performance ou de sécurité
G2	Significative	Dégradation du niveau de performance sans impact sur l'intégrité du système
G3	Majeure	Forte à très forte dégradation du niveau de performance pouvant aller jusqu'à l'échec de la mission du système, sans impact sur l'intégrité du système
G4	Critique	Dégradation de l'intégrité du système
G5	Catastrophique	Très forte dégradation de l'intégrité du système pouvant aller jusqu'à sa perte

Tableau 8 : Echelle de gravité générique

II.3.1.2. Echelle de vraisemblance

L'occurrence, ou vraisemblance d'une conséquence, correspond à l'observation potentielle ou la probabilité de survenue de cette conséquence. Pour l'établir, nous utilisons des échelles qualitatives à 5 niveaux utilisant des fréquences d'occurrence.

Classes de vraisemblance	Intitulé des vraisemblances	Fréquences d'occurrence associées
V1	Impossible à improbable	Moins d'une fois par T1
V2	Très peu probable	Entre 1 fois par T1 et T2
V3	Peu probable	Entre 1 fois par T2 et T3
V4	Probable	Entre 1 fois par T3 et T4
V5	Très probable à certain	Plus d'une fois par T4

Tableau 9 : Echelle de vraisemblance générique

Les périodes T1, T2, T3 et T4 correspondent aux périodes de retour, c'est à dire un intervalle de temps moyen entre deux occurrences d'un évènement. Par exemple, si l'on considère que T1 = 1 an et T2 = 1 mois, un risque de vraisemblance V2 surviendra entre 1 fois par an et 1 fois par mois.

II.3.2. Définition des éléments de décision

Après avoir établi la gravité et la vraisemblance d'un risque, il convient d'en déterminer la criticité. En effet, la priorité des actions sera donnée aux scénarios les plus critiques. Il est nécessaire d'attribuer une criticité à partir des gravités et vraisemblances prédéfinies.

II.3.2.1. Echelle de criticité

La criticité résulte du croisement entre la gravité G et la vraisemblance V. Dans le cadre de l'AGR, la criticité est associée à une matrice de décision à trois niveaux, extrapolable à toute activité.

Index	Classes	Intitulés
C1	Acceptable	Aucune action n'est à entreprendre
C2	Tolérable sous contrôle	On doit organiser un suivi en termes de gestion du risque
C3	Inacceptable	On doit refuser la situation et prendre des mesures en réduction des risques sinon on doit refuser toute ou partie de l'activité

Tableau 10 : échelle de criticité générique

II.3.2.2. Matrice d'acceptabilité des risques

Le passage d'une criticité à une décision se fait par l'intermédiaire d'une matrice d'acceptabilité des risques ou matrice de décision. Il s'agit d'un diagramme qui regroupe les paramètres d'évaluation G et V et qui permet de visualiser la décision qui en découle. Ce diagramme est déterminé par le type de management de la structure. En effet, il appartient à l'institution de décider par exemple si un risque de gravité 2 et de vraisemblance 4 est acceptable ou non, car la priorisation des actions à mettre en place et leur budgétisation en dépendent.

		Gravité				
		1	2	3	4	5
Vraisemblance	5	2	2	3	3	3
	4	1	2	3	3	3
	3	1	1	2	3	3
	2	1	1	2	2	3
	1	1	1	1	2	2

Tableau 11 : exemple de référentiel de criticité

II.3.2.3. Echelle d'efforts

La réduction d'un risque peut impliquer des conséquences variées : recrutement et formation du personnel, coût financier, réalisation d'audit etc. Les échelles d'effort utilisées dans l'AGR sont des échelles à 3 niveaux : E1 (effort modéré), E2 (effort moyen) ou E3 (effort important). Ces niveaux tiennent compte de la difficulté de mise en place des actions en termes de budget ou de ressources humaines. Quelle que soit la méthode de gestion des risques utilisée, il est essentiel d'évaluer l'impact budgétaire des incidents ainsi que le coût des actions à mettre en place.

II.3.3. Cartographie des scénarios

Cette étape consiste, à partir de chaque situation dangereuse identifiée au préalable, à établir au moins un scénario d'accident. Comme vu précédemment, chaque scénario est caractérisé par plusieurs éléments : le danger concerné et l'évènement dangereux associé, la fonction du système concernée, la cause ou évènement contact, la cause ou évènement amorce, l'évènement redouté, la conséquence de l'évènement. Chacun de ces éléments doit être déterminé, sachant qu'un scénario d'accident correspond à un seul évènement redouté, mais que les causes amorces et les conséquences peuvent être multiples.

Une fois les scénarios identifiés, il convient d'en établir la gravité initiale (G_i) et la vraisemblance initiale (V_i) afin d'obtenir la criticité initiale (C_i) à partir du référentiel de criticité. Pour chaque scénario, des traitements (ou mesures de réduction de risques) déjà existants doivent être renseignés, le cas échéant.

Enfin, ces scénarios doivent conduire à des mesures de réduction de risques dont l'effort doit être déterminé et qui permettront, en réduisant la gravité ou l'occurrence d'un évènement, de réduire sa criticité. On obtiendra dès lors une gravité résiduelle (Gr), une vraisemblance résiduelle (Vr) et une criticité résiduelle (Cr) qui en découle.

L'efficacité du plan de réduction de risques mis en place s'apprécie par la diminution de la criticité résiduelle par rapport à la criticité initiale. En effet, il n'est pas concevable qu'un scénario de criticité initiale égale à 3 soit, après mise en place des mesures, d'une criticité résiduelle semblable. Cela signifierait l'échec de la méthode ou l'échec des mesures de réduction de risques.

Le plan de réduction des risques mis en place doit se présenter sous la forme d'un « catalogue » d'actions, dont un exemple de fiche est présenté en annexe 1.

A l'issue de cette étape, nous obtenons une cartographie des scénarios qui se présente sous la forme suivante :

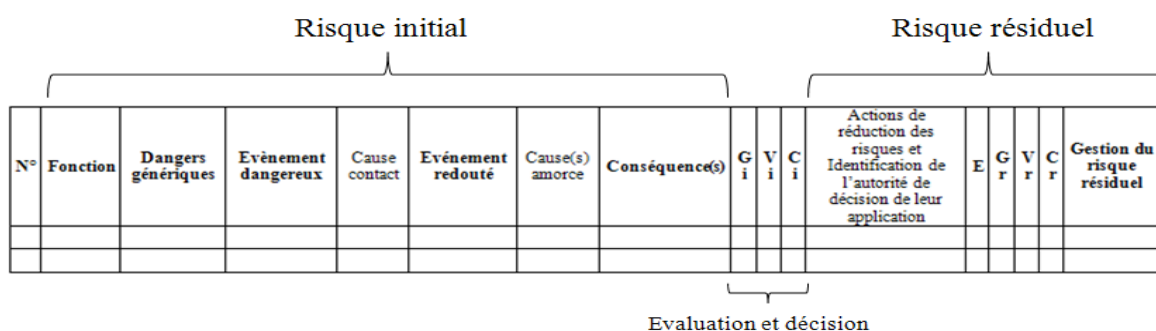


Figure 7 : Format de support de l'AGR scénarios

Afin d'alimenter notre analyse des risques a priori, nous avons utilisé les données relatives aux dysfonctionnements du circuit du médicament expérimental à l'hôpital Saint-Antoine.

Les non-conformités (NC) du secteur essais cliniques de la PUI déclarées entre janvier 2013 et décembre 2016 ont été recueillies. De plus, grâce à la plateforme de déclaration des évènements indésirables OSIRIS, nous avons pu extraire les EvI déclarés sur l'année 2016. Comme il n'existe pas à ce jour de base de données de déclaration des EvI relatifs aux essais cliniques, ces évènements indésirables ne sont aucunement spécifiques du circuit du médicament expérimental. Toutefois, l'extraction OSIRIS s'est focalisée sur les erreurs médicamenteuses et certains EvI peuvent être extrapolables au médicament expérimental.

Toute NC et EvI déclaré sera traduit dans la terminologie de la gestion des risques (situation dangereuse, évènement amorce etc.), puis un travail de sélection permettra de ne conserver que les scénarios pertinents dans le cadre de l'AGR. Enfin, le groupe de travail décidera de la gravité et de la vraisemblance à attribuer à ces scénarios.

RESULTATS

I. AGR fonctionnelle

I.1. Expression du besoin

La première étape a consisté à exprimer le besoin poursuivi par notre étude : la sécurisation du circuit du médicament expérimental. Comme le montre la figure ci-dessous, les bénéficiaires de ce service sont nombreux : patients, promoteurs, établissements de santé etc. Notre analyse devra tenir compte des risques liés à ces différents acteurs, bien que la priorité soit donnée à la sécurité du patient.

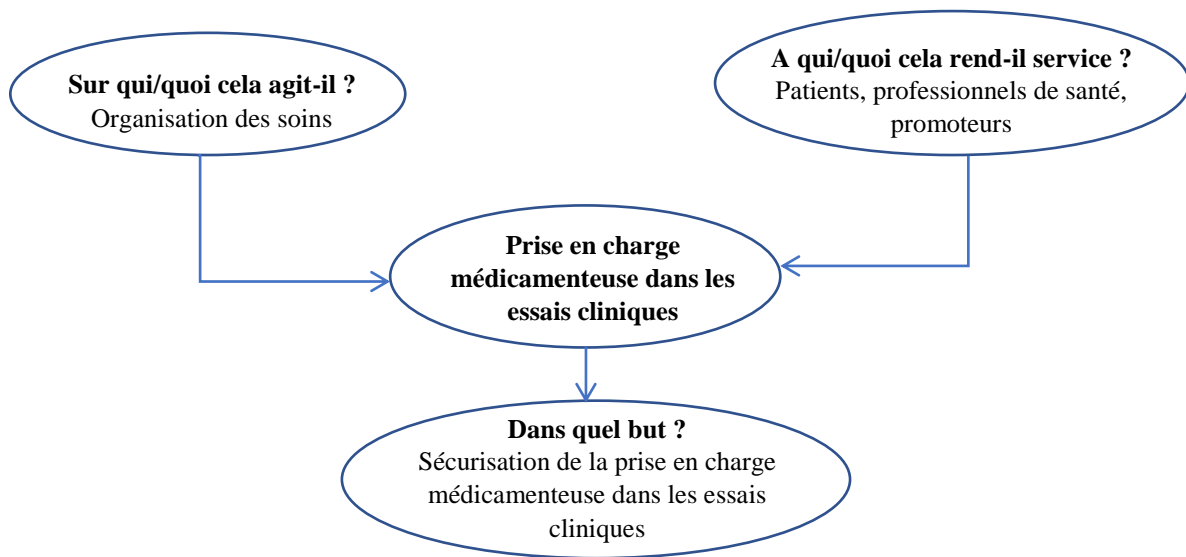


Figure 8 : Représentation du besoin de notre étude

En raison des contraintes de temps, cette étude n'a pas porté sur les dispositifs médicaux (DM), bien que la sécurisation de leur circuit soit également un enjeu important, notamment pour les Dispositifs Médicaux Invasifs (DMI). Certaines observations faites dans notre étude peuvent s'appliquer aux DM, toutefois une seconde étude spécifique serait nécessaire

I.2. Définition du système

Le groupe de travail a eu pour première tâche de définir le système de l'étude. Plusieurs types de « processus essais cliniques » peuvent être étudiés :

- Un processus administratif composé des étapes suivantes : pré-sélection, évaluation des surcoûts, mise en place, clôture et calculs des surcoûts, archivage
- Un processus « circuit logistique du ME » qui comprendrait la réception des produits à la PUI, le stockage, la sortie du stock (ou déstockage), le retour à la PUI, la destruction
- Un processus « circuit patient » qui comprendrait la sélection, la signature du consentement, l'inclusion, la randomisation, les visites et la sortie d'étude

- Un processus « actes » qui inclurait : la prescription, l'attribution, la dispensation, la préparation, l'administration

L'objectif de notre étude est de sécuriser l'ensemble de la prise en charge médicamenteuse du patient, et non pas le seul circuit du médicament. Nous avons donc choisi d'élaborer un système sous forme d'actes, car cela permet de réunir les différents acteurs de la recherche clinique.

La figure 6 résume le processus général de la prise en charge médicamenteuse dans les essais cliniques. Cependant, d'autres étapes spécifiques de l'activité essais cliniques ont été ajoutées compte tenu de leur importance et des risques associés : l'initiation de l'essai, le transport interne et la clôture de l'essai.

- Initiation :

L'initiation de l'essai est une étape clé qui comprend notamment une pré-visite, une évaluation de la faisabilité et une visite de mise en place. La pré-visite ou visite de sélection permet au promoteur de vérifier l'éligibilité du centre investigateur. L'évaluation de la faisabilité de l'étude consiste à vérifier que chaque centre investigateur possède les moyens techniques et humains nécessaires au bon déroulement de la recherche, notamment lorsqu'une préparation magistrale est prévue. Cette évaluation de la faisabilité permet d'anticiper les contraintes organisationnelles éventuelles liées à la recherche.

La visite de mise en place (MEP) a lieu au niveau du centre. Elle permet au promoteur de présenter les objectifs de l'étude et d'en expliquer son déroulement à l'équipe investigatrice. Le promoteur, en général représenté par l'ARC, s'assure que l'équipe investigatrice a reçu les informations nécessaires par le biais de documents officiels (protocole, brochure investigateur, notice d'information et formulaire de consentement...). L'investigateur principal se chargera de former et informer tout professionnel de santé participant à la recherche après avoir signé une délégation de tâches. Il peut déléguer à un TEC la rédaction des procédures opératoires standards (POS) et participe, conjointement au pharmacien, à l'élaboration de l'ordonnance type de l'essai.

- Transport interne :

Cette étape consiste à acheminer les traitements expérimentaux de la PUI au service de soins, lorsque le ME doit être administré dans le service. Le transport peut être effectué par le TEC de l'étude, l'IRC ou un coursier (cas des préparations de chimiothérapies). Dans les services d'Hospitalisation de Jour (HDJ), l'administration se fait dès réception du traitement. En revanche, dans les services d'hospitalisation classique, l'administration peut se faire plus tardivement : le traitement doit alors être stocké dans un endroit adapté.

- Clôture de l'essai :

La clôture de l'essai a lieu en général lorsque le promoteur a un nombre suffisant de patients inclus dans l'étude pour satisfaire les exigences méthodologiques. L'essai sera clôturé lorsque tous les patients inclus seront parvenus à la fin du traitement. Une visite de clôture aura lieu dans chaque centre investigateur pour s'assurer que les données sont conservées conformément aux BPC et réévaluer les surcoûts *a posteriori*.

Notre système est soumis à différentes contraintes et performances, représentées ci-dessous :

PERFORMANCES	CONTRAINTES
P1. Disponibilité du ME à la PUI	Réglementaire
P2. Continuité des soins (24h/24)	C1. Réglementation européenne/nationale
P3. Conformité des prescriptions	C2. BPC/BPF
P4. Respect des délais	Management
P5. Absence d'erreur de préparation	C3. Ressources humaines limitées
P6. Absence d'erreur d'administration	C4. Défaut de formation du personnel
P7. Absence d'écart au protocole	C5. Défaut de coordination entre les différents acteurs
P8. Absence d'Evènement Indésirable Grave	Organisationnelles
P9. Satisfaction des patients	C6. Ressources financières limitées
P10. Analyse de tous les dysfonctionnements et non-conformités	C7. Défaut d'approvisionnement en ME
P11. Traçabilité des actes	Structurelles
P12. Disponibilité, fiabilité des moyens de communication	C8. Logistiques (manque de locaux, éloignement géographique...)
P13. Disponibilité, fiabilité des moyens matériels et techniques	C9. Difficulté d'accès aux données
P14. Personnel qualifié et formé	

Tableau 12 : Contraintes et performances associées à notre système

Comme l'illustre le tableau ci-dessous, notre système regroupe 8 fonctions, elles-mêmes décomposées en 24 sous-fonctions.

FONCTIONS	SOUS-FONCTIONS	Performances associées	Contraintes associées
Initiation	Mise en place	P12, P14	C1, C2, C3, C4, C5, C8
	Retranscription des informations	P12, P14	C2, C4, C5, C9
	Elaboration de l'ordonnance type	P3, P7, P12, P14	C1, C2, C5, C9
Prescription	Inclusion	P7, P9, P10, P11	C1, C3, C4, C9
	Randomisation	P7, P10, P12, P13, P14	C3, C4, C5
	Rédaction de l'ordonnance	P2, P3, P4, P7, P10, P11	C2, C3, C9
Attribution	Réception de l'ordonnance	P2, P4, P10, P12	C5, C9
	Attribution d'un numéro de traitement	P2, P4, P10, P12, P14	C9
	Retranscription du numéro de traitement	P10, P11	C9
Dispensation	Vérification de la conformité de l'ordonnance	P2, P3, P7, P10, P12	C2, C3, C4, C9

	Cueillette du ME	P1, P2, P4, P10, P13, P14	C2, C3, C7, C8
	Dispensation du ME	P1, P2, P7, P10, P11, P14	C2, C3, C4, C7, C8
Préparation	Rédaction de la fiche de fabrication	P1, P3, P5, P10, P11, P14	C2, C4
	Préparation du ME	P1, P2, P4, P5, P10, P13, P14	C2, C3, C6, C8
	Libération de la préparation réalisée	P4, P5, P7, P10, P11	C2, C3
Transport	Délivrance du ME	P1, P2, P4, P10	C3, C5
	Acheminement des produits	P1, P4, P10	C3, C8
	Dépôt des produits au service	P1, P10	C3, C8
Administration	Contrôle préalable produit/patient/prescription	P1, P7, P10, P14	C2, C4, C9
	Information au patient	P9, P10, P14	C1, C3, C4
	Administration proprement dite du ME	P1, P4, P6, P8, P10, P11, P14	C3, C4
Clôture	Sortie d'étude du patient	P9, P10, P11, P12	C2
	Fin des inclusions	P7, P10, P11, P12	C8
	Visite de clôture	P7, P10, P11, P12	C2, C3, C6

Tableau 13 : Système de l'étude et contraintes et performances associées

II. AGR système

II.1. Cartographie des dangers

Parmi les 26 dangers génériques proposés par l'ECP, le groupe de travail a sélectionné les DG impactant notre système, c'est à dire ceux pouvant conduire à des événements redoutés sur lesquels l'établissement pourrait mettre en place des actions d'amélioration. Les dangers génériques externes au système ne présentaient pas d'intérêt dans le cadre de notre étude, car les essais cliniques sont soumis aux mêmes dangers externes que la prise en charge classique.

La cartographie des dangers de notre système est représentée ci-dessous :

Dangers génériques	Dangers spécifiques	Evènements dangereux
Management (MAN)	Ressources humaines	Absentéisme, sous-effectif
		Défaut de formation et d'information du personnel
	Organisationnel	Non clarification des tâches et responsabilités
		Mauvaise gestion de l'organisation du personnel
Facteur Humain (FH)	Patient	Mauvaise observance
		Non coopérant
		Incompréhension
	ARC (promoteur)	Défaut de connaissance du protocole
		Manque de rigueur
	Pharmacien	Défaut de connaissance du protocole

	Investigateur	Manque de rigueur
		Défaut de connaissance du protocole
	TEC (service)	Manque de rigueur
		Défaut de connaissance du protocole
	IDE	Manque de rigueur
		Défaut de connaissance du protocole
	Interrelation	Absence de transmission des documents/messages/alertes
Absence de surveillance des messages (mail, fax...)		
Destinataire non ou mal identifié		
Ethique (ETH)	Droit des patients	Absence d'accueil, d'écoute des patients et de leur entourage
		Absence de prise en compte des problèmes éthiques
Matériel et équipement (MAT)	Matériel et équipement	Contamination des outils de production (isolateur...)
		Coupure d'électricité
		Indisponibilité ou dysfonctionnement du système informatique
		Dysfonctionnement du système de contrôle et de suivi de température des aires de stockage
		Défaut de qualité du matériel (ergonomie, fragilité, taille...)
Opérationnel (OPE)	Produit	Produit non conforme ou endommagé
	Maintenance et entretien	Retard/Défaut de maintenance sur les outils de production
		Retard/Défaut de maintenance sur les outils de stockage
Système d'information (SI)	Logiciel	Logiciel de prescription non fonctionnel
		Plateforme IWRS/IVRS non fonctionnelle
		Logiciel de pilotage des stockeurs non fonctionnel
		Logiciel de suivi des températures non fonctionnel
	Données	Perte ou manque de données (dossier de l'essai...)
		Compréhension difficile des données (langue anglaise...)
Professionnel (PRO)	Psychologique	Absence ou difficultés d'accès aux données du patient
	Chimique	Dysfonctionnement des systèmes de communication (fax, téléphone, mail...)
	Biologique	Mauvaise qualité de vie au travail
Infrastructures (INF)	Voiries intérieures	Mauvaise manipulation des flacons, des poches de chimiothérapie, des retours contaminés etc
	Locaux	Mauvaise manipulation des dispositifs d'administration
		Distance trop longue entre bâtiments
		Locaux non conformes aux BPC
		Espace de stockage insuffisant, inadapté

Tableau 14 : Cartographie des dangers

Notre cartographie regroupe 8 dangers génériques et 20 dangers spécifiques. Nous avons fait le choix de décomposer le DG « Facteur Humain » en fonction des différents corps de métier, au vu des fonctions très différentes de chaque acteur dans le processus.

Le danger générique « communication et crises » a été intégré au sein du danger générique « Facteur Humain » par le biais du danger spécifique « inter-relation ».

II.2. Cartographie des situations dangereuses

En croisant la cartographie des dangers et le système de notre étude, nous obtenons la cartographie des situations dangereuses présentée en annexe 2 de ce mémoire.

Certaines situations dangereuses ont été regroupées lorsqu'elles concernaient plusieurs sous-fonctions de la même fonction (fusion horizontale). De même, d'autres situations dangereuses ont été regroupées lorsque, pour une même fonction et un même DG, plusieurs événements dangereux étaient impliqués (fusion verticale). Ces modifications portent le nombre total de situations dangereuses à 137 : 56 SD de priorité 1, 30 de priorité 2 et 51 de priorité 10. L'AGR scénario a été élaborée à partir des 56 situations dangereuses jugées prioritaires.

III. AGR scénarios

A partir de la cartographie des situations dangereuses et de l'analyse des risques a posteriori, une liste de scénarios d'accident a été élaborée et chaque scénario s'est vu attribuer une gravité et une vraisemblance, conformément aux échelles définies par le groupe de travail sur la base d'échelles de référence.

III.1. Définition des paramètres d'évaluation

III.1.1. Echelle de gravité

Index	Classes	Intitulés
G1	Mineure	Aucun impact sur les performances et la sécurité de l'activité
		Insatisfaction du promoteur
		Retard de prise en charge < 1h
		Surcoût non prévu par le protocole
		Surcharge de travail
		Perte financière pour l'établissement
G2	Significative	Dégradation des performances du système sans impact sur la sécurité
		Retard de démarrage des inclusions
		Retard de prise en charge > 1h
		Déviation au protocole mineure
		Report de cure
		Non-respect de la réglementation (BPC, déontologie...)
		Insatisfaction du patient

G3	Majeure	Forte dégradation ou échec des performances du système sans impact sur la sécurité
		Accident professionnel
		Dépôt de plainte
		Déviations au protocole majeure
		Hospitalisation > 24h ou prolongation d'hospitalisation, EvI non grave
G4	Critique	Dégradation de la sécurité ou de l'intégrité du système
		Menace du pronostic vital, invalidité permanente (EvIG)
		Retrait de consentement dû à la prise en charge
		Procédure judiciaire
G5	Catastrophique	Forte dégradation ou échec de la sécurité ou perte du système
		Décès
		Sanction disciplinaire, pénale

Tableau 15 : Echelle de gravité retenue

Cette échelle de gravité tient compte à la fois des conséquences sur la prise en charge du patient et des conséquences sur le bon déroulement de l'essai. En effet, la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse impacte de façon indirecte le centre investigateur et le promoteur, il convient donc de ne pas négliger les aspects réglementaires et juridiques.

III.1.2. Echelle de vraisemblance

Index	Fréquence associée	Intitulés des vraisemblances
V1	< 10 ans	Impossible à improbable
V2	> 10 ans et < 1 an	Très peu probable
V3	> 1 an et < 6 mois	Peu probable
V4	> 6 mois et < 1 mois	Probable
V5	> 1 mois	Très probable à certain

Tableau 16 : Echelle de vraisemblance retenue

L'échelle de vraisemblance que nous utilisons est basée sur une échelle de temps. L'utilisation d'une échelle « par nombre d'essais » n'a pas été retenue compte tenu des disparités entre les différents types d'essais.

III.1.3. Echelle de criticité

Index	Classes	Intitulés
C1	Acceptable	Aucune action n'est à entreprendre
C2	Tolérable sous contrôle	On doit organiser un suivi en termes de gestion du risque
C3	Inacceptable	On doit refuser la situation et prendre des mesures en réduction des risques sinon on doit refuser toute ou partie de l'activité

Tableau 17 : Echelle de criticité

III.1.4. Référentiel d'acceptabilité du risque

		Gravité				
		1	2	3	4	5
Vraisemblance	5	2	2	3	3	3
	4	1	2	3	3	3
	3	1	1	2	3	3
	2	1	1	2	2	3
	1	1	1	1	2	2

Tableau 18 : Matrice d'acceptabilité du risque retenu

Nous avons établi cette matrice à partir d'AGR antérieures effectuées sur le circuit du médicament dans la prise en charge habituelle des patients⁵¹.

III.1.5. Echelle d'effort

Index	Classes	Intitulés
E1	Faible	Effort modéré
		Rappel des recommandations ou de procédures
		Contrôle ou action ponctuel
		Quick Audit
		Coût financier < 999 euros
E2	Moyen	Effort moyen
		Contrôle ou action périodique
		Sensibilisation du personnel par des formations de groupe
		Management planning sans recrutement
		Réalisation de documents écrits (procédures, fiches de suivi...)
		Audit interne
Coût financier > 999 euros < 4999 euros		
E3	Important	Effort important à très important
		Contrôle ou action continu
		Sensibilisation du personnel par des formations individuelles
		Mise en place des documents écrits
		Audit externe
		Coût financier > 5000 euros
Recrutement de personnel		

Tableau 19 : Echelle d'effort retenue

III.2. Cartographie des scénarios

III.2.1. Elaboration des scénarios

Les scénarios ont été élaborés par le groupe de travail à partir de la cartographie des situations dangereuses, selon la méthode AGR. Afin de renforcer nos résultats, nous nous sommes basés sur la réalité du terrain à travers l'analyse des non-conformités et des évènements indésirables.

➤ Analyse des non-conformités (NC) :

Sur la période 2013-2016, 188 non-conformités ont été déclarées par le personnel du secteur essais cliniques de la PUI. Ce chiffre est à modérer car il existe un biais de sous-déclaration : en effet, les non-conformités de faible gravité et de fréquence élevée ont tendance à être banalisées.

➤ Analyse des déclarations d'évènements indésirables :

L'analyse des évènements indésirables déclarés en 2016 sur la base OSIRIS a révélé 294 évènements indésirables en lien avec le processus de prise en charge médicamenteuse. Parmi ces évènements, 71 doublons ont été identifiés et 43 étaient inexploitable (description de l'évènement imprécise). Seulement 180 ont réellement pu être analysés, parmi lesquels 9 étaient sans incidence et 55 ne pouvaient pas être appliqués aux essais cliniques (ex : perte de la clé de l'armoire à stupéfiants entraînant un retard de prise en charge).

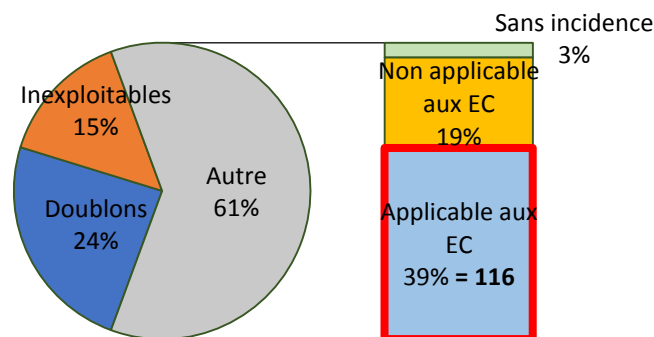


Figure 9 : Répartition des évènements OSIRIS déclarés en 2016

A partir des extractions de non-conformités et évènements indésirables, 94 scénarios ont pu être identifiés. Cependant, tous ces scénarios ne sont pas pertinents dans le cadre de notre étude, notamment les scénarios concernant des défauts de traçabilité : il s'agit d'un problème récurrent mais de gravité minimale. Par ailleurs, certains scénarios élaborés à partir des situations dangereuses correspondaient aux scénarios des non-conformités ou des évènements indésirables déclarés. Pour ces raisons, le nombre de scénarios obtenu est plus faible que celui attendu : la cartographie des scénarios de notre étude regroupe un total de 95 scénarios.

III.2.2. Analyse des scénarios

La figure ci-dessous représente la répartition des scénarios par danger générique :

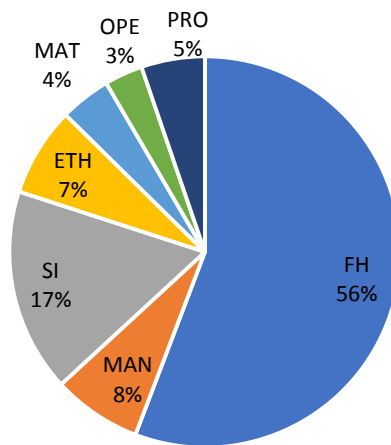


Figure 10 : Répartition des scénarios par type de danger générique

On constate que le facteur humain regroupe plus de la majorité des scénarios (56%). Ce résultat est conforme aux travaux⁵² de C. Bieder qui ont montré que le facteur humain, ou psychologie humaine, est à l'origine de la plupart des erreurs médicales et des dysfonctionnements.

La figure ci-dessous illustre la répartition des scénarios par fonction de notre système :

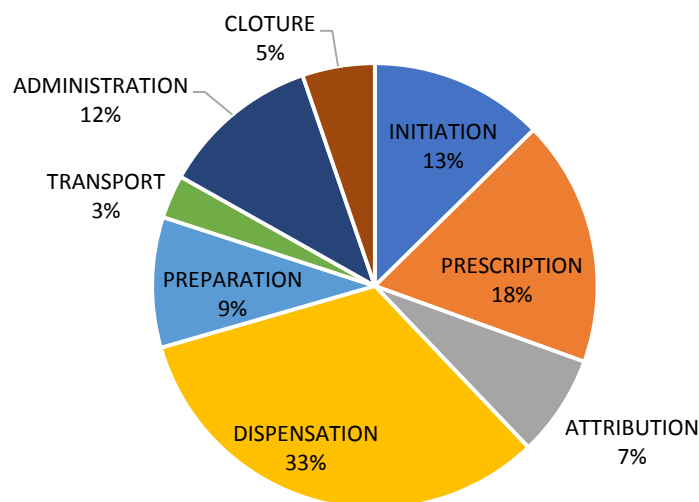


Figure 11 : Répartition des scénarios par fonction

La fonction dispensation est à l'origine du plus grand nombre de scénarios (31). Viennent ensuite la prescription et l'initiation de l'essai (17 et 12 scénarios respectivement). Enfin, les fonctions transport et clôture regroupent un faible nombre de scénarios d'accident (3 et 5 respectivement).

III.2.3. Analyse des criticités globales

Aucun scénario n'est de criticité 3 : tous sont de criticité 1 (acceptable en l'état) ou 2 (tolérable sous contrôle). Il y a exactement 53 scénarios de criticité 1 et 42 scénarios de criticité 2. Après mise en place des mesures, le nombre de scénarios de criticité 2 diminue à 14. La comparaison des tableaux 20 et 21 ci-dessous illustre la diminution globale des criticités.

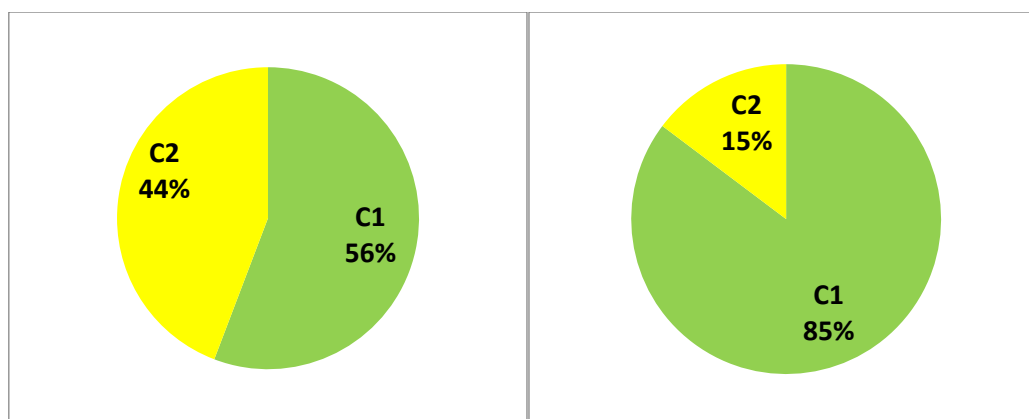


Figure 12 : Répartition des criticités initiales (à gauche) et résiduelles (à droite)

		Gravité				
		1	2	3	4	5
Vraisemblance	5	1	0	0	0	0
	4	6	6	0	0	0
	3	5	10	8	0	0
	2	2	12	15	4	0
	1	5	5	7	7	2

Tableau 20 : Répartition des scénarios par gravité et vraisemblance initiales

		Gravité				
		1	2	3	4	5
Vraisemblance	5	0	0	0	0	0
	4	6	0	0	0	0
	3	5	11	0	0	0
	2	3	23	9	0	0
	1	6	8	19	3	2

Tableau 21 : Répartition des scénarios par gravité et vraisemblance résiduelles

III.2.4. Analyse des criticités par danger générique

➤ Diagrammes de Kiviati :

La représentation en diagramme de Kiviati, ou radar, permet de visualiser les criticités initiales et résiduelles moyennes, par danger ou par fonction. Il se présente sous la forme d'une cible à trois zones : criticité 1 (vert), criticité 2 (jaune) et criticité 3 (rouge), établies à partir du produit $G \times V$ (échelle de 1 à 25). Il n'y a donc qu'un seul paramètre par fonction ou par danger générique, représenté par l'échelle numérique. Le risque est modélisé par la forme bleue centrale. Un risque faible sera donc concentré autour de la cible, dans la zone verte. A l'inverse, un risque important prendra une forme plus étalée, atteignant la zone rouge.

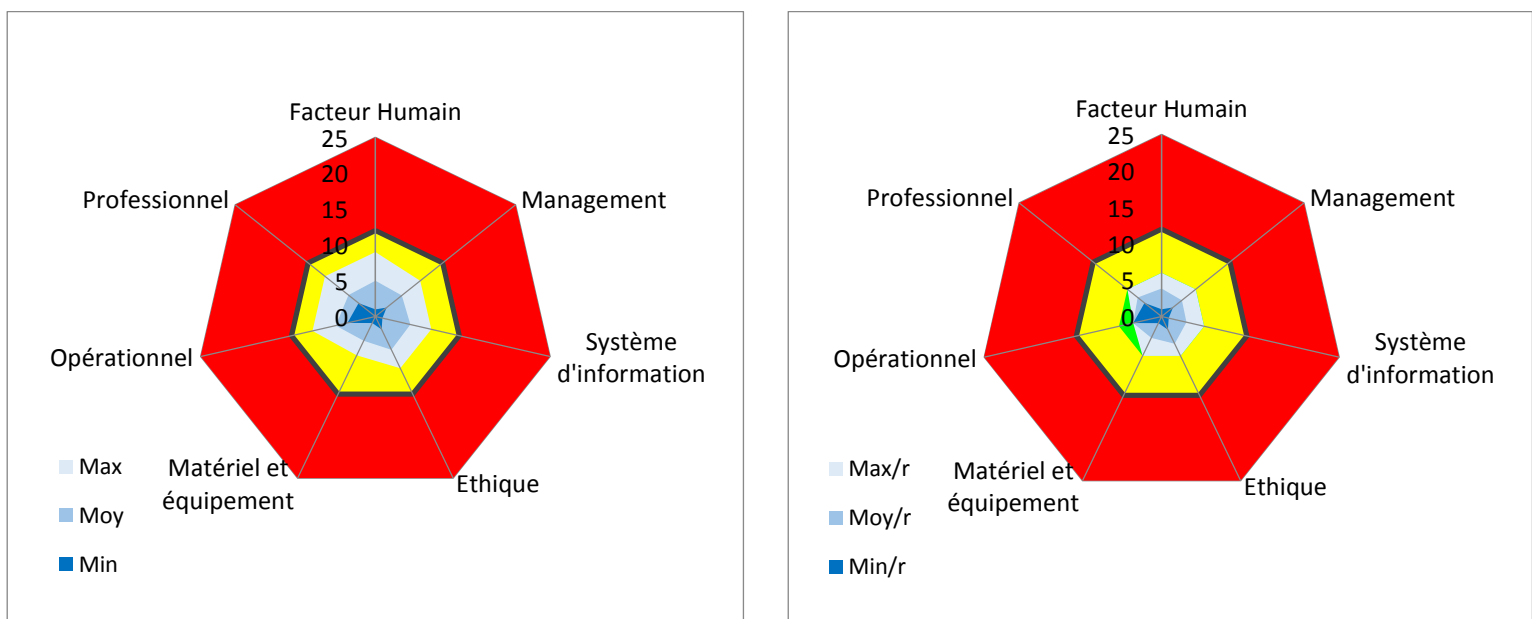


Figure 34 : Répartition des criticités initiales (à gauche) et résiduelles (à droite) par danger générique (Kiviati)

Comme notre cartographie des scénarios ne compte aucun scénario de criticité 3, il est normal que le risque soit localisé hors de la zone rouge. L'analyse de ces diagrammes montre une réduction des criticités après mise en place des actions, puisque les criticités résiduelles moyennes par danger sont localisées dans la zone verte de criticité 1. Les différents dangers présentent des criticités moyennes relativement similaires, que ce soit les criticités initiales ou les criticités résiduelles.

➤ Diagrammes de Farmer :

La représentation sous forme de diagramme de Farmer est une autre façon de présenter les criticités. Deux paramètres y sont illustrés : la vraisemblance moyenne et la gravité moyenne, par danger générique ou par fonction.

L'analyse de ces diagrammes montre une certaine homogénéité du risque en fonction du danger générique dont il découle. En effet, les risques initiaux sont localisés dans une zone de criticité tolérable sous contrôle (niveau 2). La mise en place de mesures de réduction de risques permet de réduire la gravité mais surtout la vraisemblance des scénarios, en particulier pour les dangers « système d'information » et « professionnel ».

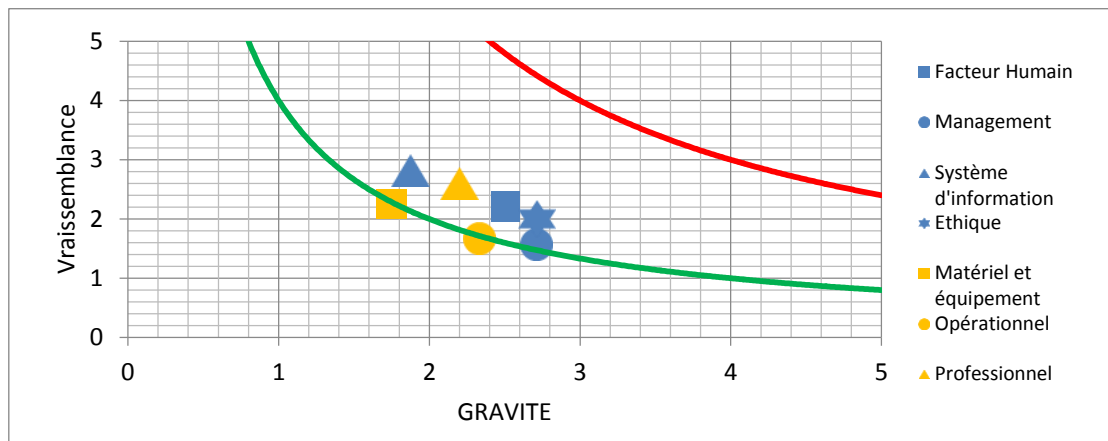


Figure 14 : Représentation des criticités initiales par danger générique (Farmer)

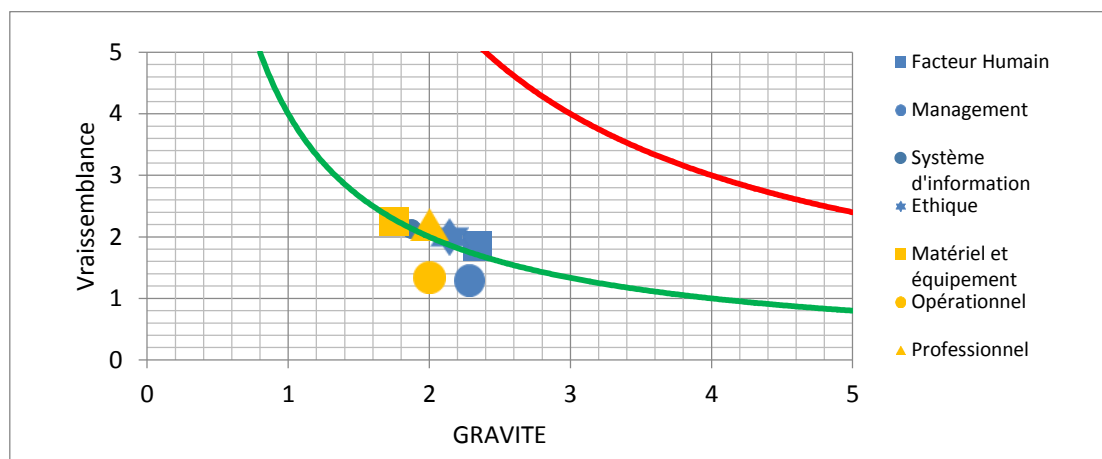


Figure 15 : Représentation des criticités résiduelles par danger générique (Farmer)

III.2.5. Analyse des criticités par fonction

➤ Diagrammes de Kiviat :

Les diagrammes ci-dessous nous indiquent que les fonctions présentent des criticités moyennes comparables entre elles, hormis les fonctions transport et clôture, qui ont une criticité moyenne plus faible. Ceci est à relier au faible nombre de scénarios relatifs à ces deux fonctions. Après mise en place des actions, l'ensemble des fonctions affiche une criticité moyenne contenue dans la zone verte, donc faiblement critique.

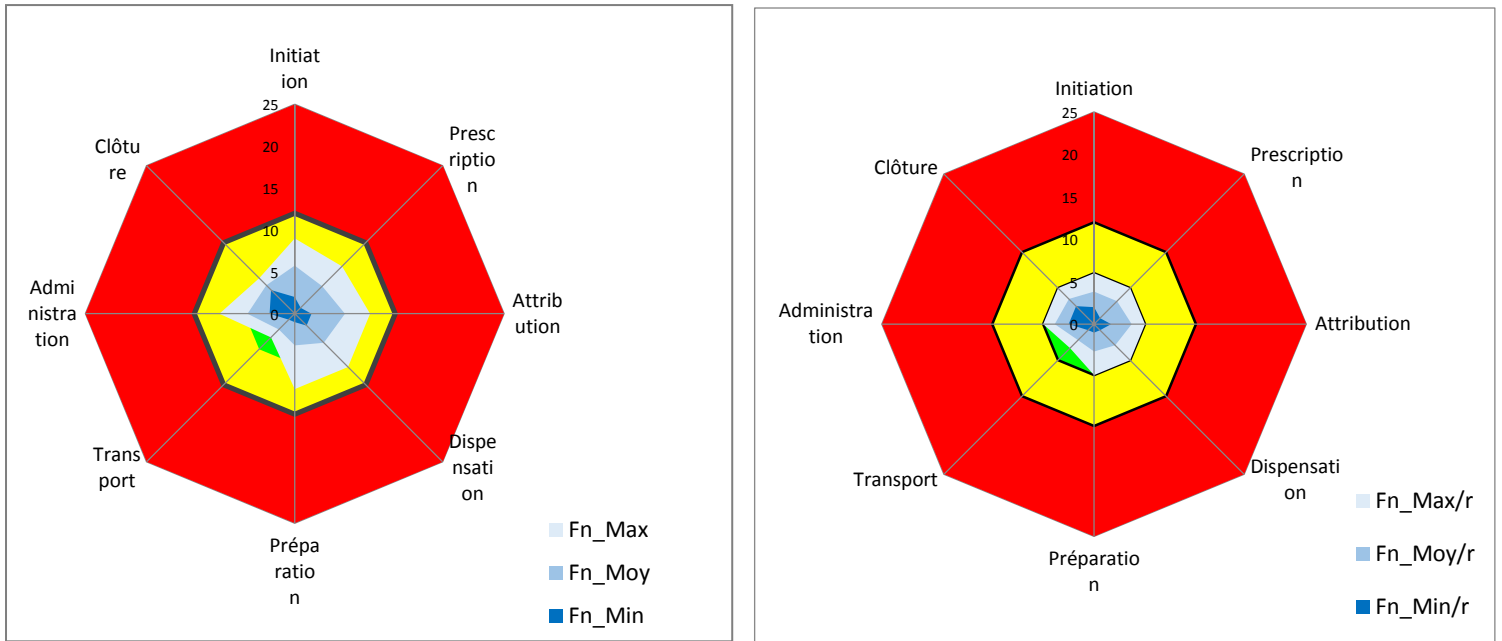


Figure 16 : Répartition des criticités initiales (à gauche) et résiduelles (à droite) par fonction (Kiviat)

➤ Diagrammes de Farmer :

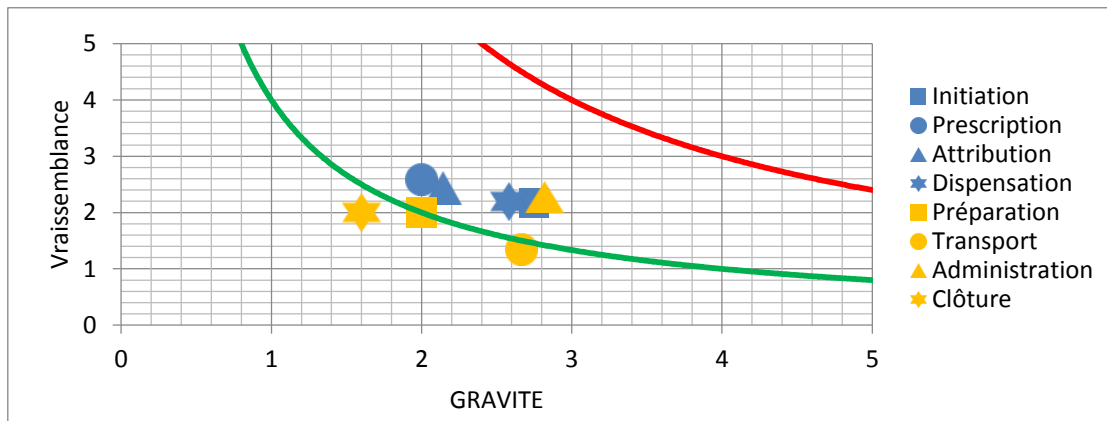


Figure 17 : Représentation des criticités initiales par fonction (Farmer)

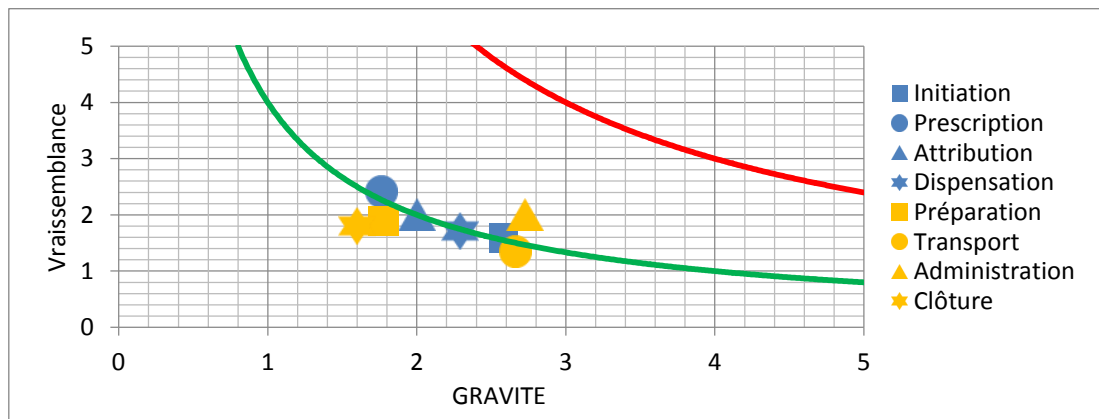


Figure 18 : Représentation des criticités résiduelles par fonction (Farmer)

Les diagrammes ci-dessous montrent à nouveau l'homogénéité relative des gravités et vraisemblance des scénarios par type de fonctions. Seule, la fonction transport présente une vraisemblance plus faible, tandis que la dispensation présente une gravité plus faible. Après mise en place des actions, les scénarios diminuent en vraisemblance et en gravité pour l'ensemble des fonctions, en particulier les fonctions dispensation et initiation.

IV. Plan de réduction des risques

L'absence de scénarios de criticité 3 montre que la prise en charge médicamenteuse dans les essais cliniques est une organisation relativement sous-contrôle. Les mesures déjà mises en œuvre, aussi bien par les services que par la PUI, permettent d'éviter la survenue d'évènements de criticité élevée. Toutefois, certains risques peuvent être contrôlés voire diminués en agissant sur la gravité et surtout sur la vraisemblance.

Le plan de réduction des risques a donc été construit à partir des scénarios de criticités 2, jugés prioritaires, soit 42 scénarios. Pour un scénario donné, une ou plusieurs mesures de réduction de risques ont été proposées par le groupe de travail. Parfois, plusieurs scénarios donnaient lieu à la même action. Au total, 35 mesures de réduction de risques ont été identifiées en groupe de travail. Ces différentes actions sont regroupées sous forme de « fiches action » en annexe 3. Le tableau suivant récapitule l'ensemble de ces actions, identifiées par :

- Le numéro de la mesure de réduction de risque
- L'entité concernée (unité de soins ou PUI ou les deux)
- Le(s) numéro(s) de scénario(s) concerné(s)
- L'intitulé de la mesure de réduction de risque
- Le niveau d'effort nécessaire
- La criticité résiduelle après mise en œuvre de l'action

N°MRR	Entité concernée	N°scénario	Mesures de réduction de risques	E	Cr
1	PUI	FH_5	Elaboration d'une fiche de faisabilité interne entre la PUI et l'UPAC	2	1
2	PUI	FH_4, FH_7	Double contrôle de l'élaboration des ordonnances et de la saisie du protocole sur CHIMIO (2ème pharmacien)	2	1
3	PUI	FH_8, SI_2	Rédaction des POS et MO par l'interne et relecture par le pharmacien	2	2, 1
4	PUI	FH_8, SI_2	Participation systématique du pharmacien et si possible de l'interne lors de la MEP	2	2, 1
5	PUI	FH_11	Renseigner les éventuelles adaptations posologiques sur la POS de l'essai	2	1

6	PUI	ETH_5	Audit de la dispensation	2	1
7	PUI	FH_20, FH_22, FH_23, FH_29	Double contrôle de la dispensation	3	2, 1, 1, 1
8	PUI	FH_27, FH_36	Quick-audit de l'analyse pharmaceutique	1	2, 1
9	PUI	FH_38, MAN_5	Audit de la formation des internes	2	1
10	PUI	FH_41	Audit du double contrôle de la préparation et exercices de simulation	2	2
11	PUI	FH_52	Quick-audit des dispensations de préparations instables	1	1
12	PUI	MAN_1	Organisation de staffs hebdomadaires et mise à disposition des CR de réunions	2	1
13	PUI	OPE_2	En cas d'absence du CLL, demande au promoteur et blocage de la réception dans l'attente de la transmission du CLL manquant	2	1
14	PUI	PRO_2	Audit de la préparation	2	2
15	PUI	SI_11	Suivi des contrats de maintenance avec le service biomédical pour les systèmes de contrôle de la température des aires de stockage	2	1
16	PUI	SI_11	Mise en place d'une sonde « back-up »	1	1
17	PUI	MAT_2	Hotte ou isolateur réservé aux préparations pour essais cliniques	3	1
18	Unités de soins + PUI	FH_2	Demande systématique au promoteur d'un résumé des modifications en cas d'amendement au protocole	2	2
19	Unités de soins + PUI	FH_40, FH_50	Elaboration de carnets de suivi pour les études institutionnelles, à fournir systématiquement à la PUI	2	1, 2
20	Unités de soins + PUI	SI_3	Demande systématique au promoteur du résumé du protocole en français	2	1
21	Unités de soins	FH_2	Rajouter la pharmacie (adresse mail) dans la liste des destinataires	2	2
22	Unités de soins	ETH_2	Quick-audit de la visite d'inclusion	1	2
23	Unités de soins	ETH_3	Vérification systématique de l'alphabétisation des patients lors du screening	2	1
24	Unités de soins	FH_12	Envoi systématique de la confirmation d'inclusion à la PUI lors de la 1ère dispensation	2	1
25	Unités de soins	FH_18	Transmission du planning des RDV à la PUI	3	1
26	Unités de soins	FH_28	Reporter systématiquement le numéro de patient sur l'ordonnance	3	1
27	Unités de soins	FH_40	Communication (mail, fax, téléphone) avec les professionnels de santé extérieurs en cas d'intervention ou d'examen programmé	2	1

28	Unités de soins	FH_40, SI_16, MAN_1	Mise à disposition des documents spécifiques de l'étude sur ORBIS-EC	3	1
29	Unités de soins	FH_41	Double contrôle systématique par un pharmacien en cas de reconstitution	2	2
30	Unités de soins	FH_48	Quick-audit des administrations pour EC à voie "à risque"	1	2
31	Unités de soins	FH_51	Vérification des administrations sur CHIMIO® en fin de journée par le TEC ou l'IRC	3	1
32	Unités de soins	PRO_3, FH_49	Quick-audit des administrations de perfusions	1	2
33	Unités de soins	SI_16	Informatisation des documents d'essais cliniques	3	1
34	Unités de soins	SI_9	Rédaction d'une procédure de pesée des patients	2	1
35	Unités de soins	SI_9	Achat de balances calibrées (1 par service)	2	1

Tableau 22 : Mesures de réduction de risques proposées par le groupe de travail

Certaines actions ne concernent que la PUI, d'autres que les unités de soins et certaines s'appliquent aux deux entités. Les actions d'effort faible et conduisant à une criticité résiduelle évaluée comme acceptable doivent être mises en place prioritairement.

Nous nous proposons de présenter brièvement les mesures les plus importantes en termes de modification de l'organisation ainsi que celles qui nécessitent d'être contextualisées.

IV.1. PUI

- Double-contrôle de la dispensation :

Le double-contrôle systématique de la dispensation est une mesure phare de la réduction des risques, car cette étape constitue le dernier verrou de sécurité avant que le médicament expérimental soit remis au patient. Cependant, elle nécessite un effectif minimum de deux personnes au secteur « essais cliniques », ce qui n'est pas toujours le cas en pratique. Par ailleurs, le double-contrôle est une action chronophage qui réduit la disponibilité du pharmacien. Les modalités de sa mise en place à la PUI devront être discutées de façon collégiale. Le double-contrôle pourrait par exemple être limité aux cas les plus sensibles : inclusions, essai en double aveugle etc.

- Double-contrôle de l'élaboration des ordonnances et des protocoles sur CHIMIO® :

Actuellement, lors d'une initiation d'essai clinique, l'élaboration de l'ordonnance nominative revient au pharmacien responsable des essais cliniques, et le contrôle est en général effectué par le

TEC de l'étude. Afin de limiter le risque d'erreur, il a été proposé que chaque nouvelle ordonnance soit double-contrôlée par un deuxième pharmacien du secteur essais cliniques avant d'être soumise au TEC.

De même, les protocoles de chimiothérapie sont actuellement élaborés par le pharmacien responsable de l'UPAC (Unité de Préparation des Anti-Cancéreux) et validés par un investigateur de l'étude. Le groupe de travail a suggéré qu'un contrôle supplémentaire soit effectué par le pharmacien responsable des essais cliniques et que la validation soit systématiquement effectuée par l'investigateur principal.

- Organisation de réunions « essais cliniques » :

L'organisation de réunions « essais cliniques » de façon hebdomadaire, ou au moins mensuelle, permettrait d'informer l'ensemble du personnel du secteur essais cliniques des nouveaux essais mis en place, des non-conformités relevées, des particularités de certains essais etc. Ces réunions permettraient aussi d'engager une réflexion sur les actions d'amélioration à mener et de sensibiliser l'ensemble du personnel à la gestion des risques. Un compte-rendu, rédigé à chaque réunion, permettrait de diffuser l'information au personnel absent et de tracer le contenu de ces réunions.

- Elaboration d'une fiche de faisabilité interne :

En cas d'essai avec une nouvelle préparation magistrale à réaliser, il est essentiel d'en évaluer la faisabilité. Parfois, les promoteurs négligent cette évaluation. Dans ce cas, il faut pouvoir justifier de l'impossibilité ou de la difficulté à réaliser la préparation auprès du promoteur. Le groupe de travail a envisagé la possibilité d'élaborer une fiche de faisabilité qui serait co-remplie et co-signée par un pharmacien du secteur essais cliniques de la PUI et un pharmacien de l'UPAC.

IV.2. Unités de soins

- Informatisation des documents d'essais cliniques :

ORBIS® est le logiciel de gestion utilisé par les hôpitaux de l'APHP. En ce qui concerne les essais cliniques, son utilisation est variable (prise de rendez-vous, accès aux dossiers des patients etc.). Il a été envisagé qu'ORBIS® puisse servir de base documentaire pour les essais cliniques, afin de faciliter l'archivage. Le groupe de travail a suggéré l'idée que les documents de référence d'une étude (protocole, brochure investigateur, formulaire de consentement, liste des patients inclus etc.) soient enregistrés sur le logiciel. Cela permettrait de favoriser l'accès aux données pour les professionnels de santé en cas de transfert ou d'hospitalisation d'un patient en dehors du service où il a été inclus.

Par ailleurs, la création d'une zone de rangement et d'archivage des données, sécurisée et dédiée à l'activité essais cliniques, pourrait être généralisée à l'ensemble des unités de soins.

- Contrôle des administrations sur CHIMIO® :

Au cours de nos discussions, il a été suggéré que le TEC ou l'IRC de l'étude puisse vérifier l'administration des chimiothérapies directement sur CHIMIO® ou par un appel téléphonique au service (en cas d'absence de TEC dans le service), en fin de journée. En effet, la traçabilité de l'administration par l'IDE est nécessaire à la prescription de la cure suivante. La vérification de la traçabilité de l'administration permettrait d'éviter les retards fréquents d'administrations des cures en raison d'une impossibilité de prescrire.

- Communication (mail, fax, téléphone) avec les professionnels de santé extérieurs en cas d'intervention ou d'examen programmé :

Au cours des discussions de notre groupe de travail, il est apparu que la mauvaise observance des patients était parfois liée à des informations contradictoires. En effet, en cas d'hospitalisation ou d'examen dans un autre service, le patient ne sait pas toujours quelle conduite adopter vis-à-vis de son médicament expérimental. Il est arrivé que certains professionnels de santé prennent une décision allant à l'encontre du protocole de l'essai. Il a alors été suggéré qu'en cas d'examen ou d'hospitalisation programmée, le TEC de l'étude communique au service extérieur les modalités de prise du traitement et rappelle la nécessité d'informer l'investigateur en cas de problème.

- Rédaction d'une procédure de pesée des patients :

Lors des réunions du groupe de travail, nous nous sommes aperçus du problème de la pesée dans les services. En effet, la pesée n'est pas réalisée systématiquement, parfois l'équipe investigatrice se fie au poids donné par le patient. Cela pose problème pour les administrations de médicaments expérimentaux « poids-dépendant », comme les chimiothérapies par exemple. Ces approximations peuvent engendrer des écarts au protocole voire des toxicités. Il est impossible de chiffrer ces écarts, toutefois, nous estimons que ce problème est suffisamment important pour nécessiter une action. Le groupe de travail a évoqué la possibilité d'acheter des balances calibrées pour pouvoir peser le patient à chaque visite et de rédiger une procédure de pesée des patients.

DISCUSSION

I. Analyse des résultats

Les 35 mesures de réduction de risques proposées par notre groupe de travail entraîneront *a priori* une diminution de la criticité des scénarios en agissant essentiellement sur la vraisemblance des scénarios d'incident. La cartographie des scénarios et les figures qui lui sont associées montrent très clairement que les actions proposées sont des actions préventives. Il reste à s'assurer de la mise en place des mesures de réduction de risques et de confirmer la criticité résiduelle *a posteriori*, afin d'évaluer ce plan d'action.

Toutefois, certains scénarios ne sont pas maîtrisés en totalité. En effet, la prise en charge médicamenteuse dans les essais cliniques fait intervenir le facteur humain : une sécurisation parfaite est donc impossible. La criticité résiduelle moyenne de ces scénarios reste « *tolérable sous contrôle* » : ils doivent faire l'objet d'une surveillance afin de s'assurer que la criticité soit maintenue à ce niveau (audits, formations...).

Comme le montrent les « fiches action », chacune des mesures proposées a pour effet de générer une surcharge de travail. Certaines actions, en particulier celles d'effort 3 comme le double contrôle de la dispensation, nécessitent un effort continu, quotidien. Dans cet exemple, il appartiendra au pharmacien gérant de la PUI de décider de la mise en place de cette action, compte-tenu de l'effort nécessaire et du risque auquel la PUI s'expose. Si la PUI décidait de ne pas mettre en place ces actions, alors les criticités résiduelles des scénarios concernés seraient inchangées et le système s'exposerait à un risque d'aggravation insidieuse de la criticité.

Dans une démarche d'amélioration continue de la qualité, des mesures ont déjà été mises en place par la PUI et les services. Toutes les actions déjà mises en place ont été comptabilisées dans la cartographie des scénarios (colonne « traitements déjà existants »). Deux actions ont été mises en place récemment et ont particulièrement profité à notre organisation :

- Dispensation au patient ambulatoire à la PUI :

La mise en place de la dispensation au patient ambulatoire à la PUI a été décidée suite à de nombreux dysfonctionnements observés, liés à des glissements de tâches. En effet, d'après le Code de la Santé Publique, seul le pharmacien est responsable de la dispensation au patient ambulatoire. En pratique, cela signifie que, pour un patient ambulatoire, l'IDE ou le TEC n'ont pas la responsabilité, au regard de la loi, de dispenser les traitements au patient. C'est pourquoi la dispensation en rétrocession directement à la PUI doit être privilégiée pour les patients ambulatoires.

- Acquisition d'un Logiciel d'Aide à la Dispensation (LAD) :

L'acquisition d'un LAD permet d'appréhender les difficultés d'approvisionnement et d'améliorer la gestion des stocks et la traçabilité. En effet, il a été montré que l'informatisation du circuit du médicament réduit le risque d'erreur de 25%⁵³. Cependant, l'utilisation d'un LAD nécessite que chaque tâche soit tracée à la fois manuellement et informatiquement. De plus, l'informatisation génère d'autres risques résiduels dont il faut tenir compte (bugs informatiques, erreurs de programmation etc.).

II. Limites de la méthode

- Contrainte de temps et mobilisation des acteurs :

La difficulté majeure de l'AGR était liée au manque de disponibilité des membres du groupe de travail. Il nous a fallu souvent remplacer le travail de groupe par des successions d'entretiens individuels, un gain de temps pour les participants, mais une dérive chronophage pour les organisateurs. Par ailleurs, les réunions de groupe permettent d'échanger et de confronter les points de vue de chacun. Ils enrichissent les connaissances des participants sur la sécurité des organisations auxquelles ils participent, et c'est probablement l'un des intérêts de ces analyses. Enfin, cette dérive de procédure a pu conduire à des décisions (choix d'une criticité, validation des échelles etc.) qui n'ont reposé que sur le point de vue d'un ou de deux professionnels.

- Subjectivité des réponses :

L'attribution des criticités, à partir de la vraisemblance et de la gravité d'un scénario, relevait des membres du groupe de travail. Or, ces paramètres sont subjectifs car l'appréciation dépend de l'expérience de chacun, du type d'essais cliniques gérés par le service etc. De plus, il persiste toujours une appréhension de jugement de certains participants qui ont tendance à sous-estimer la gravité ou la vraisemblance d'un scénario. Enfin, il aurait été utile de travailler avec un représentant de chaque unité de soins pour limiter le biais d'évaluation et ainsi homogénéiser les résultats.

- Absence de promoteurs industriels :

Malgré la participation de nombreux acteurs, nous n'avons pas pu intégrer les promoteurs industriels à notre étude. Pourtant, leur rôle est essentiel dans le suivi du déroulement de la recherche, à travers les visites de mise en place, de monitoring et de clôture. L'AGR a montré que de nombreux scénarios d'accident sont liés à un dysfonctionnement lors de la mise en place. Il pourrait être utile à l'avenir de réaliser une étude de plus grande envergure, pilotée par une autorité de santé et qui impliquerait les promoteurs industriels.

- Champ d'action limité :

Lors de l'élaboration de la cartographie des situations dangereuses, nous avons fait le choix de ne pas ou peu traiter les risques liés au management, notamment. Les situations dangereuses concernant les ressources humaines ont été classées en priorité 10 car nous n'avions pas les moyens d'agir sur le recrutement de personnel. Par ailleurs, les dangers de type organisationnels n'ont pas été jugés prioritaires par le groupe de travail, et les situations dangereuses ont été classées en priorité 2.

Ces choix ont réduit le champ d'action de notre AGR, et un autre travail serait utile afin d'étudier ces critères en particulier, dans l'organisation essais cliniques. En effet, un bon management est un prérequis essentiel d'une organisation efficace et l'efficacité des mesures proposées en dépendent.

III. Perspectives

Les résultats de l'AGR et les constats des professionnels de terrain sont formels : les risques liés à l'activité sont acceptables sous contrôle, mais le système reste très sensible aux perturbations en termes de ressources humaines (congés, absences imprévues de personnel) ou d'activité (augmentation du nombre d'essais cliniques à gérer).

En effet, au cours des discussions du groupe de travail, les professionnels ont fait part de leur ressenti général sur l'organisation. Certains se sont plaints d'une surcharge de travail avec complexification des tâches pouvant conduire à une altération de la qualité de vie au travail (QVT) et à un risque d'erreurs. C'est un problème majeur, puisque la HAS a introduit un critère sur la promotion de la qualité de vie au travail dans le manuel de la certification v2010⁵⁴.

En outre, depuis plusieurs années, à effectif constant, le nombre d'essais n'a cessé d'augmenter. Le travail a évolué en activité de « routine », au détriment de la formation et de la qualité. Le secteur essais cliniques de la PUI souffre d'un problème de valorisation de son poste d'interne, actuellement non pourvu. Vus l'implication des pharmaciens dans les essais cliniques⁵⁵ et la demande croissante des promoteurs, la revalorisation du temps pharmacien et la défense de la profession sont nécessaires afin d'obtenir plus de moyens.

Du côté des services, l'inadéquation des moyens est aussi ressentie, dans une moindre mesure. En effet, la plupart des services ne disposent pas d'IRC et l'activité essais cliniques est effectuée par des IDE non formées à la recherche clinique. Le recrutement d'IRC est un atout pour les services gérant de nombreux essais cliniques.

Si toutefois l'organisation « essais cliniques » ne parvenait plus à assurer une activité efficace et sécurisée, nous avons évoqué la possibilité pour les unités de soins et la PUI de réguler la charge de travail. Cela pourrait s'effectuer par le biais d'une lettre de refus de mission, destinée à la DRCI, en cas d'essai complexe impossible à mettre en œuvre par manque de moyens humains ou matériels.

Enfin, malgré l'existence d'une politique de gestion des risques dans les essais cliniques, il serait utile de développer certains outils de gestion des risques propres aux essais cliniques, comme la réévaluation de la cartographie des risques, la mise en place d'audits internes ou encore l'organisation d'un CREX « essais cliniques », regroupant plusieurs PUI et services investigateurs. Le développement d'un CREX ou d'une RMM « essais cliniques » serait intéressant pour discuter de façon collégiale de l'organisation des circuits et trouver ensemble des mesures de réduction de risques.

CONCLUSION

Depuis plusieurs décennies, la sécurisation du circuit du médicament est une priorité des établissements de santé. Le médicament expérimental fait l'objet d'une réglementation particulièrement stricte, et la prise en charge médicamenteuse dans les essais cliniques exige une sécurité maximale. Malgré le durcissement de la législation, les incidents surviennent encore. Cela montre la nécessité de consolider l'organisation et de sensibiliser les acteurs de la recherche clinique à la gestion des risques.

La réalisation d'une Analyse Globale des Risques a permis de mettre en évidence les vulnérabilités de cette organisation, de les évaluer, et d'en extraire des actions à mettre en place. Ces mesures, présentées sous la forme d'un catalogue, permettront de diminuer la criticité des scénarios en agissant sur la vraisemblance des risques. Il appartient désormais aux responsables des services concernés de décider de leur mise en place, en tenant compte de leur coût, des contraintes matérielles et humaines qu'elles engendrent et du risque auquel le système est exposé. Après mise en place des actions, il conviendra d'évaluer la criticité résiduelle afin de vérifier leur efficacité.

Avec la plateforme mutualisée de recherche "URC-Est-CRB-CRC", les services bénéficient de nombreux moyens logistiques et humains. Mais la culture des services en matière de recherche clinique est très inégale. Il reste encore de nombreux endroits où la recherche clinique n'est pas considérée comme étant une responsabilité des soignants. Il reste des progrès à faire dans la communication sur ce sujet pour que la recherche clinique soit bien considérée comme un soin et que sa sécurisation soit une priorité. A l'avenir, il serait utile d'uniformiser les pratiques au niveau national afin d'obtenir un consensus entre les établissements de santé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ducruet, J. Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. *Laennec* **56**, 6–24 (2008).
2. Amiel, P. Des cobayes et des hommes, Expérimentation sur l'être humain et justice Paris, Belles Lettres (2011).
3. ÉTHIQUES, P. DÉCLARATION D'HELSINKI RÉVISÉE DE L'ASSOCIATION MÉDICALE MONDIALE. *J. Int. Bioéthique* **13**, (2002).
4. *Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales* | Legifrance.
5. *LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique* | Legifrance.
6. *Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain* | Legifrance.
7. *LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine* | Legifrance.
8. *Arrêté du 2 décembre 2016 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique* | Legifrance.
9. Bouvenot, G., Vray, M. & Vicari, F. ESSAIS cliniques — Théorie, pratique et critique. *Acta Endosc.* **36**, 375–375 (2006).
10. Stolberg, H. O., Norman, G. & Trop, I. Randomized Controlled Trials. *Am. J. Roentgenol.* **183**, 1539–1544 (2004).
11. Ménard, J. La politique de l'innovation en santé, *adsp*, n°39, pp. 18-19 (juin 2002).
12. Dupont, M. & Ramalho, F. S. *L'Assistance publique - Hôpitaux de Paris: « Que sais-je ? »* n° 3505. Presses Universitaires de France (2010).

13. Enquêtes Nationales sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins - Comparaison des deux études ENEIS 2004 et 2009 - Série Études et Recherche - Ministère des Solidarités et de la Santé (mars 2011).
14. Haute Autorité de Santé - Sécuriser la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé (novembre 2015).
15. *Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé* | Legifrance.
16. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé | Legifrance.
17. DGOS - Qualité de la prise en charge médicamenteuse, outils pour les établissements de santé (février 2012).
18. Haute Autorité de Santé - La sécurité des patients - Mettre en oeuvre la gestion des risques associés aux soins en établissements de santé : des concepts à la pratique (mars 2012).
19. Haute Autorité de Santé - Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments (mai 2013).
20. Hartmann, J.-F., Crickx, B. & Le Gonidec, P. ArchiMed®. *Pharm. Hosp. Clin.* **50**, 57–68 (2015).
21. Méthodes et Outils des démarches qualité pour les établissements de santé, ANAES (juillet 2000).
22. Desroches, A., Leroy, A. & Vallée, F. *La gestion des risques: principes et pratiques*. Hermès Science (2003).
23. Desroches, A. Le management des risques par l'analyse globale des risques. *Transfus. Clin. Biol.* **20**, 198–210 (2013).
24. Mazon, R. *et al.* Improving safety in radiotherapy: the implementation of the Global Risk Analysis method. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **112**, 205–211 (2014).
25. Mazon, R. *et al.* Implementation of the global risk analysis in pulsed-dose rate brachytherapy: methods and results. *Cancer Radiother. J. Soc. Francaise Radiother. Oncol.* **19**, 89–97 (2015).

26. Société Française de Pharmacie Clinique. Guide SFPC de gestion des risques. Comment optimiser l'implication de l'équipe pharmaceutique dans la gestion des risques associés à la prise en charge médicamenteuse du patient? (Avril 2012).
27. Coudert, S. Cartographie et gestion des risques de la prise en charge des patients sous chimiothérapie injectable pour hémopathie maligne par un service d'hospitalisation à domicile. Ecole Centrale Paris (2011).
28. Bonan, B. Sécurisation du circuit des chimiothérapies en établissement hospitalier : application à la production des médicaments anticancéreux (2007).
29. Bertrand, E., Lévy, R. & Boyeldieu, D. Cartographie des risques a priori. Sécurisation de la transfusion d'un produit sanguin labile, dans un établissement de santé : de sa réception à son administration. *Transfus. Clin. Biol.* **20**, 458–468 (2013).
30. Pourrat, M. *et al.* [Oral administration of medications to infants: Implementation of a preliminary risk analysis in a hospital service of pediatrics]. *Ann. Pharm. Fr.* **72**, 112–121 (2014).
31. Chenet, V. Risques sur le circuit du médicament à l'hôpital Foch : cas particulier du circuit du médicament dans le pôle médicochirurgical des maladies respiratoires. Ecole Centrale Paris (2006).
32. Lombard, T. Gestion des risques a priori : application de la méthode AMDEC à la production des médicaments anticancéreux au CHU de Grenoble. Université de Grenoble (2016).
33. Wang, L. *et al.* Chemotherapy-related risk management toward safe administration of medications: Apply failure mode and effects analysis to reduce the incidence of chemotherapy errors. *Pak. J. Pharm. Sci.* **30**, 713–720 (2017).
34. Jain, K. Use of failure mode effect analysis (FMEA) to improve medication management process. *Int. J. Health Care Qual. Assur.* **30**, 175–186 (2017).
35. Hélénon, R. Démarche a priori de gestion des risques appliquée à la prise en charge médicamenteuse dans un établissement de santé mentale. Université de Bordeaux (2014).
36. Roussel, P. La méthode ALARM - Prévention médicale (2017).

37. Debouck, F. Méthode Orion : analyse systémique simple et efficace des événements cliniques et des précurseurs survenant en pratique médicale hospitalière. Elsevier Masson (mars 2012).
38. Pariès, J., Rome, F., Pibarot, M.-L. & Tassaux, D. Evènements indésirables en médecine. Une méthode d'analyse orientée gestion des risques. (2013).
39. Haute Autorité de Santé - Revue de mortalité et de morbidité (RMM) - guide méthodologique (novembre 2009).
40. ASHP guidelines on clinical drug research. American Society of Health-System Pharmacists. *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* **55**, 369–375 (1998).
41. Manuel d'auto-évaluation de Pharmacie hospitalière, Société Française de Pharmacie Clinique (1998).
42. Référentiel de Pharmacie Hospitalière. Société Française de Pharmacie Clinique (2010).
43. Lignes directrices sur l'utilisation des médicaments pour des essais cliniques en établissement de santé. Société Canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (2001).
44. Guérin, A., Tanguay, C., Lebel, D. & Bussièrès, J.-F. Création d'une grille d'autoévaluation du soutien pharmaceutique aux essais cliniques. *Can. J. Hosp. Pharm.* **65**, 450–457 (2012).
45. Méthot, J., Brisson, D. & Gaudet, D. On-site management of investigational products and drug delivery systems in conformity with Good Clinical Practices (GCPs). *Clin. Trials Lond. Engl.* **9**, 265–271 (2012).
46. Siden, R., Tamer, H. R., Skyles, A. J., Weadock, S. & Redic, K. Pharmacist-prepared dispensing guidelines for drugs used in clinical research. *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* **69**, 1021–1026 (2012).
47. Le Roy, C. Analyse des risques a priori du processus métier pharmaceutique de l'activité essais cliniques de l'AP-HM. Aix Marseille Université (2016).
48. Dahan, M. Sécurisation du circuit du médicament à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - rapport de l'IGAS (2010).
49. ANSM - Rapport d'activité de l'année 2015, consultable sur ansm.sante.fr

50. Bellut, S. *Pourquoi ça ne marche pas ?! : résoudre les problèmes, éliminer les racines du mal*. (AFNOR, 2006).
51. Desroches, A. *Analyse globale des risques : principes et pratiques*, Lavoisier (2016).
52. Bieder, C. *Les facteurs humains dans la gestion des risques : évolution de la pensée et des outils*. Lavoisier (2006).
53. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. *L'informatisation du circuit du médicament dans les établissements de santé. Approche par l'analyse de la valeur*. Ministère de l'emploi et de la solidarité (2001).
54. Revue de littérature : qualité de vie au travail et qualité des soins - rapport HAS (2016).
55. Deluca-Bosc, B. & Honore, S. Evaluation du service rendu des équipes pharmaceutiques dans les essais cliniques: enquêtes de satisfaction auprès des promoteurs. *Pharm. Hosp. Clin.* **49**, 102–109 (2014).

ANNEXES

ANNEXE 1 - TRAME D'UNE FICHE « ACTION »

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Date : Fiche n° : REF ETUDE : scénario n°	
FONCTION : SOUS-FONCTION :					
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES :					
Si actions de prévention --> mettre 1		Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3	
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation :</u> <u>Validation :</u> <u>Contrôle :</u>					
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u>					

ANNEXE 2 – CARTOGRAPHIE DES SITUATIONS DANGEREUSES

		connaissance du protocole	1			1			1			1					3				
		Manque de rigueur	1			1			1			1									
	Investigateur	Défaut de connaissance du protocole	1			1						2					2	1			
		Manque de rigueur	1									2					1	1			
	TEC (service)	Défaut de connaissance du protocole	2			1			1			1					3	1			
		Manque de rigueur	2			1			1			1					2	1			
	IDE	Défaut de connaissance du protocole	2									1					1	1			
		Manque de rigueur	2									1					1	1			
	Inter-relation	Absence de transmission des documents/messages /alertes	1			1			1			2			1					6	1
		Absence de surveillance des messages (mail, fax...)	1			1			1						1						
		Destinataire non ou mal identifié	1			1									1						
	Ethique (ETH)	Droit des patients	Absence d'accueil, d'écoute des patients et de leur entourage	1						1						2		2	2		
Absence de prise en compte des problèmes éthiques			1									2			1		1	1			
Matériel et équipement (MAT)	Matériel et équipement	Contamination des outils de production							1								1				
		Coupure d'électricité	10			10			10			10			10		10				
		Indisponibilité ou dysfonctionnement du système informatique	10			10			10			10			10		10				

ANNEXE 3 - CARTOGRAPHIE DES SCENARIOS

N	Fonction	Dangers génériques	Evènement dangereux	Cause contact	Evènement redouté	Cause(s) amorce	Conséquences	Traitements déjà existants dont moyens de détection ou d'alerte	G	V	C	Actions de réduction des risques et Identification de l'autorité de décision de leur application	E	G	V	C
FH_1	Initiation	Facteur Humain	Manque de rigueur	Pré-visite	Absence de pré-visite ou visite de sélection	Indisponibilité du centre investigateur, volonté du promoteur	Eligibilité du centre mal évaluée, retard de démarrage des inclusions, insatisfaction du promoteur	Absence de mesures existantes	2	2	1					
FH_2	Initiation	Facteur Humain	Absence de transmission des documents/messages/alertes	Transmission des documents de l'essai	Absence de transmission des amendements au protocole	Manque de rigueur du promoteur, adresse d'envoi erronée, défaut de distribution du courrier, inattention du personnel	Déviations au protocole majeure, impact possible sur la prise en charge du patient	Absence de mesures existantes	3	3	2	Ajout de la PUI dans la liste des destinataires, demande d'un résumé des modifications apportées au protocole	2	3	2	2
FH_3	Initiation	Facteur Humain	Manque de rigueur	Organisation de la mise en place	Mauvaise organisation de la mise en place par le TEC/l'investigateur	Absence de surveillance des alertes (mail, fax...), absence de communication aux personnes concernées	Retard de démarrage des inclusions, insatisfaction du promoteur et du patient	Absence de mesures existantes	2	2	1					
FH_4	Initiation	Facteur Humain	Manque de rigueur	Elaboration de l'ordonnance type	Support de prescription non conforme	Défaut de connaissance du protocole	erreur de dispensation, évènement indésirable grave	Rédaction de l'ordonnance type par la PUI et validation par le promoteur	4	1	2	Double contrôle de la saisie par un 2ème pharmacien	2	3	1	1
FH_5	Initiation	Facteur Humain	Manque de rigueur (ARC)	Faisabilité	Défaut d'évaluation de la faisabilité d'une préparation	Indisponibilité du centre investigateur, volonté du promoteur	Retard de démarrage des inclusions, report de cure, non-respect des BPC, accident professionnel	Communication entre les pharmaciens de la PUI et de l'UPAC	3	2	2	Elaboration d'une fiche de faisabilité interne entre la PUI et l'UPAC	2	2	2	1

FH_6	Initiation	Facteur Humain	Manque de rigueur (ARC)	Visite de mise en place	Absence ou défaut d'information lors de la mise en place	Défaut de connaissance du protocole	Déviations au protocole mineures	Absence de mesures existantes	2	3	1					
FH_7	Initiation	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches (PUI)	Rédaction des documents	Erreur de saisie du protocole dans CHIMIO	Communication d'une information erronée par le promoteur, défaut de relecture, complexité du protocole	Erreur de dispensation et/ou de préparation, événement indésirable non grave	Saisie par le pharmacien de l'UPAC et double contrôle par l'investigateur	3	2	2	Triple contrôle de la saisie par le pharmacien responsable des EC et double contrôle systématique par l'investigateur principal	2	3	1	1
FH_8	Initiation	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches (PUI)	Rédaction des documents	Erreur de saisie de la Procédure Opératoire Standard (POS), du mode opératoire	Défaut de connaissance du protocole	Événement indésirable grave	Double contrôle des MO (PUI) et des POS (PUI + services) NB : 1 POS par essai et par visite	4	2	2	Participation systématique du pharmacien et si possible de l'interne lors de la MEP	2	4	1	2
MAN_1	Initiation	Management	Défaut de formation du personnel	Réunion de l'équipe investigatrice	Informations et recommandations sur le protocole insuffisantes	Absence de vérification des compétences, manque de rigueur de l'investigateur principal	Déviations au protocole majeure	A l'inclusion du 1er patient, check-list faite par le TEC auprès de l'équipe (IDE, PUI...) par mail ou téléphone Elaboration d'un classeur "essais cliniques" pour les IDE contenant les documents essentiels pour chaque protocole / Staffs hebdomadaires / signature d'une fiche attestant de la prise de connaissance de l'essai par l'équipe (PUI)	3	2	2	Staffs hebdomadaires à généraliser à l'ensemble des services et à la PUI, diffusion du compte-rendu de réunion, mise à disposition des documents spécifiques de l'essai sur ORBIS	2	3	1	1
SI_1	Initiation	Système d'information	Logiciel de prescription non fonctionnel	Elaboration de l'ordonnance type	Impossibilité d'élaborer le protocole sur CHIMIO	Version obsolète du logiciel	Retard de démarrage des inclusions	Absence de mesures existantes	2	1	1					
SI_2	Initiation	Système d'information	Perte ou manque de données	Elaboration de l'ordonnance type	Impossibilité de rédiger l'ordonnance type	Manque de rigueur du promoteur, du personnel de la PUI	Retard de démarrage des inclusions	Absence de mesures existantes	2	4	2	Participation du pharmacien à la pré-visite et à la MEP pour récupérer tous les documents	2	2	2	1

						adaptée, manque de rigueur lors de la dispensation (PUI)													
FH_1_1	Prescription	Facteur Humain	Défaut de connaissance du protocole	Rédaction de l'ordonnance	Administration d'un ME contre-indiqué	Contre-indication, critère d'exclusion non respecté, manque de rigueur lors de la dispensation (PUI)	Intolérance, événement indésirable non grave	Formation des investigateurs par le promoteur, protocole en français	3	2	2	Renseigner les éventuelles adaptations posologiques sur la POS de l'essai	2	3	1	1			
FH_1_2	Prescription	Facteur Humain	Défaut de connaissance du protocole	Randomisation	Bras de randomisation non respecté	Erreur de randomisation non détectée lors de la dispensation, interruption de tâches, manque de rigueur (investigateur et PUI)	Déviations au protocole majeure	Formation des investigateurs par le promoteur, protocole en français	3	2	2	Double contrôle systématique de la dispensation, envoi de la confirmation d'inclusion à la PUI	3	2	2	1			
FH_1_3	Prescription	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention (TEC, investigateur)	Rédaction de l'ordonnance	Inversion de numéros de patients sur l'ordonnance	Deux patients inclus dans le même protocole le même jour, interruption de tâches	Surcharge de travail (correction de l'ordonnance)	Double contrôle de l'ordonnance par le TEC	1	2	1								
FH_1_4	Prescription	Facteur humain	Manque de rigueur, inattention (investigateur)	Vérification de la conformité de l'ordonnance	Ordonnance illisible	Mauvaise compréhension, interruption de tâches	Retard de prise en charge < 1h	Absence de mesures existantes	1	2	1								
FH_1_5	Prescription	Facteur humain	Manque de rigueur, inattention (TEC, investigateur)	Rédaction de l'ordonnance	Prescription du mauvais ME	Défaut de connaissance du protocole, interruption de tâches	Surcharge de travail (correction de l'ordonnance)	Double contrôle de l'ordonnance par le TEC	1	1	1								
FH_1_6	Prescription	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention (TEC, investigateur)	Rédaction de l'ordonnance	Prescription du mauvais dosage	Défaut de connaissance du protocole, interruption de tâches	Surcharge de travail (correction de l'ordonnance)	Double contrôle de l'ordonnance par le TEC	1	3	1								
FH_1_7	Prescription	Facteur Humain	Défaut de connaissance du protocole (investigateur)	Validation de l'ordonnance sur le logiciel CHIMIO	Inclusion dans un mauvais protocole (logiciel CHIMIO)	Manque de rigueur, interruption de tâches	Surcharge de travail (correction de l'ordonnance)	Présence de deux colonnes sur le logiciel CHIMIO, de couleurs différentes : protocoles "classiques" et protocoles "essai thérapeutique"	1	4	1								

MAN_2	Prescription	Management	Mauvaise gestion de l'organisation du personnel	Rédaction de l'ordonnance	Prescription par un médecin non habilité (absent de la délégation des tâches)	Absence d'investigateur dans le service, manque de rigueur	Retard de prise en charge < 1h	Absence de mesures existantes	1	4	1						
SI_4	Prescription	Système d'information	Logiciel de prescription non fonctionnel	Inclusion	Impossibilité d'inclure un patient dans un protocole sur CHIMIO	Retard de maintenance	Retard de prise en charge > 1h, insatisfaction du patient	Absence de mesures existantes	2	2	1						
SI_5	Prescription	Système d'information	Plateforme IWRS/IVRS non fonctionnelle	Inclusion	Impossibilité d'inclure un patient	Manque de rigueur (promoteur), retard de maintenance	Retard de prise en charge > 1h, insatisfaction du patient	Absence de mesures existantes	2	3	1						
SI_6	Prescription	Système d'information	Perte ou manque de données	Inclusion	Impossibilité d'inclure un patient	Manque de rigueur, défaut d'organisation du stockage des documents	Retard de prise en charge > 1h, insatisfaction du patient	Zone d'archivage dédiée	2	3	1						
SI_7	Prescription	Système d'information	Absence ou difficultés d'accès aux données (cliniques, biologiques, dossier patient)	Inclusion	Impossibilité d'inclure un patient	Examens non réalisés, critères d'inclusion nécessitant des examens poussés	Retard de prise en charge > 1h, insatisfaction du patient	Absence de mesures existantes	2	3	1						
FH_18	Attribution	Facteur Humain	Absence de transmission des documents/messages/alertes	Réception de l'ordonnance	Pas de réception de l'ordonnance par la PUI ou le TEC, pas de "OK CHIMIO"	Manque de rigueur (investigateur)	Retard de prise en charge < 1h, insatisfaction du patient	En cas d'urgence, appel téléphonique du TEC ou des IRC à la PUI	2	4	2	Transmission du planning des RDV à la PUI	3	2	3	1	
FH_19	Attribution	Facteur Humain	Absence de surveillance des messages (mails, fax...)	Réception de l'ordonnance	Ordonnance transmise mais non traitée	Manque de rigueur (PUI)	Retard de prise en charge < 1h	Absence de mesures existantes	1	3	1						
FH_20	Attribution	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches	Retranscription du numéro de traitement	Dispensation du mauvais numéro de traitement	Interruption de tâches	Déviations au protocole majeure, administration du mauvais traitement	Confirmation d'attribution IWRS toujours jointe à l'ordonnance et contrôle visuel du TEC lors de la dispensation	3	3	2	Double contrôle de la dispensation	3	3	2	2	
FH_21	Attribution	Facteur Humain	Manque de rigueur (promoteur)	Connexion à la plateforme	Attribution impossible (absence de codes d'accès)	Première inclusion dans l'essai, changement de codes non pris en compte	Retard de prise en charge < 1h, report de cure	Procédure dégradée avec ARC	2	3	1						
FH_22	Attribution	Facteur Humain	Défaut de connaissance du protocole	Absence d'attribution	Absence d'attribution de numéro de traitement (essai en double-aveugle)	Pas de consigne d'attribution, manque de rigueur, interruption de tâches	Déviations au protocole majeure, levée d'aveugle	Rédaction de POS qui décrit les modalités d'attribution pour chaque essai + affichage d'une liste des essais à attribution par la PUI, signature d'une fiche attestant de	3	2	2	Double contrôle de la dispensation	3	2	2	1	

								la prise de connaissance de l'essai par l'équipe (PUI)										
FH_2 3	Attribution	Facteur Humain	Défaut de connaissance du protocole	Absence d'attribution	Absence d'attribution de numéro de traitement (essai en ouvert)	Pas de consigne d'attribution, manque de rigueur, interruption de tâches	Insatisfaction du promoteur, désorganisation du stock, déviation au protocole mineure	Rédaction de POS qui décrit les modalités d'attribution pour chaque essai + affichage d'une liste des essais à attribution par la PUI, signature d'une fiche attestant de la prise de connaissance de l'essai par l'équipe (PUI)	2	4	2	Double contrôle de la dispensation	3	2	2	1		
SI_8	Attribution	Système d'information	Plateforme IWRS/IVRS non fonctionnelle	Connexion à la plateforme	Attribution impossible (pas de connexion)	Absence de procédure dégradée	Retard de prise en charge < 1h, insatisfaction du patient	Absence de mesures existantes	2	1	1							
ETH_4	Dispensation	Ethique	Absence de prise en compte des problèmes éthiques (consentement, secret médical, confidentialité, dignité...)	Accueil du patient	Accueil du patient dans un espace non confidentiel	Manque de rigueur, horaire de fréquentation importante de la PUI	Non-respect de la réglementation en vigueur (BPC), insatisfaction du patient	Accueil du patient dans le bureau du pharmacien en cas de flux difficile à gérer	2	1	1							
ETH_5	Dispensation	Ethique	Absence d'accueil, d'écoute des patients et de leur entourage	Accueil du patient	Informations et conseils inadaptés au patient	Langage non approprié (termes médicaux complexes), troubles du jugement de la part du patient, manque de temps	Incompréhension, retrait de consentement, événement indésirable grave	ETP, entretiens pharmaceutiques, système "gommettes" pour favoriser compréhension posologie, photocopie de l'ordonnance	4	1	2	Audit de la dispensation	2	3	1	1		
FH_2 4	Dispensation	Facteur Humain	Manque de rigueur (promoteur)	Approvisionnement initial	Absence ou défaut d'approvisionnement initial en ME	Manque de rigueur (promoteur), absence de transmission des documents, PUI non informée du démarrage des inclusions, adresse de livraison erronée ou incomplète	Report de cure	Ajouter le secteur EC de la PUI à la liste des destinataires : information de la PUI à chaque screening/randomisation	2	2	1							

FH_2 5	Dispensation	Facteur Humain	Manque de rigueur (promoteur)	Réapprovisionnement	Approvisionnement en ME à péremption trop courte	Absence ou défaut de suivi des stocks, mauvais paramétrage de l'IVRS/IVRS	Nouvelle dispensation non prévue par le protocole, insatisfaction du patient	Programmation d'un nouvel envoi	2	3	1					
FH_2 6	Dispensation	Facteur Humain	Absence de surveillance des messages (mails, fax...)	Validation de l'ordonnance sur le logiciel CHIMIO	Retard de validation d'ordonnance sur CHIMIO	Manque de rigueur, absence d'alerte téléphonique du service, surcharge de travail	Retard de prise en charge < 1h	Coordination UPAC / EC (contact téléphonique)	1	3	1					
FH_2 7	Dispensation	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches (PUI)	Analyse pharmaceutique	Dispensation au mauvais moment (intercure non respectée)	Manque de rigueur (investigateur), indisponibilité du patient	Déviations au protocole majeure	Vérification de l'intercure lors de la dispensation, appel au promoteur pour accord en cas de décalage de cure trop important	3	2	2	Quick-audit de l'analyse pharmaceutique	1	3	2	2
FH_2 8	Dispensation	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches (PUI)	Cueillette	Dispensation du ME à un autre patient du même essai	Identification erronée sur la prescription, interruption de tâches	Déviations au protocole majeure, retrait de consentement	Favoriser la dispensation ambulatoire, dispensation patient après patient et réception des ordonnances 1 par 1, ordonnance mentionnant : nom du patient en entier et date de naissance	4	1	2	Reporter systématiquement le numéro du patient sur l'ordonnance	3	2	1	1
FH_2 9	Dispensation	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches (PUI)	Cueillette	Dispensation du mauvais ME	Prescription illisible, interruption de tâches, mauvaise organisation de la zone de stockage, erreur de stockage, ressemblance des ME, manque de rigueur (IDE)	Evènement indésirable grave	Rangement par n° d'étude dans le stockeur et la CF, puis séparation des ME	4	1	2	Double contrôle de la dispensation	3	3	1	1
FH_3 0	Dispensation	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches (PUI)	Cueillette	Dispensation du mauvais dosage	Prescription illisible, interruption de tâches, mauvaise organisation de la zone de stockage, poids et taille erronés, manque de rigueur (IDE)	Hospitalisation, prolongation d'hospitalisation, évènement indésirable non grave	Utilisation code couleur pour distinguer les différents dosages sur le conditionnement (promoteur), surlignage des informations importantes (PUI)	3	1	1					
FH_3 1	Dispensation	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches (PUI)	Vérification de la conformité de l'ordonnance	Validation d'une prescription dans un mauvais protocole (logiciel CHIMIO)	Interruption de tâches, défaut de connaissance du protocole	Déviations au protocole majeure, erreur de préparation	Double contrôle systématique des dispensations de CHIMIO, protocoles d'EC identifiés et distincts des protocoles	3	2	2	Quick-audit de la dispensation	1	3	2	2

								de PEC classique										
FH_3 2	Dispensation	Facteur Humain	Défaut de connaissance du protocole	Cueillette	Dispensation d'un ME du stock de la PUI alors que le ME est fourni par le promoteur	Manque de rigueur, interruption de tâches, prescription sur une ordonnance bizonne classique	Surcoût non prévu par le protocole	Liste des patients inclus affichée au niveau du stockeur (TNN), signature d'une fiche attestant de la prise de connaissance de l'essai par l'équipe (PUI)	2	3	1							
FH_3 3	Dispensation	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches (PUI)	Cueillette	Dispensation d'un ME arrivant à date de péremption avant la prochaine dispensation	Dispensation pour plusieurs mois, interruption de tâches, double contrôle défaillant	Surcharge de travail, insatisfaction du patient	Blocage de la dispensation par certaines plateformes IWRS	2	1	1							
FH_3 4	Dispensation	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches (PUI)	Cueillette	Absence ou défaut d'approvisionnement en ME	Formulaire de comptabilité mal rempli, absence ou défaut de suivi des stocks, oubli ou erreur de réapprovisionnement, défaut de connaissance du protocole, dispensation non tracée dans l'IWRS/IVRS, absence de transmission des alertes	Report de cure	Mise en place d'une liste de produits à commander	2	3	1							
FH_3 5	Dispensation	Facteur Humain	Défaut de connaissance du protocole	Cueillette	Dispensation du ME d'un autre protocole de même promoteur	Manque de rigueur, interruption de tâches, essais non /mal identifiés ou mélangés dans la zone de stockage	Insatisfaction du promoteur, désorganisation du stock, surcoût	Zones de stockage identifiées par la référence interne de l'essai	2	2	1							
FH_3 6	Dispensation	Facteur Humain	Défaut de connaissance du protocole	Analyse pharmaceutique	Analyse de l'ordonnance défaillante (en cas de protocole CHIMIO avec paramètres biologiques à vérifier)	Manque de rigueur, interruption de tâches	Déviations au protocole majeure	Double-contrôle des dispensations sur CHIMIO	3	3	2		Audit de l'analyse pharmaceutique	3	2	1	1	
FH_3 7	Dispensation	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches (PUI)	Cueillette	Dispensation d'un médicament périmé	Absence ou défaut de suivi des stocks	Déviations au protocole majeure	Date de péremption renseignée sur l'ordonnance	3	1	1							

FH_3 8	Dispensation	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches (PUI)	Cueillette	Dispensation d'un ME en excursion de température	Absence d'impression des courbes lors de la réception, absence d'arrêt des boîtiers (Temptale® ou Libero®), interruption de tâches	Déviations au protocole majeure	Impression des courbes de température lors de la réception, formation des internes de garde au contrôle des températures, mise en quarantaine des produits en excursion de température	3	2	2	Audit de la formation des internes	2	3	1	1
FH_3 9	Dispensation	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches (PUI)	Cueillette	Dispensation de ME en quarantaine	Absence ou défaut d'identification des ME en quarantaine, erreur de stockage des ME en quarantaine	Déviations au protocole majeure	Zone de quarantaine identifiée	3	1	1					
FH_4 0	Dispensation	Facteur Humain	Mauvaise observance	Administration	Absence de prise du ME par le patient à domicile	Intolérance, incompréhension, défaut d'information lors de la dispensation, protocole trop contraignant, instructions d'un autre prescripteur allant à l'encontre du protocole	Déviations au protocole majeure, progression de la pathologie	Informations et conseils au patient, distribution de carnets de suivi fournis par le promoteur	3	3	2	Communication entre les professionnels de santé en cas d'hospitalisation ou d'examens programmés (téléphone, mail), élaboration de carnets de suivi pour les études institutionnelles	2	2	2	1
MAN_3	Dispensation	Management	Absentéisme, sous-effectif	Dispensation	Absence d'analyse pharmaceutique de l'ordonnance	Nombre important de dispensations, interruption de tâches	Retard de prise en charge < 1h	Absence de mesures existantes	3	1	1					
MAN_4	Dispensation	Management	Non clarification des tâches et responsabilités	Dispensation	Dispensation sans contrôle pharmaceutique	Manque de rigueur, absentéisme/ sous-effectif	Non-respect de la réglementation en vigueur (BPC...)	Absence de mesures existantes	2	1	1					
MAN_5	Dispensation	Management	Défaut de formation du personnel	Analyse pharmaceutique	Validation pharmaceutique incorrecte	Manque de rigueur, défaut de connaissance du protocole	Evènement indésirable grave	Formation du personnel	4	2	2	Audit de la formation des nouveaux arrivants	2	3	1	1
MAT_1	Dispensation	Matériel et équipement	Dysfonctionnement du système de contrôle et de suivi de température des aires de stockage	Rupture de la chaîne du froid	Mise en quarantaine des produits	Manque de rigueur (PUI), défaut de maintenance	Retard de prise en charge > 1h, report de cure, surcharge de travail	Procédure de mise en quarantaine, zone de stockage spécifique	2	2	1					

OPE_1	Dispensation	Opérationnel	Retard/défaut de maintenance sur les outils de stockage	Cueillette	Impossibilité de réaliser la cueillette	Absence de produit hors stockeur, indisponibilité du service de maintenance, logiciel de pilotage des stockeurs non fonctionnel	Retard de prise en charge > 1h, report de cure	Absence de mesures existantes	2	2	1					
OPE_2	Dispensation	Opérationnel	Produit non conforme ou endommagé	Cueillette	Dispensation d'un ME non conforme	Flacon endommagé, étiquetage non conforme, manque de rigueur (PUI), absence du CLL	Non-respect des BPC, déviation majeure au protocole	Mise en quarantaine des ME dont l'étiquetage n'est pas conforme	3	3	2	En cas d'absence du CLL, demande au promoteur et blocage de la réception dans l'attente de la transmission du CLL manquant	2	2	2	1
PRO_1	Dispensation	Professionnel	Mauvaise manipulation des flacons, des poches de chimiothérapie, des retours contaminés etc	Cueillette	Contamination du personnel	Bris de flacon, manque de rigueur, retour de ME contaminé	Accident professionnel, retard de prise en charge < 1h	Absence de mesures existantes	3	1	1					
SI_9	Dispensation	Système d'information	Perte ou manque de données	Analyse pharmaceutique	Validation pharmaceutique impossible (poids non ou mal renseigné)	Manque de rigueur	Retard de prise en charge < 1h (appel du service), déviation au protocole mineure (si mauvais poids)	Appel du service en cas d'absence de poids pour des ME à prescription dépendante du poids	2	4	2	Procédure de pesée des patients, achat de balances calibrées	2	1	2	1
SI_10	Dispensation	Système d'information	Absence ou difficultés d'accès aux données (cliniques, biologiques, dossier patient)	Analyse pharmaceutique	Impossibilité de dispenser le ME	Manque de rigueur (investigateur)	Retard de prise en charge < 1h	Appel de l'investigateur qui a prescrit	1	4	1		1	1	1	1
SI_11	Dispensation	Système d'information	Logiciel de suivi des températures non fonctionnel	Cueillette	Absence d'enregistrement de la température des aires de stockage	Manque de rigueur (PUI + ARC)	Retard de prise en charge > 1h, report de cure, surcoût non prévu par le protocole (destruction)	Absence de mesures existantes	2	4	2	Sonde ou témptale "back-up", appel systématique du TEC +/- investigateur, suivi des contrats de maintenance avec le biomédical	1	2	2	1

SI_12	Dispensation	Système d'information	Logiciel de prescription non fonctionnel	Analyse pharmaceutique	Dispensation informatique impossible	Pas de support informatique	Retard de prise en charge < 1h	Absence de mesures existantes	1	5	2	Suivi des pannes informatiques > 1h pour signalement	2	1	4	1
SI_13	Dispensation	Système d'information	Plateforme IWRS/IVRS non fonctionnelle	Approvisionnement	Absence ou défaut d'approvisionnement en ME	Absence de suivi des commandes	Retard de prise en charge > 1h, report de cure	Procédure dégradée par mail ou téléphone avec l'ARC	2	2	1					
FH_4_1	Préparation	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches (PUI)	Rédaction de la fiche de fabrication	Surdosage de la préparation	Interruption de tâches, double contrôle défaillant, erreur de calcul, mauvais poids renseigné, volume de flacons fournis différent de celui prévu par le protocole, erreur de dilution	Evènement indésirable grave	Double contrôle systématique des préparations	4	1	2	Audit du double-contrôle et exercices de simulation (scénarios d'erreur de préparation), rappel des BPP, mettre en place double contrôle entre IDE (reconstitutions)	2	4	1	2
FH_4_2	Préparation	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches (PUI)	Libération de la préparation	Erreur d'identification du patient	Double-contrôle défaillant	Evènement indésirable grave	Double contrôle systématique des préparations	4	1	2	Audit du double-contrôle et exercices de simulation (scénarios d'erreur de préparation), rappel des BPP, mettre en place double contrôle entre IDE (reconstitutions)	2	4	1	2
FH_4_3	Préparation	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches (PUI)	Préparation	Erreur de préparation	Double-contrôle défaillant	Surcharge de travail (nouvelle préparation), retard de prise en charge < 1h	Procédure de préparation détaillée et révisée	1	1	1					
PRO_2	Préparation	Professionnel	Mauvaise manipulation des flacons, des poches de chimiothérapie, des retours contaminés etc	Préparation	Contamination de la préparation et/ou du préparateur	Absence d'équipement de protection individuel, médicament cytotoxique, manque de rigueur,	Accident professionnel, retard de prise en charge < 1h (nouvelle préparation)	Double paire de gants, EPI	3	3	2	Audit de la préparation (1 fois par an), respect des temps de pause et gestion du	2	3	2	2

FH_4 6	Transport	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches	Acheminement du ME	ME non utilisable (conditions de conservation non respectées)	Défaut de connaissance du protocole	Retard de prise en charge > 1h	Rappel lors de la dispensation, conditions de conservation précisées sur l'étiquette, utilisation de glacières différentes (ambiant / frais), heure de sortie du stockeur froid reportée sur l'ordonnance et la boîte	2	2	1					
FH_4 7	Administration	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches (IDE)	Contrôle préalable produit/patient/prescription	Administration d'un ME à un mauvais patient	Incompréhension du patient, deux patients inclus dans le même protocole le même jour, étiquetage illisible, absence d'identification au chevet du patient	Décès du patient	Utilisation de bracelets, vérification systématique, audits	5	1	2	Généralisation des bracelets, audit identito-vigilance	2	5	1	2
FH_4 8	Administration	Facteur Humain	Défaut de connaissance du protocole	Administration	Erreur de voie d'administration	Manque de rigueur, interruption de tâches, protocole peu fréquent, perte ou manque de données	Décès du patient	Formation du personnel, utilisation de circuits différents et administration à des moments différents en cas d'essais à voie "à risque"	5	1	2	Quick-audit des administrations à voie "à risque"	1	5	1	2
FH_4 9	Administration	Facteur Humain	Défaut de connaissance du protocole	Administration	Erreur de débit d'administration	Manque de rigueur, interruption de tâches, protocole peu fréquent, perte ou manque de données	Evènement indésirable non grave	Formation du personnel	3	3	2	Quick-audit de l'administration des perfusions	1	3	2	2
FH_5 0	Administration	Facteur Humain	Incompréhension	Administration	Non-respect des intervalles de prise	Défaut d'information lors de la dispensation, protocole trop contraignant	Déviations au protocole majeure, évènement indésirable non grave	Informations et conseils au patient (ETP), distribution de carnets de suivi fournis par le promoteur	3	3	2	Généralisation des carnets de suivi aux études institutionnelles	2	3	2	2
FH_5 1	Administration	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches	Administration	Oubli d'administration du ME (service d'hospitalisation)	Patient inconscient ou à capacités cognitives réduites	Insatisfaction du patient, déviation au protocole majeure	Formation du personnel	3	2	2	Check du TEC en fin de journée (logiciel CHIMIO)	3	2	2	1
FH_5 2	Administration	Facteur Humain	Manque de rigueur, inattention, interruption de tâches (IDE)	Contrôle préalable produit/patient/prescription	Administration d'une préparation périmée	Préparation instable (péremption courte), défaut de connaissance du protocole	Evènement indésirable non grave	Heure de sortie de la chambre froide / du congélateur ou heure de péremption notée sur la préparation / la boîte	3	2	2	Quick-audit des dispensations d'EC à préparations instables	1	3	1	1

MAT_4	Administration	Matériel et équipement	Défaut de qualité du matériel	Administration	Impossibilité d'administrer le ME	Absence de surveillance des stocks et du matériel, absence de voie d'abord, atteinte du capital veineux	Retard de prise en charge > 1h (changement de voie d'abord, dépannage PUI)	Surveillance régulière des stocks, vérification de la présence d'une voie d'abord lors du screening	2	3	1					
PRO_3	Administration	Professionnel	Mauvaise manipulation des flacons, des poches de chimiothérapie, des retours contaminés etc	Manipulation d'une préparation	Contamination par un ME cytotoxique	Manque de rigueur (IDE), absence de mesures de protection	Accident professionnel, retard de prise en charge < 1h (nouvelle préparation)	Formation du personnel, EPI, règles d'hygiène	3	2	2	Quick-audit de l'administration des perfusions	1	3	2	2
PRO_4	Administration	Professionnel	Mauvaise manipulation des flacons, des poches de chimiothérapie, des retours contaminés etc	Administration	Administration dans des conditions non stériles (poche contaminée)	Manque de rigueur (IDE), absence de mesures de protection	Infection (hospitalisation, prolongation d'hospitalisation)	Formation du personnel, EPI, règles d'hygiène	3	1	1					
PRO_5	Administration	Professionnel	Mauvaise manipulation des dispositifs d'administration	Administration	Mauvais raccordement des dispositifs d'administration	Manque de rigueur (IDE), défaut de formation	Infection (hospitalisation, prolongation d'hospitalisation)	Utilisation de systèmes clos	3	1	1					
SI_15	Administration	Système d'information	Logiciel de prescription non fonctionnel	Traçabilité de l'administration	Impossibilité de tracer l'administration sur CHIMIO	Version obsolète du logiciel, manque de rigueur	Impossibilité de prescrire la cure suivante, retard de prise en charge < 1h	Rappel des procédures d'administration des chimiothérapies	1	4	1					
ETH_6	Clôture	Ethique	Absence de prise en compte des problèmes éthiques	Fin d'essai	Absence d'informations au patient sur les résultats de l'essai	Manque de rigueur (investigateur), délai d'envoi des résultats par le promoteur excessif	Insatisfaction du patient	Absence de mesures existantes	2	3	1	Envoi par le promoteur d'enveloppes pré-remplies pour favoriser l'envoi des résultats aux patients par l'investigateur / Envoi des résultats directement par le promoteur				
ETH_7	Clôture	Ethique	Absence de prise en compte des problèmes éthiques	Fin d'essai prématurée	Absence d'informations au patient sur la fin prématurée de l'essai	Absence d'accueil, d'écoute des patients et de leur entourage	Insatisfaction du patient	Absence de mesures existantes	2	2	1					
FH_5_3	Clôture	Facteur Humain	Absence de transmission des documents/messages/alertes	Fin d'essai	Absence d'informations à l'équipe investigatrice de la clôture de l'essai	Manque de rigueur (investigateur)	Non-respect des BPC	Blocage de la dispensation par certaines plateformes IWRS, information du TEC à l'ensemble de	2	2	1					

								l'équipe investigatrice										
MAN_7	Clôture	Management	Absentéisme, sous-effectif	Visite de clôture	Défaut de révision des surcoûts initiaux	Manque de rigueur (PUI), mauvaise organisation de la visite de clôture	Perte financière pour l'établissement	Sensibiliser le promoteur à la nécessité d'organiser la visite de clôture en amont, de prévenir la PUI en cas de clôture, validation des surcoûts systématique par la PUI	1	4	1							
SI_16	Clôture	Système d'information	Perte ou manque de données	Archivage	Perte des dossiers de l'essai	Manque de rigueur, défaut de formation	Non-respect des BPC, déviation majeure au protocole	Pièce ou armoire dédiée à l'archivage pour certains services	3	2	2	Information des dossiers médicaux et ajout des documents spécifiques de l'essai sur ORBIS-EC, pièce ou armoire dédiée à généraliser	3	3	1	1		

ANNEXE 3 : CATALOGUE DES MESURES DE REDUCTION DE RISQUES

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 1 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_5
FONCTION : Initiation SOUS-FONCTION : Mise en place ENTITE CONCERNEE : PUI				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Elaboration d'une <u>fiche d'évaluation de la faisabilité interne</u> entre l'UPAC et le secteur « essais cliniques » de la PUI. Cette fiche aurait pour but de vérifier la faisabilité d'une préparation magistrale lorsque le promoteur n'a pas réalisé d'étude de faisabilité. La fiche de faisabilité pourrait servir de document de référence à transmettre au promoteur en cas d'impossibilité de réaliser une préparation.				
Si actions de prévention --> mettre 1			Si actions de protection --> mettre 2	3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : La fiche d'évaluation de la faisabilité sera réalisée par le secteur « essais cliniques » de la PUI, conjointement à l'UPAC. Elle sera utilisée pour chaque essai nécessitant la réalisation d'une préparation magistrale à partir d'un nouveau médicament expérimental.				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : Allongement des délais dans le processus d'élaboration de l'essai clinique <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 2 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_4, FH_7
FONCTION : Initiation SOUS-FONCTION : Elaboration de l'ordonnance type ENTITE CONCERNEE : PUI				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Double contrôle de la rédaction des ordonnances et de la saisie du protocole sur CHIMIO (2ème pharmacien)				
Si actions de prévention --> mettre 1	1		Si actions de protection --> mettre 2	3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : A chaque initiation d'un essai, l'ordonnance type de l'essai ou le protocole sur le logiciel CHIMIO® devront être contrôlés par un deuxième pharmacien, différent de celui les ayant élaborés. <ul style="list-style-type: none"> - Pour une ordonnance (hors chimio), un deuxième pharmacien des essais cliniques réalisera le double-contrôle - Pour un protocole sur le logiciel CHIMIO®, le pharmacien de l'UPAC élabore le protocole et le pharmacien responsable des essais cliniques effectue le double-contrôle, en plus de l'investigateur principal (triple validation) 				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : Relâchement de la vigilance <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 3 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_8, SI_2
FONCTION : Initiation SOUS-FONCTION : Retranscription des informations ENTITE CONCERNEE : PUI				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : <u>Relecture systématique des modes opératoires et des Procédures Opératoires Standards (POS)</u>				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2	Si actions mixtes --> mettre 3	
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation :</u> A chaque initiation d'essai, la rédaction de la procédure opératoire standard (POS) sera soumise à relecture par un pharmacien du secteur « essais cliniques ». Pour toute initiation d'essai avec préparation magistrale, la rédaction du mode opératoire sera soumise à relecture par un pharmacien du secteur « essais cliniques ».				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés :</u> Relâchement de la vigilance <u>Actions de maîtrise des effets secondaires :</u> NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 4 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_8, SI_2
FONCTION : Initiation SOUS-FONCTION : Mise en place ENTITE CONCERNEE : PUI				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : <u>Participation systématique du pharmacien aux réunions communes « essais cliniques » dans les unités de soins</u>				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2	Si actions mixtes --> mettre 3	
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation :</u> Le pharmacien du secteur « essais cliniques » sera informé des réunions hebdomadaires « essais cliniques » organisées par les unités de soins et s'y rendra lui-même, ou un autre membre du secteur « essais cliniques », par délégation.				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés :</u> Sous-effectif momentané à la PUI <u>Actions de maîtrise des effets secondaires :</u> NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 5 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_11
FONCTION : Initiation SOUS-FONCTION : Retranscription des informations ENTITE CONCERNEE : PUI				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : <u>Renseigner les éventuelles adaptations posologiques</u> sur la Procédure Opératoire Standard (POS) de l'essai				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : A chaque initiation d'essai, les éventuelles adaptations posologiques à effectuer (exemple : adaptation à la fonction rénale, aux traitements concomitants...) seront renseignées dans la POS de l'essai.				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : Surcharge de travail pour le pharmacien <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 6 REF ETUDE : MedEx scénario n°ETH_5
FONCTION : Dispensation SOUS-FONCTION : Dispensation du médicament expérimental ENTITE CONCERNEE : PUI				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Audit de la dispensation				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : Un audit interne de la dispensation sera mis en place afin de vérifier que la dispensation est effectuée conformément aux BPC et de s'assurer de la bonne compréhension du patient.				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 7 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_20, FH_22, FH_23, FH_29
FONCTION : Dispensation SOUS-FONCTION : Dispensation du médicament expérimental ENTITE CONCERNEE : PUI				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : <u>Double-contrôle de la dispensation</u>				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation :</u> A chaque dispensation, un double-contrôle sera effectué par un pharmacien responsable des essais cliniques ou l'interne. La priorisation du double-contrôle sera effectuée pour les inclusions de patient (première dispensation) et les dispensations avec attribution de numéro de traitement.				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés :</u> Relâchement de la vigilance <u>Actions de maîtrise des effets secondaires :</u> NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 8 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_27, FH_36
FONCTION : Dispensation SOUS-FONCTION : Vérification de la conformité de l'ordonnance ENTITE CONCERNEE : PUI				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : <u>Quick-audit de l'analyse pharmaceutique</u>				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation :</u> Quick-audit de l'analyse pharmaceutique permettant de s'assurer que l'analyse est effectuée conformément aux BPC (vérification de l'identité du patient, de l'identité de l'investigateur, de la conformité par rapport aux ordonnances antérieures...)				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés :</u> NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires :</u> NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 9 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_38, MAN_5
FONCTION : Dispensation SOUS-FONCTION : Dispensation du médicament expérimental ENTITE CONCERNEE : PUI				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Audit de la formation des nouveaux arrivants				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2	Si actions mixtes --> mettre 3	
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : Audit interne afin d'évaluer la formation des nouveaux arrivants (internes en début de semestre, pharmaciens, PPH etc.)				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 10 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_41
FONCTION : Préparation SOUS-FONCTION : Préparation du médicament expérimental ENTITE CONCERNEE : PUI (UPAC + secteur « essais cliniques »)				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Audit du double contrôle de la préparation et exercices de simulation				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2	Si actions mixtes --> mettre 3	
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : Audit interne du double-contrôle de la préparation et exercices de simulation, permettant de former et de sensibiliser les manipulateurs et ceux qui réalisent le double-contrôle aux risques d'erreurs				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 11 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_52
FONCTION : Administration SOUS-FONCTION : Contrôle préalable produit/patient/prescription ENTITE CONCERNEE : PUI / Unités de soins				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Quick-audit des dispensations de préparations instables				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : Quick-audit permettant de s'assurer que les préparations instables sont identifiées et administrées dans le délai imparti				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 12 REF ETUDE : MedEx scénario n°MAN_1
FONCTION : Initiation SOUS-FONCTION : Retranscription des informations ENTITE CONCERNEE : PUI				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Organisation de staffs hebdomadaires et mise à disposition des CR de réunions				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : Organisation de réunions hebdomadaires (ou mensuelles) entre les membres du secteur « essais cliniques » de la PUI, avec rédaction et diffusion des compte-rendu à l'ensemble des personnes concernées. Ces réunions auront pour objectif : <ul style="list-style-type: none"> - d'informer le personnel des nouveaux essais mis en place et de leurs particularités - d'effectuer une analyse des non-conformités du secteur 				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : Indisponibilité momentanée du personnel, allongement des délais de prise en charge des patients <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : Organisation pendant les heures de faible fréquentation de la PUI				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 13 REF ETUDE : MedEx scénario n°OPE_2
FONCTION : Dispensation SOUS-FONCTION : Cueillette ENTITE CONCERNEE : PUI				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : En cas d'absence du Certificat de Libération de Lot (CLL), demande au promoteur et blocage de la réception dans l'attente de la transmission du CLL manquant				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2	Si actions mixtes --> mettre 3	
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : Le CLL est un document réglementaire devant être fourni par le promoteur en même temps que les produits. Lorsque le CLL n'est pas fourni, le secteur « essais cliniques » de la PUI doit en avertir l'ARC pour qu'il soit envoyé le plus rapidement possible. Dans l'attente de la réception du CLL, la réception des produits est bloquée.				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : Besoin d'organiser le suivi de la transmission du document manquant, allongement du délai de gestion de la réception <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 14 REF ETUDE : MedEx scénario n°PRO_2
FONCTION : Préparation SOUS-FONCTION : Préparation du médicament expérimental ENTITE CONCERNEE : PUI				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Audit de la préparation				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2	Si actions mixtes --> mettre 3	
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : Audit de préparations magistrales pour essais cliniques « hors CHIMIO »				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 15 REF ETUDE : MedEx scénario n°SI_11
FONCTION : Dispensation SOUS-FONCTION : Cueillette ENTITE CONCERNEE : PUI				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : <u>Suivi des contrats de maintenance avec le service biomédical</u> pour les systèmes de contrôle de la température des aires de stockage				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2	Si actions mixtes --> mettre 3	
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation :</u> Lors de la maintenance des systèmes de contrôle de la température des aires de stockage, le pharmacien responsable des essais cliniques vérifie le suivi et la programmation d'un contrôle ultérieur				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés :</u> NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires :</u> NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 16 REF ETUDE : MedEx scénario n°SI_11
FONCTION : Dispensation SOUS-FONCTION : Cueillette ENTITE CONCERNEE : PUI				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Mise en place d'une sonde « back-up »				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2	Si actions mixtes --> mettre 3	
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation :</u> Mise en place d'une sonde « back-up » dans les aires de stockage (ambiant et froid), afin d'assurer le relevé des températures en cas de panne du logiciel ou du système de contrôle de la température.				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés :</u> Nécessité de vérifier le fonctionnement de la sonde back-up de manière régulière <u>Actions de maîtrise des effets secondaires :</u> NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 17 REF ETUDE : MedEx scénario n°MAT_2
FONCTION : Préparation SOUS-FONCTION : Préparation du médicament expérimental ENTITE CONCERNEE : PUI				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Hotte ou isolateur réservé aux préparations pour essais cliniques				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2	Si actions mixtes --> mettre 3	
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : Désignation d'une hotte ou d'un isolateur qui sera réservé exclusivement aux préparations magistrales « essais cliniques », lors des périodes de forte productivité (initiation d'un essai nécessitant la réalisation d'une préparation magistrale hors CHIMIO®)				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : Réduction des moyens matériels de l'UPAC, allongement des délais de prise en charge des patients hors essais cliniques <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : Achat d'une nouvelle hotte ou d'un nouvel isolateur				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 18 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_2
FONCTION : Initiation SOUS-FONCTION : Mise en place ENTITE CONCERNEE : Unités de soins + PUI				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Demande systématique au promoteur d'un résumé des modifications en cas d'amendement au protocole				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2	Si actions mixtes --> mettre 3	
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : En cas d'amendement au protocole, l'unité de soins et le pharmacien responsable des essais cliniques doivent demander au promoteur un résumé des modifications (surlignées) apportées				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 19 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_40, FH_50
FONCTION : Dispensation SOUS-FONCTION : Dispensation du médicament expérimental ENTITE CONCERNEE : Unités de soins + PUI				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Elaboration de carnets de suivi pour les études institutionnelles, à fournir systématiquement à la PUI				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : En cas d'initiation d'essai à promotion institutionnelle, le promoteur s'engage à élaborer un carnet de suivi pour les patients (ou équivalent) et à le fournir à l'unité de soins concernée et au secteur « essais cliniques » de la PUI.				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 20 REF ETUDE : MedEx scénario n°SI_3
FONCTION : Dispensation SOUS-FONCTION : Dispensation du médicament expérimental ENTITE CONCERNEE : Unités de soins + PUI				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Demande systématique au promoteur du résumé du protocole en français				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : A chaque initiation d'essai, l'investigateur principal (ou le TEC) et le pharmacien responsable des essais cliniques veillent à ce que le résumé du protocole en français soit fourni par le promoteur. Si le résumé n'est pas fourni, le promoteur sera sollicité et devra le fournir dans les plus brefs délais.				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 21 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_2
FONCTION : Initiation SOUS-FONCTION : Mise en place ENTITE CONCERNEE : Unités de soins				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Rajouter la pharmacie (adresse mail) dans la liste des destinataires				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation :</u> L'investigateur principal (ou le TEC) et le promoteur veillent à ce que le secteur « essais cliniques » de la PUI soit intégré dans la boucle de discussion de l'essai (e-mail).				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés :</u> NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires :</u> NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 22 REF ETUDE : MedEx scénario n°ETH_2
FONCTION : Prescription SOUS-FONCTION : Inclusion ENTITE CONCERNEE : Unités de soins				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Quick-audit de la visite d'inclusion				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation :</u> Quick-audit de la visite d'inclusion vérifiant le contenu de l'information délivrée au patient				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés :</u> NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires :</u> NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 23 REF ETUDE : MedEx scénario n°ETH_3
FONCTION : Prescription SOUS-FONCTION : Inclusion ENTITE CONCERNEE : Unités de soins				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Vérification systématique de l'alphabétisation des patients lors de l'inclusion				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : Lors de la visite d'inclusion, l'alphabétisation du patient sera vérifiée au moyen d'un test facile et discret (exemple : document à remplir)				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 24 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_12
FONCTION : Prescription SOUS-FONCTION : Inclusion ENTITE CONCERNEE : Unités de soins				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Envoi systématique de la confirmation d'inclusion à la PUI lors de la 1ère dispensation				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : A chaque inclusion de patient, la confirmation d'inclusion sera envoyée au secteur « essais cliniques » de la PUI en même temps que l'ordonnance. Le pharmacien vérifiera la conformité des numéros de patients sur la confirmation d'inclusion et l'ordonnance				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 25 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_18
FONCTION : Attribution SOUS-FONCTION : Réception de l'ordonnance ENTITE CONCERNEE : Unités de soins				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Transmission du planning des RDV à la PUI				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : De façon quotidienne ou hebdomadaire, l'unité de soins transmet le planning des visites au secteur « essais cliniques » de la PUI				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 26 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_28
FONCTION : Dispensation SOUS-FONCTION : Dispensation du médicament expérimental ENTITE CONCERNEE : Unités de soins				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Reporter systématiquement le numéro de patient sur l'ordonnance				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : Le numéro de patient devra être reporté sur chaque ordonnance, en complément des initiales et de la date de naissance				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 27 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_40
FONCTION : Dispensation SOUS-FONCTION : Dispensation du médicament expérimental ENTITE CONCERNEE : Unités de soins				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Communication avec les professionnels de santé extérieurs en cas d'intervention ou d'examen programmé				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : En cas d'intervention ou d'examen programmé dans un service extérieur, l'équipe investigatrice informe les professionnels de santé concernés (mail, téléphone, fax) de l'inclusion du patient dans un essai clinique et de la nécessité de demander l'avis de l'investigateur en cas d'interruption de traitement.				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 28 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_40, SI_16, MAN_1
FONCTIONS : Initiation / Dispensation / Clôture ENTITE CONCERNEE : Unités de soins				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Mise à disposition des documents spécifiques de l'étude sur ORBIS-EC				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : Les documents de l'étude sont enregistrés sur le logiciel ORBIS-EC et accessibles à l'ensemble du personnel soignant.				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : Absence d'espace de stockage suffisant <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 29 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_41
FONCTION : Préparation SOUS-FONCTION : Préparation du médicament expérimental ENTITE CONCERNEE : Unités de soins				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Double contrôle systématique par un pharmacien en cas de préparation complexe dans le service				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : En cas de préparation complexe dans le service réalisée par un IDE/IRC, un double contrôle sera effectué par un membre du secteur « essais cliniques » de la PUI				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : Indisponibilité momentanée du pharmacien <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 30 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_48
FONCTION : Administration SOUS-FONCTION : Administration du médicament expérimental dans le service ENTITE CONCERNEE : Unités de soins				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Quick-audit des administrations pour EC à voie "à risque"				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : Quick-audit des administrations pour EC à voie « à risque », notamment pour vérifier que des circuits différents sont utilisés pour éviter toute erreur de voie d'administration				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 31 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_51
FONCTION : Administration SOUS-FONCTION : Administration du médicament expérimental dans le service ENTITE CONCERNEE : Unités de soins				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Vérification des administrations sur CHIMIO® en fin de journée par le TEC ou l'IRC				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : Le TEC ou l'IRC en charge de l'étude réalisera un contrôle des administrations sur CHIMIO® en fin de journée, les jours où une chimiothérapie est prévue. Si l'administration n'a pas été tracée par l'IDE, il l'en informe et s'assure que la traçabilité est effectuée				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : Relâchement de la vigilance des IDE/IRC <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 32 REF ETUDE : MedEx scénario n°FH_49, PRO_3
FONCTION : Administration SOUS-FONCTION : Administration du médicament expérimental dans le service ENTITE CONCERNEE : Unités de soins				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Quick-audit des administrations de perfusions				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : Quick-audit de l'administration de perfusions afin de vérifier la conformité au protocole (débit, voie, traçabilité etc.)				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 33 REF ETUDE : MedEx scénario n°SI_16
FONCTION : Clôture SOUS-FONCTION : Visite de clôture ENTITE CONCERNEE : Unités de soins				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Informatisation des dossiers médicaux				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : Informatisation des dossiers médicaux sur le logiciel ORBIS-EC et mise à disposition des informations à l'ensemble de l'équipe investigatrice				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : Absence d'espace de stockage suffisant, perte de dossiers (défaut de nomming) <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 34 REF ETUDE : MedEx scénario n°SI_9
FONCTION : Dispensation SOUS-FONCTION : Vérification de la conformité de l'ordonnance ENTITE CONCERNEE : Unités de soins				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Rédaction d'une procédure de pesée des patients				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : Rédaction d'une procédure de pesée de patients, en particulier pour les médicaments expérimentaux à posologie dépendante du poids ou de la surface corporelle				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

SYSTÈME	PLAN D' ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES			Fiche n° : 35 REF ETUDE : MedEx scénario n°SI_9
FONCTION : Dispensation SOUS-FONCTION : Vérification de la conformité de l'ordonnance ENTITE CONCERNEE : Unités de soins				
DESCRIPTION DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES : Achat de balances calibrées				
Si actions de prévention --> mettre 1	1	Si actions de protection --> mettre 2		Si actions mixtes --> mettre 3
DISPOSITIONS DE REALISATION, DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE DES ACTIONS EN REDUCTION DES RISQUES <u>Réalisation</u> : Achat d'une balance calibrée par service, en priorité les services prescrivant des médicaments expérimentaux à posologie dépendante du poids ou de la surface corporelle (oncologie, hématologie etc.). Pesée systématique des patients.				
EFFETS SECONDAIRES DES ACTIONS IDENTIFIES <u>Description des effets secondaires identifiés</u> : NA <u>Actions de maîtrise des effets secondaires</u> : NA				

Serment de Galien

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel ;

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

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