



Université de Lille 2

Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)

Master 2 Healthcare Business et Recherche Clinique - Parcours Recherche Clinique

Année universitaire 2016/2017

Virginie BUCHBACH

Mémoire de fin d'études

Master 2^{ème} année

La sécurisation du circuit du médicament expérimental

Application au CHU de Rouen

Sous la direction du Professeur Alain DUROCHER

Composition du jury :

- Madame Séverine BOURGOIS
- Madame le Docteur Tiphaine DANIEL

Date de soutenance : le 12 octobre 2017

Faculté Ingénierie et Management de la Santé – ILIS- 42 Rue Ambroise Paré 59120 LOOS

*« L'homme et sa sécurité doivent constituer la première préoccupation
de toute aventure technologique »*

Albert Einstein

Remerciements

A Monsieur le Professeur Alain Durocher,

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

Veillez accepter mes plus sincères remerciements.

A Madame Séverine Bourgois,

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

Veillez accepter l'expression de ma reconnaissance et de ma respectueuse considération.

A Madame le Docteur Tiphaine Daniel,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être ma directrice de mémoire.

Je te remercie de m'avoir encadrée, orientée, aidée et conseillée.

A toute l'équipe de la pharmacie « essais cliniques »

Nathalie, Karole, Emilie, Marie, je vous remercie pour votre soutien tout au long de cette année. Faire partie de cette équipe chaleureuse, disponible et compétente a été un réel plaisir. Ne changez rien.

A ma famille et mes amis,

Pour m'avoir soutenu pendant cette année de master, par vos conseils et vos relectures.

Je remercie particulièrement mes deux gazelles pour les courses à pieds du dimanche qui me permettaient de m'évader, vos conseils et votre amitié.

A Jérôme,

Pour ton soutien tout au long de ces années.

Merci pour ta présence et ton amour.

A Victor et Côme,

Pour le bonheur que vous m'apportez chaque jour.

Pour votre compréhension quand je n'étais pas toujours disponible.

Merci pour votre sourire et votre joie de vivre.

INTRODUCTION	9
PARTIE 1 : LA SECURISATION DU CIRCUIT DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL	11
I. CONTEXTE JURIDIQUE DE LA RECHERCHE CLINIQUE	11
1. La Recherche Clinique en France.....	11
2. La protection des personnes.....	12
3. Les différentes catégories de recherche.....	12
4. Les Bonnes Pratiques Cliniques	14
5. Le rôle du pharmacien dans la Recherche Clinique	14
II. LA SECURISATION DU CIRCUIT DU MEDICAMENT	15
1. Le circuit du médicament.....	15
2. Le cadre juridique du circuit du médicament en milieu hospitalier.	16
3. Les étapes du circuit du médicament	17
A. La prescription médicale	17
B. La dispensation.....	18
C. L'administration.....	19
4. L'Assurance Qualité	19
III. LE CIRCUIT DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL	21
1. Les spécificités du médicament expérimental.....	21
A. Définition	21
B. La fabrication.....	22
C. L'étiquetage.....	23
D. Le financement	24
E. Le stockage	24
F. La vigilance.....	24
G. Les médicaments expérimentaux à statut particulier.....	25
2. Les intervenants de la recherche	26
3. Les étapes du circuit expérimental	27
4. Les risques inhérents au circuit du médicament expérimental.....	28
PARTIE 2 : APPLICATION AU CHU DE ROUEN	30
I. MATERIEL ET METHODE : LA SECURISATION DU CIRCUIT DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL AU CHU DE ROUEN.....	30
1. L'Unité Fonctionnelle "Recherche Clinique" de la PUI du CHU de Rouen.....	30
2. La Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)	32
3. Le Système de Management de la Qualité de l'unité Recherche Clinique.....	35
4. La Dispensation Nominative	36
5. Les outils de sécurisation et d'auto-évaluation	37

A.	Stockage et transport vers les unités de soins	37
B.	La prescription médicale et l'analyse pharmaceutique.....	38
C.	Le Bon usage du médicament expérimental.....	41
D.	Les procédures et documents de traçabilité	41
E.	Le management du risque	42
F.	Formation du personnel.....	42
II.	DISCUSSION ET PISTES D'AMELIORATION.....	43
1.	La contractualisation	43
2.	L'informatisation	44
3.	L'audit	45
	CONCLUSION	46
	BIBLIOGRAPHIE	47
	ANNEXES.....	49
	RESUME	58

Liste des figures

Figure 1 : Les différentes catégories de recherches

Figure 2 : Schéma des étapes et acteurs du circuit du médicament

Figure 3 : La Roue de DEMING

Figure 4 : Exemple d'étiquetage d'un traitement expérimental

Figure 5 : Circuit des médicaments expérimentaux

Figure 6 : Répartition des ordonnances traitées à la PUI du CHU de Rouen

Figure 7 : Description de l'activité de l'Unité Fonctionnelle Recherche Clinique

Figure 8 : Logigramme- Procédure de gestion pharmaceutique en lien avec la DRCI

Figure 9 : Documents d'Assurance Qualité Sécurité Conformités

Figure 10 : Niveau de conformité des ordonnances essais cliniques

Figure 11 : Check-List de vérification de la conformité des ordonnances pour essais cliniques avant dispensation

Liste des abréviations

CHU	Centre Hospitalier Universitaire
UF	Unité Fonctionnelle
ME	Médicament Expérimental
DRCI	Direction de la Recherche et de l'Innovation
CSP	Code de la Santé Publique
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
RIPH	Recherche Impliquant la Personne Humaine
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
GCP	Good Clinical Practice
ICH	International Conference of Harmonization
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
HAS	Haute Autorité de Santé
COMEDIMS	Comite du Médicaments et des Dispositifs Médicaux
AQ	Assurance Qualité
SMQ	Système de Management de la Qualité
MDS	Médicament Dérivé du Sang
DM	Dispositif Médical
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
EIG	Effet Indésirable Grave
ARC	Attaché de recherche Clinique
PH	Praticien Hospitalier
TEC	Technicien d'Etude Clinique
DN	Dispensation Nominative
DG	Dispensation Globale
CREX	Comité de Retour d'expérience
CIC	Centre d'Investigation Clinique

INTRODUCTION

Le circuit du médicament en milieu hospitalier est composé de plusieurs étapes successives interdépendantes les unes des autres, et faisant intervenir différents professionnels de santé. Sa sécurisation est une priorité pour les établissements de santé afin de lutter contre les erreurs médicamenteuses. L'objectif principal de la mise en œuvre de la sécurisation du médicament est de s'assurer que le Bon patient reçoive le Bon médicament au Bon moment, à la Bonne dose et selon la Bonne voie d'administration conformément à la règle des 5B.

Dans le cadre des recherches cliniques, le circuit du médicament expérimental est encore plus délicat car, en plus des spécificités liées au médicament lui-même, il doit s'adapter aux exigences du protocole et se conformer à la réglementation et aux exigences des Bonnes Pratiques Cliniques. La prise en charge médicamenteuse au cours des essais cliniques est un processus complexe impliquant plusieurs étapes, dépendantes les unes des autres, et faisant intervenir les différents acteurs de la recherche. Le rôle de chaque acteur est formellement défini : la prescription relève de la responsabilité de l'investigateur, la dispensation de celle du pharmacien et l'administration, de l'infirmier de recherche clinique, de l'investigateur ou du patient lui-même.

La sécurisation du circuit du médicament expérimental permet de veiller à la sécurité des personnes se prêtant à la recherche et d'assurer la fiabilité des données recueillies obtenues sur le médicament ou la stratégie thérapeutique. La qualité de la prise en charge médicamenteuse doit être optimale afin d'éviter toute erreur d'administration qui pourrait mettre en danger le pronostic vital. Cependant, la mise en place d'un tel circuit est contraignante et chronophage pour tous les acteurs de la recherche, y compris pour les patients. Il est donc nécessaire de les accompagner afin de faciliter les organisations et sécuriser au mieux la prise en charge médicamenteuse des personnes incluses dans les études cliniques.

Dans le cadre de la gestion pharmaceutique de plus de 300 études au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen (CHU), l'équipe de l'« Unité Fonctionnelle (UF) Recherche Clinique » de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI), en partenariat avec la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI), a mis en place des procédures et des outils de sécurisation du circuit du médicament, tout en respectant les contraintes liées à la réglementation et au protocole.

Le but de mon travail est de décrire et d'évaluer la démarche qualité utilisée pour la sécurisation du circuit du médicament expérimental au CHU de Rouen. Une première partie décrira le médicament expérimental et l'importance de la sécurisation de son circuit. Une deuxième partie présentera ensuite les différents travaux réalisés au CHU de Rouen pour optimiser la sécurisation du médicament expérimental. Je détaillerai les méthodes et les outils mis en place, puis j'analyserai notre démarche qualité afin de trouver des pistes d'amélioration garantissant une prise en charge médicamenteuse optimale des personnes qui se prêtent aux recherches cliniques.

PARTIE 1 : LA SECURISATION DU CIRCUIT DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL

I. CONTEXTE JURIDIQUE DE LA RECHERCHE CLINIQUE

1. La Recherche Clinique en France

La naissance de la recherche clinique date de l'Antiquité, à l'époque d'Hippocrate, il y a 400 ans Avant Jésus Christ. Des expériences sur les esclaves étaient déjà pratiquées à des fins scientifiques. Cependant, ce n'est qu'en 1947, à la suite du procès de Nuremberg relatif aux expériences humaines subies par les prisonniers lors de la 2^{de} Guerre Mondiale, que la recherche clinique sur les personnes humaines a obtenu un cadre réglementaire. Le code de Nuremberg a donc été le premier texte international imposant des directives relatives à l'éthique de la recherche clinique. Par la suite, en 1964, ces règles d'éthique ont été adoptées par l'Association Médicale Mondiale avec l'élaboration et la publication de la déclaration d'Helsinki.

En France, le premier texte législatif en matière de recherche biomédicale fut la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, dite loi « Huriet – Sérésdat » [1]. Elle a été modifiée par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et son décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006. Ce décret est la transposition de la Directive Européenne 2001/20/CE relative à l'application des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain en droit national [2], [3]. Enfin, cette loi n°2004-806 a été modifiée par la « Loi Jardé » n° 2012-300 du 5 mars 2012, dont le décret d'application est apparu tout récemment, le 16 novembre 2016 (Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine [4].

Ce nouveau dispositif met fin définitivement à la notion de recherche biomédicale. On parle désormais de « recherche impliquant la personne humaine (RIPH) », notion plus large regroupant les recherches interventionnelles ainsi que les recherches non interventionnelles dès lors qu'elles sont menées « en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » [4]. L'objectif commun de ces différents référentiels est d'assurer la protection des personnes se prêtant à la recherche.

2. La protection des personnes

Assurer la protection des personnes, c'est accepter le principe définissant que l'intérêt des personnes qui se prêtent aux recherches prime sur l'intérêt de la science et de la société. Ceci implique qu'un état des connaissances scientifiques et des études précliniques soit établi et validé avant toute étude clinique afin d'éviter toute souffrance ou atteinte physique ou morale.

En 1964, la déclaration d'Helsinki a introduit les premiers comités d'éthique de protection des personnes incluses dans les essais cliniques. Au début, seul un avis consultatif était nécessaire pour pratiquer la recherche. La loi de Santé Publique du 9 août 2004 a ensuite rendu cet avis obligatoire. Aujourd'hui, une recherche clinique ne peut se dérouler sans un avis favorable du Comité de Protection des Personnes.

Avant de participer à un essai clinique, le consentement libre et éclairé de la personne qui se prête à la recherche doit être recueilli par l'investigateur. Au préalable, celui-ci doit informer la personne et lui remettre un document décrivant les bénéfices et les risques auxquels il s'engage, ainsi que la méthodologie de la recherche. L'investigateur doit également informer la personne de son droit de refuser ou de retirer son consentement, à tout moment de l'étude, sans engager de responsabilité de sa part.

La loi prévoit des dispositions spécifiques pour les personnes considérées comme vulnérables. C'est le cas des mineurs, des personnes sous tutelle ou curatelle, des personnes privées de liberté et des femmes enceintes.

Les données personnelles des individus qui se prêtent aux recherches cliniques doivent également être protégées. Une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) ou l'utilisation d'une méthodologie de référence nommée MR001 doit être faite afin de s'assurer que la recherche respecte la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés [5].

3. Les différentes catégories de recherche

La nouvelle loi Jardé a complètement effacé le terme de « recherche biomédicale » pour le remplacer par le terme « recherche impliquant la personne humaine (RIPH) ».

Les recherches biomédicales ont ainsi été redéfinies en 3 catégories :

- Recherches avec une intervention non justifiée par la prise en charge médicale. Elles correspondent aux anciennes recherches biomédicales.
- Recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et contraintes minimales. La liste des interventions est fixée par arrêté du ministre de la santé. Elles correspondent aux anciennes recherches portant sur les soins courants.
- Recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle. Il s'agit des anciennes recherches non interventionnelles qui n'étaient jusqu'alors pas dans les champs d'application de la loi [4].

Les Recherches Non Interventionnelles sur données déjà recueillies ou échantillons biologiques existants, n'entrent pas dans le cadre de cette loi car elles sont considérées comme des recherches n'impliquant pas la personne humaine.

DÉMARCHES RÉGLEMENTAIRES EN FONCTION DU PROJET

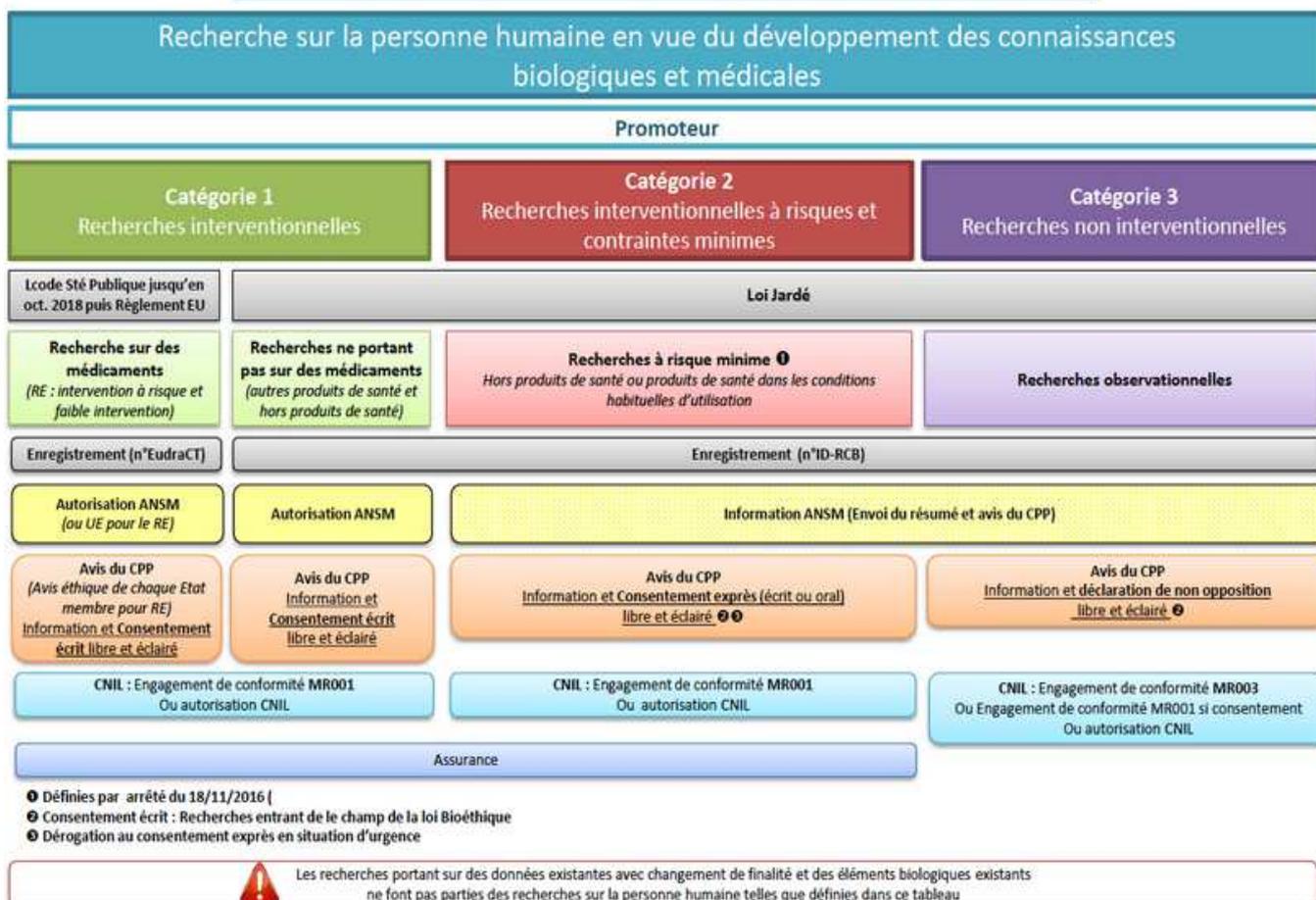


Figure 1 : Les différentes catégories de recherches
Source : Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

4. Les Bonnes Pratiques Cliniques

Les BPC, ou « Good Clinical Practice » (GCP), sont des normes de qualité internationales sur les aspects éthiques et scientifiques d'une recherche clinique. Elles font partie des nombreuses recommandations produites par la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH), créée par les autorités des Etats Unis, du Japon et de l'Union Européenne concernant la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments (ICH GCP-E6). [6]

En France, les BPC émanent de la transposition en droit français de la Directive Européenne 2001/20/CE lors de la publication de la décision du 24 novembre 2006 [7]. Leurs objectifs sont de garantir la sécurité des personnes qui se prêtent aux recherches, ainsi que la qualité et la fiabilité des résultats. Ces normes sont applicables pour tous les documents de la recherche, de la conception de l'essai jusqu'à l'archivage des données. Elles s'appliquent à tous les acteurs de la recherche, notamment au pharmacien hospitalier.

5. Le rôle du pharmacien dans la Recherche Clinique

La gestion des médicaments expérimentaux est définie à l'article L5126-5 du Code de la Santé Publique comme une des missions principales de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) [8]. L'article L5126-11 de ce même code renforce le rôle du pharmacien dans la gestion des essais cliniques en obligeant les promoteurs à informer le pharmacien responsable de la PUI de toute recherche impliquant les personnes humaines envisagée sur un médicament, un dispositif médical ou une préparation hospitalière [9].

L'activité pharmaceutique durant les essais cliniques est donc une mission réglementée du Pharmacien Hospitalier (PH). Par délégation, celui-ci est responsable de la gestion pharmaceutique des médicaments expérimentaux et autres produits de santé, de leur réception à la pharmacie jusqu'à leur administration au patient. Il est impliqué dès la visite de faisabilité de la recherche, qui est une étape essentielle avant tout commencement d'un nouvel essai. Il participe aux visites de mise en place afin de garantir le bon déroulement du circuit du médicament expérimental.

II. LA SECURISATION DU CIRCUIT DU MEDICAMENT

1. Le circuit du médicament

La sécurisation de la prise en charge médicamenteuse est un enjeu prioritaire pris en compte dans l'ensemble des démarches des établissements de santé en France. Une optimisation du circuit du médicament permet de réduire les risques pour les patients ainsi que les coûts d'hospitalisation.

Le circuit du médicament se caractérise par sa transversalité. Il requiert la collaboration de multiples professionnels de santé, ce qui renforce la nécessité de le sécuriser afin :

- d'optimiser la qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient
- de réduire les erreurs médicamenteuses évitables
- d'optimiser l'organisation des circuits entre la pharmacie et les unités de soins. Différents professionnels intervenant auprès du patient, il est essentiel que l'information soit efficace afin que la coordination de chaque étape du circuit se fasse de manière optimale.

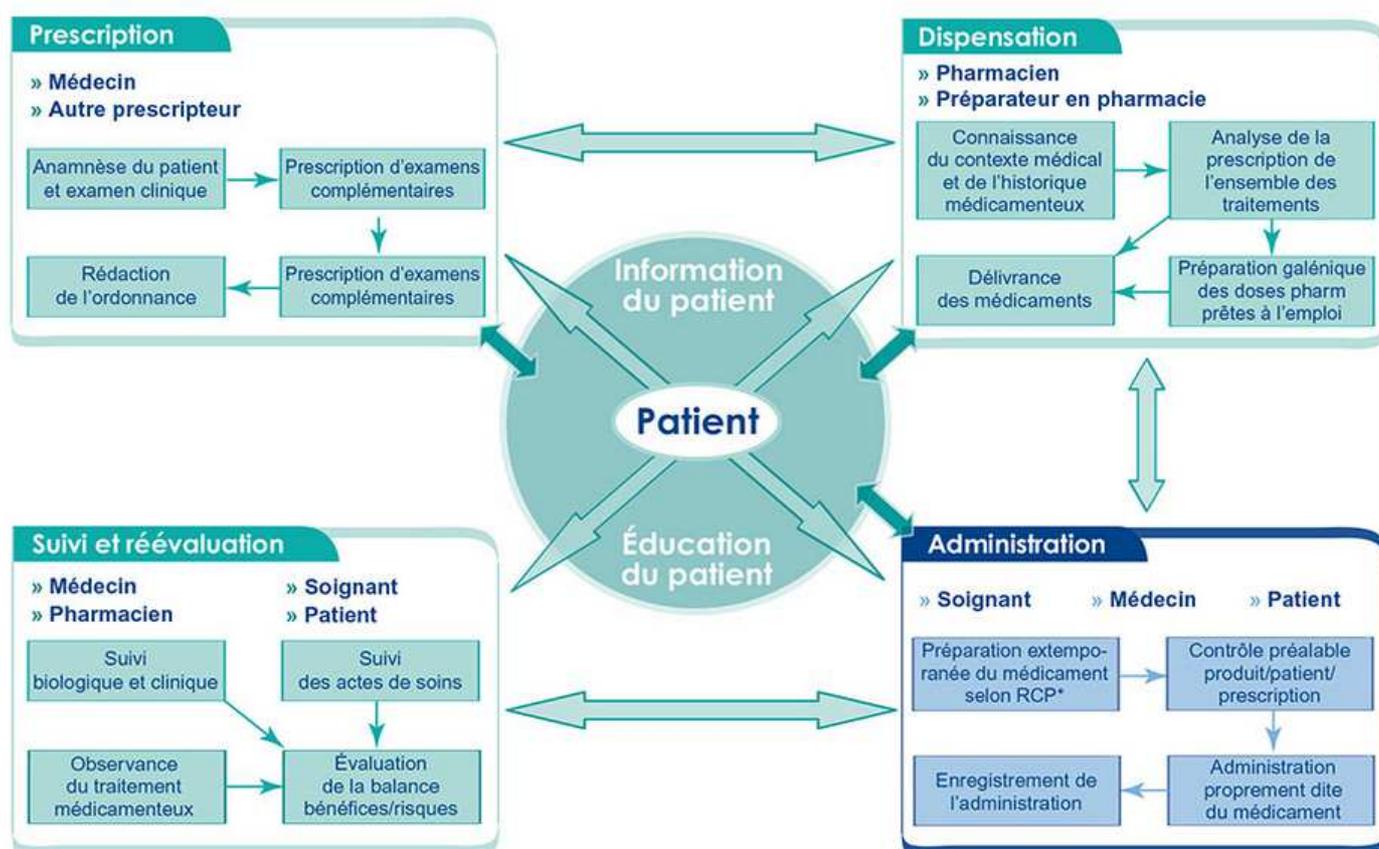
L'organisation du circuit du médicament en milieu hospitalier est définie par la Haute Autorité de Santé (HAS). Il est composé de 3 grandes étapes successives :

- La prescription (l'acte médical)
- La dispensation (l'acte pharmaceutique)
- L'administration (l'acte infirmier ou médical)

Chaque étape du circuit est associée à des risques. En conséquence, des recommandations ont été établies par la HAS :

- Mettre en œuvre un circuit de remontée des erreurs médicamenteuses
- Sensibiliser les professionnels de santé à la gestion des risques
- Poursuivre les actions en matière d'étiquetage et de conditionnement unitaire des médicaments [10]

La mise en place d'outils et de procédures, et l'information et la formation des professionnels notifiés dans ces recommandations permettent de sécuriser au mieux le circuit du médicament.



* RCP : Résumé des caractéristiques du produit - © Société française de pharmacie clinique 2005

Figure 2 : Schéma des étapes et acteurs du circuit du médicament. SOURCE Guide HAS

2. Le cadre juridique du circuit du médicament en milieu hospitalier.

Le cadre réglementaire du circuit du médicament à l'hôpital a été initié par l'Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, la dispensation, et l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé [11]. Cet arrêté définit les points clés de la dispensation en fonction de la prescription et renforce l'accès aux informations médicales pour le pharmacien. Ce dernier pourra, s'il le souhaite, visualiser le dossier médical du patient et tout traitement non administré devra lui être signalé. Il instaure également l'obligation de conservation par les pharmaciens des doubles d'ordonnances pendant trois ans, et la possibilité pour les médecins de leur transmettre les prescriptions de manière informatisée.

Après le décret du 26 décembre 2000, par l'article R.5104-52, les règles relatives à la prescription et le bon usage des médicaments, missions du COMEDIMS (Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux), ont été redéfinies. [12]

Enfin, l'arrêté RETEX du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé a renforcé la législation relative au circuit du médicament [13]. Au-delà du système d'assurance qualité, cet arrêté reprend toutes les étapes du circuit du médicament en précisant les règles applicables pour l'ensemble des médicaments (Article 13). [13]

3. Les étapes du circuit du médicament

Le circuit du médicament doit permettre de respecter la règle des 5B : le bon patient doit recevoir le bon médicament à la Bonne dose et la Bonne voie au Bon moment. Celui-ci doit s'organiser de manière à réduire les erreurs médicamenteuses dommageables pour le patient.

La prescription est la première étape de ce circuit, avant la dispensation et l'administration.

A. La prescription médicale

Les prescriptions sont soumises à certaines règles fixées dans le Code de Déontologie et le Code de la Santé Publique.

L'ordonnance est un document du dossier médical obligatoire en milieu hospitalier. Elle constitue un prérequis à toute dispensation. Le médecin doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté indispensable, veiller à leur compréhension et s'efforcer d'obtenir la bonne exécution du traitement (Décret 95-1000 du 6 septembre 1995 portant code de déontologie médical) [14]. Elle peut être informatisée à condition qu'elle soit identifiée et authentifiée par une signature électronique et qu'un exemplaire en papier puisse être édité (Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé) [11].

Conformément au Code de la Santé Publique (CSP), la formulation de la prescription doit comporter certaines mentions obligatoires [11] :

- Le nom, la qualité et le cas échéant, la qualification, le titre ou la spécialité du prescripteur telle que définit à l'article R.5121-91 du CSP [15].

- Le nom, l'adresse de l'établissement et les coordonnées téléphoniques et électroniques auxquelles le prescripteur peut être contacté ; sa signature, la date à laquelle l'ordonnance a été rédigée.
- La dénomination du médicament ou du produit prescrit, ou le principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune, la posologie, et le mode d'administration et, s'il s'agit d'une préparation, sa formule détaillée
- La durée de traitement
- Les nom et prénom, le sexe, l'âge du patient, sa taille et son poids [13]

La bonne rédaction de l'ordonnance est primordiale pour réaliser correctement la dispensation des traitements.

B. La dispensation

La dispensation des médicaments au patient, définie dans le Code de déontologie des pharmaciens, est placée sous la responsabilité directe de ceux-ci (article R. 4235-48 du Code de la santé publique). La dispensation correspond à l'acte pharmaceutique associé à la délivrance des médicaments défini par l'Article R.4235-48-3 du Code de la Santé Publique relatif à l'acte de délivrance pharmaceutique. [16]

Cette notion est à nouveau évoquée dans l'article 13 de l'arrêté du 6 avril 2011 : le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe
- La préparation éventuelle des doses à administrer
- La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient [13].

Les préparateurs en pharmacie, les internes et les étudiants en pharmacie de 5^{ème} année Hospitalo-universitaire peuvent réaliser la dispensation sous la responsabilité du pharmacien. Le mode de dispensation, global ou nominatif, est laissé au choix de chaque pharmacien hospitalier (la sécurisation du médicament étant plus favorable à la dispensation nominative).

C. L'administration

L'administration est un acte de soins infirmiers, à partir de la prescription médicale. Elle est parfois réalisée par le patient lui-même, en ambulatoire.

La prise en charge médicamenteuse étant une priorité pour la HAS, celle-ci a réalisé un guide « outil d'autoévaluation et d'amélioration de la sécurité d'administration des médicaments ». Il a pour objectif l'élaboration de préconisations spécifiques pour l'administration des médicaments. L'arrêté du 31 mars 1999 précise également que les informations relatives aux administrations des doses médicamenteuses doivent pouvoir être communiquées au pharmacien à tout instant, à sa demande [11].

L'administration est la dernière étape du circuit du médicament et donc la dernière possibilité de détecter et de corriger des erreurs avant l'administration au patient. Il s'agit donc d'une étape cruciale qui nécessite une grande vigilance de la part du personnel infirmier et du patient lui-même.

Toutefois, la sécurisation du circuit du médicament ne peut être optimale sans la mise en place d'un système qualité.

4. L'Assurance Qualité

D'après la norme ISO 8402 94, l'Assurance Qualité (AQ) est définie comme « l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité ». [17]

En pratique, il convient de différencier 2 formes de qualité :

- La qualité interne, qui correspond au fonctionnement interne d'une structure et à la mise en œuvre de moyens permettant de décrire l'organisation
- La qualité externe qui correspond à la satisfaction du client. Le produit ou le service répond parfaitement aux besoins du client

Ces deux formes sont donc liées : la qualité externe ne peut aboutir sans la qualité interne.

Le management de la qualité du circuit du médicament est conduit sur des bases réglementaires, des recommandations de la HAS, des bonnes pratiques et des référentiels. Il prend en compte des aspects concernant l'organisation du pilotage du management et des aspects relatifs aux modes opératoires pour la réalisation des objectifs définis au départ.

Le décret RETEX du 6 avril 2011 définit le Système de Management de la Qualité (SMQ) de la prise en charge médicamenteuse qui devra être mis en place dans les établissements de santé [13]. Des exigences de qualité sont demandées pour chaque étape du circuit du médicament.

Ce SMQ doit s'intégrer dans une politique d'amélioration continue, l'un des principes de base de la qualité, défini et conduit par le général E.W. Deming. Son principe, connu sous le nom de « roue de Deming », représente un cycle de 4 actions à suivre pour améliorer la qualité au sein d'une organisation :

- "Plan" : préparer et planifier les objectifs à atteindre ainsi que les actions à mettre en œuvre
- "Do" : faire, mettre en œuvre les actions
- "Check" : contrôler et vérifier que les objectifs fixés sont atteints
- "Act" : agir et mettre en place des actions d'amélioration

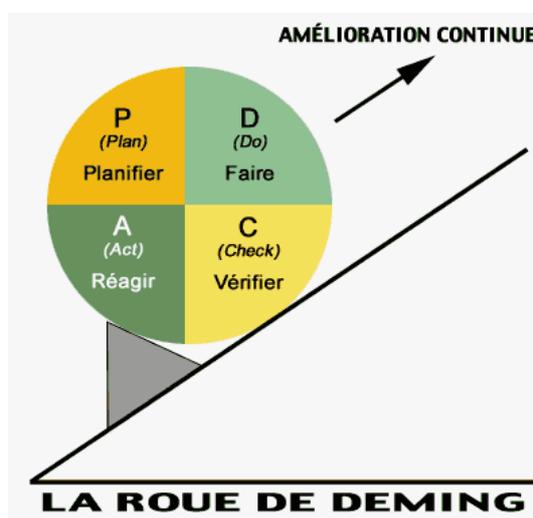


Figure 3 : La Roue de DEMING

Un SMQ permet d'atteindre les objectifs définis par la politique qualité. Il s'agit de l'ensemble des actions mises en place pour améliorer de façon continue la qualité de son organisation. Ce système permet de progresser. Il est recommandé dans les BPC et est adapté à la norme ISO 9001. Un responsable du SMQ doit être désigné par la direction. Il assure la coordination des actions et des objectifs du système qualité.

En recherche clinique, et selon les BPC, l'assurance qualité est définie comme suit : « 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 (BPC chapitre 1.3). [7]

Afin de satisfaire à cette définition, un système documentaire doit être mis en place. Il permet d'apporter la preuve de la qualité du service et de son adéquation avec les exigences des référentiels.

En recherche clinique, l'Assurance Qualité permet d'assurer :

- Le respect des droits et la sécurité des participants à la recherche
- Le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur
- Le respect du protocole de recherche
- La crédibilité et la confidentialité des données [7]

Avec la parution de l'arrêté du 6 avril 2011 décrivant la mise en œuvre d'un Système de Management Qualité sur la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé [13, et notamment les médicaments à risques dont les médicaments expérimentaux en font partie, la mise en place d'un SMQ devient une mission prioritaire. Le circuit du médicament expérimental est le périmètre défini de la démarche.

III. LE CIRCUIT DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL

Le circuit du médicament expérimental est dépendant du protocole auquel il se rattache ainsi qu'aux spécificités liées au statut du médicament expérimental (stupéfiant, Médicament Dérivé du Sang, Dispositif Médical, produit de chimiothérapie,...). Chaque essai clinique possède son propre circuit du médicament.

1. Les spécificités du médicament expérimental

A. Définition

La loi n°2004-806 du 9 août 2004 article L5121-1-1 du CSP relative à la politique de santé publique définit le médicament expérimental comme suit :

« On entend par 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 (AMM), 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 ». [2]

Cette définition met en évidence des particularités et des spécificités du médicament expérimental imposées par la réglementation. Elle signifie également que le médicament comparateur ou le placebo, ainsi que les médicaments utilisés hors AMM, sont également considérés comme des médicaments expérimentaux.

B. La fabrication

La fabrication des médicaments expérimentaux est réglementée afin de répondre aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et des Bonnes Pratiques Cliniques. En France, le référentiel en matière de BPF des ME est la Ligne Directrice 13, correspondant à la transposition de l'annexe 13 du guide Européen des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments destinés aux essais cliniques [17]. Ces exigences sont essentielles afin d'assurer la sécurité du patient et la fiabilité des résultats de la recherche. Elles permettent par ailleurs d'avoir la justification et la documentation de l'évolution du ME au cours de son développement.

La conformité aux BPF peut être soumise à d'éventuelles inspections de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), et ce pour toutes les étapes du circuit du médicament.

Par opposition aux médicaments commercialisés, dont les procédés de fabrication sont bien définis, la fabrication du médicament expérimental varie selon la connaissance du produit. Les procédés de fabrication sont donc régulièrement soumis à des évolutions. Une documentation spécifique est exigée afin d'assurer une qualité répondant aux exigences réglementaires.

Le conditionnement et l'étiquetage des médicaments expérimentaux font partie des étapes de fabrication. Ils présentent des différences majeures par rapport aux médicaments « traditionnels » et peuvent donc engendrer des erreurs dans le circuit du médicament.

C. L'étiquetage

L'étiquetage du médicament expérimental est obligatoire et fixé par l'arrêté du 20 mai 2006 : « l'étiquetage garantit la protection de la personne qui se prête à la recherche et la traçabilité du produit, permet l'identification du produit et de la recherche et facilite l'usage adéquat du médicament expérimental ». [19]

Des mentions obligatoires doivent figurer sur les étiquettes :

- Le nom et l'adresse du promoteur
- Le nom de l'étude
- La dénomination du produit expérimental
- L'identification du patient,
- L'identification de l'investigateur
- Les conditions de stockage
- La mention « pour recherche biomédicale uniquement » ou mention similaire
- La mention « tenir hors de portée des enfants » dans le cas où le produit expérimental est administré à domicile

The image shows a sample of a clinical trial treatment kit label. At the top left, there are two circles containing the numbers '2' and 'EN'. To their right, a box contains the text 'Nom de l'étude' and 'N° EudraCT'. Below this, the text reads 'Treatment kit for the entire of the study containing 11 bottles of QGC001 or placebo :'. This is followed by a list of contents: '- 3 bottles (A1/A2/A3) of 25 capsules of 50mg. Dosage: 1 capsule morning and 1 capsule evening', '- 4 bottles (B4/B5/B6/B7) of 25 capsules of 50mg. Dosage: 2 capsules morning and 2 capsules evening', '- 2 bottles (C8/C9) of 20 capsules of 250mg. Dosage: 1 capsule morning and 1 capsule evening', and '- 2 bottles (D10/D11) of 20 capsules of 250mg. Dosage: 2 capsules morning and 2 capsules evening'. Below the list, there are fields for 'Batch number: (I)', 'Expiry date: (II)', 'Treatment number: (III)', 'Patient number: _____', and 'Investigator: _____'. On the left side, a box contains the text 'Nom et adresse du promoteur'. At the bottom, there is a storage instruction: 'Storage between 15°C et 25°C. For clinical trial use only. Keep away from children.'

Figure N° 4 : Exemple d'étiquetage d'un traitement expérimental

L'étiquetage est à la fois un support d'information écrit et un outil de traçabilité. Il permet une gestion physique des produits et un suivi de l'observance du patient.

D. Le financement

Le promoteur, en tant que responsable de l'essai clinique, doit s'assurer de la qualité des médicaments expérimentaux, en collaboration avec les fabricants. La réglementation impose au promoteur de fournir le médicament expérimental et donc d'assurer sa prise en charge financière. (Art. 19 de la directive 2001/20/CE). [3]

E. Le stockage

Le stockage des médicaments expérimentaux doit se faire dans un local dédié, séparé des autres médicaments, sécurisé (fermant à clé) et à accès réglementé, limité au personnel habilité.

Un système d'enregistrement et de contrôle de la température dans les locaux de stockage est nécessaire afin de s'assurer de la bonne conservation des traitements conformément aux recommandations du promoteur.

La comptabilité des ME doit s'établir sur le lieu de recherche et l'observance mesurée conformément aux BPC. [7]

F. La vigilance

Comme tout médicament, le médicament expérimental doit faire l'objet d'une vigilance particulière. Sa mise en place permet d'assurer la sécurité des personnes impliquées dans les recherches. Elle nécessite l'implication de tous les acteurs de la recherche. Cette pharmacovigilance, ou matériovigilance pour les Dispositifs Médicaux, est réglementée par la nouvelle loi Jardé ainsi que par la Directive Européenne 2001/20/CE (Art.16 et 17) [3] [4].

La loi Jardé du 18 novembre 2016 du code de la santé publique a renforcé cette vigilance, plus particulièrement pour les essais cliniques menés chez le volontaire sain s'agissant d'une première administration à l'homme d'un produit santé. L'obligation de transmettre à l'ensemble des investigateurs toute information susceptible d'affecter la sécurité des personnes sera désormais appliquée aux 3 catégories de recherche. Auparavant, cette obligation n'était appliquée qu'aux recherches biomédicales.

Les effets et les événements indésirables doivent être signalés au promoteur par l'investigateur. Tous les Evènements Indésirables Graves (EIG) doivent être déclarés sans délai auprès du promoteur excepté pour ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate.

Le promoteur, pour sa part, doit déclarer sans délai à l'ANSM tous les événements inattendus entraînant le décès ou la mise en jeu du pronostic vital. En fin d'étude, les EIG recueillis permettront de compléter la liste des effets indésirables présents sur les notices d'utilisation.

Un comité de surveillance indépendant pourra être sollicité par le promoteur ou, imposé par l'ANSM pour des études à risques notamment les études en oncologie.

G. Les médicaments expérimentaux à statut particulier

D'autres médicaments à statut particulier peuvent être utilisés en tant que médicaments expérimentaux. C'est par exemple le cas des médicaments inscrits sur la liste des stupéfiants, des médicaments dérivés du sang (MDS) ou des dispositifs médicaux.

Concernant les médicaments stupéfiants utilisés dans le cadre des recherches cliniques, le code de la sante publique ne prévoit pas de dispositions spécifiques. L'ANSM propose des recommandations générales sur les conditions d'utilisation et de gestion des substances psychoactives et, en particulier, des stupéfiants au cours des essais cliniques de médicaments. Ces recommandations suivent l'arrêté du 12 mars 2013 relatif aux substances, préparations, médicaments classés comme stupéfiants et soumis à la réglementation des stupéfiants dans les établissements de santé. [20]

Les MDS utilisés pour les recherches cliniques sont soumis à une traçabilité obligatoire, permettant de retrouver rapidement l'historique de l'utilisation et la localisation d'un médicament depuis la collecte du sang, de sa fabrication, de sa distribution, de sa dispensation et jusqu'à son administration. Pour ce faire, une étiquette spécifique de traçabilité doit être apposée sur le conditionnement primaire et secondaire des produits.

Le pharmacien est également responsable de la gestion des dispositifs médicaux et donc de la sécurisation de leur circuit [4]. La traçabilité des DM implantables doit notamment être assurée.

2. Les intervenants de la recherche

De nombreux acteurs venant de disciplines différentes interviennent au cours du circuit du médicament expérimental :

- Le promoteur, représenté soit par une industrie pharmaceutique, une institution ou un institut de recherche ou une association scientifique. Le promoteur est "la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et vérifie que le financement est prévu" [4]. Il doit également s'assurer que la recherche se déroule selon les Bonnes Pratiques Cliniques.
- L'investigateur, personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu [4]. Certaines recherches sont menées sur différents lieux. Dans ce cas, un investigateur coordinateur est désigné. Parfois, l'investigateur est assisté dans ses missions par un Technicien de Recherche Clinique (TEC). Celui-ci aide à la prise en charge des patients, sous la responsabilité de l'investigateur. Le TEC a un rôle essentiel dans la coordination des différents circuits d'une recherche clinique.
- Les chefs de projet et les Attachés de Recherche Clinique (ARC), représentants du promoteur. Ces derniers ont un rôle de contrôleurs qualité et effectuent régulièrement des visites de suivi (monitorings) afin de s'assurer que les droits, la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent à la recherche sont pris en compte, que les données sont exactes et cohérentes avec le dossier médical du patient (dossier source) et que la recherche est menée selon le protocole, les dispositions législatives et réglementaires et les Bonnes Pratiques Cliniques.
- Le pharmacien hospitalier, responsable de la gestion des traitements expérimentaux. Le pharmacien hospitalier participe à la sécurisation du circuit du médicament expérimental dans le respect du protocole et des exigences réglementaires.
- La personne qui se prête à la recherche, pouvant être un patient ou un volontaire sain, acteur essentiel au centre de la recherche. La sécurisation de sa prise en charge médicamenteuse est l'objectif principal de la mise en place d'un circuit du médicament expérimental.

Afin qu'un protocole puisse avoir lieu dans les meilleures conditions de sécurité pour les personnes qui se prêtent à la recherche et que les données recueillies soient fiables, il est essentiel que tous les acteurs impliqués dans le protocole travaillent en collaboration. La finalité d'un protocole ne peut pas reposer que sur une seule personne.

3. Les étapes du circuit expérimental

Le circuit du Médicament Expérimental (ME) désigne le processus de prise en charge médicamenteuse d'un patient ou d'un volontaire sain dans le cadre d'un essai clinique. Il comporte 2 circuits distincts :

- Le circuit des informations permettant d'identifier le patient, le bras de traitement attribué à celui-ci pour les essais randomisés.
- Le circuit physique des traitements, auquel nous nous intéresserons plus particulièrement. Il permet de tracer l'acheminement du médicament expérimental de sa réception à la PUI jusqu'à son administration.

Le circuit physique du ME est sous la responsabilité d'un pharmacien hospitalier par délégation de l'investigateur. Il est représenté par plusieurs étapes successives :

- L'approvisionnement, effectué par le promoteur après la libération technique et réglementaire des lots de traitements.
- La réception, effectuée par la PUI. Celle-ci vérifie la conformité des lots reçus et les enregistre sur un tableau de comptabilité afin de débiter leur traçabilité.
- Le stockage, effectué dans des locaux appropriés, à accès réglementé.
- La prescription, acte médical effectué par le médecin investigateur.
- La préparation et la dispensation, effectuée par le pharmacien ou le préparateur en pharmacie. Ces étapes consistent en l'analyse de l'ordonnance, la préparation des doses à administrer et la délivrance au patient ou à une personne du service de soins.
- La gestion des retours et la destruction. Après le contrôle qualité de l'ARC, les lots peuvent soit être retournés au promoteur, soit être détruits sur site par la PUI.

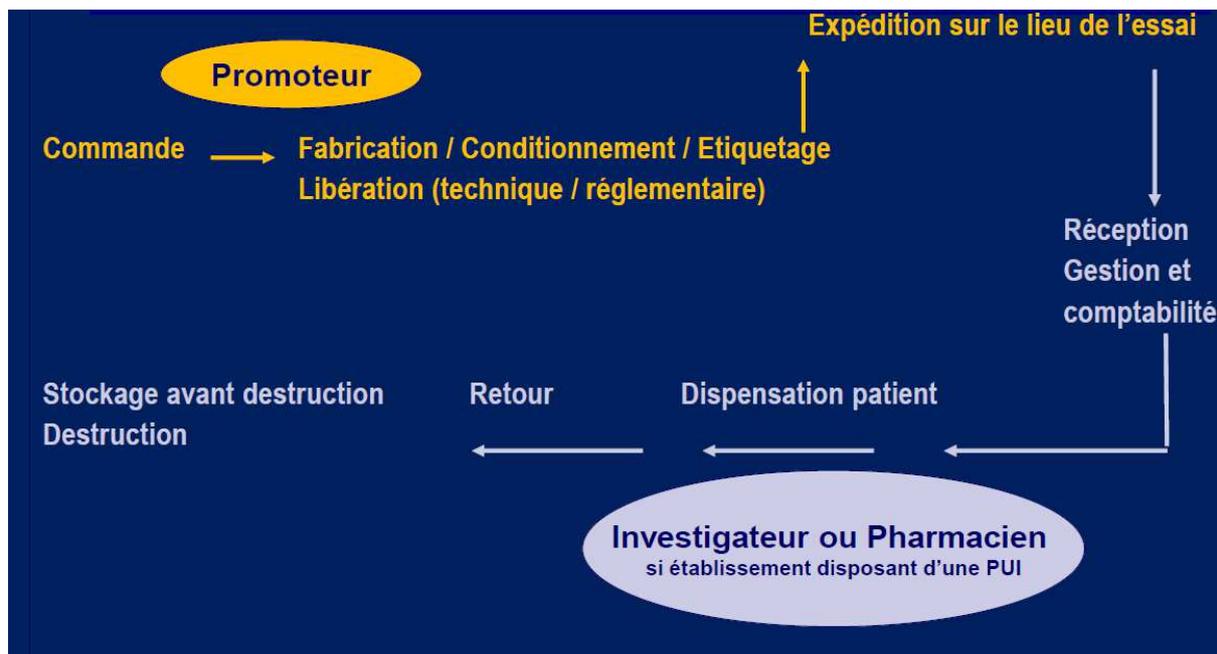


Figure 5 : Circuit des médicaments expérimentaux.

Source : Rôle de la pharmacie dans la Recherche Clinique - Audrey CASTET-Nicolas.

4. Les risques inhérents au circuit du médicament expérimental

Des erreurs peuvent survenir à chaque étape du circuit du médicament expérimental.

La Société Française de Pharmacie Clinique définit l'erreur médicamenteuse comme « Tout événement iatrogène médicamenteux évitable résultant d'un dysfonctionnement non intentionnel dans l'organisation de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. De tels événements peuvent s'avérer secondaires à la prescription, la communication des ordonnances, l'étiquetage des médicaments, leur emballage et leur dénomination, leur préparation, leur dispensation, leur administration par un professionnel de santé, l'information et l'éducation du patient, le suivi thérapeutique ainsi que les modalités d'utilisation » [21].

Ces erreurs peuvent entraîner des événements indésirables plus ou moins graves pour le patient. Fort heureusement, il existe très peu d'erreurs médicamenteuses dans le cadre des essais cliniques ayant mis en danger le pronostic vital d'un patient.

Parmi les erreurs potentielles recensées lors de la prise en charge médicamenteuse d'un patient au cours d'un essai clinique, nous pouvons par exemple identifier :

- Des erreurs lors de la prescription : prescription d'un médicament qui ne correspond pas au bras de traitement attribué au patient ; erreur de

dénomination de la molécule, de posologie, de forme pharmaceutique, de voie d'administration ; prescription en double ou non-respect des délais entre chaque prescription...

- Des erreurs lors de la dispensation : dispensation d'un traitement périmé ou arrivant à péremption pendant la période de traitement, dispensation du mauvais numéro de traitement attribué, dispensation du mauvais traitement (notamment lorsqu'une molécule, un conditionnement ou un étiquetage sont similaires/identiques pour des études différentes), erreur sur les quantités dispensées par rapport à la durée de traitement prescrite...
- Des erreurs lors de la préparation : erreurs au cours de la reconstitution, de la dilution ou de l'étiquetage des produits préparés.
- Des erreurs lors de l'administration : erreurs lors de la prise des traitements (non-respect des intervalles de prises, non-respect des conseils de prises) pouvant entraîner des surdosages ou sous dosages ; erreur de voie d'administration,....

L'erreur médicamenteuse est évitable car elle résulte d'un acte qui aurait dû être pratiqué mais qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge médicamenteuse. Il s'agit d'erreurs humaines qui peuvent être provoquées par différents facteurs mais qu'il est impératif de signaler afin de pouvoir les révéler et les corriger.

Dans un objectif de réduction de ces erreurs, différentes mesures peuvent être prises en amont.

PARTIE 2 : APPLICATION AU CHU DE ROUEN

I. MATERIEL ET METHODE : LA SECURISATION DU CIRCUIT DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL AU CHU DE ROUEN

La sécurisation du médicament expérimental est un processus complexe, adapté à chaque essai et intégré dans une démarche d'assurance qualité.

Au sein de la PUI du CHU de Rouen, les circuits du médicament sont nombreux et hétérogènes car ils dépendent de chaque protocole. Le principe d'amélioration continue de la qualité et de la prise en charge médicamenteuse des patients inclus est appliqué pour chaque essai, notamment grâce à la mise en place d'outils et de méthodes d'auto-évaluation de nos procédés.

1. L'Unité Fonctionnelle "Recherche Clinique" de la PUI du CHU de Rouen

L'UF « Recherche Clinique » est située au sein même de la PUI. Ses locaux représentent une surface de 57 m². Ils sont à accès réglementé et dédiés au stockage des médicaments et des dispositifs médicaux utilisés pour les essais cliniques, au classement des protocoles en cours. Ils permettent également l'accueil des investigateurs, des TEC ou des ARC lors des mises en place, des visites de suivi ou de clôture d'études.

L'équipe pharmaceutique est composée d'un pharmacien Praticien Hospitalier (PH), d'un pharmacien assistant spécialiste, de 3 préparatrices en pharmacie, d'un(e) interne en pharmacie et d'un(e) étudiant(e) en 5ème Année Hospitalo-Universitaire.

379 essais ont été répertoriés en 2016 à la pharmacie. 95% des essais cliniques sont dispensés de façon nominative. 81% concernent des médicaments.

L'activité pharmaceutique en recherche clinique ne cesse d'évoluer. Les méthodologies et les circuits, aussi bien logistiques des médicaments expérimentaux que les circuits de prise en charge médicamenteuse des patients au cours des nouveaux essais, sont de plus en plus complexes. Le nombre d'ordonnances traitées ne cesse d'augmenter, notamment la proportion d'ordonnances des patients ambulatoires.

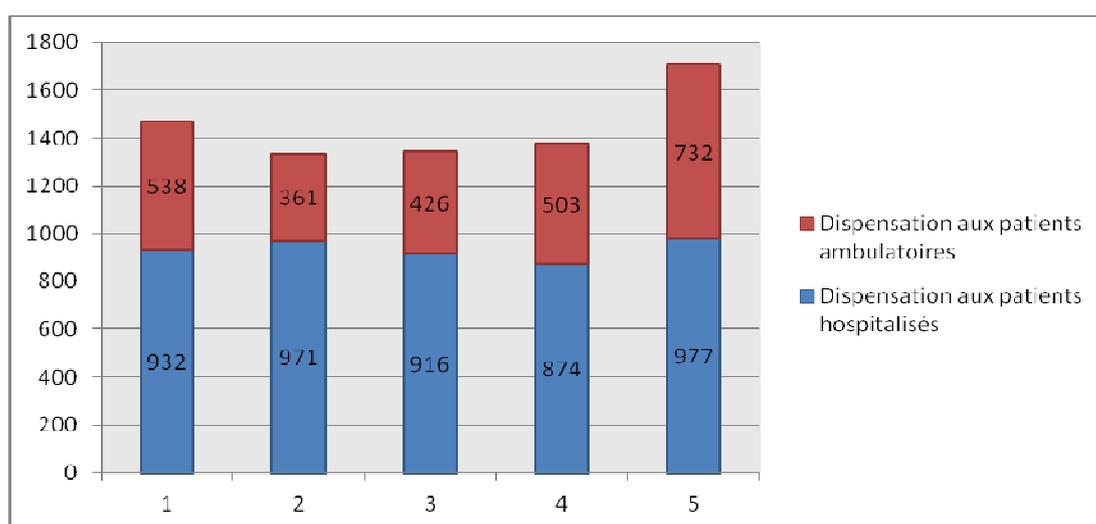
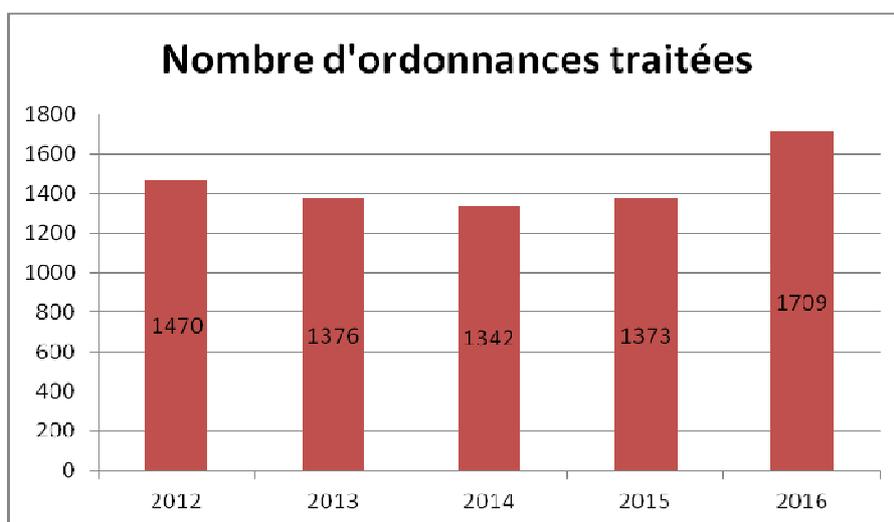


Figure 6 : Répartition des ordonnances traitées à la PUI du CHU de Rouen

Les activités pharmaceutiques concernent toutes les étapes d'une recherche clinique, de l'attente de sa mise en place à l'archivage des documents relatifs à l'essai.

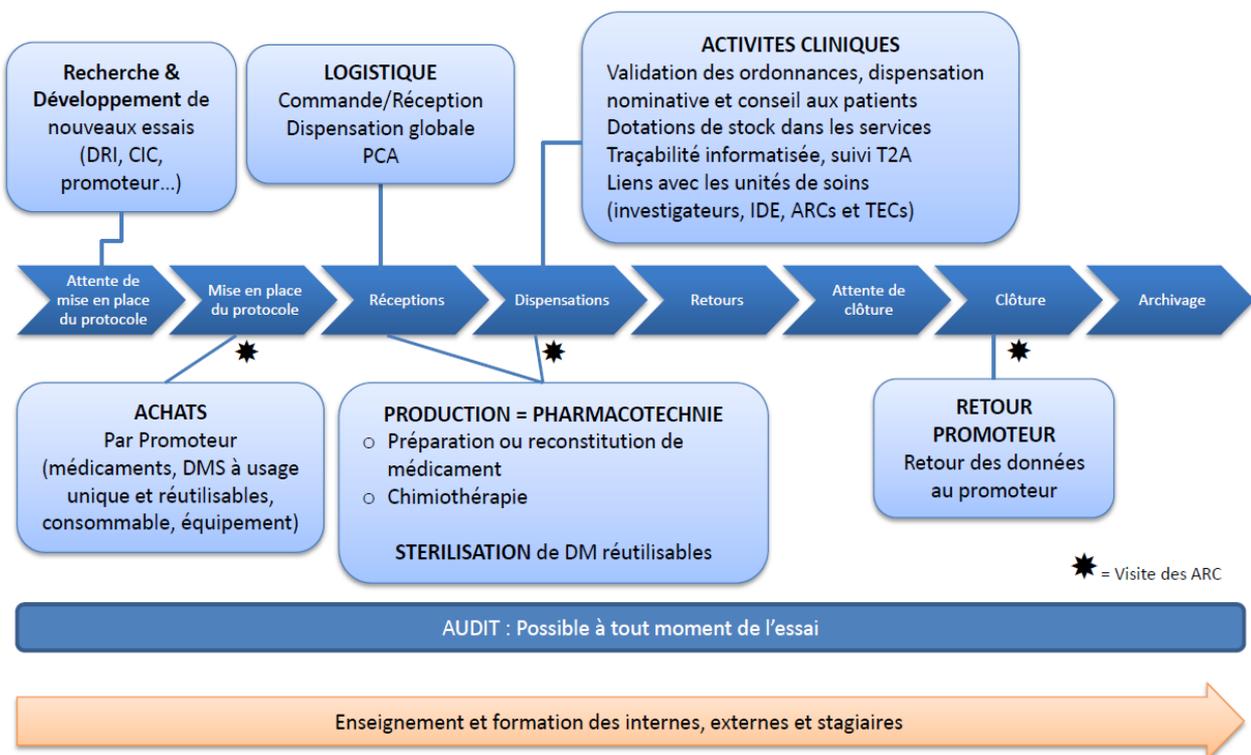


Figure 7 : Description de l'activité de l'Unité Fonctionnelle Recherche Clinique –
 Source : Classeur Qualité- UF Recherche Clinique - CHU de Rouen

La pharmacie étant ouverte 24h sur 24h, 7 jours sur 7, une garde sur place est assurée par un interne en pharmacie et une astreinte est assurée par un pharmacien. De ce fait, tous les internes et pharmaciens du pôle Pharmacie peuvent être amenés à devoir gérer la dispensation d'un traitement pour essai clinique.

2. La Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)

Au CHU de Rouen, les structures de recherche clinique sont coordonnées par la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI). Celle-ci a un rôle d'appui à la recherche clinique à travers diverses missions :

- Une aide pour les porteurs de projet à la préparation de celui-ci sur l'aspect méthodologique et financier.
- La gestion des finances

La DRCI établit les budgets pour les études promues par le CHU, puis elle les contrôle et les suit. Elle contrôle également les commandes et les factures. Enfin, elle rédige les conventions financières hospitalières pour les centres extérieurs.

- La gestion de la promotion externe

Lors de la mise en place d'essais promus par des laboratoires industriels ou d'autres institutions extérieures, la DRCI vérifie les coûts attribués pour les besoins de la recherche sur la grille des surcoûts. Cette dernière est transmise à l'investigateur et au pharmacien pour validation. Une fois validée, la DRCI procède alors à sa signature et l'essai clinique peut alors être mis en place et démarrer.

- La gestion des ressources humaines

Parmi les coûts attribués pour les besoins de la recherche, une grande partie concerne les ressources humaines. Cette gestion du personnel dédié aux essais cliniques est effectuée par la DRCI. Elle organise les recrutements et assure les formations initiales ou continues.

- La promotion des essais cliniques (financement, aspects règlementaires, organisation)

En tant que promoteur, la DRCI a un rôle dans la gestion des projets. De ce fait, elle peut parfois solliciter la pharmacie pour l'organisation des circuits pharmaceutiques.

Dans un objectif d'harmonisation des méthodes de travail pour la promotion d'essais cliniques au sein de notre établissement, un groupe de travail institutionnel nommé « QUALIRIC » a été créé. Il est composé des différents acteurs de la recherche dont l'unité de biostatistique, le Centre d'Investigation Clinique, la pharmacie et la DRCI.

Une procédure de gestion pharmaceutique a été rédigée en lien avec la DRCI. Elle permet de formaliser les modalités à respecter concernant les actes pharmaceutiques, et de faciliter les échanges d'informations entre la pharmacie et la DRCI. Elle décrit de façon pratique les règles à appliquer lors du lancement d'un projet. Elle comprend un logigramme permettant de récapituler les intervenants dans la gestion d'un essai clinique et les différentes missions qui leur sont attribuées.

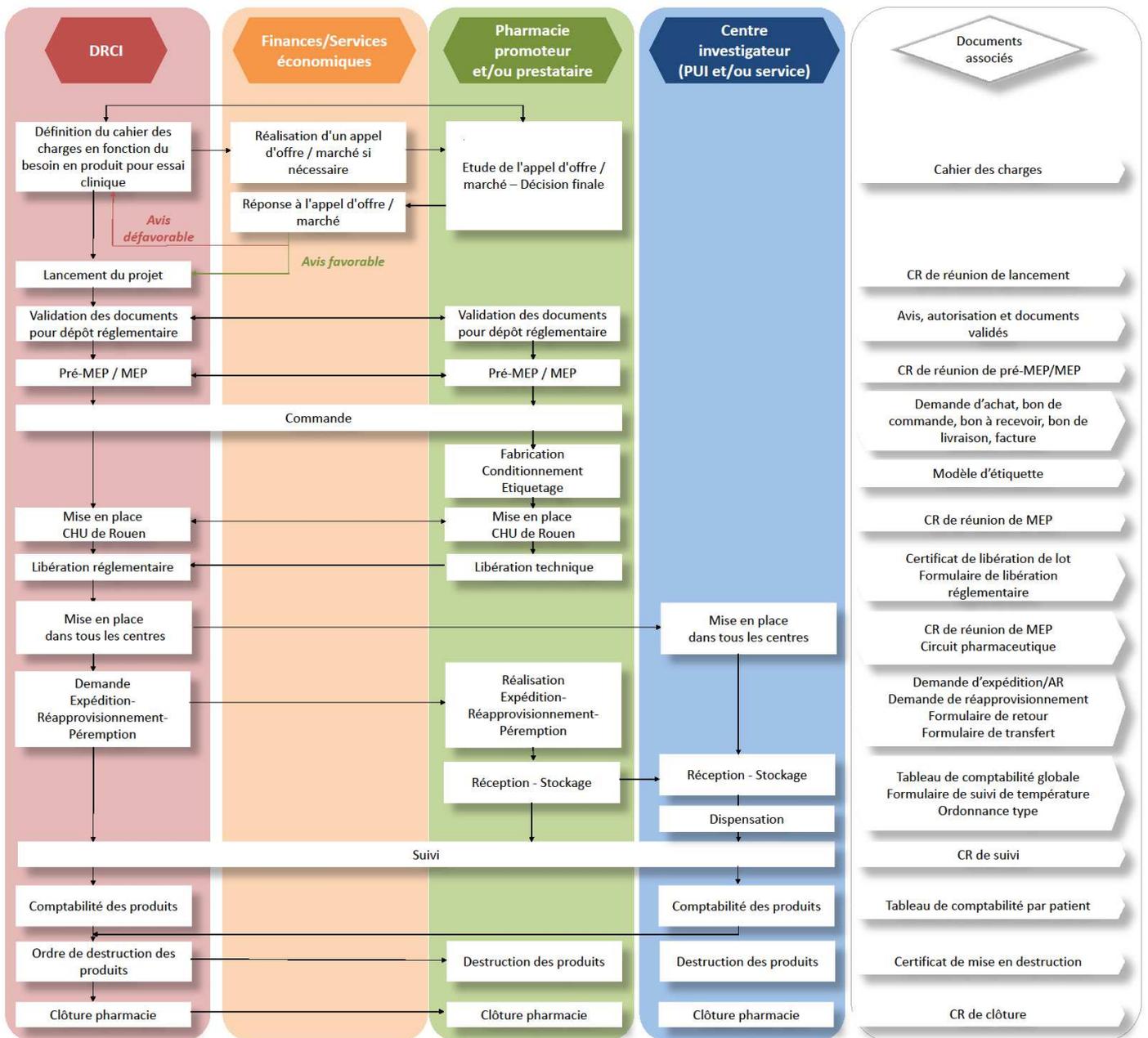


Figure 8 : Logigramme - Procédure de gestion pharmaceutique en lien avec la DRCI

Les finalités de cette procédure sont :

- L'homogénéisation des pratiques
- Un gain d'efficacité en termes de gestion de projet
- Un support pour les utilisateurs en leur indiquant la marche à suivre dans la réalisation de leurs tâches
- Un rôle de «check-list » pour vérifier que les pratiques sont maîtrisées

Chaque nouvel essai promu par notre établissement représente une opportunité d'évaluer, d'améliorer et d'affiner les informations de cette procédure.

3. Le Système de Management de la Qualité de l'unité Recherche Clinique

A la PUI du CHU de Rouen, un Système de Management de la Qualité a été mis en place afin de garantir le respect des BPC et de sécuriser le circuit du ME. Nos 2 principaux clients sont les promoteurs et les investigateurs. Notre SMQ répond aux exigences réglementaires, aux exigences internes et, bien sûr, à celles des clients. Les exigences du promoteur sont essentiellement réglementaires. Celles des investigateurs sont la gestion et la mise à disposition des médicaments expérimentaux. Afin d'être conformes à ces exigences, les objectifs de notre politique qualité sont de :

- Mettre en place une organisation facilitant la réalisation des essais cliniques
- Sécuriser le circuit du médicament expérimental

Notre SMQ est basé sur l'établissement d'un grand nombre de documents qualité relatifs à l'activité des essais cliniques. Ceux-ci sont regroupés dans un « classeur qualité » et sont également disponibles en version électronique. Tous nos documents sont classés par catégorie (imprimés, étiquettes...).

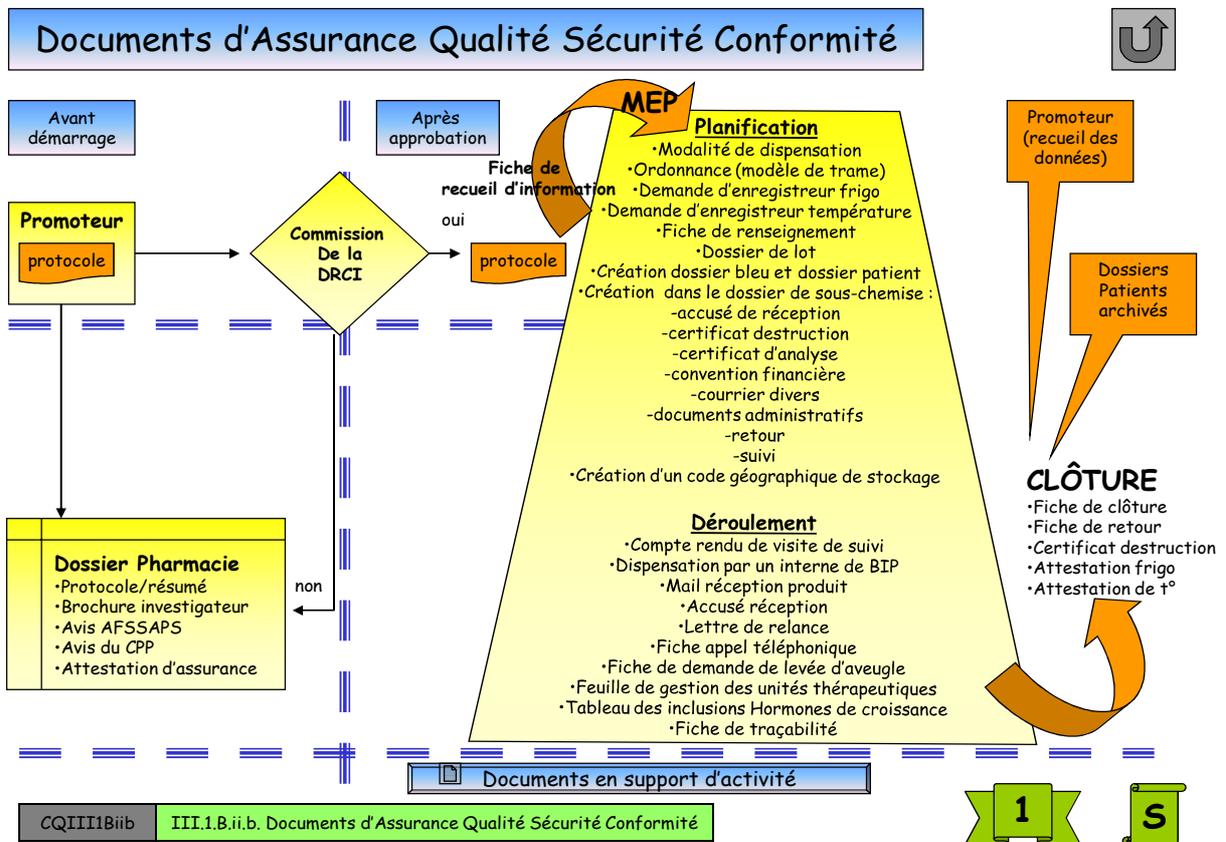


Figure 9 : Documents d'Assurance Qualité Sécurité Conformités. Source : Classeur Qualité- UF Essais Cliniques CHU de Rouen

L'ensemble de nos documents qualité est régulièrement révisé et mis à jour.

Notre documentation qualité permet d'assurer la traçabilité des actions réalisées et de fournir des preuves en cas d'audit ou d'inspection. C'est également un support de formation pour les nouveaux arrivants.

La démarche qualité de notre unité nécessite une parfaite maîtrise de nos différents processus (initiation de l'essai, réception, stockage, dispensation, retour, clôture, archivage). Nous avons élaboré une cartographie des processus afin de visualiser les interactions entre ces différents processus. Cette approche permet de décrire le fonctionnement de notre unité et ses interactions avec les autres acteurs de la recherche afin de progresser et d'être plus efficace.

Pour mesurer notre activité, nous avons défini des indicateurs d'activité tels que le nombre de mises en place, le nombre de dispensations, le nombre de réceptions, etc... Pour faciliter le recueil de ces indicateurs, des fiches d'analyse de l'activité sont complétées quotidiennement par l'équipe pharmaceutique. Elles permettent d'établir un bilan quantitatif de notre activité. A partir de ces indicateurs, nous pouvons évaluer nos performances et notre niveau de qualité et ainsi mettre en place des actions d'amélioration si nécessaire (cf. Annexe 1).

4. La Dispensation Nominative

La Dispensation Nominative (DN) est essentielle pour assurer la prise en charge médicamenteuse des personnes incluses dans les essais cliniques. Elle permet de réduire l'incidence des erreurs médicamenteuses. Elle permet également au pharmacien de fournir les informations sur le médicament aux professionnels de santé ou aux patients. Cela favorise la communication avec les différents intervenants, critère essentiel de sécurisation du circuit du médicament expérimental. Contrairement à la Dispensation Nominative, la Dispensation Globale (DG) est un mode de dispensation où la totalité des traitements est mise à disposition et stockée dans le service de soin. La dispensation au patient est alors déléguée au médecin investigateur ou au TEC du service, sans intervention pharmaceutique.

Notre expérience et le recueil des non-conformités au sein du secteur a permis d'identifier des risques liés à la DG des traitements expérimentaux aux services de soins : perte des traitements, absence de traçabilité des lots dispensés, absence de contrôle de la

température de stockage, non suivi des péremptions des traitements, manque de précisions sur les conseils à donner aux patients. La DN est donc à privilégier pour optimiser la traçabilité des traitements et la lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse.

A la PUI du CHU de Rouen, la dispensation nominative est toujours privilégiée par rapport à la dispensation globale, sauf si des contraintes liées au protocole de l'étude ou à l'organisation du service de soins ne le permettent pas : nécessité de dispensation du traitement en urgence (réanimation, urgences, bloc opératoire), service de soins situé loin de la PUI,... D'autres outils de sécurisation de la prise en charge médicamenteuse ont donc été mis en place.

5. Les outils de sécurisation et d'auto-évaluation

Différentes mesures sont mises en place à la PUI afin d'assurer la sécurité de la prise en charge médicamenteuse des personnes incluses dans les essais cliniques.

A. Stockage et transport vers les unités de soins

Le médicament expérimental ayant des spécificités par rapport au médicament dit « traditionnel », une aire de stockage dédiée aux médicaments expérimentaux permet de sécuriser son circuit. Cet espace est réservé aux personnels du secteur Recherche Clinique et son accès est réglementé.

Le stockage des traitements expérimentaux est organisé de manière à ce que les traitements d'études ayant un nom, un conditionnement ou un étiquetage similaires ne soient pas confondus. Chaque traitement est stocké sur une étagère dédiée et identifiée (étiquette comportant les noms de l'étude, du traitement, du promoteur, de l'investigateur principal) et est accompagné des documents relatifs à l'étude. Le même système de rangement est utilisé pour les traitements stockés dans les armoires réfrigérées et les congélateurs. Un listing récapitulatif des lieux de stockage des traitements et des documents de chaque essai géré à la pharmacie a été créé.

Le transport vers les unités de soins est également sécurisé. Des containers spécifiques sont utilisés en fonction des conditions de conservation, comme par exemple des sacs isothermes pour les produits à stocker à température réfrigérée, ou des coffres fermés à clé pour le transport des médicaments stupéfiants.

B. La prescription médicale et l'analyse pharmaceutique

La prescription médicale est un document source obligatoire du dossier médical du patient hospitalisé. Afin d'obtenir le ME pour son patient, les prescripteurs autorisés (investigateur principal ou co-investigateur) doivent rédiger une ordonnance (écrite ou informatisée) comportant, en complément des mentions obligatoires définies à l'article R 5132-3 du code de la sante publique :

- Le nom ou les initiales du patient, son numéro de patient (spécifique de l'étude) et ses paramètres anthropométriques
- Le nom ou le code de l'essai
- Le nom du promoteur
- L'identification du traitement : le nom de code de la molécule ou la dénomination commune internationale, ainsi que le numéro de traitement (si applicable)
- L'identification du prescripteur autorisé
- Le schéma thérapeutique : numéro de la visite, bras de traitement, durée de traitement
- La posologie

L'ordonnance est le point de départ du circuit du médicament. De sa qualité dépend la qualité des autres étapes de ce circuit. Elle est le support d'information principal pour les patients. Son contenu doit être clair et complet. Cependant, beaucoup de prescriptions ne respectent pas les exigences règlementaires et ne sont pas optimisées pour la réalisation de la dispensation par le pharmacien.

Chaque mois, la PUI honore plus d'une centaine de prescriptions pour essais cliniques. La majorité des supports de prescription est créée par la PUI elle-même, les autres étant établis par le promoteur. Dans une démarche d'amélioration continue de la qualité et afin d'assurer une sécurisation optimale de la dispensation pour le patient, nous avons voulu évaluer nos supports de prescription.

Dans un premier temps, et en l'absence de document officiel contenant les mentions légales devant figurer sur les ordonnances, nous avons créé un référentiel en utilisant une revue exhaustive de la législation française, des recommandations de la HAS, des recommandations de l'Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMeDIT) et de la revue des données de l'assurance maladie.

Notre référentiel contient 25 mentions devant apparaître sur une ordonnance pour essais cliniques :

- 18 mentions obligatoires
- 6 mentions obligatoires, si applicable
- 1 mention facultative

Ce référentiel sera actualisé en fonction de la législation et des recommandations.

Dans un second temps, notre méthode a consisté en un recueil, puis une analyse de toutes les ordonnances sur une période de trois mois. Ce recueil était prospectif et exhaustif. L'analyse a été effectuée à partir de notre référentiel, contenant la check list des 25 items devant apparaître sur ces ordonnances.

303 ordonnances provenant de 56 essais cliniques ont été recueillies et analysées. Parmi les 25 critères d'évaluation, 3 ont un pourcentage de conformité inférieur à 90% :

- Le nom de l'investigateur principal
- La qualité du prescripteur (investigateur déclaré)
- La durée de traitement

La conformité globale était de 57% ; une analyse séparée a montré que le taux de conformité global des ordonnances réalisées par la PUI est significativement supérieur au taux de conformité des ordonnances réalisées par les promoteurs ($p < 0,0001$).

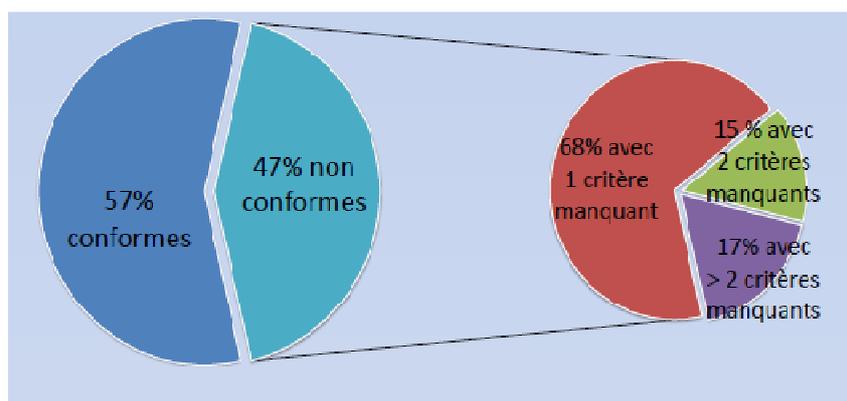


Figure 10 : Niveau de conformité des ordonnances essais cliniques – PUI-CHU de Rouen

Check-List de Vérification de la Conformité des Ordonnances pour Essais Cliniques avant Dispensation.

1	Identification de l'étude
2	Version ordonnance en cours de validité
3	Nom ou n° de centre
4	Nom Investigateur Principal
5	Identification prescripteur
6	Qualité du prescripteur = investigateur déclaré ?
7	Signature Prescripteur
8	Date de prescription
9	Nom et Prénom du patient
10	Sexe du patient
11	Age ou date de naissance du patient
12	N° patient
13	N° randomisation
14	Taille, poids, clairance créatinine, surface corporelle
15	Nom du traitement (en DCI) / Bras de traitement
16	Bras de traitement
17	Formule détaillée si préparation
18	Forme pharmaceutique du traitement
19	Dosage du traitement
20	N° de traitement / N° de lot
21	Visite ou étape de l'étude
22	Posologie
23	Conditions de délivrance
24	Durée de traitement
25	Modalités d'administration (voie, recos, ...)

Légende :

Mentions obligatoires
Mentions facultatives
Mentions obligatoires si applicable

Figure 11 : Check-List de vérification de la conformité des ordonnances pour essais cliniques avant dispensation – Source : PUI-CHU de Rouen

Le taux de conformité global ne garantit pas la sécurisation optimale de la dispensation pour le patient. Une sensibilisation sur l'importance du contenu des ordonnances, ainsi que la création systématique de celles-ci par la pharmacie pourraient augmenter notre taux de conformité.

A réception d'une ordonnance, une analyse pharmaceutique est réalisée à partir de ce référentiel. Cette analyse est importante car elle permet de détecter et d'intercepter des erreurs médicamenteuses.

Avant la dispensation du traitement, une double vérification est effectuée. Un contrôle des traitements délivrés en fonction du bras de traitement et une vérification des numéros de traitement est effectué par une autre personne que celle qui a préparé les traitements. Cela nous permet de nous assurer que le bon traitement est dispensé au bon patient.

C. Le Bon usage du médicament expérimental

Les spécificités du ME décrites précédemment (conditionnement, étiquetage,...) peuvent être sources d'erreur lors de l'administration. Le ME est considéré comme un médicament à risque et nécessite donc de s'assurer de son bon usage par le personnel soignant et les patients. La proportion de dispensation de traitements en ambulatoire étant actuellement en forte hausse il est primordial de sensibiliser les patients/volontaires à la prise de leur traitement.

Afin de prévenir les erreurs médicamenteuses liées à l'administration, une fiche « Conseils à donner aux patients lors de la première dispensation des traitements » a été mise en place afin de s'assurer du bon usage des traitements dispensés par les patients ambulatoires (cf. Annexe 2). Elle est complétée au moment de chaque première dispensation de traitement. Les patients sont reçus dans un box indépendant, où leur sont transmises oralement des informations relatives au traitement (posologie, conseils de prise, interactions). Le dispensateur s'assure de la bonne compréhension de ces informations. Cela permet de réduire les risques de mauvaise observance au traitement, essentielle pour l'analyse statistique de fin d'essai. Au-delà de l'assurance du bon usage du médicament, cette fiche permet également au patient de devenir acteur de sa prise en charge médicamenteuse. Le patient sait à quoi sert son traitement, comment et quand le prendre. Il connaît les effets indésirables potentiels de son traitement et peut donc signaler au médecin ou au pharmacien tout évènement qui pourrait avoir un lien de causalité avec le ME.

D. Les procédures et documents de traçabilité

Des procédures destinées à faciliter le circuit des informations entre les différents intervenants sont rédigées pour chaque nouvel essai mis en place. Des modalités de dispensation récapitulant les points essentiels de l'étude ainsi que les détails du circuit pharmaceutique (réception, dispensation, retour, approvisionnement,...) sont rédigées.

Ces modalités intègrent les spécificités du protocole et de la réglementation. Elles permettent d'homogénéiser les pratiques de chaque dispensateur et de sécuriser la dispensation des traitements. Elles sont transmises aux investigateurs et aux TECs des services pour validation.

Des instructions de travail, plus générales, sur la gestion des essais cliniques sont également intégrées dans notre classeur qualité. Elles sont régulièrement révisées lors de la réunion hebdomadaire du secteur.

Une traçabilité à l'unité de chaque boîte de médicament est également effectuée grâce à des tableaux de comptabilité des traitements spécifiques pour chaque essai (cf. Annexe 3)

E. Le management du risque

Toujours dans une démarche d'amélioration continue, des fiches de non conformités ont été créées (cf. Annexe 4). Elles permettent de recenser les non-conformités constatées tout au long des étapes du circuit du médicament et de mettre en place des actions correctives. Les non-conformités sont classées par catégories (erreurs concernant le promoteur, les services de soins, la pharmacie,...). Elles sont ensuite analysées en réunion d'équipe hebdomadaire.

Les non-conformités « majeures » ou récurrentes peuvent nécessiter l'organisation d'un Comité de Retour d'expérience (CREX). Basée sur le système de sécurité de l'aviation civile, le CREX est une méthode aujourd'hui adaptée à d'autres structures, et notamment aux hôpitaux. Son objectif est la gestion des événements indésirables liés aux soins. Un événement issu d'une non-conformité est choisi pour être analysé. Un pilote est désigné pour coordonner la réunion. A la fin de la séance, un rapport est rédigé et sera présenté à la prochaine réunion du comité. Des actions préventives ou correctives sont enregistrées et suivies.

F. Formation du personnel

L'implication des différents intervenants face aux risques ainsi que leur volonté d'intégrer le Système de Management de la Qualité sont garantes du bon déroulement de la démarche de sécurisation du circuit du médicament expérimental.

La formation du personnel permet son implication dans la démarche de sécurisation du circuit du médicament expérimental et la prise en compte des recommandations relatives à ce circuit. Il est important de fournir aux nouveaux arrivants dans le secteur (préparateurs, internes, externes,) une formation adéquate permettant de s'assurer que les activités liées aux essais cliniques sont connues et comprises.

Une présentation du secteur et une formation à la gestion pharmaceutique des essais cliniques, selon un plan de formation défini, sont donc effectuées systématiquement pour chaque nouvel arrivant dans le secteur. Un support de présentation est mis à sa disposition pour lui permettre de revenir sur certains points à tout moment en cas d'incompréhension. La validation de la formation est effectuée par les pharmaciens du secteur. Le CHU étant un service public, un service de dispensation 24h sur 24 est requis. Une formation des internes de garde à la gestion des essais cliniques est donc effectuée tous les semestres. Un registre des personnes habilitées à la dispensation des essais cliniques est tenu.

Dans une démarche d'amélioration continue, des formations régulières sont également dispensées au personnel en poste dans notre secteur. Elles peuvent porter sur différents thèmes de la recherche clinique (réglementation, BPC, médicaments à statut particuliers utilisés dans le cadre d'un essai clinique,).

II. DISCUSSION ET PISTES D'AMELIORATION

Les moyens mis en place par la PUI du CHU de Rouen et l'implication de tous les acteurs de la recherche clinique permettent d'optimiser la sécurisation de prise en charge médicamenteuse du patient, ainsi qu'une traçabilité quasi optimale. Cependant, dans une démarche d'amélioration continue de notre système qualité, d'autres actions pourront être entreprises à plus ou moins long terme.

1. La contractualisation

La recherche clinique étant une activité transversale et pluridisciplinaire, une contractualisation avec les différents intervenants de la recherche serait un outil de qualité supplémentaire pour la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient.

L'exemple de la procédure de partenariat avec la DRCI dans le cadre du projet « QUALIRIC » a déjà prouvé son efficacité.

Nous souhaiterions répéter cette même démarche avec les différents autres intervenants de la recherche pour lesquels la PUI est prestataire ou cliente. La PUI fait par exemple partie du « groupe d'harmonisation des pratiques » des différentes antennes du CIC, récemment créé.

2. L'informatisation

Aujourd'hui, l'informatisation tient une place importante dans la gestion des activités hospitalières et notamment des activités de soins. Elle fait partie intégrante des recommandations de l'HAS pour la sécurisation du circuit du médicament et apparaît dans les textes législatifs et réglementaires.

L'informatisation a donc tout intérêt à être utilisée pour la gestion des traitements expérimentaux. Elle peut être utilisée pour chaque étape du circuit du médicament expérimental, dans l'objectif d'une meilleure sécurisation de celui-ci et d'une meilleure organisation au sein de la PUI, tout en répondant aux exigences des BPC. L'outil informatique permet une traçabilité à l'unité de chaque boîte dès le début de son circuit. C'est également un outil d'amélioration de la qualité des prescriptions et de l'analyse pharmaceutique (accès aux autres prescriptions, aux résultats d'examens biologiques,...). A ce jour, seules les prescriptions essais cliniques faisant appel à des médicaments de chimiothérapies sont informatisées au CHU de Rouen.

La PUI est dans une démarche de certification depuis 2012. Elle a débuté par le secteur de la pharmacotechnie, puis celui de la stérilisation. La certification du secteur Recherche Clinique devrait débuter cet automne. Le manuel de certification demande à ce qu'un projet d'informatisation de la prise en charge médicamenteuse soit mis en place.

Le projet d'informatisation est donc indispensable à moyen terme mais il nécessitera une réorganisation du secteur : enregistrement des données, formation du personnel, rédaction de procédures spécifiques,... L'informatisation engendre également de nouveaux risques, qu'il sera important d'identifier et de prévenir par la mise en place de procédures et de formations du personnel régulières.

3. L'audit

La démarche d'amélioration continue de la qualité que nous avons mise en place nous permet d'évaluer nos méthodes sur les aspects organisationnels et opérationnels et de les modifier si nécessaire. Cependant, il nous manque une expertise interne d'évaluation de notre SMQ par un personnel qualifié. Celle-ci nous permettrait d'évaluer notre capacité à respecter les exigences du protocole, des BPC et de la réglementation, ainsi que de mettre en évidence nos points faibles et d'y trouver des pistes d'amélioration.

Il pourrait aussi être intéressant de se soumettre à des audits externes par d'autres PUI, notamment des pharmacies certifiées comme celle du CHU de Limoges, premier centre en France dont le secteur « Pharmacie Essais Cliniques » est certifié. Ce contrôle pourrait permettre d'assurer la qualité de la gestion de nos essais cliniques et serait un gage de qualité et de sécurité pour les patients.

Nous menons actuellement une enquête sur les conditions de dispensation des médicaments en essais cliniques aux patients ambulatoires et hospitalisés dans les pharmacies de différents CHU français. Cette enquête, qui se veut la plus exhaustive possible, permettra de dresser une cartographie des différents processus de sécurisation de la dispensation et de réfléchir collectivement à des pistes d'amélioration. L'enquête est réalisée par l'interne en pharmacie du secteur Recherche Clinique. Elle consiste en un entretien téléphonique d'environ 30 minutes avec les pharmaciens responsables essais cliniques dans les autres hôpitaux. Le recueil des informations est effectué à l'aide d'un questionnaire rempli par l'interne. (cf. Annexe 5)

Enfin, des enquêtes de satisfaction auprès des promoteurs et des investigateurs nous permettraient d'évaluer nos méthodes.

CONCLUSION

Le circuit du médicament est un processus complexe impliquant de nombreux professionnels de santé qui doivent travailler en étroite collaboration. La lutte contre les erreurs médicamenteuses est devenue un enjeu majeur des établissements de santé à l'échelle nationale.

Le circuit du médicament expérimental, dans le cadre des essais cliniques, est d'autant plus complexe qu'il doit mobiliser et coordonner de nombreux acteurs, tout en se conformant au protocole, à la réglementation et aux BPC. Impliquée dans toutes les étapes du circuit du médicament expérimental, la mission première de la PUI du CHU de Rouen est de satisfaire à ces exigences et d'assurer une sécurité optimale de la prise en charge médicamenteuse des personnes incluses dans les essais cliniques.

Le médicament expérimental comporte de nombreuses spécificités pouvant entraîner de nombreux risques et erreurs à chacune des étapes de son circuit. La démarche qualité dans laquelle s'inscrit notre établissement depuis plusieurs années pour la sécurisation du médicament expérimental a permis une meilleure prise en charge des patients. Le travail sur les prescriptions, la rédaction des modalités et les différents documents de traçabilité ou d'aide à la bonne compréhension du circuit du médicament ont amélioré la communication avec le personnel hospitalier, mais également et surtout avec les patients. Celle-ci est devenue un facteur essentiel de la prise en charge médicamenteuse.

Notre démarche d'amélioration continue nous permet régulièrement d'évaluer nos outils de sécurisation du circuit du médicament, afin de remédier à nos points faibles. Des pistes d'amélioration de notre système sont déjà prises en compte et se concrétiseront dans un futur proche. L'informatisation, outil clé de sécurisation du circuit du médicament, sera utile aussi bien pour les intervenants de la recherche clinique que pour la sécurité des patients. Le travail de contractualisation initié avec la DRCI sera poursuivi avec nos différents clients et prestataires. Des audits internes et externes évaluant nos pratiques organisationnelles et opérationnelles doivent être envisagés.

Nous espérons que l'implication du personnel de la pharmacie et son travail en étroite collaboration avec les différents acteurs de la recherche sera récompensée par l'obtention de la certification ISO 9001 du secteur Recherche Clinique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 dite Huriet relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales
- [2] LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique
- [3] DIRECTIVE 2001/20/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain
- [4] LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine
- [5] Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés- Version consolidée au 13 septembre 2017
- [6] ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R1) Current Step 4 version dated 10 June 1996
- [7] Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de Bonnes Pratiques Cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain
- [8] Article L5126-5, version en vigueur au 23 juillet 2009. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE
- [9] Article L5126-11, version en vigueur au 11 août 2004. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE
- [10] www.igas.gouv.fr. Rapport « Le circuit du médicament à l'hôpital »
- [11] Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats inter hospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique
- [12] Décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique

[13] Arrêté RETEX du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé

[14] Décret no 95-1000 du 6 septembre 1995 portant code de déontologie médicale

[15] Décret n° 2004-252 du 19 mars 2004 relatif aux conditions dans lesquelles les docteurs en médecine peuvent obtenir une qualification de spécialiste

[16] Code de déontologie des pharmaciens

[17] www.iso.org/fr/la_norme_ISO_8402_94

[18] Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain, qui remplace la directive 91/356/CEE établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain.

[19] Arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux

[20] Arrêté du 12 mars 2013 relatif aux substances, préparations, médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants dans les établissements de santé, les groupements de coopération sanitaire, les groupements de coopération sociale et médico-sociale, les établissements médico-sociaux mentionnés à l'article R. 5126-1 du code de la santé publique et les installations de chirurgie esthétique satisfaisant aux conditions prévues à l'article L. 6322-1 de ce même code et disposant d'une pharmacie à usage intérieur

[21] Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse, SFPC, janvier 2006

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche indicateurs vierge

Annexe 2 : Fiche « Conseils à donner aux patients lors de la première dispensation des traitements »

Annexe 3 : Tableau de comptabilité « comptabilité globale »

Annexe 4 : Fiche de non-conformité vierge

Annexe 5 : Questionnaire « dispensation des médicaments expérimentaux dans le cadre d'un essai clinique. Administration par le patient à domicile »

Annexe 1

Analyse quotidienne de l'activité : ESSAIS CLINIQUES DOC-EC-IMP-042 (V12)

RECEPTIONS

	Nom essai	Nbr d'unités réceptionnées	
		MDT	DMS
1			
2			
3			
4			
5			
6			

Nbr de réceptions : _____

Visites MEP / Clôture / monitoring

	Nom essai	MEP	Clôture	Monitoring	Durée
1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nbr de visites de monitoring : _____

Nombre d'appels téléphonique IVRS/ connexions IWRS :

Fiche enregistrée informatiquement sur le tableau d'activité Excel le ____/____/____

Initiales :

 <p>CHU Hôpitaux de Rouen Hôpital Charles Nicolle Pôle Pharmacie UF Essais Cliniques</p>	<p>ANNEXE 2</p> <p>Conseils à donner aux patients lors de la 1^{ère} dispensation des traitements de l'essai XXX</p> <p>DCI : DRCI : Promoteur : IP :</p>
---	--

!/\ Cette feuille ne doit pas être remise au patient, elle sert de support pour l'entretien

<p>Nom du patient : N° patient : Date : __/__/__ Nom et signature de la personne effectuant l'entretien :</p>

I. Présentation des traitements

Objectif : S'assurer que le patient s'approprie son traitement

<p>PHOTO DU TRAITEMENT</p>	<p style="color: red;">Explications du traitement</p>
----------------------------	---

→ Description des traitements

Modalités de conservation des traitements (emballage, température...)

Ne pas laisser à la portée des enfants.

II. Modalités de prise

Objectif : S'assurer que le patient prenne correctement son traitement (dose et moment de prise)

a. Posologie :

-

b. Conseils de prise :

- par rapport au repas

- comment les prendre

<p>Créé par Révisé par Validé par</p>	<p>Le Le Le</p>
---	-------------------------

 <p>CHU Hôpitaux de Rouen Hôpital Charles Nicolle Pôle Pharmacie UF Essais Cliniques</p>	<p style="text-align: center;">ANNEXE 2</p> <p style="text-align: center;">Conseils à donner aux patients lors de la 1^{ère} dispensation des traitements de l'essai XXX</p> <p style="text-align: center;">DCI : DRCI : Promoteur : IP :</p>
--	--

c. Médicaments, nourriture et boisson à éviter :

-
-

d. En cas d'oubli de prise :

- nombre d'heures minimales entre deux prises
- CAT

e. Retourner les traitements aux Essais Cliniques du CHU de Rouen

- Si les ttt sont à retourner
- Quand ?
- Comment ?
- A qui ?

III. Conduite à tenir en cas d'événement inhabituel

Objectif : S'assurer que le patient soit en mesure de détecter toute anomalie.

Pour tout changement intervenant sur le traitement à l'étude ou non :

- changement physique du traitement (couleur...)
- changement de traitement → tjrs parler du traitement à l'étude à son médecin ou à son pharmacien

Pour tout événement inhabituel (sensation, symptôme...)

Merci de contacter les essais cliniques de la pharmacie dont le N° de téléphone est indiqué sur l'ordonnance :

CHU - Hôpitaux de Rouen

Hôpital Charles Nicolle

Pôle Pharmacie

RECHERCHE CLINIQUE

Tél : 02 32 88 01 32 (ligne directe)

Tél : 02 32 88 82 07 (secrétariat) et demander les Essais Cliniques

CARTE PATIENT

Créé par
Révisé par
Validé par

Le
Le
Le

Annexe 4

	Fiche de signalement de non-conformité (V3) N°
---	---

Nom de l'essai: / **N°DRI :**

DCI:

Date:

Description brève de la non conformité:

Qui ? Cocher la case correspondant au lieu de découverte de la non-conformité <input type="checkbox"/> DRI (CHU Rouen) <input type="checkbox"/> Autre promoteur <input type="checkbox"/> Transporteur <input type="checkbox"/> PUI EC <input type="checkbox"/> PUI hors EC <input type="checkbox"/> Service <input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Autre:
--

Vu en réunion du vendredi ___/___/___

Actions correctrices immédiatement réalisées:

Nom du déclarant:

Enregistré par:

Merci de signaler toute non-conformité à l'interne

Créé par Révisé par Validé par	Le Le Le
--------------------------------------	----------------

E:\ANNEXES\Fiche non-conformité V3.doc Page 1 sur 2

Annexe 4

	Fiche d'analyse de non-conformité (V3)
---	---

Date: / /

Personnes présentes pour l'analyse :

Quand ? Cocher la case correspondant à l'étape du circuit du médicament ou DM concerné <input type="checkbox"/> Approvisionnement / Réception <input type="checkbox"/> Etiquetage <input type="checkbox"/> Stockage <input type="checkbox"/> Encadrement/vente/préparation <input type="checkbox"/> Dispensation <input type="checkbox"/> Préparation/administration <input type="checkbox"/> Retour <input type="checkbox"/> Autre:	Responsabilité ? Cocher la case correspondant au lieu d'origine de la non-conformité <input type="checkbox"/> DRI (CHU Rouen) <input type="checkbox"/> Autre promoteur <input type="checkbox"/> Transporteur <input type="checkbox"/> PUI EC <input type="checkbox"/> PUI hors EC <input type="checkbox"/> Service <input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Autre:
--	---

Corrections supplémentaires à effectuer :

Modifications à apporter:

A Revoir : / / **Date de révision/clôture :** / /

Créé par Révisé par Validé par	Le Le Le
--------------------------------------	----------------

E:\ANNEXES\Fiche non-conformité V3.doc Page 2 sur 2

Annexe 5

Questions au sujet de la dispensation des médicaments expérimentaux dans le cadre d'un essai clinique Administration par le patient à domicile

Etablissement :
Pharmacien responsable des essais cliniques :
Nom et fonction de la personne jointe par téléphone :
Date :

1. Combien de personnes sont impliquées dans la gestion des essais cliniques et quel est leur profil ?
(Pharmacien, pharmacien assistant, interne, préparateurs...)
Différentes unités (Chimiothérapie, Dispositifs médicaux, médicaments...)

2. Situation de l'établissement :

- Multisite / Monosite
- Situation du secteur Essais Cliniques
- Gestion des différents sites

3. Combien d'essais sont répertoriés au sein de votre établissement ?

- actifs (après mise en place) à l'instant t :
 - ayant nécessité une prestation pharmaceutique :
 - nécessitant possiblement une prestation pharmaceutique :

4. Quelle est la proportion d'essais cliniques avec médicament et avec DM ?

5. Quelle est la proportion d'essais cliniques de dispensation nominative et de dispensation globale ?

6. Etes-vous promoteur d'essais cliniques ?

- Combien d'essais promus avec médicaments
- Combien d'essais gérés (ré étiquetage, envoi...)?

7. Qui est en charge de la dispensation des essais cliniques ?

- Heures ouvrables
- Permanence
- Garde : Présence d'un interne ?

8a. Comment sont dispensés les traitements aux patients hospitalisés ? (TEC, patients, ...)

- Locaux
- A qui ?
- Par qui ?
- Support ?
- Traçabilité ?
- Conseils ?

a. A la première dispensation

b. Lors des renouvellements

POURQUOI ?

8b. Comment sont dispensés les traitements aux patients ambulatoires ? (TEC, patients, ...)

- Locaux
- A qui ?
- Par qui ?
- Support ?
- Traçabilité ?
- Conseils ?

a. A la première dispensation

b. Lors des renouvellements

POURQUOI ?

9. Avez-vous déjà rencontré des problèmes liés à la dispensation ?

10. Rencontrez-vous des problèmes récurrents lors des dispensations ?

Demander à parler aux personnes effectuant les dispensations

11. Avez-vous des idées de changements / améliorations ?

RESUME

Le circuit du médicament est un macro processus complexe composé de plusieurs étapes successives propres à chacune d'elles. A chaque étape, des erreurs peuvent survenir et engendrer des risques pour le patient. Il est donc nécessaire et primordial de sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients.

Dans le cadre des recherches cliniques, chaque circuit du médicament expérimental doit se conformer au protocole, à la réglementation et aux exigences des Bonnes Pratiques Cliniques. Du fait de ces spécificités, le médicament expérimental est considéré comme un médicament à risque. Sa sécurisation représente donc un enjeu important de la qualité de la prise en charge médicamenteuse des personnes qui se prêtent aux recherches cliniques.

Dans cet objectif, nous avons mis en place à la PUI du CHU de Rouen un Système de Management de la Qualité afin d'assurer une gestion performante des médicaments en investigation clinique et une prise en charge médicamenteuse des patients quasi optimale. Des méthodes et outils de sécurisation tels que le support de prescription, un système documentaire de notre organisation ou la prise en compte du bon usage du médicament nous ont permis d'avoir une traçabilité de toutes les étapes du circuit. En parallèle, nous avons mis en place un système d'autoévaluation de ces méthodes par une démarche de management et de gestion des risques afin d'analyser nos points faibles et de trouver des pistes d'amélioration garantissant une prise en charge médicamenteuse optimale des personnes qui se prêtent aux recherches cliniques.

SUMMARY

The medication circuit is a complex process with successive stages. In every stage, errors may occur and entail risks for the patient. It is thus necessary and essential to secure the medicinal coverage care of the patient.

Within the framework of the clinical researches, every circuit of the experimental medicine must comply with the protocol, to the regulations and to the requirements of the Clinical Best practice. Because of these specificities, the experimental medicine is considered as a medicine with risks. Thus, its reassurance represents an important issue in the quality of the medicinal coverage of the people who lend themselves to the clinical searches.

In this purpose, we set up in the Pharmacy of the University Hospital of Rouen a Management system of the Quality to insure a successful management of medicine in clinical investigation and a medicinal almost optimal coverage care of the patients. Methods and security tools such as the support of prescription, a documentary system of our organization or the consideration of the good use of the medicine allowed us to have a traceability of all the stages of the circuit. At the same time, we set up a system of self-assessment of these methods by an approach of risk management to analyze our weak points and find tracks of improvement guaranteeing an optimal medicinal coverage of the people who lend themselves to the clinical research.