

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE

Soutenu devant le jury interrégional,

Le jeudi 1 octobre 2020

Par Harriet TRICONE

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Préparations rendues nécessaires à la recherche
impliquant la personne humaine : cas particulier
des médicaments de thérapie innovante,
application d'une analyse des risques

Président : **Monsieur Johann CLOUET**, Professeur des Universités et
Pharmacien Praticien Hospitalier – Université de Nantes

Membres du jury : **Monsieur Stéphane HONORE**, Professeur des Universités et
Pharmacien Praticien Hospitalier – Université d'Aix-Marseille

Madame Hélène BOURGOIN, Pharmacien Praticien Hospitalier –
Centre Hospitalier Universitaire de Tours

Madame Marine GUICHARD, Chef de Clinique Assistant en
Neurologie pédiatrique – Centre Hospitalier Universitaire de Tours

Madame Laura ZARAGOZA, Pharmacien Assistant Spécialiste –
Centre Hospitalier Universitaire de Tours

Remerciements

A Monsieur le Professeur Johann CLOUET,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Soyez assuré de ma parfaite considération et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Stéphane HONORE,

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury. Merci d'accepter de juger ce travail. Veuillez recevoir ici le témoignage de mon profond respect et mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Marine GUICHARD,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'y apporter votre regard de médecin. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Hélène BOURGOIN,

Je te remercie de me faire l'honneur de faire partie de ce jury, de m'avoir fait découvrir et apprécier le monde des essais cliniques. Merci pour tes précieux conseils et ta bienveillance.

A Madame le Docteur Laura ZARAGOZA,

Je te remercie d'avoir accepté de m'encadrer pour cette thèse, de m'avoir accompagnée et guidée tout au long de ce travail. Merci également pour ta disponibilité, ta patience (et il en a fallu !), tes conseils et d'avoir partagé avec moi ton savoir.

A Françoise GIRAULT,

Merci pour ta contribution à l'analyse de risques de cette thèse. Travailler à tes côtés pendant 6 mois a été un réel plaisir.

À toutes les équipes rencontrées durant mon cursus d'interne,

À tous les pharmaciens qui m'ont encadrée semestre après semestre, à Tours ou à Angoulême. Vous avez contribué à mon apprentissage, à construire celle que je suis devenue et m'avait conforté dans mon choix de la pharmacie hospitalière.

A tous les PPH, aux OP, aux agents administratifs, aux secrétaires et à Chantal.

Aux externes également, avec une pensée particulière pour ma petite Laura B, ça y est, ton « bébé interne » est devenu grand !

A la team des « meilleures assistantes »,

Julie F, Laura FF, Laura Z et Sonia (pas de jalousie cette fois ci et c'est dans l'ordre alphabétique !)

A mes co-internes, devenus des amis,

Amarande (évidemment !), Amandine, Thomas, Manu (Nunu ou « la Manuche »), Samuel (Mumu), Marie-Capucine, Charlène, Antoine,... pour tous les bons moments passés à l'hôpital ou en dehors.

Merci aux co-internes devenus chefs : Claire (et un grand merci pour la relecture rapide et minutieuse de cette thèse !), Nina et Elise.

Merci également à Gaëlle, pas vraiment co-interne mais c'est tout comme, pour tous ces moments de partages et de convivialité.

A mes amis de la fac de Limoges,

Clara et Simon je pense à vous évidemment. Un grand merci pour ce que vous m'avez apportée, merci pour tous les moments de partages, les fous rires et pour votre soutien sans faille pendant toutes ces années d'études.

Aux copains des Genêts d'Or du Limousin,

Merci pour ces nombreuses années de gymnastique à vos côtés. Vous m'avez vu grandir et évoluer. Merci de m'avoir permise de m'évader pendant cette longue année de préparation au concours de l'internat. Et merci pour ce merveilleux podium national tant désiré, je ne pouvais pas rêver mieux comme dernière compétition.

A mes parents,

Pour toute l'affection que vous m'avez apportée et les valeurs que vous m'avez transmises. Merci pour votre soutien et votre confiance tout au long de mes études. Merci de m'avoir aidée à devenir celle que je suis aujourd'hui.

A mes frères et sœurs,

Merci d'être un soutien au quotidien, même loin de vous. Merci pour tous les bons moments passés ensemble et ceux encore à venir. Merci d'avoir fait de moi une « tata Yaya » comblée.

A mes grands-parents paternels,

Pépé, mémé, vous perdre a été l'épreuve la plus difficile de cet internat. J'espère que de là où vous êtes, vous êtes fiers de moi.

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières	5
Liste des figures	8
Liste des tableaux	9
Liste des abréviations	10
Introduction	12
Partie 1. Préparations rendues nécessaires à la recherche impliquant la personne humaine et médicaments de thérapie innovante	13
I. Historique et définitions	13
A. Historique : Evolution du médicament.....	13
B. Définitions	15
1. Préparations magistrales et hospitalières.....	15
2. Préparations de médicaments expérimentaux	15
3. Médicaments de thérapies innovantes.....	16
II. Cadre réglementaire des préparations de médicaments expérimentaux et des préparations de MTI.....	21
A. A l'échelle Européenne	21
1. La directive 2005/28/CE et les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).....	21
2. Le règlement européen (CE)	21
B. A l'échelle de la PUI	22
1. Décret relatif aux Pharmacies à Usage Intérieur (PUI).....	22
2. Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP)	22
3. Le Code de la Santé Publique (CSP).....	23
C. Spécificités des médicaments de thérapie génique constituant des organismes génétiquement modifiés	24
III. L'accès au marché en Europe et en France	26
A. Cas général	26
B. Cas particulier des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) :	27
C. Les outils réglementaires d'accès précoce à l'innovation	28
1. Voie dérogatoire permettant un accès direct à une prise en charge de post-ATU ..	28
2. L'évaluation accélérée.....	28
3. L'AMM conditionnelle	28

4.	L'usage compassionnel	29
5.	Le programme PRIME (PRiority MEDicines) :	29
6.	La procédure « Adaptive Pathways »	29
IV.	Place des MTI dans l'arsenal thérapeutique	30
A.	Typologie des essais cliniques et aires thérapeutiques concernées	30
1.	A l'échelle mondiale	30
2.	A l'échelle Européenne et Française	33
B.	MTI autorisés en Europe et en France	34
V.	Préparation de médicaments expérimentaux et circuit pharmaceutique, spécificités des MTI 38	
A.	Faisabilité d'une préparation	38
B.	Préparation de médicaments expérimentaux	39
C.	Locaux et équipements	41
D.	Personnel	43
E.	Spécificités des MTI	43
Partie 2.	Analyse des risques des préparations rendues nécessaires à la recherche impliquant la personne humaine au CHRU de Tours	46
I.	Organisation actuelle au CHRU de Tours	46
1.	Locaux, équipements et personnel	46
2.	Nombre et typologie des préparations de ME	49
3.	Activités en lien avec les MTI	51
II.	Analyse des risques des préparations rendues nécessaires à la recherche impliquant la personne humaine	53
A.	Contexte	53
B.	Objectifs	54
C.	Matériels et méthodes	54
1.	Analyse des risques à postériori	55
2.	Analyse de risque à priori	56
D.	Résultats	57
1.	Analyse des risques à postériori	57
a.	Non-conformités déclarées entre 2017 et 2019	57
b.	Analyse des causes et mise en œuvre d'actions préventives et correctives	58
2.	Analyse des risques à priori	61
a.	Processus de réalisation	63
b.	Propositions et mise en œuvre d'actions préventives	66

E. Discussion :	77
1. Analyse des résultats et limites de la méthode	77
2. Perspectives	80
Conclusion	82
Bibliographie	83
Annexes	92

Liste des figures

Figure 1 : Les grandes étapes des progrès thérapeutiques de 1899 à 1998	14
Figure 2 : Les grandes étapes des progrès thérapeutiques des années 2000	15
Figure 3 : Les deux voies de la thérapie génique	17
Figure 4 : Différents types de gènes utilisés dans les essais cliniques de thérapie génique en 2019	17
Figure 5 : Principaux vecteurs utilisés dans les essais cliniques de thérapie génique en 2019	18
Figure 6 : Principales étapes d'un traitement par cellules CAR-T autologues	19
Figure 7 : Accès au marché d'un médicament en France	27
Figure 8 : Essais cliniques de MTI en cours dans le monde à la fin de l'année 2019	31
Figure 9 : Indications des essais cliniques de MTI dans le monde à la fin de l'année 2019	31
Figure 10 : Paysage des études de thérapie génique menées dans le monde	32
Figure 11 : Paysage concurrentiel des nouvelles générations de MTI en hématologie	33
Figure 12 : Répartition européenne et israélienne des compagnies à l'initiative d'études cliniques portant sur les MTI en 2019	34
Figure 13 : Localisation des trois principaux hôpitaux du CHRU de Tours	47
Figure 14 : Répartition des préparations rendues nécessaires à la RIPH réalisées entre 2017 et 2019 au CHRU de Tours selon le site de production.....	50
Figure 15 : Cycle d'amélioration continue à la qualité selon la HAS	55
Figure 16 : Grille de hiérarchisation des risques du CHRU de Tours.....	57
Figure 17 : Bilan de la cotation des non-conformités en lien avec des préparations rendues nécessaires à la RIPH déclarées entre 2017 et 2019 au CHRU de Tours	58
Figure 18 : Processus général de prise en charge d'un MTI (hors CAR-T cells) au CHRU de Tours.....	62
Figure 19 : Processus général de prise en charge d'un MTI CAR-T cells au CHRU de Tours	63
Figure 20 : Répartition des défaillances potentielles par processus.....	64
Figure 21 : Répartition des risques par niveau de criticité selon les étapes du processus	64
Figure 22 : Répartition des modes de défaillance intolérables selon les étapes du processus	65
Figure 23 : Affiche sur les consignes de prévention lors de la manipulation de carboglace	67
Figure 24 : Illustration d'une trousse d'urgence à utiliser en cas d'exposition accidentelle avec un médicament de thérapie génique	68
Figure 25 : Extrait de la fiche de préparation du Zolgensma®	71
Figure 26 : Illustration d'un container contenant des OGM et de son étiquette de traçabilité	73
Figure 27 : Exemple d'une caisse dédiée au transport des médicaments de thérapie génique	74

Liste des tableaux

Tableau 1: Classes de confinement en fonction des groupes d'OGM et leur risque associé	26
Tableau 2 : Récapitulatif de l'ensemble des demandes d'autorisation de MTI soumises à l'EMA entre 2009 et 2019	30
Tableau 3 : Caractéristiques des MTI disposant ou ayant disposés d'une AMM Européenne.....	37
Tableau 4 : Caractéristiques particulière des différentes ZAC	41
Tableau 5 : Limites moyennes recommandées de contamination microbiologiques des ZAC en activité	42
Tableau 6 : Spécificités des MTI au niveau du circuit pharmaceutique	44
Tableau 7 : Equipements disponibles pour la réalisation de préparations en milieu aseptique au CHRU de Tours.....	48
Tableau 8 : Acteurs de la PUI intervenant au niveau de l'Unité de Recherche Clinique Transversale du CHRU de Tours	49
Tableau 9 : Caractéristiques des préparations rendues nécessaires à la RIPH réalisées entre 2017 et 2019 au CHRU de Tours	50
Tableau 10 : Modes de défaillance classés en criticité C3	66
Tableau 11 : Résumé des documents qualités spécifiques MTI.....	74
Tableau 12 : Check list des outils de formation et supports d'évaluation identifiés pour les préparations de MTI au CHRU de Tours	76

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ARS : Agence Régionale de Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CAR : Récepteur Antigénique Chimérique

CAR-T cells : Cellules T à Récepteur Antigénique Chimérique

CAT : Committee for Advanced Therapies

CEESP : Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CIC : Centre d'Investigation Clinique

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

CREX : Comité de Retour d'EXpérience

CRTTH : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie

CSP : Code de la Santé Publique

CT : Commission de la Transparence

CTL : Lymphocyte T Cytotoxique

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux et assimilés

DGOS : Direction Générale de l'Offre et des Soins

DUEC : Diplôme Universitaire d'Etude Complémentaire

EFS : Etablissement Français du Sang

EMA : European Medicines Agency

EOH : Equipe Opérationnelle d'Hygiène

EPI : Equipements de Protection Individuelle

GERPAC : Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée

GIRCI : Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation

HAS : Haute Autorité de Santé

HCB : Haut Conseil des Biotechnologies

HPST : Hôpital Patients Santé Territoires
ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
IRC : Infirmier(e) en Recherche Clinique
ME : Médicament Expérimental
MESRI : Ministère de l'Enseignement Supérieur de la Recherche de l'Innovation
MTI : Médicament de Thérapie Innovante
MTI-PP : Médicament de Thérapie Innovante Préparé Ponctuellement
NC : Non Conformité
NHT : Nouvel Hôpital Trousseau
NK : Natural Killer
NKT : Natural Killer T
OGM : Organisme Génétiquement Modifié
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OP : Ouvrier Professionnel
PA : Praticien Attaché
PH : Praticien Hospitalier
PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière
PSM : Poste de Sécurité Microbiologique
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
QCM : Questionnaire à Choix Multiple
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine
SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique
SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique
SMR : Service Médical Rendu
TCR : Récepteur des Cellules T
UBCO : Unité de Biopharmacie Clinique Oncologique
UFC : Unité Formant Colonie
UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
UIC : Unité d'Ingénierie Cellulaire
ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Introduction

Grâce aux progrès scientifiques du XX^{ème} siècle, la recherche clinique a connu un essor important, permettant la commercialisation de nouveaux médicaments. Elle est indispensable à l'amélioration de la santé humaine et au progrès des techniques de soins.

Avec les soins et l'enseignement, la recherche fait partie des 3 principales missions dévolues aux hôpitaux universitaires et son développement apparaît comme un enjeu stratégique.

La Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) est en charge de la gestion des médicaments expérimentaux et constitue donc une structure support à la recherche. Face aux exigences croissantes des promoteurs et aux demandes des investigateurs, elle a été amenée à s'impliquer davantage dans cette activité et à élargir ses missions à la prise en charge de préparations rendues nécessaires à la recherche impliquant la personne humaine.

L'arrivée des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI), qui semble être une étape charnière et révolutionnaire dans la prise en charge de pathologies rares ou incurables, constitue un nouvel enjeu pour la PUI.

La spécificité de ces thérapies doit être prise en compte dans la mise en place de parcours de soins hospitaliers nouveaux permettant d'optimiser la qualité, l'efficacité et la tolérance des traitements et de veiller à la sécurité des patients.

La gestion de MTI dans un établissement de santé impose une coordination et une gestion pharmaceutique plus complexe et chronophage que pour un médicament classique. L'importance d'avoir une gestion maîtrisée et coordonnée est renforcée par le fait que le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours a la particularité de s'étendre sur plusieurs sites et fait actuellement l'objet d'un projet de restructuration et de centralisation des activités sur 2 sites en 2024 et 1 seul site en 2040.

Dans ce contexte et devant l'absence de lignes directrices opposables et des sollicitations des promoteurs ou industriels, une analyse de risques à priori sur le circuit des MTI, centrée sur l'acte de préparation a été entreprise.

Avant de réaliser cette analyse et afin de mettre en évidence les vulnérabilités de l'activité de préparation des essais cliniques, une analyse de risque à postériori des préparations rendues nécessaire à la recherche impliquant la recherche humaine a été menée sur les 3 dernières années.

L'objectif final est de mettre en place des outils afin de sécuriser davantage le circuit pharmaceutique de préparations d'essais cliniques et de mettre en place des processus de qualité et de sécurité pour l'activité de MTI à venir.

Partie 1. Préparations rendues nécessaires à la recherche impliquant la personne humaine et médicaments de thérapie innovante

I. Historique et définitions

A. Historique : Evolution du médicament

La thérapeutique médicamenteuse a considérablement varié dans le temps. Elle était d'abord étroitement mêlée à la magie, la religion, la philosophie, puis est devenue empirique et enfin scientifique. La maladie et les « essais thérapeutiques » remontent à l'apparition de l'Homme sur la Terre. Très vite, l'homme primitif découvre l'utilité et la nocivité de ce qui l'entoure.

Dès l'antiquité naissent les premiers apothicaires, précurseurs des pharmaciens et avec eux sont établies les premières ébauches de Pharmacopée. A la fin du Moyen Âge, les apothicaires obtiennent l'exclusivité de la préparation et la vente des médicaments. Ainsi, apparaissent les premières pharmacies dans les hôpitaux et les premières « boutiques de pharmacie » ancêtres des pharmacies d'officine.

La création du « Collège de Pharmacie » en 1777 reconnaît ensuite le monopole de la vente des médicaments aux pharmaciens (1)(2).

A partir du XIX^{ème} siècle, l'industrie du médicament va progressivement se mettre en place du fait d'évolutions pharmaceutiques et chimiques. Chaque grande étape des progrès thérapeutiques est illustrée sur les frises chronologiques des figures 1 et 2.

Les grandes découvertes s'enchainent avec l'isolement de nombreux principes actifs et l'apparition de la chimie de synthèse (1).

Depuis le XX^{ème} siècle, le domaine de la santé vit une profonde révolution avec l'arrivée d'innovations issues du vivant. La biotechnologie naît avec l'isolement de l'insuline en 1922 (3).

Les années 1900 furent marquées à la fois par la découverte du premier antibiotique : la pénicilline et la production d'interféron par recombinaison génétique, puis par le développement des anticorps monoclonaux thérapeutiques (4)(5).

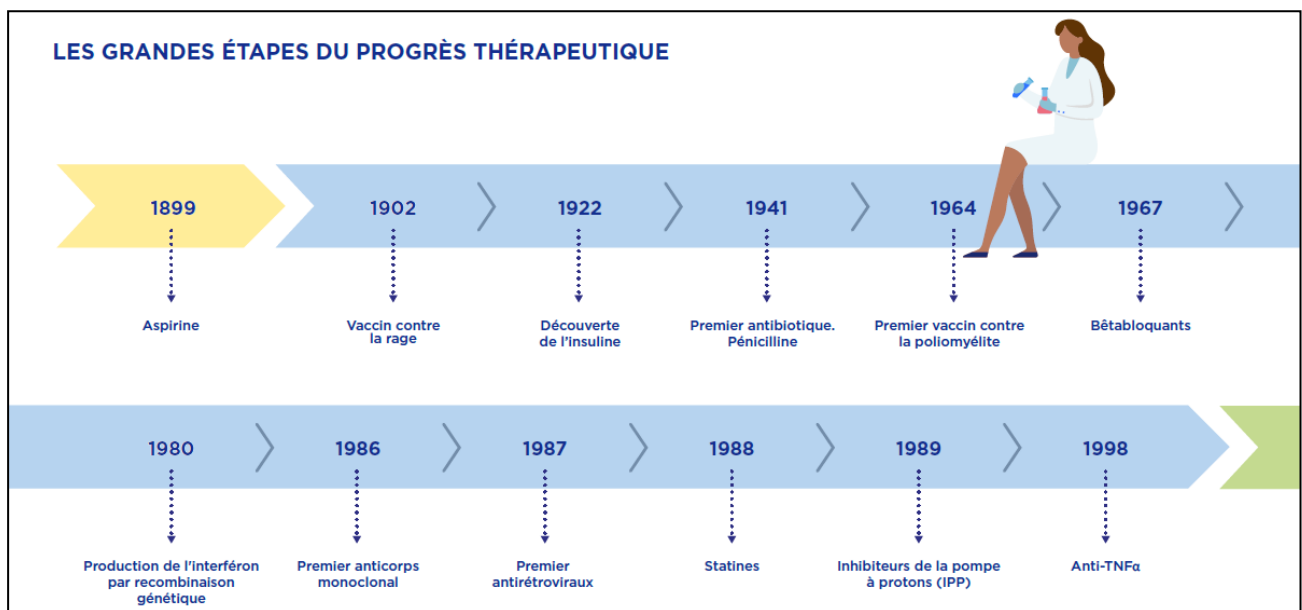


Figure 1 : Les grandes étapes des progrès thérapeutiques de 1899 à 1998 (4)

Depuis une vingtaine d'années, l'arrivée des thérapies ciblées révolutionnent certains domaines thérapeutiques tels que la cancérologie. L'essor de cette nouvelle thérapeutique a été tel qu'en 2015, 43 thérapies ciblées étaient autorisées par les agences de santé Française et Européenne du médicament et un médicament anticancéreux sur quatre appartenait à la classe des thérapies ciblées (6).

Dès 2010, une nouvelle approche thérapeutique du cancer prend son essor : l'immunothérapie, dont l'objectif est de restaurer une réponse immunitaire antitumorale (7).

En parallèle des évolutions des connaissances scientifiques et des innovations techniques en biologie cellulaire, en biotechnologie et en médecine, de nouvelles approches thérapeutiques prometteuses sont mises au point pour la prise en charge de diverses pathologies, notamment des maladies chroniques, dégénératives ou cancéreuses. Les médicaments de thérapie innovante (MTI) naissent avec le premier essai clinique de thérapie génique en 1995, mené par l'équipe de recherche d'Alain Fischer chez un patient atteint d'immunodéficience sévère (8). Bien que les essais cliniques se soient multipliés depuis, la production de ces thérapies à large échelle reste complexe.

Enfin, le dernier saut technologique majeur s'est produit ces dernières années avec l'utilisation de thérapies, basées sur l'injection de lymphocytes T autologues modifiés pour exprimer un récepteur chimérique CAR (Chimeric Antigen Receptor), leur permettant de reconnaître spécifiquement les cellules tumorales : les « CAR-T cells » (9)(10).

Ainsi, le métier de pharmacien a évolué au rythme des progrès thérapeutiques, passant du rôle d'apothicaire consacré à la préparation et à la vente de médicament à celui de pharmacien spécialisé dans le développement et la production de thérapies innovantes.

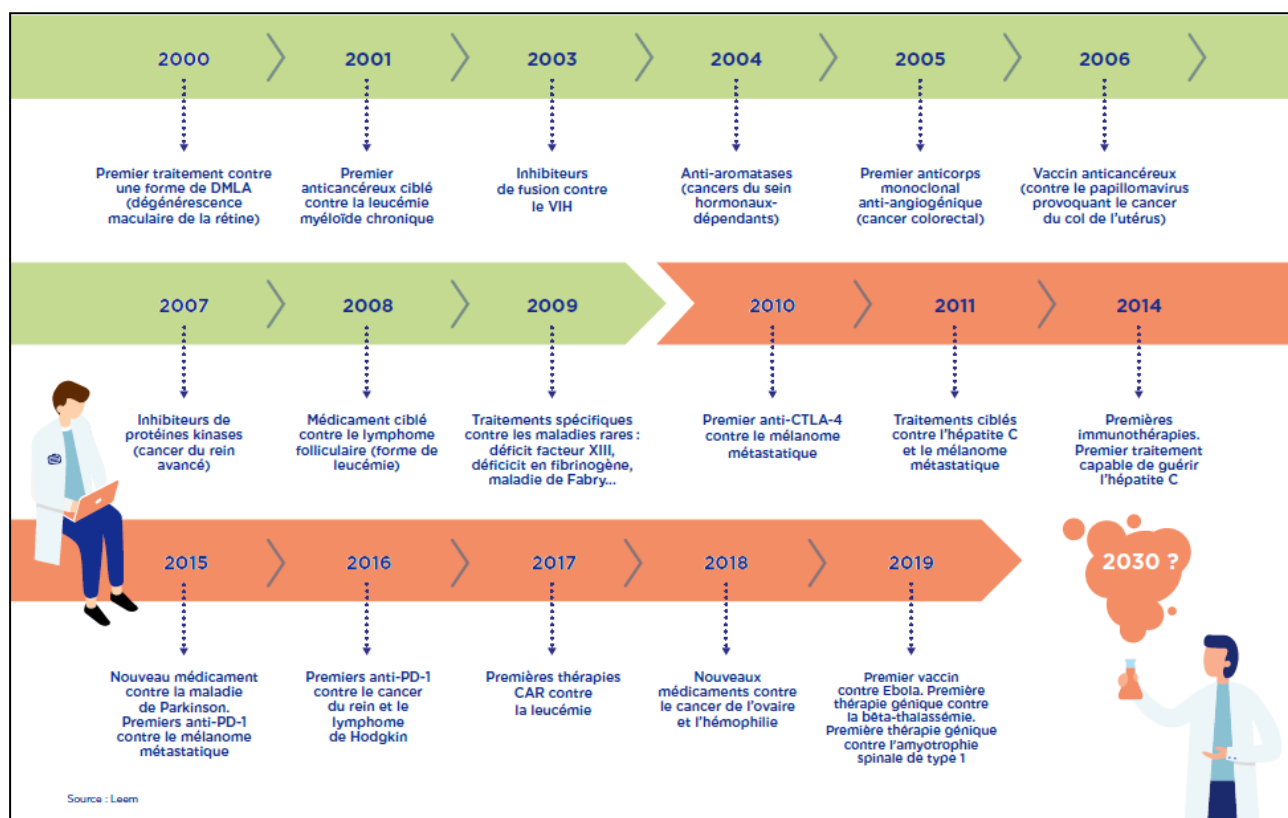


Figure 2 : Les grandes étapes des progrès thérapeutiques des années 2000 (4)

B. Définitions

1. Préparations magistrales et hospitalières

Une préparation magistrale est définie comme « tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé » lors qu'il n'existe pas de spécialités pharmaceutiques ayant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12 ou une autorisation d'importation (11).

Une préparation hospitalière est définie comme « tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la Pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques » lorsqu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une AMM ou d'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12 ou d'une autorisation d'importation.

Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une PUI. Elles font obligatoirement l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (11).

2. Préparations de médicaments expérimentaux

Un médicament expérimental est un « médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris comme placebo, lors d'un essai clinique » (11).

Il peut s'agir d'un médicament disposant déjà d'une AMM mais présenté (conditionnement différent) ou formulé différemment de la spécialité autorisée ou pour une autre indication que celle prévue par l'AMM (12).

Dans le cadre de la recherche clinique, le pharmacien est amené à réaliser des préparations rendues nécessaires à la recherche impliquant la personne humaine (RIPH).

Elles répondent à la définition du médicament et peuvent être fournies aux personnes qui se prêtent à une recherche médicale. Il s'agit, soit du médicament expérimental, soit d'un produit fourni comme « médicament associé ou comme médicament de secours pour des raisons préventives, diagnostiques, ou thérapeutiques et/ou peut être nécessaire afin de garantir une prise en charge médicale adaptée de la personne qui se prête à la recherche » (13).

3. Médicaments de thérapies innovantes

Le règlement européen (CE) n°1394/2007 concernant les MTI distingue 4 catégories de MTI : les médicaments de thérapie génique, les médicaments de thérapie cellulaire, les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire et les médicaments combinés de thérapie innovante (14).

- Les médicaments de thérapie génique

Il s'agit d'un médicament dont la « substance active contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique » et dont « l'effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou du produit de l'expression génétique de cette séquence » (15).

Les médicaments de thérapie génique sont aussi désignés sous le terme « OGM » : Organisme Génétiquement Modifié.

La thérapie génique, qui consiste à manipuler du matériel génétique dans des cellules ou tissus, peut s'établir par deux voies différentes :

- La thérapie génique *ex vivo* : manipulation génique ou transduction *ex vivo* puis injection au patient. L'OGM est alors introduit dans les cellules prélevées au cours d'une culture cellulaire à l'aide de vecteurs. Les cellules génétiquement modifiées sont ensuite réimplantées dans l'organisme. Ce processus comprend au moins une phase de manipulation en laboratoire.
- La thérapie génique *in vivo* : transduction directement *in vivo* du gène thérapeutique, véhiculé par un vecteur et intégré au génome, après administration au patient par voie parentérale majoritairement. Ce processus est exposé à une probable dissémination involontaire dans les tissus et fluides biologiques (8).

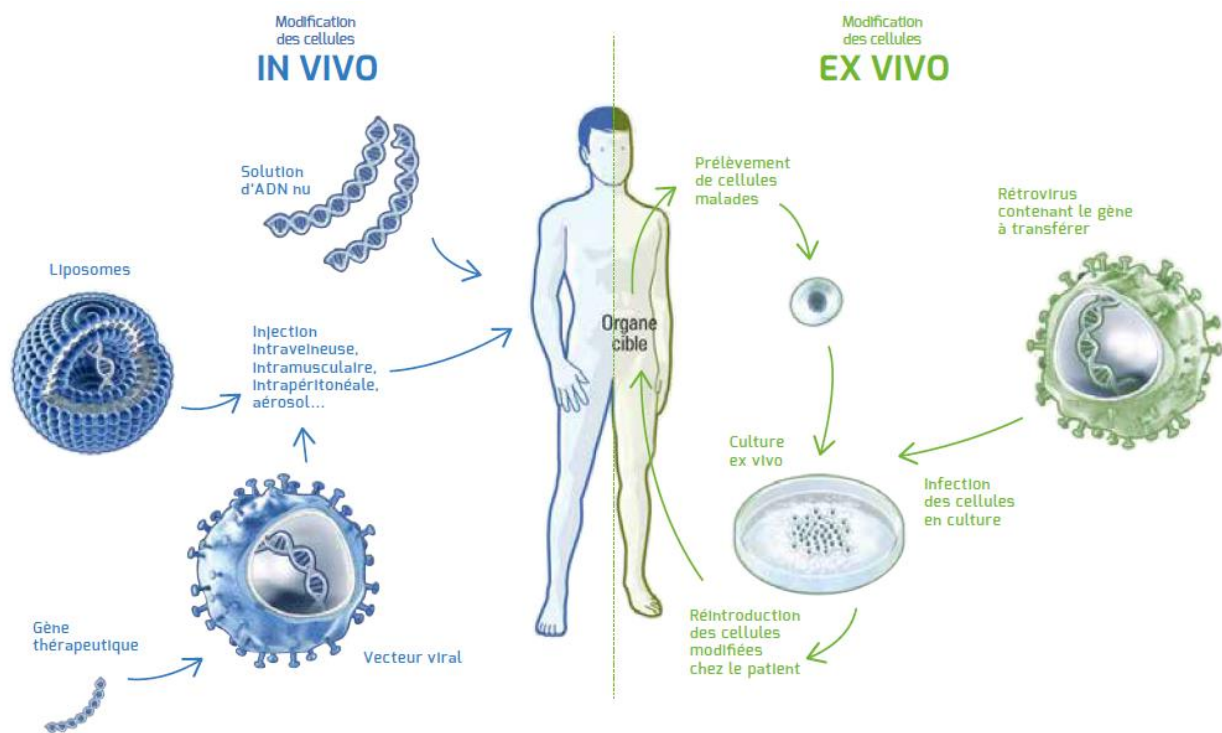


Figure 3 : Les deux voies de la thérapie génique (8)

Un nombre important de types de gènes sont utilisés dans le monde dans le cadre d'essais cliniques de thérapie génique, tel qu'illustré sur la figure 4. En 2019, les principaux rencontrés étaient les antigènes (17,8%), les récepteurs (17,8%), les cytokines (12,9%), des gènes « suppresseurs de tumeurs » (6,1%) et des gènes « suicides » (6%) (16).

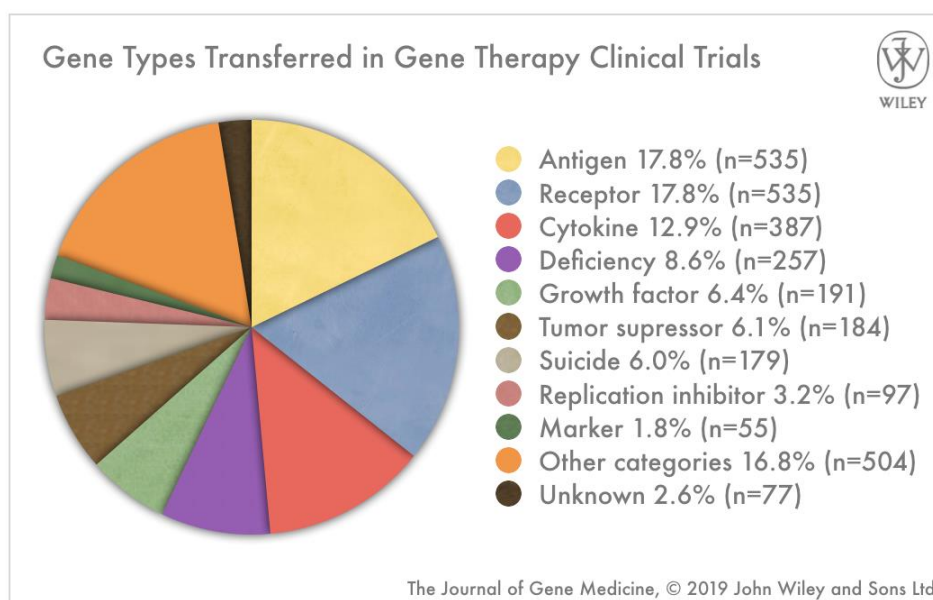


Figure 4 : Différents types de gènes utilisés dans les essais cliniques de thérapie génique en 2019 (16)

De même, il existe une grande variété de vecteurs utilisés, illustrée sur la figure 5, deux tiers d'entre eux étant des vecteurs viraux (16).

De nombreux vecteurs sont en cours de développement actuellement.

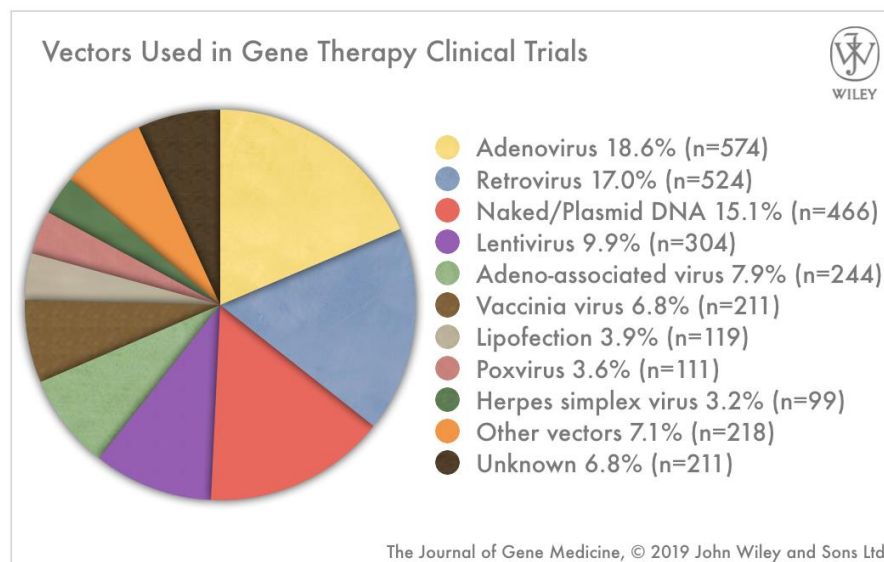


Figure 5 : Principaux vecteurs utilisés dans les essais cliniques de thérapie génique en 2019 (16)

Une des premières applications cliniques de thérapie génique est la technologie des CAR-T cells en hématologie. Les lymphocytes T du patient sont modifiés, exprimant ainsi des récepteurs antigéniques chimériques (CAR) et reconnaissent les antigènes spécifiques des cellules tumorales (comme l'antigène CD19 dans les leucémies à cellules B). Ces lymphocytes T modifiés auront alors la capacité de reconnaître et d'éliminer les cellules exprimant l'antigène tumoral.

Le procédé, illustré sur la figure 6, consiste à prélever les lymphocytes T d'un patient, leur faire subir une modification génétique par transduction codant pour un CAR spécifique de l'antigène tumoral, puis les réinjecter au patient.

Ces lymphocytes T modifiés vont alors reconnaître spécifiquement et détruire les cellules tumorales possédant l'antigène cible en exerçant leurs fonctions cytotoxiques (17)(18).

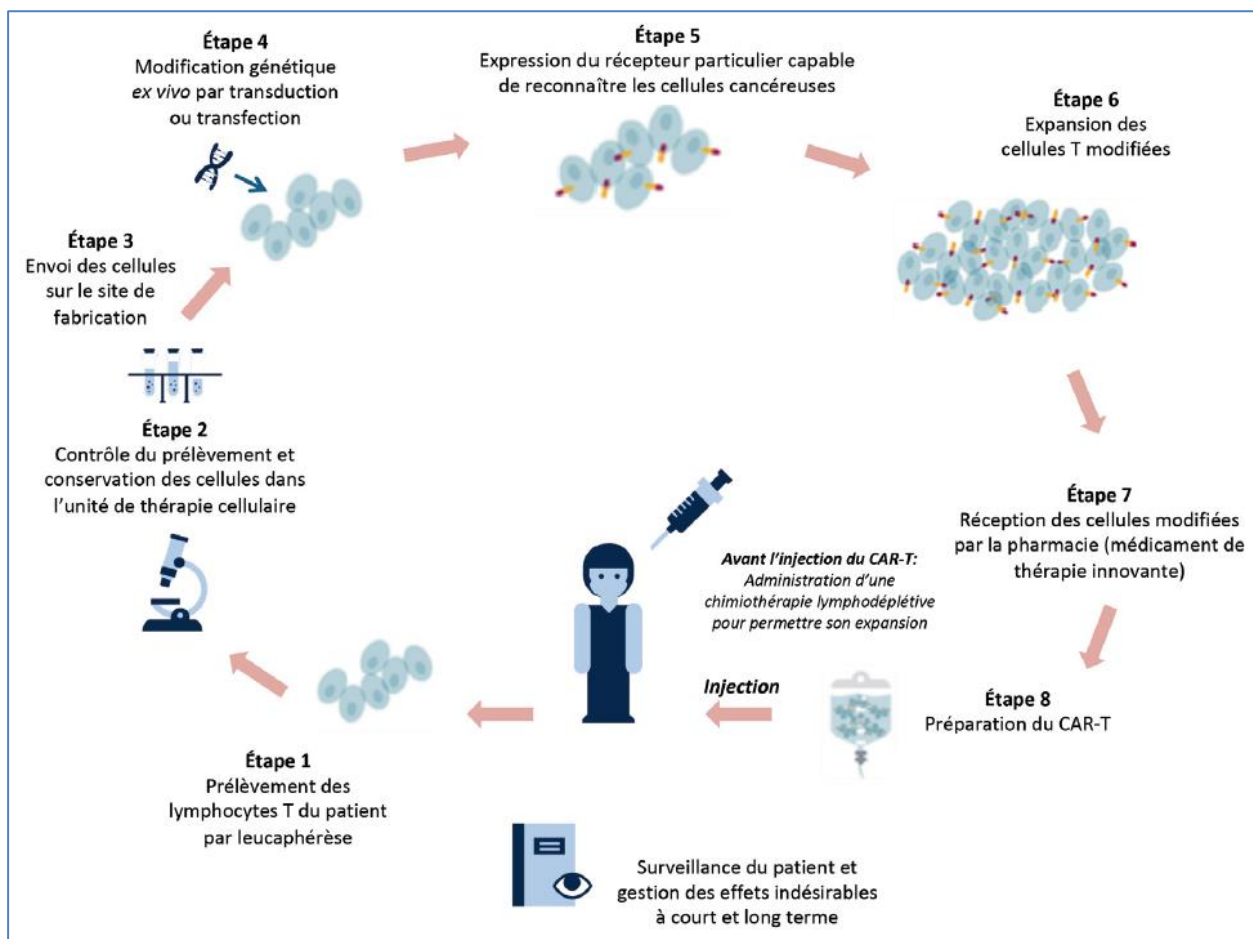


Figure 6 : Principales étapes d'un traitement par cellules CAR-T autologues (18)

- Les médicaments de thérapie cellulaire somatique

Les médicaments de thérapie cellulaire somatique contiennent ou sont constitués de « cellules, tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle pour en modifier les caractéristiques biologiques, fonctions physiologiques ou propriétés structurelles, ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur » (15).

Ils doivent également être présentés comme « possédant des propriétés permettant de traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus ou utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective » (15).

- Les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire

Les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire sont des « cellules ou tissus [qui] ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés » ou des « cellules ou les tissus [qui] ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur » (15).

- Les médicaments combinés de thérapie innovante

Les médicaments combinés de thérapie innovante sont des médicaments de thérapie innovante (médicaments de thérapie cellulaire, thérapie génique ou d'ingénierie tissulaire) qui intègrent dans leur composition : « un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE ».

Leur partie cellulaire ou tissulaire doit également « contenir des cellules ou des tissus viables, ou leur partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités » (15)(19).

- Les médicaments de thérapies innovantes préparées ponctuellement (MTI-PP)

Un MTI-PP est un MTI qui est destiné à être préparé de façon ponctuelle à l'attention d'un malade donné, selon des normes de qualité, et sous responsabilité médicale. Le MTI-PP est régulé au niveau national et ne peut être exporté dans un autre Etat que celui où il est autorisé et fabriqué (19).

Le statut de MTI-PP est applicable aux quatre types de MTI définis au paragraphe précédent. Il existe donc des MTI-PP de thérapie génique, des MTI-PP de thérapie cellulaire somatique, des MTI-PP issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire et des MTI-PP combinés de thérapie innovante.

Remarque : Contrairement aux MTI et MTI-PP, les préparations de produits cellulaires ou tissulaires à finalité thérapeutique ne sont pas des médicaments au sens du code de la santé publique mais des produits de santé placés sous la compétence de l'ANSM (19).

II. Cadre réglementaire des préparations de médicaments expérimentaux et des préparations de MTI

A. A l'échelle Européenne

1. La directive 2005/28/CE et les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

Les essais cliniques avec des MTI doivent être réalisés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques et aux recommandations applicables.

La directive 2005/28/CE fixe les principes et les lignes directrices détaillées relatifs à l'application de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments.

Les BPC, conformément aux dispositions de l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), ont été publiées lors de la décision du 24 novembre 2006. Elles fixent les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches cliniques portant sur des médicaments à usage humain.

Les BPC sont un ensemble de dispositions qui garantit la qualité dans la conduite d'un essai, les résultats, les droits et sécurité des personnes participantes, et la confidentialité des informations. Elles précisent également le rôle du pharmacien dans la gestion des médicaments expérimentaux. Cette gestion est sous la responsabilité de l'investigateur de l'étude mais ce dernier peut se faire assister ou déléguer tout ou partie de ce travail à un collaborateur (20).

Les BPC reprennent également certaines exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), notamment pour les opérations de transfert des médicaments expérimentaux d'un lieu de recherche à un autre et pour les règles d'échantillonnage. Le promoteur doit, en effet, veiller à ce que soient conservés des échantillons de chaque lot de médicaments expérimentaux, pour pouvoir, si cela s'avère nécessaire, confirmer les spécifications du médicament (20).

Les particularités des MTI ont justifié la publication de BPC spécifiques aux MTI par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), qui ne remplacent pas les BPC classiques, mais apportent des exigences et adaptations complémentaires à celles-ci (21).

2. Le règlement européen (CE)

Le règlement européen (CE) n°1394/2007 sur les MTI, entré en vigueur le 30 décembre 2008, complète les dispositions générales de la directive 2001/83/CE. Avant la mise en application de ce règlement, l'absence d'un cadre réglementaire harmonisé au niveau Européen pouvait limiter le développement de ces produits innovants, faute de perspective de marché claire et harmonisée au sein des Etats membres et, au final, limiter l'accès des patients à de nouvelles approches prometteuses pour des maladies graves actuellement sans solution thérapeutique.

Ce règlement, en introduisant une nouvelle catégorie de médicament : les « médicaments de thérapie innovante », confirme ainsi leur statut de médicament et de spécialité pharmaceutique.

Plusieurs objectifs se dégagent (22)(23) :

- faciliter la recherche sur ces nouvelles approches thérapeutiques grâce à un cadre harmonisé au niveau européen et permettre un accès au marché des Etats membres de l'Union Européenne grâce à une AMM centralisée et des mesures financières initiatives,
- établir des référentiels adaptés et des obligations de suivi de sécurité et d'efficacité des médicaments après leur mise sur le marché pour garantir la qualité et la sécurité des MTI à long terme,
- mettre en place un comité des thérapies innovantes à l'EMA : le Committee for Advanced Therapies (CAT) qui coordonne les ressources scientifiques mises à disposition par les membres de l'Union Européenne (évaluation des dossiers d'AMM, classification, avis scientifiques...).

B. A l'échelle de la PUI

1. Décret relatif aux Pharmacies à Usage Intérieur (PUI)

Le décret n°2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux PUI décrit les établissements, structures ou organismes, autorisés à disposer d'une PUI, les dispositions relatives à l'exercice au sein des PUI et les missions et activités des PUI.

Les activités dites « à risque », sont désormais soumises à une autorisation par l'Agence Régionale de Santé (ARS) d'une durée de 5 ans, et non plus illimitée. Parmi ces activités, nous retrouvons (24) :

- la préparation de doses à administrer de médicaments ou des médicaments expérimentaux ou auxiliaires,
- la réalisation de préparations magistrales et hospitalières,
- la reconstitution de spécialités pharmaceutiques, y compris celles concernant les MTI (expérimentaux ou non),
- la mise sous forme appropriée de MTI-PP,
- la préparation des médicaments expérimentaux.

2. Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP)

La maîtrise de la qualité des préparations pharmaceutiques est un enjeu de santé publique. Afin de la garantir, toute préparation pharmaceutique doit donc être réalisée en conformité avec les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) dont les principes sont définis par décision de l'ANSM. Un chapitre de ce guide est notamment dédié aux préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine, y compris la préparation de médicaments expérimentaux.

Les opérations de conditionnement, d'étiquetage et de ré-étiquetage font partie des opérations de préparation (13).

Pour les médicaments de thérapie innovante, la préparation et la conservation doivent être réalisées en conformité avec les BPP ou avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'ANSM, après avis du directeur général de l'Agence de la biomédecine, lorsqu'elles concernent des médicaments de thérapie cellulaire somatique, des produits issus de l'ingénierie tissulaire ou des médicaments combinés de thérapie innovante (25).

L'objectif de la version révisée des BPP par l'ANSM, suite au rapport IGAS 201-168R, serait d'intégrer la « notion d'analyse de risque » et des « exigences dans la qualité minimum attendue pour chaque type de préparation tenant compte de l'état des connaissances et organisations actuelles » (26).

Cinq objectifs cibles se dégageraient (27) :

- actualiser le texte existant,
- assurer la qualité de la préparation,
- définir les types de contrôles,
- clarifier les conditions de sous-traitance,
- proposer un outil pour faciliter les audits et les inspections.

Enfin, la dernière version des BPP de mai 2019 intègre un chapitre consacré aux MTI, avec notamment la liste des opérations assimilées à la reconstitution, relevant du cadre des BPP et ne pouvant pas être considérées comme une étape de fabrication (28).

3. Le Code de la Santé Publique (CSP)

L'arrêté du 8 août 2019 du Code de la Santé Publique (CSP), modifiant l'arrêté du 28 mars 2019, définit des limites concernant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés (dits CAR-T Cells) autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B.

Leur utilisation est désormais strictement réservée aux établissements de santé qui disposent d'une PUI autorisée à la reconstitution des MTI ou exerçant déjà cette activité avant l'entrée en vigueur du décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatifs aux PUI.

Il est spécifié que la PUI assure notamment « la réception, la conservation, la reconstitution en vue de l'administration au patient ainsi que la dispensation des CAR-T Cells ».

La PUI peut également organiser la conservation et la reconstitution ou la mise sous forme appropriée des CAR-T Cells avec un établissement ou organisme autorisé en établissant une convention avec ce dernier. Dans ce cas, le directeur général de l'ARS doit en être informé et recevoir une copie de la convention. Le personnel de la PUI impliqué doit recevoir une formation spécifique de cette nouvelle activité (29)(30).

C. Spécificités des médicaments de thérapie génique constituant des organismes génétiquement modifiés

Les organismes génétiquement modifiés (OGM) sont définis comme « des organismes (à l'exception des êtres humains) dont le matériel génétique a été transformé d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement par multiplication et/ou recombinaison naturelle » (31).

Les OGM sont soumis à une réglementation européenne : leur mise en culture et leur commercialisation sur le territoire européen sont régies par la directive 2001/18/CE et le règlement 1829/2003.

Quel que soit le domaine d'utilisation (agriculture, recherche fondamentale, milieu industriel ou médecine), pour qu'un OGM soit cultivé ou commercialisé en Europe, il doit faire au préalable l'objet d'une procédure d'autorisation spécifique, basée sur une évaluation des risques pour la santé et l'environnement, et accompagnée d'un plan de surveillance. Cette autorisation est délivrée pour une durée de 10 ans renouvelable (32).

En France, l'évaluation des OGM est réalisée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) et par le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB).

Ces deux organismes apportent leur expertise au gouvernement et notamment le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) pour autoriser et définir les modalités d'utilisation d'un OGM sur le territoire français.

L'avis du HCB est requis pour les essais cliniques avec un MTI de type OGM et ceux sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Il définit le classement du médicament de thérapie génique et les mesures de confinement à mettre en œuvre pour sa manipulation.

Cet avis est sollicité :

- par le promoteur de l'essai clinique ou l'industriel, avant la demande d'autorisation de l'essai clinique ou la demande d'AMM,
- par le MESRI, en vue de la délivrance d'un agrément d'utilisation des sites prenant en charge le médicament de thérapie génique (19)(33).

La demande d'agrément d'utilisation d'OGM en milieu confiné à des fins de recherche est effectuée par les établissements de santé participant à l'essai clinique ou souhaitant utiliser un médicament de thérapie génique sous ATU via l'application « DUO » du MESRI. Elle est octroyée pour une durée maximale de 5 ans (34).

Le HCB classe les OGM en 4 catégories de risque, du moins dangereux (groupe I) au plus dangereux (groupe IV) avec 4 niveaux de confinement (C1 à C4) dans lequel doit être effectuée toute manipulation de ces produits.

- Le groupe I : comprend les OGM réunissant les conditions suivantes :
 - L'organisme, « récepteur ou parental, n'est susceptible ni de provoquer une maladie chez l'homme, les animaux ou les végétaux ni de causer des effets négatifs sur l'environnement »,

- « Le vecteur et l'insert sont d'une nature telle qu'ils ne puissent doter l'organisme (...) génétiquement modifié d'un phénotype susceptible de provoquer une maladie chez l'homme, les animaux ou les végétaux ou de causer des effets négatifs sur l'environnement »,
- L'OGM « n'est susceptible ni de provoquer une maladie chez l'homme, les animaux ou les végétaux ni de causer des effets négatifs sur l'environnement »,
- Le groupe II comprend les « agents biologiques pouvant provoquer une maladie chez l'homme et constituer un danger pour les travailleurs, ou causer des effets négatifs sur l'environnement. Leur propagation dans la collectivité est peu probable et il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficaces »,
- Le groupe III comprend les « agents biologiques pouvant provoquer une maladie grave chez l'homme et constituer un danger sérieux pour les travailleurs, ou causer des effets négatifs sur l'environnement. Leur propagation dans la collectivité est possible mais il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficaces »,
- Le groupe IV comprend les « agents biologiques qui provoquent des maladies graves chez l'homme et constituent un danger sérieux pour les travailleurs, ou causent des effets négatifs sur l'environnement. Le risque de leur propagation dans la collectivité est élevé et il n'existe généralement ni prophylaxie ni traitement efficace » (35).

Parallèlement à cette classification des OGM, 4 niveaux de confinement sont définis dans la directive 2009/41/CE du parlement européen et du conseil du 6 mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés (36) :

- La classe de confinement 1 (notée C1) est constituée « d'opérations mettant en œuvre des OGM du groupe I et dont le risque pour la santé humaine et pour l'environnement est nul ou négligeable »,
- La classe de confinement 2 (notée C2) est constituée des « opérations mettant en œuvre des organismes génétiquement modifiés du groupe II et dont le risque pour la santé humaine et pour l'environnement est faible »,
- La classe de confinement 3 (notée C3) est constituée des « opérations mettant en œuvre des organismes génétiquement modifiés du groupe III et dont le risque pour la santé humaine et pour l'environnement est modéré »,
- La classe de confinement 4 (notée C4) est constituée des opérations mettant en œuvre des organismes génétiquement modifiés du groupe IV et dont le risque pour la santé humaine ou pour l'environnement est élevé.

Seuls les OGM de groupe I et II, relevant d'un confinement de classe 1 et 2 peuvent être manipulés dans une PUI.

Un tableau récapitulant les classes de confinement en fonction des groupes d'OGM et de leur risque pour la santé humaine et l'environnement est présenté dans le tableau 1.

Tableau 1: Classes de confinement en fonction des groupes d'OGM et leur risque associé

Classe de confinement	Groupe d'OGM	Risque pour la santé humaine et l'environnement
C1	Groupe I	Nul ou négligeable
C2	Groupe II	Faible
C3	Groupe III	Modéré
C4	Groupe IV	Elevé

III. L'accès au marché en Europe et en France

Comme pour tout médicament et afin de pouvoir être commercialisé, les MTI doivent posséder une AMM, obtenue dans le cadre d'une procédure centralisée d'autorisation. Cette autorisation est délivrée par la commission européenne après évaluation de l'EMA ou par l'ANSM dans le cas d'une AMM française. Cette évaluation est réalisée par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) en collaboration avec le comité d'experts en charge de l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des MTI, le « Committee for Advanced Therapies » (CAT) (19).

A. Cas général

Les AMM sont délivrées pour 5 ans, renouvelables tous les 5 ans, après examen d'un dossier comprenant les nouvelles données de pharmacovigilance et autres informations pertinentes pour la surveillance du médicament (37).

Après obtention d'une AMM, et en vue de leur inscription sur la liste des médicaments remboursables, les médicaments doivent faire l'objet d'une évaluation par une autorité administrative indépendante : la Haute Autorité de Santé (HAS).

Cette évaluation se fait par la Commission de la Transparence (CT), instance scientifique pluridisciplinaire. Sa principale mission est d'émettre un avis au Ministère de la Santé et de la Sécurité Sociale sur la prise en charge des médicaments au vu de 2 critères : le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) (38).

Certaines innovations peuvent faire également l'objet d'une évaluation médico-économique par la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP). Elle émet des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces (39).

Les conclusions de l'évaluation par la HAS vont permettre au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) de fixer le prix du médicament et au directeur de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) de fixer le taux de remboursement du médicament (40).

Un résumé de ces différentes conditions d'accès au marché en France est illustré sur la figure 7 ci-dessous.

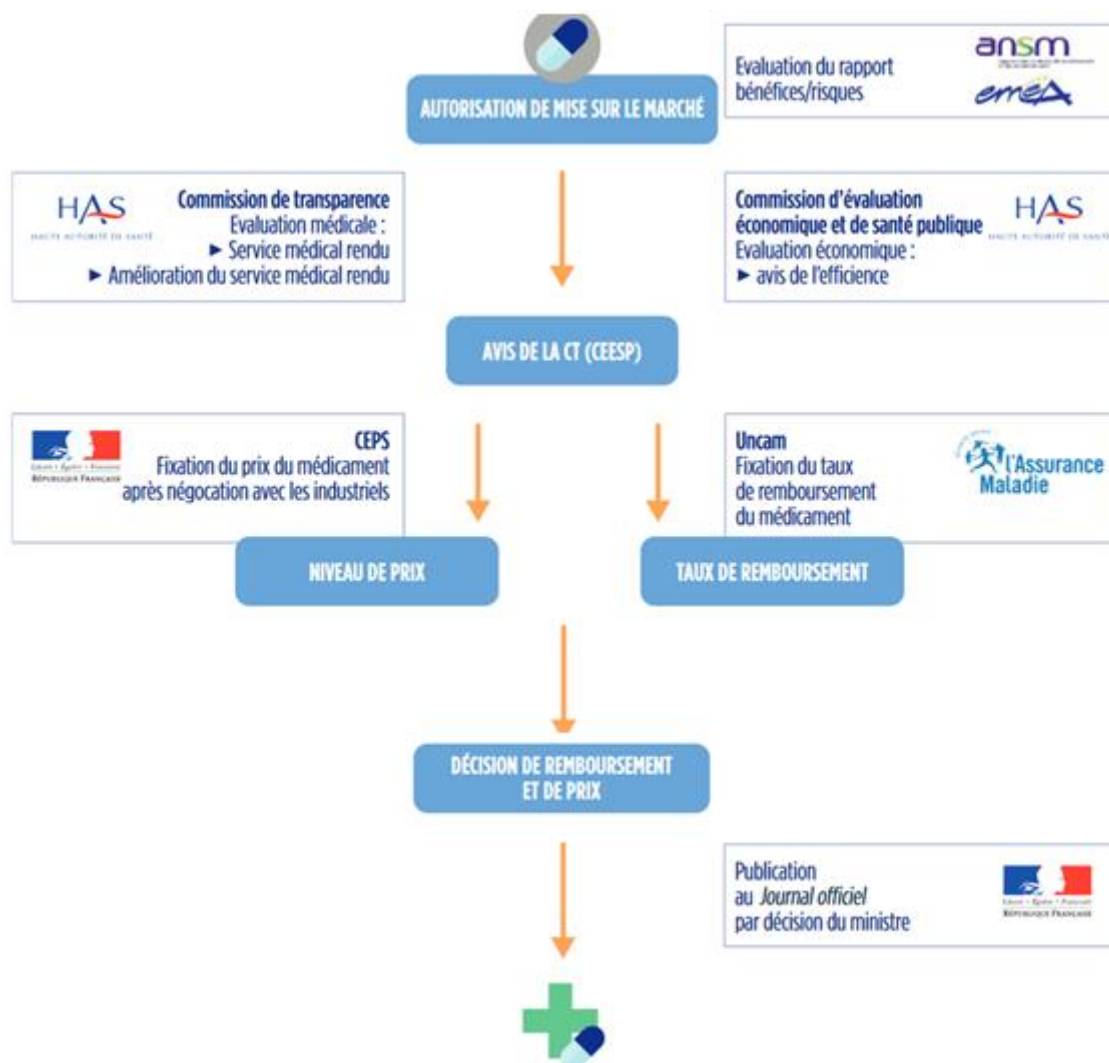


Figure 7 : Accès au marché d'un médicament en France (41)

B. Cas particulier des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) :

Il existe un dispositif unique en France permettant d'accéder exceptionnellement à des spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une AMM et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique : l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

Cette autorisation est délivrée par l'ANSM dans les conditions suivantes :

- « les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares »,
- « il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché »,
- « leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée » (42).

Il existe deux catégories d'ATU : les ATU nominatives pour un patient nommément désigné, ne pouvant pas participer à une recherche clinique et les ATU de cohorte pour un groupe ou sous-groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (43).

C. Les outils réglementaires d'accès précoce à l'innovation

Le développement de nouveaux médicaments innovants est un enjeu majeur et un challenge d'un point de vue scientifique et réglementaire. Depuis plusieurs années, l'EMA a travaillé sur plusieurs projets, afin de soutenir le développement et de faciliter l'accès des produits de santé innovants, répondant aux besoins de santé publique et éligibles à une procédure centralisée (44).

1. Voie dérogatoire permettant un accès direct à une prise en charge de post-ATU

Pour les médicaments qui n'auraient pas bénéficié d'une prise en charge précoce au titre d'une ATU, une voie dérogatoire permet une prise en charge temporaire avant l'octroi de leur AMM. Cette prise en charge est décidée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, après avis de la CT de la HAS (45).

Au même titre que les spécialités ayant fait l'objet d'une ATU et disposant d'une AMM pour au moins une indication différente, la prise en charge par l'Assurance Maladie est subordonnée au respect, pour chacune des indications, de l'ensemble des 5 conditions suivantes (46) :

- gravité et rareté de la maladie que la spécialité est destinée à traiter,
- absence de comparateur pertinent au regard des connaissances médicales avérées,
- risque grave et immédiat pour la santé des patients si report de la mise en œuvre du traitement,
- caractère innovant du médicament,
- efficacité cliniquement pertinente au regard des effets indésirables potentiels.

2. L'évaluation accélérée

L'évaluation accélérée permet de réduire le délai d'examen d'une demande d'AMM pour des médicaments d'intérêt majeur pour la santé publique, notamment l'innovation thérapeutique.

Dans le cas où le produit est éligible à cette évaluation accélérée, le CHMP peut réduire le délai d'évaluation de l'AMM à 150 jours (contre 210 jours maximum dans le cadre d'une procédure centralisée) (44).

3. L'AMM conditionnelle

L'AMM conditionnelle permet l'octroi d'une AMM avant que les données complètes ne soient disponibles. Elles concernent les médicaments appartenant à au moins une des catégories suivantes (47) :

- maladies gravement invalidantes ou mettant la vie en danger,
- situations d'urgence,
- médicaments orphelins.

4. L'usage compassionnel

La mise à disposition d'un médicament, en vue d'un usage compassionnel, peut être possible pour un « groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, ces patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé. » Le médicament concerné doit, soit avoir fait l'objet d'une demande d'AMM, soit faire l'objet d'essais cliniques en cours (48).

5. Le programme PRIME (PRIority MEDicines) :

En 2016, l'EMA a lancé un nouveau programme d'accès aux médicaments prioritaires, « PRIME » (« PRIority MEDicines »). L'objectif est d'offrir un accès précoce à certains médicaments répondant à un besoin médical non satisfait sur le marché européen, ainsi qu'un accompagnement amélioré à un stade précoce de développement pour optimiser les données sur les risques et bénéfices du produit.

En effet, le règlement (CE) n°726/2004 autorise, dans certaines conditions et notamment pour les médicaments « présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique », une évaluation accélérée des produits par le CHMP. Ces médicaments seront alors considérés comme des médicaments prioritaires au sein de l'Union Européenne.

Ce programme est basé sur l'interaction et le dialogue précoce de l'EMA avec les développeurs de médicaments. Ces derniers peuvent bénéficier de conseils scientifiques, afin d'optimiser les plans de développement et d'accélérer l'évaluation dans le but d'assurer un accès plus précoce du médicament aux patients (44)(48).

6. La procédure « Adaptive Pathways »

La procédure est basée sur 3 principes (49) :

- un développement itératif, c'est-à-dire :
 - une autorisation par étapes, en commençant par une population restreinte jusqu'à des populations plus vastes de patients,
 - la confirmation du rapport bénéfice-risque d'un produit, à la suite d'une autorisation conditionnelle basée sur des données préliminaires considérées comme prédictives de résultats cliniques importants,
- le rassemblement des preuves en « vie réelle » pour compléter les données des essais cliniques,
- l'implication précoce des patients et des organismes d'évaluation des technologies de la santé dans les discussions sur le développement d'un médicament.

IV. Place des MTI dans l'arsenal thérapeutique

Aux prémices de la recherche clinique portant sur les MTI, une constante évolution est observée dans ce domaine depuis quelques années. Entre 2009 et 2017, environ 500 MTI ont été examinés dans des essais cliniques dans le monde (50).

De 2009 à 2019, comme l'illustre le tableau 2, 22 demandes ont été soumises à l'EMA et 15 (correspondant à 14 MTI) ont eu un avis positif du CAT (51).

Tableau 2 : Récapitulatif de l'ensemble des demandes d'autorisation de MTI soumises à l'EMA entre 2009 et 2019 (51)

Initial Evaluation of Marketing Authorisation Applications (MAA) for ATMP												
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Submitted MAAs	3	1	2	3	2	2	1	1	4	3	0	22
Positive draft Opinion	1	0	1 ⁱⁱ	1 ⁱⁱ	2	1	1	2	2	3	1	15*
Negative draft opinions	1 ⁱ	0	1 ⁱⁱ	0	0	0	2 ⁱⁱⁱ	0	0	0	0	4
Withdrawals	1	1 ⁱ	0	0	2	0	0	0	0	1	0	5
Ongoing MAAs												2

* Corresponding to 14 ATMPs

ⁱ Same product (Cerepro)

ⁱⁱ Same product (Glybera)

ⁱⁱⁱ Same product (Heparesc)

A. Typologie des essais cliniques et aires thérapeutiques concernées

1. A l'échelle mondiale

Entre 1999 et 2015, 53,8% des essais cliniques menés dans le monde concernaient des thérapies cellulaires, 22,8% des produits issus de l'ingénierie tissulaire et 22,4% de thérapies géniques. Seuls 1,2% concernaient des produits combinés (intégrant un dispositif médical) (52).

Ces proportions ont été complètement modifiées depuis quelques années avec l'essor de la recherche en thérapie génique et notamment le développement des CAR-T cells.

Ainsi en 2019, sur les 1066 essais cliniques de MTI menés dans le monde, la répartition était la suivante (53) :

- 804 essais de thérapie génique (dont 452 avec des CAR-T cells), soit 75,4% des essais mondiaux,
- 216 essais de thérapie cellulaires (soit 20,2%),
- 46 essais avec des produits issus de l'ingénierie tissulaire (soit 4,3%).

Parmi ces 1066 essais cliniques de MTI, 381 étaient de phase I, 591 de phase II et 94 de phase III (soit respectivement 35,7%, 55,5% et 8,8%) (53). Les phases précoces I et II restent largement majoritaires mais la part d'essais cliniques de phase III augmente chaque année.

Ces informations sont illustrées sur la figure 8 ci-dessous.

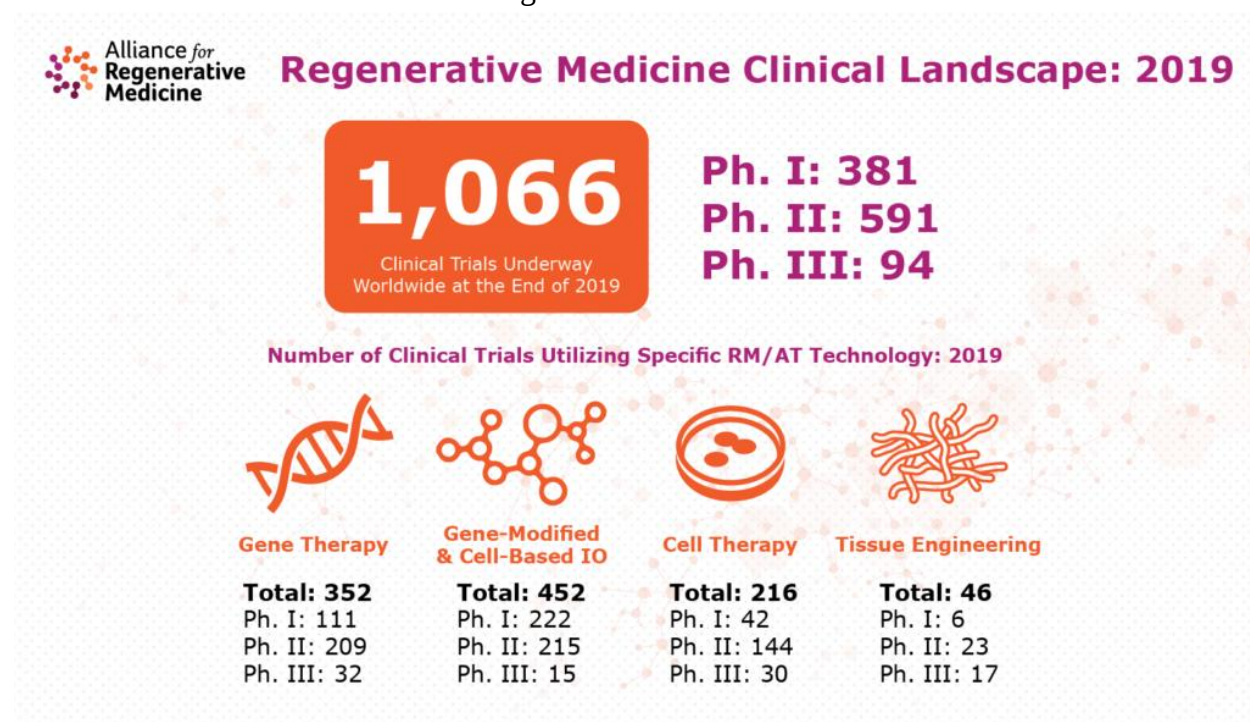


Figure 8 : Essais cliniques de MTI en cours dans le monde à la fin de l'année 2019 (53)

En 2019, comme illustré sur la figure 9, le principal domaine thérapeutique impliquant des thérapies innovantes est l'oncologie (62%). Les autres aires thérapeutiques concernées sont dans des proportions similaires les maladies musculosquelettiques (6%), les maladies du système nerveux (5%), les maladies génétiques et métaboliques (5%) et les maladies cardiovasculaires (4%) (53).

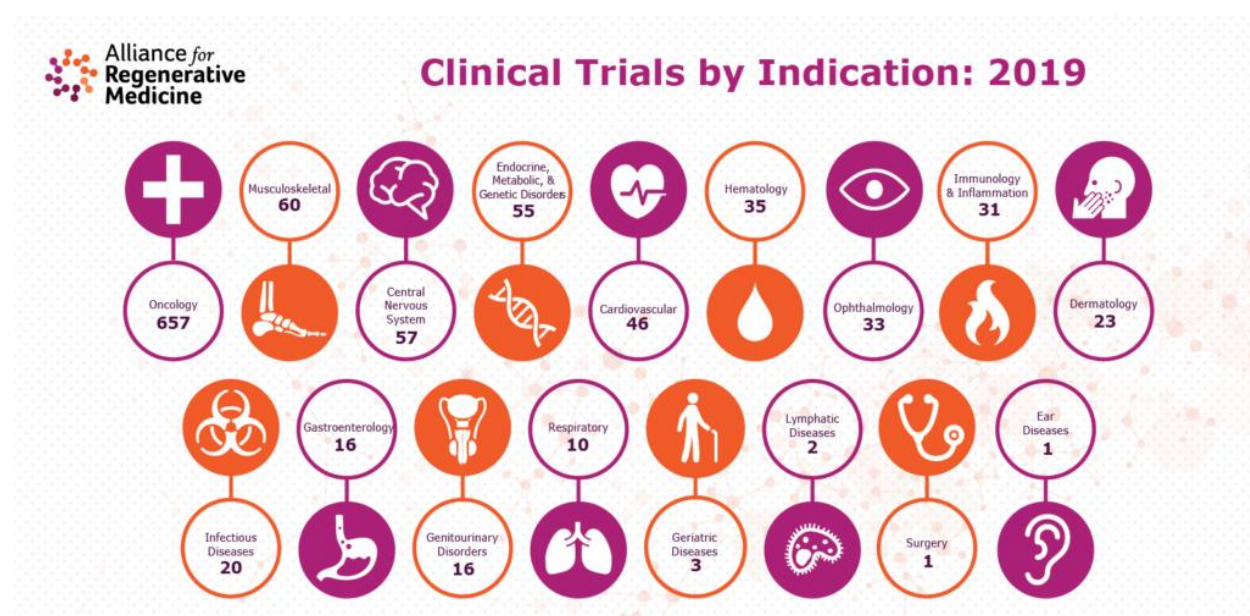
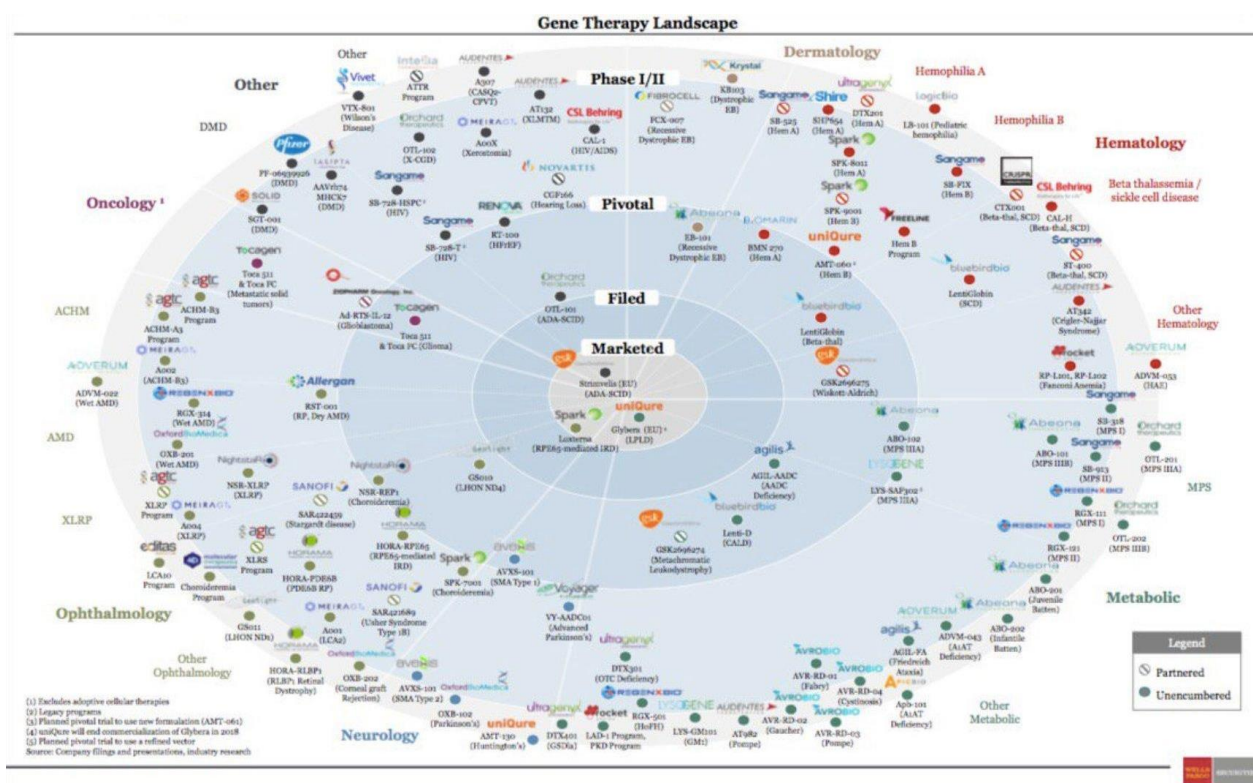


Figure 9 : Indications des essais cliniques de MTI dans le monde à la fin de l'année 2019 (53)

Pour illustrer la diversité des études de thérapie génique menées dans le monde, la société Wells Fargo Securities a réalisé une représentation des principales études impliquant un médicament de thérapie génique selon leurs phases de développement et leurs domaines thérapeutiques (figure 10).

On constate qu'une large majorité d'études sont encore de phases précoces mais l'évolution est très rapide et plusieurs médicaments ont désormais une AMM. De nombreux domaines thérapeutiques sont touchés et différents types de sponsors impliqués dans la recherche : on retrouve à la fois des universités, des petites et moyennes entreprises et des grandes sociétés pharmaceutiques.

Parmi les domaines impliqués, les plus fréquents sont l'hématologie (avec les maladies comme l'hémophilie et la β -thalassémie), l'oncologie, l'ophtalmologie, la dermatologie (avec par exemple l'épidermolyse bulleuse dystrophique), la neurologie (dont l'amyotrophie spinale proximale ou les maladies de Parkinson et de Huntington) et les maladies métaboliques (avec les maladies de surcharge lysosomale) (54).



De la même façon, la figure 11 suivante illustre la répartition des nouvelles technologies en immuno-oncologie selon leurs phases de développement. Si certains en sont aux phases précliniques comme les Natural Killer à Récepteur Antigénique Chimérique (CAR-NK), les Natural Killer T à Récepteur Antigénique Chimérique (CAR-NTK) ou les macrophages à Récepteur Antigénique Chimérique (CAR-macrophage), d'autres font l'objet d'étude de phases I et II comme les Récepteur des Cellules T (TCR) et les Lymphocyte T Cytotoxique (CLT).

La large majorité des études concernent les Cellules T à Récepteur Antigénique Chimérique (CAR-T cells), deux médicaments CAR-T cells sont désormais commercialisés.

L'innovation thérapeutique en hématologie est dense, très complexe et évolue rapidement (55).

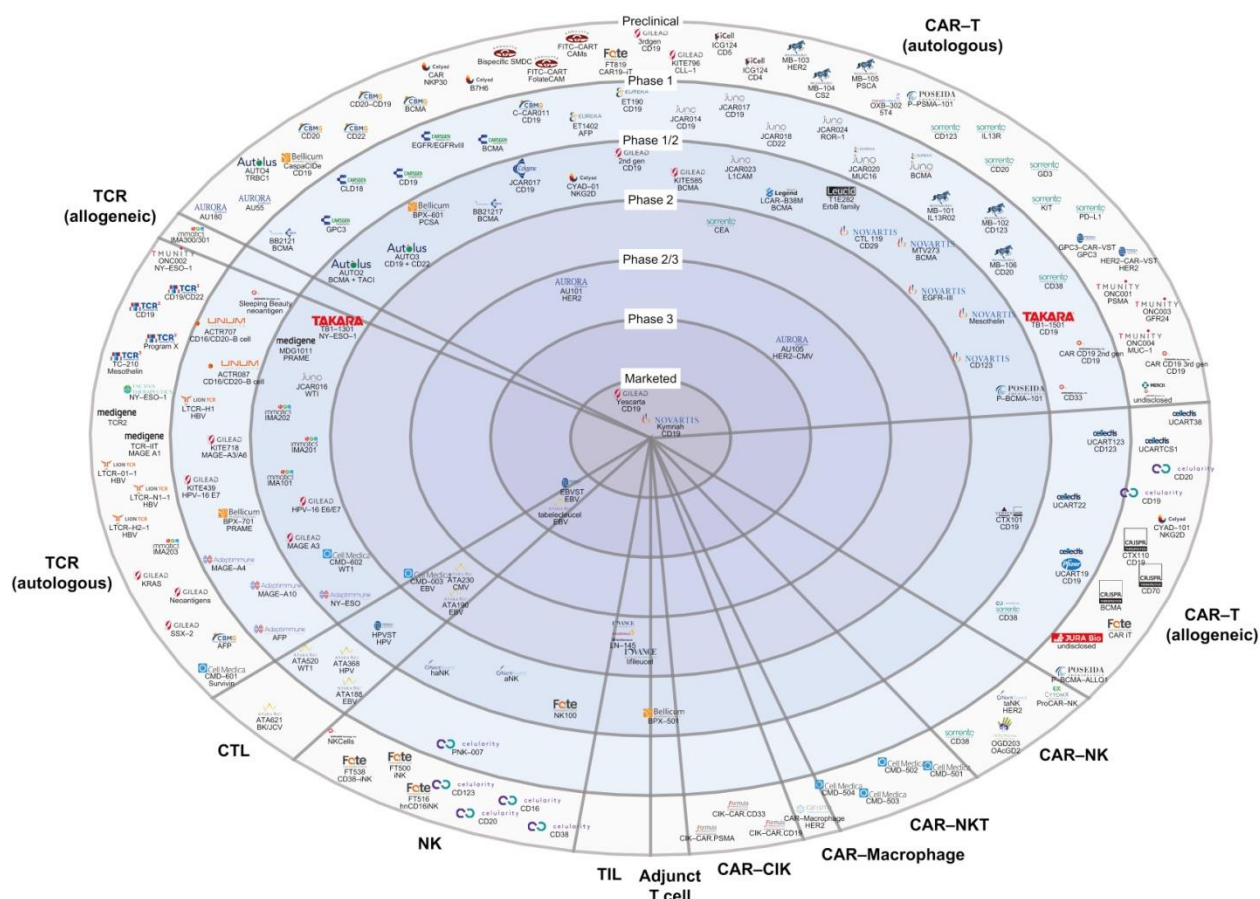


Figure 11 : Paysage concurrentiel des nouvelles générations de MTI en hématologie (55)

2. A l'échelle Européenne et Française

A la fin de l'année 2019, sur 237 études de MTI qui étaient à l'initiative d'un promoteur européen ou israélien, 31 étaient françaises (figure 12).

La France se place au 3^{ème} rang européen des pays à l'initiative d'études cliniques portant sur les MTI derrière le Royaume-Uni et l'Allemagne (53).

A titre d'exemple, en 2018, l'ANSM a autorisé 14 essais cliniques dans le domaine de la thérapie cellulaire et de la thérapie génique (56).

Depuis le 18 février 2019, afin de favoriser la recherche dans ce domaine, l'ANSM a rendu éligibles les MTI au dispositif accéléré d'autorisation d'essais cliniques (procédure Fast Track), permettant ainsi de réduire les délais d'instruction des demandes d'autorisation et un accès plus précoce aux thérapies innovantes. Ces délais sont raccourcis à 110 jours dans le cas de nouvelles molécules et à 60 jours pour des molécules déjà connues par l'ANSM (57).

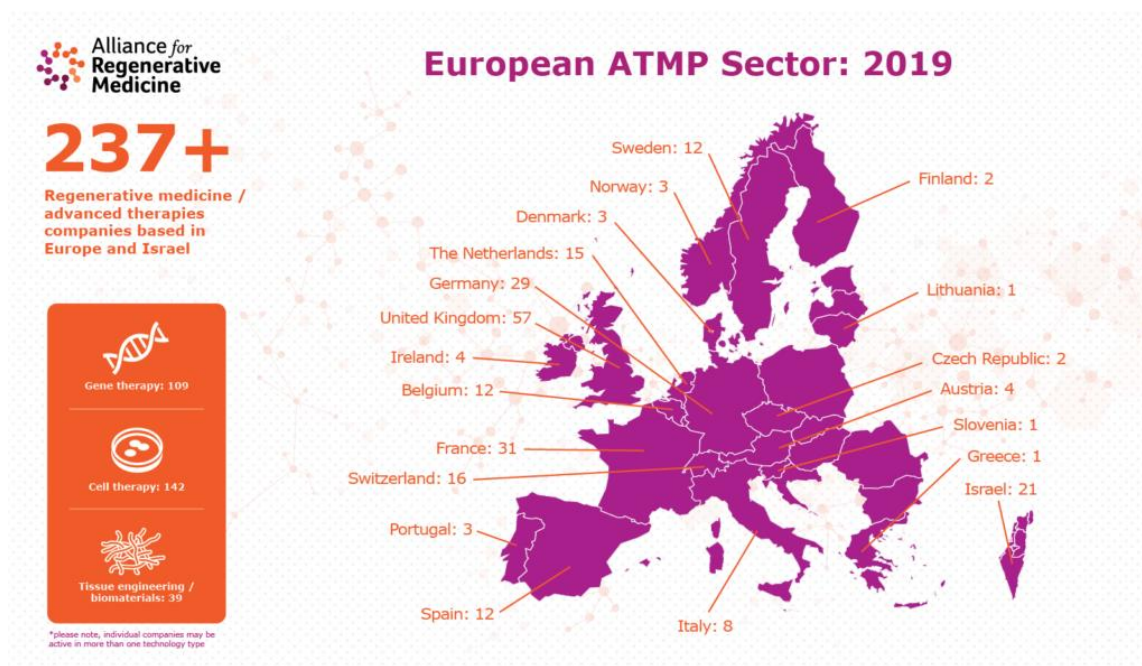


Figure 12 : Répartition européenne et israélienne des compagnies à l'initiative d'études cliniques portant sur les MTI en 2019 (53)

B. MTI autorisés en Europe et en France

Malgré ce nombre impressionnant d'études, le nombre de MTI autorisés sur le marché Européen est encore considérablement faible. Certains médicaments ont été rapidement retirés du marché seulement quelques années après leur commercialisation. A ce jour, seuls 10 MTI disposent d'une AMM européenne. De plus, leur accès au marché français s'avère difficile. L'obtention d'une AMM française ne préjuge en rien de l'obtention d'un remboursement, ce qui constitue un frein majeur à leurs utilisations.

Plusieurs AMM ont été retirées par l'EMA à la demande du laboratoire exploitant pour des raisons commerciales suite à des avis défavorables à une prise en charge des autorités de santé de plusieurs pays européens, dont la HAS en France. C'est le cas pour (58)(59)(60) :

- Chondrolect[®], indiqué dans les réparations des lésions cartilagineuses du genou,
- Zalmoxis[®], utilisé comme adjuvant de greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les hémopathies malignes à haut risque,
- Glybera[®], indiqué dans les déficits familiaux en lipoprotéine lipase, qui a rencontré de nombreuses difficultés pour obtenir une AMM européenne. Après plusieurs avis défavorables du CAT, le CHMP a fini par recommander l'octroi d'une AMM dans des « circonstances exceptionnelles ». Un programme d'accès restreint avait également été mis en place pour garantir que Glybera[®] soit utilisé de manière appropriée. A l'expiration de l'AMM en 2017, le laboratoire n'a finalement pas demandé son renouvellement en raison du manque de demande du produit, un seul patient ayant été traité pendant ces 5 ans,

- Provenge[®], indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique, n'a pas eu le temps d'être évalué en France et a été retiré par le fabricant pour des raisons commerciales et suite à des avis défavorables dans d'autres pays. Les conditions d'approvisionnement, le prix très élevé et le mode d'administration et de remboursement étaient très complexes, ce qui explique l'échec commercial.
- MACI[®], utilisé dans les réparations des lésions cartilagineuses du genou a obtenu une AMM en 2013, qui a rapidement été suspendue en raison d'une absence de site de fabrication autorisé. La suspension n'était toujours pas levée à la date de renouvellement de l'AMM.

Parmi les autres MTI possédant une AMM, seuls les médicaments suivants ont réussi à obtenir leur inscription (pour toutes ou une partie de leurs indications) sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics :

- Holoclar[®], autorisé en septembre 2016 dans le traitement des déficiences en cellules souches limbiques causées par des brûlures oculaires,
- Alofisel[®], en décembre 2019 dans le traitement des fistules périanales complexes de la maladie de Crohn,
- Yescarta[®] et Kymriah[®], respectivement en juillet et décembre 2019, dans le traitement des lymphomes diffus à grandes cellules B (et le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B pour le Yescarta[®]).

Cette inscription est obligatoire pour autoriser l'utilisation du médicament en milieu hospitalier. Yescarta[®] et Kymriah[®] ont été les deux premiers médicaments présents dans le programme PRIME de l'EMA à avoir reçu un avis positif du CHMP (61)(62).

Pour la première fois en France, le Yescarta[®], le Kymriah[®] pour toutes leurs indications et l'Alofisel[®] pour une partie de ses indications, ont également obtenu leurs inscriptions sur la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnées à l'article L. 162-22-7 du code de la Sécurité Sociale, permettant ainsi une prise en charge par l'Assurance Maladie. Ce dispositif, favorisant l'accès aux traitements innovants et coûteux, va permettre un véritable développement de l'utilisation de ces thérapies.

A l'inverse, l'utilisation d'Holoclar[®], ayant fait l'objet d'une AMM conditionnelle et ne disposant pas de l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation, est plus limitée. En effet, son utilisation dépend de la capacité financière de l'établissement à prendre en charge cette dépense.

D'autres MTI sont utilisés dans le cadre d'une ATU. C'est le cas de :

- Luxturna[®], qui a obtenu une AMM européenne centralisée en novembre 2018 dans la dystrophie rétinienne héréditaire. D'abord mis à disposition dans le cadre d'une ATU de cohorte en France, il fait désormais partie du dispositif post-ATU en attendant la fixation de son prix par le CEPS. La commission de la transparence (CT) de la HAS a récemment attribué à ce médicament un SMR important et un ASMR de niveau II (63).

- Zolgensma[®], qui a obtenu une AMM conditionnelle européenne en mai 2020. Ce médicament est indiqué chez des patients atteints d'amyotrophie spinale. En France, il a d'abord été mis à disposition dans le cadre d'une ATU nominative puis d'une ATU de cohorte depuis le 25 mai 2020 (64).

Enfin, en mai 2019, une nouvelle AMM a été octroyée pour un médicament de thérapie génique indiqué dans la β -thalassémie : Zynteglo[®]. Plusieurs outils et programmes réglementaires ont permis un accès précoce à ce médicament : AMM conditionnelle, évaluation accélérée et intégration dans le programme PRIME de l'EMA. Par ailleurs, la HAS a estimé que ce médicament était « susceptible d'avoir une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades », il devra donc subir une évaluation médico-économique par la CEESP (65).

Yescarta[®] et Kymriah[®], dans la catégorie « médicaments de thérapie innovante » et Luxturna[®], dans la catégorie « médicaments destinés aux maladies rares », ont également été lauréats du Prix Galien 2019. Le prix Galien est une spécificité française qui distingue des « innovations en santé remarquables, récentes et à disposition du public ainsi que des travaux de recherche emblématiques ». Il contribue « à promouvoir et à dynamiser la recherche en santé et à encourager les laboratoires et les équipes qui la font avancer » (66).

Un tableau récapitulatif des caractéristiques des MTI disposant ou ayant disposés d'une AMM européenne est présenté ci-dessous (tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques des MTI disposant ou ayant disposés d'une AMM Européenne (67)(60)(68)(43)

Catégorie de MTI	Médicament	Aire thérapeutique	AMM européenne	Evaluation en France (HAS)		Prise en charge en France
				SMR	ASMR	
Issu de l'ingénierie cellulaire et tissulaire	Chondrocelect[®]	Orthopédie	11/2009 Retirée en 2016	Insuffisant	/	/
Thérapie génique	Glybera[®]	Maladie métabolique	11/2012 Retirée en 2017	Insuffisant	/	/
Issu de l'ingénierie cellulaire et tissulaire	MACI[®]	Orthopédie	07/2013 Retirée en 2014	Non évalué		/
Thérapie cellulaire somatique	Provenge[®]	Cancérologie	09/2013 Retirée en 2015	Non évalué		/
Issu de l'ingénierie cellulaire et tissulaire	Holoclar[®]	Ophtalmologie	02/2015 (conditionnelle)	Important pour une partie de son indication ¹	IV	Agrément aux collectivités pour une partie de son indication
Thérapie génique	Imlygic[®]	Cancérologie	12/2015	Non évalué		/
Thérapie génique	Strimvelis[®]	Déficit Immunitaire	05/2016	Non évalué		/
Thérapie cellulaire somatique	Zalmoxis[®]	Cancérologie	06/2016 Retirée en 2020	Insuffisant	/	/
Issu de l'ingénierie cellulaire et tissulaire	Spherox[®]	Orthopédie	07/2017	Insuffisant	/	/
Thérapie cellulaire somatique	Alofisel[®]	Gastro-entérologie	03/2018	Important pour une partie de son indication ²	IV	Liste en sus pour une partie de son indication
Thérapie génique	Yescarta[®]	Cancérologie	08/2018	Important	III	Liste en sus
Thérapie génique	Kymriah[®]	Cancérologie	08/2018	Important	III (enfant) IV (adultes)	Liste en sus
Thérapie génique	Luxturna[®]	Ophtalmologie	11/2018	Important	II	Post ATU
Thérapie génique	Zynteglo[®]	Maladie génétique (β-thalassémie)	05/2019 (conditionnelle)	Important pour une partie de son indication ³	III	/
Thérapie génique	Zolgensma[®]	Neurologie	05/2020 (conditionnelle)	Non évalué		ATU de cohorte

¹. Le SMR est important seulement dans le traitement des déficiences en cellules souches limbiques modérées à sévères bilatérales, causées par des brûlures oculaires chimiques ou physiques, répondant aux critères suivants (68) :

- Présence d'une néovascularisation cornéenne superficielle dans au moins deux quadrants de la cornée dans au moins l'un des deux yeux et
- atteinte de la cornée centrale et
- acuité visuelle sévèrement altérée.

². Le SMR est important seulement dans le traitement des fistules périanales complexes non compliquées chez les adultes atteints de maladie de Crohn luminale non active/légèrement active, en association à une biothérapie, lorsque ces fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins une biothérapie (68).

³. Le SMR est important uniquement chez les patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans dans le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), qui n'ont pas de génotype β^0/β^0 , éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible (68).

V. Préparation de médicaments expérimentaux et circuit pharmaceutique, spécificités des MTI

La préparation des Médicaments Expérimentaux (ME) est un acte pharmaceutique. La prise en charge d'une telle activité au sein de la PUI doit être réfléchie et doit répondre aux exigences des promoteurs.

Préalablement à toute opération de préparation, une analyse de faisabilité doit être réalisée et tracée. Pour cela, le promoteur est dans l'obligation de fournir aux pharmaciens des PUI concernées tous les documents nécessaires, relatifs au médicament expérimental à préparer. Cette faisabilité est tout d'abord dépendante des moyens humains et techniques, mais également conditionnée par le design de l'étude et l'opération de préparation à réaliser.

A. Faisabilité d'une préparation

L'analyse de faisabilité des préparations de médicaments expérimentaux s'établit à l'aide des documents suivants (69) :

- le protocole de l'étude : nombre de patients, durée des inclusions, posologies, calendrier des visites (et/ou des administrations), modalités d'administration,
- la brochure investigateur : forme pharmaceutique, conditionnement, toxicité, stabilité de la préparation,
- le manuel pharmacie : modalités de la préparation et circuit du médicament expérimental.

Un ensemble d'éléments doit être pris en compte :

- le caractère stérile ou toxique nécessitant de disposer de locaux et d'équipements (isolateur, poste de sécurité microbiologique,...) adaptés le cas échéant,
- la stabilité de la préparation, compatible avec les délais et la durée d'administration,
- le caractère urgent ou « programmable » de la préparation et de la prise en charge du patient, avec les modalités d'inclusion (jours ouvrables seulement, 24h/24,...)
- les modalités de stockage du médicament nécessitant de disposer des équipements adaptés. Les conditions de stockage doivent être connues au préalable et contrôlées en continu grâce à des sondes de température, qualifiées, reliées à un dispositif de traçabilité et surveillance.

L'organisation spécifique du centre hospitalier, quels que soient les services cliniques ou la PUI impliqués, peut elle-même être un élément central dans la réflexion.

Lorsqu'un centre hospitalier dispose de plusieurs sites comme c'est le cas au CHRU de Tours, les contraintes logistiques doivent également être prises en compte. En effet, la logistique peut imposer des transferts, dont les délais doivent être compatibles avec toutes les étapes du processus : l'inclusion, la randomisation, la prescription, la préparation, l'acheminement et l'administration. La disponibilité du personnel habilité doit également être compatible avec la charge de travail imposée par l'étude clinique.

Tous ces éléments doivent être considérés afin de définir un circuit pharmaceutique de qualité, garant du maintien de l'insu si nécessaire et dans le respect de la sécurité du patient.

En cas d'impossibilité de préparer des médicaments expérimentaux à la PUI, le promoteur peut autoriser la préparation (uniquement s'il s'agit d'une simple reconstitution, selon le résumé des caractéristiques du produit ou le protocole de recherche) dans un service investigateur (service en ouvert ou service « ami »), l'organisation devant être validée par le promoteur, la PUI et le service de soin.

B. Préparation de médicaments expérimentaux

Plusieurs étapes se succèdent pour la réalisation d'une préparation avec, pour chacune, des instructions précises à respecter. La formulation et le processus de réalisation doivent être préalablement définis à travers un document support : une fiche de préparation.

Les différentes mentions qui doivent figurer sur la fiche de préparation sont (13)(70) :

- le nom du produit et les spécifications relatives au médicament expérimental :
 - un exemplaire d'étiquette approuvé du médicament expérimental,
 - la référence au protocole de recherche clinique,
 - la référence au code de randomisation, s'il y a lieu,
- la description de la forme pharmaceutique, le dosage et la taille du lot,
- la liste de toutes les matières premières avec les quantités utilisées,
- l'endroit où est effectuée la préparation et les principaux matériels et appareils utilisés,
- les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service du matériel important (hotte, isolateur...),
- les instructions détaillées pour chaque étape de la préparation,
- toute précaution particulière à observer.

Une préparation englobe différentes opérations telle que la reconstitution. Elle est définie dans les BPF comme une « simple opération de dissolution ou une dispersion du médicament expérimental en vue de l'administration du produit à la personne qui se prête à la recherche », ou comme une « simple opération de dilution ou de mélange du médicament expérimental avec d'autres substances utilisées comme excipient dans le but de l'administrer » (28).

Cette opération doit être réalisée de la manière la plus rapprochée de l'administration. Elle est décrite, détaillée et disponible sur le lieu de recherche, dans le dossier de demande d'autorisation de l'essai, dans le dossier du médicament expérimental, dans le protocole de recherche ou dans un document associé.

Lorsque la PUI est en charge de la reconstitution, elle doit alors suivre les BPP et donc être effectuée dans les locaux et avec les équipements adaptés ; un contrôle par des personnes formées et déclarées à l'étude doit également être réalisé (13)(28).

Elle peut être amenée à réaliser la mise en insu des traitements lors de la reconstitution extemporanée de médicaments expérimentaux, permettant ainsi de réaliser l'essai en double insu, sans dévoiler le traitement attribué au patient, aux personnels soignants et aux investigateurs.

La PUI peut également être sollicitée pour réaliser des préparations dites « complexes », différentes d'une simple reconstitution (69).

Pour les MTI, il est précisé dans les BPF que le terme de reconstitution concerne « les opérations requises après la libération des lots et avant l'administration du MTI au patient, et qui ne peuvent pas être considérées comme une étape de fabrication ». Aucune activité qui entraîne une manipulation substantielle ne peut être considérée comme une reconstitution (28).

Les activités suivantes sont des exemples de reconstitution pour les MTI (mais ne peuvent pas être extrapolés aux médicaments autres que les MTI) : décongélation, lavage, changement de tampon, mélange du produit avec les cellules du patient, avec un adjuvant et/ou autres substances ajoutées en vue de l'administrer (sauf dans le cas d'un mélange d'un vecteur de thérapie génique avec des cellules autologues), chargement dans des dispositifs d'administration ou chirurgicaux et transfert vers une poche de perfusion ou une seringue (28).

Ces étapes de préparation ne peuvent faire partie des activités de reconstitution que « s'il est dûment justifié qu'elles ne peuvent pas être réalisées dans le cadre du procédé de fabrication avant la libération des lots sans entraîner d'effet négatif sur le produit » (28).

Le conditionnement choisi doit être adapté à l'utilisation du médicament expérimental et à sa posologie (permettant une bonne observance et une vérification aisée de celle-ci). Il permet le maintien de la stabilité du produit, la conservation en bon état du médicament expérimental pendant le transport et le stockage (emploi d'un conditionnement opaque pour une conservation à l'abri de la lumière par exemple), le maintien de l'insu, la sécurité du personnel amené à manipuler les produits ainsi que la sécurité du patient et garantit une logistique aisée.

C. Locaux et équipements

En plus de l'obligation de respecter toutes les conditions de manipulation des préparations « classiques », le médicament expérimental nécessite la prise de précautions supplémentaires car son activité, sa toxicité ainsi que son potentiel sensibilisant n'est pas toujours connu. Les risques de contamination croisée doivent être réduits au maximum, grâce à des locaux (Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC)) et équipements adaptés, mais également à des procédures de nettoyage réfléchies en fonction du médicament expérimental (28).

Les locaux sont obligatoirement des pièces fermées, à accès limité aux personnes habilitées, à usage exclusif de « préparatoire » et sont équipés de manière adaptée. Ils doivent être conçus et aménagés afin de minimiser les risques d'erreur et permettre un nettoyage aisé (limitant l'accumulation de particules et de micro-organismes grâce à des sols, des murs, des plafonds étanches et lisses par exemple), afin d'éviter les contaminations tout en préservant la qualité des produits (13).

Les ZAC sont constituées de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologiques et particulières sont maîtrisées. Elles sont classées en 4 catégories selon leur niveau de contamination particulaire « au repos » (matériel de production en place et opérationnelle, pas d'opérateurs à leurs postes) et « en activité » (installations qui fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu de personnes) (tableau 4) (13).

Tableau 4 : Caractéristiques particulière des différentes ZAC (13)

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m³ de taille égale ou supérieure à :			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Une surveillance microbiologique est mise en œuvre pour la réalisation de préparations aseptiques. Les BPP indiquent les limites recommandées (en valeurs moyennes) en contamination microbiologique en activité à ne pas dépasser, selon les différents niveaux de contamination particulaire de la ZAC, grâce à des échantillons prélevés dans l'air, sur des boîtes de Pétri, sur des géloses de contact et sur des empreintes de gants (tableau 5) (13).

Tableau 5 : Limites moyennes recommandées de contamination microbiologiques des ZAC en activité (13)

Classe	Echantillons d'air (ufc*/m ³)	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) (ufc*/4h)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) (ufc*/plaque)	Empreinte de gant (5 doigts) (ufc*/gant)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	/
D	200	100	50	/

*ufc = « unité formant colonie », 1 ufc correspondant à 1 colonie.

Plusieurs équipements, permettant de réaliser des préparations, dont les objectifs principaux sont de protéger le manipulateur et/ou la préparation, peuvent être disponibles dans une PUI :

- les hottes à flux laminaires horizontales permettent le travail en condition stérile. Elles protègent la préparation mais pas le manipulateur, ni l'environnement. Elles sont utilisées pour la réalisation de préparations stériles, non toxiques (exemple : nutritions parentérales).
- les postes de sécurité microbiologique (PSM) (71) :
 - o de type I : ils protègent seulement le manipulateur et l'environnement, le produit n'est pas protégé, ils sont donc seulement utilisés pour des préparations non stériles, toxiques.
 - o de type II : ils protègent le manipulateur et la préparation, utilisés pour les préparations stériles, toxiques (sous catégories IIa, IIb1 et IIb2 en fonction du pourcentage d'air réinjecté dans le circuit).
 - o de type III (isolateur) : ils protègent le manipulateur et la préparation, utilisés principalement pour les préparations stériles et toxiques.

Si les PSM ont une filtration de l'air extrait par ventilation générale, ils permettent également de protéger l'environnement.

La préparation à réaliser conditionne donc le choix de la ZAC et de l'équipement.

Un autre facteur à prendre en compte pour les préparations aseptiques est la réalisation de celles-ci en système clos ou non. Un système clos est défini comme un « procédé de répartition aseptique permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus de transfert, uniquement assuré par une aiguille stérile, une tubulure ou tout autre dispositif de transfert stérile. Le transfert du produit stérile est réalisé de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement ».

Si une des étapes de la préparation n'est pas réalisée en système clos, alors la préparation aseptique est considérée en système ouvert et elle doit donc être associée à une filtration finale stérilisante (13).

Les équipements et les appareillages, comme les locaux, doivent être qualifiés avant toute utilisation. Ces qualifications sont tracées et conservées pendant toute leur durée de vie (13).

D. Personnel

Le personnel en charge de la préparation des médicaments expérimentaux est composé d'agents hospitaliers de plusieurs grades, toujours sous la responsabilité et le contrôle du pharmacien hospitalier : préparateurs en pharmacie, internes en pharmacie, étudiants hospitaliers en pharmacie. Un organigramme et des fiches de postes doivent être disponibles afin d'établir les tâches spécifiques qui incombent à chacun (13)(72).

Les professionnels impliqués dans la recherche clinique ont pour obligation de posséder les compétences et les qualités requises à l'accomplissement des fonctions qui leur sont confiées. Cela passe par l'obtention d'un diplôme initial, ainsi qu'une formation continue (devant être évaluée et enregistrée périodiquement) et une activité professionnelle effective (72)(20).

Une formation du personnel spécifique à l'activité de préparation de médicaments expérimentaux doit être mise en place. Elle est basée entre autres sur la compréhension et l'application des BPP.

Des procédures spécifiques à l'hygiène, la santé et l'habillement du personnel sur cette activité doivent être écrites. Les vêtements et matériels de protection doivent être adaptés à la classe des zones de travail ainsi qu'aux préparations réalisées, afin de protéger le produit des contaminations et le manipulateur de la toxicité du produit. Pour cela, des modalités d'habillement sont définies en fonction de la classe de l'environnement (13) :

- pour la classe D : vêtement protecteur normal, chaussures adaptées ou couvre-chaussures, cheveux et barbes couverts,
- pour la classe C : veste et pantalon ou combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, chaussures adaptées ou couvre-chaussures, cheveux, barbe et moustache couverts,
- pour la classe B et A : veste et pantalon, cagoule reprise dans le col de la veste, masque, gants stériles non poudrés avec les manchettes dans les gants, bottes stérilisées ou désinfectées avec le bas du pantalon enserré dans les bottes.

Il s'agit de principes standardisés pouvant s'adapter afin d'améliorer le confort du personnel en fonction des équipements (isolateur) et de la préparation (manipulation en système clos...). Des panneaux indiquant l'entrée en ZAC ainsi que les modalités d'habillement doivent être affichés (13).

E. Spécificités des MTI

La gestion de MTI dans un établissement de santé impose une coordination et une gestion pharmaceutique complexe et chronophage, du fait de plusieurs spécificités :

- la nature des matières premières utilisées (virus, cellules,...),
- les procédés de « préparation » inhabituels pour une PUI (décongélation de médicaments cryoconservés, manipulation de nouveaux dispositifs),
- les conditions de stockage qui peuvent être particulières (stockage en cuve d'azote dans une salle cryogénique par exemple),
- les mesures de confinements à respecter dans la manipulation et la gestion des déchets pour les OGM.

En plus de la faisabilité financière, il est donc indispensable d'évaluer la faisabilité technique et organisationnelle de la PUI à prendre en charge chaque MTI.

Afin d'assurer cette prise en charge, l'adaptation du circuit hospitalier est donc indispensable. Le tableau 6 ci-dessous résume les recommandations émises par la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) concernant le circuit hospitalier à mettre en œuvre pour les MTI et les recommandations du HCB pour le traitement des déchets d'OGM.

Tableau 6 : Spécificités des MTI au niveau du circuit pharmaceutique

Etape	Confinement C1	Confinement C2
Réception et Stockage	- Stockage dans zone dédiée séparée physiquement des autres produits et identifiée par la signalétique « risque biologique » - Si stockage en azote : container dédié d'accès contrôlé dans des locaux adaptés de cryogénie - Si réception dans de la carboglace ou de d'azote liquide, port d'équipements de protection spécifiques - Traçabilité des conditions de stockage	
	- Conditionnement dans un emballage secondaire qui contient l'emballage primaire.	- Conditionnement dans un emballage tertiaire qui contient les emballages secondaires contenant chacun un emballage primaire
Préparation : décongélation, reconstitution, dilution et mise en forme	- Locaux temporairement dédiés, d'accès limité et signalés par le sigle « risque biologique » composés d'une ZAC avec un gradient de pression adapté aux risques des produits manipulés¹	- Locaux dédiés d'accès limité et signalés par le sigle « risque biologique » composés d'une ZAC et d'un système de sas en pression positive par rapport à la pièce de préparation en dépression. - Préparation sous PSM de type IIB ou III avec dispositif d'évacuation relié à l'extérieur.
	- Respect des BPP	
Transport	- Respect des conditions de transport : protection des chocs, étanchéité, température, délai. - Remise en main propre au personnel soignant, avec traçabilité (date, heure et noms). - Dispositif de transport dédié, identifié comme « Risque Biologique ».	
	- Produit placé directement dans le dispositif de transport.	- Produit placé dans un emballage secondaire lui-même placé dans la boîte de transport.

Destruction (pour les OGM)	- Déchets solides : inactivation thermique* ou chimique** Si impossible : élimination dans des conteneurs identifiés avec étiquetage spécifique via filière DASRI	- Déchets solides : inactivation thermique* par autoclavage après avoir été placés dans des conteneurs étanches.
	- Déchets liquides : inactivation thermique ou chimique - Après inactivation, élimination via filière DASRI - Traçabilité des conteneurs jusqu'au lieu de destruction finale.	
	* Autoclavage à 134 °C pendant 20-30 minutes ** Hypochlorite de sodium à 0,43% de chlore actif final en contact pendant 12 heures minimum	

Pour les OGM, une protection du personnel est d'autant plus indispensable, du fait du risque pour la santé des manipulateurs. Il est obligatoire pour le personnel de connaître les données de sécurité concernant ces produits, et les conduites à tenir en cas d'exposition accidentelle. Les manipulateurs doivent porter des Equipements de Protection Individuelle (EPI) adaptés. En cas d'incident, de fuite, de bris de flacon, un kit d'urgence contenant *a minima* des EPI, un absorbant, et un produit inactivant de type eau de Javel doit être immédiatement disponible, accompagné d'une procédure d'utilisation.

De même, il est indispensable que chaque personne impliquée sur le circuit reçoive une formation spécifique et dédiée à chaque type de MTI (73)(74)(75).

¹. A titre de comparaison, les BPF de 2019 exigent que « les salles bénéficiant d'un air plus propre aient un différentiel de pression positif important par rapport aux salles adjacentes ayant un air moins propre. Ces cascades de pression doivent être définies clairement et surveillées en continu en utilisant les méthodes appropriées » (les écarts de pression entre pièces adjacentes relevant de classes différentes doivent être de 10 à 15 pascals). Ils précisent toutefois que « des zones spécifiques peuvent nécessiter une pression négative pour des raisons de confinement (par exemple, en cas d'utilisation de vecteurs compétents pour la réplication ou de bactéries pathogènes). Dans ce cas, « les zones à pression négative doivent être entourées par une zone propre de pression positive de classe appropriée » (28).

Partie 2. Analyse des risques des préparations rendues nécessaires à la recherche impliquant la personne humaine au CHRU de Tours

Le secteur essais cliniques de la PUI du CHRU de Tours a pour projet l'optimisation de son organisation et le renforcement de la collaboration avec les services cliniques, afin de participer au développement de la recherche clinique au CHU et plus particulièrement au développement de l'accès aux MTI pour les patients.

L'objectif de ce travail est de présenter un état des lieux de l'organisation actuelle et de réaliser une analyse des risques de la prise en charge des préparations de Médicaments Expérimentaux (ME) et des MTI. Cette analyse servira ensuite de base de réflexion afin de définir une organisation cible et de mettre en place un circuit sécurisé pour la prise en charge des MTI.

I. Organisation actuelle au CHRU de Tours

1. Locaux, équipements et personnel

Le CHRU de Tours a la particularité de s'étendre sur plusieurs sites, avec une PUI déployée sur les 3 principaux :

- l'hôpital Trousseau où se situe la majorité des services de chirurgie, la cardiologie, la dermatologie, la rhumatologie, la gastro-entérologie, la réanimation chirurgicale et le Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie (CRTH),
- l'hôpital Bretonneau où se situe la majorité des services de médecine dont la neurologie, la médecine interne et infectieuse et l'oncologie-hématologie, la réanimation médicale et le Centre d'Investigation Clinique (CIC),
- l'hôpital Clocheville où se situent les services du pôle enfant (médecine et chirurgie, hors néonatalogie).

La localisation géographique de ces trois principaux hôpitaux est représentée sur la figure 13.

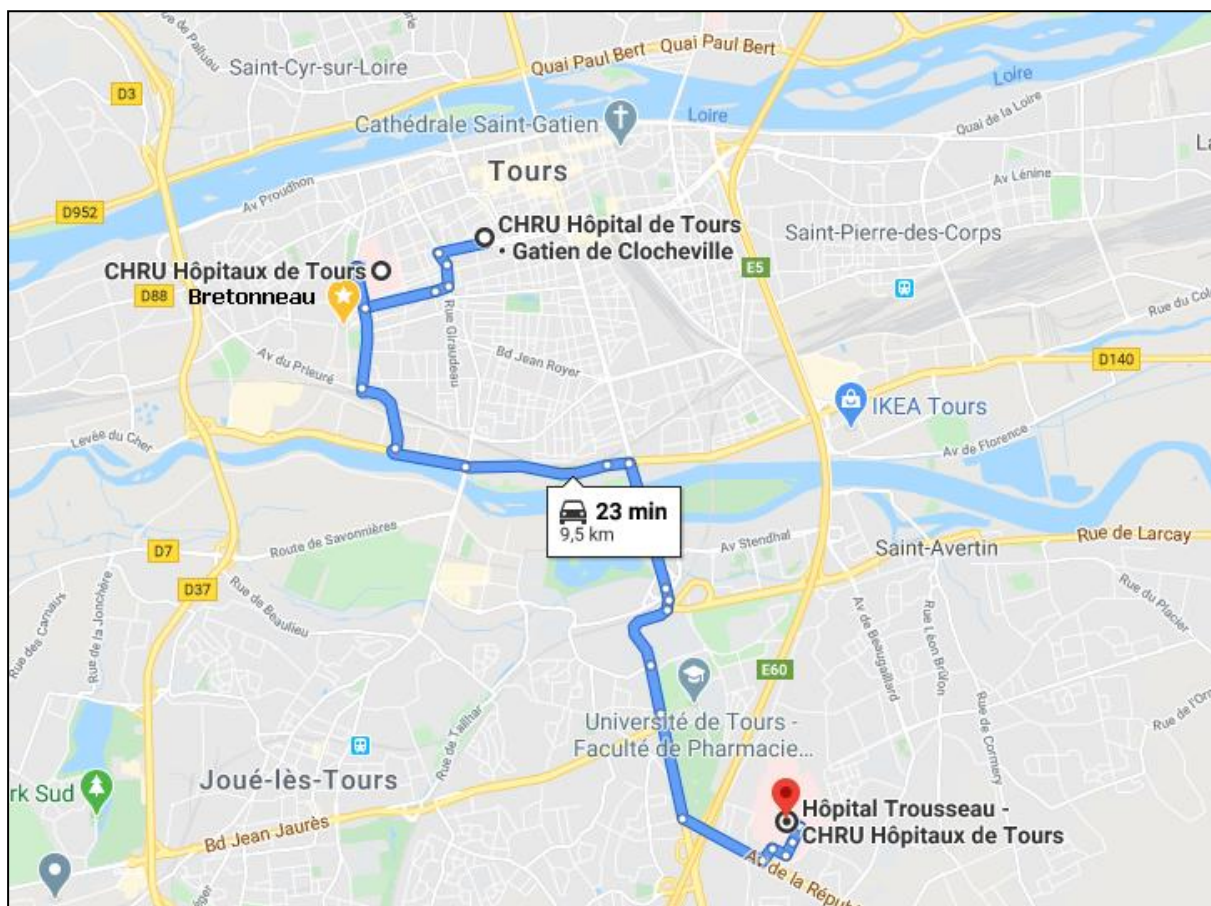


Figure 13 : Localisation des trois principaux hôpitaux du CHRU de Tours (76)

L'hôpital Trousseau, à Chambray-Lès-Tours se situe à 8 km de l'hôpital Bretonneau (environ 20 minutes en voiture).

L'hôpital Clocheville, se situe à 2,1 km de l'hôpital Bretonneau (soit environ 10 minutes en voiture et 15 minutes à pied) et à 7,3 km de l'hôpital Trousseau (soit environ 15 minutes en voiture).

Chaque site hospitalier dispose d'une zone de production au niveau de la PUI. Cependant certaines activités sont regroupées. Ainsi, la centralisation sur le site de Clocheville de l'ensemble des préparations magistrales et hospitalières (hors anticancéreux et radiopharmaceutiques) est effective depuis octobre 2017. Seules les préparations de ME dans le cadre des essais cliniques à promotion externe sont encore réalisées sur chacun des 3 sites.

Les préparations d'anticancéreux, dans le cadre ou non d'essais cliniques, sont exclusivement réalisées par l'Unité de Biopharmacie Clinique et Oncologie (UBCO) située sur le site de Bretonneau.

- Locaux et équipements

Les différentes antennes de la PUI en charge de la gestion des essais cliniques sont pourvues d'une zone de réception, de stockage et d'un bureau spécifique. Chaque site dispose d'un préparatoire et réalise les préparations de ME.

Les équipements disponibles pour la réalisation de préparations en milieu aseptique et leurs utilisations sont détaillés dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Equipements disponibles pour la réalisation de préparations en milieu aseptique au CHRU de Tours

Site de production	Pièce (classe)	Equipement (classe)	Utilisation actuelle
Bretonneau	Pharmacie	ZAC (C)	1 PSM (A)
		4 isolateurs en dépression (A)	Chimiothérapies dont essais cliniques
	UBCO	ZAC (C)	Déconditionnement d'anticancéreux oraux
		1 PSM (A)	Prélèvement pour contrôle analytique
Trousseau	ZAC (C)	1 PSM (A)	Préparations stériles (en garde) Essais cliniques
Clocheville	ZAC (D)	1 isolateur en surpression (A)	Préparation stériles dont essais cliniques
	ZAC (B)	2 PSM (A)	Nutrition parentérale

Concernant les MTI, il n'existe pas de zone de production dédiée à proprement parler. Actuellement, une ZAC est mise à disposition pour réaliser ces préparations et un vide de production est réalisé entre 2 campagnes de nature différente.

Pour certains MTI cryoconservés, la présence d'une salle cryogénique est indispensable. Cependant la PUI ne dispose pas de pièce adaptée. Conformément au CSP, une convention a été établie entre la PUI et l'Etablissement Français du Sang (EFS), qui comporte une Unité d'Ingénierie Cellulaire (UIC), afin d'assurer la prise en charge de certains MTI cryoconservés tels que les CAR-T cells (29).

- Personnel

La gestion des essais cliniques s'organise de la façon suivante : un pharmacien Praticien Hospitalier (PH) coordonne les activités liées aux essais cliniques de tous les sites et un ou plusieurs interlocuteurs sont présents sur chacun des sites.

Le personnel en charge des essais cliniques est réparti sur tous les sites de la PUI et comprend des pharmaciens PH ou Praticien Attaché (PA), un Préparateur en Pharmacie Hospitalière (PPH), un interne et des étudiants en pharmacie.

La répartition et les profils du personnel intervenant sur l'activité de Recherche Clinique sont différents selon les sites et sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Acteurs de la PUI intervenant au niveau de l'Unité de Recherche Clinique Transversale du CHRU de Tours

Unité de Recherche Clinique Transversale du CHRU de Tours				
	Trousseau	Bretonneau	UBCO	Clocheville
- PH référent transversal				
Gestion des essais cliniques investigateurs	- PH* (le PH référent) - PPH	- Assistant - Interne - ± Externe	- PH* - Assistant - Externe	- PA* - Externe - PPH pour les préparations
Gestion des essais cliniques promoteurs	- PH - Assistant			
Gestion des MTI	- Assistant* - PPH pour les préparations			

** présence d'un back-up*

Une disparité entre les acteurs intervenants sur ce secteur est observée selon les différents sites de l'hôpital. De plus, les activités de chacun sont très souvent fractionnées entre différents secteurs de la PUI.

Autre particularité qui complexifie les organisations, en plus d'effectifs répartis sur différents sites, l'activité est également répartie sur deux secteurs de la PUI : secteur production et secteur essais cliniques. Ainsi, la gestion et la maintenance du préparatoire sont assurées par le personnel du secteur production, alors que la gestion et la préparation de ME sont assurées par le personnel du secteur essais cliniques.

Chaque nouvel arrivant sur le secteur essais cliniques a validé une formation aux BPC. Son habilitation est réalisée à l'aide d'une grille et tracée sur la liste de délégation des tâches de la PUI pour la gestion des ME.

Concernant les MTI, depuis 2019, un pharmacien assistant spécialiste en charge de cette activité a validé une formation qualifiante dans ce domaine.

2. Nombre et typologie des préparations de ME

A ce jour, ne sont effectuées à la PUI (en plus des cytotoxiques préparés dans l'UBCO) uniquement les préparations pouvant être réalisées pendant les heures ouvrées. Chaque site prend alors en charge cette activité.

Ne sont pas prises en charge par la PUI les préparations pouvant potentiellement être réalisées en dehors des heures ouvrables. Il s'agit principalement d'essais cliniques concernant des situations d'urgence. Dans ce cas, les produits de ces essais cliniques sont mis en dotation dans le service utilisateur et les infirmières du service ou celles de « services amis » réalisent les préparations et la mise en aveugle si nécessaire.

L'activité de préparation de ME par la PUI est une activité très fluctuante en fonction des études ouvertes sur le CHRU. Entre 2017 et 2019, en dehors des préparations d'anticancéreux, 192 préparations rendues nécessaires à la RIPH ont été réalisées au CHRU de Tours (soit en moyenne 64 préparations par an). Les préparations étaient réparties de la façon suivante : 115 préparations (soit 58%) sur l'hôpital Clocheville, 48 (soit 24%) sur l'hôpital Bretonneau et 37 (soit 18%) sur l'hôpital Trousseau (figure 14).

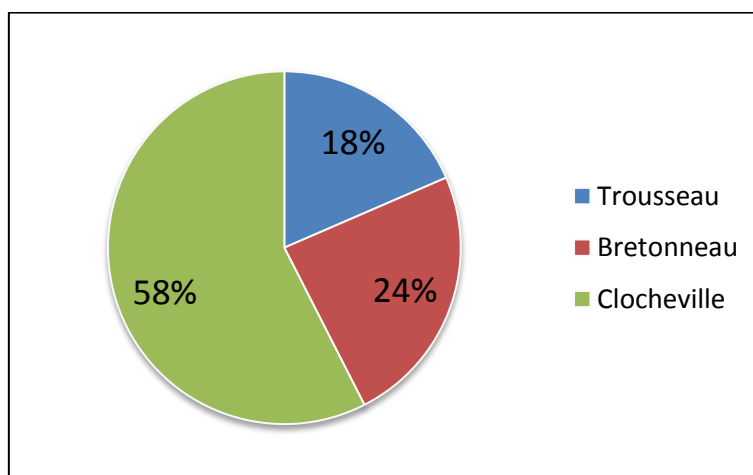


Figure 14 : Répartition des préparations rendues nécessaires à la RIPH réalisées entre 2017 et 2019 au CHRU de Tours selon le site de production

Ces 192 préparations concernaient 10 essais cliniques et 7 domaines thérapeutiques dont les caractéristiques sont détaillées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Caractéristiques des préparations rendues nécessaires à la RIPH réalisées entre 2017 et 2019 au CHRU de Tours

Site de production	Médicament expérimental	Service investigateur	Type de préparation et actes réalisés	Nombre de préparations
Trousseau	Mirikizumab	Gastro-entérologie	Reconstitution en milieu aseptique et mise en aveugle	4
	Tocilizumab	Rhumatologie	Reconstitution en milieu aseptique et mise en aveugle	18
	Infliximab	Gastro-entérologie	Reconstitution en milieu aseptique et mise en aveugle	15
Bretonneau	Pholcodine	Allergologie	Préparation complexe : préparation d'une solution mère à diluer par le service investigateur	14
	Luspatercept	Onco-hématologie	Reconstitution en milieu aseptique et mise en aveugle	13
	Ocrelizumab	Neurologie	Reconstitution en milieu aseptique	7
	Toxine Botulique	Médecine interne	Reconstitution en milieu aseptique et mise en aveugle	13
	Ravulizumab	Onco-hématologie	Reconstitution en milieu aseptique	1
Clocheville	NeoGAA	Pédiatrie	Reconstitution en milieu aseptique	115

L'ensemble des 115 préparations réalisées à l'hôpital Clocheville ne concernaient qu'un seul essai clinique (pour deux patients inclus) alors que les préparations réalisées sur les deux autres sites concernaient 5 essais cliniques.

Il est donc difficile, voire impossible, d'anticiper le nombre de préparations à réaliser sur chaque site chaque année, d'autant qu'il est peu prévisible de connaître les sollicitations des promoteurs à mener des essais cliniques incluant une étape de préparation.

Lors de la mise en œuvre d'un essai clinique nécessitant une préparation du ME, la PUI est principalement sollicitée lorsque :

- la préparation doit être réalisée en condition d'asepsie,
- une mise en aveugle du traitement est nécessaire,
- il s'agit d'une préparation complexe (différente d'une simple reconstitution).

3. Activités en lien avec les MTI

En plus des préparations stériles et non stériles rendues nécessaires à la RIPH, la PUI est également de plus en plus sollicitée afin de réaliser des préparations de MTI.

Depuis 2017, des réflexions sont menées à la PUI du CHRU de Tours face aux demandes des médecins et des promoteurs pour assurer la prise en charge d'essais cliniques comprenant un MTI. Cette réflexion s'est également étendue à la gestion des MTI commercialisés. En 3 ans, le nombre de projets comprenant un MTI a plus que doublé, passant de 2 en 2017 à 5 projets en 2019.

Actuellement, 3 essais cliniques avec des MTI sont en cours ou à venir :

- Essai clinique avec thérapie génique :
 - o Etude de phase précoce I/II chez des patients atteints d'hémophilie A sévère.

Cette étude porte sur la sécurité d'emploi et le titrage de dose du « BAX 888 », vecteur viral adéno-associé de sérotype B exprimant le facteur VII porteur d'une délétion du domaine B. Les patients reçoivent une perfusion unique en intraveineuse.

La PUI est impliquée à chaque étape du circuit pharmaceutique et s'est adaptée face aux mesures de confinement imposées (classe C1). Le produit est envoyé en carboglace et le stockage est effectué à -60°C, dans un congélateur fourni par le promoteur.

La préparation, qui consiste en une décongélation et une mise en seringues à l'aide d'un système clos fourni par le promoteur, est réalisée dans un PSM de type II. L'acheminement est effectué, par le pharmacien, à l'aide d'une mallette de transport dédiée et fournie par le promoteur et les déchets sont éliminés via la filière DASRI notifiée « OGM » après avoir été inactivés chimiquement.

- Essai clinique avec thérapie cellulaire :
 - Etude de phase II, en double aveugle contre placebo, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du « Cx611 », cellules souches expansées allogènes extraites de tissus adipeux, pour le traitement intraveineux des patients adultes atteints de pneumopathie aigue communautaire bactérienne sévère et admis en réanimation.

La PUI procède à la réception dans le service de réanimation médicale et assure le suivi de la dotation.

La préparation est effectuée par une Infirmière de Recherche Clinique (IRC) en ouvert et l'administration par une IRC en aveugle.

- Essai clinique avec médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire
 - Essai clinique comparatif, multicentrique, ouvert et randomisé de deux doses différentes de cellules souches mésenchymateuses humaines autologue de moelle osseuse associées à un biomatériau, versus une greffe autologue de crête iliaque pour la réparation osseuse de fractures non consolidées des os longs.

La PUI est sollicitée pour la réception des cellules souches, leur mise à température ambiante juste avant le transfert vers le bloc opératoire. La préparation, consistant en un transfert de deux seringues contenant les cellules souches mésenchymateuses pour l'une et le biomatériau pour l'autre, est réalisée directement par le chirurgien orthopédique au bloc opératoire.

D'autres études vont être mises en place prochainement : la PUI a été sélectionnée pour une étude de thérapie cellulaire en chirurgie orthopédie et une étude de thérapie génique en dermatologie. Elle est également en cours de sélection pour une étude avec des vaccins OGM dans la « Coronavirus Disease 2019 » (COVID-19).

En dehors des essais cliniques, la PUI est impliquée dans le développement de plusieurs projets avec des médicaments de thérapie génique commercialisés. Deux projets sont validés ou déjà mis en place :

- Projet en neuropédiatrie dans l'amyotrophie spinale : le Zolgensma[®] (onasemnogene abeparvovec).

Il est disponible depuis le 25/05/2020 dans le cadre d'une ATU de cohorte (64).

La prise en charge de cette pathologie est possible compte tenu que le CHRU de Tours est un centre labellisé maladies rares et centre de référence des maladies rares du neurone moteur (77).

La PUI a été sollicitée en amont du démarrage de ce projet. En collaboration avec les médecins impliqués, un dossier de demande d'agrément d'utilisation d'OGM en milieu confiné à des fins de recherche auprès du MESRI a été constitué.

La PUI participe également à la demande d'inclusion du patient dans l'ATU et à son suivi après administration.

La manipulation du Zolgensma® impose des mesures de confinement de classe C1. Le médicament est envoyé en carboglace et le stockage est effectué entre 2 et 8°C dans une zone dédiée et identifiée d'un réfrigérateur contenant des ME.

La préparation, qui consiste en une décongélation et une mise en seringue, est réalisée dans un PSM de type II. L'acheminement vers le service de soins est effectué, par le pharmacien, à l'aide d'une valise de transport dédiée et identifiée et les déchets sont éliminés via la filière DASRI notifiée « OGM » après avoir été inactivés chimiquement.

- Projet en hématologie dans le traitement du lymphome :

Le CHRU de Tours est en cours de qualification par laboratoire Gilead, pour l'utilisation de Yescarta® (axicabtagene ciloleucel).

La PUI ne disposant pas de locaux et équipements nécessaires à la conservation du Yescarta®, une convention a été établie avec l'EFS et une déclaration a été faite auprès de l'ARS.

En collaboration avec l'EFS et le service de soins, la PUI a contribué à la constitution d'un dossier nécessaire à la qualification du centre par le laboratoire.

Les CAR-T cells étant des produits particulièrement sensibles, une coordination de l'ensemble des acteurs est indispensable et le circuit doit être maîtrisé à chaque étape.

Un « test à blanc », organisé par le laboratoire, est un pré-requis obligatoire pour valider l'opérationnalité du circuit du médicament avant le démarrage de cette activité.

II. Analyse des risques des préparations rendues nécessaires à la recherche impliquant la personne humaine

A. Contexte

Depuis quelques années, la qualité de la prise en charge médicamenteuse est l'une des priorités nationales de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). La loi de Santé Publique du 09 août 2004 a inscrit la iatrogénie médicamenteuse comme une priorité de santé publique avec des objectifs de renforcement de la qualité des soins et de réduction de la iatrogénie liée aux produits de santé (78).

La gestion des risques est un « processus continu, coordonné et intégré à l'ensemble d'une organisation, qui permet de diminuer la survenue des risques et de leurs conséquences par l'identification, l'analyse, l'évaluation des situations dangereuses et des risques qui causent ou qui pourraient causer des dommages aux personnes, aux biens ou à l'environnement et le contrôle des risques résiduels » (79).

La Loi Hôpital, Patients, Santé, Territoires (HPST) n°2009-879 du 21 juillet 2009 met la qualité et la sécurité des soins au cœur des missions des établissements de santé. L'article L.6111-2 indique que « les établissements de santé élaborent et mettent en œuvre une politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins et une gestion des risques visant à prévenir et traiter les événements indésirables liés à leurs activités » (80).

En 2011 est publié 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 santé. Il renforce l'engagement d'améliorer la qualité de la prise en charge médicamenteuse en mettant plus particulièrement l'accent sur la nécessité, d'une part, de mettre en place un système documentaire relatif à l'assurance qualité de la prise en charge médicamenteuse et d'autre part, de mettre en œuvre des études des risques aboutissant à des actions d'amélioration (81).

Conformément à toutes ces recommandations, une politique d'amélioration continue de la qualité est mise en place depuis de nombreuses années au sein de la PUI.

Malgré la transversalité du secteur essais cliniques de PUI structuré en une unité fonctionnelle commune, le fonctionnement en multisites rend complexe une organisation harmonisée et sécurisée. Ainsi, dans le cadre de la politique qualité du service, plusieurs outils de surveillance et pilotage de processus ont été mis en place sur le secteur des essais cliniques. Parmi ces outils, un recueil des non-conformités observées est réalisé avec une analyse de ces événements indésirables lors des réunions transversales du secteur. Si nécessaire, des actions correctives sont mises en place et suivies dans le temps. Pour certaines non-conformités, des Comités de Retour d'EXpérience (CREX) sont organisés.

Des indicateurs d'activités et de qualités sont recueillis et constituent également un outil de pilotage de l'activité.

B. Objectifs

Devant les disparités d'effectifs, d'organisations et d'équipements au sein du secteur essais cliniques de la PUI du CHRU de Tours, l'objectif principal de ce travail était de mener une analyse des risques à posteriori des préparations rendues nécessaires à la RIPH entre 2017 et 2019 afin de sécuriser le circuit pharmaceutique des préparations de ME.

L'objectif secondaire était mener une analyse de risque à priori spécifique aux MTI et de mettre en place des process de qualité et de sécurité pour l'activité de MTI.

C. Matériels et méthodes

L'analyse des risques a été conduite à partir de la méthodologie décrite dans le guide de la HAS de 2011 (82). En effet, ce guide fournit les principes et les méthodes pour établir et assurer la mise en œuvre et le suivi d'un programme d'actions en gestion des risques.

La gestion des risques associés aux soins en établissement de santé relève d'une démarche collective. Elle doit faire l'objet d'une approche structurée et se déroule en plusieurs étapes, décrites dans le logigramme ci-dessous (figure 15) (82).

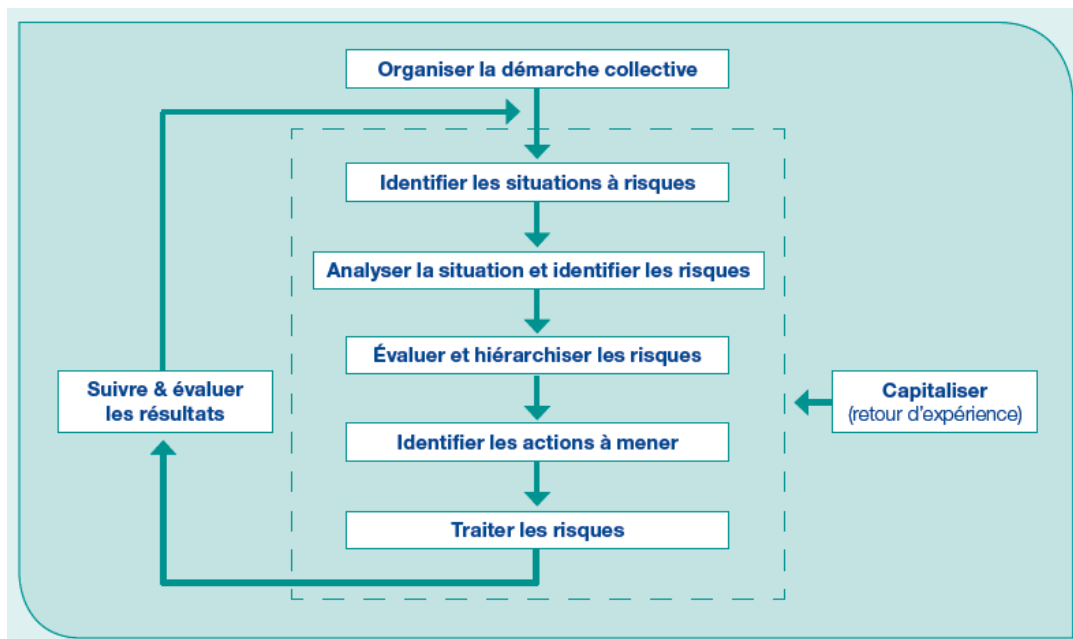


Figure 15 : Cycle d'amélioration continue à la qualité selon la HAS (82)

Deux grandes approches ont été combinées en réalisant :

- une analyse des risques à posteriori des préparations rendues nécessaires à la RIPH à l'aide d'une approche par les problèmes (via la gravité), dans le but de mettre en avant nos points faibles et nos limites,
- une analyse des risques à priori des préparations de MTI à l'aide d'une approche par processus, dans le but de sécuriser la prise en charge de cette nouvelle activité.

1. Analyse des risques à posteriori

L'analyse à posteriori a été basée sur l'analyse rétrospective des événements et de leurs causes après la survenue d'événements indésirables.

Les données recueillies étaient les Non-Conformités (NC) déclarées entre 2017 et 2019. Les NC relatives aux préparations (hors anticancéreux) survenues sur le secteur essais cliniques de la PUI ont été extraites à partir de la base de recueil Excel. Celle-ci est commune à tous les secteurs de la PUI participant à l'activité des essais cliniques. Ces NC avaient été analysées lors des réunions qualité trimestrielles par une équipe composée du pharmacien référent qualité, du pharmacien référent essais cliniques, des pharmaciens assistants, internes et externes en pharmacie.

La méthode appliquée usuellement pour coter les NC déclarées sur le secteur essais cliniques était la suivante : description de l'événement et de l'action curative, analyse de la cause, puis cotation selon 3 niveaux. Ceux-ci sont définis selon l'impact sur le patient, selon un rationnel propre au secteur essais cliniques :

- mineur : sans impact sur le patient,
- moyen : avec impact potentiel sur le patient,
- majeur : avec impact sur le patient ou écart au protocole.

Une synthèse a été élaborée afin d'extraire les défaillances ayant un impact majeur sur la prise en charge du patient et celles avec un impact moyen ou mineur mais récurrentes, dans le but de mettre en place des actions correctives et préventives.

2. Analyse de risque à priori

Quelques entretiens préalables avec la technicienne qualité du service ont permis de déterminer et d'ajuster la méthode choisie.

Un groupe de travail pluridisciplinaire, constitué du pharmacien référent du secteur des essais cliniques, du pharmacien assistant spécialiste référent MTI, d'un interne en pharmacie et d'un PPH s'est réuni. Lors de 4 réunions d'une durée moyenne de 3h, les risques potentiels ont été listés à chaque étape du processus et leurs causes ont été analysées via la création d'une cartographie des processus associée à une matrice d'analyse.

Une grille de hiérarchisation des risques, validée par la Direction de la Qualité de la Patientèle et des Politiques Sociales du CHU de Tours a été utilisée. Sa cotation repose sur :

- une cotation de la gravité en 5 niveaux : G1 (Mineur), G2 (Significatif), G3 (Majeur), G4 (Critique) et G5 (Catastrophique),
- une cotation de la fréquence en 5 niveaux : F1 (Très probable à certain), F4 (Probable), F3 (Peu probable), F2 (Très peu probable), F1 (Très improbable).

Pour estimer la fréquence d'apparition des défaillances, l'estimation du nombre de patients potentiels traités par MTI chaque année a été utilisée comme point de départ.

Les scores de fréquence et de gravité ont été attribués en équipe.

A chaque couple gravité-fréquence dans l'analyse des scénarios une criticité a été associée selon 3 niveaux :

- C1 : acceptable en l'état,
- C2 : acceptable sous contrôle,
- C3 : intolérable.

Le détail de ces échelles de cotation est présenté sur la figure 16.

Grille de hiérarchisation

				ECHELLE DE GRAVITE				
				G1	G2	G3	G4	G5
				Mineure	Significative	Majeure	Critique	Catastrophique
Nature des conséquences				PATIENT - Inconfort - Nuisances - Insatisfaction PERSONNEL - Inconfort - Nuisances, Premiers soins - Perte de temps INSTITUTION - Réparations - Maintenance - Gène provisoire - Modification légère de l'organisation ATTEINTE A L'IMAGE - Négligeable - Rapport d'enquête	PATIENT - Prolongation d'hospitalisation < 3 j - Atteinte physique sans conséquences - Retard de prise en charge non vitale PERSONNEL - Blessure ou dommage consolidé en < 15 jours - Travail en mode dégradé INSTITUTION - Désorganisation provisoire - Travail en mode dégradé - Désorganisation sans impact sur production ATTEINTE A L'IMAGE - Mauvais classement pour communication grand public - Médiation	PATIENT - Ré hospitalisation - Report - Perte provisoire d'une fonction - Retard intervention en urgence vitale - Prolongation d'hospitalisation > 3 j - Transfert non prévu en réanimation PERSONNEL - Blessure ou dommage avec incapacité > 15 j - Réaffectation ou inaptitude au poste - Stress, tensions - Lomalgies, TMS - Infection entraînant atteinte réversible INSTITUTION - Arrêt d'activité ponctuelle - Forte désorganisation de production - Modifications des installations ATTEINTE A L'IMAGE - Atteinte à la réputation - Traitement amiable avec assurance	PATIENT - Ré intervention - Transfert en réanimation - Incapacité partielle - Perte permanente d'une fonction mineure - Infection entraînant atteinte irréversible PERSONNEL - 40% d'incapacité permanente - Accident - Infection entraînant atteinte irréversible INSTITUTION - Destruction partielle - Activité partielle - Travaux d'urgence - Désorganisation complète - Arrêt de la production ATTEINTE A L'IMAGE - Mise en cause par les médias - Dossier CRCI - Perte de clientèle	PATIENT - Décès - Incapacité totale - Perte permanente d'une fonction majeure - Séquelle graves PERSONNEL - Décès - 80% d'incapacité - Atteinte corporelle irréversible INSTITUTION - Destruction, inutilisation - Suppression de l'activité ATTEINTE A L'IMAGE - Perte de confiance totale des usagers - Condamnation pénale
				C2	C2	C3	C3	C3
				C1	C2	C2	C3	C3
				C1	C2	C2	C3	C3
				C1	C1	C2	C3	C3
				C1	C1	C2	C3	C3

C3	Intolérable
C2	Acceptable sous contrôle
C1	Acceptable en l'état

Figure 16 : Grille de hiérarchisation des risques du CHRU de Tours

D. Résultats

1. Analyse des risques à postériori

a. Non-conformités déclarées entre 2017 et 2019

Les non-conformités déclarées entre 2017 et 2019 ont été recueillies. Au total, sur 209 enregistrées, 16 NC étaient en lien avec des préparations rendues nécessaires à la RIPH d'essais cliniques investigateurs (hors anticancéreux) (annexe 1) :

- 8 concernant l'acte de préparation (50%) dont 4 relatives aux consommables à utiliser pour la préparation,
- 5 impliquant les équipements et/ou la ZAC (31%),
- 2 provenant d'une mauvaise communication entre la PUI et le service de soins (12.5%),
- 1 relative à l'organisation du service (6.5%).

Parmi ces 16 NC, 3 concernaient le site de Clocheville (identifiées « CL ») et 13 le site de Bretonneau (identifiée « BR »). Une majorité de NC est donc survenue sur le site de Bretonneau où les préparations ne sont pas réalisées par un PPH. Il semble donc y avoir une plus-value de la présence d'un PPH dans la survenue de NC en lien avec la préparation de ME.

Sur les 16 NC déclarées, 4 ont été cotées comme ayant un impact « mineur » soit 25%, 6 comme ayant un impact « moyen » et 6 avec un impact « majeur » soit 37,5% chacun (figure 17).

Les NC avec un impact majeur étaient les suivantes : erreur dans le calcul de volume final de la préparation, erreur du choix du diluant, préparation non conforme du fait de la présence de micro-organismes dans la ZAC et consommables périmés retardant la mise à disposition de la préparation.

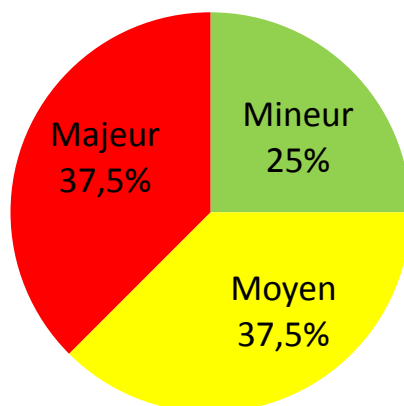


Figure 17 : Bilan de la cotation des non-conformités en lien avec des préparations rendues nécessaires à la RIPH déclarées entre 2017 et 2019 au CHRU de Tours

b. Analyse des causes et mise en œuvre d'actions préventives et correctives

A l'issue de la cotation de ces NC, des actions correctives et préventives ont été mises en place pour les NC ayant un impact majeur sur la prise en charge du patient et pour celles avec un impact moyen ou mineur mais récurrentes.

Trois grands axes d'amélioration se dégagent :

- l'amélioration du suivi des consommables,
- l'amélioration de la gestion et de la formation du personnel,
- l'amélioration du suivi de la maintenance et des contrôles des ZAC.

- Suivi des consommables

La gestion des consommables (gestion des stocks et suivi des péremptions) était un problème à l'origine de 4 NC, dont 1 majeure ayant entraîné un retrait de consentement d'un patient. En effet, en raison de l'absence de flacons vides, fournis par le promoteur et indispensables à la préparation, cette dernière n'a pas pu être réalisée dans les délais prévus et a conduit au retrait du consentement du patient.

Quel que soit le site de production, les consommables fournis par le promoteur sont stockés dans des armoires dédiées aux essais cliniques, à proximité des médicaments ou dispositifs médicaux expérimentaux. Contrairement à la gestion des ME, la gestion informatique des consommables n'est pas réalisée. Un enregistrement en informatique permet notamment de générer des alertes péremptions.

Deux des 16 NC portaient sur des problèmes de consommables non fournis par le promoteur. Ces consommables sont stockés dans le préparatoire de chaque site, dans des armoires dédiées et identifiées. Sur le site de Bretonneau, le suivi des stocks et péremption est réalisé par un Ouvrier Professionnel (OP), indépendant du secteur essais cliniques. Pour pallier le problème de co-gestion du préparatoire par deux secteurs, une fiche de traçabilité du suivi de stock a été instaurée.

Par ailleurs, la mauvaise gestion des consommables est potentiellement liée au manque d'anticipation lors de la réalisation des préparations rendues nécessaires à la RIPH. Ces préparations sont le plus souvent programmées à l'avance par le service investigateur, dans ce cas, le service averti la PUI de la date de prochaine visite du patient afin d'organiser la préparation. En effet, chaque préparation à réaliser dans le cadre d'un essai clinique doit être anticipée, de façon à s'assurer que les moyens matériels et humains soient disponibles. La rédaction de la fiche de préparation, faisant état de tous les produits expérimentaux à utiliser mais aussi des consommables (fournis ou non par le promoteur) doit être réalisée préalablement à toute préparation et validée par une seconde personne en amont de la préparation.

Cette organisation n'était pas en place sur site de Bretonneau. Ainsi, un calendrier partagé entre la PUI et le service investigateur a été mis en place pour anticiper les préparations à réaliser.

- Amélioration de la gestion et de la formation du personnel

Parmi les 16 NC, 4 étaient directement en lien avec un manque de respect des BPP ou du protocole de l'étude dont 3 majeures.

Deux d'entre elles correspondaient à des fiches de préparation erronées. L'erreur n'était pas due au remplissage de la fiche au moment de la préparation, mais à la trame même de la fiche rédigée lors du démarrage de l'étude.

Selon les BPP, « le pharmacien obtient notamment du promoteur les renseignements nécessaires à la réalisation des préparations et leurs contrôles ainsi qu'à la rédaction des procédures et instructions nécessaires » et le promoteur doit veiller à ce que « les préparations soient conformes à la demande d'autorisation de recherche » (13).

En pratique, la plupart des promoteurs ne délivrent pas toujours d'informations précises sur les modalités de préparation et fournissent rarement une fiche de préparation préétablie et validée. Même après sollicitation, ils ne valident pas toujours les fiches de préparation réalisées par les centres investigateurs. Leur conformité repose sur l'entière responsabilité du pharmacien. Il est donc indispensable que chaque fiche de préparation soit contrôlée dès sa création, avant le démarrage de l'étude.

A noter également que ce type de NC n'est pas systématiquement relevé lors des monitorings, la majorité des promoteurs ne contrôlant pas les dossiers de préparation. Par conséquent, une vigilance accrue doit être primordiale au niveau de la PUI.

Deux NC majeures illustrent une négligence ou une méconnaissance des BPP des personnes travaillant sur le secteur essais cliniques.

Dans un des 2 cas, la préparation a été réalisée par un interne en pharmacie et, en l'absence du pharmacien du secteur ce jour-là, contrôlée par un externe en pharmacie. Ce dernier n'était pas formé aux BPP.

Sur le site de Bretonneau, un seul pharmacien est en charge des préparations de ME. En son absence ou lorsqu'il doit remplacer un pharmacien sur un autre secteur, l'interne en pharmacie est seul et aucun PPH ne peut réaliser une préparation si besoin. L'organisation actuelle ne répond pas aux recommandations, et la désignation d'un pharmacien remplaçant est indispensable.

Suite à cette NC, il est apparu qu'un autre élément indispensable à mettre œuvre avant toute préparation de ME était la formation aux BPP et la validation d'une préparation test.

Il existe peu de formations facilement accessibles et à destination du personnel hospitalier relatives aux BPP. On retrouve :

- Un Diplôme Universitaire d'Etude Complémentaire (DUEC) « préparations médicamenteuses en milieu aseptique » proposé par l'Université de Lille (83),
- Plusieurs formations privées et payantes, organisées sur 2 jours, comme celles proposées par le Centre National de la Formation à Paris (84) ou le Centre Privé d'Enseignement par Correspondance Sous Contrôle Pédagogique de l'État (85),
- Le « quiz N°25 : Réglementation et Bonnes Pratiques de Préparation » disponible gratuitement sur inscription sur le site du Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée (GERPAC),
- Dans l'interregion Ouest, les internes ont accès à l'Unité d'Enseignement « Préparations pharmaceutiques : fabrication et contrôle » proposée chaque année par la faculté de pharmacie d'Angers qui aborde les BPP mais tous les internes ne suivent pas cet enseignement.

A la suite de ces constats, un support de formation théorique des BPP, sous forme de e-learning, est en cours d'élaboration et sera mis à disposition de toutes les nouvelles personnes travaillant sur le secteur essais cliniques.

Cette formation permettrait d'assurer que chaque personne possède les connaissances de base pour réaliser des préparations dans des conditions optimales, quelles que soient les connaissances préalables et permettrait un gain de temps au personnel qui assure la formation des nouveaux arrivants, le turn over étant très important pour les internes, les externes en pharmacie et les PPH.

- Amélioration du suivi de la maintenance et des contrôles des ZAC

Plusieurs préparations ont été réalisées alors que les contrôles microbiologiques du PSM n'étaient pas conformes (cotées majeures dans l'analyse).

Dans un des deux cas, les résultats de prélèvements microbiologiques ont été transmis par erreur à un autre site de production.

Le principal problème identifié est la multiplicité des sites de production et des interlocuteurs.

De plus, les personnes responsables de l'activité des préparations de ME sur chaque site ne sont pas forcément les principaux utilisateurs, ce qui complique le circuit et la communication.

Les points d'amélioration consistent donc en une simplification avec une centralisation des préparations pour essais cliniques et des personnes responsables des locaux et équipements, qui sont les mêmes que celles qui réalisent les préparations.

2. Analyse des risques à priori

Après la réalisation d'une cartographie des processus (figures 18 et 19), une matrice d'analyse a été élaborée.

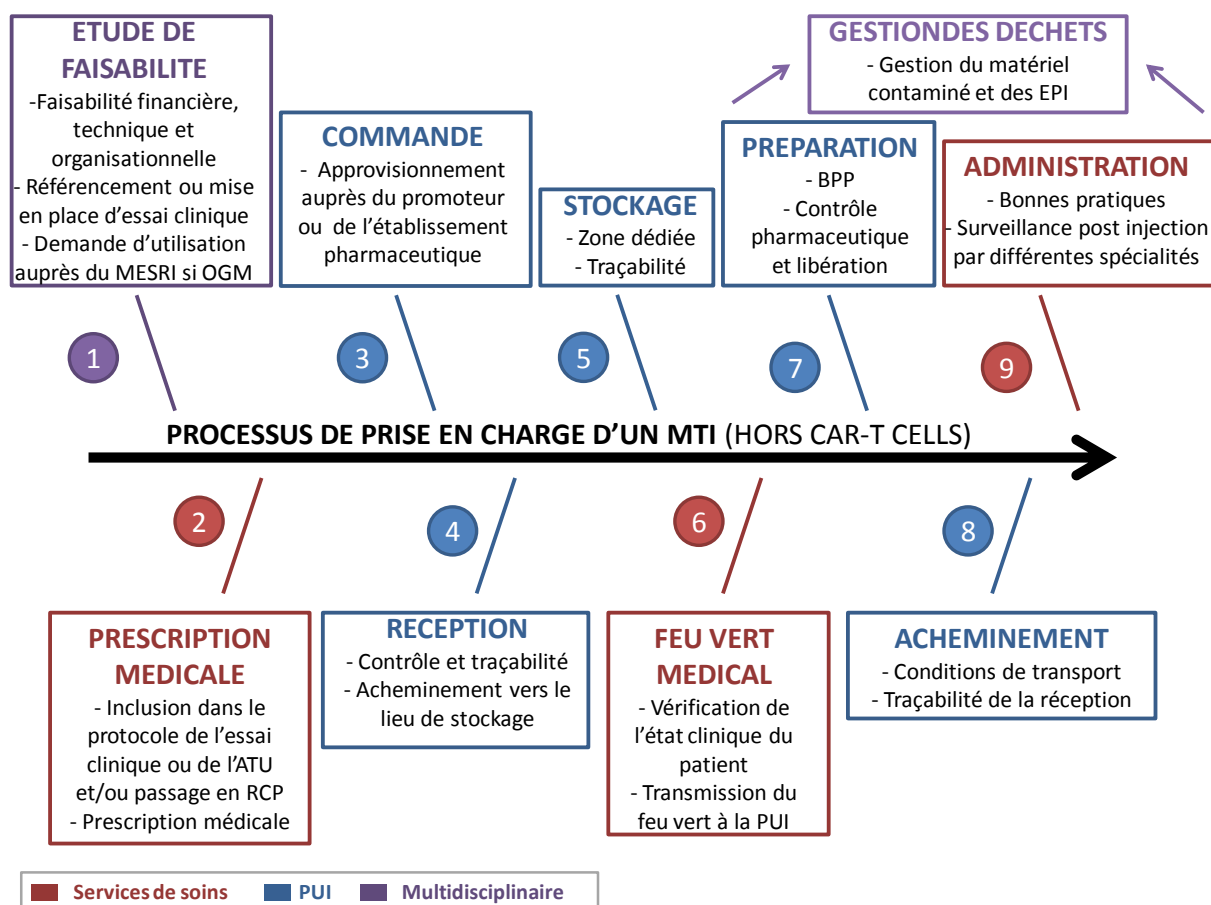


Figure 18 : Processus général de prise en charge d'un MTI (hors CAR-T cells) au CHRU de Tours
 ATU = Autorisation Temporaire d'Utilisation ; BPP = Bonnes Pratiques de Préparation ; EPI = Equipement de Protection Individuel ; MESRI = Ministère de l'Enseignement Supérieur de la Recherche de l'Innovation ; OGM = Organisme Génétiquement Modifié ; PUI = Pharmacie à Usage Intérieur ; RCP = Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

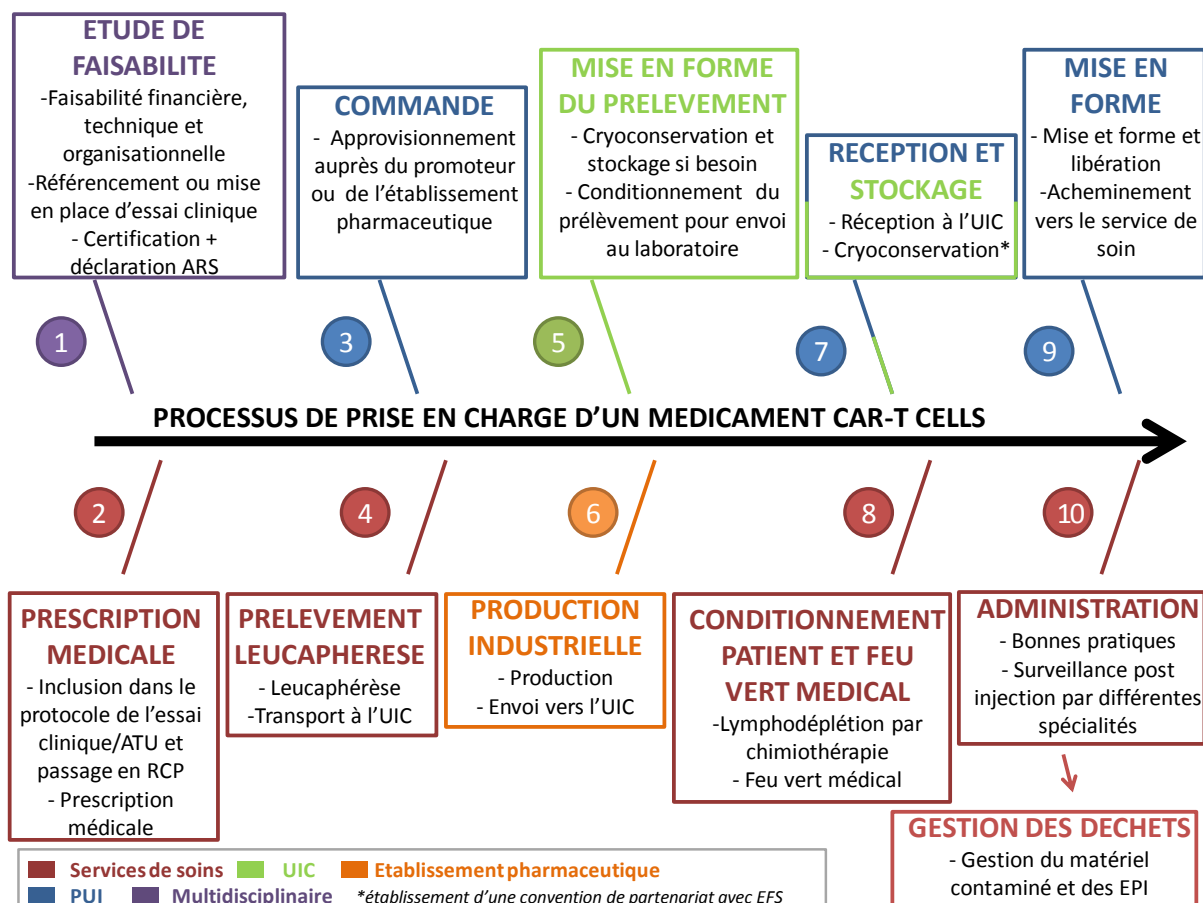


Figure 19 : Processus général de prise en charge d'un MTI CAR-T cells au CHRU de Tours

ARS= Agence Régionale de Santé ; ATU = Autorisation Temporaire d'Utilisation ; EPI = Equipement de Protection Individuel ; PUI = Pharmacie à Usage Intérieur ; RCP = Réunion de Concertation Pluridisciplinaire ; UIC = Unité d'Ingénierie Cellulaire

La leucaphérèse consiste à prélever, par aphérèse, des leucocytes du patient, dont les lymphocytes T.

a. Processus de réalisation

A l'issue de la description et de l'analyse des processus, 31 modes de défaillance potentielle ont été identifiés sur les 5 étapes analysées (réception, stockage, préparation, acheminement et gestion des déchets).

Toutes les défaillances et leur criticité sont listées dans l'annexe 2.

La figure 20 présente la répartition des modes de défaillance par processus.

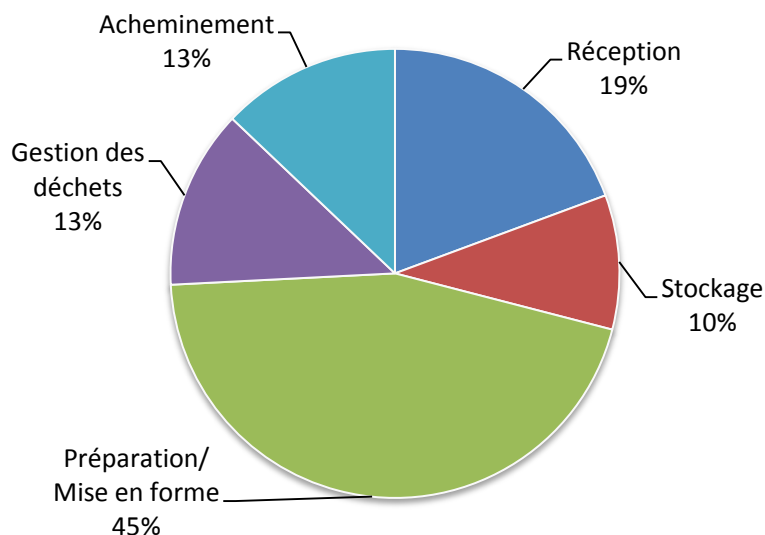


Figure 20 : Répartition des défaillances potentielles par processus

C'est l'étape de préparation, qui possède le plus grand nombre de modes de défaillance identifié avec 14 sur 31 retrouvés, soit 45% des modes de défaillances.

Après cotation des gravités et des fréquences de chaque mode défaillance, les niveaux de criticité observés étaient répartis de la façon suivante : 2 criticités « C1 » (acceptable en l'état), 16 criticités « C2 » (acceptable sous contrôle) et 13 criticités « C3 » (intolérable).

Pour les modes de défaillance avec plusieurs niveaux de criticité, la criticité la plus élevée a été retenue.

Certains modes de défaillance possèdent une criticité variable compte tenu du fait que leur gravité peut être croissante selon différents paramètres. Par exemple, les conséquences d'une brûlure liée à la manipulation de carboglace dépendent du temps d'exposition, de la sévérité et de la localisation de la brûlure.

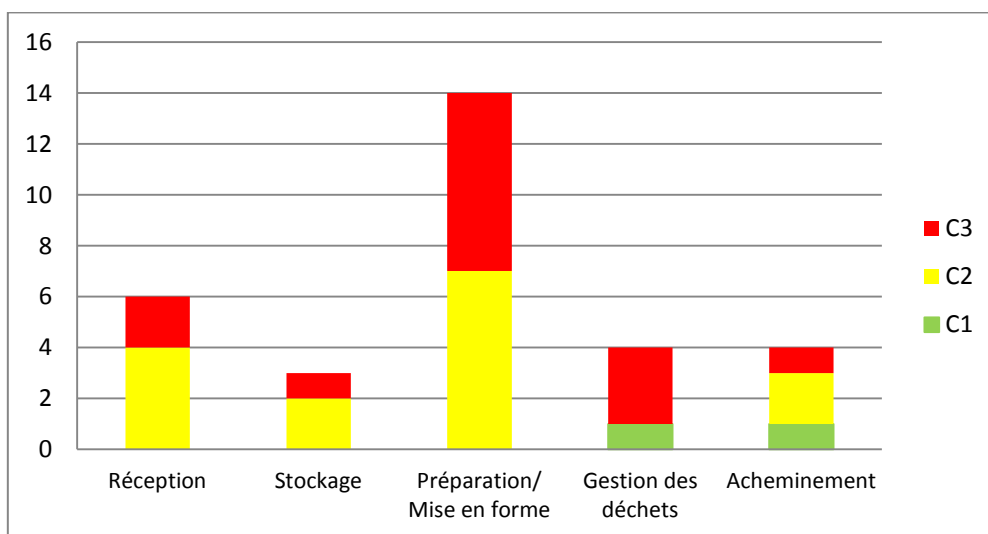


Figure 21 : Répartition des risques par niveau de criticité selon les étapes du processus

La figure 21 représente la répartition des risques et leur niveau de criticité selon les étapes du processus. Sur les 13 modes de défaillance classés en criticité C3, c'est une nouvelle fois l'étape de préparation qui apparaît la plus à risque, avec 7 modes de défaillance cotés intolérables. L'étape de gestion des déchets est une des étapes qui comporte le moins de mode de défaillance mais la proportion de criticité C3 par rapport au nombre total de criticité est plus importante que pour les autres étapes avec 3 modes de défaillance sur les 4 classés C3 (soit 75%).

La répartition des étapes concernées par des défaillances intolérables est présentée sur la figure 22.

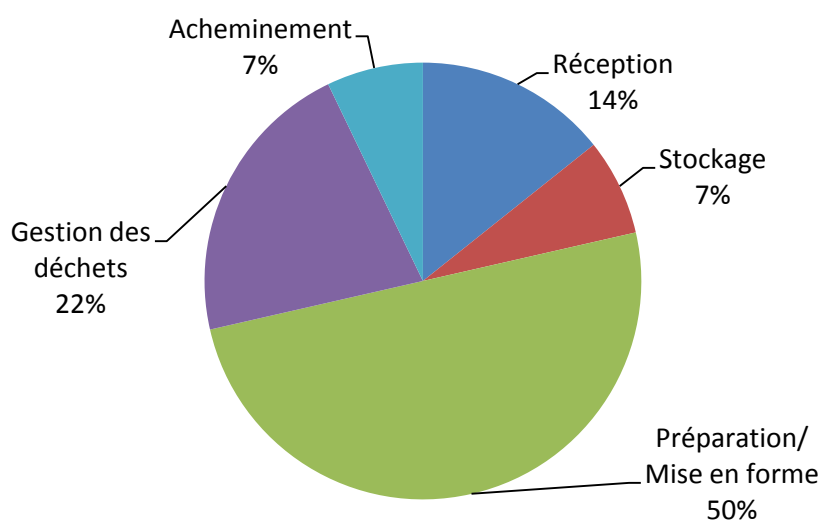


Figure 22 : Répartition des modes de défaillance intolérables selon les étapes du processus

Le détail des modes de défaillance intolérables observés est décrit dans le tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10 : Modes de défaillance classés en criticité C3

Etape (Processus)	Risque	Mode de défaillance
Réception (P1)	R4	Absence ou insuffisance d'EPI à la réception pour les médicaments envoyés en carboglace ou dans des voyageurs contenant de l'azote gazeux
	R6	Casse du produit à la réception ou lors de l'acheminement vers le lieu de stockage
Stockage (P2)	R2	Zone de stockage non dédiée/non adaptée
Préparation (P3)	R1	Erreur de prescription non détectée à l'analyse pharmaceutique (<i>ex : poids du patient erroné</i>)
	R2	Non-conformité sur la fiche de préparation, non détectée lors de son contrôle pharmaceutique avant préparation (<i>ex : erreur dans le calcul des volumes à prélever</i>)
	R6	Personnel non disponible ou non habilité le jour de la préparation
	R9	Confinement non respecté pour les médicaments de thérapie génique
	R10	Préparation non conforme et non-conformité non détectée au moment de la libération (<i>ex : volume prélevé, dilution, étiquetage, ...</i>)
	R11	Contamination croisée MTI/médicament de nature différente
	R13	Absence ou insuffisance d'EPI pour les médicaments cryoconservés en azote gazeux
Gestion des déchets (dans le cas d'un médicament de thérapie génique) (P4)	R2	Absence d'élimination par la filière DASRI ou élimination DASRI sans précautions (mélange avec d'autres produits, contenant non sécurisé, manque de signalétique)
	R3	Mauvaise procédure d'inactivation chimique (<i>exemple : temps de contact insuffisant, dilution eau de javel insuffisante</i>)
	R4	Mauvaise traçabilité du circuit d'inactivation et d'élimination
Acheminement vers les services de soin (P5)	R1	Fuite de la poche ou seringue brisée

b. Propositions et mise en œuvre d'actions préventives

Un plan d'action a ensuite été proposé pour tous les modes de défaillance cotés C3 pour chacune des étapes concernées.

- Etape de réception (P1)

L'étape de réception est une étape critique de part :

- les conditions de conservation du MTI durant le transport, le plus souvent en carboglace ou dans des voyageurs contenant de l'azote gazeux,
- la nature des produits qui présentent un risque à la fois pour le personnel et l'environnement.

Pour prévenir des risques de brûlures liés à la manipulation de carboglace, différentes mesures ont été appliquées : réception des produits dans un lieu ventilé et création d'une affiche détaillant les EPI à porter lors de la réception d'un produit envoyé en carboglace (figure 23). Les consignes de sécurité et cette affiche seront intégrées dans un mode opératoire sur la gestion des MTI.



Figure 23 : Affiche sur les consignes de prévention lors de la manipulation de carboglace

Pour prévenir des risques pour le personnel et l'environnement en cas d'exposition accidentelle (à la réception, lors de la préparation ou de l'administration), un mode opératoire a été élaboré, décrivant la conduite à tenir en cas d'exposition d'accidentelle avec un médicament de thérapie génique.

Ce document a été rédigé à l'aide du guide pratique sur l'application du règlement relatif au transport des matières infectieuses 2015-2016 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et du guide de gestion d'une étude clinique de thérapie génique de la promotion à l'investigation du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation (GIRCI). Les consignes à appliquer et le matériel à utiliser ont été établis en concertation et selon les recommandations de l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène (EOH) de notre établissement.

Ainsi, plusieurs trousse d'urgence ont été constituées et sont présentes :

- au niveau des préparatoires de la PUI,
- au niveau des zones de réception,
- au niveau des unités de soins ayant un MTI génique à administrer.

Ces trousse comprennent tout le matériel nécessaire pour agir en cas d'incident avec un médicament de thérapie génique et une affiche synthétique format A4 (en annexe 3) récapitulant les consignes en cas de déversement accidentel, de projection oculaire ou cutanée, de coupure/piqûre avec du matériel souillé ou de contact avec les gants ou les vêtements.

Les trousse présentes dans les unités de soins (figure 24) sont à retourner à la PUI après chaque administration de MTI. Elles sont à renouveler par la PUI dès leur utilisation et un inventaire régulier devra être effectué (composition et date de péremption des consommables).

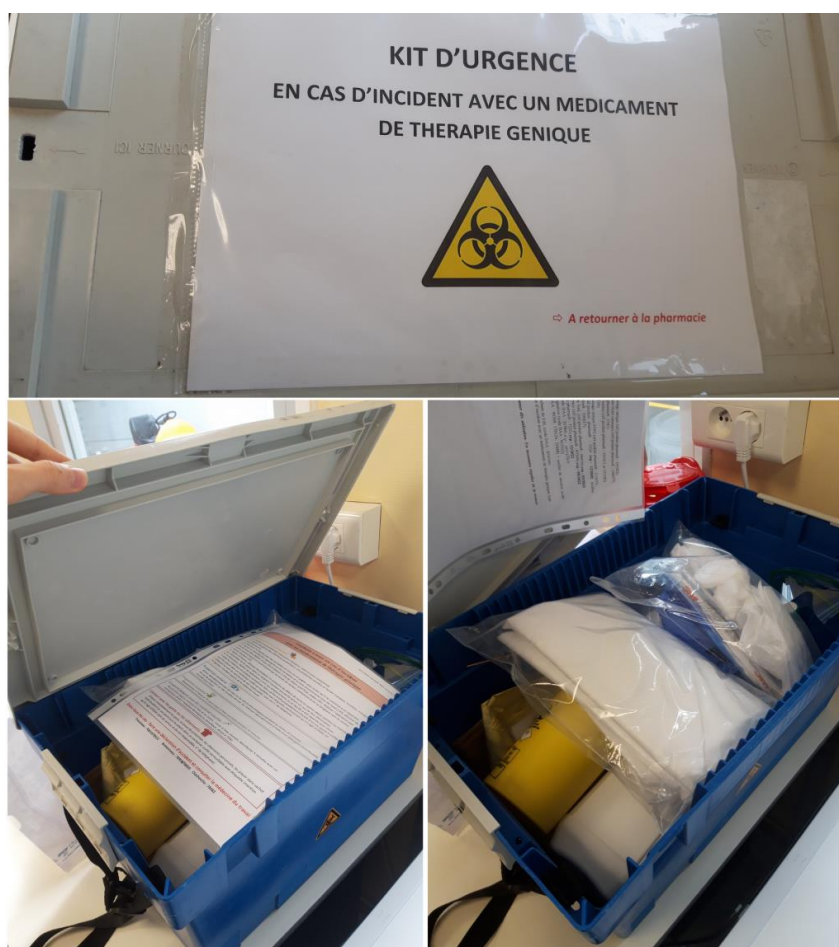


Figure 24 : Illustration d'une trousse d'urgence à utiliser en cas d'exposition accidentelle avec un médicament de thérapie génique

- Etape de stockage (P2)

Les exigences lors du stockage sont à prendre en compte pour chaque MTI, dès l'étude de faisabilité.

Pour sécuriser le stockage à température ambiante, au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) et au congélateur à -20°C, le choix retenu était d'utiliser les locaux et équipements des essais cliniques de la pharmacie Trousseau en y créant une zone dédiée et identifiée.

Ce choix a été fait pour plusieurs raisons :

- il s'agit d'une zone délimitée et dédiée de la PUI, où seul le personnel du secteur essais cliniques intervient,
- la qualification des équipements et le suivi des conditions de température sont maîtrisés car exigés par les promoteurs des études cliniques,
- le personnel intervenant sur le circuit des MTI est le même que celui des essais cliniques.

Pour sécuriser le stockage à -150°C en azote gazeux, le choix s'est porté sur l'utilisation d'une ou plusieurs cuves dédiées localisées dans les locaux de l'EFS. Les raisons ayant justifié ce choix sont les suivantes :

- aucune salle de cryogénie n'est présente dans les locaux de la PUI,
- le personnel de la PUI n'est pas suffisamment formé pour gérer seul ce mode de conservation qui nécessite une réelle acquisition de compétence incompatible avec le délai souhaité de démarrage de l'activité,
- l'expérience et de l'EFS permet de sécuriser davantage ce mode de stockage.

- Etape de préparation (P3)

- Prescription médicale et analyse pharmaceutique

Quel que soit le type de médicament, l'acte de dispensation d'un médicament doit être associé à une analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe (86).

Dans le cadre d'une étude clinique ou d'un médicament commercialisé comportant un MTI, aucun acte de dispensation n'est réalisé sans prescription médicale.

Les points de vigilance recommandés par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) lors de l'analyse pharmaceutique d'une prescription médicale sont les suivants (87) :

- vérification du choix du médicament : par rapport aux recommandations de pratiques cliniques, au profil du patient, aux comorbidités et au rationnel pharmaco-économique.

Dans le cas d'un MTI, l'indication du médicament, la prise en compte du profil du patient et de ses comorbidités sont encadrées par le protocole de l'essai clinique ou de l'ATU et/ou par des recommandations de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) ;

- vérification des posologies : en fonction du poids, taille et âge du patient, selon les résultats biologiques et les indications.

Pour analyser la prescription, le pharmacien peut s'appuyer sur : le protocole de l'étude, la brochure investigateur, le manuel pharmacie, le protocole d'utilisation temporaire dans le cadre d'une ATU ou le Résumé des Caractéristiques Produits ;

- vérification des interactions pharmacologiques et physicochimiques.

Le recours aux MTI étant très récent et les études de phase IV en vie réelle peu nombreuses, les données sont limitées sur ce dernier point.

Une ordonnance doit être rédigée en tenant compte des spécificités de chaque MTI. Pour ceux en essais cliniques, les mentions exigées par le promoteur doivent apparaître.

Le support de prescription doit être adapté à la complexité du circuit du médicament et à la multiplicité des services impliqués (comme c'est le cas pour les CAR-T cells). Une traçabilité de chaque étape doit être prévue (obtention du feu vert médical, dispensation, acheminement et remise à l'infirmier/médecin, l'administration). Chaque support est rédigé par un pharmacien et validé par un médecin ou par le promoteur lorsqu'il s'agit d'un essai clinique.

- Elaboration de la fiche de préparation

De la même façon, une fiche de préparation est établie pour chaque MTI à partir d'un modèle commun à toutes les préparations de médicaments. Elle doit être rédigée et contrôlée par deux pharmaciens différents.

Elle comporte notamment un rappel du poids du patient et de la posologie, les volumes à prélever et les calculs nécessaires à la préparation sont détaillés. Lorsqu'un arrondi de dose est nécessaire, le recours à un abaque « poids/volume à prélever » (fourni par l'établissement pharmaceutique ou le promoteur) peut être envisagé. Un extrait de fiche de préparation est illustré sur la figure 25.

En amont de la préparation, cette fiche de préparation doit être complétée et vérifiée par deux personnes différentes (binôme de deux pharmaciens ou binôme PPH/pharmacien) et une traçabilité de cette vérification est établie (encadré en vert sur l'exemple de la figure 25).

	Fiche de préparation d'un médicament hors cancérologie	Pôle Santé Publique et Produits de Santé
---	---	---

N°ordonnancier : Préparatoire ☐ stérile ☐ non stérile ☒ MTI

Nom du médicament : ZOLGENSMA® : (onasemnogene abeparvovec), 2 x 10 ¹³ génomes de vecteurs/mL	
Laboratoire : AveXis Netherlands B.V	
Prescripteur :	Nom du patient :
Service : Neuropédiatrie	IPP :
Date et heure de début de décongélation : → Décongélation > 8h ☐ OK	
Date et heure de sortie du réfrigérateur (= début de préparation) :	

Poids de l'enfant = _____ kg
Dose à préparer = 1,1 x 10¹⁴ copies de génome du vecteur/kg
Volume total à prélever (se rapporter à l'abaque fourni par le laboratoire) = _____ mL

ZOLGENSMA® _____ vg, _____ mL					
Matériel	Quantité	N° de lot	Date de péremption	Sortie PHARMA	
Zolgensma®, sol pour injection IV, flacon 5,5 mL				☐	☐ NA
Zolgensma®, sol pour injection IV, flacon 8,3 mL				☐	☐ NA
Seringue de 50 mL				☐	☐ NA
Prise d'air				☐	☐ NA
Aiguille de 21G				☐	☐ NA
Compresse stériles				☐	☐ NA
Bouchon				☐	☐ NA
Champ stérile				☐	☐ NA

Mode opératoire :

- 1- Nettoyer le PSM, préalablement allumé 15 minutes avant, à l'aide de FB Spray,
- 2- Sortir du réfrigérateur le nombre de flacons de Zolgensma® nécessaire,
- 3- Retirer le capuchon amovible du dispositif d'obturation des flacons, essuyer les flacons à l'aide d'une compresse imbibée de FB Spray, peler les consommables nécessaires,
- 4- Faire tourner doucement chaque flacon, ne pas les agiter, ne pas les utiliser si particules ou coloration anormale,
- 5- Connecter une aiguille à la seringue et insérer une prise d'air dans chaque flacon,
- 6- Insérer l'aiguille connectée à la seringue dans un premier flacon, renverser le flacon puis aspirer le volume nécessaire dans la seringue.
- 7- Répéter l'étape 6 pour autant de fois que nécessaire selon le nombre de flacon,
- 8- Ajuster le volume final et éliminer l'air de la seringue,
- 9- Reboucher la seringue à l'aide d'un bouchon, l'étiqueter et l'essuyer avec une solution désinfectante. La transférer dans un sachet stérile, l'étiqueter et sceller le sac,
- 10- Nettoyer le PSM à l'aide de FB Spray (temps de contact = 15 minutes)
- 11- Décontaminer les surfaces et les sols de la ZAC avec un protocole : détersion, rinçage, javellisation.

Stabilité et conditions de conservation de la préparation : 8 h à température ambiante et à l'abri de la lumière

	Rédaction	Vérification	Fabrication	Libération
Date, nom et signature				

Figure 25 : Extrait de la fiche de préparation du Zolgensma®

Un contrôle visuel en cours de préparation des produits utilisés et des volumes prélevés, par une personne différente de celle qui exécute la préparation, est indispensable et doit faire l'objet d'une traçabilité. Pour s'assurer de la conformité des volumes prélevés, des photos de ces volumes peuvent être prise et ajouté dans le dossier de lot de la préparation.

La libération pharmaceutique d'une préparation est une étape primordiale du processus de préparation. Elle repose sur l'examen des données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation.

○ Gestion du personnel

Un autre point critique mis en avant par l'analyse de risques est la nécessité de disposer de personnel formé et habilité, ainsi que de disposer d'effectifs suffisants.

Un effectif minimum et des compétences adaptées sont donc à définir pour assurer les différentes missions en lien avec les MTI de façon conforme et sécurisée.

Compte tenu du niveau d'activité actuel et des développements attendus, les pré-requis suivants ont été définis pour assurer cette activité : un pharmacien référent MTI, pour assurer la coordination entre tous les acteurs et assurer l'encadrement de l'équipe pharmaceutique, une équipe composée d'un PPH et d'un second pharmacien (assistant ou PH). L'ensemble des intervenants devant, bien entendu, être habilités aux BPC, BPP et à la gestion des MTI. Une préparation « test » devra être effectuée en amont de la préparation avec l'ensemble du personnel impliqué dans la préparation du MTI.

- Gestion des locaux

L'absence de locaux dédiés aux MTI est un autre élément majeur à améliorer. Devant cette absence, notre établissement ne peut, pour le moment, pas prendre en charge des MTI qui nécessitent un confinement C2.

Afin de prévenir la contamination croisée entre MTI et médicament d'une nature différente, un vide de production doit avoir lieu. Il a été défini que pour chaque préparation de MTI, le préparatoire de la pharmacie Trousseau serait temporairement dédié avec l'impossibilité de réaliser une autre préparation entre les deux procédures de décontamination encadrant la préparation du MTI. Son accès sera limité pendant une période de temps définie à l'avance et la signalétique « risque biologique » sera apposée sur la porte d'entrée de la ZAC.

- Etape de gestion des déchets (P4)

Afin de respecter les règles de manipulation et d'élimination des déchets issus de médicaments de thérapie génique, un document support décrivant le circuit défini a été rédigé. Il a été établi à partir de la procédure interne de gestion des déchets de la pharmacie et tient compte des recommandations du HCB.

Un certificat d'inactivation et de mise en destruction de médicaments de thérapie génique a été créé. Il permet d'identifier la nature de l'inactivation réalisée et les types de déchets traités.

Il a également été nécessaire d'acquérir des équipements pour l'élimination des déchets comme des containers étanches et verrouillables. Des étiquettes autocollantes sont apposées sur ces containers, mentionnant qu'il s'agit d'un OGM, le nom du service et de son responsable, avec son numéro de téléphone (figure 26).

L'équipe de la salubrité devra être prévenue dès l'émission des déchets afin d'établir un bordereau de suivi jusqu'à destruction finale.

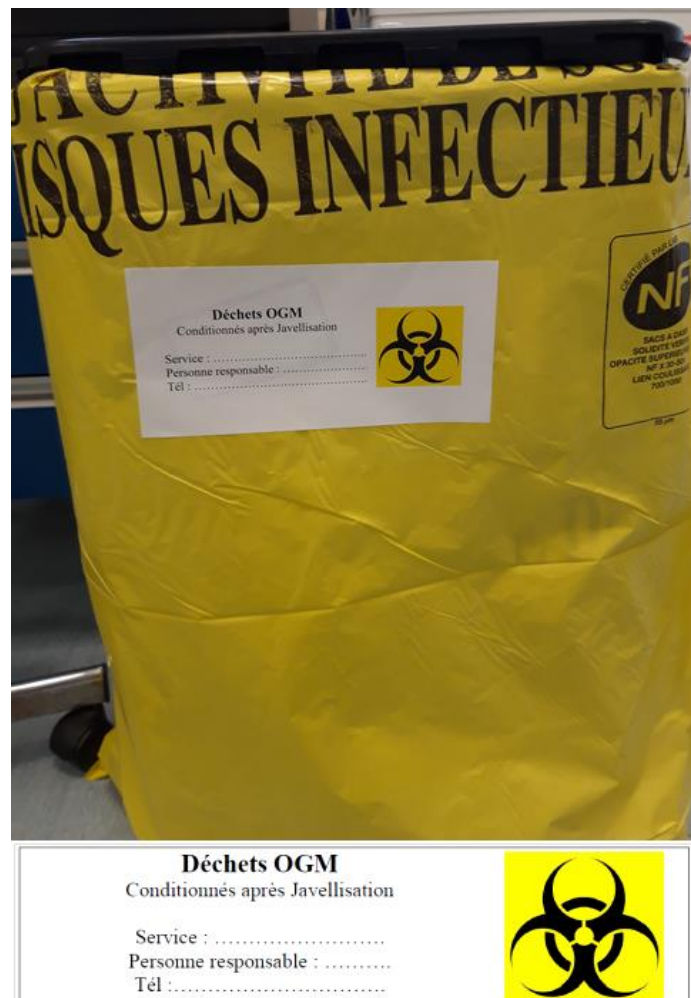


Figure 26 : Illustration d'un container contenant des OGM et de son étiquette de traçabilité

- Etape d'acheminement vers le service de soin (P5)

L'acheminement du MTI est réalisé par un pharmacien ou un PPH du secteur essais cliniques MTI. Il s'effectue dans une caisse de transport dédiée qui doit permettre de respecter les conditions de conservation établies par le laboratoire pharmaceutique ou le promoteur. Afin de minimiser les chocs pendant le transport, du papier bulle pourra être utilisé (figure 27).

Pour les médicaments de thérapie génique, la caisse de transport doit comporter la signalétique « biohazard » et le conditionnement et l'emballage devront être adaptés à la nature du MTI (simple ou double emballage selon la classe d'OGM).

Une trousse d'urgence, à utiliser en cas d'exposition accidentelle avec un médicament de thérapie génique, doit suivre la préparation lors de l'acheminement et la personne qui la transporte doit être formée à son utilisation.

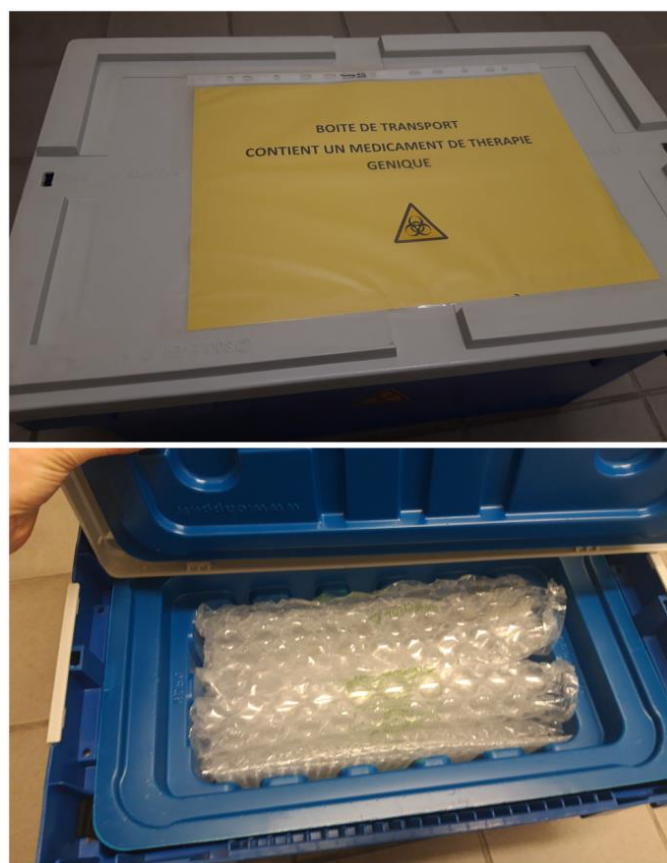


Figure 27 : Exemple d'une caisse dédiée au transport des médicaments de thérapie génique

La liste des documents qualité établis (en noir) et restant à établir (en gris) à la suite de cette analyse de risques est résumée dans le tableau 11.

Tableau 11 : Résumé des documents qualités spécifiques MTI

MODES OPERATOIRES	DOCUMENTS d'ENREGISTREMENT	AUTRES
- Gestion des Médicaments de Thérapie Innovante	- Mise en place d'un essai clinique OGM	- Affiche réception en carboglace
- Procédure de gestion des déchets MTI	- Certificat d'inactivation et mise en destruction des médicaments de thérapie génique	
- Procédure relative au circuit des MTI – CAR-T cells	- Formulaire de prescription, suivi et traçabilité des MTI CAR-T cells - Réception des CAR-T cells - Habilitation à la gestion des CAR-T cells	
- Conduite à tenir en cas d'incident avec un médicament de thérapie génique		- Affiche sur la conduite à tenir en cas d'incident - Constitution de trousse d'urgence

- Programme de formation et d'habilitation du personnel

La réalisation de préparations de MTI étant une activité très récente, il existe à ce jour peu de supports de formation spécifique à cette activité.

Un état des lieux des items à aborder lors de la formation du personnel à l'activité de préparation de MTI a été réalisé. Pour chaque item, les supports de formations déjà existants (internes ou externes à l'établissement) ont été recherchés. Ceux pour lesquels aucun outil n'existe ont été identifiés et devront être créés (comme le e-learning sur les BPP).

L'objectif final est de créer un kit de formation « clé en main » pour le personnel de ce secteur.

En parallèle, les supports d'évaluation à utiliser pour chaque item devront être déterminés et intégrés au document d'habilitation du personnel sur ce secteur.

Les éléments déjà identifiés à la suite de cette réflexion sont résumés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Check list des outils de formation et supports d'évaluation identifiés pour les préparations de MTI au CHRU de Tours

Catégorie	Item	Outils	Support d'évaluation
Généralités MTI	Principes généraux et réglementation	<i>Support à créer</i>	- QCM
	Processus général de prise en charge	- Mode opératoire : Procédure relative au circuit des MTI	- QCM
Locaux et équipement	Fonctionnement d'une ZAC (description, règles de circulation, contrôles) et d'un PSM	<i>Support à créer</i>	- QCM
	Nettoyage de la ZAC et du PSM	- Mode opératoire : Règles de base et techniques des zones de production	- QCM - Mise en situation pratique
Règles d'hygiène et sécurité	Lavage des mains	- Formation par l'EOH - Démonstration	- Mise en situation pratique lors d'une préparation à blanc
	Habillage (EPI)	- Affiche carboglace - Formation BPP à créer - Démonstration	- Mise en situation pratique lors d'une préparation à blanc - QCM
	Gestion des déchets	- Mode opératoire : Procédure de gestion des déchets MTI - Démonstration	- Mise en situation pratique lors d'une préparation à blanc - QCM
	Accident d'exposition (bris de flacon, piqûre accidentelle, ...) + localisation des trousses de décontamination	- Mode opératoire : Conduite à tenir en cas d'incident avec un médicament de thérapie génique - Affiche interne - Démonstration de l'utilisation d'une trousse	- Mise en situation pratique : simulation d'un incident
	Manipulation de la carboglace	- Formation EFS - Affiche interne	/
	Risque au contact de l'azote gazeux	- Formation EFS	/
Préparation	Disposition du plan de travail Connaissance du matériel de préparation (aiguille, prise d'air, systèmes clos, système de transfert, ...) et des dispositifs d'administration	- Mise en situation sur paillasse et/ou mise en situation réelle	- Mise en situation pratique lors d'une préparation à blanc
	Règles de bonnes pratiques	- Formation BPP à créer	

QCM = Questionnaire à Choix Multiple

E. Discussion :

L'arrivée des MTI au sein des établissements de santé impose une modification et une adaptation des pratiques hospitalières, notamment pharmaceutiques. Ainsi, cela abouti à la révision de l'organisation de l'ensemble des préparations rendues nécessaire à la recherche impliquant humaine réalisées au CHRU de Tours.

Le projet de prendre en charge des patients par MTI au CHU de Tours est envisagé depuis plusieurs années mais s'est accéléré depuis plusieurs mois, un premier patient ayant même été pris en charge « en urgence » au mois de mai 2020, en pleine crise sanitaire liée à l'épidémie de COVID-19.

1. Analyse des résultats et limites de la méthode

Très peu d'analyses de risques sont réalisées sur l'activité de préparations. En dehors des médicaments anticancéreux, cette activité est minoritaire par rapport aux autres missions du pharmacien dans la gestion des traitements expérimentaux, rendant cette tâche plus à risque car moins pratiquée.

La réalisation d'une analyse de risques à posteriori sur cette activité nous a semblé indispensable avant de débiter une nouvelle activité de préparation qui comporte davantage de contraintes.

Les risques semblent majorés dans notre cas compte tenu du fait que :

- La préparation de médicaments expérimentaux est réalisée sur 3 sites et 4 zones de productions différentes, avec un nombre très important d'acteurs, aux profils et compétences très différentes,
- La préparation de médicaments expérimentaux est réalisée sur les sites de Bretonneau (hors UBCO) et de Trousseau par du personnel ne travaillant pas en parallèle sur un autre secteur de pharmacotechnie,
- Les personnes responsables de l'activité de production sur les sites de Bretonneau (hors UBCO) et de Trousseau ne sont pas utilisateurs de cette zone de production.

La méthode utilisée pour réaliser cette analyse reposait sur une cotation en 3 niveaux de gravité. Ces niveaux étant seulement définis selon l'impact potentiel sur le patient et selon qu'il s'agissait d'une déviation par rapport au protocole, la cotation peut intégrer une part de subjectivité des évaluateurs, notamment pour les critères « mineurs » et « moyens » dont les limites sont parfois floues. Cette subjectivité peut, par exemple, dépendre de l'expérience passée de chacun ou du type d'essais cliniques.

Cependant, ce travail pluridisciplinaire, basé sur la participation active des personnes intervenant directement sur le secteur essai clinique, a été très enrichissant.

Il a donné lieu à des débats et a permis un partage de connaissance et une confrontation des points de vue de chacun, ainsi qu'une prise de conscience collective de la réalité du fonctionnement de l'activité.

A l'issue de la cotation des non-conformités déclarées sur les 3 dernières années, lors de la réalisation de préparations de médicaments expérimentaux, les résultats obtenus sont alarmant : 25% d'évènements classés en « mineurs », 37,5% d'évènements classés en « moyens » et 37,5% d'évènements classés en « majeurs ». Les trois quarts des évènements ont eu ou auraient donc pu avoir un impact sur le patient.

Cependant, un des biais majeurs de ce système de recueil de non-conformités est la sous-déclaration par le personnel impliqué, notamment pour les évènements considérés comme « mineurs ».

Cette analyse a ainsi permis de corriger des failles majeures dans notre organisation et de mettre en lumière les faiblesses, notamment en termes de formation du personnel.

Les résultats observés lors de l'analyse de risques ont permis d'identifier le besoin d'une formation préalable aux BPP et sont en accord avec les résultats d'une enquête que nous avons menée dans la région Grand-Ouest.

En effet, cette étude a montré qu'une majorité de personnes ne reçoivent pas de formation spécifique sur les BPP à leur arrivée sur un secteur essai clinique ou que la formation reçue ne semble pas suffisante. Certains appréhendaient la réalisation de préparations de ME par manque de formation aux BPP et ont rencontré des difficultés à leur réalisation (principalement des personnes ne travaillant pas sur un secteur de production).

Les internes en pharmacie mettaient principalement en avant le manque d'assurance par défaut de formation, le manque de connaissances pratiques et le manque d'encadrement alors que les pharmaciens avaient plutôt exprimés un manque de temps et de personnel qualifié pour effectuer les préparations dans des conditions optimales.

Pour la mise en place de la nouvelle activité de MTI, la méthode d'analyse des risques a priori nous semblait être la plus appropriée. Elle prend en compte un large éventail de dangers et permet de traiter les dangers propres à la thérapie génique. Elle donne une vue d'ensemble du circuit, ce qui facilite l'identification des risques majeurs et la priorisation des actions à mener.

La matrice de criticité choisie (cf figure 16) comportait volontairement une majorité de criticité « C3 » afin de ne pas minimiser les risques et de proposer un circuit d'emblée sécurisé.

Cependant, notre grille de hiérarchisation des risques ne prend pas en compte la détectabilité des défaillances potentielles comme c'est le cas pour les analyses des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité.

Si l'évaluation de la gravité a été plus aisée au vu des nombreux critères définis sur notre grille de hiérarchisation, l'établissement des fréquences d'apparitions potentielles des défaillances a été compliquée et comporte des biais.

En effet, pour estimer cette fréquence, nous avons utilisé comme point de départ l'estimation du nombre de patient potentiel traité par MTI chaque année. Cette activité n'en étant qu'à ces prémices, ce nombre est difficile à estimer et va croître de manière importante dans les années à venir.

Prenons l'exemple du Zolgensma[®], projet initié en 2019, qui a déjà fait l'objet de 2 préparations par la PUI en mai et août 2020.

De même, n'ayant que très peu de recul sur cette activité, l'estimation des fréquences d'apparition pour les étapes spécifiques de MTI telle que la destruction de médicaments de thérapie génique, a été difficile.

Au final, l'analyse de risques liée au circuit des préparations de MTI a identifié 31 modes de défaillance dont 14 ont suscité des actions concrètes.

De manière générale, les modes de défaillance les plus cotés sont liés aux risques d'utilisation d'OGM. Les risques pour le personnel et pour l'environnement sont aujourd'hui difficiles à estimer par manque de recul, les conséquences d'une telle exposition pouvant se manifester plusieurs années plus tard.

De nombreux modes de défaillance peuvent également avoir pour conséquence principale de retarder la prise en charge du patient, dont l'impact peut être très différent d'une situation et d'une thérapie à l'autre.

Par l'exemple, les conséquences d'un retard à la prise en charge d'un patient lié à un problème de préparation d'un médicament CAR-T cells sont beaucoup plus importantes que pour un médicament de thérapie génique dans l'hémophilie, compte tenu que le patient, déjà fragilisé, subit préalablement une étape de lymphodéplession.

Cette analyse de risques à priori nous a conduit à formaliser de nombreuses procédures à l'intention de toutes les personnes intervenants sur le circuit des MTI, indispensables au démarrage d'une telle activité.

Après la mise en place de ces nouveaux outils et ceux à venir, il sera intéressant d'apprécier la réduction des risques apportée par les différentes mesures en réévaluant les paramètres de fréquence et ainsi vérifier la baisse de la criticité globale du processus et préciser les risques résiduels à traiter.

Enfin, les outils créés et identifiés à l'issue de ces deux analyses de risques nous permettront d'établir un kit de formation du personnel sur l'activité de préparations rendues nécessaires à la RIPH et de préparations de MTI, qui servira de support à l'habilitation du personnel par le pharmacien.

A l'heure actuelle, les outils proposés, et notamment la formation sur les BPP à venir, n'ont pas encore été expérimentés. Leur utilisation pratique permettra d'identifier les limites et les axes d'amélioration.

2. Perspectives

Le morcellement de l'activité de préparations rendues nécessaires à la RIPH entre de nombreux intervenants occasionne différentes difficultés : hétérogénéité des pratiques, redondance de certaines activités et difficultés de communication entre les différents interlocuteurs. Une réflexion est actuellement menée sur un projet de centralisation de cette activité sur un seul site, d'autant plus qu'à terme, le CHRU sera localisée sur un seul site.

En effet, un des axes majeurs du projet d'établissement 2019-2023 du CHRU de Tours est la prévision d'actions à conduire pour la mise en œuvre d'un Nouvel Hôpital Trousseau (NHT) regroupant les différents sites hospitaliers sur 2 sites en 2024 (Bretonneau et Trousseau), puis 1 seul site en 2040 (Trousseau) (88).

L'implantation de ce nouvel hôpital et les évolutions majeures à venir sur le site de Trousseau doivent s'accompagner d'une réflexion globale concernant l'évolution des flux, des process logistiques et du circuit pharmaceutique.

La centralisation de l'activité de préparations rendues nécessaires à la RIPH permettrait de mieux définir le rôle de chacun, en fonction de ses compétences et en accord avec ses responsabilités.

Bien que certains MTI soient désormais commercialisés, cette activité est prise en charge dans notre établissement par les professionnels du secteur essais cliniques, qui possèdent les compétences et le recul nécessaire à la gestion de médicaments imposant une telle rigueur.

La centralisation de ces préparations nécessiterait une réorganisation importante du secteur essais cliniques qui dépend de plusieurs variables impossibles à définir à l'heure actuelle.

L'arrivée en 2024 à Trousseau, de l'activité de préparations magistrales et hospitalières (hors anticancéreux), actuellement centralisée sur Clocheville, va imposer la création de nouveaux locaux de production.

L'objectif serait d'y intégrer une zone dédiée pour la production de médicaments MTI, adaptée à la manipulation d'OGM de classe C2, impossible à ce jour au CHRU de Tours.

Une zone de production unique permettrait aux pharmaciens des essais cliniques de bénéficier des compétences et de l'expérience dans le domaine de la production des pharmaciens spécialisés en pharmacotechnie, notamment en termes de maintenance, d'entretien des locaux et équipements et du respect des BPP.

La superficie des locaux et le budget alloués à ce projet ne sont pas définis et la centralisation des préparations impliquera une étape d'acheminement vers les services de soins qu'il faudra mettre au point et sécuriser.

Par ailleurs, dans un contexte de déploiement de l'activité des MTI, les PUI pourraient chercher à s'équiper et à se structurer afin d'effectuer leurs missions sous leur responsabilité en toute indépendance. Cependant, la formation des pharmaciens et des préparateurs en pharmacie à la prise en charge de MTI est pour l'instant très limitée. Il est donc nécessaire que la formation des pharmaciens évolue afin d'adapter leurs compétences.

Les UIC fournissent une aide précieuse aux PUI qui ne disposent pas des infrastructures et du savoir-faire dans la gestion des MTI. Il n'est donc pour le moment pas envisagé d'acquérir une telle infrastructure au sein de nos locaux.

Dans le cadre d'une étude clinique, le pharmacien est en contact avec l'ensemble des acteurs de la recherche clinique et en particulier le patient. Il joue un rôle à différents niveaux : la dispensation du produit de santé expérimental avec analyse pharmaceutique de l'ordonnance, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des produits de santé (24).

Selon les BPC, il doit expliquer « à chaque personne qui se prête à la recherche les modalités d'utilisation du ou des médicaments expérimentaux » et vérifier, « à intervalles appropriés pour cette recherche, que les instructions délivrées sont suivies correctement par chacune des personnes participant à la recherche » (20).

Le pharmacien s'assure donc, lors de chaque dispensation, que le patient a compris tous les éléments relatifs à son traitement (90).

Concernant les MTI, l'information donnée aux patients sur le fonctionnement de ces thérapies innovantes est un point sensible. L'industrie pharmaceutique propose des outils de vulgarisation médicale à destination des patients comme c'est le cas pour Novartis® avec des quiz, vidéos et illustrations explicatives sur la thérapie génique et cellulaire (89).

Le manque de recul et d'informations disponibles sur les médicaments expérimentaux, surtout pour les essais cliniques de phases précoces, peut rendre ce travail complexe (69). Néanmoins, l'évolution actuelle des compétences et des connaissances du pharmacien et de tous les professionnels de santé impliqués est indispensable pour garantir un accès optimisé et sécuritaire des médicaments innovants aux patients participant aux études cliniques.

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.

La réalisation de préparations, bien qu'à l'origine du métier de pharmacien, est une activité particulièrement à risque. Ce risque doit d'autant plus être maîtrisé que pour répondre aux besoins croissants liés au développement de la recherche clinique, la PUI étend actuellement son activité à la prise en charge des préparations de MTI.

Devant l'absence de recommandations opposables des MTI en milieu hospitalier, il est essentiel d'appréhender et de maîtriser les risques inhérents à la manipulation de ces médicaments.

La réalisation d'une analyse de risques a permis, dans un premier temps, de mettre en évidence les vulnérabilités de notre organisation, de les évaluer et d'en extraire des actions à mettre en place.

Dans un second temps, ce travail a fourni une vision globale de l'activité de préparation de MTI à venir et a ciblé les risques majeurs liés à cette activité et les actions prioritaires à mettre en place pour sécuriser le circuit pharmaceutique.

L'étape clé est la formation des professionnels de santé intervenant dans ce process. Elle permet de garantir la qualité du médicament, de maîtriser les risques professionnels et de contribuer à la sécurité du patient.

Au vu des nombreuses perspectives d'évolutions du domaine des MTI et du projet de restructuration du CHRU de Tours à venir, la PUI devra continuer à s'adapter et s'organiser pour proposer un circuit sécurisé, garant d'un accès à ces thérapies innovantes au plus grand nombre de patient.

Bibliographie

1. Pr Vergnenegre. Histoire de la pharmacie - Cours de Santé Publique PACES - Limoges 2011. In.
2. Chemin L-M. L'évolution du rôle du pharmacien d'officine français en tant qu'acteur de santé. 11 juill 2014;126.
3. Sinding C. L'invention de l'insuline, entre physiologie, clinique et industrie pharmaceutique. médecine/sciences. 1 nov 2001;17(11):1176- 81.
4. LEEM. Etapes du progrès thérapeutique [Internet]. [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/etapes-du-progres-therapeutique>
5. Paintaud G, Lejarre F, Ternant D, Goupille P, Watier H. Les anticorps monoclonaux : une avancée thérapeutique récente et majeure. Therapies. janv 2009;64(1):1 - 7.
6. INCa. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 - État des lieux et enjeux [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Medecine-de-precision-les-therapies-ciblees>
7. INCa. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers - Rapport 2018 [Internet]. 2018 [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-immunotherapies-specifiques-dans-le-traitement-des-cancers-Rapport>
8. SANTÉ 2030 : une analyse prospective de l'innovation en santé [Internet]. [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/publication/sante-2030-une-analyse-prospective-de-linnovation-en-sante>
9. Rohaan MW, Wilgenhof S, Haanen JBAG. Adoptive cellular therapies: the current landscape. Virchows Arch. 2019;474(4):449- 61.
10. Salima Hacein-Bey-Abina. Thérapie Génique : réalisations cliniques et perspectives futures | L'Institut Servier [Internet]. 2017 [cité 18 juill 2020]. Disponible sur: <https://institut-servier.com/fr/publications/th%C3%A9rapie-g%C3%A9nique-r%C3%A9alisations-cliniques-et-perspectives-futures>
11. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
12. Glossaire relatif aux essais cliniques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/Glossaire-relatif-aux-essais-cliniques>

13. Bonnes Pratiques de Préparation - 2007 [Internet]. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf
14. Directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. 159, 32003L0063 juin 27, 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/63/oj/fra>
15. Directive 2009/120/CE de la Commission du 14 septembre 2009 modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. 242, 32009L0120 sept 15, 2009. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2009/120/oj/fra>
16. Ginn SL, Amaya AK, Alexander IE, Edelstein M, Abedi MR. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. J Gene Med. 2018;20(5):e3015.
17. Catros V. Les CAR-T cells, des cellules tueuses spécifiques d'antigènes tumoraux - De nouvelles générations pour le traitement des tumeurs solides. médecine/sciences. 1 avr 2019;35(4):316- 26.
18. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers - Synthèse [Internet]. [cité 15 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-immunotherapies-specifiques-dans-le-traitement-des-cancers-Synthese>
19. Les médicaments de thérapie innovante (MTI, ATMP) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 déc 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/\(offset\)/4](https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/(offset)/4)
20. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain | Legifrance [Internet]. [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256&categorieLien=id>
21. Guideline on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/atmp_guidelines_en.pdf
22. Boucher H, Cras A. Médicaments de thérapie innovante : réglementation et applications cliniques. Rev Francoph Lab. 1 déc 2018;2018(507):44- 51.

23. Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32007R1394 déc 10, 2007. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/fra>
24. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019-489 mai 21, 2019.
25. Code de la santé publique - Article L5121-5. Code de la santé publique.
26. Salomon V. Révision des bonnes pratiques de préparation - GERPAC 2017 [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/revision-des-bonnes-pratiques-de-preparation>
27. P. VACONSIN, C. VILAIN, A. LE, V. SALOMON. RÉVISION DES BONNES PRATIQUES DE PRÉPARATION - Communication écrite [Internet]. 2017 [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjs8vWd7oPoAhVDrxoKHYgeAaQQFjADegQIARAB&url=https%3A%2F%2Fwww.ansm.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F111197%2F1409015%2Fversion%2F2%2Ffile%2FRevision%2Bdes%2Bbonnes%2Bpratiques%2Bde%2Bpr%25C3%25A9paration%2B-%2BGERPAC%2B-%2BOct.%2B2017.pdf&usq=AOvVaw2gzcspTD9nf8GtW7omgUaS>
28. ANSM. Guide de Bonnes Pratiques de Fabrication - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2019 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/(offset)/2)
29. Code de la santé publique - Article R5126-25. Code de la santé publique.
30. Arrêté du 8 août 2019 modifiant l'arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicament de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique.
31. Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil [Internet]. Journal officiel n° L 106 du 17/04/2001 p. 0001 - 0039; [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0018&from=FR>
32. Règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux génétiquement

modifiés (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. [cité 16 févr 2020].
Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003R1829&from=fr>

33. Utilisation confinée - À des fins de recherche, de développement ou d'enseignement - Dispositions générales | Haut Conseil des Biotechnologies [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/demarche/utilisation-confinnee-a-fins-recherche-developpement-ou-denseignement-dispositions-generales>
34. O.G.M. en milieu confiné : procédure administrative pour la déclaration d'utilisation ou la demande d'agrément [Internet]. Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid66768/o.g.m.-en-milieu-confine-procedure-administrative.html>
35. Code de l'environnement - Article D532-2. Code de l'environnement.
36. Directive 2009/41/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés (refonte) Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. :23.
37. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. 311, 32001L0083 nov 28, 2001. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/fra>
38. Commission de la transparence [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence
39. Commission Évaluation Économique et de Santé Publique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_419565/fr/commission-evaluation-economique-et-de-sante-publique
40. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. La fixation des prix et du taux de remboursement [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
41. Bilan économique Edition 2019 du LEEM [Internet]. [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/media/bilan-economique-2019-chiffres-2018>
42. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)
43. DGOS ;DGS. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: <https://solidarites->

sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu

44. EMA. Support for early access [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/support-early-access>
45. LOI n° 2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la sécurité sociale pour 2019 | Legifrance [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2018/12/22/CPAX1824950L/jo/texte>
46. Code de la sécurité sociale - Article R163-32-1. Code de la sécurité sociale.
47. EMA. Conditional marketing authorisation [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
48. Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments [Internet]. Journal officiel n° L 136 du 30/04/2004 p. 0001 - 0033; [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32004R0726&from=FR>
49. EMA. Adaptive pathways [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/adaptive-pathways>
50. ten Ham RMT, Hoekman J, Hövels AM, Broekmans AW, Leufkens HGM, Klungel OH. Challenges in Advanced Therapy Medicinal Product Development: A Survey among Companies in Europe. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 11 oct 2018;11:121 - 30.
51. Inspections, Human Medicines Pharmacovigilance and Committees Division. CAT monthly report of application procedures, guidelines and related documents on advanced therapies. oct 2019;3.
52. Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *J Mark Access Health Policy* [Internet]. 25 avr 2016 [cité 19 janv 2020];4. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4846788/>
53. Advancing Gene, Cell, & Tissue-Based Therapies [Internet]. Alliance for Regenerative Medicine. [cité 7 mars 2020]. Disponible sur: <http://alliancerm.org/sector-data/2019-annual-report/>
54. Advanced Therapy Delivery from NHS -clinical infrastructure requirements [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ebe-biopharma.eu/wp->

content/uploads/2018/07/3.EBE-ATMP-Conference_-ATD_P.-Ginty_4-December-2018.pdf

55. Cauchon NS, Oghamian S, Hassanpour S, Abernathy M. Innovation in Chemistry, Manufacturing, and Controls—A Regulatory Perspective From Industry. *J Pharm Sci.* 1 juill 2019;108(7):2207- 37.
56. ANSM - Rapport d'Activité 2018 [Internet]. [cité 7 mars 2020]. Disponible sur: <https://ansm.dialogues.fr/>
57. L'ANSM élargit le périmètre du dispositif accéléré d'autorisation d'essais cliniques (Fast Track) aux essais à design complexe et aux Médicament de Thérapie Innovante (MTI) - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-elargit-le-perimetre-du-dispositif-accelere-d-autorisation-d-essais-cliniques-Fast-Track-aux-essais-a-design-complexe-et-aux-Medicament-de-Therapie-Innovante-MTI-Point-d-Information>
58. APMnews - L'accès au marché des médicaments de thérapie innovante s'avère difficile en Europe [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/depeche/75370/267770/l-acces-au-marche-des-medicaments-de-therapie-innovante-s-avere-difficile-en-europe>
59. Eder C, Wild C. Technology forecast: advanced therapies in late clinical research, EMA approval or clinical application via hospital exemption. *J Mark Access Health Policy* [Internet]. 19 avr 2019 [cité 27 févr 2020];7(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6493298/>
60. European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en>
61. HRABOVSKI G. EMA annual report 2018 published [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 9 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-annual-report-2018-published>
62. Seimetz D, Heller K, Richter J. Approval of First CAR-Ts: Have we Solved all Hurdles for ATMPs? *Cell Med* [Internet]. 22 janv 2019 [cité 27 févr 2020];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6343443/>
63. Commission de la transparence - Réunion du 20 mars 2019 [Internet]. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/compte_rendu_ct_20032019.pdf
64. ZOLGENSMA 2 x 10¹³ génomes de vecteur/mL, solution pour perfusion - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations->

temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/ZOLGENSMA-2-x-1013-genomes-de-vecteur-mL-solution-pour-perfusion

65. HAS - Procès-verbal de la séance du collège délibératif du 17 juillet 2019 [Internet]. [cité 9 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/2019_09_11_pv_cd_vd_signe.pdf
66. Prix Galien France 2019 - Communiqué de presse [Internet]. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: https://www.prixgalien.fr/wp-content/uploads/2019/12/COMMUNIQUE_PRESSE_2019_web.pdf
67. Accueil | Légifrance, le service public de la diffusion du droit [Internet]. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/>
68. Portail HAS Professionnels [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2873790/fr/professionnels
69. Guide des Essais Cliniques CPCHU - SFPC 2020 [Internet]. SFPC. 2020 [cité 4 juill 2020]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/nouveaute-guide-des-essais-cliniques-cpchu-sfpc-2020/>
70. Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain. BO n°2015/12 bis du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé; 2016.
71. Postes de sécurité microbiologique. Postes de sécurité cytotoxique. Choix et utilisation - Article de revue - INRS [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ND%202201>
72. Arrêté du 22 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière.
73. SFPO. Recommandations du circuit hospitalier des médicaments de thérapies innovantes [Internet]. 2015 [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2012/10/Check-list-MTI-V7-avril-2015x.pdf>
74. Gestion étude thérapie_génique.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: http://www.girci-soho.fr/sites/default/files/Productions/Guides/Gestion%20%C3%A9tude%20th%C3%A9rapie_g%C3%A9nique.pdf
75. Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés - 2019.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/system/files/file_fields/2019/07/10/manuelduconfine2019.pdf
76. Google Maps [Internet]. Google Maps. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.google.fr/maps/@47.3628237,0.7127118,17z>
77. HENIN T. Centre de Référence Constitutif sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres Maladies Rares du Neurone Moteur [Internet]. <https://www.chu-tours.fr/>. [cité 20

- août 2020]. Disponible sur: <https://www.chu-tours.fr/le-chru-et-ses-partenaires/le-chru-etablissement-dexcellence/les-centres-de-referance-maladies-rares/sclerose-laterale-amyotrophique-et-autres-maladies-rares-du-neurone-moteur/>
78. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. 2004-806 août 9, 2004.
 79. Santé M des S et de la. Glossaire [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/>
 80. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires - Article 1. 2009-879 juill 21, 2009.
 81. Guide_qualite_de_la_prise_en_charge_medicamenteuse.pdf [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_qualite_de_la_prise_en_charge_medicamenteuse.pdf
 82. Mettre en oeuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1239410/fr/mettre-en-oeuvre-la-gestion-des-risques-associes-aux-soins-en-etablissement-de-sante
 83. DUEC préparations médicamenteuses en milieu aseptique [Internet]. [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <http://pharmacie.univ-lille.fr/formation-continue/programmes-inscriptions/duec-preparations-medicamenteuses-en-milieu-aseptiques.html>
 84. Manipulation des médicaments anticancéreux [Internet]. CNFCE. [cité 19 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.cnfce.com/formation-manipulation-des-medicaments-anticancereux>
 85. Bonnes pratiques de manipulation des cytotoxiques en établissement de santé [Internet]. CERFHA formation. [cité 19 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.cerfha.fr/formation/bonnes-pratiques-de-manipulation-cytotoxiques-etablissement-de-sante/>
 86. Code de la santé publique - Article R4235-48. Code de la santé publique.
 87. Juste M. Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique. Analyse d'ordonnance et niveaux d'analyse pharmaceutique. Pharm Hosp Clin. déc 2012;47(4):293- 5.
 88. CHRU de Tours. Le NHT. Présentation du projet. [Internet]. <https://www.chu-tours.fr/>. [cité 19 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.chu-tours.fr/le-chru-et-ses-partenaires/le-nht/presentation-du-projet/>
 89. Comprendre les thérapies géniques et cellulaires [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.therapies-geniques-cellulaires.fr/>

90. Gilles AULAGNER , Christine FERNANDEZ , Docteur Béatrice DEMORé , Docteur Philippe FAGNONI , Professeur Antoine DUPUIS , Samuel LIMAT , ASSOCIATION NATIONALE DES ENSEIGNANTS DE PHARMACIE CLINIQUE. Pharmacie clinique et thérapeutique. 5ème édition.

Annexes

Annexe 1 : Tableau de recueil des non-conformités en lien avec des préparations rendues nécessaires à la RIPH d'essais cliniques

investigateurs (hors anticancéreux) BR = Bretonneau ; CL = Clocheville ; ARC = Attaché de Recherche Clinique ; PUI = Pharmacie à Usage Intérieur

	Site	N° NC	Origine de NC	Type de NC	Date	Déclarant	Description de la NC	Action curative immédiate	Impact
1	CL	2017-253	PUI	Préparation	29/12/2017	ALR	Production impossible car isolateur stérilisé sans raison. Retard de production d'un essai clinique.	Stérilisation générale de l'isolateur.	Moyen
2	BR	911	PUI	Préparation	05/01/2018	LZ	Flacons vides destinés à la préparation (fourni par le promoteur) périmés : préparation retardée puis annulée car la patiente a retirée son consentement.	Demande de réapprovisionnement de nouveaux flacons vides auprès du promoteur.	Majeur
3	BR	924	Service ARC	Communication à la PUI	05/02/2018	LZ	Préparation extemporanée jetée et refaite car le patient avait un examen d'imagerie à faire avant administration et le service n'a pas prévenu la PUI.	Accord du sponsor pour jeter la préparation et la refaire.	Mineur
4	CL	2018-189	PUI	Préparation	27/07/2018	SM	Erreur de calcul du volume à retirer de la poche de Glucose, constaté à la libération : volume final de la poche 200 mL au lieu de 150 mL.	ARC promoteur contacté, ok pour perfuser la poche en augmentant le temps de perfusion.	Majeur
5	BR	995	PUI	Préparation	16/10/2018	LZ	Prélèvements non-conformes de la hotte (2 UFC) et résultats du laboratoire d'hygiène arrivés sur le mauvais site. 2 préparations ont été faites dans l'intervalle.	Bionettoyage complet de la hotte, sans impact patient.	Majeur

6	BR	996	PUI	Préparation	16/10/2018	LZ	Dysfonctionnement du moteur à flux réduit depuis 08/2018, prélèvements de la hotte et de la ZAC négatifs.	Suivi de la maintenance par les techniciens responsables de la maintenance.	Mineur
7	CL	2019-69	PUI	Préparation	13/05/2019	SP	Suppression de la pièce contenant l'isolateur : différentiel de pression de plus de 50 Pa entre les 2 pièces adjacentes.	Rendez-vous pris avec les techniciens responsables de la maintenance pour nettoyage des bouches d'aération le 16/05 à 8h30. Réorganisation du planning de préparations stériles dont essais cliniques.	Mineur
8	BR	1035	Service ARC	Communication à la PUI	12/07/2019	AD	Réception d'une ordonnance standard le 09/07 de pholcodine au guichet de dispensation de médicament en circuit classique. Le pharmacien responsable de sa validation n'a pas su qu'il s'agissait d'un essai clinique, l'information donnée au service était la suivante : le produit ne se fait plus, pas de commande ni de dispensation possible. Parallèlement : le pharmacien des essais a vu dans le planning qu'une préparation était à faire pour lundi 15/07 mais toujours pas d'ordonnance envoyée sur le secteur essais cliniques.	Appel du service le 10/07 qui au final envoi la bonne ordonnance spécifique sur le bon secteur (essais cliniques).	Moyen

9	BR	1049	PUI	Préparation	30/08/2019	LZ	Préparation à réaliser de 10 mg/10mL mais le volume de 10 mL n'a pas été prélevé de façon précise avec une seringue et une aiguille.	Préparation dispensée au service mais non administrée car le patient a été randomisé dans un bras où il ne reçoit pas la préparation.	Majeur
10	BR	1051	PUI	Préparation	04/09/2019	LZ	Préparatoire : prélèvements non-conformes le 27/08/2019 : présence de champignons dans pièce hotte, et une préparation a été réalisée le 30/08/2019.	Protocole fongicide réalisé, la préparation dispensée n'a pas été administrée car le patient a été randomisé dans un bras où il ne reçoit pas la préparation.	Majeur
11	BR	1065	PUI	Gestion	04/11/2019	HT	Pas de surblouses stériles disponibles au préparatoire au moment de réaliser une préparation : préparation retardée.	Demande d'approvisionnement réalisée sur le site de Trousseau.	Moyen
12	BR	1068	PUI	Gestion	20/11/2019	HT	Personnel non disponible le jour de la préparation (et situation non anticipée).	Préparation réalisée en dehors des horaires du secteur.	Moyen
13	BR	1069	PUI	Préparation	20/11/2019	NDA	Suite au retrait de lot de Surfasafe ANIOS, produit de remplacement non disponible car non livré et en rupture également. Une préparation était à faire absolument malgré ce manque.	Bionettoyage de la hotte le matin de la préparation et décontamination des flacons à l'alcool modifié avant passage sous la hotte. Bionettoyage le lendemain de la préparation.	Moyen

14	BR	1071	PUI	Préparation	21/11/2019	HT	Utilisation d'un numéro d'ordonnancier pour réaliser une préparation mais registre non rempli. Le numéro utilisé a été réutilisé pour une préparation sur un autre site.	Ajout de la préparation dans l'ordonnancier à son numéro + bis.	Moyen
15	BR	1081	PUI	Préparation	12/12/2019	NDA	Etude en attente de clôture : suite au monitoring, il est constaté que de l'eau PPI a été utilisé comme placebo lors de la préparation au lieu du NaCl 0,9% demandé dans le protocole. L'eau PPI ne devait être utilisée que pour la reconstitution du médicament expérimental dans l'autre bras.	Ecart au protocole, attente du retour de l'ARC pour savoir si les données pourront être exploitées pour le patient concerné. Impact pour le patient ?	Majeur
16	BR	1082	PUI	Gestion	13/12/2019	NDA	Préparation à réaliser lundi 16/12/2020. Contrôle du stock en vue de la préparation le 13/12/2020 en fin d'après-midi : 1 carton de poches de NaCl 500mL est périmées depuis 09/2019 et 1 carton poches NaCl 250mL périmées depuis 11/2019. Aucune proche disponible non périmée. Consommables non rentrés dans Pharma donc ne sortent pas dans la listes inventaires et périmés (et pas vu lors de l'inventaire de fin octobre par l'externe).	Acheminement depuis Trousseau en urgence lundi matin car délai de livraison trop important si départ dans l'échelle de livraison à destination de la pharmacie Bretonneau de 13h.	Mineur

Annexe 2 : Modes de défaillance et leur criticité

DESCRIPTION						RISQUES			
ETAPE	REF PROCESS	REF RISQUE	MODE DE DEFAILLANCE	CAUSES	CONSEQUENCES		GRAVITE	FREQUENCE	CRITICITE
	P1	R1	Livraison retardée	- Promoteur/Laboratoire pharmaceutique :problème lors du transport, dédouanement - PUI : adresse de livraison erronée ou incomplète	- Prolongation hospitalisation du patient sans conséquence sur sa prise en charge		G2	F3	C2
					- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur la prise en charge (ex pour les CAR-T cells : chimiothérapie en attente, risques infectieux,...)		G3	F2	C2
					- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service		G3	F3	C2
					- Ecart au protocole (administration en dehors du calendrier défini)		G1	F2	C1
	P1	R2	Réception non-conforme	- Promoteur/Laboratoire pharmaceutique : erreur au moment de la préparation de la commande - Transporteur : rupture de la chaine du froid pendant le transport, dégradation des Unités Thérapeutiques (UT) pendant le transport (exemple : déversement).	- Expertise par le promoteur/industriel : utilisation possible des UT, pas de réapprovisionnement à prévoir	- Stress des équipes et désorganisation activité de la PUI	G3	F2	C2
						- Autorisation d'utilisation des UT avec ou sans contraintes d'utilisation (exemple : diminution de la durée de stabilité) : levée de la quarantaine	G2	F2	C1
					- Expertise par le promoteur/industriel : UT non utilisables en l'état, nécessite un réapprovisionnement	- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service	G3	F1	C2
						- Prolongation hospitalisation du patient sans conséquence sur sa prise en charge	G2	F1	C1
						- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur sa prise en charge	G3	F1	C2

RECEPTION

P1	R3	Contrôle partiel ou de mauvaise qualité de la réception et/ou traçabilité incomplète ou incorrecte	- PUI : Négligence / erreur d'inattention / interruption de tâches	- Produits utilisables en l'état, ne nécessitant pas de réapprovisionnement	- Stress des équipes et désorganisation activité de la PUI	G3	F1	C2
				- Réception non conforme, non détecté à la réception et produits inutilisables nécessitant un réapprovisionnement	- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service	G3	F1	C2
					- Prolongation hospitalisation du patient sans conséquence sur sa prise en charge	G2	F1	C1
					- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur sa prise en charge	G3	F1	C2
				- Non respect des process de réception et de traçabilité (en lien avec les BPC et BPPH)		G2	F1	C1
	R4	Absence ou insuffisance d'EPI à la réception pour médicaments envoyés en carboglace ou en azote gazeux	- PUI : Négligence / erreur d'inattention lors de l'équipement - PUI/promoteur : défaut d'achat d'équipement ou de prêt du promoteur	- Risques de brûlures pour le personnel (selon temps exposition, la sévérité de la blessure et la localisation de l'exposition) - Risque d'anoxie		G2 à G5	F3	C2 à C3
	R5	Non respect des conditions de stockage après réception	- PUI : Négligence / erreur d'inattention / interruption de tâche Manque de formation et de communication du personnel de la PUI	- UT détériorés/excursion de température ne permettant pas leur utilisation (après expertise du promoteur/industriel) et nécessitant un réapprovisionnement	- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service	G3	F1	C2
					- Prolongation hospitalisation du patient sans conséquence sur sa prise en charge	G2	F1	C1
					- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur sa prise en charge	G3	F1	C2
					- Probable perte financière	G3	F1	C2
				- UT intacts/excursion de température (après expertise du promoteur/industriel) permettant leur utilisation	- Stress et désorganisation de l'équipe de la PUI	G3	F1	C2

P1	R6	Casse du produit à la réception ou lors de l'acheminement vers le lieu de stockage	- PUI : Négligence / erreur d'inattention - Promoteur/Industriel : Conditionnement inadapté à la manipulation et/ou au stockage	- Perte du produit --> nécessité d'un nouvel approvisionnement	- Prolongation hospitalisation du patient sans conséquence sur sa prise en charge	G3	F1	C2
					- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur sa prise en charge	G2	F1	C1
					- Probable perte financière	G3	F1	C2
				- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service		G3	F1	C2
				- Risque d'exposition accidentelle pour le personnel et de dissémination dans l'environnement si non respect des règles de confinement pour un médicament de thérapie génique		G4	F1	C3
P2	R1	Problème de maintenance ou système d'alarme ne permettant pas une surveillance correcte des conditions de conservation des UT	- Défaut d'équipement de la PUI faute de moyen ou démarrage d'une nouvelle activité nécessitant un prêt par le promoteur/industriel ou une convention avec un établissement autorisé	- Si équipement en prêt et défaut de conservation des UT nécessitant un réapprovisionnement	- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service	G3	F1	C2
					- Prolongation hospitalisation du patient sans conséquence sur sa prise en charge	G2	F1	C1
					- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur sa prise en charge	G3	F1	C2
				- Si convention avec un établissement autorisé : PUI non responsable des conditions de stockage		NA	NA	NA

STOCKAGE	P2	R2	Zone de stockage non dédiée/non adaptée	- PUI : Faisabilité technique incomplète ou mal réalisée Manque de formation	- Non respect des recommandations	G5	F1	C3
					- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service	G3	F1	C2
					- Risque de confusion avec un autre produit : perte du produit, nouvel approvisionnement à effectuer	G2	F1	C1
					- Prolongation hospitalisation du patient sans conséquence sur sa prise en charge	G3	F1	C2
					- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur sa prise en charge	G3	F1	C2
					- Probable perte financière	G3	F1	C2
	P2	R3	Mauvaises conditions de conservation du produit	- Cause humaine : Négligence / erreur d'inattention Manque de connaissance de la réglementation (formation insuffisante) - Défaut d'équipement de la PUI : système de contrôle de la température de la zone de stockage défaillant	- Risque de déversement dans la zone de stockage --> risque d'exposition du personnel et de dissémination dans l'environnement pour une thérapie génique et possible détérioration et contamination des autres produits si mal isolé	G4	F1	C3
					- Problème non détecté et utilisation d'un produit mal conservé --> risques potentiels sur l'efficacité et/ou la santé du patient	G2 à G3	F2	C1 à C2
					- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service	G3	F2	C2
					- Prolongation hospitalisation du patient sans conséquence sur sa prise en charge	G2	F2	C1
					- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur sa prise en charge	G3	F2	C2
					- Perte financière (négociation à l'amiable ou assurance ?)	G3	F2	C2
					- Problème détecté, expertise par le promoteur/industriel : utilisation possible du produit	G3	F2	C2
					- Stress des équipes et désorganisation activité de la PUI	G3	F2	C2

	P3	R1	Erreur de prescription non détectée à l'analyse pharmaceutique (ex : poids du patient erroné)	- Médecin/pharmacien : Négligence / erreur d'inattention		- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service	G3	F2	C2
					- Si détection tardive et erreur nécessitant une nouvelle commande	- Prolongation hospitalisation du patient sans conséquence sur sa prise en charge	G2	F2	C1
						- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur sa prise en charge	G3	F2	C2
					- Si non détectée : risque de sous dosage/sur dosage du patient		G1 à G5	F1	C1 à C3
	P3	R2	Erreur dans le calcul des volumes à prélever, non détecté au moment du contrôle pharmaceutique de la fiche de préparation	- Cause humaine : Négligence / erreur d'inattention lors de la réalisation de la fiche de préparation	- Risque de sous dosage / sur dosage		G1 à G5	F1	C1 à C3
					- Non respect des BPP		G2	F1	C1
	P3	R3	Consommables nécessaires à la préparation non disponibles ou périmés ou non compatibles avec le type de préparation	- Manque d'organisation et d'anticipation - Inventaire des consommables non réalisé	- Dépannage avec d'autres consommables disponibles la PUI - Stress de l'équipe et désorganisation activité de la PUI		G3	F2	C2
	P3	R4	MTI périmé au moment de réaliser la préparation	- Mauvaise gestion des périmés par le promoteur ou la PUI investigatrice	- Pas de préparation possible, nouvel approvisionnement à demander	- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service	G3	F1	C2
						- Prolongation hospitalisation du patient sans conséquence sur sa prise en charge	G2	F1	C1
						- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur sa prise en charge	G3	F1	C2

PREPARATION	P3	R5	Préparation sans confirmation du feu vert médical	- Mauvaise communication/ compréhension entre service et PUI		- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service	G3	F1	C2
					- Délai de stabilité ne permettant pas au patient de recevoir le traitement : Perte du produit --> nouvel approvisionnement à demander	- Prolongation hospitalisation du patient sans conséquence sur sa prise en charge	G2	F1	C1
						- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur sa prise en charge	G3	F1	C2
						- Perte financière (négociation à l'amiable ou assurance ?)	G3	F1	C2
					- Délai de stabilité permettant l'utilisation du produit	- Stress de l'équipe	G3	F1	C2
	P3	R6	Personnel habilité non disponible le jour de la préparation	- Défaut d'organisation et d'anticipation PUI - Manque de personnel formé et habilité	- Préparation par du personnel non formé et non habilité pour la préparation	- Procédure dégradée avec préparation non conforme et risque d'inefficacité et/ou toxicité pour le patient	G2 à G5	F1	C1 à C3
					- Report de la préparation	- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service	G3	F1	C2
						- Prolongation hospitalisation du patient sans conséquence sur sa prise en charge	G2	F1	C1
						- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur sa prise en charge	G3	F1	C2

P3	R7	Paramètres de la ZAC non-conforme avant l'entrée (température, flux, pression, lumière)	- Défaut de maintenance/entretien	- Préparation dans une autre ZAC +/- sur un autre site	- Retard à la prise en charge du patient sans prolongation d'hospitalisation	G1	F3	C1
					- Stress de l'équipe et désorganisation activité de la PUI	G3	F3	C2
				- Si médicament de thérapie génique de type C1 : lieu de production déclaré lors de la déclaration d'OGM devient erroné --> changement de ZAC impossible, préparation possible qu'après intervention des services techniques et bionettoyage avant et après	- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service	G3	F3	C2
					- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur sa prise en charge	G3	F3	C2
P3	R8	PSM en panne	- Défaut de maintenance/entretien	- Utilisation d'un PSM de secours (sur le même ou un autre site)	- Retard à la prise en charge du patient sans prolongation d'hospitalisation	G1	F3	C1
					- Stress de l'équipe et désorganisation totale de la PUI	G3	F3	C2
				- Si médicament de thérapie génique de type C1 : équipement pour production déclaré lors de la déclaration d'OGM devient erroné --> changement d'équipement impossible, préparation possible qu'après intervention des services techniques et bionettoyage avant et après	- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service	G3	F3	C2
					- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur sa prise en charge	G3	F3	C2

P3	R9	Confinement non respecté	- PUI : Habillage du personnel insuffisant ou incorrect ou accident d'exposition lors de la manipulation (mauvais process de préparation) par négligence ou méconnaissance	- Risque d'exposition du personnel	G4	F3	C3
				- Si thérapie génique, risque de dissémination dans l'environnement	G4	F3	C3
P3	R10	Préparation non conforme et non-conformité non détectée (volume prélevé, dilution, étiquetage,...)	- PUI : Négligence / erreur d'inattention + contrôle visuel défaillant ou absent (manque de connaissance de la réglementation)	- Risque de sous dosage / sur dosage	G1 à G5	F1	C1 à C3
				- Si étiquetage erroné : risque de confusion par l'équipe médicale	G2	F1	C1
				- Non respect des BPP	G2	F1	C1
P3	R11	Contamination croisée MTI/médicament non MTI (exemple : cytotoxique)	- Absence de vide de production - Absence de locaux dédiés pour un C2	- Risque de contamination de la préparation de MTI par un autre produit --> MTI inefficace ?	G2 à G5	F1	C1 à C3
				- Risque de contamination d'une autre préparation par le MTI --> risque de contamination par des virus/cellules	G2 à G5	F1	C1 à C3
P3	R12	Contamination microbiologique de la préparation	- Service d'hygiène : résultats microbiologiques non-conformes, non transmis du service d'hygiène à la PUI - PUI : rupture de stérilité pendant la manipulation, PSM contaminé, habillage du personnel incorrect ou insuffisant par négligence ou manque de connaissance	- Risque infectieux pour le patient	G3	F3	C2

CAS PARTICULIER : DECONGELATION + MISE EN FORME	P3	R13	Absence ou insuffisance d'EPI pour les médicaments cryoconservés en azote gazeux	- PUI : Négligence / erreur d'inattention lors de l'équipement / manque de formation	- Risques de brûlures pour le personnel (selon temps exposition, la sévérité de la blessure et la localisation de l'exposition) - Risque d'anoxie		G2 à G5	F2	C1 à C3
		R14	Poche fissurée	- PUI : Négligence / erreur d'inattention : mauvaise vérification de l'intégrité de la poche - PUI : Choc pendant le transfert en zone de décongélation ou chute de la cassette pendant les manipulations - Laboratoire pharmaceutique : mauvaise conception de la poche	- Procédure dégradée de décongélation (récupération du matériel cellulaire) --> poche utilisable en concertation avec l'équipe médicale	- Retard à la prise en charge du patient sans prolongation d'hospitalisation	G1	F2	C1
						- Stress des équipes et désorganisation activité de la PUI	G2	F2	C1
					- Pas de procédure dégradée possible mais possibilité d'avoir une poche back-up	- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service	G3	F2	C2
						- Prolongation hospitalisation du patient sans conséquence sur sa prise en charge	G2	F2	C1
						- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur sa prise en charge	G3	F2	C2
					- Pas de procédure dégradée possible et pas de poche back-up --> nouveau processus de fabrication	- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service	G3	F2	C2
						- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur sa prise en charge	G3	F2	C2
						- Perte financière (négociation à l'amiable ou assurance ?)	G3	F2	C2

GESTION DES DECHETS (OGM)	P4	R1	Absence d'équipement ou équipement défectueux : autoclave de paillasse	- Défaut d'acquisition d'équipement de la PUI	- Prêt de l'équipement par le promoteur/industriel : autoclavage possible et prise en charge des C1 et C2	G1	F4	C1
					- Pas de prêt possible par le promoteur/industriel : - Inactivation chimique des déchets liquides puis élimination par la filière DASRI - Pas de prise en en charge des C2	G1	F4	C1
						NA	NA	NA
	P4	R2	Absence d'élimination par la filière DASRI ou élimination DASRI sans précautions (mélange avec d'autres produits, contenant non sécurisé, manque de signalétique)	- PUI/service de soin : Négligence / erreur d'inattention Manque de formation et du personnel	- Risque de dissémination dans l'environnement	G4	F3	C3
					- Risque pour le manipulateur	G4	F3	C3
	P4	R3	Mauvaise procédure d'inactivation chimique (exemple : temps de contact insuffisant, dilution eau de javel insuffisante)	- PUI/service de soin : Négligence / erreur d'inattention Manque de formation du personnel	- Risque de dissémination dans l'environnement	G4	F3	C3
					- Risque pour le manipulateur	G4	F3	C3
	P4	R4	Mauvaise traçabilité du circuit d'inactivation et d'élimination	- PUI/service de soin : Négligence / erreur d'inattention Manque de formation du personnel	- Conformité d'inactivation et d'élimination impossible à prouver	G1 à G4	F3	C1 à C3

ACHEMINEMENT VERS LES UNITES DE SOINS	P5	R1	Fuite de la poche ou seringue brisée	- PUI : Négligence / erreur d'inattention Conditionnement inadapté	- Perte du produit --> nouvel approvisionnement à demander	- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service	G3	F1	C2
						- Prolongation hospitalisation du patient sans conséquence sur sa prise en charge	G2	F1	C1
						- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur sa prise en charge	G3	F1	C2
						- Probable Perte financière	G3	F1	C2
					- Risque accident d'exposition du personnel		G4	F1	C3
					- Risque de dissémination dans l'environnement (si thérapie génique)		G4	F1	C3
	P5	R2	Non respect des conditions de transport (température, signalétique, emballage)	- PUI : Négligence / erreur d'inattention Manque de formation du personnel	- UT intacts/excursion de température (après expertise du promoteur/industriel) permettant quand même leur utilisation	- Stress et désorganisation de l'équipe de la PUI	G3	F1	C2
					- UT détériorés/excursion de température ne permettant leur utilisation (après expertise du promoteur/industriel) et nécessitant un réapprovisionnement	- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service	G3	F3	C2
						- Prolongation hospitalisation du patient sans conséquence sur sa prise en charge	G2	F3	C2
						- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur sa prise en charge	G3	F3	C2
						- Perte financière (négociation à l'amiable ou assurance ?) (négociation à l'amiable ou assurance ?)	G3	F3	C2
					- Non respect du protocole et/ou des recommandations de la SFPO		G1	F3	C1

	P5	R3	Retard dans l'acheminement	- CHRU de Tours : Embouteillage, accident (problème du multisite)	- Retard ayant un d'impact sur l'intégrité des UT (après expertise du promoteur/industriel) --> utilisation impossible, nécessitant un réapprovisionnement	- Stress des équipes et désorganisation de l'activité de la PUI et du service	G3	F3	C2
						- Prolongation hospitalisation du patient sans conséquence sur sa prise en charge	G2	F3	C2
						- Prolongation hospitalisation du patient avec conséquences sur sa prise en charge	G3	F3	C2
						- Perte financière (négociation à l'amiable ou assurance ?)	G3	F3	C2
	P5	R4	Absence de traçabilité de la réception dans le service	- PUI/service de soin : Négligence / erreur d'inattention Manque de formation du personnel	- Traçabilité incomplète		G1	F3	C1

Annexe 3 : Affiche sur la conduite à tenir en cas d'incident avec un médicament de thérapie génique

Conduite à tenir en cas d'incident avec un médicament de thérapie génique



Déversement accidentel

- 1- Garder le personnel non nécessaire à distance, isoler la zone contaminée.
- 2- Porter des gants, des vêtements protecteurs, une protection oculaire et faciale (casaque, lunettes, masque, surchaussures).
- 3- Recouvrir le liquide avec des serviettes en tissu ou en papier pour éviter qu'il ne continue à se répandre.
- 4- Verser un désinfectant approprié sur les serviettes et la zone environnante (eau de Javel 2.6%, dilution de 200 mL de Javel dans 800mL d'eau afin d'obtenir 0.5% de chlore actif final, stable 24h ; le bidon fourni dans le kit est prêt à l'emploi). Réaliser l'opération par zones concentriques en commençant par les bords du secteur contaminé et en se dirigeant vers le centre. Laisser pendant 12h.
- 5- Après 12 heures, éliminer les produits. En présence de débris de verre ou autres objets pointus ou tranchants, les rassembler et les placer dans un récipient résistant aux perforations en vue de leur élimination.
- 6- Si nécessaire, répéter les opérations 2 à 5) aux emplacements où le liquide a été répandu puis rincer.
- 7- Jeter les matériaux et produits contaminés dans sachet kraft préalablement doublé d'un sac jaune puis les placer dans un conteneur scellé verrouillable avec étiquette mentionnant qu'il s'agit d'OGM, en indiquant le nom du service et de son responsable, avec son n° de téléphone.
- 8- Signaler l'incident auprès de la médecine travail.



Projection oculaire

- Rincer abondamment avec de l'eau ou du sérum physiologique pendant au moins 10 minutes
- En cas de projection sur des lunettes de vue, les nettoyer abondamment à l'aide d'un détergent désinfectant virucide puis rincer



Projection cutanée

- Décontaminer à l'alcool à 70° puis rincer à l'eau courante pendant 10 minutes



Coupure/piqûre avec du matériel souillé

- Ne pas faire saigner, nettoyer à l'eau et au savon, rincer à l'eau courant, désinfecter 5 minutes avec un antiseptique (Dakin® bétadine dermique ou alcoolique, alcool à 70%)



Contact avec les gants ou les vêtements

- Enlever immédiatement les gants, la tenue de protection, les vêtements personnels, les placer dans sachet kraft doublé d'un sac jaune puis les placer dans un container scellé verrouillable avec étiquette (mention qu'il s'agit d'OGM, nom du service et de son responsable, n° de téléphone)

→ Dans tous les cas : faire une déclaration d'accident et consulter la médecine du travail

Trousseau : 70610/78522 Bretonneau : 78958/78959 Clocheville : 78482

Université de Nantes



Faculté de Pharmacie Serment

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; 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.

Le Doyen de la Faculté

Vu, le Président du jury,

Johann CLOUET

Vu, le Directeur de thèse,

Laura ZARAGOZA

Vu, le Directeur de l'UFR,

TRICONE Harriet**Préparations rendues nécessaires à la recherche impliquant la personne humaine : cas particulier des médicaments de thérapie innovante, application d'une analyse des risques**

Résumé de la thèse :

Face à l'essor important de la recherche clinique et aux exigences croissantes des promoteurs, la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) a été amenée à développer son implication dans cette activité et à élargir ses missions à la préparation de Médicaments Expérimentaux (ME). Aujourd'hui, l'arrivée des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) constitue un nouvel enjeu pour la PUI.

L'objectif de ce travail était de présenter un état des lieux de l'organisation actuelle et de réaliser une analyse des risques de la prise en charge des préparations de ME et des MTI qui servira de base de réflexion dans l'organisation future pour garantir un circuit adapté et sécurisé.

Deux analyses des risques ont été menées par un groupe de travail pluridisciplinaire :

- une analyse à postériori des préparations de ME à partir du recueil des Non-Conformités (NC) sur 3 années : chaque événement et son action curative ont été décrits et une cotation a été établie selon 3 niveaux en fonction de l'impact sur le patient,
- une analyse à priori des préparations de MTI : les risques potentiels ont été listés et leurs causes analysées via la création d'une cartographie des processus associée à une matrice d'analyse, aboutissant à 3 niveaux de criticité.

Sur 16 NC déclarées dans l'analyse à postériori, 50% concernaient l'acte de préparation, 31% les équipements et/ou les locaux, 12,5% étaient en lien avec un problème de communication et 6,5% avec un problème d'organisation du service. Six NC avaient un impact majeur (soit 37,5%). Trois axes d'amélioration se sont dégagés : suivi des consommables, maintenance des locaux et des équipements, gestion et formation du personnel. Une formation sur les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), intégrant les particularités des préparations de MTI, est en cours d'élaboration. L'analyse à priori du circuit des préparations de MTI a permis d'identifier 31 modes de défaillance (avec 42% de criticité maximale), dont 14 ont fait l'objet d'actions concrètes avec la création de plusieurs outils et documents supports. Tous les outils créés serviront à établir un kit de formation du personnel sur l'activité de préparations des ME.

Ce travail a permis de mettre en évidence et de corriger les vulnérabilités de notre organisation, d'avoir une vision globale de l'activité de préparation de MTI à venir, d'identifier les risques de cette activité et de cibler des actions prioritaires pour sécuriser le circuit pharmaceutique.

MOTS CLÉS : RECHERCHE CLINIQUE ; ANALYSE DES RISQUES ; PREPARATION DE MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX ; MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE

JURY

PRÉSIDENT : M. Johann CLOUET, Professeur des Universités et Pharmacien
Praticien Hospitalier - Université de Nantes

ASSESEURS : M. Stéphane HONORE, Professeur des Universités et Pharmacien
Praticien Hospitalier – Université d'Aix-Marseille
Mme Hélène BOURGOIN, Pharmacien Praticien Hospitalier –
Centre Hospitalier Universitaire de Tours
Mme Marine GUICHARD, Chef de Clinique Assistant en
Neurologie pédiatrique - Centre Hospitalier Universitaire de Tours
Mme Laura ZARAGOZA, Pharmacien Assistant Spécialiste –
Centre Hospitalier Universitaire de Tours