

## AGR fonctionnelle

### I.1. Expression du besoin

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

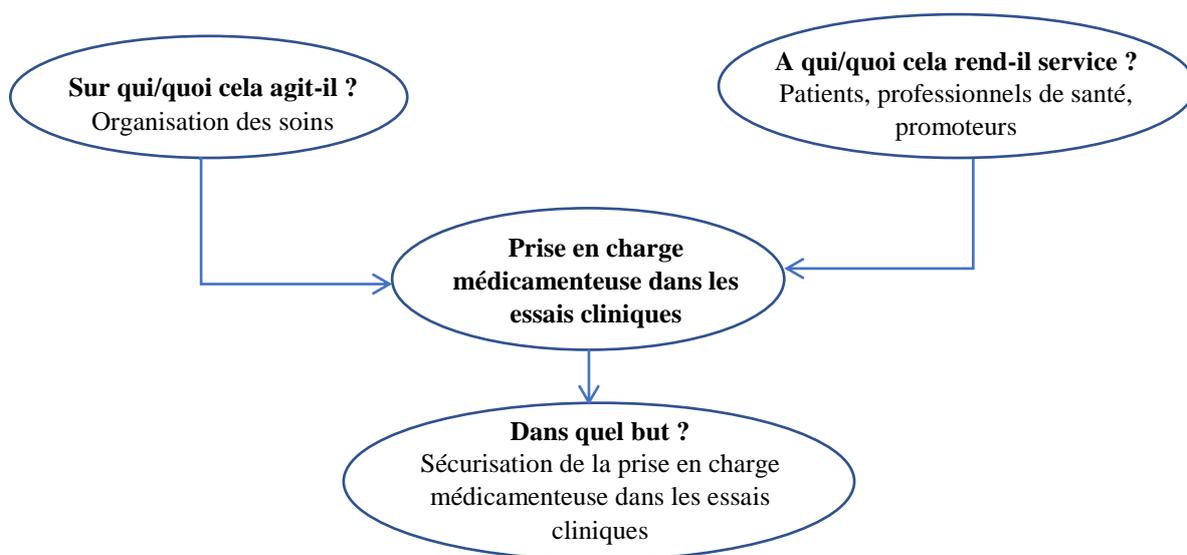


Figure 8 : Représentation du besoin de notre étude

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

### I.2. Définition du système

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

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

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

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

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

- Initiation :

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

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

- Transport interne :

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

- Clôture de l'essai :

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

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

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

Tableau 12 : Contraintes et performances associées à notre système

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

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

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

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

## II. AGR système

### II.1. Cartographie des dangers

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

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

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

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

Tableau 14 : Cartographie des dangers

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

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

## II.2. Cartographie des situations dangereuses

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

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

## III. AGR scénarios

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

### III.1. Définition des paramètres d'évaluation

#### III.1.1. Echelle de gravité

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

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

Tableau 15 : Echelle de gravité retenue

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

### III.1.2. Echelle de vraisemblance

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

Tableau 16 : Echelle de vraisemblance retenue

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

### III.1.3. Echelle de criticité

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

Tableau 17 : Echelle de criticité

### III.1.4. Référentiel d'acceptabilité du risque

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

Tableau 18 : Matrice d'acceptabilité du risque retenu

Nous avons établi cette matrice à partir d'AGR antérieures effectuées sur le circuit du médicament dans la prise en charge habituelle des patients<sup>51</sup>.

### III.1.5. Echelle d'effort

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

Tableau 19 : Echelle d'effort retenue

## III.2. Cartographie des scénarios

### III.2.1. Elaboration des scénarios

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

➤ Analyse des non-conformités (NC) :

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

➤ Analyse des déclarations d'événements indésirables :

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

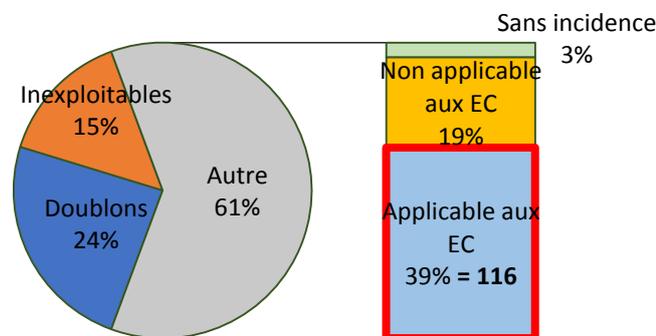


Figure 9 : Répartition des événements OSIRIS déclarés en 2016

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

### III.2.2. Analyse des scénarios

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

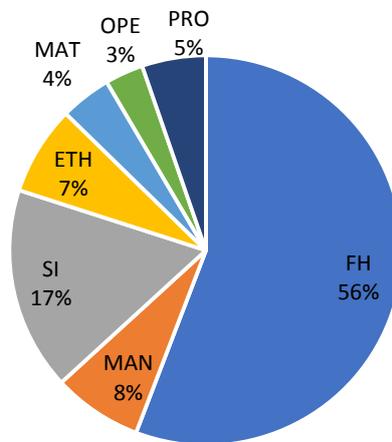


Figure 10 : Répartition des scénarios par type de danger générique

On constate que le facteur humain regroupe plus de la majorité des scénarios (56%). Ce résultat est conforme aux travaux<sup>52</sup> de C. Bieder qui ont montré que le facteur humain, ou psychologie humaine, est à l'origine de la plupart des erreurs médicales et des dysfonctionnements.

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

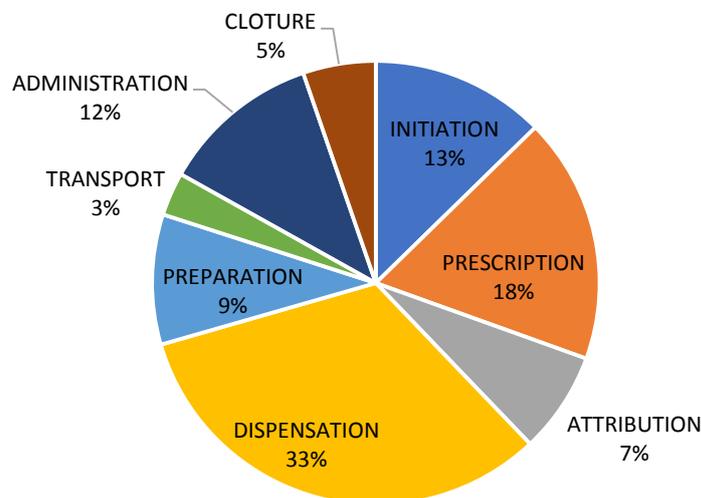


Figure 11 : Répartition des scénarios par fonction

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

### III.2.3. Analyse des criticités globales

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

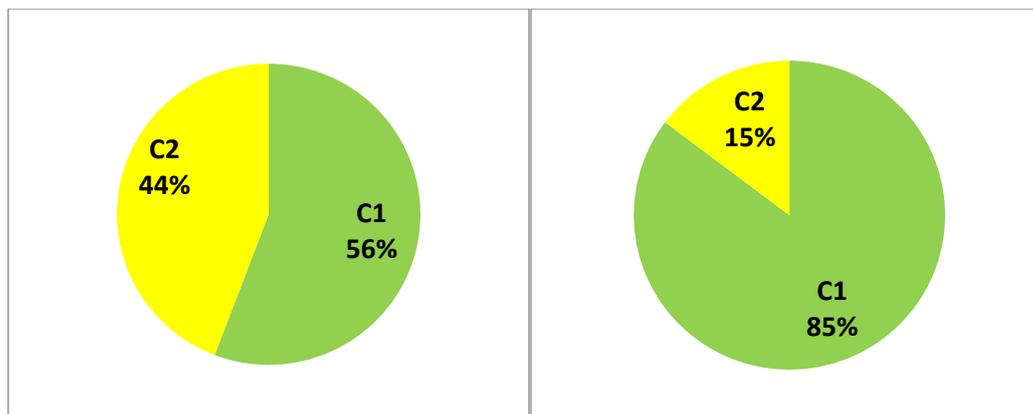


Figure 12 : Répartition des criticités initiales (à gauche) et résiduelles (à droite)

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

Tableau 20 : Répartition des scénarios par gravité et vraisemblance initiales

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

Tableau 21 : Répartition des scénarios par gravité et vraisemblance résiduelles

### III.2.4. Analyse des criticités par danger générique

➤ Diagrammes de Kiviati :

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

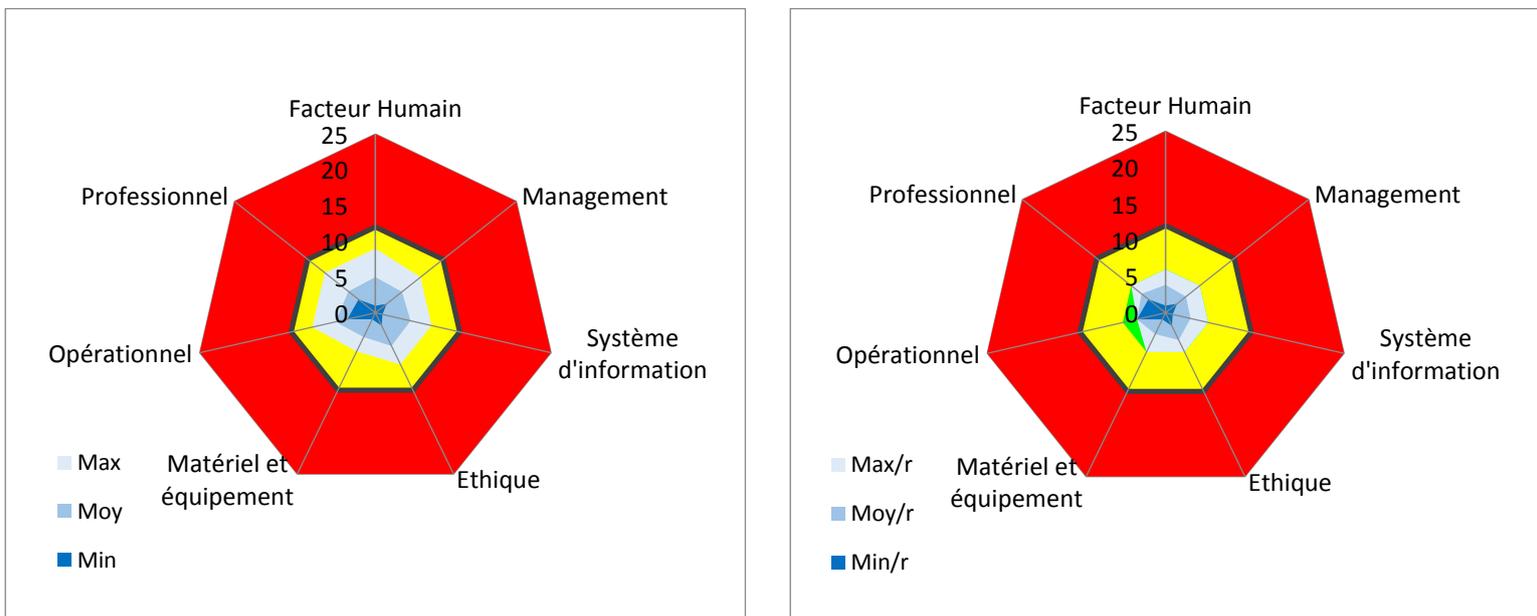


Figure 34 : Répartition des criticités initiales (à gauche) et résiduelles (à droite) par danger générique (Kiviati)

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

➤ Diagrammes de Farmer :

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

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

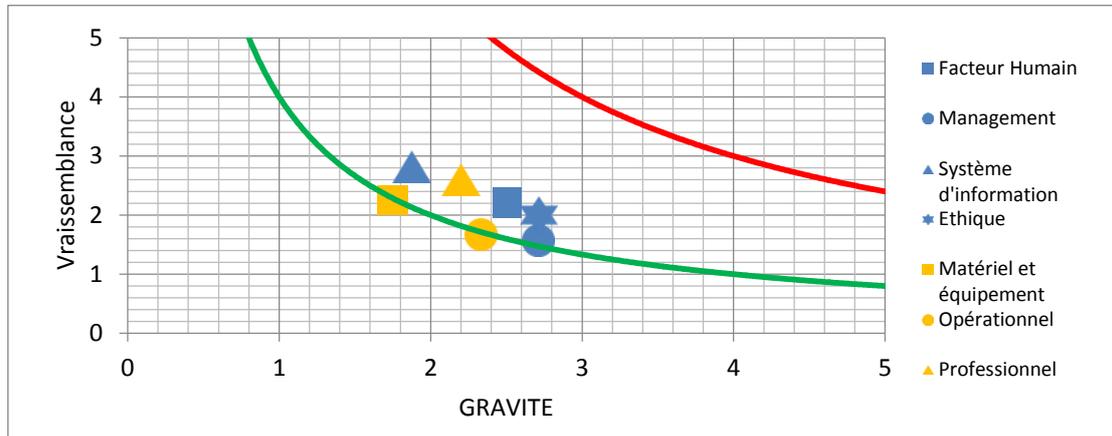


Figure 14 : Représentation des criticités initiales par danger générique (Farmer)

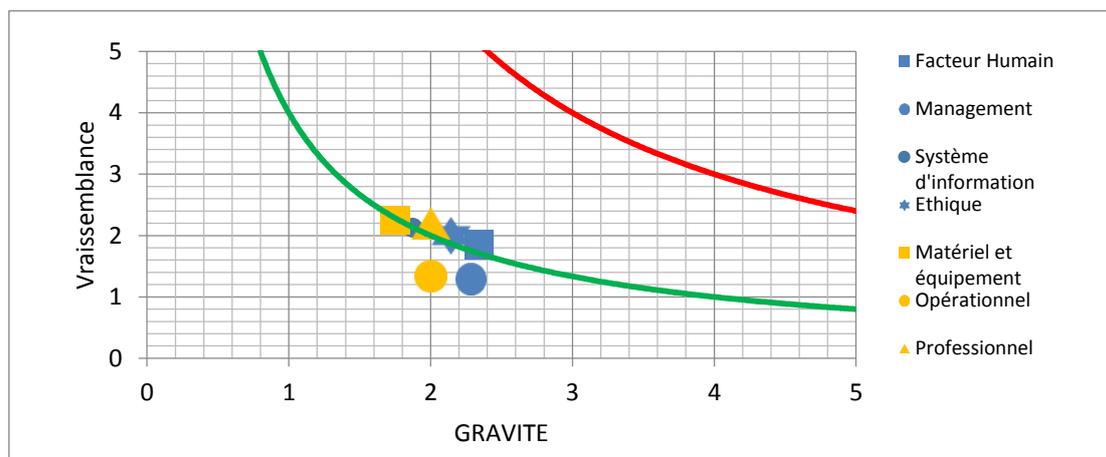


Figure 15 : Représentation des criticités résiduelles par danger générique (Farmer)

### III.2.5. Analyse des criticités par fonction

#### ➤ Diagrammes de Kiviat :

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

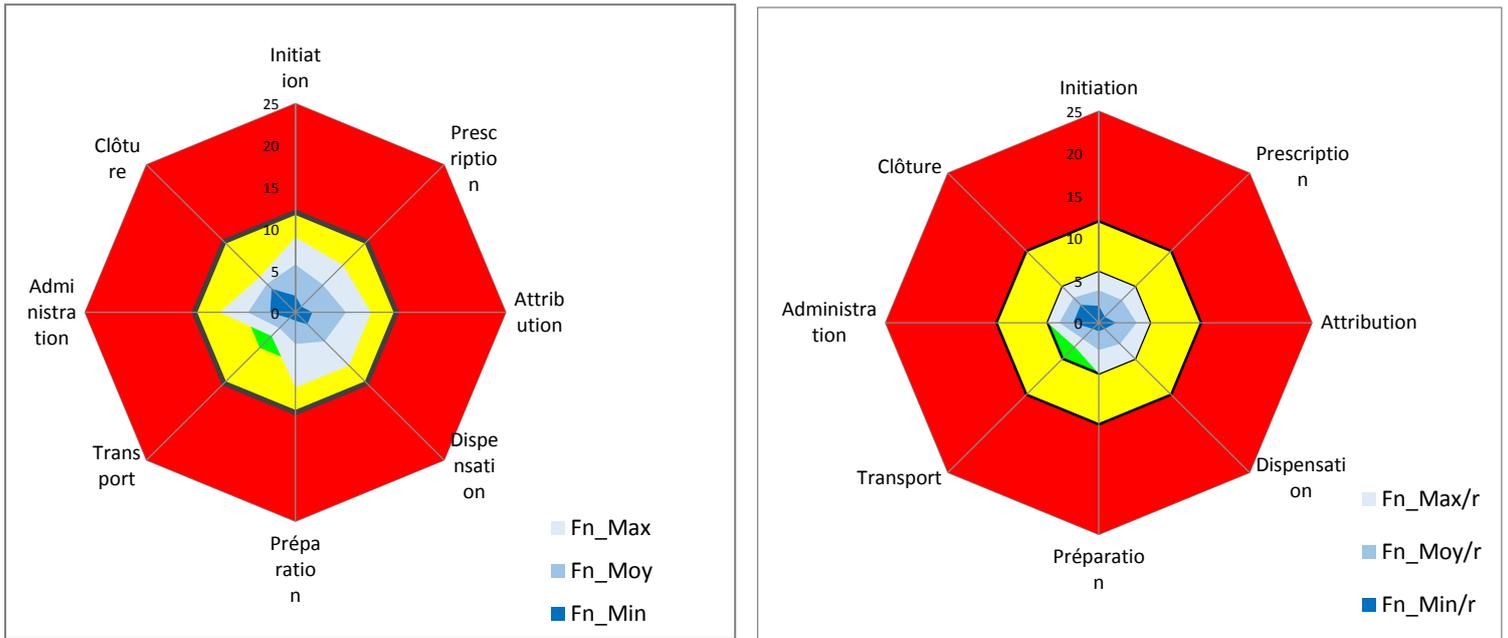


Figure 16 : Répartition des criticités initiales (à gauche) et résiduelles (à droite) par fonction (Kiviat)

➤ Diagrammes de Farmer :

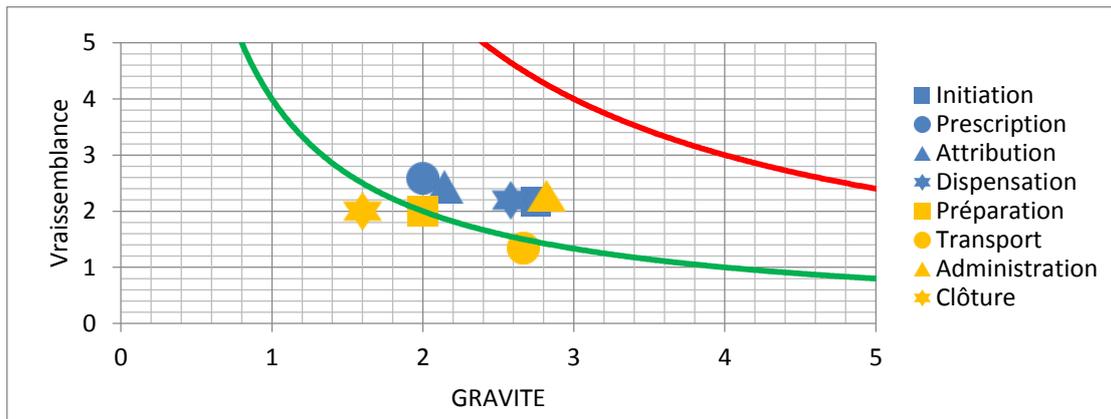


Figure 17 : Représentation des criticités initiales par fonction (Farmer)

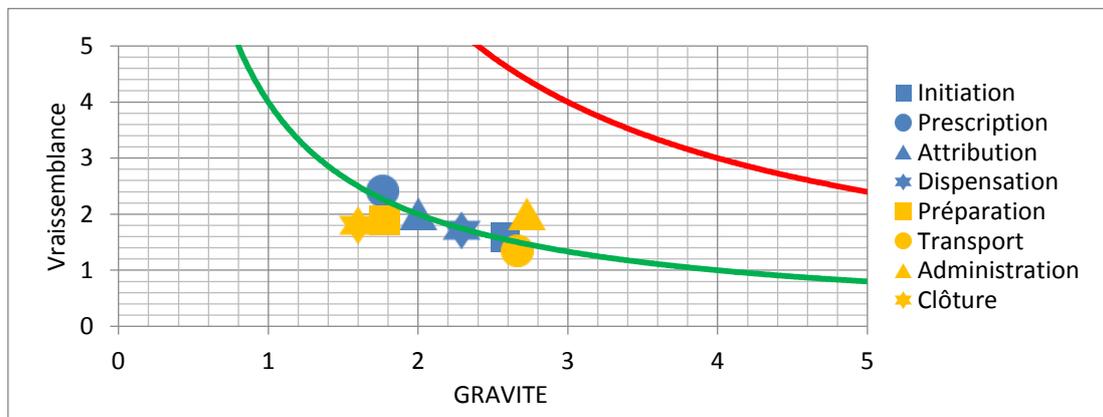


Figure 18 : Représentation des criticités résiduelles par fonction (Farmer)