

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2023

THESE 2023 TOU3 2090

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Carole DELAUGEAS

**Conception d'un outil e-learning pour la formation du personnel de l'Unité des
Essais Cliniques à la PUI de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse**

Le 16/10/2023

Directeur de thèse : Dr. Anaïs Grand

JURY

Président :	Monsieur le Professeur Jérémy JOST
1er assesseur :	Monsieur le Professeur Forent PUISSET
2ème assesseur :	Madame le Docteur Camille JURADO
3ème assesseur :	Madame Clémence DE BONA

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

Remerciements

À Monsieur de Professeur Jérémy JOST, pour avoir accepté de présider ce jury et pour vos enseignements durant mes études à la Faculté de Limoges, en particulier lors de la préparation du concours, recevez mes sincères remerciements.

À Madame le Docteur Anaïs GRAND, merci de m'avoir accordé ta confiance sur ce projet ainsi que durant mon stage à l'UEC. Je te remercie également pour tes encouragements et ton soutien durant cette période, ils m'ont beaucoup aidée à retrouver une partie de la confiance qui me faisait défaut.

À Monsieur le Professeur Florent PUISSET, merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury malgré votre emploi du temps très chargé. Je vous remercie également pour tout ce que vous m'avez appris au cours de mon stage à l'occasion de diverses formations. Rien de tel qu'un bon enseignant pour juger ce travail.

À Madame le Docteur Camille JURADO, merci de faire partie de ce jury et d'y apporter ton expertise. Je garde un très bon souvenir de mon passage à l'UMFA, ta bienveillance et ton humour n'y sont pas pour rien.

À Madame Clémence DE BONA, je te remercie pour ton aide, ta disponibilité et tes conseils tout au long de ce travail. J'espère que tu n'en as pas trop marre car nous allons encore passer beaucoup de temps ensemble sur ce projet.

Je tiens à remercier toute l'équipe de l'UEC pour votre bonne humeur et votre aide précieuse. J'ai beaucoup apprécié mon semestre et je suis heureuse d'être amenée à poursuivre ce travail avec vous.

Merci à ma famille. Merci à tous mes amis pour vos encouragements constants. De Toulouse, Limoges ou d'ailleurs, vous m'accompagnez dans toutes mes péripéties et vous avoir à mes côtés est le meilleur moteur qui soit.

Enfin je remercie mon compagnon qui me supporte au quotidien et m'a apporté son soutien indéfectible tout au long de cette année. Je promets de te rendre la pareille quand ton tour viendra. Abbraccio.

Table des matières

Remerciements	4
Table des figures.....	7
Liste des abréviations	8
Introduction.....	9
I. Aspects règlementaires des essais cliniques en France	10
a. La loi Huriet de 1988	10
b. La loi Jardé	10
c. Le Règlement Européen des essais cliniques	12
d. Réglementation des essais cliniques impliquant des MTI.....	13
e. Les Bonnes Pratiques Cliniques	15
f. Les différents acteurs	15
i. Promoteur	15
ii. Investigateur.....	16
iii. ANSM.....	16
iv. CPP.....	19
v. DRCI	20
vi. PUI	20
vii. Particularités du rôle de la PUI dans la promotion interne.....	22
II. Le déroulement des essais cliniques	24
a. Phases pré-cliniques.....	24
b. Phase I	25
c. Phase II	25
d. Phase III	26
e. Phase IV	27
III. La problématique de la formation et des habilitations dans le cadre de la recherche clinique – promotion interne et externe	28
IV. Description de l'Unité des Essais Cliniques (UEC) à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT)	31
a. Spécificité de la structure de l'IUCT	31
b. Organisation du service et activité (chiffres d'activité et évolution démographique)	33
c. Locaux.....	39
V. La formation préalable du personnel d'une UEC	42
VI. Généralités sur l'e-learning	43
a. Définitions	43
b. Equipe.....	44

c.	Modèles d'ingénierie pédagogique.....	45
i.	Analyse	47
VII.	Développement d'un outil e-learning pour la formation du personnel de l'UEC à l'IUCT.....	57
a.	Contexte et Objectifs.....	57
b.	Matériel et Méthode	58
c.	Résultats – Contenu des formations	63
i.	Parcours Préparateurs en pharmacie.....	63
ii.	Parcours Pharmacien/interne	65
d.	Discussion	68
	Bibliographie.....	70
	ANNEXE 1 – SCENARIO PEDAGOGIQUE PARCOURS PREPARATEUR	73
	ANNEXE 2 – SCRIPTS PARCOURS PREPARATEURS.....	75
	ANNEXE 3 – APERCUS GENIALLY® PARCOURS PREPARATEUR	86
	ANNEXE 3 – SCENARIO PEDAGOGIQUE PARCOURS PHARMACIEN.....	92

Table des figures

Figure 1. Catégorie de recherche et réglementation (source : Réseau Recherche SFAR)	11
Figure 2. Relation Règlementaires entre Loi Jardé et Règlement Européen sur les essais cliniques.....	12
Figure 3. Dates d'application des dispositions transitoires du RE. (source : Avis de l'ANSM aux promoteurs d'EC relevant du RE 536/2014 - Partie 1 Dispositions générales [8])	18
Figure 4. Schématisation des relations internes et externes de la PUI d'un établissement de santé dans le cadre des essais cliniques (source : Guide professionnel activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques CPCHU et SFPC).....	21
Figure 5. Les différentes étapes dans lesquelles la PUI est impliquée pour les essais de promotion interne.....	22
Figure 6. Les phases d'un essai cliniques (source LEEM)	24
Figure 7. Organigramme fonctionnel du GCS IUCT-Oncopole.....	32
Figure 8. Organigramme de l'UEC	33
Figure 9. Activité des préparateurs en nombre de réceptions, préparations et dispensations	34
Figure 10. Nombre de mises en place effectuées par les pharmaciens de l'UEC	34
Figure 11. Nombre de nouveaux protocoles créés sur CHIMIO par les pharmaciens de l'UEC	35
Figure 12. Nombre de prescriptions validées par les pharmaciens de l'UEC.....	35
Figure 13. Activité de promotion interne à l'UEC en 2021	35
Figure 14. Activité d'approvisionnement des centres investigateurs (promotion interne).....	36
Figure 15. Activité de réception et de conditionnement des traitements (promotion interne)	36
Figure 16. Activité de suivi des centres investigateurs (promotion interne).....	37
Figure 17. Nombre de patients ayant reçu des CAR-T cells à l'IUCT.....	38
Figure 18. Nombre de patients ayant reçu des vaccins oncolytiques à l'IUCT	38
Figure 19. Circuit des MTI à l'IUCT.....	39
Figure 20. Plan de l'UEC de l'IUCT	40
Figure 21. Plan de la salle de préparation des MTI.....	41
Figure 22. Plan de la salle azote avec en vert l'espace dédié à l'UEC (2 cuves et 2 dryshippers)	41
Figure 23. Schéma des études de pharmacie hospitalière (source : faculté de pharmacie AMU)	42
Figure 24. Comparaison des différents types de plates-formes open-source et propriétaire (source : Guide HAS).....	43
Figure 25. Sphères de responsabilité des principaux intervenants dans le processus ADDIE (source : guide FAO 2012 [30]).	44
Figure 26. Modèle ADDIE appliqué à l'apprentissage en ligne (source : Ghirardini B. FAO 2012).....	45
Figure 27. Comparaison des différentes étapes de conception d'un e-learning parmi 3 référentiels (source : guide HAS e-learning [29])	46
Figure 28. Modèle SAM Successive Approximation Model (source : Allen M. Leaving ADDIE for SAM. Alexandria: ASTD Press book; 2012)	47
Figure 29. Aspects à prendre en compte lors de l'analyse des besoins.....	48
Figure 30. Schéma adapté de la taxonomie de Bloom révisée par Anderson et Krathwohl (2001)	49
Figure 31. Stratégies pédagogiques (FAO 2012)	50
Figure 32. 9 éléments d'apprentissage selon Gagné (1985) 1) Attirer l'attention 2) Informer des objectifs 3) Rappel de connaissances 4) Présentation du contenu 5) Guider 6) Démonstration par l'apprenant 7) Feedback 8) Evaluation 9) Amélioration et transfert	52
Figure 33. Structure type d'une e-leçon (source FAO 2012)	53
Figure 34. Caractéristiques des différents types d'exercices en e-learning (source : FAO 2012)	54
Figure 35. Modèle d'évaluation de la formation en 4 niveaux (Réactions, Apprentissage, Comportements et Résultats) de Kirkpatrick	56
Figure 36. Nombre de non-conformités relevées à l'UEC	58
Figure 37. Analyse des besoins principaux	59
Figure 38. Répartition des thèmes abordés dans le e-learning	59
Figure 39. Structure d'un parcours pédagogique avec P = parcours ; M = module ; A = activité et D = diapositive	60
Figure 40. Structure d'un scénario pédagogique.....	60
Figure 41. Exemple d'un script décrivant le contenu d'une diapositive	61
Figure 42. Types d'activités correspondant aux diverses méthodes pédagogiques.....	62

Liste des abréviations

ADDIE : Analyse Design Développement Implémentation Evaluation
AEC : Autorisation d'Essai Clinique
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARC : Attaché de Recherche Clinique
BI : Brochure Investigateur
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques (cf GCP)
CAR-T : Chimeric Antigen Receptor T
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer
CNRIPH : Commission Nationale de Recherche Impliquant la Personne Humaine
CPP : Comité de Protection des Personnes
CSP : Code de la Santé Publique
CTIS : Clinical Trial Information System
DME : Dossier du Médicament Expérimental
DoR : Duration of Response = durée de la réponse
EIG : Evènement Indésirable Grave
EMA : European Medicines Agency ou Agence Européenne du Médicament
EMC : Etats Membres Concernés
EMR : Etat Membre Rapporteur
EUDRACT : European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FAO : Food and Agriculture Organisation
GCP : Good Clinical Practice (cf BPC)
GHS : Groupes Homogènes de Séjours
GIRCI : Groupement d'Intérêt pour la Recherche Clinique et l'Innovation
HAS : Haute Autorité de Santé
IWRS : Interactive Web Response System
ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICR : Institut Claudius Regaud
ISD : Instructional Systems Development
ISO : International Organization for Standardization
IUCT : Institut Universitaire du Cancer de Toulouse
L(C)MS : Learning (Content) Management System
ME : Médicament Expérimental
MIT : Médicament issu de l'Ingénierie Tissulaire
MTCs : Médicament de Thérapie Cellulaire somatique
MTG : Médicament de Thérapie Génique
MTI : Médicaments de Thérapie Innovante
MTI-PP : Médicaments de Thérapie Innovante de Préparation Ponctuelle
OGM : Organisme Génétiquement Modifié
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
QCM/QCS : Questions à Choix Multiple/Simple
QoL : Quality of Life = qualité de vie
RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine
SAM : Successive Approximation Model
SSP : Survie Sans Progression
TTNT : Time To Next Treatment = temps jusqu'au traitement suivant
UE : Union Européenne
ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Introduction

La recherche biomédicale désigne l'étude des mécanismes biologiques et physiologiques impliqués dans l'apparition des maladies, ainsi que le développement de nouvelles thérapies et traitements préventifs, diagnostiques et curatifs. Elle comprend les études fondamentales en laboratoire, les essais cliniques menés sur des patients, les études épidémiologiques, la recherche sur de nouveaux médicaments, dispositifs médicaux, techniques de diagnostic, etc. La recherche biomédicale peut être financée par des institutions publiques ou privées dans le but d'améliorer la santé et la qualité de vie des populations en identifiant de nouvelles stratégies de détection, prévention et traitement des pathologies.

La recherche clinique concerne uniquement les études impliquant la personne humaine, qu'il s'agisse de volontaires sains ou de patients malades. Elle s'intéresse à l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de nouveaux médicaments, dispositifs médicaux, interventions chirurgicales, techniques d'imagerie etc. Elle peut être menée dans les hôpitaux, cliniques, centres de recherche et est règlementée par des lois et des normes éthiques strictes. Les institutions et personnels qui seront impliqués dans le déroulement de ces études doivent nécessairement être formés à cette réglementation et exercer avec la plus grande rigueur.

Les pharmaciens et plus globalement les équipes pharmaceutiques des établissements de santé sont un des services supports de la recherche clinique et le rôle de la Pharmacie à Usage Interne est central dans le circuit du médicament expérimental. Il est donc primordial que tous les acteurs participant à la mise en place et la sécurisation de ce circuit soient correctement formés, que ce soit sur le plan théorique mais également d'un point de vue opérationnel. Dans un contexte actuel de pénurie de personnel accentué par les conséquences de la crise COVID19, engendrant des rotations importantes dans l'équipe des Essais Cliniques de la PUI, le besoin de formation est trop important comparé aux moyens qui y sont alloués. Il devient indispensable d'optimiser cette formation en ajoutant un volet d'apprentissage individuel au tutorat déjà existant à l'arrivée d'un nouvel employé.

Notre objectif est donc de construire un outil e-learning pour les personnels médicaux et non-médicaux pharmaceutiques de l'UEC dans le but d'optimiser leur parcours de formation théorique et pratique.

I. Aspects réglementaires des essais cliniques en France

a. La loi Huriet de 1988

La loi Huriet-Sérusclat, promulguée en 1988 en France, avait pour objectif principal de renforcer la protection des personnes participant à la recherche biomédicale [1]. Elle a notamment imposé la mise en place d'un comité d'éthique qui évalue la pertinence et la faisabilité des protocoles, ainsi que la nécessité d'un consentement éclairé et libre des participants. Cette loi a également prévu l'obligation de déclarer les essais cliniques auprès des autorités compétentes et d'informer, sur demande, les participants sur les résultats de la recherche. Enfin, elle a permis d'encadrer la rémunération des personnes participant à des essais cliniques afin d'éviter toute forme de pression ou de contrainte. Elle concernait tout type de recherche et ne faisait pas de distinction entre l'étude de médicament, d'un dispositif médical, d'une intervention chirurgicale ou d'une voie d'administration.

Cette loi a été modifiée depuis pour tenir compte des évolutions de la recherche et de l'éthique biomédicale. La volonté de standardiser les procédures entre tous les pays de l'Union Européenne a conduit à la directive européenne 2001/20/CE, créée le 4 avril 2001 [2]. Cette directive s'est traduite en France par la Loi de Santé Publique 2004-806 le 9 août 2004 [3]. Elles ne concernent cette fois que la recherche sur le médicament. Le décret d'application 2006-477 mis en place le 26 avril 2006 élargit le champ d'application à tous les produits de santé [4].

Malgré cela, l'harmonisation n'est pas totalement atteinte dans l'Union Européenne.

b. La loi Jardé

Le 16 novembre 2016, le décret d'application 2016-5137 introduit la loi Jardé qui remplace la loi Huriet [5]. La loi Jardé précise les notions décrites dans la loi Huriet et permet surtout d'harmoniser la réglementation Française avec les exigences Européennes en matière de consentement, de confidentialité, de sécurité et d'éthique. Le comité d'éthique chargé de consulter un projet de recherche n'est alors plus choisi en fonction de la région dont est issu l'investigateur mais tiré aléatoirement. . Aussi, le terme consacré à la recherche biomédicales devient Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH), subdivisées en trois catégories en fonction du niveau de risque et du degré d'intervention pour les participants :

- **RIPH type 1** : recherches interventionnelles comportant une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle
- **RIPH type 2** : recherches interventionnelles ne comportant que des risques et des contraintes minimales
- **RIPH type 3** : recherches non interventionnelles ne comportant aucuns risques ni contraintes. Recherches observationnelles.

. Contrairement au Règlement Européen de 2014 que nous évoquerons ensuite, la loi Jardé ne concerne pas que les médicaments expérimentaux mais bien tous les produits de santé et permet de répondre aux besoins notamment en ce qui concerne les dispositifs médicaux stériles.

Recherches impliquant la Personne Humaine (RIPH) Article R 1121-1-1 du csp : « Sont des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales... »				Recherches non RIPH
Recherches Interventionnelles		Recherches non Interventionnelles	Recherches non Interventionnelles	
RIPH de Catégorie 1	RIPH de Catégorie 2	RIPH de Catégorie 3		
Recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle	Recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté	Recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance	Sont concernées les recherches dans le domaine de la santé qui relèvent du chapitre IX de la loi Informatique et Libertés et qui n'appartiennent pas aux recherches impliquant la personne humaine. Sont en particulier visés les projets reposant sur la réutilisation de données de santé à caractère personnel	
Obtention d'une autorisation de l'ANSM	Informez l'ANSM de l'étude et de l'avis favorable du CPP	Informez l'ANSM de l'étude et de l'avis favorable du CPP	- Autorisation de l'ANSM non exigée - Information de l'ANSM non exigée	
Obtention d'un avis favorable d'un CPP	Obtention d'un avis favorable d'un CPP	Obtention d'un avis favorable d'un CPP	- Avis d'un CPP non exigé. A des fins de publication dans une revue scientifique, il est recommandé de soumettre à un comité d'éthique Recherche (Ex : CERAR)	
- Information - Obtention du consentement libre, éclairé et écrit	- Information - Obtention du consentement libre, éclairé et exprès	- Information - Non opposition de la personne ou du patient	- Information - Non opposition de la personne ou du patient	
- Engagement MR001* ou - Obtention avis CNIL	- Engagement MR001 ou - Obtention avis CNIL	- Engagement MR003 ou - Obtention avis CNIL	- Engagement MR004** ou - Obtention avis CNIL	

* MR = Méthodologie de Référence

Figure 1. Catégorie de recherche et réglementation (source : Réseau Recherche SFAR)

Le terme RIPH 3 de recherches dites « non interventionnelles » a depuis été modifié par l'article R.1121-2 via le décret n° 2022-323 du 4 mars 2022 relatif aux recherches impliquant la personne humaine et aux essais cliniques de médicament [6]. Ce décret modifie les modalités d'évaluation des essais cliniques de médicaments à usage humain et des RIPH ainsi que le fonctionnement des CPP. La catégorie correspondant aux RIPH 3 n'a pas d'équivalent dans le RE 536/2014 [7] : « En conséquence, le REC ne s'applique pas aux recherches impliquant la personne humaine mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP (RIPH 3) portant sur un médicament. » [8]

La loi Jardé modifie aussi la vigilance en distinguant deux notions : les « événements indésirables graves inattendus » et les « faits nouveaux » définis tels que « toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires » [9].

c. Le Règlement Européen des essais cliniques

Le Règlement Européen des Essais Cliniques n° 536/2014 ou Règlement Clinique Européen [10] a été voté en 2014 et est entré en vigueur le 31 janvier 2022. Il abroge la directive européenne 2001/20/CE. Son objectif principal est de faciliter la réalisation d'essais cliniques au sein de l'Union Européenne en harmonisant toutes les procédures administratives et réglementaires dans ses 27 Etats membres auxquels s'ajoutent Islande, Liechtenstein et Norvège, en tant que pays signataires du traité de l'Espace Economique Européen (EEE)..

On y retrouve la création d'un portail unique de soumission, de gestion et de suivi des demandes d'autorisation. Il s'agit du portail CTIS (Clinical Trial Information System) qui remplace le portail Eudra-CT. Les promoteurs doivent désormais nommer un représentant légal dans chaque état où l'essai sera réalisé. De plus, il permet plus de transparence et d'accessibilité aux informations. Enfin, les essais de « faible risque » se voient encadrés par des procédures simplifiées. Il renforce la compétitivité tout en améliorant la qualité des essais cliniques et en garantissant la protection des participants.

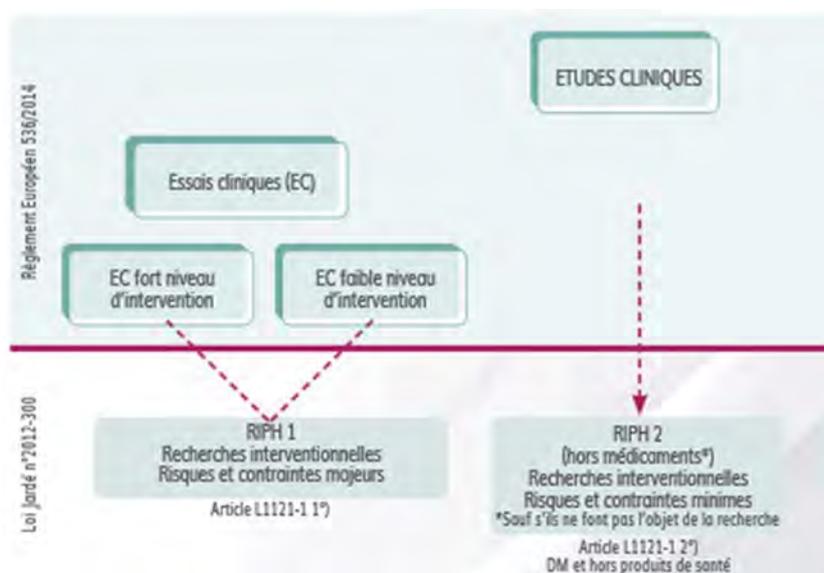


Figure 2. Relation Règlementaires entre Loi Jardé et Règlement Européen sur les essais cliniques

Comme dit précédemment, ce règlement ne concerne que les médicaments. Pour ce qui est des dispositifs médicaux, le RE du 5 mai 2017 chapitre VI [11] couvre les exigences relatives aux évaluations et investigations cliniques dispositifs médicaux. Par ailleurs, il existe des médicaments particuliers, tels que les médicaments radiopharmaceutiques ou les médicaments de thérapie innovante, pour lesquels une réglementation spécifique vient s'ajouter afin de prendre en compte la nature singulière de ces types de médicaments.

Une période de 3 ans est prévue pour une transition complète et aboutie au 31 janvier 2025. Jusqu'au 31 janvier 2023, les demandes d'essais cliniques pouvaient être soumises au choix sur le portail national ou sur le portail unique européen. À compter du 31 janvier 2025, les essais cliniques encore en cours approuvés au titre de la précédente directive devront avoir été mis en conformité avec le nouveau règlement et basculés vers CTIS [12].

d. Règlementation des essais cliniques impliquant des MTI

Le terme « Médicament de Thérapie Innovante » actuellement utilisé concerne des médicaments ayant commencé à apparaître dans les années 90 et dont la nature différait de façon significative des médicaments habituellement issu de la synthèse chimique. Ces médicaments ont vu leur définition évoluer au fil des lois, la première étant la 96-452 du 28 mai 1996 [13] qui définissait deux sous-catégories de MTI : les produits de thérapie génique (article L-676) et les produits de thérapie cellulaire (article L. 665-10).

Au niveau Européen, la directive 2003/63/CE [14] du 25 juin 2003 a introduit le terme MTI en modification de la directive 2001/83/CE relative aux médicaments à usage humain. Dans sa partie IV, elle donne aux MTI le statut de médicaments et non plus de produits. Elle distingue les médicaments de thérapie génique et les médicaments de thérapie cellulaire somatique (humains et xénogéniques).

Le 13 novembre 2007, Le Règlement Européen sur les MTI RE 1394/2007 [15] modifie la directive CE 2003/63 et ajoute deux nouvelles catégories de MTI : les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire (MIT) et les médicaments combinés de thérapie innovante (MCTI). Ce règlement modifie le règlement CE 726/2004 établissant les procédures communautaires centralisées pour l'autorisation d'essai clinique, la surveillance et l'autorisation de mise sur le marché. Il institue le Committee for Advanced Therapies (CAT) composé d'experts évaluant la qualité, la sécurité et l'efficacité des MTI. L'objectif est de faciliter et d'encourager la recherche en harmonisant le cadre réglementaire au niveau européen. Cela passe par l'instauration d'une procédure de mise sur le marché standardisée dans l'ensemble des Etats membres de l'UE, comme pour les médicaments expérimentaux classiques.

Les quatre catégories de MTI telles que définies dans le règlement sont :

Les **médicaments de thérapie cellulaire somatique MTCs** : cellules ou tissus ayant fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles ou qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur. Ils possèdent des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique ou est utilisé chez une personne dans une telle perspective.

Les **médicaments issus de l'ingénierie tissulaire MIT** : médicament qui contient ou qui est constitué de cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, et qui a pour but de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain. Il peut aussi contenir des substances supplémentaires, telles que des biomolécules, des biomatériaux ou des substances chimiques par exemple. Les cellules ou tissus 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 ils ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur.

Les médicaments de thérapie génique MTG : Contiennent une substance active qui renferme 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. Leur effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant contenue ou du produit de l'expression génétique de cette séquence. On compte trois sous-catégories de MTG :

- **Les MTG à base de cellules allogéniques et xénogéniques :** un vecteur portant le gène d'intérêt entre dans les cellules-hôtes et les modifie génétiquement, elles constituent ainsi le principe actif.
- **Les MTG à base de cellules humaines autologues :** les cellules du patient sont prélevées et modifiées à l'aide de plusieurs vecteurs puis réinjectées. La cellule génétiquement modifiée est le principe actif.
- **Les MTG constituant des vecteurs prêts à l'emploi :** le vecteur en lui-même constitue le principe actif et est injecté au patient à visée prophylactique, diagnostique ou thérapeutique.

Les médicaments combinés de thérapie innovante MCTI : contient 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. De plus, sa partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules, ou des tissus viables ou non viables étant susceptibles d'avoir sur le corps humain une action qui peut être considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités.

Une modification est considérée comme substantielle si elle modifie les propriétés initiales des cellules ou des tissus. Cependant, une succession de plusieurs modifications non substantielles peut conduire à une modification finale substantielle. Il existe une liste des modifications non substantielles en annexe 1 du règlement européen 1394/2007 [15].

Certaines définitions prévalent sur d'autres. A ce titre, un produit qui peut répondre à la fois à la définition de MIT et à celle de MTCs est considéré comme un produit issu de l'ingénierie tissulaire. Un médicament pouvant relever de la définition de MTCs ou de MIT, et de MTG est considéré comme médicament de thérapie génique.

La notion d'exemption hospitalière est introduite dans l'article 28 du RE 1394/2007, permettant à tous les Etats Membres d'utiliser des MTI préparés ponctuellement sans exiger une AMM. En France, la loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 [16] instaure la catégorie des MTI-PP de « préparation ponctuelle ». Ils doivent être fabriqués en France par des établissements possédant une autorisation de l'ANSM. Il peut s'agir d'établissements pharmaceutiques publics ou privés mais également d'établissements non pharmaceutiques. Les modalités de fabrications doivent être conformes aux BPF selon la décision du 20 mai 2015 relative aux bonnes pratiques de préparation, de conservation, de distribution et de cessions des MTI-PP [17].

En 2016, la loi n°2016-41 et le décret n°2016- 1536 relatifs aux MTI permettent aux établissements de santé titulaires d'une autorisation au titre de l'article L. 1243-2 du code de la Santé Publique de fabriquer, importer, exporter et distribuer des MTI expérimentaux à condition d'y être autorisé par l'ANSM. Cela permet donc aux établissements publics ayant des locaux agréés par l'ANSM de produire des MTI.

Concernant les CAR-T cells, un premier arrêté du 28 mars 2019 limitait leur utilisation à certains établissements. L'arrêté du 19 mai 2021 limitant l'utilisation des CAR-T Cells autologues à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique [18] abroge celui du 28 mars 2019. Il précise les critères devant auxquels les établissements de santé doivent répondre afin d'obtenir l'autorisation d'utiliser des CAR-T cells. L'établissement doit notamment disposer d'une PUI autorisée à la reconstitution des MTI et la pharmacie s'assure de la réception, la conservation et la reconstitution en vue de l'administration, conformément aux conditions prévues à l'article R5126-25 du CSP. Les équipes pharmaceutiques doivent être formées aux tâches mentionnées. L'article 2 stipule que l'Agence Régionale de Santé (ARS) territorialement compétente fixe la liste des établissements de santé répondant aux critères définis à l'article 1er et assure le contrôle du respect des critères.

e. Les Bonnes Pratiques Cliniques

La dernière version des BPC E6(R3) [19] a été publiée en 2020 par le Conseil International pour l'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH). Elles visent à garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des essais cliniques et sont utilisées par les autorités réglementaires de tous les pays lors de l'évaluation d'autorisations de mise sur le marché de médicaments.

Les BPC détaillent la liste des documents essentiels à la réalisation d'un essai clinique tels que le protocole, la brochure investigateur, le consentement éclairé signé par le patient, l'approbation du comité d'éthique, les certificats de libération et d'analyse de lot, les CV des investigateurs, etc. Le contenu de ses documents est également encadré par les BPC, de même que le rôle et les fonctions de chaque acteur.

f. Les différents acteurs

i. Promoteur

Le promoteur de l'essai peut être une personne, une entreprise ou un organisme en charge de sa mise en œuvre, sa gestion et son financement. On distingue donc un promoteur « institutionnel » lorsqu'il s'agit d'un établissement de santé d'un promoteur « industriel » lorsqu'il s'agit d'un laboratoire pharmaceutique.

Il conçoit et gère le déroulement de l'essai, le traitement des données et la tenue des dossiers. Il choisit les centres pouvant participer à l'étude et veille à ce que ceux-ci s'engagent

à respecter les procédures définies dans le protocole. Il établit une entente écrite avec chaque centre investigateur pour la répartition des responsabilités et les aspects financiers. Il s'engage à fournir les produits de recherche aux établissements et s'occupe de leur livraison et de leur élimination (L1121-16 du CSP). Il doit y avoir une quantité suffisante et une durée de stabilité permettant un approvisionnement fluide et une dispensation en temps voulu.

Le promoteur doit garantir la bonne gestion de la qualité à chaque étape de l'étude. Il évalue et contrôle les risques, effectue le contrôle qualité conformément aux exigences réglementaires. Il doit avoir accès aux centres pour effectuer la surveillance et les vérifications nécessaires. Il est cependant possible de déléguer cette part à un organisme de recherche sous contrat.

ii. Investigateur

L'investigateur est la personne responsable de la réalisation de l'essai clinique dans un centre donné. Le plus souvent, il s'agit d'une équipe de plusieurs personnes dont le chef est nommé l'« investigateur principal ». Il doit posséder les connaissances, la formation et l'expérience nécessaires pour répondre aux exigences réglementaires. Pour cela, il doit fournir un curriculum vitae, voire d'autres documents, au promoteur, au comité d'éthique et aux organismes de réglementation. Il doit connaître les informations contenues dans le protocole de l'étude, la « brochure investigateur », la ou les fiche(s) d'information sur le médicament, les BPC et les exigences réglementaires applicables. Il autorise le promoteur à surveiller et vérifier le bon déroulement de l'étude via des visites de monitoring. Les autorités doivent également pouvoir inspecter le centre. L'investigateur principal délègue des fonctions importantes à d'autres personnes constituant l'équipe investigatrice dont il fournit une liste exhaustive. Il joue le rôle de superviseur de chaque personne impliquée et s'assure qu'elle a bien les qualifications requises.

iii. ANSM

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé constituait l'autorité compétente pouvant approuver la réalisation d'un essai clinique d'un médicament de type RIPH 1 en France jusqu'au 31 janvier 2022, date d'entrée en vigueur du RE 536/2014. L'ANSM était également informée des essais de type RIPH 2 mais son autorisation n'est pas nécessaire à leur initiation. Elle pouvait suspendre ou interdire une recherche et doit être prévenue sans délai de tout effet indésirable grave survenu durant une étude. En France, les EC de médicaments autorisés avant le 31 janvier 2022 ou dont la demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) est déposée avant le 31 janvier 2022 continuent de relever des dispositions de la loi dite Jardé (articles L. 1121-1 et suivants et R. 1121-1 et suivants du CSP) pendant les 3 ans de la période transitoire prévue par le REC, soit jusqu'au 31 janvier 2025. Les EC dont la demande d'AEC est déposée entre le 31 janvier 2022 et le 31 janvier 2023 conformément aux dispositions de la loi Jardé continueront, une fois autorisés, de relever de ladite loi jusqu'au 31 janvier 2025.

Pour les RIPH 1, un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) devait être adressé par le promoteur à l'ANSM. Il contenait le formulaire de demande d'autorisation (FAEC), le protocole de l'essai avec son résumé, la brochure investigateur (BI) ou le résumé des caractéristiques du produit (RCP), le dossier du médicament expérimental (DME) et celui du médicament auxiliaire (DMA) le cas échéant, le contenu de l'étiquetage du médicament expérimental, l'avis du comité d'éthique, les informations concernant l'éventuel organisme génétiquement modifié (OGM) utilisé et d'autres documents pouvant être pertinents selon la nature de l'essai.

Pour les essais classiques, l'ANSM rendait son avis dans un délai de 60 jours. La recherche était autorisée en cas de silence de l'ANSM passé ce délai. Pour les médicaments de thérapie innovante (y compris les MTI-PP) et les médicaments OGM ce délai passait à 90 jours. L'ANSM pouvait également demander une prolongation de 90 jours supplémentaires si elle estimait que des informations complémentaires étaient nécessaires, portant le délai total à 180 jours. En cas de silence après délai, la demande était considérée comme refusée.

L'essai devait débiter dans les deux ans qui suivent son autorisation. L'AEC incluait l'autorisation de mise en œuvre de l'essai et de l'importation de médicaments nécessaire à cette recherche. En revanche, les autorisations du lieu de recherche et de la pharmacie à usage intérieur (PUI) n'incombait pas à l'ANSM et étaient délivrées par l'ARS.

En cas de refus, le demandeur pouvait effectuer un recours gracieux ou d'un recours contentieux (juridictionnel). Afin d'éviter un refus, il était possible pour les promoteurs de solliciter une évaluation de leur essais préalable au demande officiel de demande d'AEC.

L'ANSM instruisait également toute demande de modification substantielle d'un essai clinique. Le promoteur fournissait alors un dossier d'autorisation de modification substantielle (AMS) contenant leur description et justifications détaillées. La durée d'instruction était alors de 35 jours avec la possibilité d'y ajouter 10 jours en cas de nécessité d'informations complémentaires (Article R. 1123-44 du CSP). Ce délai de prolongation était laissé à l'appréciation de l'ANSM en cas d'essai impliquant des MTI ou des OGM (Article R. 1125-12 du CSP). Le silence de l'ANSM valait autorisation pour toutes les demandes de modifications substantielles.

De la même façon, la déclaration de fin définitive de l'essai était effectuée par le promoteur à l'ANSM et au CPP. La définition de la fin de l'essai devait être préalablement précisée dans le protocole. En général, la date de fin définitive correspondait à celle de la dernière visite du dernier participant. Si l'essai prenait fin à son terme prévu, le délai de déclaration était de 90 jours suivant la fin de la recherche. En cas de fin anticipée pour des raisons de sécurité, ce délai était réduit à 15 jours. Le promoteur devait ensuite établir son rapport final dans l'année qui suivait l'arrêt de l'essai, il ne le transmettait qu'en cas de demande de l'ANSM (Article R. 1123-67 du CSP).

Entre les 31 janvier 2022 et 31 janvier 2023, les promoteurs pouvaient choisir de déposer les nouvelles demandes d'autorisation d'EC conformément à la loi Jardé ou conformément au RE. A compter du 31 janvier 2023, tous les nouveaux EC doivent être déposés selon le RE, soit via le portail CTIS.

A partir du 31 janvier 2025, c'est la fin de la période transitoire et seul le régime du RE existera pour tous les EC de médicaments en cours et futurs. Les EC autorisés sous le régime de la loi Jardé et susceptibles de durer au-delà du 30 janvier 2025 devront se mettre en conformité avec les dispositions du RE avant la fin de la période transitoire afin de « switcher » vers le dispositif réglementaire du RE. La procédure de switch prévoit le dépôt des données sur CTIS sans réévaluation scientifique ou éthique [20].

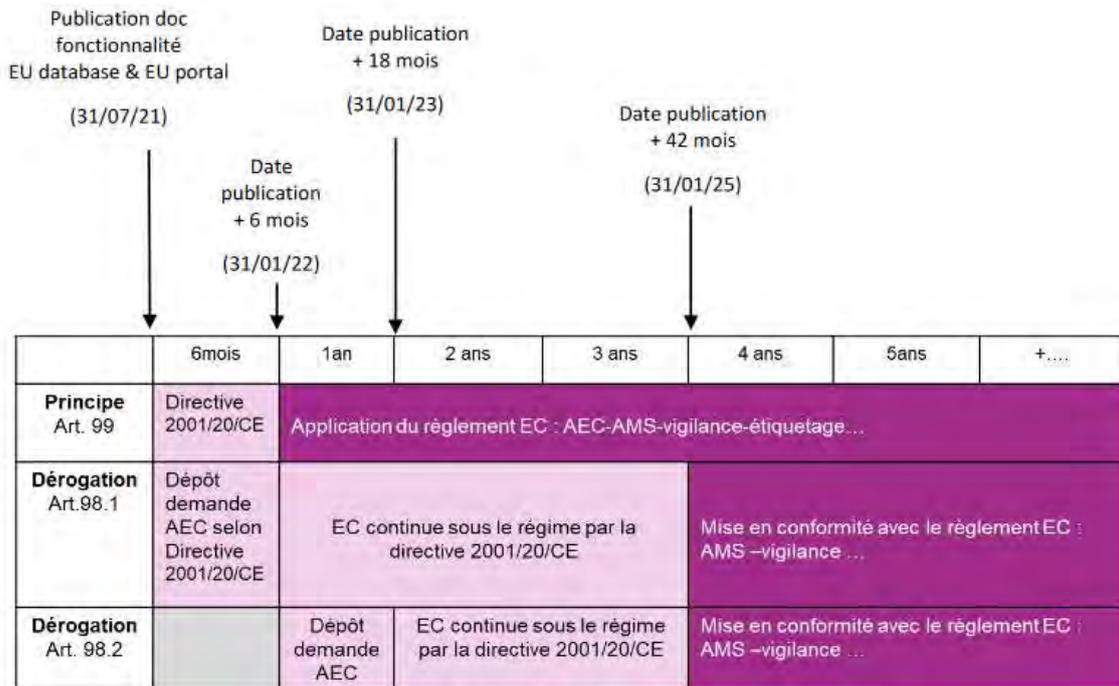


Figure 3. Dates d'application des dispositions transitoires du RE. (source : Avis de l'ANSM aux promoteurs d'EC relevant du RE 536/2014 - Partie 1 Dispositions générales [8])

- Une AEC déposée sur CTIS contient une partie I concernant les aspects scientifiques et une partie II contenant les aspects éthiques. La liste des documents à fournir est la suivante : La lettre d'accompagnement indiquant le n° UE de l'essai et son n° universel
- Le formulaire de demande de l'Union
- Le protocole et son résumé en anglais et en français
- La brochure investigateur ou le RCP si le médicament est déjà commercialisé
- Le dossier du médicament expérimental DME (et auxiliaire si nécessaire)
- Contenu de l'étiquetage en anglais et en français
- Modalités de recrutement
- La lettre d'information des participant ainsi que le formulaire de consentement
- L'aptitude des investigateurs
- L'adéquation des équipements
- L'attestation d'assurance
- Les dispositions financières
- La Preuve de la conformité du traitement des données avec le RGPD

Les fichiers sont à verser sur le portail en format texte. Au préalable, le promoteur doit disposer d'un compte EMA et enregistrer le ME dans le dictionnaire « eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary » (XEVMPPD).

Même si la démarche est centralisée, le promoteur peut soumettre sa demande d'AEC à la France uniquement dans le cas d'EC mononational ou conduit en France et dans un ou plusieurs pays tiers à l'UE. Dans ce cas, l'évaluation du dossier est réalisée par l'ANSM et le CPP désigné par tirage au sort. En cas d'EC multinational (plusieurs EM dont la France), l'évaluation de la partie I du dossier est réalisée selon une procédure coordonnée faisant intervenir un Etat membre rapporteur (EMR) parmi tous les Etats membres concernés (EMC) par la demande.

L'instruction d'une demande d'AEC sur CTIS se déroule en 3 étapes : sa validation, son évaluation et la notification de décision. La validation de l'AEC consiste en deux étapes : la validation du choix de l'EMR et celle du dossier (partie I et II). Elle est réalisée dans un délai maximum de 10 jours. L'évaluation est ensuite faite par l'ANSM (examen scientifique) et le CPP (examen éthique) dans les 45 jours à compter de la validation [20].

iv. CPP

Un Comité de Protection des Personnes (CPP) correspond au comité d'éthique en France. Son accord préalable est indispensable au démarrage d'une étude. Il est saisi par tirage au sort organisé par la CNRIPH (Commission Nationale de Recherche Impliquant la Personne Humaine). Leur fonctionnement est encadré par la loi Jardé et par la loi de 2018 organisant leur tirage au sort. De plus, le décret 2022-323 [6] est venu préciser certains éléments que nous détaillerons.

Un CPP est initialement constitué de 28 membres (14 titulaires et 14 suppléants) bénévoles et soumis à l'obligation de déclaration publique d'intérêt. Ils sont répartis en 2 collèges selon l'article R.1123-4 du CSP. Le premier collège, dit « médical » est constitué de personnes qualifiées et expérimentées en recherche biomédicale, en biostatistiques ou en épidémiologie. Les professions représentées sont médecins spécialistes ou généralistes, pharmaciens hospitaliers, biostatisticiens, épidémiologistes, auxiliaires médicaux, etc. Le deuxième collège est constitué de personnes qualifiées en matière juridique, d'éthique, de sciences humaines et sociales, et de représentants d'associations agréées de patients et d'utilisateurs du système de santé. Le président du CPP est élu à la majorité absolue. S'il fait partie du premier collège, le vice-président sera élu parmi les membres du deuxième collège, et vice versa. L'article R.1123-4 du décret n°2022-323 permet le recrutement de 6 membres supplémentaires répartis entre les deux collèges ainsi que 2 représentants d'utilisateurs supplémentaires. Il autorise également un membre à appartenir à plusieurs CPP ou d'en soutenir un autre de façon occasionnelle. Le quorum (nombre minimal de membres présents nécessaire pour rendre un avis) a été abaissé de 7 à 5 membres.

Les CPP émettent un avis préalable sur les conditions de validité de toute recherche impliquant la personne humaine, au regard des critères définis par l'article L 1123-7 du CSP. Ils se prononcent sur la protection des personnes et notamment des participants, la pertinence du projet et sa qualité méthodologique.

Aucune étude, qu'elle soit de type RIPH 1 ou 2, ne peut débuter sans l'avis favorable du CPP. Si un comité rend un avis défavorable, un autre peut être saisi dans le mois qui suit. L'article R.1123-26 instaure une prolongation de l'avis favorable de deux ans supplémentaires lorsque la recherche n'a pas débuté dans les deux ans de l'avis rendu. Cette demande de prorogation doit être justifiée par le promoteur.

Depuis le décret 2022-323 le CPP évalue uniquement la partie II concernant les aspects éthiques du dossier de demande d'autorisation déposé à l'EMA. Il dispose d'un délai de 45 jours pour rendre un avis, et son silence vaut acceptation.

Enfin, une « procédure d'examen accélérée » en cas de situation sanitaire urgente ou grave est en attente d'un arrêté ministériel. Le tirage au sort serait alors supprimé et la désignation du CPP se ferait par le ministre de la Santé en fonction des disponibilités et des compétences mobilisables.

v. DRCI

La Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) est une structure interne à l'établissement de santé qui pilote et assure le suivi de tous les essais qui y sont développés. Elle coordonne la mise en œuvre de la politique de recherche et d'innovation pour le développement des projets à promotion externe (industrielle) et interne (institutionnelle). Pour la promotion externe, elle se charge de la contractualisation et de la gestion des contrats de recherche conclus entre l'établissement et le promoteur industriel. Pour la promotion interne, elle apporte un soutien réglementaire et méthodologique lors de l'élaboration d'un projet de recherche et tout au long de son déroulement (contrôle qualité, data management, organisation du circuit du médicament, achat de l'équipement et du matériel nécessaire etc). Enfin, elle participe à la clôture administrative de l'essai et à l'archivage de l'ensemble des documents et données qui en sont issus. Elle rédige un rapport final transmis par la suite aux autorités compétentes.

vi. PUI

Selon l'article L5126-5 du CSP, le pharmacien hospitalier est chargé d'assurer, dans le respect des règles de fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention, la dispensation des médicaments, produits ou objets, ainsi que des dispositifs médicaux stériles et d'en assurer la qualité. Le pharmacien hospitalier peut être amené à réaliser les préparations rendues nécessaires par les essais.

La PUI fait partie des services hospitaliers supports de la recherche clinique. Elle joue un rôle central dans le déroulement des essais cliniques. Ses missions principales sont :

- L'approvisionnement du centre investigateur et la gestion des stocks de médicaments expérimentaux. Cela inclut les commandes auprès du promoteur, le stockage selon des conditions strictes, les retours des traitements non utilisés et des conditionnements vides afin de comptabiliser les prises de chaque patient. Et enfin, la destruction des unités thérapeutiques périmées ou non utilisées.

- L'attribution des traitements : le plus souvent il faut utiliser une plateforme IWRS pour demander l'attribution d'une unité thérapeutique donnée à un patient donné.
- La mise en forme des unités thérapeutiques : préparation des médicaments expérimentaux afin de les rendre administrables au patient. Il peut y avoir une mise en aveugle si cela est requis par le protocole de l'étude.
- La délivrance ou dispensation des médicaments expérimentaux au service de soins si le patient est hospitalisé ou directement à ce dernier lorsqu'il s'agit d'un patient ambulatoire.
- La surveillance de l'apparition d'effets indésirables lié aux traitements expérimentaux. Tout effet indésirable survenu chez un patient doit être rapporté au promoteur sous la responsabilité de l'investigateur.
- La traçabilité à toutes les étapes du circuit du médicament : de son entrée dans l'établissement à son administration au patient ou sa destruction.

Pendant toute la durée de l'étude, la pharmacie est en lien avec les attachés de recherche clinique (ARC) promoteurs et investigateurs et participe ainsi au lien entre les deux structures.

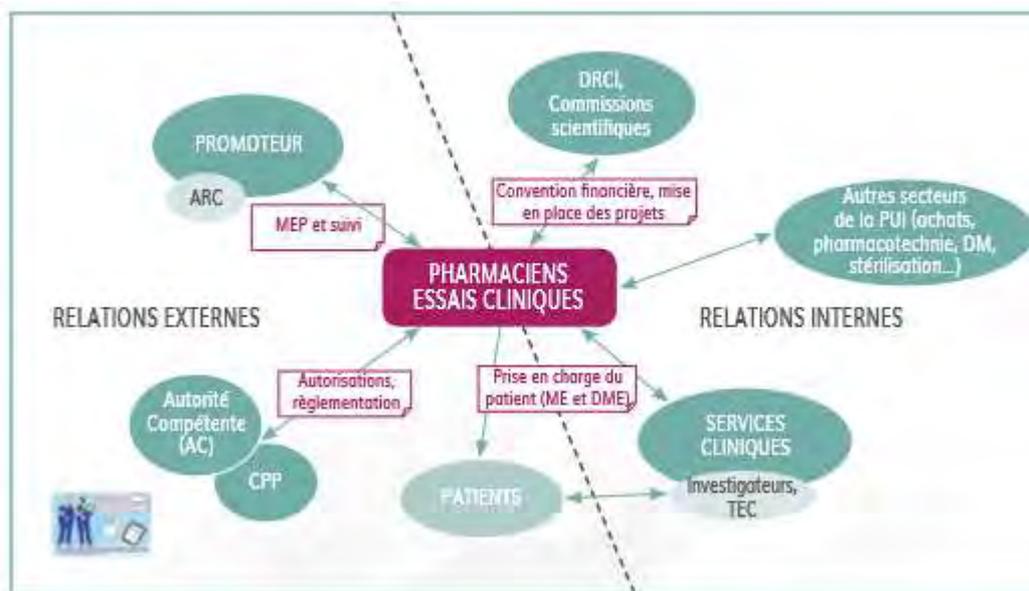


Figure 4. Schématisation des relations internes et externes de la PUI d'un établissement de santé dans le cadre des essais cliniques (source : Guide professionnel activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques CPCHU et SFPC)

La responsabilité de la PUI est de faire respecter la règle des 5B : le Bon patient reçoit le Bon médicament à la Bonne dose par la Bonne voie et au Bon moment. Cette règle est également valable pour les ME. Ces derniers doivent bien entendu suivre le circuit du médicament classique avec des exigences supplémentaires spécifiques. Un médicament expérimental est défini par l'article L-5121-1-1 du CSP [21] comme « un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris comme placebo, lors d'un essai clinique ». Il est fréquent qu'un protocole nécessite des thérapies adjuvantes au médicament

expérimental, on parle alors de médicament auxiliaire défini tel que « médicament utilisé pour les besoins d'un essai clinique conformément au protocole, mais non comme médicament expérimental ».

vii. Particularités du rôle de la PUI dans la promotion interne

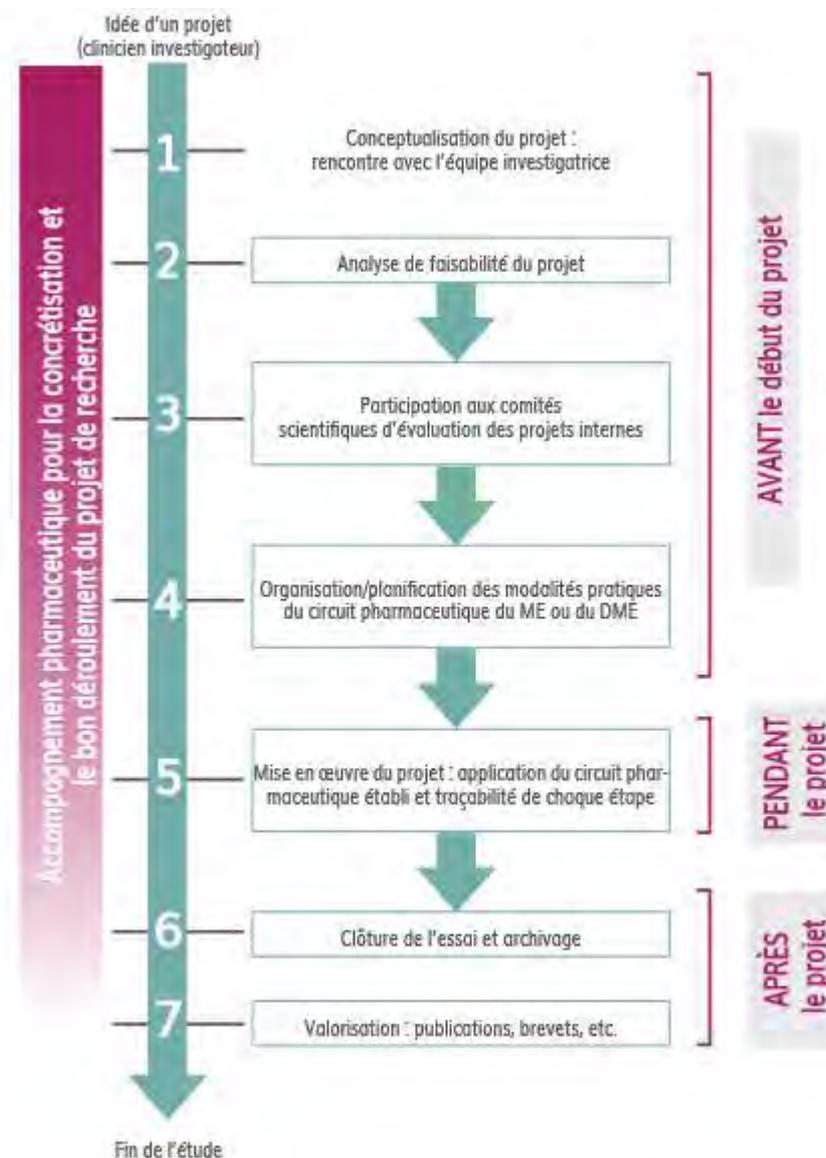


Figure 5. Les différentes étapes dans lesquelles la PUI est impliquée pour les essais de promotion interne

Les essais cliniques de promotion interne (ECPI) nécessitent une forte implication de la PUI de l'établissement promoteur. Le pharmacien est responsable de la gestion du circuit des médicaments expérimentaux. Il est en lien avec les investigateurs et la DRCI de la conceptualisation jusqu'à la clôture. En premier lieu, il faut déterminer la stratégie de mise en œuvre de l'étude et la soumettre à la validation par les autorités compétentes. Il s'agit d'un procédé pluridisciplinaire impliquant des médecins, pharmaciens, biologistes, épidémiologistes, pharmacologues, statisticiens etc. Le rôle du pharmacien est alors de s'assurer du respect des bonnes pratiques, du choix des unités thérapeutiques (forme galénique, dosage, modalités d'administrations, sécurité d'emploi). Il est également en charge

de l'évaluation des coûts et surcoûts. Le budget estimé intègre les frais internes de la PUI investigatrice ainsi que ceux des PUI de chaque centre investigateur impliqué. A l'issue de cette conceptualisation, le protocole est rédigé et soumis aux autorités. L'analyse de faisabilité peut être concomitante à la conception du protocole. Il s'agit de déterminer si les conditions de l'essai sont acceptables du point de vue de la préparation des médicaments expérimentaux. La production doit intégrer l'activité de routine de l'unité de pharmacotechnie ce qui inclus également les contrôles. L'analyse de faisabilité prend en compte les aspects techniques (locaux, équipements), organisationnels (durée de traitement, rythme des inclusions donc fréquence des dispensations, acheminement sur différents sites pour les essais multicentriques), humains (recrutement et formation du personnel, sécurité des salariés), éthiques et de pertinence clinique (analyse médico-économique, intérêt de santé publique). Le format de cette analyse est approuvé par la DRCI, à son issue elle est transmise à l'investigateur principal. Ensuite, la présence du pharmacien est requise lors des comités scientifiques d'évaluation sur les projets internes. Afin de déposer le dossier de Demande d'autorisation d'essai clinique (DAEC) à l'ANSM, la pharmacie doit fournir l'étiquetage réglementaire des unités thérapeutiques. C'est aussi son rôle de rédiger la partie Qualité et les parties relatives aux médicaments du dossier en cas de préparation nécessaire. Une fois l'autorisation des autorités reçue, on peut passer à la planification et l'organisation concrète de l'étude. En lien avec l'équipe investigatrice, il faut déterminer la date de démarrage de l'essai sur chaque site ainsi que le rythme des inclusions et des préparations/dispensations. L'organisation des modalités d'approvisionnement, de stockage, de randomisation, de conditionnement et d'étiquetage est également à prévoir. Enfin, il faut concevoir tous les documents nécessaires à la traçabilité : formulaires de comptabilité, formulaire ou logiciel de demande de réapprovisionnement, les ordonnances spécifiques et les procédures établissant le circuit des ME. L'essai peut alors commencer, le projet est mis en œuvre et le circuit est appliqué. Le pharmacien veille au bon déroulement de chaque étape du circuit dans un rôle d'assurance qualité et de coordination. Il participe aussi aux activités de pharmacovigilance. A la fin de l'étude, l'équipe investigatrice et/ou la DRCI informe la pharmacie de la clôture en donnant la date de fin des inclusions. Les campagnes de production sont arrêtées, les dossiers clos et archivés pendant au moins 25 ans conformément au règlement européen. En cas de MTI on passe à 35 ans et pour les médicaments dérivés du sang (MDS) la durée minimale est de 40 ans. Après exploitations des données de l'étude, ces-dernières sont présentées dans des publications scientifiques. Le pharmacien peut également participer à leur rédaction notamment sur la partie méthodologie et les résultats.

II. Le déroulement des essais cliniques

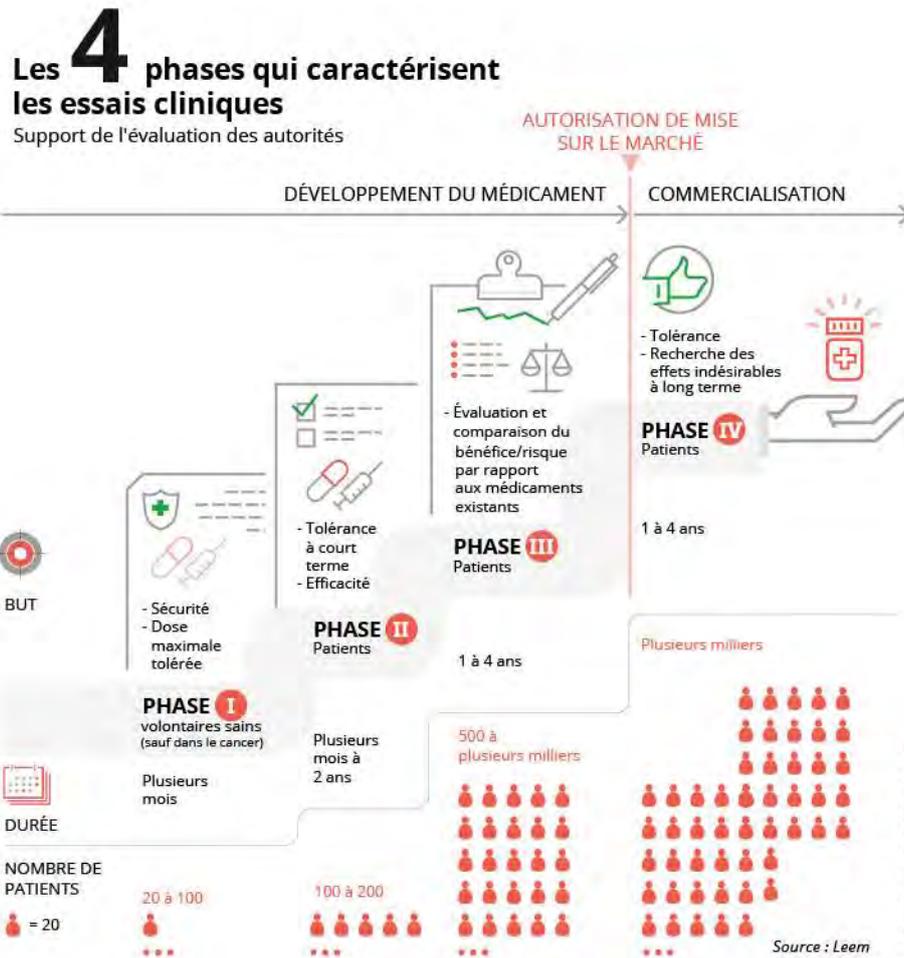


Figure 6. Les phases d'un essai clinique (source LEEM)

a. Phases pré-cliniques

Les phases pré-cliniques correspondent aux études qui précèdent les essais sur l'Homme. Elles regroupent plusieurs types d'études :

- Les études *in vitro* : réalisées en laboratoire sur des cellules ou des tissus, elles visent à tester les propriétés pharmacologiques du médicament afin d'en identifier les mécanismes d'action et les éventuels effets indésirables.
- Les études pharmacocinétiques et toxicologiques évaluent l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'élimination et la toxicité du médicament chez des animaux (*in vivo*). Elles permettent notamment de déterminer la DL50 : la dose létale médiane.
- Les études de sécurité et d'efficacité sont menées après les études *in vitro* et *in vivo* et permettent de déterminer les bénéfices et les risques associés à la prise du médicament.

Une fois les études pré-cliniques effectuées, les autorités en évaluent les données avant d'autoriser la mise en place d'études cliniques chez l'Homme.

b. Phase I

Il s'agit de la première étape de l'évaluation du médicament chez l'humain. Les études de phase I impliquent généralement un nombre restreint de sujets (entre 20 et 100). Leur objectif principal est d'obtenir des données de sécurité et de tolérance fiables chez des sujets sains ou atteints de la maladie ciblée mais dont l'état est relativement stable. En oncologie, les études de phase I sont effectuées sur des patients atteints du cancer ciblé pour des raisons éthiques. Cependant, les critères d'inclusion et d'exclusion restent stricts. C'est également lors de cette phase que l'on détermine la dose maximale tolérée par les patients et qu'on peut étudier la pharmacocinétique de la molécule dans l'organisme humain.

Le suivi des patients est très rapproché pendant cette étape car leur sécurité doit être assurée durant l'évaluation de leur tolérance du médicament expérimental. Ils sont généralement hospitalisés pour pouvoir détecter avec un maximum de sensibilité l'apparition d'effet indésirable ou de signe d'intolérance. Une période de suivi prolongée peut exister pour ne pas passer à côté d'un effet indésirable d'apparition tardive. De plus, le promoteur a l'obligation de déclarer tout Evénement Indésirable Grave (EIG) survenant chez un participant à l'étude. Les études de phase I sont de durée relativement courte, quelques mois en moyenne. Elles peuvent être conçues en ouvert ou en aveugle.

c. Phase II

Les études de phase II ont pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du médicament expérimental. Elles peuvent comparer plusieurs schémas posologiques différents ou l'éventuelle variation dans la réponse entre différents sous-groupes de patients. Pour cela, la taille de l'échantillon est plus grande que lors des études de phase I, entre 100 et 500 patients. Ces derniers doivent être représentatifs de la pathologie ciblée et sont donc sélectionnés selon des critères stricts afin de garantir l'homogénéité de l'échantillon.

La conception peut être en simple ou en double aveugle avec dans un bras le médicament expérimental et dans l'autre un placebo ou le traitement préconisé par les recommandations actuelles. Elle peut aussi être croisée (cross-over) où les patients reçoivent successivement un traitement puis l'autre sans savoir dans quel ordre.

Ces études peuvent durer jusqu'à plusieurs années selon la pathologie et la durée de traitement. L'efficacité est mesurée via des critères tels que la réponse tumorale, la survie globale, la concentration en biomarqueurs spécifiques ou encore la qualité de vie (plus subjective).

En ce qui concerne plus précisément les essais d'oncohématologie, des méthodologies novatrices sont désormais utilisées dans les phases précoces. La phase I peut être étendue avec l'inclusion d'un plus grand nombre de patients et la constitution de sous-groupes ou « cohortes » regroupant des patients ayant des caractéristiques communes pertinentes quant à leur réponse au traitement. Il est ainsi possible d'identifier différents profils de sécurité ou d'efficacité des traitements expérimentaux. Par ailleurs, la méthodologie dite « adaptative » se démocratise. Elle consiste à planifier dès le début de l'essai la possibilité de modifier

certaines paramètres en fonction des résultats intermédiaires observés [22]. Cette plus grande flexibilité est apportée par l'utilisation de méthodes statistiques avancées et permet d'optimiser le processus de développement du médicament sans altérer la validité et l'intégrité de l'essai. Cela représente une économie de temps et de ressources pour les promoteurs comme pour les patients. L'intérêt est d'autant plus grand que la pathologie étudiée est rare et que le nombre de patients enrôlés est faible. Il va sans dire que de telles modifications dans la conception d'un essai clinique doivent être contrôlées et évaluées par un comité de surveillance des données indépendant [23] pour éviter toute erreur. Une autre approche intéressante est celle de l'intégration de techniques de biologie moléculaire pour caractériser avec une plus grande précision les différents types de tumeurs ou les biomarqueurs prédictifs de réponse au traitement. Le recrutement des patients est alors facilité en fonction de leur susceptibilité à bénéficier du médicament expérimental selon leur profil, réduisant le biais de sélection. Les critères de jugement ont également évolué, s'éloignant de la traditionnelle survie sans progression (SSP) pour aller vers des critères plus adaptés à l'oncologie. La réponse moléculaire, la durée de réponse (DoR), le temps jusqu'au traitement suivant (TTNT) ou la qualité de vie (QoL) [24] en sont des exemples. Pour finir, des essais « panier » étudient l'efficacité d'un médicament chez des patients atteints de pathologies différentes mais partageant une ou plusieurs caractéristiques moléculaires spécifiques [25]. Chaque panier représente un sous-groupe de patients ayant la même altération moléculaire constituant une cible. Ces essais permettent d'accélérer l'obtention d'autorisation pour un traitement déjà sur le marché dans de nouvelles indications.

Les phases I et II d'une étude peuvent donc être couplées afin intégrer toutes ses innovations méthodologiques qui accélèrent le développement du médicament et permettent sa mise à disposition des patients le plus rapidement possible.

d. Phase III

Les essais de phase III passent sur une tout autre échelle puisqu'ils vont impliquer un grand nombre de patients afin d'améliorer la fiabilité des résultats. L'échantillon peut se composer de milliers de sujets suivis dans des structures diverses. On parle d'études multicentriques, randomisées et contrôlées pour minimiser les biais et les facteurs de confusion potentiels. L'objectif principal est de démontrer l'efficacité et la sécurité du médicament expérimental en comparaison à un placebo ou à un traitement de référence. Le coût de telles études est considérable, d'autant qu'elles durent plusieurs années.

Ces études ne peuvent avoir lieu qu'en présence de données encourageantes issues des phases précédentes. Les critères d'inclusion et d'exclusion des patients doivent sélectionner des sujets représentatifs de la population qui bénéficiera du traitement en vie réelle s'il est commercialisé.

Les critères d'évaluation de l'efficacité sont préférentiellement quantifiables et objectifs : la survie sans progression de la maladie ou la survie globale. Les données de sécurité sont également considérées car l'échantillon plus grand en permet une meilleure appréciation. En cas de résultats positifs à l'issue de la phase III, les autorités réglementaires peuvent

approuver la demande de mise sur le marché du médicament expérimental déposée par le promoteur. En revanche, en cas de résultats insuffisants, le traitement peut être abandonné ou nécessiter d'autres études, par exemple dans des populations plus spécifiques.

e. Phase IV

Après la commercialisation du médicament, différents types d'études de phase IV peuvent être menées :

- Des études observationnelles menées dans des conditions réelles sans modification du traitement
- Des études interventionnelles impliquant une modification du traitement
- Des études de registre recueillant des données sur des patients atteints de pathologies spécifiques traités par un médicament donné
- Des études comparatives pour mettre en opposition deux traitements dans la même pathologie

III. La problématique de la formation et des habilitations dans le cadre de la recherche clinique – promotion interne et externe

Toute personne amenée à travailler en lien avec des essais cliniques doit obligatoirement être habilitée à exercer ses missions. Il peut s'agir de la manipulation des médicaments expérimentaux, la collecte et le stockage d'échantillons biologiques, la gestion des données, la manipulation de cytotoxiques, etc. Ici, nous nous focaliserons sur la formation du personnel médical et non médical pharmaceutique impliqué dans les essais cliniques, c'est-à-dire des préparateurs, des internes et des pharmaciens hospitaliers (incluant le pharmacien responsable). Les manutentionnaires, secrétaires ou coursiers intervenant dans le circuit du médicament expérimental ou dans la gestion des études ne sont pas considérés comme personnel dédié aux essais cliniques et ne sont pas concernés par cette habilitation.

Bien que ce ne soit pas exigé par la réglementation, les pharmaciens mettent leurs curriculum vitae à la disposition des promoteurs de façon systématique. Il leur est également demandé une attestation de formation aux bonnes pratiques cliniques et une formation spécifique à un essai.

En premier lieu, le pharmacien doit impérativement faire signer une délégation interne des tâches par l'ensemble du personnel intervenant dans la gestion des essais cliniques, y compris les internes. Les missions de chaque salarié y sont mentionnées, le détail se trouvant dans les différentes fiches de postes. Cette délégation est transmise à tous les promoteurs et peut parfois également attester de la formation du personnel par le pharmacien responsable.

Pour former son personnel, le pharmacien responsable s'appuie sur divers référentiels tels que les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et ICH E6R2 spécifiques aux essais cliniques auxquelles viennent s'ajouter les réglementations inhérentes à chaque corps de métier. Il doit également intégrer les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH) et les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP). A ce jour, il n'existe aucun document officiel décrivant le contenu de la formation du personnel pharmaceutique des essais cliniques et la 3^{ème} année hospitalière dispensée par les centres de formation des PPH ne comporte pas de module spécifique à la recherche clinique. Le référentiel ANSM/LEEM/AFCRO 2009 [26] s'en approche car il est dédié à la formation du personnel côté investigateur et évoque le circuit du médicament expérimental, mais il n'est pas suffisamment ciblé et manque d'exhaustivité. Nous précisons par ailleurs que les Bonnes Pratiques de Préparation viennent d'être révisées et une nouvelle version entre en vigueur le 20 septembre 2023 [27]. Une ligne directrice LD3 s'ajoute et concerne les préparations rendues nécessaires par les RIPH y compris la préparation de médicaments expérimentaux.

A cela s'ajoute la problématique du temps de formation puisque, d'après les BPPH, le personnel en formation doit être remplacé par un personnel de qualification équivalente. Cependant, la répartition des tâches et la gestion des effectifs à flux tendu restreint fortement la possibilité de détachement d'un agent de son activité de routine pour se former ou encadrer une formation. Ce problème concerne à la fois les formations initiale et continue. La nature même de l'activité du service, à savoir la prise en charge des patients, ne permet pas de

délaisser une ou plusieurs missions de façon temporaire pour prioriser la formation. Cela désorganiserait l'unité et constituerait un risque significatif pour les patients.

Le pharmacien responsable ne pouvant à lui seul se charger de la formation de tous les agents, il est nécessaire de faire intervenir des experts pour assurer une partie de la formation. Or, qu'il s'agisse d'intervenants internes à l'établissement ou externes, leur disponibilité limitée peut constituer un autre frein à la mise en place de formations. Il faut parvenir à trouver un créneau convenant à la fois aux participants et aux intervenants, le tout lors de plusieurs sessions puisque tout le personnel ne peut être détaché sur la même période en raison de l'activité. Il peut aussi être difficile de trouver un formateur compétent dans certains domaines très spécifiques.

Les contraintes budgétaires auxquelles les établissements de santé sont soumis peuvent limiter leur capacité à financer un programme de formation ou à résoudre la problématique du manque de personnel.

Plusieurs **GIRCI (Groupement d'Intérêt pour la Recherche Clinique et l'Innovation)** proposent des formations sur la recherche clinique. Le GIRCI Grand-Ouest propose FORMEDEA : une formation certifiante sur les BPC qui s'adresse aux acteurs de la recherche clinique. C'est un format e-learning qui aborde :

- Chapitre 1 : Cadre réglementaire et typologies d'études (30 minutes)
- Chapitre 2 : Information et consentement (60 minutes)
- Chapitre 3 : La vigilance et la sécurité des essais cliniques (45 minutes)
- Chapitre 4 : Les données de l'étude (55 minutes)
- Chapitre 5 : La gestion des échantillons biologiques (45 minutes)
- Chapitre 6 : La gestion des unités thérapeutiques (40 minutes)

Ce programme de 5h est labellisé Transcelerate, il est donc reconnu par les promoteurs industriels qui en sont membres. A l'issue de cette formation, une attestation valable pour une durée de 3 ans est délivrée, il faut un minimum de 80% de bonnes réponses au test final pour valider. Dans une démarche de DPC (développement professionnel continu), il est possible de suivre les formations « REFRESH FORMEDEA » et « RETRAINING FORMEDEA » pour consolider et actualiser ses connaissances. L'accès à cette formation est gratuit pour le personnel des établissements publics de santé du Grand-Ouest et payant pour les établissements hors-région et privés.

Dans le même esprit, le GIRCI SOHO (Nouvelle Aquitaine, Occitanie et DOM) a développé une formation SOBPC « Recherche Clinique et BPC ». Elle dure 4h et se décline en 6 parties :

- Principes éthiques, types de recherches, rôle des acteurs de la recherche, modalités de financement
- Cadre réglementaire, rôle des autorités et instances, droits des personnes et sécurité, obligations du promoteur et des investigateurs
- Conception d'un protocole, aspects logistiques, suivi et la clôture de l'essai.
- Recueil des données et modalités de traitement de ces dernières

- Unités de traitement et médicaments expérimentaux
- Vigilance, circuit des notifications/déclarations, responsabilités

Cette formation inclut des webinaires et des auto-formations et un « jeu de l'oie ». Elle est accessible gratuitement pour les établissements du territoire SOHO et est payantes hors-territoire.

Ces programmes sur les BPC que nous venons d'aborder sont très intéressants pour notre établissement. En revanche, la mise en œuvre est difficile car le personnel employé par le CHU a accès à une formation et celui employé par l'ICR à une autre. Cela diminue l'équité entre les membres d'une même unité, d'autant plus lorsqu'un des deux programmes est plus complet que l'autre. D'autre part, après la souscription, l'accès n'est possible que durant une durée déterminée (6 mois pour FORMEDEA et 3 mois pour SOBPC) et doit être constamment renouvelé pour permettre à tous les salariés d'en bénéficier. Enfin, ces formations abordent des notions générales sans s'adresser à un corps de métier particulier donc sans spécifications sur les missions pharmaceutiques.

C'est pour ces raisons qu'à l'IUC, nous avons souscrit à deux programmes différents mais que nous incluons tout de même une partie de ces notions dans la formation commune que nous mettons en place en interne. Le GIRCI IDF propose une plateforme e-learning sur le BPC pour l'investigateur.

La manipulation de médicament OGM (MTI) nécessite aussi une formation particulière, notamment concernant la gestion des déchets.

IV. Description de l'Unité des Essais Cliniques (UEC) à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT)

a. Spécificité de la structure de l'IUCT

L'IUCT Oncopole regroupe le centre de lutte contre le cancer, l'Institut Claudius Regaud (ICR et des services d'oncologie du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. L'association des deux établissements s'est concrétisée par un groupement de coopération sanitaire de moyens (GCS). La gouvernance est assurée par :

- Le Président : le directeur général du CHU de Toulouse
- Le Directeur Général : le directeur général de l'ICR

Chaque établissement a gardé son statut. L'ICR est un Centre lutte contre le cancer (CLCC), établissement de santé privé d'intérêt collectif. Le préfet du Tarn est le président du conseil d'administration. L'ICR fait partie du groupe UNICANCER qui regroupe les CLCC Français et leur fédération (FFCLCC). Les services d'oncologie du CHU restent partie intégrante du CHU de Toulouse. Certaines instances sont communes telles que le CLIN (comité de lutte contre les infections nosocomiales), la COMEDIMS (comité médicaments et dispositifs médicaux), la CDU (commission des relations avec les usagers) et le CCM (conseil consultatif médical).

En pratique, il y a donc deux établissements payeurs et employeurs. En terme de ressources humaines, cela se traduit par du personnel mixte dont une partie est salariée du CHU de Toulouse et l'autre de l'ICR cela au sein d'une même unité.

La prise en charge des patients issus du CHU ou de l'ICR reste la même avec une harmonisation des pratiques et des outils utilisés. Néanmoins, une duplication des circuits, des outils et des procédures a été nécessaire puisque chaque établissement est financièrement responsable de ses services et des ressources qui leurs sont allouées. Par exemple, nous utilisons deux logiciels DPI (Dossier Patient Informatisé) différents selon que le patient soit hébergé sur un site du CHU (ORBIS®) ou de l'ICR (TRACKARE®). Pour la fabrication des chimiothérapies, le logiciel CHIMIO® est utilisé des deux côtés, mais il est tout de même dupliqué en « CHIMIO CHU » et « CHIMIO ICR » regroupant les prescriptions respectives avec deux interfaces à mettre à jour simultanément. Cette multiplicité des interlocuteurs et des logiciels entraîne une complexité organisationnelle majeure car la mise en œuvre d'un projet doit tenir compte des contraintes techniques et budgétaires des deux entités. La formation du personnel en est le parfait exemple, avec deux plans de formation et des plateformes différents.

GCS IUCT-Oncopole - Organigramme fonctionnel



Direction et encadrement des secteurs d'activité



ICR

CHU

Départements et unités cliniques



Départements et unités médico-techniques



Laboratoires et unités



Figure 7. Organigramme fonctionnel du GCS IUCT-Oncopole

b. Organisation du service et activité (chiffres d'activité et évolution démographique)

Actuellement, l'équipe de l'UEC est constituée d'un pharmacien responsable praticien hospitalier, trois pharmaciens assistants, deux internes, un docteur junior et dix préparateurs.

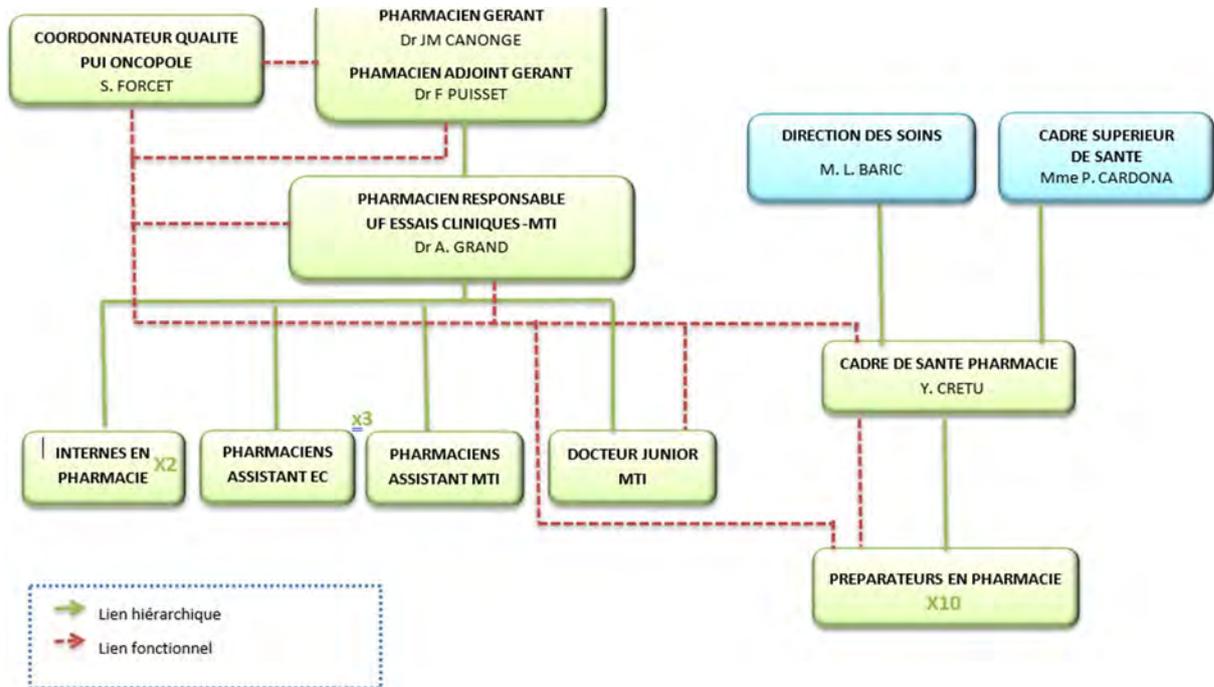


Figure 8. Organigramme de l'UEC

Il y a un poste de routine (P2 PH) avec une rotation des pharmaciens pour la validation des prescriptions et la libération des préparations du jour et, si possible, du lendemain. Les autres pharmaciens ont des activités hors-routine. Les deux internes effectuent les activités de routine précédemment citées à temps plein. Un PH/docteur junior a la charge de l'activité de routine MTI.

Concernant les PPH, ils tournent sur huit postes intitulés tels que :

- P1 : Réalisation des préparations injectables des essais cliniques
- P2 : Préparation des plateaux et dispensation du produit fini
- P3 : Gestion des traitements Per Os des essais cliniques
- P4 : Gestion des monitorings des essais cliniques
- P5 : Réception des essais cliniques
- P6 : Rétrocession des essais cliniques
- P7 : Gestion des retours patients, et périmés des essais cliniques
- P8 : Coordinateur des essais cliniques

L'activité de l'unité est en constante augmentation malgré un ralentissement forcé durant la crise COVIDA ce jour, l'unité gère environ 500 essais de promotion externe, 18 essais de promotion interne et 11 essais MTI. A noter que le nombre de patients bénéficiant de CAR-T cells augmente rapidement : de 29 patients en 2021 à environ 70 en 2023 (estimation). Le nombre d'EC de promotions externe menés à l'IUCT augmente chaque année ainsi que les

activités qui y sont associées. Les PPH comme les pharmaciens y dédient de plus en plus de temps (*figures 9 et 10*). Pour maintenir la tendance, l'UEC doit recruter du personnel et agrandir ses locaux.

Delta 2021/2020 :
 - Réceptions : + 34%
 - Préparations : + 8%
 - Dispensations : + 15%

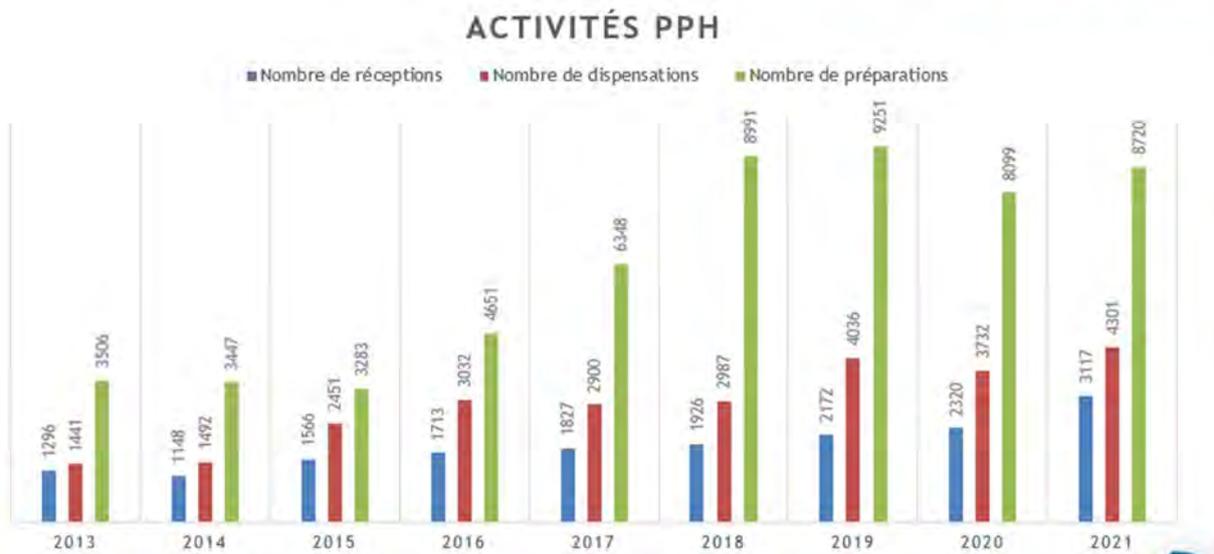


Figure 9. Activité des préparateurs en nombre de réceptions, préparations et dispensations

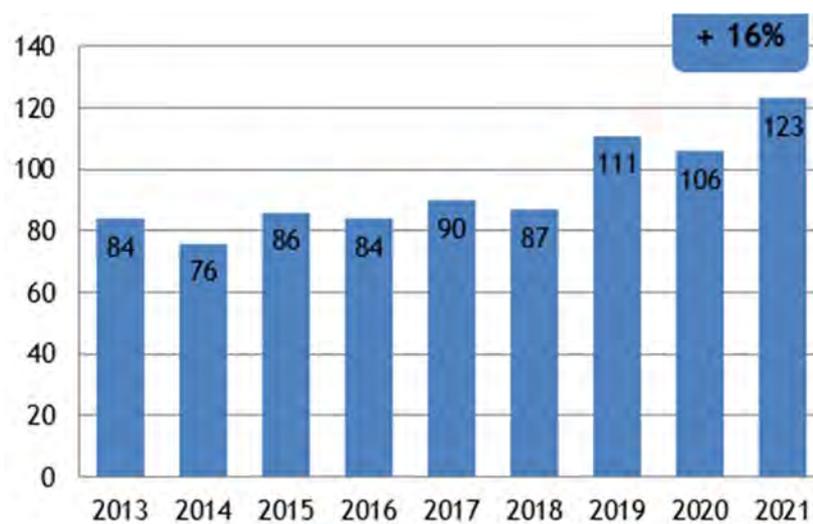


Figure 10. Nombre de mises en place effectuées par les pharmaciens de l'UEC

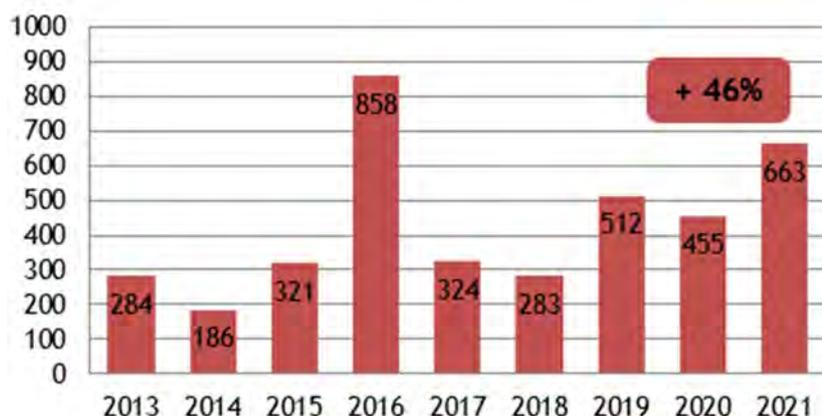


Figure 11. Nombre de nouveaux protocoles créés sur CHIMIO par les pharmaciens de l'UEC



Figure 12. Nombre de prescriptions validées par les pharmaciens de l'UEC

Concernant la promotion interne, l'activité d'approvisionnement des centres investigateurs repart à la hausse tandis que celles de réception, de conditionnement et de suivi tendent à diminuer depuis la crise COVID (figures 13-16). Il est important de préciser qu'un seul PPH est dédié à cette activité à temps plein.

2021												
ESSAIS	CONCEPTION	NBRE CDE PARTENAIRE	Nbre UNITE DE TRAITEMENT RECU	NBRE UNITES DE RE-ETIQUETAGE PRIMAIRE + SECONDAIRE	Nbre d'envoi	Nbre de demande d'envoi (PRESTATATAIRE)	Nbre MEP / Ouverture centre	NBRE LECTURE VM	NBRE SASIE COMPTA PAT.	NBRE PATIENT INCLUS	NBRE EXCURSION DE T° DANS LES CENTRES	NBRE DE RETRAIT DE LOT
		T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
								L	C			
ECULISHU	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IFM 2014-02	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IFM DFCI	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IFM CRD	NA	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0
DEXAML 03	OUI	1	410	0	26	0	1	3	0	13	1	3
THERGAP 2	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
BOOSTER MELANOMA	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ONCOCOL	OUI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IFM2018-01 DARA	NA	3	800	0	54	0	0	9	24	0	2	6
IFM IRD 2014-03	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GRECCAR 9	OUI	2	70	35	37	0	3	3	0	32	2	0
MEAVANTI	OUI	30	30	29	21	0	0	0	0	30	0	0
BANDOCELE	OUI	1			3		1	0	0	4	0	0
TICIMEL	NA	6	314	509	18	0	0	0	0	15	1	6
CITHARE	OUI	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2
TEC-ORL								0	0	6	0	0
SILK-BM	OUI	0	0	0	5	1	3	3	0	0	0	0
STERIMGLI	NA	3	936	768	24	6	0	0	0	26	4	1
		46	2560	1341	189	7	8	25	24	127	10	19

Figure 13. Activité de promotion interne à l'UEC en 2021



Figure 14. Activité d'approvisionnement des centres investigateurs (promotion interne)

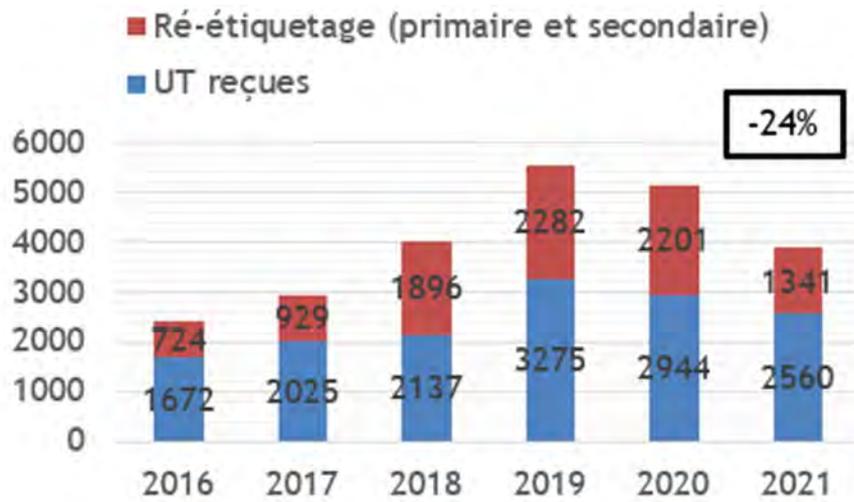


Figure 15. Activité de réception et de conditionnement des traitements (promotion interne)

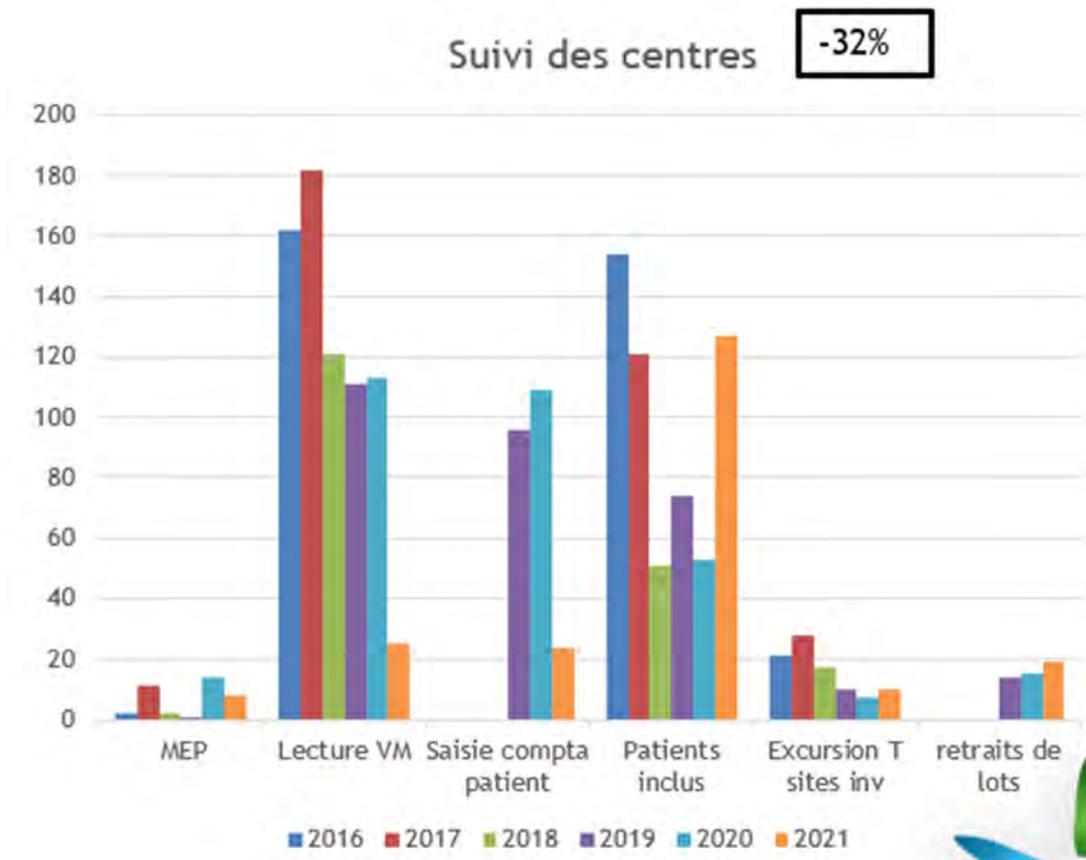


Figure 16. Activité de suivi des centres investigateurs (promotion interne)

L'activité MTI quant à elle prend rapidement de l'ampleur en raison de l'engouement pour ce type de thérapeutiques depuis quelques années. De plus en plus d'EC sont initiés à l'IUCT avec en majorité des CAR-T cells mais aussi des vaccins oncolytiques et des cellules stromales mésenchymateuses (CSM) par exemple. Pour le moment, seuls les pharmaciens et les internes sont amenés à intervenir sur l'activité MTI car il n'est pas possible de détacher des PPH de l'activité « classique » sans mettre le service en difficulté.

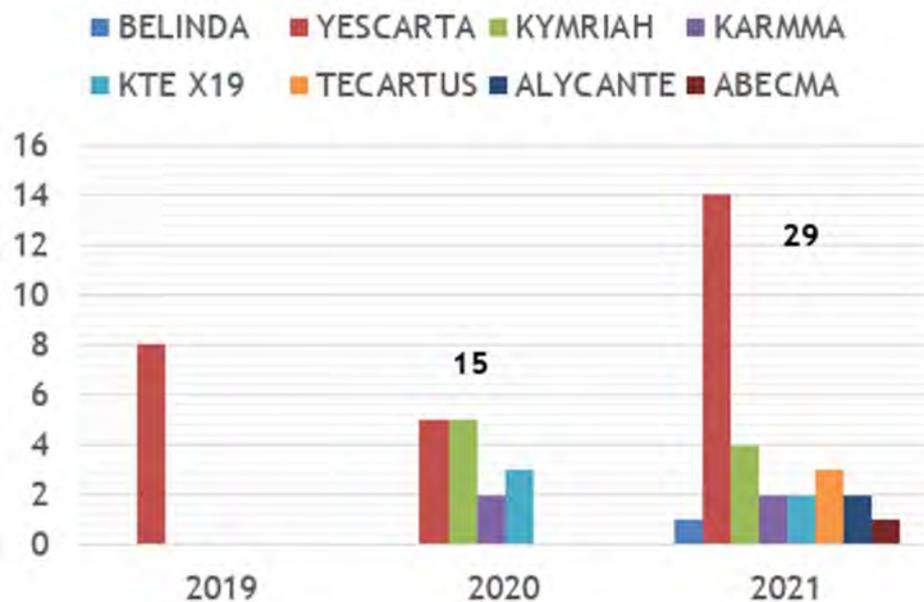


Figure 17. Nombre de patients ayant reçu des CAR-T cells à l'IUCT

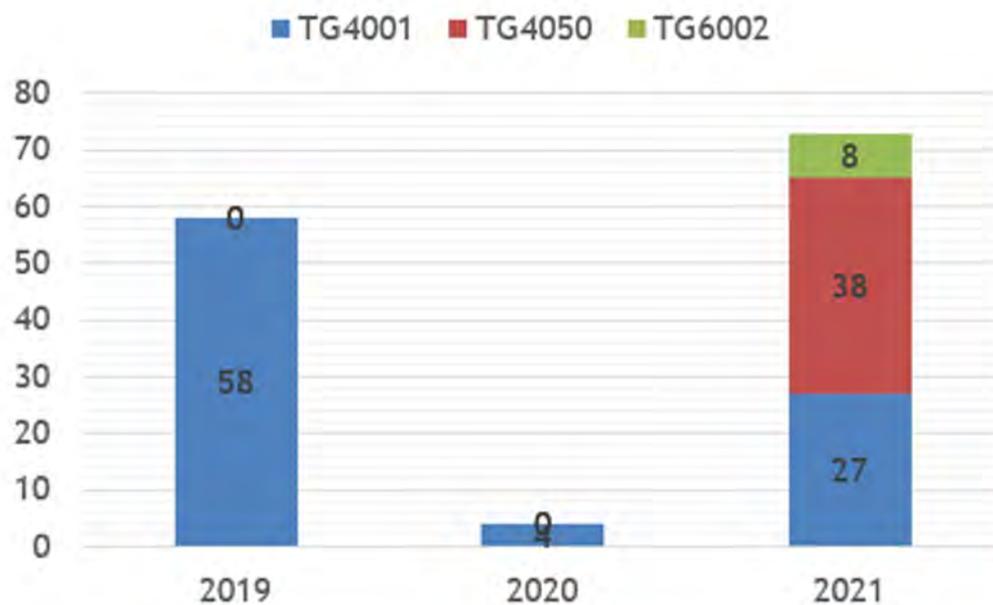


Figure 18. Nombre de patients ayant reçu des vaccins oncolytiques à l'IUCT

Les EC MTI nécessitent, de manière générale, une gestion plus conséquente en raison des contraintes de production avec des délais pouvant être assez longs, de stockage et d'identitovigilance en particulier pour les thérapies autologues. Le système d'assurance qualité se doit d'être particulièrement robuste afin d'obtenir l'autorisation de l'ARS mais également de répondre aux exigences des laboratoires commercialisant ces MTI qui se réservent un droit de regard sur l'organisation du circuit intra-hospitalier. La conservation de ces produits nécessite des équipements de cryoconservation et un personnel formé spécifiquement à leur utilisation.

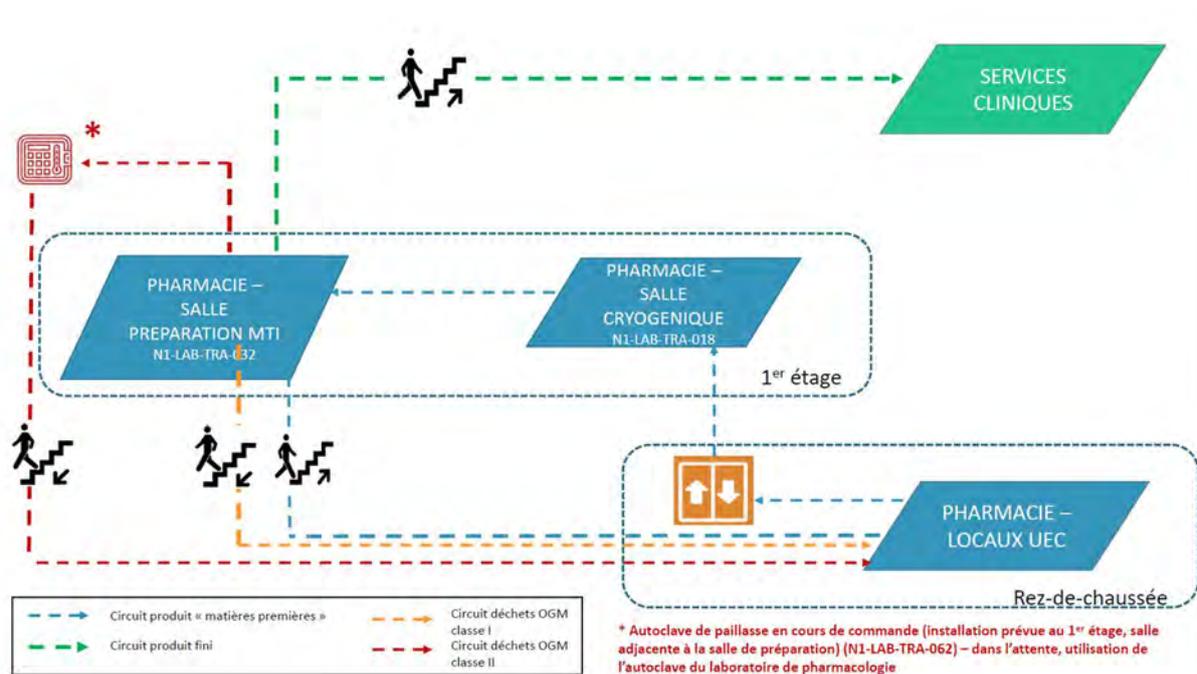


Figure 19. Circuit des MTI à l'IUCT

c. Locaux

Il est obligatoire pour la PUI de disposer de locaux adaptés à l'activité de recherche clinique selon l'article L1121-13 du CSP. L'accès à ces locaux doit être sécurisé par l'usage de badge ou de clés en possession du personnel habilité de la pharmacie. Différentes zones doivent être délimitées et réservées à certaines étapes du circuit du médicament.

Tout d'abord, une zone de stockage distincte de celle contenant les médicaments non dédiés aux essais cliniques. Le stockage des unités thérapeutiques se subdivise en plusieurs catégories devant être clairement individualisées et identifiées, dans le cas de la PUI de l'IUCT, il existe :

- Une zone de stockage à température ambiante soit entre 15 et 25°C
- Deux chambres froides contenant les unités devant être conservées en 0 et 4°C
- Plusieurs congélateurs pour les médicaments à conservation entre -20°C ou -80°C
- Une salle azote contenant deux cuves d'azotes pour les MTI devant être cryoconservés (-150°C) et deux dryshippers pour leur transport (*figure 22*).
- Des zones de quarantaines contenant les unités périmées, retirées, soumises à une excursion de température ou présentant un défaut de qualité. Chaque zone de température nécessite sa zone de quarantaine dédiée car le médicament mis en quarantaine doit tout de même être conservé à la bonne température (même si périmé).
- Une zone de retours contenant les unités non utilisées ou retournées par le patient après utilisation : boîtes vides ou pleines qui seront détruites après la visite de monitoring. La destruction aura lieu soit sur site par l'IUCT soit par le promoteur.

Ensuite, une zone de réception doit être dédiée aux médicaments expérimentaux. Elle n'a pas nécessairement à être fermée et doit être de taille adaptée au volume des réceptions. La zone de réception de l'UEC se situe à proximité des quais de livraisons, dans la même pièce que celle des médicaments classiques mais bien délimitée pour éviter toute confusion.

La zone de préparation des médicaments expérimentaux est indépendante des autres salles de production de chimiothérapies classiques. Elle se subdivise en deux salles :

- Salle de préparation des essais cliniques : ZAC en dépression pour garantir la sécurité des opérateurs vis-à-vis des cytotoxiques.
- Salle de préparation des médicaments de thérapie génique : ZAC à gradient de pression avec un SAS en surpression et une salle en dépression pour permettre le confinement.

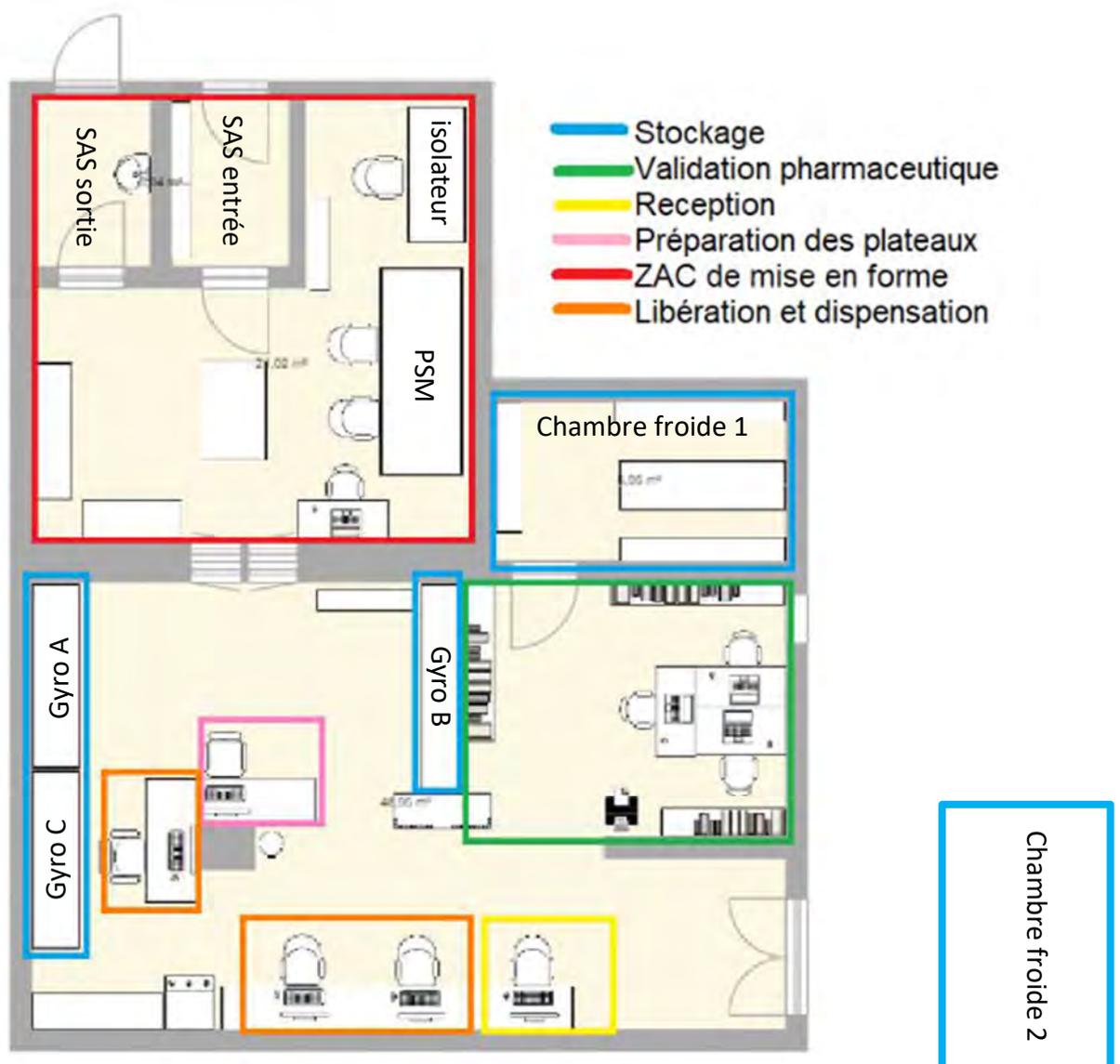


Figure 20. Plan de l'UEC de l'IUCT

X Autoclave de paillasse



Figure 21. Plan de la salle de préparation des MTI

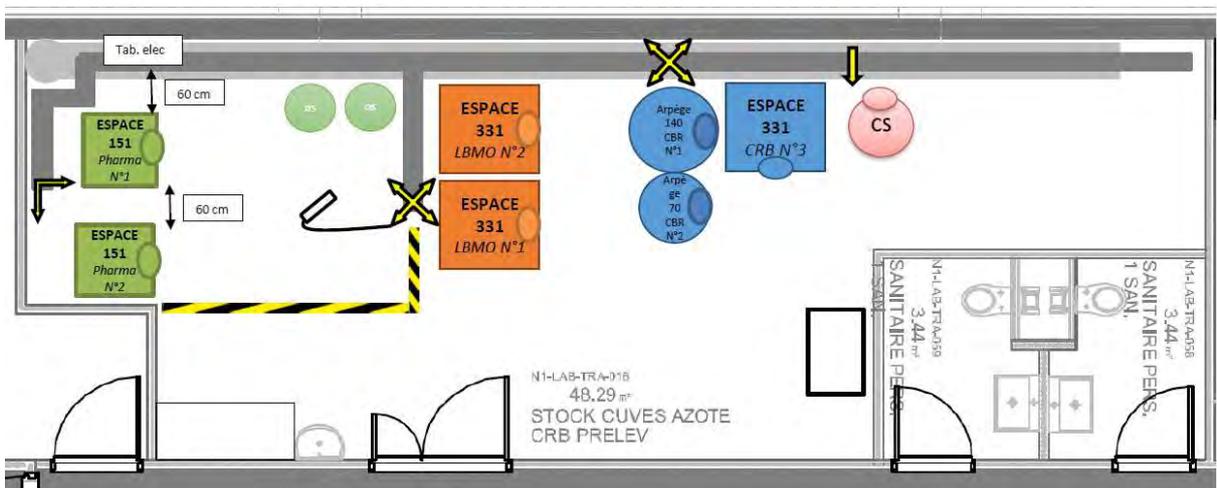


Figure 22. Plan de la salle azote avec en vert l'espace dédié à l'UEC (2 cuves et 2 dryshippers)

V. La formation préalable du personnel d'une UEC

En France, le parcours de formation pour devenir préparateur en pharmacie hospitalière s'étend généralement sur une durée de trois ans. Après les deux premières années, ce cursus aboutit à l'obtention du DEUST (diplôme d'études universitaires scientifiques et techniques) préparateur technicien en pharmacie. La formation combine des enseignements théoriques et des stages pratiques. Au cours de ces deux années, les étudiants acquièrent des notions de pharmacologie, de législation pharmaceutique, de gestion des médicaments et des dispositifs médicaux. Les matières enseignées englobent également la microbiologie, les calculs de doses, la préparation magistrale, la communication interprofessionnelle, ainsi que des compétences en gestion des stocks et en contrôle des prescriptions médicales. Afin de pouvoir travailler en milieu hospitalier, il faut effectuer une année de formation supplémentaire (Art. L. 4241-5 du CSP) et obtenir le Diplôme de Préparateur en Pharmacie Hospitalière (DPPH).

Le cursus de pharmacie hospitalière débute avec le PASS (parcours accès santé spécifique) ou la LAS (licence accès santé). Les études durent 9 ans au total. Durant les 5 premières années sont étudiés les divers domaines pharmaceutiques tels que la chimie, la pharmacologie, la microbiologie, la botanique, le règlementaire etc. Puis il faut réussir le concours de l'internat en pharmacie pour effectuer 4 années de spécialisation en pharmacie hospitalière qui constituent l'internat. Durant cet internat, divers stages pratiques sont effectués en milieu hospitalier permettant de maîtriser les notions de gestion des médicaments et des dispositifs médicaux, de préparation de produits de santé ou de pharmacie clinique. La rédaction d'une thèse d'exercice et d'un mémoire permet l'obtention du Diplôme d'Etat Spécialisé (DES) de Pharmacie Hospitalière à l'issue de ces 9 années.

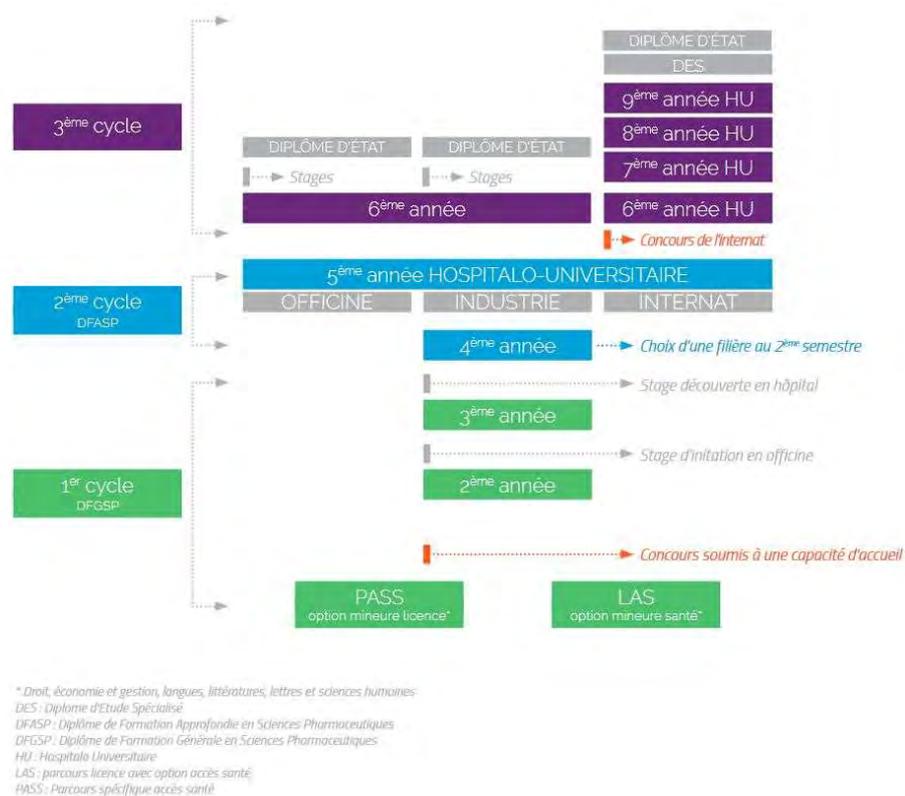


Figure 23. Schéma des études de pharmacie hospitalière (source : faculté de pharmacie AMU)

VI. Généralités sur l'e-learning

a. Définitions

L'**e-learning** ou **formation en ligne** est défini comme « l'utilisation des nouvelles technologies multimédias de l'Internet pour améliorer la qualité de l'apprentissage en facilitant d'une part l'accès à des ressources et à des services, d'autre part les échanges et la collaboration à distance » par la commission européenne en 2001 [28]. L'expression e-learning, largement diffusée à partir des années 1990, désigne à la fois la technologie utilisée pour la formation et l'approche pédagogique qui l'utilise, dans une forme de synergie. Il appartient aux **formations ouvertes et/ou à distance (FOAD)** et des **technologies de l'information et de la communication pour l'éducation (TICE)**. Ce type de formation peut être effectuée par l'apprenant seul ou conduite par un facilitateur qui planifie les activités grâce à divers outils de communication. On peut également parler d'**enseignement assisté par ordinateur (EAO)** ou computer based training (CBT) qui sont synonymes d'e-learning.

L'e-learning s'appuie sur un type de plateforme spécifique nommé **LMS (Learning Management System)** ou systèmes de gestion de contenu. Un LMS est une « solution informatique qui permet la conception, la gestion et le support d'un parcours de formation en ligne » [29]. Ils permettent d'automatiser la formation, de la diffuser facilement, de gérer les apprenants et d'assurer le suivi de leurs progrès et de leurs performances dans toutes les activités de formation, réduisant les frais administratifs. Des normes existent pour permettre l'**interopérabilité** des contenus créés et leur utilisation sur des plateformes web telles que la norme SCORM (Sharable Content Object Reference Model), IMS Simple Sequencing (défini l'organisation des activités pédagogiques) et Tin Can. Il existe deux grands types de LMS : les plateformes open-source ou libres dont l'accès au code source est possible et les plateformes propriétaires ou commerciales. Qu'elles soient payantes ou non, l'utilisation de ces LMS entraînent des frais d'installation, de paramétrage et de maintenance.

	Plates-formes open-source ⁴	Plates-formes propriétaires ⁵
Conception	Communauté de développeurs (communautés d'apprentissage...)	Équipe de développement interne
Fonctionnalités	→ Plates-formes intégrant différents outils auteurs (ressources, quiz...) et outils collaboratifs → Permet de gérer les inscriptions, les droits d'accès, les parcours réalisés	→ Prestation plate-forme LMS complétée par logiciels auteurs, quiz, module tutorat... → Permet de gérer les inscriptions, les droits d'accès, les parcours réalisés
Licence	→ Licences libres d'utilisation → Téléchargeable librement et modifiable au niveau du code source	Licences propriétaires réservées aux clients qui en font l'acquisition/achats ou abonnement
Hébergement	Sur serveur local ou à distance ou en mode SaaS	Sur serveur local ou à distance ou en mode SaaS
Installation, paramétrage, maintenance	→ Téléchargeable sur serveur local ou à distance → Nécessite compétences internes pour installation, paramétrage et maintenance	→ Accessible/serveur local ou à distance/abonnement → Prestations installation, paramétrage et maintenance assurées par prestataire
Coûts	Logiciel gratuit mais coût du temps de prestations installation, paramétrage...	Coût d'hébergement et prestations d'installation, paramétrage, formation...
Exemples (classés par ordre alphabétique)	<i>Chamilo, Claroline, Dokeos, Ganesha, Moodle, Sakai Project...</i>	<i>360learning, Blackboard, Chorus, CrossKnowledge, EDoceo Elearning-manager, Mos OnlineManager...</i>

Figure 24. Comparaison des différents types de plates-formes open-source et propriétaire (source : Guide HAS)

Le plus souvent, la création du contenu ne se fait pas directement sur le LMS mais sur un logiciel spécifique de conception. Son choix est à réfléchir en tenant compte de l'accessibilité, la compatibilité avec le LMS et l'évolution possible dans le temps.

b. Equipe

Afin de mener ce type de projet, il faut une **équipe pluriprofessionnelle** capable de prendre en charge les aspects spécifiques et techniques. La composition de l'équipe dépend de divers facteurs : la taille du projet, la quantité de travail externalisé, la capacité des membres de l'équipe de couvrir différents rôles, et les composantes multimédias et les technologies spécifiques nécessaires. De manière générales, les différents rôles nécessaires pour développer une formation e-learning sont :

- **Responsable des ressources humaines/du développement des compétences** : chargé de l'analyse des besoins, du public cible, de la coordination entre les différents membres de l'équipe
- **Concepteur pédagogique (CP)** : responsable de la stratégie pédagogique, il doit comprendre les objectifs et définir les compétences et connaissances à aborder. Il s'occupe aussi des stratégies de diffusion et d'évaluation. Il participe à la création des storyboards/scenarii
- **Expert en la matière (EM)** : il apporte les données de fond pour élaborer le contenu de la formation. Il est chargé de rédiger les scripts (textes, images, vidéos etc). Il peut, si nécessaire être le facilitateur auprès des apprenants.
- **Développeur web et créateur multimédia** : il est responsable de l'assemblage des éléments fournis par l'EM, de la production de composantes multimédia, d'adapter l'interface de la plateforme d'apprentissage et d'installer les didacticiels sur le serveur web.
- **Administrateurs, facilitateurs et tuteurs en ligne** : ils interviennent à l'étape de la mise en œuvre pour encadrer les apprenants dans la réalisation des activités.
- **Spécialiste du support technique** : aide les créateurs et les utilisateurs à chaque étape du processus.



Figure 25. Sphères de responsabilité des principaux intervenants dans le processus ADDIE (source : guide FAO 2012 [30])

c. Modèles d'ingénierie pédagogique

L'**ingénierie pédagogique** en e-learning est définie comme « un processus mis en œuvre afin de résoudre un problème de formation ou d'apprentissage réalisé par un ou plusieurs acteurs (concepteurs pédagogiques, experts, spécialistes multimédia...) mené de manière explicite ou implicite sur la base de principes issus de différentes théories (théories de l'apprentissage et de l'enseignement, théories didactiques,...), au cours duquel différents instruments (logiciels, gabarits...) sont utilisés pour créer différentes productions intermédiaires et dont le résultat final est un environnement d'apprentissage proposé en tant que solution au problème de formation. » [31] L'utilisation d'un tel modèle permet de définir les étapes qui guident les projets de création du contenu e-learning. Dans la formation professionnelle, la conception pédagogique vise à améliorer les performances des employés et à accroître l'efficacité de l'organisation.

Il existe de nombreux modèles de conception pédagogique dont la plupart dérivent de modèles de références comme le **modèle ADDIE**. Il est issu de l'ISD (Instructional Systems Development) développé en 1975 par l'Université de Floride [32]. Il se décompose en 5 phases : Analyse – Design – Développement – Mise en œuvre – Evaluation (*figure 26*).



Figure 26. Modèle ADDIE appliqué à l'apprentissage en ligne (source : Ghirardini B. FAO 2012)

Plusieurs référentiels d'aide à la conception d'un e-learning existent comme le guide pratique de la Food and Agriculture Organisation [30] qui utilise le modèle ADDIE ou le guide pratique pour les professionnels de santé par Cook et Dupras [33] en dix étapes. Ils ont en communs de décliner une méthodologie en cinq étapes principales issues du modèle ADDIE découpées en sous-étapes telles qu'illustrées dans la figure suivante (*figure 27*).

	Cook et Dupras (25)	Minasian-Batmanian (24)	Guide FAO (22)
Préparation/ analyse	Préparation <ul style="list-style-type: none"> → Réaliser une analyse des besoins et spécifier les buts et objectifs → Déterminer vos ressources techniques et vos besoins → Évaluer vos programmes préexistants et les utiliser s'ils remplissent pleinement vos besoins → Assurer les engagements à participer de tous les participants et identifier et traiter les barrières potentielles à l'implémentation 	Identifier le groupe cible <ul style="list-style-type: none"> → Enquête, diversité, besoins spécifiques, incapacités, connaissances de fond et expériences, styles d'apprentissage et compétences spécifiques, niveaux de motivation, accès à la technologie et niveau d'expertise d'utilisation informatique 	Identifier et organiser le contenu d'un cours <ul style="list-style-type: none"> → Analyse des besoins → Analyser le public cible → Identifier le contenu du cours → Définir les objectifs d'apprentissage → Identifier la séquence de cours
Mise en place du contenu	Développement <ul style="list-style-type: none"> → Encourager l'apprentissage actif : auto-évaluation, réflexion, apprentissage autodirigé, apprentissage par résolution de problème, interaction entre les étudiants, et retour d'informations → Faciliter et planifier la manière d'encourager l'utilisation par les étudiants → Évaluer à la fois les étudiants et le cours 	Développement du site <ul style="list-style-type: none"> → Analyser (objectifs d'apprentissage et de performance, résultats d'apprentissage, méthodologie/process) 	Définir les stratégies pédagogiques, de réalisation et d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> → Définir les méthodes pédagogiques → Définir les modalités de la formation → Bonnes pratiques → Définir la stratégie d'évaluation
Mise en forme du contenu	<ul style="list-style-type: none"> → Développer le contenu en coordination proche avec le design du site Web 	<ul style="list-style-type: none"> → Design (environnement d'apprentissage et méthodes d'évaluation reliés par des <i>flowcharts</i>, <i>story-board</i>, et protocoles) → Développer (éléments média adaptés, copyright, suivi de la maintenance, financement, éléments techniques (sécurité, etc.) → Test du site (l'objectif est de déboguer par des personnes externes : étudiants, enseignants, techniciens) → Évaluer (ces personnes externes déterminent si les résultats attendus sont atteints afin de préparer l'implémentation) 	Préparer le contenu <ul style="list-style-type: none"> → Comment les experts en la matière contribuent-ils au développement d'un cours ? → Conseils concernant le développement du contenu et le style linguistique Créer des story-boards <ul style="list-style-type: none"> → Structure d'une e-leçon interactive → Techniques pour présenter le contenu → Ajouter des exemples → Intégrer des éléments multimédias → Élaborer des exercices et des tests d'évaluation → Ressources complémentaires Développement du didacticiel <ul style="list-style-type: none"> → Outils de création
Implémentation et diffusion	Implémentation et maintenance <ul style="list-style-type: none"> → Piloter le site Web avant son implémentation 	Implémenter le cours	Diffusion et évaluation du cours <ul style="list-style-type: none"> → Composantes d'un cours facilité ou dirigé par un formateur → Planifier et documenter les activités → Faciliter les activités d'apprentissage → Utiliser des outils de communication pour l'apprentissage en ligne → Évaluation du cours
Évaluation/ maintenance	<ul style="list-style-type: none"> → Planifier la manière de gérer et suivre la communication en ligne et la maintenance du site pour résoudre les problèmes techniques, périodiquement vérifier les hyperliens, et mettre à jour régulièrement le contenu. 	Implémentation et maintenance <ul style="list-style-type: none"> → Évaluation en continu et analyse après le cours auprès des participants permettant l'implémentation de modifications, mesure de la facilité d'utilisation, efficacité de l'enseignement et atteinte de tous les objectifs 	

Figure 27. Comparaison des différentes étapes de conception d'un e-learning parmi 3 référentiels (source : guide HAS e-learning [29])

D'autres modèles d'ingénierie pédagogique existent, réputés plus rapides et moins contraignants, tel que le modèle SAM (Successive Approximation Model) [34]. En réponse aux inconvénients du modèle traditionnel ADDIE, il est basé sur une approche itérative et sur la notion de prototype. Cette méthode dite « agile » permet des évaluations et des ajustements fréquents de façon précoce pour limiter les réajustements fastidieux. Contrairement aux modèles linéaires où chaque étape construit la suivante et doit donc être parfaitement exécutée, l'itération débute des étapes simples pouvant être modifiée à tout moment. On entre dans des phases de développement rapide, produisant des prototypes testés par les utilisateurs et révisés selon leurs retours.



Figure 28. Modèle SAM Successive Approximation Model (source : Allen M. Leaving ADDIE for SAM. Alexandria: ASTD Press book; 2012)

L'avantage du prototype est qu'il permet aux concepteurs de s'adapter de façon fluide aux demandes et aux commentaires des apprenants. Il doit pour cela contenir l'intégralité des fonctionnalités (interactivité, contenu multimédia etc.).

Les méthodes analytiques (ADDIE) ou pragmatique (SAM) s'avèrent toutes deux efficaces et il en va des préférences des concepteurs et du type de projet.

i. Analyse

Au début d'un projet, il est essentiel de réaliser une analyse approfondie. Cette étape vise à déterminer d'un part s'il est nécessaire de dispenser une formation pour combler les lacunes dans les connaissances et les compétences professionnelles. Et d'autre part si l'e-learning constitue la solution optimale pour fournir cette formation. **L'analyse des besoins** permet également de définir les principaux objectifs de la formation. Une autre étape cruciale est **l'analyse du public cible**, qui influencera la conception du contenu ainsi que les modalités de formation. Cette analyse prend en compte des facteurs tels que les compétences préexistantes des apprenants, leur origine géographique, le contexte d'apprentissage et leur accès à la technologie.

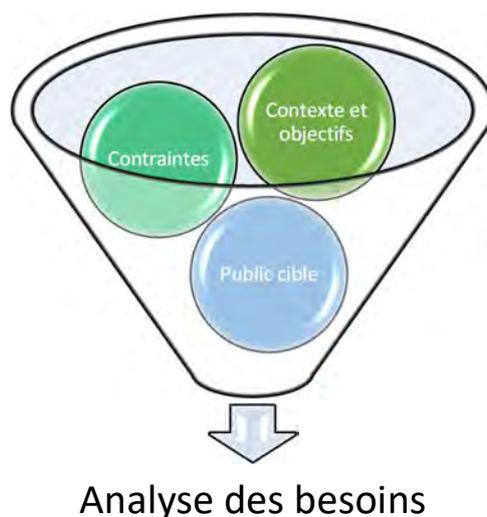


Figure 29. Aspects à prendre en compte lors de l'analyse des besoins

Il est important de noter que l'adaptation d'un modèle existant pour répondre à des besoins spécifiques est souvent préférable à l'absence de plan. Cependant, une certaine flexibilité est nécessaire pour sélectionner et ajuster le modèle en fonction de la situation. Les projets d'apprentissage en ligne varient considérablement en taille et en complexité, de sorte que certaines étapes peuvent être omises ou simplifiées en fonction des objectifs, des contraintes budgétaires, des compétences disponibles et des contraintes organisationnelles.

Il est également indispensable de déterminer le contenu. **L'analyse des tâches** permet d'identifier les missions professionnelles que les apprenants doivent maîtriser et les connaissances et compétences à développer pour y parvenir, tandis que **l'analyse des thèmes** identifie les grandes notions à aborder dans la formation.

ii. Conception

L'étape de conception implique plusieurs actions importantes, dont la définition d'un ensemble d'**objectifs d'apprentissage** pour atteindre l'objectif général de la formation, le **séquençage** de ces objectifs soit l'ordre dans lequel ils doivent être atteints, et le choix des **stratégies pédagogiques**, des éléments multimédias, des **méthodes d'évaluation** et des modalités de formation. Cette étape permet de créer un plan détaillé qui servira de référence tout au long du développement du projet. Ce plan inclut la structure du programme, les objectifs d'apprentissage associés à chaque unité, ainsi que les formats et les modalités d'apprentissage adaptés à chaque unité.

1. Définir les objectifs d'apprentissage

Un objectif d'apprentissage est « déclaration décrivant une compétence ou aptitude que l'apprenant doit acquérir. Les objectifs doivent être spécifiés pour le cours ainsi que pour chacune des activités du cours. » [30]. Il associe le niveau de performance attendu et contenu d'apprentissage. Conformément à la taxonomie de Bloom révisée par Anderson et Krathwohl en 2001, les objectifs d'apprentissage peuvent être classés en six types d'habilités du domaine cognitif allant du plus simple au plus complexe : se souvenir, comprendre, appliquer, analyser, évaluer et créer.

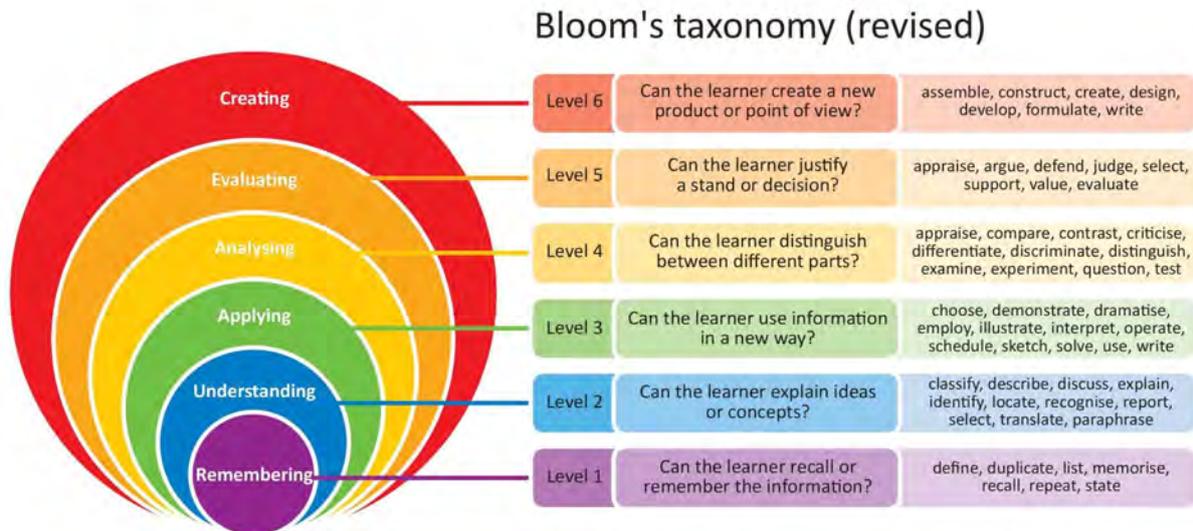


Figure 30. Schéma adapté de la taxonomie de Bloom révisée par Anderson et Krathwohl (2001)

Il est important de souligner que les modalités d'évaluation des connaissances doivent être en phase avec les objectifs d'apprentissage pour permettre de vérifier la compréhension (niveau 2) et pas seulement la mémorisation (niveau 1) des notions.

2. Séquençage

Le séquençage détermine l'ordre dans lequel les objectifs d'apprentissage sont présentés. Pour cela, plusieurs méthodes existent dont voici des exemples :

- La **méthode des prérequis** hiérarchise les objectifs en plaçant en premier ceux dont la réalisation semble essentielle à celles des objectifs suivants. En clair, si une compétence est le prérequis d'une autre, elle doit être maîtrisée en premier, et ainsi de suite.
- La **méthode du contexte de travail** ordonne le contenu selon la séquence des actions effectuées dans l'environnement de travail réel.
- Aller des concepts simples et concrets vers les concepts complexes et abstraits

3. Définir les stratégies pédagogiques

Il existe plusieurs stratégies pédagogiques adaptées au format e-learning, elles sont classées dans 3 catégories : les méthodes expositives, applicatives et collaboratives.

MÉTHODES EXPOSITIVES	MÉTHODES APPLICATIVES	MÉTHODES COLLABORATIVES
Présentations	Méthode démonstration-pratique	Discussions guidées en ligne
Études de cas	Outils de travail	Travail collaboratif
Exemples détaillés	Exercices fondés sur des cas pratiques	Tutorat par des pairs
Démonstrations	Jeux de rôle	
	Simulations	
	Recherches guidées	
	Projets	

Figure 31. Stratégies pédagogiques (FAO 2012)

La **méthode expositive** est la plus traditionnelle et se rapproche d'une démonstration magistrale. Elle consiste à transmettre des informations par le biais d'une séquence de cours. Cette méthode laisse peu de place à la participation de l'apprenant, car le support comprend un contenu structuré qui ne permet pas l'interaction. La transmission d'information se fait alors de manière univoque. Les activités peuvent être fixes ou animées, une voix-off peut également accompagner le contenu visuel de façon synchronisée. Les apprenants doivent écouter, lire ou observer. En e-learning, les supports sont, par exemple, des documents Word® ou PowerPoint®, des vidéos, des podcasts, des classes virtuelles, etc.

La **méthode applicative**, que l'on peut aussi appeler interactive ou formative, permet à l'apprenant d'être moins passif. Elle consiste en une succession d'interactions qui rendent le sujet « acteur » de sa formation et améliore l'assimilation des informations. L'apprenant participe à la réalisation d'exercices voire des simulations ou des activités de recherche. La **méthode de démonstration pratique** sert à enseigner une procédure, par exemple la prise en main d'un logiciel, grâce à un apprentissage dirigé. Soit, dans le cadre d'une classe virtuelle, un formateur fait une démonstration qui sera ensuite répétée par l'apprenant. Soit, via une leçon interactive, l'apprenant est en autonomie et interagit avec le système qui lui propose des animations puis des simulations opérationnelles. Des **cas pratiques** peuvent être proposés pour demander aux apprenants de choisir la meilleure démarche dans la résolution d'un problème. Des **jeux de rôles** permettent de développer des compétences interpersonnelles par exemple en communication. Des **jeux sérieux** proposent une simulation ludique en ajoutant une composante de compétition pour stimuler les apprenants.

La **méthode collaborative** encourage la pensée critique et la résolution de problèmes. Elle permet également d'exposer les apprenants à des perspectives diverses et renforce la cohésion d'équipe. Les apprenants peuvent discuter en ligne et effectuer un travail collaboratif. On peut également y classer le tutorat par les pairs où certains sont plus expérimentés que d'autres et constituent une ressource accessible.

4. Définir les modalités de formation

Pour définir dans quelles modalités sera dispensée la formation, il faut tenir compte de plusieurs facteurs liés à l'apprenant (aisance face aux canaux de diffusion, niveau d'expertise technique, temps à consacrer à la formation), aux aspects technologiques (configuration des PC, la qualité de la connexion réseau, bande passante, logiciels, mémoire etc) et aux contraintes organisationnelles (budget, délais).

Il est souvent utile de combiner plusieurs solutions pour s'adapter au mieux au contenu et au contexte, ainsi un programme de formation ne doit pas forcément reposer sur un seul type de structure. Aussi, pour contrer des problèmes de connexion, la possibilité de **téléchargement** du contenu est intéressante pour travailler hors-ligne. Les solutions d'**apprentissage asynchrone** permettent à chaque apprenant d'avancer à son rythme sans se voir imposer un planning commun.

5. Définir la stratégie d'évaluation

La stratégie d'évaluation doit être réfléchiée dès la conception. Il faut commencer par définir le but de cette évaluation ce qui influencera la forme qu'elle prendra (*cf partie Evaluation*). Il faut décider si l'on veut faire une comparaison des connaissances et les compétences des apprenants avant et après le programme. En cas de nécessité d'habilitation, il faut prévoir la délivrance d'un certificat à l'issue de la formation.

iii. Développement

L'étape de développement est celle où le contenu d'apprentissage concret est créé. Ce contenu peut varier en fonction des ressources disponibles, allant de matériaux simples (comme des documents PDF structurés) à des éléments multimédias interactifs. Le processus comprend la création d'un **storyboard**, l'intégration des méthodes pédagogiques et des éléments multimédias, ainsi que le développement du didacticiel (logiciel de formation en ligne) dans divers formats pour une diffusion sur Internet. Les éléments de contenu sont ensuite intégrés dans une **plateforme d'apprentissage (LMS)** accessible aux apprenants.

1. Élaboration du contenu

Cette étape est sous la responsabilité des experts (EM) qui fournissent les référentiels utilisés ainsi que les scripts des modules de formation. S'il est possible d'utiliser du matériel de formation préexistant, il est nécessaire de le transformer afin qu'il corresponde aux exigences de conception d'un apprentissage en ligne, en particulier en cas d'auto-apprentissage. Par exemple, reprendre une présentation PowerPoint préalablement utilisée pour de la formation en présentiel ne suffit pas en l'absence du présentateur. De même que

fournir un lien vers une source (publication, article, ...) ne constitue pas un enseignement car cela ne répond pas à des objectifs pédagogiques spécifiques.

Il est conseillé de ne pas dépasser 30 minutes de temps d'apprentissage par module [30], au-delà de ce délai la concentration de l'apprenant peut diminuer. Au besoin, un module peut être fractionné en plusieurs parties pour en faciliter la mémorisation et la compréhension. Chaque module doit apporter les informations nécessaires à l'atteinte des objectifs pédagogiques qui y correspondent, y compris celles qui pourraient paraître évidentes. Le langage doit être informel et facilement compréhensible en explicitant le jargon éventuellement employé.

2. Développement du Storyboard

Une fois en possession des contenus créés par l'EM, le CP (concepteur pédagogique) est chargé de concevoir chaque **storyboard**. Ce terme est emprunté au cinéma où il présente schématiquement les différentes scènes d'un film. Il fait office d'intermédiaire entre le contenu brut et le produit fini. Le storyboard doit contenir :

- Les titres
- L'ordre dans lequel le contenu est présenté
- Les techniques pédagogiques utilisées
- Le détail des éléments écran par écran (texte, images, composants multimédia)

Une fois terminé, le storyboard reprend tous les éléments nécessaires à la traduction en un support pédagogique définitif, sans que l'opérateur qui s'en charge n'ait à comprendre le contenu pédagogique dont il est question. Il doit donc mentionner les instructions de formatage et d'animation en plus du texte qui sera intégré visuellement ou via une piste audio et d'éventuelles illustrations ou vidéos.

Selon les 9 éléments d'apprentissage définis par Gagné en 1985, la structure d'une leçon pourrait s'illustrer comme le montre le schéma ci-dessous (*figure 31*).

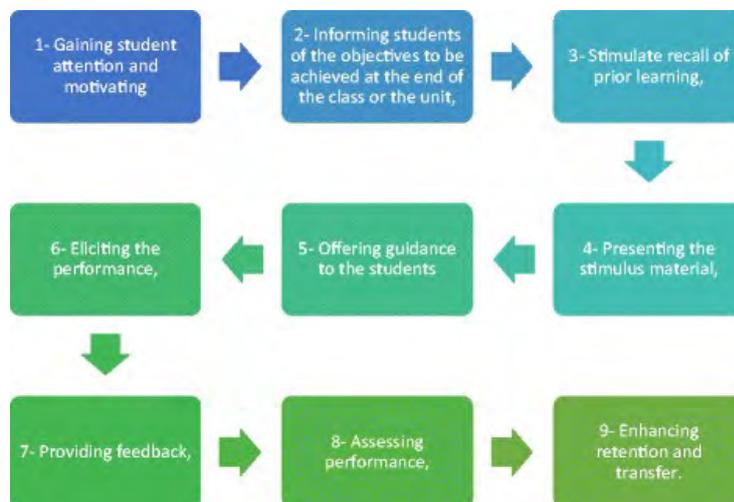


Figure 32. 9 éléments d'apprentissage selon Gagné (1985) 1) Attirer l'attention 2) Informer des objectifs 3) Rappel de connaissances 4) Présentation du contenu 5) Guider 6) Démonstration par l'apprenant 7) Feedback 8) Evaluation 9) Amélioration et transfert



Figure 33. Structure type d'une e-leçon (source FAO 2012)

Il existe différentes techniques de présentation du contenu :

- **La narration** : Les informations sont fournies à travers une histoire qui place le contenu dans un contexte réaliste et illustre les actions et les décisions d'un ou plusieurs personnages. Il est possible d'utiliser des illustrations, des photos ou des séquences vidéo avec cette technique.
- **Le scénario** : souvent une situation où les apprenants doivent faire des choix parmi plusieurs options. Ils reçoivent toutes les informations nécessaires pour faire des choix judicieux et des commentaires pour chaque option afin de leur expliquer pourquoi leurs choix sont corrects ou incorrects. Le feedback peut également être utilisé pour montrer les conséquences de leurs choix.
- **La boîte à outil** : Plutôt que de suivre une approche séquentielle, elle permet aux apprenants de choisir parmi un ensemble de sujets indépendants. Ils sont invités à sélectionner les matières qui les intéressent le plus.
- **Méthode démonstration-pratique** : présentation de la procédure à apprendre puis demande aux participant de la pratiquer en interagissant avec le système

Pour illustrer les concepts abordés, il est pertinent d'utiliser des **exemples concrets** qui pourront parler aux participants. Les exemples peuvent être utilisés de façon **déductive** pour illustrer les étapes d'une procédure ou un concept qui a déjà été présenté, ou **inductive** pour encourager la réflexion avant de donner des définitions et des principes. Les séquences inductives mettent l'accent sur les processus actifs que les participants utilisent pour acquérir de nouvelles connaissances, tandis que les séquences déductives mettent l'accent sur le renforcement de la réponse. Concernant le texte, il est important de suivre des conventions graphiques tout le long de la formation. Par exemple, une certaine couleur doit toujours être utilisée dans le même but/contexte. Aussi, présenter les informations sous forme de tableau ou de graphiques aide l'apprenant à structurer l'information. L'ajout d'éléments multimédia est un bon moyen d'illustrer visuellement les notions et éviter le surplus de texte. Il est important que l'image soit toujours en lien avec le texte ou la bande son, mettre des illustrations à visée purement esthétique risque de distraire l'apprenant du message à retenir. Le recours à des animations doit être structuré avec une vitesse adaptée, l'apparition d'un seul objet à la fois et l'utilisation de flèches pour indiquer le sens du mouvement. La narration audio est plus adaptée que le texte pour commenter du contenu animé. Elle doit être accompagné d'illustrations sous forme d'image, de vidéo ou de texte pour renforcer les points-clé. Attention cependant à ne pas être redondant en faisant la lecture d'un texte déjà

apparent. La narration audio permet de commenter une vidéo présentant un contenu et ainsi d'éviter de filmer un enseignant simplement en train de parler.

Pour créer du contenu interactif, il faut élaborer des exercices et des tests dont la forme s'adapte à l'objectif pédagogique. Plusieurs formats d'exercices sont disponibles : QCM/S, Vrai/Faux, association d'idées (relier les notions), remise en ordre des étapes d'un processus, texte à trou, réponse rédactionnelle courte, etc. Toutes ces méthodes présentent des avantages dans certaines situations tels que décrits dans le tableau ci-dessous (*figure 33*). Dans l'idéal, chaque module présentant un thème donné devrait se terminer par un exercice/test. En cas de réponse incorrecte, l'apprenant doit avoir un retour (ou feedback) lui donnant des explications supplémentaires. Les propositions de réponse incorrectes doivent mettre en évidence des erreurs fréquemment faites ou des subtilités importantes.

	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
Vrai ou faux	Facile à créer Permet des commentaires différenciés pour chaque choix de réponse	Les apprenants ont une chance sur deux de choisir la bonne option La réponse n'est pas créée par l'apprenant
Choix multiples	Très flexible (peut servir à plusieurs fins) Permet des commentaires différenciés pour chaque choix de réponse	Difficile à créer (vous devez élaborer des choix de réponse incorrects mais crédibles et écrire des commentaires différents pour chaque option) La réponse n'est pas créée par l'apprenant
Réponses multiples	Très flexible (peut servir à plusieurs fins)	Assez difficile à créer (des choix de réponse incorrects mais crédibles) La réponse n'est pas créée par l'apprenant
Association	Assez facile à créer	Risque d'être trop facile pour les apprenants La réponse n'est pas créée par l'apprenant
Mettre en ordre	Assez facile à créer	La réponse n'est pas créée par l'apprenant
Exercice à trou	Facile à créer	Rarement appropriée Difficile à évaluer
Réponse courte/rédaction	La réponse est créée par l'apprenant.	Très difficile à évaluer

Figure 34. Caractéristiques des différents types d'exercices en e-learning (source : FAO 2012)

3. Développement du didacticiel

Pour paramétrer le didacticiel il y a deux options : utiliser des **outils de programmation** conçus pour créer du contenu en ligne de manière générale et les adapter aux besoins spécifiques de l'e-learning, ou utiliser des outils spécifiques, appelés **outils de création** ou **authorware**, conçus pour créer des cours numériques

Le plus simple étant la deuxième option qui ne nécessite pas de compétence particulière en codage. Quoiqu'il en soit, lors du choix de l'outil, il faut considérer les fonctionnalités suivantes :

- Interactivité et navigation : menu permettant de se déplacer dans tout le contenu
- Edition de contenu pour faciliter les modifications/mises à jour
- Programmation visuelle : boutons, icônes, glisser-déposer
- Aperçu/lecture pour tester le projet en cours
- Interopérabilité sur toutes les plateformes et tous les navigateurs
- Intégration avec les applications e-learning et les modèles de conformité, comme SCORM ou Tin Can, pour une réalisation sur une plateforme LMS
- Réalisation du contenu d'apprentissage dans de multiples formats
- Coût : licence (si propriétaire), matériel, mise en application, développement
- Courbe d'apprentissage : temps nécessaire pour apprendre à utiliser l'outil
- Liberté de création pour personnaliser selon les besoins
- Assistance technique

iv. Mise en œuvre

Durant cette phase, la formation est dispensée aux apprenants. Le didacticiel est déployé sur un serveur qui leur est accessible. Dans le cas de cours dirigés, cette étape comprend également la gestion et la facilitation des activités des apprenants par le facilitateur.

v. Évaluation

Un projet e-learning peut être évalué à différentes fins spécifiques. Cela peut inclure l'évaluation des réactions des apprenants, la vérification de l'atteinte des objectifs d'apprentissage, l'évaluation du transfert des connaissances et compétences, ainsi que l'évaluation de l'impact du projet sur l'organisation globale. La temporalité de cette évaluation est décidée lors de la conception :

- Durant la phase de développement en vue d'un perfectionnement : évaluation **formative**
- Pendant ou juste après la mise en œuvre pour en mesurer l'efficacité : évaluation **sommative**
- Après la mise en œuvre pour vérifier sa validité : évaluation **confirmative**

L'outil le plus utilisé pour réaliser cette évaluation est le **modèle de Kirkpatrick** qui permet [35] d'évaluer quatre niveaux : réactions des apprenants, apprentissage, comportement et résultats.



Figure 35. Modèle d'évaluation de la formation en 4 niveaux (Réactions, Apprentissage, Comportements et Résultats) de Kirkpatrick

L'évaluation des réactions des apprenants consiste à mesurer la participation, l'implication et l'appréciation des utilisateurs vis-à-vis de la formation. Des questionnaires ou enquêtes sont de bons moyens de recueillir ces données. Il est également possible d'extraire les données de participation du didacticiel ou, en cas de présence d'un facilitateur, de la lui faire évaluer tout au long de la formation.

L'évaluation des apprentissages mesure l'atteinte des objectifs d'apprentissages prédéfinis lors de la conception. Cela passe par la mesure des compétences et connaissances des apprenants avant et après la formation. Le différentiel peut être mis en évidence par des tests ou des observations directes. Ces tests peuvent avoir lieu à différents moments :

- En préambule de la formation pour évaluer les connaissances et compétences de base : **tests préalables**
- Après l'achèvement de chaque module spécifique : **tests diagnostiques**
- Après que la totalité de la formation ait été suivie : **tests de post-évaluation**
- A n'importe quel moment non lié à la formation, pour vérifier les aptitudes : **test de certification**

L'évaluation des comportements mesure le changement d'attitude des apprenants en raison du programme e-learning. Cette fois, l'évaluation se fait sur le lieu de travail et observe l'utilisation pratique des connaissances/compétences acquises.

L'évaluation des résultats mesure les conséquences de la formation sur l'organisation globale. Il peut s'agir d'un gain de productivité, d'une réduction des incidents ou des coûts, etc.

VII. Développement d'un outil e-learning pour la formation du personnel de l'UEC à l'IUCT

a. Contexte et Objectifs

Ce projet s'inscrit dans un contexte de pénurie de personnel conduisant à un turn-over important parmi les effectifs et des difficultés à former les salariés sans perturber l'activité du service et la prise en charge des patients. Il est donc indispensable d'adapter la formation à la situation pour garantir les compétences du personnel et le bon fonctionnement de l'unité. Par ailleurs, les promoteurs exigent de plus en plus souvent des pharmaciens responsables des preuves d'habilitation du personnel. Une formation pratique existe déjà à l'intégration dans l'équipe mais elle ne couvre pas tous les aspects à aborder et n'est pas renouvelée dans le temps. A ce jour, nous n'avons qu'un système de check-list complétées au fur et à mesure de la formation de terrain et signées à l'issue de celle-ci par le chef de service.

L'augmentation du nombre de non-conformités relevées sur l'UEC en 2021 atteste de la difficulté pour le service de s'adapter à l'augmentation de l'activité (*figure 35*). La charge de travail en plus n'étant pas obligatoirement accompagnée d'une augmentation de moyens humains et/ou techniques, une rotation du personnel est indispensable rendant par conséquent obligatoire la formation à tous les postes de travail.

De plus, la pénurie de personnel touche également les autres unités de la PUI ce qui force à mutualiser les ressources humaines en détachant ponctuellement certains PPH ou pharmaciens sur d'autres activités. Le plus souvent, le personnel « senior », soit avec le plus d'ancienneté, est amené à se détacher, laissant les plus inexpérimentés dans l'impossibilité de demander de l'aide ou générant des interruptions de tâches fréquentes pour les plus expérimentés.

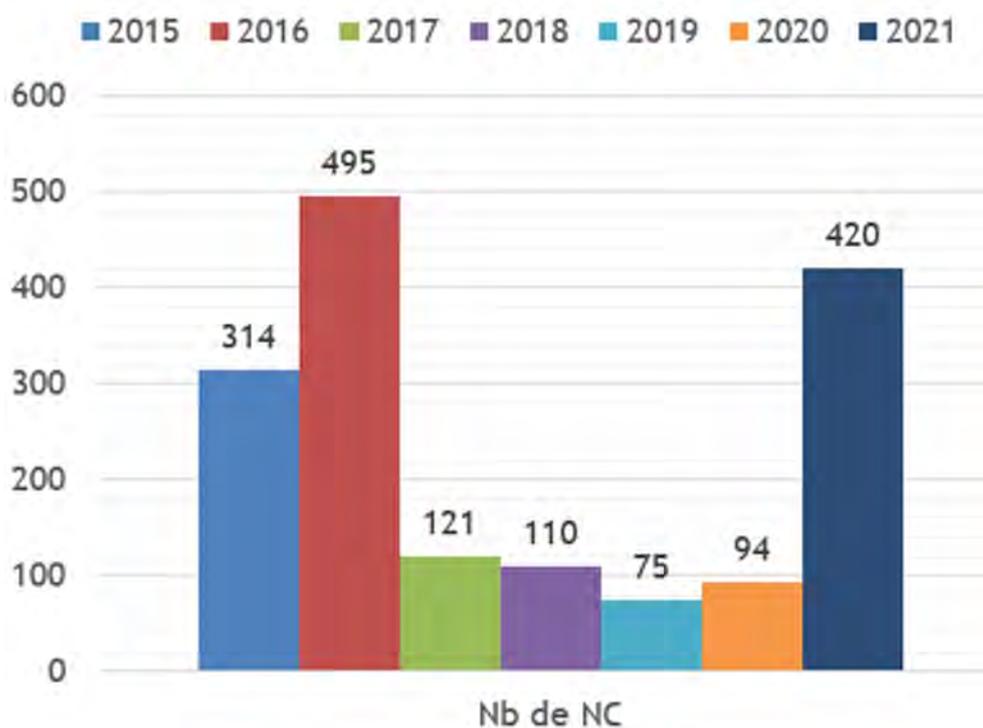


Figure 36. Nombre de non-conformités relevées à l'UEC

L'objectif principal de l'instauration de cet outil est d'apporter des connaissances théoriques aux nouveaux arrivants pour les préparer à développer des compétences pratiques enseignées par le tutorat. De plus, un certificat délivré à l'issue de la formation permettra d'attester de l'habilitation du personnel auprès des promoteurs. Par ailleurs, les salariés déjà en poste sont en demande de contenu pédagogique notamment concernant les aspects règlementaires et le déroulement complet d'un essai clinique. Ils expriment le souhait d'une meilleure compréhension des enjeux et des conséquences de leur travail quotidien sur la conduite de l'étude et sur la prise en charge du patient. Cet outil devra donc également participer à la formation continue du personnel.

Il s'agit donc non seulement de satisfaire aux exigences règlementaires mais aussi à celles des promoteurs industriels, dans le souci permanent de garantir la sécurité des patients.

b. Matériel et Méthode

En premier lieu, nous avons choisi le modèle d'ingénierie pédagogique **ADDIE** pour diriger nos travaux (figure 26). Pour effectuer les bons choix pédagogiques, nous avons analysé les besoins en faisant l'analyse du contexte, du public cible et des contraintes (figure 36).

Nous avons choisi d'utiliser un outil de conception qui soit compatible avec la plateforme ELFFE du CHU et la plateforme E-TIPI de l'ICR.

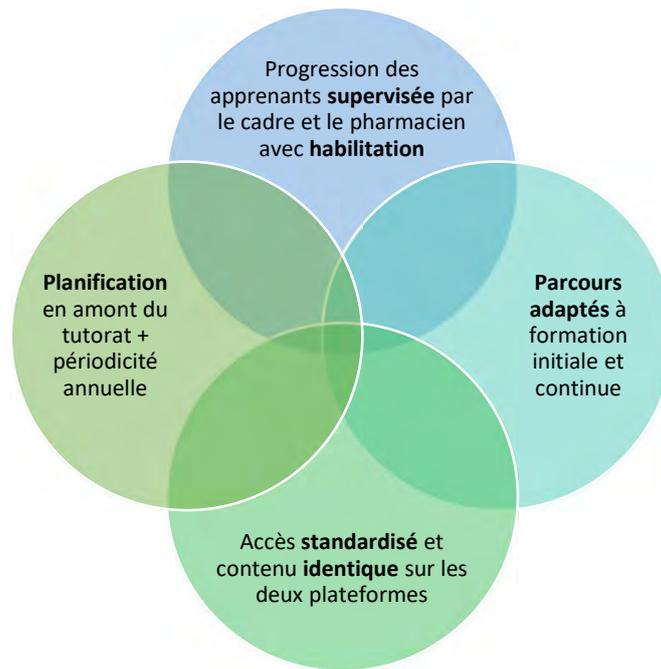


Figure 37. Analyse des besoins principaux

Nous avons fait **l'analyse des thèmes** à couvrir par cette formation, chacun se déclinant ensuite en sous-parties. La répartition ci-dessous est fonction du nombre d'activités rattachées à chaque thème (figure 37).

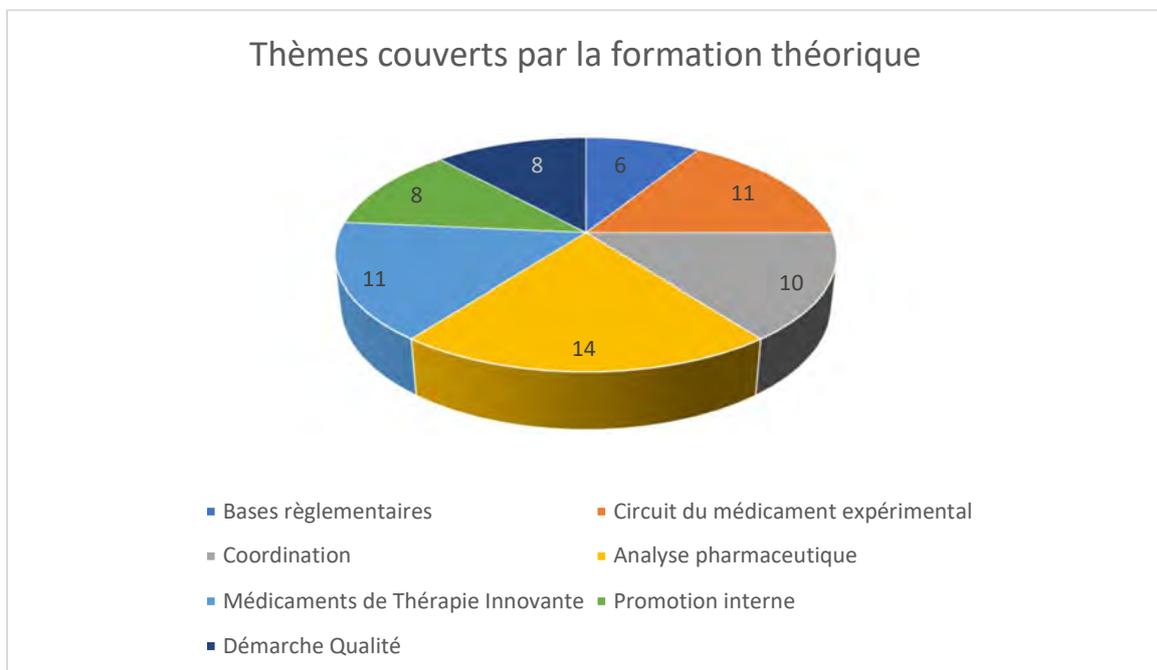


Figure 38. Répartition des thèmes abordés dans le e-learning

Nous avons tout d'abord défini **cinq parcours pédagogiques** : « Préparateurs », « Coordination », « Pharmaciens / Internes en pharmacie », « Promotion interne » et « Démarche Qualité ». Chaque parcours se divise en plusieurs modules, eux-mêmes subdivisés en activités comme l'illustre la **figure 38**.

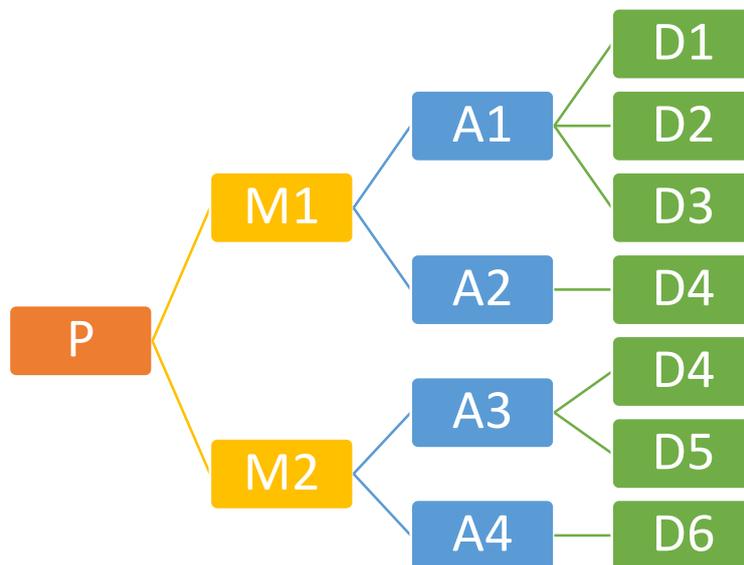


Figure 39. Structure d'un parcours pédagogique avec P = parcours ; M = module ; A = activité et D = diapositive

Les **storyboards**, définis en partie VI.c.iii.2, ont été scindés en deux entités : scénario pédagogique (*figure 39*) et scripts (*figure 40*). Un scénario pédagogique correspond à un parcours et associe chaque module à son objectif d'apprentissage et aux techniques utilisées. Les scripts apportent le détail de chaque écran avec leur contenu précis. Les storyboards ont été conçus en utilisant Excel® avec parfois un document Word®, notamment pour le texte destiné à être traduit en contenu audio.

Sous Section		UNITE (= PAGE)		Composant pédagogique					
Nom	Objectif pédagogique	Nom	Format	1 cl vidéo	Tps apprenant (en min)	Descriptif	Livrables	Responsable	Intervenant Vidéo
Bienvenue		Introduction	Texte						
		Présentation des différentes ressources	Tableau						
		Présentation aux autres participants	Carte						
			Forum						
		Présentation à l'équipe pédagogique	Formulaire						

Figure 40. Structure d'un scénario pédagogique

Titre de l'écran :	
Description :	Visuel :
Commentaire - voix off:	

Figure 41. Exemple d'un script décrivant le contenu d'une diapositive

Le contenu précis de la formation a été rédigé par les EM et CP (pharmaciens) en utilisant les données issues de **dix fiches de postes** ainsi que de dizaines de **procédures** et de **modes opératoires internes** au service. Ce matériel a bien sûr été retravaillé pour transposer les informations vers un format e-learning. Pour cela nous avons fait appel à un graphiste ayant de l'expérience dans la conception de formation en ligne. La graphiste a pris en compte les **spécificités techniques** incluant le choix de l'outil de création, le format des ressources à incorporer et le type de plateformes utilisées pour diffuser ce contenu et les **spécificités fonctionnelles** qui font état des règles de rédaction dans le storyboard (taille et police d'écriture, mise en page, animations, paramètres de navigation au sein du module etc)

Plusieurs **stratégies pédagogiques** ont été adoptées, mélangeant méthodes expositives et applicatives (*figure 41*).



Figure 42. Types d'activités correspondant aux diverses méthodes pédagogiques

Le **logiciel de conception** utilisé est **Genially®**. Les fonctionnalités de cet outil sont en partie gratuites, cependant nous avons également utilisé des fonctionnalités payantes.

Concernant les éléments multimédias, nous avons eu recours à des banques d'images, des vidéos filmées par l'équipe elle-même au sein du la PUI, des vidéos et images issues de Drugcam®(notre logiciel de contrôle des préparation injectable) et des prises audio pour réaliser des voix-off synchronisées avec le contenu visuel. D'autres contenus publics ont été incorporés sous forme de vidéos YouTube® ou de liens vers des sites web contenant des compléments d'informations.

L'implantation ou **mise en œuvre** est dupliquée dans notre cas en raison de l'utilisation de deux plateformes LMS différentes. Le contenu créé sur l'outil web Genially devant être implanté à l'identique sur les LMS ELFFE et E-TIPI. Nous nous sommes assurés au préalable de la compatibilité entre tous les logiciels pour garantir que l'intégralité de la formation sera fonctionnelle. En effet Genially® répond à la norme SCORM.

Nous terminerons par contrôler que les objectifs sont atteints en évaluant d'un côté son impact sur les apprenants et de l'autre le dispositif en lui-même. Cela comprend une évaluation des apprenants, des apprentissages, des comportements et des résultats.

c. Résultats – Contenu des formations

Nous avons pris le parti d'effectuer le processus complet un parcours après l'autre, en commençant par celui dont le besoin était le plus urgent : le parcours « Préparateur ». Ainsi, à ce jour, les 2 premières étapes d'analyse et de conception de ce dernier sont en cours d'achèvement et nous en sommes à la phase de développement.

La structure des parcours alterne entre des séquences qui s'enchaînent de manière imposée et des séquences plus libres où le participant peut naviguer d'une activité à l'autre dans l'ordre qu'il préfère. Il reste à tout moment en mesure de situer son état d'avancement dans un module. Chaque parcours correspond à un type de profil d'apprenant sur les plateformes LMS. A titre d'exemple, le profil « Préparateur » donne accès aux modules qui sont inclus dans son parcours de formation dédié. Chaque apprenant se voit créer un compte nominatif personnel qui sera configuré selon le profil qui lui correspond. En cas d'évolution de poste ou de missions, ce profil sera mis à jour pour permettre au salarié d'accéder aux formations qui lui sont utiles.

L'évaluation des réactions des apprenants est recueillie par l'intermédiaire d'un questionnaire de satisfaction ainsi que d'entretiens avec les membres du personnel. **L'évaluation de l'apprentissage** repose sur des tests diagnostiques en fin de chaque module et un test post-formation en fin de parcours. Les tests diagnostiques sont composés de QCM/S, glisser-déposer et Vrai/Faux. Les tests post-formation sont des QCM et des Vrai/Faux. Avec en moyenne une question par activité, nous pouvons ainsi évaluer la compréhension et résumer rapidement la formation. Chaque question est assortie d'un « feedback » qui apparaît une fois la correction affichée pour apporter un complément d'information à l'apprenant et confirmer si son raisonnement est juste. Un ratio de 80% de bonnes réponses a été fixé pour valider la formation. En cas de résultat en deçà de ce seuil, l'apprenant peut, bien entendu, retourner sur les activités qui lui font défaut et repasser les tests. **L'évaluation des comportements** des apprenants suite au programme de formation sera faite par observation des performances dans le cadre de leur travail. Enfin, **l'évaluation des résultats** à l'échelle de l'unité reposera sur des indicateurs tels que le nombre de non-conformités, la production et l'augmentation de l'activité.

i. Parcours Préparateurs en pharmacie

Cette formation a été pensée pour les préparateurs tournant sur les postes P1 à P7 (*cf partie IV. b.*). Elle est composée de deux modules nommés « **Bases règlementaires et organisationnelles** » et « **Circuit du médicament expérimental** ». Le premier module contient quatre activités déclinées comme suit :

- **L'introduction** passe en revue les différentes phases d'un essai clinique sous forme de frise chronologique révélant des précisions au survol.
- **L'activité 1** présente les acteurs qui participent au déroulement d'un EC sous forme de trois diapositives interactives. L'apprenant peut faire apparaître plus d'informations en survolant les différents protagonistes.

- **L'activité 2** expose le rôle de la PUI et ses connexions avec les autres acteurs intervenant tout au long d'une étude. Elle met l'accent sur le rôle central de la PUI et son lien constant avec les promoteurs, les équipes investigatrices et les services de soins voire les patients directement.
- **L'activité 3** présente, sous forme de diaporama interactif, l'organisation de notre unité en situant les locaux et en introduisant les différentes missions qui y sont réalisées. Ces dernières seront élaborées à partir de l'activité 5.
- Enfin, **l'activité 4** porte sur le contenu du « classeur pharmacie » type d'un essai clinique en permettant à l'apprenant de se familiariser avec la documentation spécifique de cette discipline (protocoles, IWRS, manuel pharmacie etc). Il s'agit là-aussi d'un format de diaporama interactif.

Le second module de ce parcours est plus conséquent et comprend dix activités différentes définies telles que :

- **L'activité 5** affiche un schéma global du circuit du médicament expérimental au sein de notre établissement. Elle prend la forme d'une vidéo en motion-design doublée d'un voix-off montrant les différentes étapes de la réception du traitement à sa destruction.
- **L'activité 6** explique brièvement le déroulement d'une visite de mise en place précédant le commencement d'une étude. L'apprenant doit être capable d'identifier les aspects concernant la production à aborder avec le promoteur. Nous y détaillons aussi les modes de gestion des ME avec un quizz pour évoquer des exemples concrets.
- **L'activité 7** reprend les étapes clés lors de la réception d'un produit expérimental. Le diaporama interactif surligne les points de vigilance majeurs et la voix-off détaille les documents à vérifier. Chaque étape est accompagnée d'explications concernant les contrôles et la traçabilité à effectuer. De plus, nous y abordons le ré-étiquetage de certaines unités thérapeutiques.
- **L'activité 8** montre dans une vidéo face caméra les différents lieux de stockage des médicaments. Nous y expliquons les modalités de conservation à température ambiante (gyrostockeurs), dans les chambres froides (2-4°C) ou la cryoconservation dans les cuves d'azote (-195°C) ainsi que la conduite à tenir en cas d'excursion de température.
- **L'activité 9** met en lumière, via un diaporama les modalités de préparation spécifiques aux essais cliniques en comparaison aux chimiothérapies classiques. Un quizz permet à l'apprenant de se tester et un feedback lui précise les exigences réglementaires spécifiques aux essais.
- **L'activité 10** concerne les contrôles libératoires à effectuer avant toute délivrance. Un principe de glisser-déposer permet de sélectionner les éléments à vérifier et à les placer sur une ordonnance, un plan de fabrication, une étiquette etc. L'outil DurgCam est présenté pour montrer ce qui est vérifié par le pharmacien à la libération et

comment archiver les rapports. La dernière diapositive illustre les différents contrôles par un logigramme à reconstituer (texte à trous).

- **L'activité 11** explique comment effectuer une dispensation physique et informatiques via un diaporama doublé d'une voix-off. Elle précise notamment les conditions d'acheminement des traitements sur les différents sites approvisionnés par l'IUCT.
- **L'activité 12** détaille la procédure de gestion des retours d'unités thérapeutiques, leur comptabilité et leur destruction.

L'activité 13 constitue l'évaluation finale sous forme de questionnaire de douze QCM ou QC portant sur les points critiques.

ii. Parcours Pharmacien/interne

La conception de ce parcours n'est pas encore achevée, nous pouvons présenter une ébauche du scénario qui a été rédigé à ce jour (Annexe 3). Il contient quatre modules : « Présentation des logiciels », « Validation pharmaceutique », « Conciliation médicamenteuse » et « Médicaments de thérapie innovante ».

Le premier module se décline tel que :

- **L'activité 1** présente rapidement le logiciel de prescription CHIMIO® sans détailler les aspects qui seront abordés dans une autre formation dédiée à l'échelle de la PUI pour toutes ses unités. L'objectif est de montrer l'interface par le biais de captures d'écran auxquelles nous rajoutons des interactions au clic ou au survol pour attirer l'attention sur les éléments principaux.
- **L'activité 2** présente les logiciels DPI ORBIS® pour le CHU et TRACKARE® pour l'ICR sur le même modèle que l'activité 1.
- **L'activité 3** détaille le contenu d'une fiche technique en insistant sur les données importantes pour la validation. Un sommaire interactif développe les informations qui se trouvent dans chaque partie.

Le second module détaillera toutes les étapes de la validation d'une prescription à l'UEC :

- **L'activité 4** introduit la Check-List utilisée pour valider les prescriptions à l'UEC. Chaque point de cette liste renvoie vers l'activité correspondante de sorte que l'apprenant peut commencer par ce qu'il souhaite.
- **L'activité 5** montre comment vérifier le poids du patient sur chaque DPI et interpréter sa variation selon le protocole d'un EC donné grâce à sa fiche technique. Un texte à trou permet de vérifier la compréhension de l'apprenant.
- **L'activité 6** explique comment apprécier l'état clinique du patient en fonction des informations contenues dans son dossier (score OMS, observations médicales, ...). Puis l'apprenant peut cliquer sur les éléments pertinents et avoir un feedback précisant leur intérêt.

- **L'activité 7** situe les résultats biologiques dans chaque DPI et l'apprenant doit les confronter avec les informations contenues dans une fiche technique servant d'exemple. Un quizz lui propose de sélectionner la bonne conduite à tenir en fonction du contexte (proposer une concession de dose, suspecter un effet indésirable, consulter le protocole, ...)
- **L'activité 8** concerne la vérification de la posologie prescrite. Le diaporama indique comment comparer la prescription avec les cycles précédents et l'apprenant doit là encore répondre à un quizz pour sélectionner la bonne dose en fonction des données clinico--biologiques fournies pour l'exemple.
- **L'activité 9** détaille la procédure d'attribution des unités thérapeutiques par IWRS sous forme de vidéo commentée.
- **L'activité 10** explique comment identifier l'unité d'hébergement du patient sur les DPI. Elle précise les particularités de certains services (hôpital de jour, secteur protégé etc). L'apprenant est sensibilisé à vérifier que l'unité d'hébergement est bien identique à celle indiquée sur la prescription.
- **L'activité 11** aborde les spécificités des prescriptions en pédiatrie, notamment le calcul du débit maximal de perfusion et l'accès au serveur de recherche clinique pédiatrique contenant les dernières versions des protocoles. Un exercice sous forme de texte à trous permet de s'entraîner au calcul du débit de perfusion.
- **L'activité 12** traite des cas particuliers où une fiche de fabrication « manuelle » doit être éditée. Cela concerne certaines préparations, avec par exemple un grand nombre de dilutions, ne pouvant pas être prise en charge par DrugCam. Un exercice de glisser-déposer demande de placer les bonnes informations au bon endroit sur la fiche.

Le troisième module évoque la conciliation médicamenteuse effectuée lors du C1J1 (premier cycle de chimiothérapie) d'un patient. Le détail de l'activité 13 n'a pas encore été précisé.

Le quatrième module concerne les médicaments de thérapie innovante et sa forme est similaire au module 2 du parcours Préparateur. Il reprend les bases règlementaires et le cycle du MTI dans son intégralité. Sa structure est la suivante :

- **L'activité 14** évoque les aspects règlementaires inhérents aux MTI sous forme de diaporama interactif avec apparition de détails au clic ou au survol.
- **L'activité 15** met en scène sous forme de vidéo commentée les locaux et le circuit du MTI.
- **L'activité 16** passe en revue les documents composant une « pochette patient » sous forme de diaporama interactif. Les check-lists de réception, pré-décongélation, et décongélation sont notamment présentées ainsi que la « fiche navette » traçant l'administration au patient.

- **L'activité 17** relate sous forme de vidéo la réception d'un MTI cryoconservé (CAR-T cells) ainsi que les contrôles effectués et la saisie informatique.
- **L'activité 18** détaille plus précisément le processus de mise en cuve en vidéo commentée insistant également sur les mesures de sécurité à respecter en salle azote.
- **L'activité 19** reprend l'organisation pré-décongélation d'un MTI la veille de son administration. La préparation de la salle de thérapie génique et le remplissage des dryshippers sont filmés et expliqués par une voix-off.
- **L'activité 20** présente les étapes clés d'une décongélation de MTI cryoconservé et sa dispensation sous forme de vidéo commentée. Elle explique aussi comment dispenser le MTI informatiquement (sur ERP, Ellip's et CHIMIO) sous forme de diaporama.
- **L'activité 21** montre en vidéo la préparation d'un MTI non cryoconservé, tel qu'un vaccin oncolytique, et son acheminement jusqu'au service.
- **L'activité 22** aborde les RCP CAR-T cells hebdomadaire et la tenue du tableau de suivi des CAR-T cells mis en place à l'UEC pour gérer la logistique d'approvisionnement mais également recenser les effets indésirables et les données clinico-biologiques des patients après traitement.

Pour finir, **l'activité 23** constitue l'évaluation finale de ce parcours. Elle comprend une quinzaine de QCM balayant les notions abordées dans les quatre modules.

d. Discussion

S'il y a bien une chose que les périodes de confinement durant l'épidémie COVID nous ont apprises, c'est que le recours à l'enseignement e-learning est une solution au maintien de l'apprentissage en cas d'impossibilité d'enseigner en présentiel [36]. De manière générale, les programmes e-learning en santé permettent l'amélioration des connaissances et compétences des apprenants comparé à l'absence de formation [37]. Les avantages de l'e-learning par rapport au magistral sont la facilité d'accès, la flexibilité d'apprentissage (pas de lieu à réserver, de date à convenir), l'adaptabilité aux différentes modalités pédagogique et l'interactivité. Ces avantages sont cités dans une revue systématique par Wolbrink et Burns [38]. Même si dans notre situation, l'intérêt majeur de ce format est la flexibilité permise, il reste néanmoins indispensable de proposer un programme qui soit au moins aussi efficace qu'un enseignement magistral classique. D'après la littérature, il semblerait qu'il n'y ait pas de différence significative en termes de qualité de la formation et de satisfaction des apprenants entre le format e-learning et l'enseignement traditionnel [39] [40]. On remarque que le temps passé sur une formation en ligne ou en présentiel est comparable. L'ajout d'interactivité tend à le prolonger mais c'est au profit de meilleurs résultats [41]. L'analyse de 9 études randomisées contrôlées de comparaison entre un programme e-learning et un enseignement magistral chez des infirmiers ont montré une acquisition de connaissances meilleure ou équivalente dans le groupe expérimental. Deux d'entre elles semblent montrer une amélioration des compétences cliniques plus importante dans le groupe e-learning [42]. Dans l'ensemble, il n'y a pas d'amélioration notable vis-à-vis de l'enseignement magistral [43], du mode de délivrance papier [44] ou la durée du programme [41] [45]. Dans une étude comparant des programmes qui évaluaient le niveau des apprenants et permettant selon leurs réponses d'être dispensé de certains modules à des programmes standard., les programmes personnalisés ont permis de raccourcir la durée d'apprentissage et montrent de meilleurs résultats [46]. Les modules interactifs améliorent les paramètres d'apprentissage [47] mais pas dans certains domaines pédagogiques [48]. On constate que l'e-learning seul n'apporte pas un gain conséquent ; afin d'améliorer les connaissances et des compétences de manière durable, il est intéressant de mélanger sessions numériques et présentiels. Ce procédé s'appelle le « blended learning ». Ce mode d'enseignement mixte est significativement supérieur au présentiel seul ou à la formation en ligne seule, du moins en ce qui concerne la formation clinique [49]. Il y a peu d'étude sur le sujet, l'avantage majeur semble être la satisfaction des apprenants vis-à-vis d'un programme mixte [50]. Ces éléments nous ont conforté dans l'idée de placer la formation en ligne en parallèle du tutorat pour une meilleure synergie des méthodes. Le tutorat reste le plus efficace pour consolider les connaissances et les compétences des apprenants, il nous a paru logique de le positionner en fin de formation initiale, après la formation théorique en ligne.

Le choix de la méthode utilisée pour ce projet s'est porté sur le modèle ADDIE car il est historique et fiable, une centaine de modèles d'ingénierie e-learning en sont dérivés. ADDIE est un modèle en cascade où chaque phase doit être achevée pour que la suivante puisse démarrer. Cependant, des critiques peuvent être émises concernant l'extension des cycles de

développement, les difficultés de communication entre les différents membres de l'équipe ou encore un temps limité pour tester les modules. L'approche linéaire suppose que ce qui a été conçu en amont ne soit plus modifié une fois validé. Or, il arrive que de nouvelles exigences en matière de formation ou de technologie émergent pendant le développement et qu'il faille les intégrer au projet. Nécessitant parfois de retravailler des éléments censés être définitifs et engendrant du retard. De la même façon, si des incompréhensions ont lieu entre les parties prenantes s'occupant de la conception du contenu et celles chargées de la réalisation technique, des divergences majeures peuvent émerger tard dans le processus. Il faut alors revenir en arrière et perdre du temps. Enfin, ce n'est qu'à la fin du développement qu'il est possible de tester le produit fini, pouvant mettre à jour des dysfonctionnements qu'il aurait peut-être été possible d'anticiper. Le modèle SAM étant plus difficile à mettre en place pour des débutants, la gestion de projet aurait pu en être affectée. Cependant, nous n'excluons pas de basculer sur une méthode itérative pour la conception des parcours non encore débutés. De plus, nous prévoyons de réévaluer régulièrement notre outil e-learning une fois mis en service et certaines notions empruntées au modèle SAM pourront être utilisées. Afin d'illustrer au mieux la présentation de ce travail, nous avons d'ailleurs commencé la phase de développement avant que celle de conception soit totalement terminée. Cela nous a permis de réaliser que des changements sont parfois nécessaires pour traduire le storyboard en un contenu satisfaisant. D'autant plus lorsque l'EM et/ou le CP ne partage pas les compétences du créateur multimédia et du développeur web, n'appréhendant pas le contenu de la même manière.

Pour conclure, il s'agit d'un travail long et fastidieux qui demande l'investissement de divers professionnels aux compétences multiples et complémentaires. Notre équipe étant constituée d'individus compétents mais dont l'activité professionnelle ne se limite pas à ce projet, les délais s'en trouvent allongés. Cependant, l'expertise du terrain est un atout indispensable dans la conception d'un outil pédagogique visant principalement à développer des compétences opérationnelles. De plus, le temps investi dans la création d'un tel outil est indubitablement rattrapé à sa mise en œuvre effective.

Bibliographie

- [1] J. n. 0298, *Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales*, 1988.
- [2] P. Européen, *Directive 2001/20/CE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain*, 2001.
- [3] J. n. 0185, *Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique*, 2004.
- [4] J. n. d. 27/04/2006, *Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1er du titre II du livre 1er de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires)*, 2006.
- [5] J. n. O. d. 17/06/2016, *Ordonnance no 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine*, 2016.
- [6] J. n°0055, *Décret no 2022-323 du 4 mars 2022 relatif aux recherches impliquant la personne humaine et aux essais cliniques de médicament*, 2022.
- [7] C. N. d. C. d. I. Recherche, *Lecture du Décret n° 2022-323 du 4 mars 2022 relatif aux recherches impliquant la personne humaine et aux essais cliniques de médicament*, 2022.
- [8] ANSM, *Avis aux promoteurs - Essais cliniques de médicament relevant du Règlement Européen n° 536/2014 Partie I Dispositions Générales*, 2022.
- [9] A. R. R. C. e. C. J. C. Levy, *La loi Jarde , un nouvel encadrement législatif pour une simplification de la recherche clinique ?*, vol. Archives de Pédiatrie, Elsevier Masson , 2017, p. 571-577.
- [10] *Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC Text with EEA relevance.*
- [11] *RÈGLEMENT (UE) 2017/ 745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux*, 2017.
- [12] ANSM, *Entrée en application du nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques des médicaments*, 2022.
- [13] CSP, *LOI no 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire*, 1996.
- [14] *DIRECTIVE 2003/63/CE DE LA COMMISSION EUROPEENE*, 2003.
- [15] *RÈGLEMENT (CE) N o 1394/2007 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL DE L'UNION EUROPEENE*, 2007.
- [16] *LOI n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques*, 2011.
- [17] *Décision du 20 mai 2015 relative aux principes de bonnes pratiques de préparation, de conservation, de distribution et de cession des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement définis au 17° de l'article L. 5121-1 du CSP*, 2015.
- [18] *Arrêté du 19 mai 2021 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du CSP*, 2021.
- [19] I. C. F. H. O. T. R. F. P. F. H. U. (ICH), *GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2)*.

- [20] ANSM, *Avis aux promoteurs Partie II : demande d'AEC, début de l'essai et conversion des essais de la directive 2001/20/CE vers le RE*, 2022.
- [21] O. n.-8. d. 1. j. 2. -. a. 7, *Article L5121-1-1 du Code de la Santé Publique*, 2016.
- [22] EUPATI, *Nouvelles approches des essais cliniques : méthodologies adaptatives*.
- [23] S. C. M. Chow, *Adaptive design methods in clinical trials – a review*, Orphanet Journal of Rare Diseases, 2008.
- [24] M. M. Nicolas Jovenin, *Le point sur les critères de jugements en oncologie*, 2021.
- [25] M. Chauvet, *Les essais paniers : une nouvelle approche d'essais cliniques dans la thérapie du cancer*, 2018.
- [26] A. / . L. / . AFCRO, *Référentiel général de contenu d'une formation à la recherche clinique sur le médicament pour les investigateurs*, 2009.
- [27] ANSM, *Bonnes Pratiques de Préparation édition 2023*, 2023.
- [28] HAS, *DÉVELOPPEMENT PROFESSIONNEL CONTINU (DPC) - Formation en ligne ou e-learning*, 2017.
- [29] HAS, *Guide de conception de formation ouverte et à distance (FOAD) dans le monde de la santé - Evaluation et amélioration des pratiques*, 2015.
- [30] G. B. O. d. N. u. p. I. FAO, *Méthodologies pour le développement de cours e-learning. Un guide pour concevoir et élaborer des cours d'apprentissage numérique.*, Rome, 2012.
- [31] C. J. M. M. Basque J, *Approches de design des environnements d'apprentissage*, Paris: Charlier B, Granier F, ed., 2010, pp. p. 109-19.
- [32] M. Molenda, *IN SEARCH OF THE ELUSIVE ADDIE MODEL*, International Society for Performance Improvement, 2015.
- [33] D. D. Cook DA, *A practical guide to developing effective web-based learning J Gen Intern Med. 2004 Jun;19(6):698-707. doi: 10.1111/j.1525-1497.2004.30029.x. PMID: 15209610; PMCID: PMC1492389, J Gen Intern Med.*, 2004.
- [34] A. M., *Leaving ADDIE for SAM*, Alexandria: ASTD Press Book, 2012.
- [35] K. D. e. K. J.D, *Evaluating Training Programs. The Four Levels*, San Francisco: Berrett-Koehler Publishers, 2006.
- [36] R. M. K. A. C. G. Naciri A, *E-learning in health professions education during the COVID-19 pandemic: a systematic review*, J Educ Eval Health Prof., 2021.
- [37] L. A. G. S. D. D. E. P. M. V. Cook DA, *Internet-based learning in the health professions: a meta-analysis*, JAMA, 2008.
- [38] B. J. Wolbrink TA, *Internet-based learning and applications for critical care medicine*, J Intensive Care Med, 2012.
- [39] B. S. B. E. Wutoh R, *eLearning: a review of Internet-based continuing medical education*, J Contin Educ Health Prof, 2004.
- [40] H. H. V. M. Lahti M, *Impact of e-learning on nurses' and student nurses knowledge, skills, and satisfaction: a systematic review and meta-analysis*, Int J Nurs Stud, 2014.
- [41] L. A. G. S. Cook DA, *Time and learning efficiency in Internet-based learning: a systematic review and meta-analysis*, Adv Health Sci Educ Theory Pract., 2010.
- [42] L. Z. L. S. Y. H. X. G. Z. H. W. A. Du S, *Web-based distance learning for nurse education: a systematic review*, Int Nurs Rev., 2013.
- [43] R. S. T. G. Lam-Antoniades M, *Electronic continuing education in the health professions: an update on evidence from RCTs*, J Contin Educ Health Prof, 2009.
- [44] D. D. T. W. P. V. Cook DA, *Web-based learning in residents' continuity clinics: a randomized, controlled trial*, Acad Med, 2005.

- [45] G. P. G. J. M. A. W. C. Kemper KJ, *Randomized controlled trial comparing four strategies*, BMC Med Educ, 2006.
- [46] B. T. T. K. T. W. Cook DA, *Adapting web-based instruction to residents' knowledge*, J Gen Intern Med, 2008.
- [47] P. L. S. L. S. Y. M. P. F. e. a. Alfieri J, *Development and impact evaluation of an e-learning radiation oncology module*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012.
- [48] M. J. L. K. P. N. S. S. L. Sangvai S, *The impact of an interactive Web-based module on residents' knowledge and clinical practice of injury prevention.*, Clin Pediatr, 2012.
- [49] F. J. B. V. Rowe M, *The role of blended learning in the clinical education of healthcare students: a systematic review*, Med Teach, 2012.
- [50] H. A. S. K. S. C. Woltering V, *Blended learning positively affects students' satisfaction and the role of the tutor in the problem-based learning process: results of a mixed-method evaluation.*, Adv Health Sci Educ Theory Pract., 2009.
- [51] A. /. AFR, *"Référentiel" général de contenu d'une formation à la recherche clinique sur le médicament pour les investigateurs*, 2009.

ANNEXE 1 – SCENARIO PEDAGOGIQUE PARCOURS PREPARATEUR

PARCOURS PREPARATEURS ESSAIS CLINIQUES PHARMACIE			
Module		Composants pédagogique	
Module	Nom	N°act	Objectif pédagogique
		Format	Descriptif
INTRODUCTION BASES REGLEMENTAIRES ET ORGANISATIONNELLES	Les différentes phases de la recherche clinique	0	Avoir une idée globale du déroulement d'un essai clinique et connaître à quoi correspond chaque phase
	Acteurs de la recherche clinique	1	Connaître les référentiels réglementaires en vigueur sur l'encadrement des essais cliniques en France
			Connaître les acteurs impliqués dans le déroulement d'un essai clinique et leurs rôles respectifs
	Rôle de la PUJ	2	Visualiser toutes les missions de la PUJ indispensables au bon déroulement d'un essai
	Organisation de l'unité	3	Connaître le découpage des locaux, l'organigramme, les intitulés de chaque poste et les effectifs
Documentation d'un essai clinique	4	Se familiariser avec les documents officiels constituant le dossier d'un essai clinique (protocole, BI, manuel pharma, etc)	
		diapo interactif	Frise chronologique
		diapo interactif cf Septembre Turquoise	Instances européennes puis Françaises Temps d'intervention concrets des instances
		Vidéo motion design	PUJ parmi les acteurs et ses interactions avec eux
		Diaporama interactif	À l'UUCT-O EC
		Diaporama interactif	Ce qu'ils ont à disposition (information à y trouver) un essai = un classeur + sections (titre+info)

Module			Composants pédagogique		
Module	N° et Nom	Objectif pédagogique	Format	Descriptif	
CIRCUIT DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL	5	Schéma global		Un médicament qui suit son cycle et passe d'étape en étape jusqu'au patient	
	6	Mode de gestion		illustrations des 3 principaux cas de figure Question = médicament (CHIMIO, fiche technique, excel). Réponses = Modes de gestion. Feedback = info +	
		Mise en place	Connaître les différents modes de gestion : fournis promoteur / non fournis mais remboursés / non fournis non remboursés Etre capable de participer à une mise en place et de poser des questions pertinentes quant aux modalités de préparations des produits.	Diaporama interactif + fenêtres au clic	Description + Éléments à prendre en compte dans une MEP (ex : nombre de pipettes, fréquences de réappro, conditionnement...) + rédaction FT/classeur + création Access
	7	Réception	Retenir les étapes clés lors de la réception des produits et les documents à impérativement contrôler : certificats / relevés T° / IWRs	Diaporama interactif	/!\ voix off procédure de réception + points de vigilance
		réétiquetage	Connaître les situations nécessitant de ré-étiqueter les médicaments et ce que doit comporter l'étiquette	fenêtre au clic	zoom étiquette + situations
	8	Stockage	Connaître les modalités très précises de stockage des ME (Chambres froides, Gyrostockeurs, congéls) + Suivi de températures, déclats excursions	Vidéo	montrer chaque lieu de stockage fun autorisé ;)
	9	Préparation	Connaître les particularités des préparations de ME en plus de celles liées aux préparations onco classiques (autre formation).	Diapo interactif + Quiz	Prep et ctrl plateau / fabrication / priorisation par glisser-déposer question = particularités spécifiques aux EC réponses = vrai ou faux Feedback
	10	Contrôle libérateur	Identifier les éléments à contrôler avant de libérer une préparation per os ou injectable	Glisser-déposer	fixe : éléments nécessaires au contrôle (prep + prescription + iwr + plan de fab etc). éléments à déplacer. plusieurs slides en fonction des thématiques si besoin
	11	Dispensation	Connaître les étapes de dispensation informatiques et réelles + les modalités d'acheminement aux services + rétrocessions	Diaporama interactif	/!\ voix off sur site, hors site, rétro (schéma)
	12	Retours	Comprendre l'importance du traitement des retours pour le bon déroulement de l'essai	Diaporama interactif	Voix off ? Modalité en fonction de l'étape
	13	Tout le parcours	Évaluer la bonne compréhension de la formation par l'apprenant	QCM-QCU	Environ 10-12 questions sur l'ensemble de la formation (points importants en priorité)
	ÉVALUATION				

ANNEXE 2 – SCRIPTS PARCOURS PREPARATEURS

Titre de l'écran : Introduction

Description :

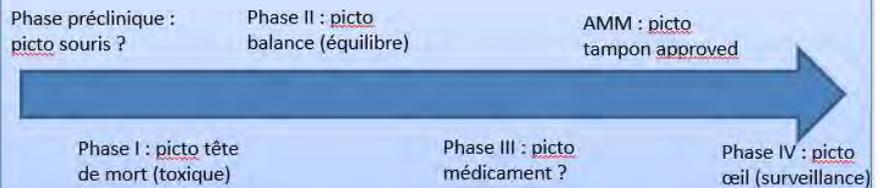
Pour développer un médicament ou étendre son indication, il faut 4 phases.

Phase préclinique : étude sur l'animal

- **Phase 1** : Evaluation de la tolérance et de la sécurité du médicament chez l'Homme. Petit nombre de patients. Patient en bon état général. Détermination de la dose toxique et répertoire des effets indésirables. Si tolérance ok => phase 2
- **Phase 2** : Evaluation de l'efficacité du médicament selon plusieurs posologies pour déterminer la dose minimale efficace. On veut trouver un juste milieu entre l'efficacité et la toxicité. Centaines de patients. Si résultats encourageants => phase 3
- **Phase 3** : Etude d'efficacité du médicament versus traitement de référence ou placebo sur un grand nombre de patient (milliers). Le ttt expérimental doit prouver sa supériorité pour passer à la commercialisation.
- **Obtention AMM** (autorisation de mise sur le marché) après évaluation par la HAS (Haute autorité de Santé sur la base des résultats publiés. Détermination du prix : + le SMR (service médical rendu) est grand + le prix est élevé. et de la prise en charge du coût du traitement par l'assurance maladie en fonction de l'ASMR (amélioration du service médical rendu).
- **Phase 4** : après la commercialisation, phase de pharmacovigilance et de recueil des déclarations d'effets indésirables constaté dans une population plus grande et plus variable que celle ayant reçu le médicament pendant l'EC. Dure aussi longtemps que le médicament reste sur le marché.

Visuel :

Les différentes phases de la recherche clinique



Titre de l'écran : Activité 1 : Acteurs de la recherche clinique

Description :

I = pictogramme en relation avec le contenu texte

Europe :

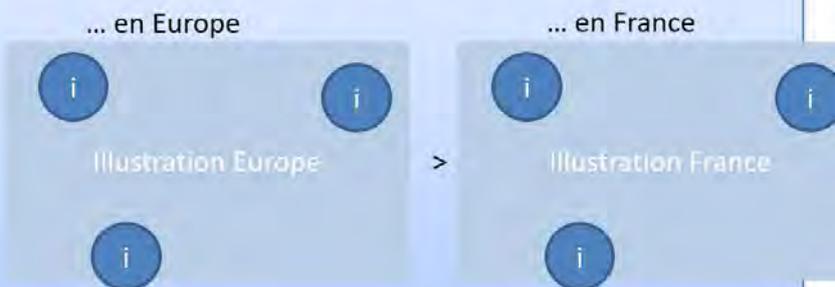
- EMA : Agence Européenne du Médicament avec procédure centralisée qui permet le dépôt d'un seul dossier pour la conduite d'une étude dans plusieurs pays de l'UE.
- ICH : Conférence Internationale sur l'Harmonisation élabore des normes de qualité à respecter par tous les pays membres. C'est l'équivalent des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).
- Promoteur : institutionnel ou industriel (le + souvent) pouvant provenir de tous les pays.

France :

- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Evalue chaque dossier et approuve ou non la tenue de l'essai.
- CPP : Comité des Protection des Personnes = comité d'éthique qui évalue le design de chaque étude interventionnelle et dont l'approbation est indispensable pour démarrer l'essai
- Centre(s) investigateur(s) : Etablissement où les patients seront recrutés et inclus dans l'étude. étude monocentrique ou multicentrique. Un médecin Investigateur principal est responsable du déroulement de l'étude dans ce centre.

Visuel :

Référentiels réglementaires en vigueur sur l'encadrement des essais cliniques...



Titre de l'écran : **Activité 1 : Acteurs de la recherche clinique – zoom sur centre investigateur**

Description :

- **Laboratoire de biologie** : validation des critères d'inclusion ou d'exclusion, analyses des échantillons biologiques prélevés au protocole, suivi de la tolérance, évaluation de la réponse au ttt, collecte de données
- **PUI** : gestion de l'approvisionnement et du circuit du médicament expérimental dans l'établissement, étudie la faisabilité des études et leur mise en place, évalue les surcoûts, met en forme et dispense les ttt, mise en aveugle, pharmacovigilance, assurance qualité etc.
- **Investigateur principal** : Responsable d'un centre, il est déclaré aux autorités de santé. Possibilité de délégation par écrit de certaines responsabilités à des co-investigateurs.
- **Infirmière de recherche clinique** : Prise en charge des actes techniques (gestion des prélèvements biologiques, réalisation des ECG, autres examens requis par le protocole).
- **ARC investigateur** : Assiste l'investigateur de l'initiation à la clôture de l'étude sur la prise en charge des patients, les procédures, le déroulement des visites, les questionnaires d'évaluation, le carnet patient, l'utilisation du traitement, le recueil d'information. Veille au respect du protocole, évalue la faisabilité de l'étude, contrôle le budget alloué, prépare les réunions de mise en place et de clôture, inclut les patients, contrôle la disponibilité du traitement, prépare les échantillons sanguins et les kits pour les IDE, remplit et corrige les cahiers d'observation, coordonne les différentes équipes impliquées.
- **DRCI** : uniquement en cas de promotion interne (quand l'établissement est le promoteur de l'étude). Rédaction du protocole, coordination, surveillance, approbation réglementaire etc. cf module sur la promotion interne
- **Imagerie** : acquisition de la Baseline (imagerie de référence) pour la comparer à l'évolution sous ttt expérimental, évalue si le patient peut être inclus dans l'étude, suit la progression de la maladie ou la réponse au traitement, direction et suivi d'effets indésirables, collecte de données.

Visuel :



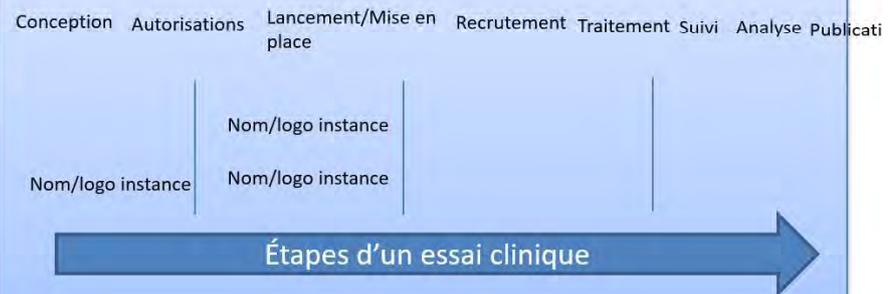
Titre de l'écran : **Le circuit administratif d'un essai clinique**

Description :

Rôles au survol des instances
Possibilité 1 instance sur plusieurs étapes (effet diagramme de Gantt)

- **Conception** : Promoteur et Investigateur principal => rédaction proto etc
- **Autorisations** : ANSM et CPP rendent chacun un avis. Approbation indispensable au démarrage de l'étude.
- **Lancement** : mise en place avec centre (PUI) + investigateur + promoteur
- **Recrutement** : investigateurs incluent patients selon critères précis
- **Traitement** : de la première inclusion à la dernière sortie d'étude.
- **Suivi** : durée prédéfinie dans protocole
- **Analyse** : promoteur analyse datas recueillis tout au long de l'étude.
- **Publication** : présentation congrès -> nouvelles recos ? (accès dérogatoire) => commercialisation via AMM ?

Visuel :

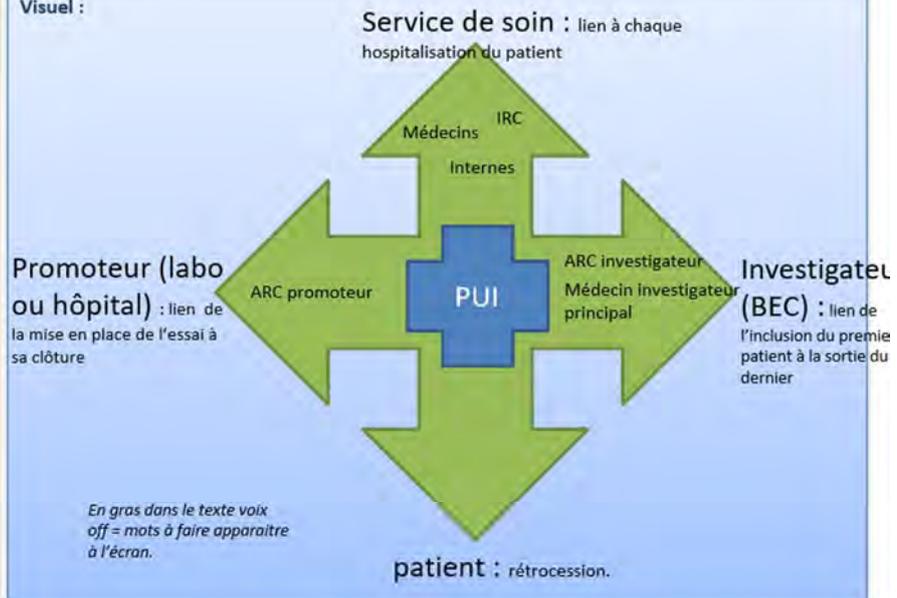


Titre de l'écran : **Activité 2 : Rôle de la PUI**

Description :

Notion de circuit/carrefour : PUI fait le lien
 Au fil de la voix off : apparition :
 Missions → acteurs
 Différents acteurs cités « circulent »
 autour de PUI

Visuel :



Commentaire - voix off :

La PUI fait partie des services hospitaliers supports de la recherche clinique. Au carrefour entre les promoteurs et les investigateurs, la pharmacie joue un rôle central dans le déroulement des essais cliniques. Ses missions principales sont :
 L'approvisionnement du centre et la gestion des stocks de médicaments expérimentaux. Cela inclut les commandes auprès du promoteur, le stockage selon des conditions de strictes, les retours des traitements non utilisés et des conditionnements vides afin de comptabiliser les prises de chaque patient. Et enfin, la destruction des unités thérapeutiques périmées ou non utilisées.
 L'attribution des traitements : le pharmacien doit le plus souvent passer par une plateforme informatique pour demander l'attribution d'une unité thérapeutique donnée à un patient donné. Il reçoit alors le numéro de série ou de lot du flacon à utiliser pour ce patient.
 La mise en forme des unités thérapeutiques. Cela signifie la préparation des principes actifs afin de les rendre administrables au patient. Il peut s'agir de solutions ou de suspensions pour injections ou bien de comprimés ou gélules à prendre par voie orale. Lors de la mise en forme, il peut y avoir une mise en aveugle si cela est requis par le protocole de l'étude. Cette dernière consiste à masquer au patient et au personnel soignant la nature du contenu de la poche ou de la boîte de médicament qui sera administrée. C'est surtout le cas pour les études de phase III pour tenir compte de l'effet placebo.
 La délivrance ou dispensation des médicaments au service de soins si le patient est hospitalisé ou directement à ce dernier s'il est en ambulatoire et se présente au service des rétrocessions.
 La surveillance de l'apparition d'effet indésirable lié aux traitements expérimentaux. On parle de pharmacovigilance. Si un événement grave survient, il faut rapidement le déclarer au promoteur.
 La traçabilité à l'issue des prises de médicaments de son entrée dans l'établissement à son administration au patient jusqu'à destruction. Généralement, les traitements sont retournés au promoteur pour y être détruits.
 Pendant toute la durée de l'étude, la pharmacie a pour interlocuteurs les attachés de recherche clinique (ARC) promoteurs et investigateurs et participe ainsi au lien entre les deux structures.

Titre de l'écran : **Activité 3 : Organisation de l'unité**

Description :

Etage 0 :

PUI

- ZAC de **préparation** chimio EC : hottes + iso
- Zone de **validation** et de **contrôle** accolée à la zone de préparation
- **Stockage** ambiant (*gyro*) + froid (chambres)
- Salle de **promotion interne**
- **Rétrocessions** (dispensation)
- Zone de retrait des glacières : **logistique**
- Bureaux des pharmaciens
- Salle de **monitoring** + archives

Quais de livraison :

- Zone de **réception** des EC

Etage 1

- **Salle azote** pour le stockage de certains MTI : CAR-T, MSC
- Salle de préparation des **thérapies géniques** : hotte + bain marie + autoclave de paillasse ?

Visuel :



Titre de l'écran : **Activité 3 : Organisation de l'unité**

Description :

+ effectifs (+plus postes)
informations possibles au survol

Pharmaciens : 3 alternant entre routine P2 et travail de fond / Mises en place / visites d'audit etc

Préparateurs : 10 répartis en 8 postes (détails au survol de chaque icône P1 -> P8) + Sonia

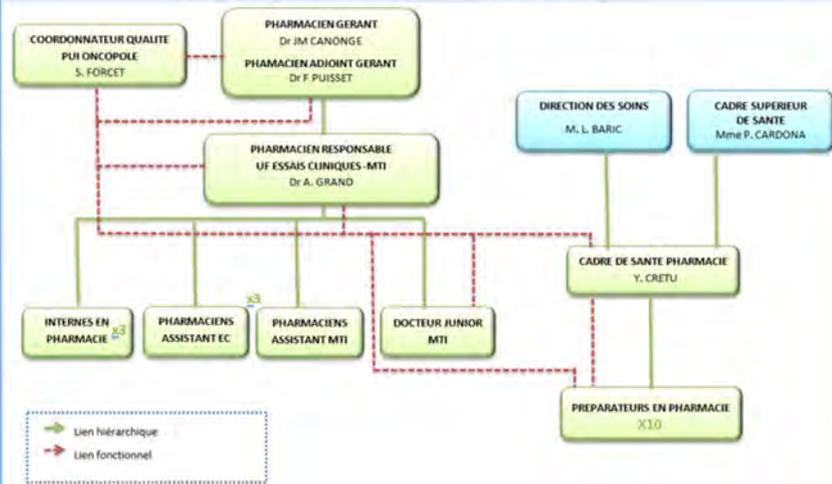
Internes : 3 ? EC et MTI validation et

Docteur junior : 1 routine et projet de fond MTI

Cadre : 1

Visuel :

Organigramme unité essais clinique



Titre de l'écran : **Activité 4 : Documentation d'un essai clinique**

Description :

Intercalaires documents réglementaires (Attention plusieurs versions peuvent exister et la dernière en date doit figurer dans le dossier)

- **Contacts :** ARC promoteur et investigateur, médecin investigateur principal, support technique plateforme IWRS
- **Protocole signé :** Résumé du protocole en anglais et parfois en français ; décrit les objectifs, la conception, la méthodologie et les diverses étapes de l'EC.
- **Brochure investigateur signée :** données sur le médicament expérimental
- **Autorisations réglementaires (ANSM + CPP)**
- **Grille des surcoûts**
- **Manuel pharmacie :** document fourni par le promoteur pour détailler les procédures spécifiques à l'étude
- **Monographie** du ou des produits si déjà commercialisé
- **Délégation des tâches** signée par le pharmacien

Intercalaires réceptions

- Une pochette par réception contenant : **bon de commande**, **accusé de réception**, **courbes de température** durant le transport, **certificat d'analyse** ou de libération du lot.

Intercalaire patient (tri ordre alphabétique !!)

- Une pochette par patient contenant : **ordonnances**, **plans de fabrications**, **check-list de contrôles** signés, **rapports drugcam**, **IWRS +/-** document annexe (copie des échanges par mail avec les ARC/médecins/platformes IWRS...)

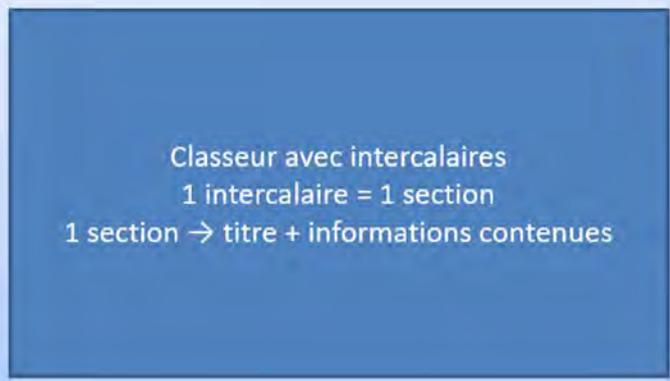
Intercalaire Gestion des Traitements :

- **Formulaires :**
 - Déclaration d'excursions de température
 - Manuel IWRS
 - Comptabilité des traitements
 - Visite sur site
 - Certificat de destruction vides
 - Etiquettes si nécessaire
 - Déclaration d'effet indésirable

Intercalaire monitoring et courriers

- Rapport de chaque visite de monitoring
- Courriers d'échanges avec CARC promoteur

Visuel :



Titre de l'écran : **Activité 5 : Schéma du circuit global du médicament**

Description :

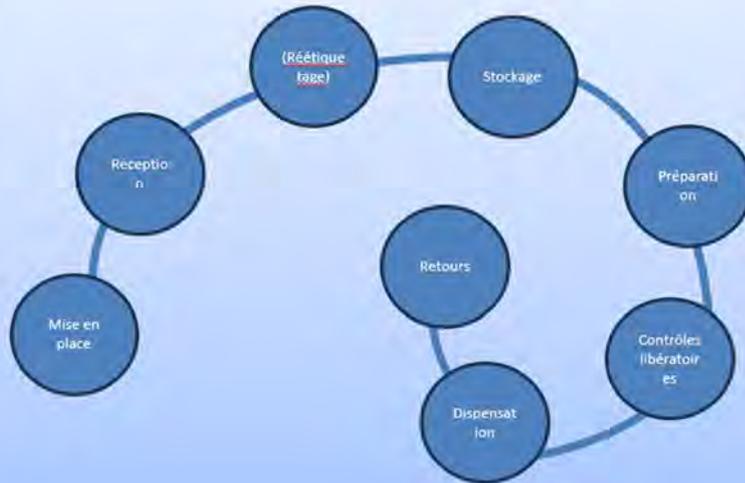
1^{er} temps :

Schéma avec apparition progressive des étapes telles que :

- Visite de mise en place
- Réception des traitements
- Réétiquetage
- Mise en stock
- Préparation des médicaments pour administration
- Contrôles libératoires des préparations
- Dispensation
- Retours des ttt

Second temps : l'apprenant clique sur chaque icône pour être redirigé vers la/les pages qui y correspondent

Visuel :



Commentaire - voix off:

Avant le commencement de l'essai, une visite de mise en place est organisée. Lors de celle-ci, des représentants du promoteur se déplacent dans le centre investigateur pour définir les modalités de l'étude avec les différents intervenant. A la pharmacie, sont abordés les questions techniques et logistiques concernant le ou les médicaments. Plus tard, lors de l'inclusion des premiers patients, le promoteur envoie les premières unités thérapeutiques qui sont réceptionnées à la PUI. Dans certains cas, il peut être nécessaire de réétiqueter les boîtes de médicaments, mais ce n'est pas systématique. Les médicaments sont ensuite stockés dans le respect des modalités de conservations précises spécifiées par le promoteur. Quand vient le jour de la visite d'un patient, le médicament est préparé pour être prêt à administrer. Evidemment, des contrôles sont effectués pour vérifier la conformité de la préparation. Une fois que tout est contrôlé, le traitement peut être délivré au patient. Après administration, tous les conditionnements (même vides) sont retournés à la pharmacie pour y être comptabilisés. Les médicaments non utilisés sont ensuite détruits.

Titre de l'écran : **Activité 6 : Aborder une mise en place – point de vue PP – Organisation de la visite de mise en place**

Description :

1. L'ARC promoteur prend RDV via la plateforme RDV 360. Visite uniquement avec la pharmacie, il voit l'équipe investigatrice séparément.
2. Pendant la visite, discussion sur les points critiques de l'étude pour la PUI :
 - ✓ Mode de gestion des traitements
 - ✓ Modalités de préparation
 - ✓ Dispositifs spécifiques à utiliser
 - ✓ Fréquence des inclusions/visites
 - ✓ Modalités de conservation des kits
 - ✓ IWRS attribution des traitements

Visuel :



Description :

1. Création dossier de l'étude selon modèle prédéfini
2. Rédiger la fiche à partir de la trame validée : UECI-ENR N°006« Trame de la fiche technique d'un Essai clinique »
3. Envoi de la FT à l'ARC promoteur pour validation
4. Chaque version de la fiche est archivée après modification. Les modifs sont datées et signées.

Visuel :

Description :

Code couleurs des classeurs selon pathologie

Lien vers la diapo « documentation d'un essai clinique » avec la composition d'un classeur.

Chaque essai se voit attribuer un numéro interne en fonction de la pathologie concernée et de l'ordre d'initiation des études. Ex : MYS4 = 45^{ème} essai sur le myélome mis en place à l'UEC. LEU145 145^{ème} essai sur la leucémie, ...

Visuel :

Description :

Explications dans une fenêtre provenant de la partie « mise en place »

- **Fourni par le promoteur :** sur CHIMIO, l'intitulé du produit commence par EC- ou. Le promoteur met à disposition le traitement gratuitement pour la durée de l'essai. Les modalités d'approvisionnement sont donc détaillées dans le manuel pharmacie. Le plus souvent, l'approvisionnement est automatique par IWRS. Il s'agit d'une plateforme qui suit les consommations des différents centres aux fur à mesure des visites des patients et qui déclenche des livraisons sans nécessité de passer une commande. En revanche, il faut saisir chaque réception, chaque délivrance et chaque retour sur cette plateforme pour en garantir le bon fonctionnement.
- **Non fourni par le promoteur mais remboursé :** le médicament doit être commandé via un marché UNICANCER ou autre. Il peut aussi être fabriqué par l'UPCO. La facture est alors adressée au promoteur pour qu'il couvre les frais engagés par l'établissement.
- **Non fourni et non remboursé :** dans ce cas l'approvisionnement est totalement à la charge de l'hôpital logistiquement et financièrement.

Visuel :



Description :

QCM avec différentes situations :

- Image CHIMIO de plusieurs lignes de ttt avec le préfixe EC- ou non. Sélectionner les med fournis
- Tous les médicaments nécessaires à une étude ont le même mode de gestion ? oui/non avec explications et exemple en feedback
- Un patient inclus dans [telle étude] a sa visite demain. J'ai la prescription et l'attribution des lots validée par le pharmacien (cf image) :
 - Je passe une commande directe au fournisseur
 - L'approvisionnement est automatique, je vérifie simplement que j'ai bien les bons kits en stock
 - Je préviens l'UPCO car tout ou partie des traitements doit être fabriqué par leur unité

Visuel :

Énoncé avec +/- illustration (capture écran)

Propositions de réponses à sélectionner (QCM et QCS)

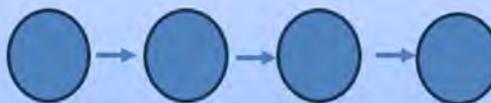
Titre de l'écran : **Activité 7 : Réception – Contrôle des unités**

Description :

Apparition progressive des éléments avec icônes représentative de chaque étape.

Visuel :

- | | | |
|--|--------------------------------------|--|
| 1. Contrôle de T° | 2. Contrôle des unités | 3. Contrôle des documents :
certificat de libération, bon de commande et de livraison |
| 4. Saisie informatique dans le fichier de gestion de stock | (5). Saisie informatique dans l'IWRS | |



Titre de l'écran : **Activité 8 : Surveillance de T° dans les espaces de stockage**

Description :

- 1. apparait avec voix off 1.
- 2. apparait avec voix off 2.

Visuel :

UECI-PR N°007 Procédure de suivi des températures de stockage des produits en essai clinique-V5

1.

MySirius®

Zones réfrigérées : + 2°C à + 8°C
Zones à TA: + 15°C à + 25°C
Congélateurs : -20°C et -80°C

2.

Autocryo® (T°) + Vigitemp® (T° + N)

Local de stockage cryogénique :
cuves d'azote en phase gazeuse à - 180°C

UECMTI-MO N°007 – Surveillance autocryo et gestion des alarmes.

Enregistrement des T° 24/24 7/7

Commentaire - voix off:

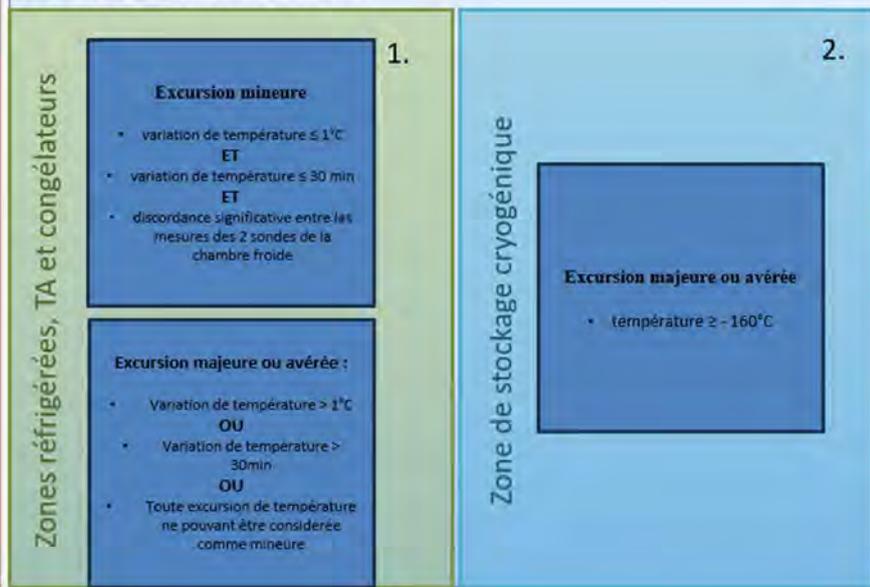
- Le suivi des températures de stockage (zone réfrigérée, TA et congélateurs) par enregistrement électronique est effectué par le logiciel : MYSIRIUS. Celui-ci permet un enregistrement des températures 24h/24 et 7/7. Ces données sont conservées informatiquement et sous format papier édité quotidiennement. Les consultations et éditions peuvent être faites à la demande. En cas d'excursion de température au-delà des bornes définies pour chaque zone, une alarme se déclenche immédiatement nécessitant d'être acquittée. Cette alarme, en journée (entre 8h et 18h) émet un signal d'alarme sur un picto informatique de l'unité Essai Clinique. En dehors des horaires d'ouverture (entre 18h et 8h du soir et de vendredi 18h et lundi 8h), l'alarme est relayée sur le téléphone du pharmacien d'astreinte. Tous les jours le relevé des températures maximales, minimales et moyennes pour chaque est imprimé et validé par le pharmacien de tout le picot des établissements. En cas d'excursion de température, un relevé des températures spécifique de la zone présentant une excursion sera imprimé et complété avec une note détaillant les causes possibles de cette excursion et sera envoyé aux promoteurs concernés. Les réfrigérateurs de stockage des produits des essais cliniques et les sondes d'enregistrement font l'objet d'une maintenance et d'une calibration annuelle.
- Les cuves sont équipées de sondes reliées à 2 systèmes distincts : sondes de température et de niveau d'azote reliées à Vigitemp ; sondes de température et de niveau reliées à Autocryo. Ces 2 logiciels permettant un enregistrement des températures 24h/24 et 7/7, avec un système d'alarme vers le pharmacien par le biais d'alarme sonore, de message électronique et d'appel vers le téléphone du pharmacien d'astreinte 24h/24 et 7/7. La conduite à tenir en cas d'alarme est détaillée dans le mode opératoire UECMTI-MO N°007 – Surveillance autocryo et gestion des alarmes. Les relevés de température des cuves d'azote sont imprimés par ordinateur systématiquement, et en cas d'excursion de température, et est à titre de cas de température à - 180°C et la demande spécifique.

Titre de l'écran : **Activité 8 : Excursion de T° dans zone de stockage - Définitions**

Description :

- 1. apparait avec voix off 1.
- 2. apparait avec voix off 2.

Visuel : Définition d'une excursion



Commentaire - voix off:

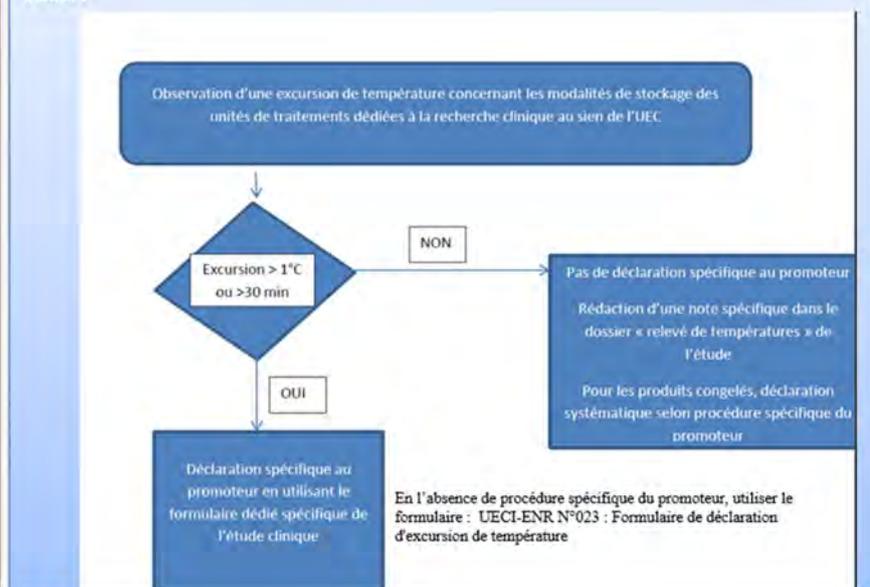
1. Les excursions de température mineures sont définies par : Une variation de la température $\leq 1^{\circ}\text{C}$ (expliquée souvent par l'ouverture de la porte) ET Une variation de la température ≤ 30 min ET Une discordance significative entre les mesures des 2 sondes de la chambre froide. Pour les produits congelés, toutes les excursions de températures qu'elles soit mineures ou majeures doivent être déclarées selon les procédures spécifiques du promoteur. Les excursions de température en dehors des excursions dites mineures sont considérées comme avérées et sont définies par : Excursion de température $> 1^{\circ}\text{C}$ OU Excursion de température > 30 min ou Toute excursion de température ne pouvant être considérée comme mineure.
2. Pour les traitements stockés en cuves d'azote, une excursion est considérée comme avérée si la température dépasse les -160°C .

Titre de l'écran : **Activité 8 : Excursion de T° dans zone de stockage – Conduite à tenir**

Description :

- Même logigramme mais plus joli
- MTI UECE-PR N° 007 VERSION N°05

Visuel :



Commentaire - voix off:

- En cas de détecton d'une excursion de température avérée sous la responsabilité d'un pharmacien junior de l'UEC-MTI, lui-même en lien avec le cadre de santé et le pharmacien gérant, la conduite à tenir est la suivante
- Prélever l'inventaire des études en fonction de la venue des patients (le jour même, le lendemain et le surlendemain) en utilisant la localisation des essais cliniques à partir de la base Access (selon UECE MO N°019), les plannings des HDI et après contacts des cadres de santé/ARAC des services d'hospitalisation (hors HDI) ;
- établir un listing de l'état de stock par essai en mentionnant, sous le format d'un tableau Excel : numéro interne de l'essai, nom de l'essai, numéro de Racec, numéro de lot, date de péremption, « l'heure de mise en quarantaine », emplacement initial et nouvel emplacement (uniquement si les réajustements ont été rélocalisés) ;
- Compléter le formulaire de déclaration d'excursion de température spécifique de l'étude ou celui de l'unité (selon UECE ENR N°23 si un formulaire spécifique n'a pas été fourni par le promoteur) ;
- Envoyer par mail le formulaire ainsi que les courbes de températures à l'ARAC Promoteur ;
- Enregistrer la réponse mail de l'ARAC Promoteur dans le dossier de l'essai, dans la base Access et l'imprimer pour la ranger dans le classeur de l'essai
- Mettre les produits en quarantaine selon UECE MO N°07 et si la zone de stockage impactée par l'excursion de température n'est plus fonctionnelle, effectuer le transfert des unités thérapeutiques dans des zones dont la température est adaptée et en fonction de l'espace de stockage disponible.

Titre de l'écran : **Activité 9 : Préparation du plateau**

Description :

Accès à la FT : UECI-MO N°017 :
Accès à la base de données ACCESS
Essais cliniques

Préparation du plateau IV avec photo
de la pres, du plan de fab, des
flacons, de l'IWRS et de la check-list.

Glisser-déposer les éléments dans le
plateau. (plan , ordo , iwrs,
étiquettes, DM)

Et en cliquant sur les éléments type
date – nom patient – n° kit –
molécule – posologie sur chaque
document => ça coche la check-list

Exemple : vérifier la date
d'administration => clique sur la date
sur ordo + iwrs + plan + étiquette =>
case cochée.

Vérifier la péremption des flacons =>
idem on clique et ça coche.

Visuel : Préparation du plateau



Commentaire - voix off:

Cette étape est obligatoirement réalisée par un PPH de l'équipe essais cliniques (y compris pour les préparations programmées le week-end), un interne du poste essais cliniques ou un pharmacien. Le matériel et les flacons à utiliser sont choisis en fonction de la fiche de fabrication établie et/ou de l'ordonnance spécifique, de la fiche technique de l'essai clinique, et si applicable des documents IWRS/IWRS/IXRS.

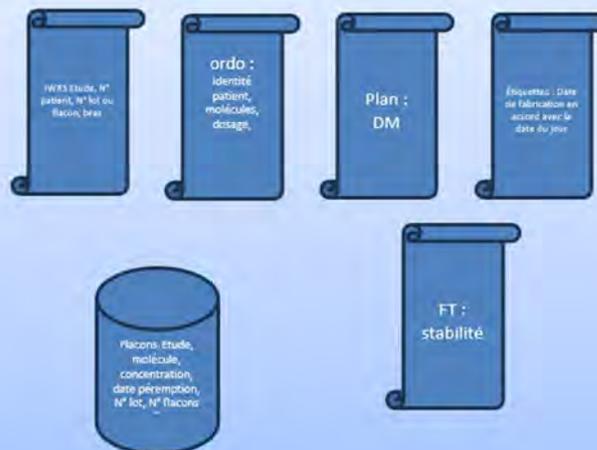
Pour les préparations dont la fabrication s'avère plus délicate et nécessite plus de détails, la personne effectuant ce contrôle se réfère aux explications de la fiche technique de préparation spécifique dans le dossier de l'étude sur la Base Access Essais cliniques (UECI-MO N°017 « MO Accès à la base de données ACCESS des essais cliniques »). La signature du plan de fabrication (CHIMIO ou Excel) et/ou de l'ordonnance spécifique confirme la préparation de cette étape

Titre de l'écran : **Activité 9 : Double contrôle avant fabrication**

Description :

UECI-MO N°011
Contrôle et libération
des préparations en
Essai Clinique

Visuel : Double contrôle avant fabrication



Titre de l'écran : **Activité 9 : Priorisation des préparations**

Description :

reclasser les situations dans la pyramide pour hiérarchiser les priorités

Feedback pour expliquer chaque situations et pourquoi elle est (ou non) prioritaire.

Visuel : Priorisation des préparations



Titre de l'écran : **Activité 10 : Ctrl libératoires**

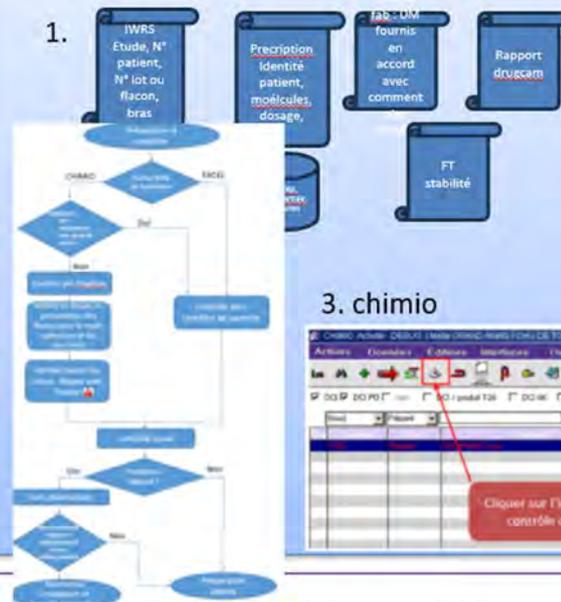
Description :

> UECI-MO N°011 Contrôle et libération des préparations en Essai Clinique.

Glisser-déposer infos sur documents vers checklist ?
Se coche au fur et à mesure que les éléments sont vérifiés

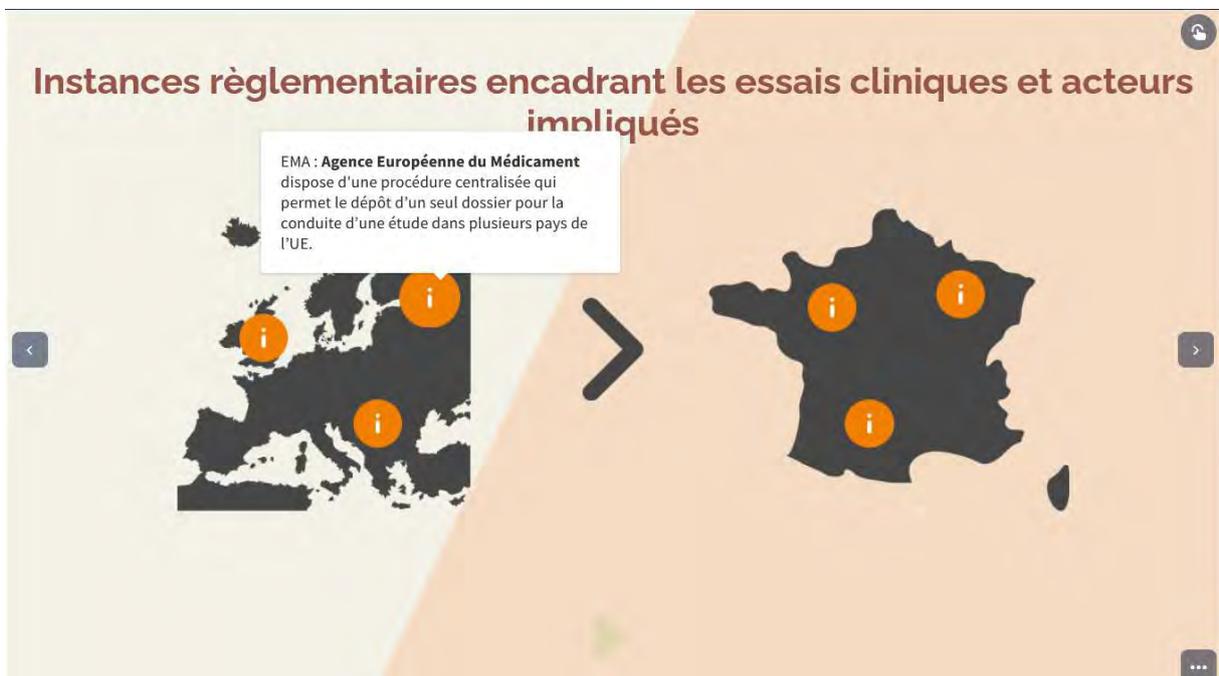
1. Contrôle avec checklist
2. **Apparté drugcam** pour montrer ce qui est contrôlé
3. **Loigramme** texte à trous
4. Traça sdu ctrl dans chimio (capture écran)

Visuel : Ctrl libératoires



Commentaire - voix off:

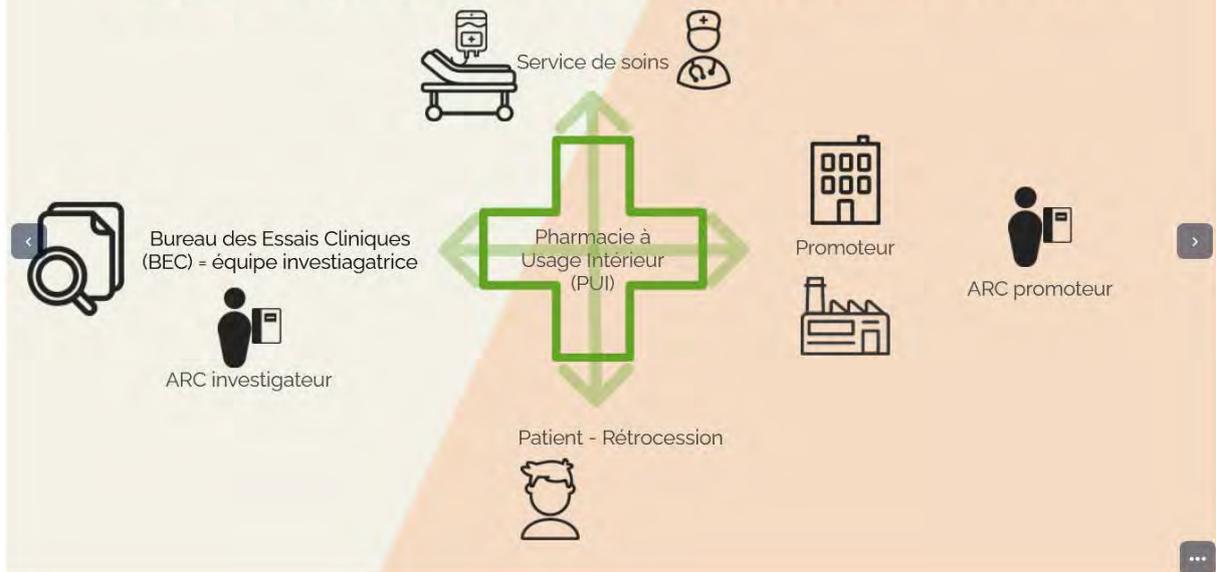
Lorsque la préparation est terminée, la préparation est placée dans le SAS entre la salle de fabrication et la zone de dispensation. Elle est accompagnée de la fiche de fabrication et de la prescription +/- des documents IXRS. Pour ce contrôle il est nécessaire de rapprocher :
- la prescription, - la fiche de fabrication - +/- la fiche technique spécifique de préparation, - les documents IWRS/WRS si applicable - et le contrôle Drugcam si applicable.
Tous les points visuels doivent être vérifiés (poche clampée, tubulure purgée, absence de bulle d'air ...) **Se référer au logigramme de libération des médicaments expérimentaux.** Le contrôle doit être tracé dans CHIMIO. Pour cela, la personne effectuant le contrôle doit impérativement : - Se **logger** sur CHIMIO - Aller dans le menu activité / activité - Appeler la ligne correspondant à la préparation à contrôler - Se positionner sur cette ligne - Valider le contrôle avec l'icône spécifique tel qu'indiqué dans la copie d'écran ci-après.



Zoom sur un centre investigateur



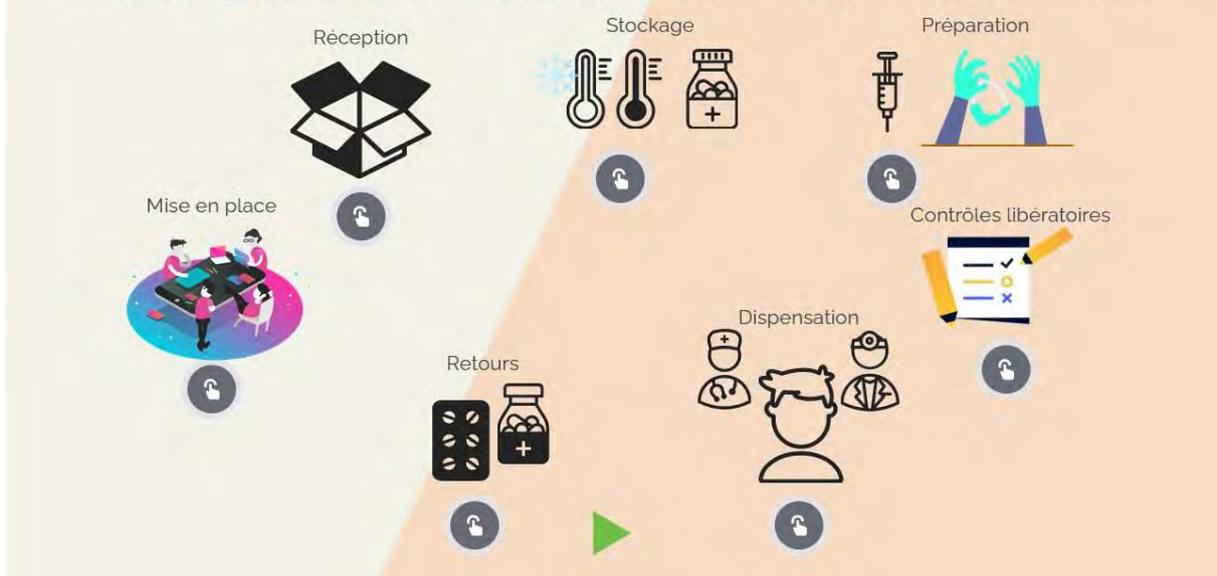
Place et missions de la PUI dans le déroulement des essais



Le classeur pharmacie



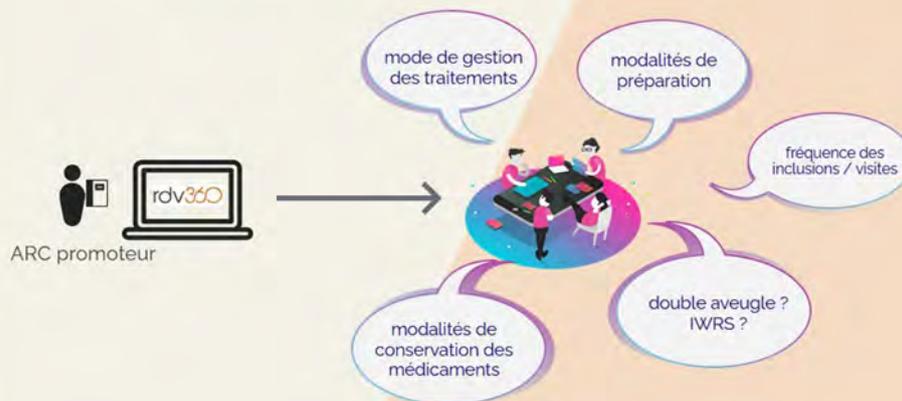
Schéma global du circuit du médicament expérimental à l'IUC



Réalisation du classeur pharmacie



Organisation de la visite de mise en place



Organisation de la visite de mise en place



Médicament fourni par le promoteur

- Le promoteur fournit gratuitement le traitement durant toute la durée de l'étude
- Approvisionnement le plus souvent automatique par IXRS
- Médicament non encore commercialisé
- Dans CHIMIO, l'intitulé commence par EC-



Médicament non fourni, remboursé par le promoteur

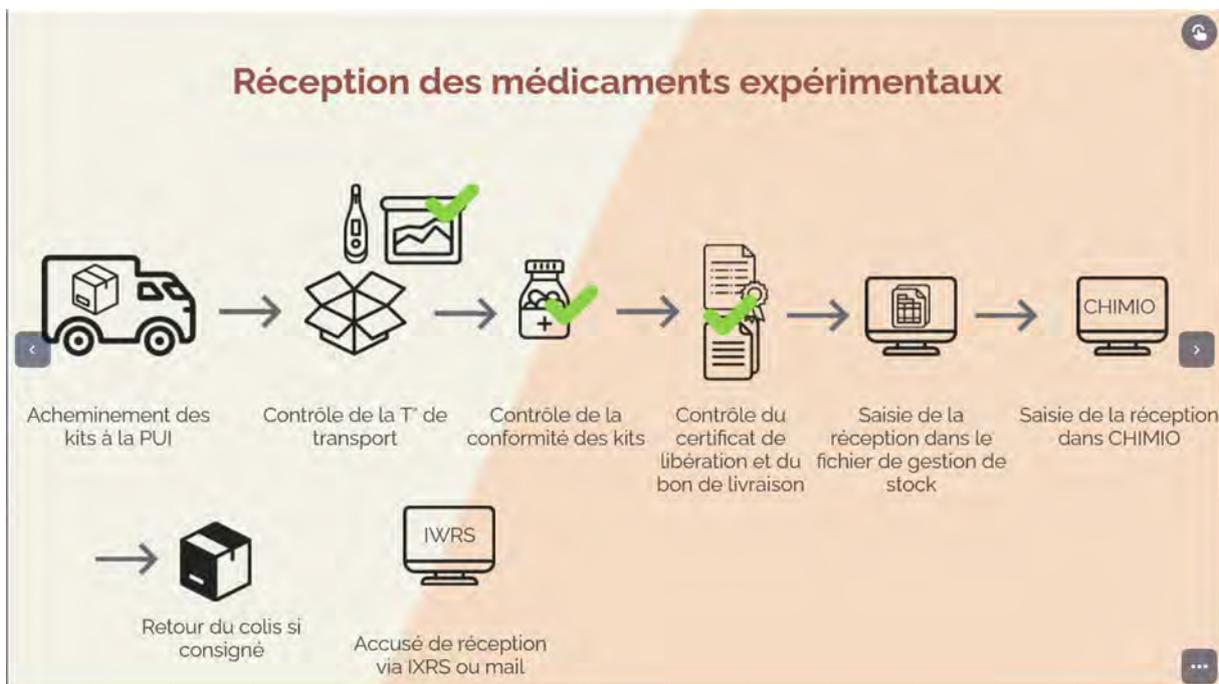
- Le promoteur rembourse l'achat du traitement durant toute la durée de l'étude
- Approvisionnement via marchés UNICANCER ou fabrication par l'UPCO
- Médicament déjà commercialisé
- Dans CHIMIO, l'intitulé est identique à une molécule n'appartenant pas à un essai clinique



Médicament non fourni, non remboursé par le promoteur

- Le promoteur ne fournit ni ne rembourse le médicament
- Approvisionnement à la charge de l'établissement en termes financier et logistique
- Médicament déjà commercialisé et souvent adjuvant au traitement à l'étude
- Dans CHIMIO, l'intitulé est identique à une molécule n'appartenant pas à un essai clinique

medicaments



Réception des médicaments expérimentaux



Acheminement des kits à la PUI



Retour du colis si
consigné

Accusé de réception
via IXRS ou mail



Fin de la réception
dans CHIMIO



ANNEXE 3 – SCENARIO PEDAGOGIQUE PARCOURS PHARMACIEN

PARCOURS INTERNE ET PHARMACIENS ESSAIS CLINIQUES				Composants pédagogique	
Module		Module		Format	Descriptif
Module	Nom	N°act	Objectif pédagogique	Format	Descriptif
PRESENTATION DES LOGICIELS	Logiciel de prescription	1	Savoir lire une ordonnance CHIMIO et une ordonnance papier	diaporama interactif / video ?	Insertion capture écran CHIMIO + photo ordo papier et entourer voir zoomer dans un nouveau cadre (au clic ou au survol)
	NPI	2	Appréhender les dossier patients informatisés et en connaître la structure		idem Act 1
	Lecture d'une fiche technique	3	Connaître la structure d'une FT et où trouver les informations nécessaires à la validation	Fiche avec sommaire clic sur titre pour dérouler le contenu	Structure d'une FT avec plan et ce qu'on y trouve.
VALIDATION PHARMACEUTIQUE	Check-list	4	Se familiariser avec la Check-list et prendre connaissance des éléments clés à contrôler pour valider une pras	clic => aller vers activités	check-list et flèche vers le logiciel à utiliser pour trouver l'info. Rôle de sommaire.
	Poids	5	Savoir vérifier le poids d'un patient et interpréter cette information en fonction du protocole	diapo + texte à trous	1ère slide : TK ou ORBIS => dossier du patient => poids + vérifier date 2ème slide : ouvrir la FT => Posologie => si prescription en dose/poids vérifier variation
	Clinique	6	Savoir trouver l'évaluation clinique du patient par son médecin pour vérifier s'il est en état de recevoir sa chimiothérapie.	diapo + glisser déposer ou détail au clic ?	1ère slide : TK ou ORBIS => dossier du patient => compte rendu de l'auscultation (score CMS) 2ème slide : ouvrir la FT => voir si sauter un cycle en cas d'altération clinique.
	Biologie	7	Savoir trouver le dernier bilan biologique du patient pour vérifier s'il n'y a pas de contre-indication à l'administration du ttt	diapo + quizz	1ère slide : ouvrir TK ou ORBIS => ouvrir le dossier du patient => dernier bilan bio 2ème slide : ouvrir la FT -> compatibilité avec administration, concession, toxicité

VALIDATION PHARMACEUTIQUE					
Posologie	8	Etre en mesure de vérifier que la posologie prescrite est bien la bonne	diapo + quizz	1ère slide : CHIMIO comparer poso avec cycles précédents 2ème slide : synthèse des données influant sur la poso (poids, FR, EI, ...)	
IWRS	9	Savoir demander une attribution IWRS sur n'importe quelle plateforme	vidéo + voix off ?	1ère slide : voir FT si IWRS pour cet EC 2ème slide : base Acces => identifiants => plateforme. 3ème slide : trouver le n° du patient 4ème slide : Sélectionner le n° patient, le n° visite, suivre les étapes et imprimer pour le coordo	
Service	10	Savoir vérifier le lieu d'hébergement du patient au sein de l'établissement et du CHU	diapo	1ère slide : sur TK (planning) ou OBRIS (rdv) 2ème slide : vérifier que l'UA de prescription = UA d'hébergement. Corriger si besoin	
Pédiatrie	11	Connaître les particularités de validation d'une ordonnance de pédiatrie	diapo + texte à trou	1. calcul du débit max et si dépassé => allongement durée perf ou augmentation volume 2. serveur de recherche clinique de pédiatrie avec dernière versions des protocoles.	
Fiches de fabrication Excel	12	Savoir quand et comment éditer une fiche de fab Excel	diapo + glisser déposer	1. Trouver où c'est écrit dans la FT 2. Trouver le document modèle et y ajouter les infos du patient => impression, signature et remise au coordo	
Entretien patient C1J1	13	Savoir effectuer une conciliation médicamenteuse à l'initiation d'un protocole chez un patient	diaporama interactif	Enumération des étapes : traitement habituel, oronnance, pharmacie de ville, conseils sur la prise du ttt et information sur l'automédication et les interactions avec la phytothérapie notamment.	
Bases réglementaires	14		diapo int + survol/clic		
Locaux et circuit global	15		video +/- diapo		

CONCIL

MEDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

MEDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

Pochette patient	16	Connaître les documents à obligatoirement avoir dans la pochette patient pour permettre l'administration d'un thérapie CAR-T cells	Diapo interactif	Autorisation (accès dérogatoire) ou prescription + certificat de libération de(s) poche(s), bon de commande, bon de livraison, suivi de température, prescription CHIMIO + fiche de fabrication + Check-list de réception/préparation à la décongélation/décongélation + traçabilité d'administration
Réception	17	Savoir effectuer une réception de MTI	diapo int	Vérification du suivi de T° Vérification des n° de bon de livraison et de scellés du DS Réception informatique dans ERC/CHIMIO/ellips
Mise en cuve	18	Savoir comment stocker les CAR-T/MSCT	Vidéo + voix off	formation azote pour utilisation de la salle manipulation d'un dryshipper schéma de stockage des cassettes dans la cuve
Orga pré-décongélation	19	Connaître les étapes de préparation avant de pouvoir manipuler le jour J	Vidéo + voix off	Chek-list de pré-décongélation : préparation de la salle (idem si TG) Remplissage des dryshipper et pesée
Décongélation + dispensation	20	Connaître les étapes clés lors de la décongélation d'un CAR-T ou MSC + savoir tracer la dispensation	Vidéo avec voix-off	De la sortie de la cuve avec accélération de la vitesse de lecture sur les moment de contrôles/déplacement => décongélation => mise en poche => acheminement de la glacière au service Faire la sortie sur ERP/CHIMIO/Ellip's
Préparation TG + dispensation	21	Connaître les étapes clés lors de la préparation d'un vaccin oncolytique	Vidéo avec voix-off	De la sortie du congel avec accélération de la vitesse de lecture sur les moment de contrôles/déplacement => mise en seringue => mise en poche => acheminement de la glacière au service
RCP CAR-T cells	22	Connaître les modalités de programmation d'administration de CAR-T cells et optimiser les délais au maximum		tableau de suivi à remplir, RCP hebdomadaire, coordinatrice greffe
ÉVALUATION	23	Évaluer la bonne compréhension de la formation par l'apprenant	QCM-QCS	Environ 10-15 questions sur l'ensemble de la formation (points importants en priorité)

Résumé en anglais

Design of an e-learning tool for the staff's training at the Clinical Trials Unit of Institut Universitaire du Cander de Toulouse's pharmacy

Given the organizational difficulties experienced by hospital pharmacy since the COVID crisis, training needs have evolved, requiring an increased amount of resources which no longer allows a significant turnover among staff. The Clinical Trials Unit (UEC) of our establishment's Pharmacy required a new pedagogical tool to complete the pre-existing practical training dedicated to any new staff member. Therefore, we designed and developed an e-learning for preparators, pharmacists and interns. The project was implemented by following the educational engineering model ADDIE (Analysis Design Development Implementation Evaluation). An analysis of needs, target audience and constraints was conducted. Ten job descriptions were analyzed as well as our internal and operating procedures in order to structure training courses. Two Learning Management System (LMS) platforms were used to integrate the identified pathways: e-TTIP and ELFFE. Five learning paths have been created : two of them correspond to «Preparer» and «Pharmacist/ Internal», two are specific for «Coordination» and «Internal promotion», and the last is a transversal «Quality approach». Each personalized course is then divided into two to four modules, themselves divided into activities, and are accessible from the employee's workplace or home. The progress of each learner is monitored by the head of the department and an assessment of the good understanding of the discussed concepts has been integrated into the educational path. A certificate of personal accreditation is issued to the learner at the end of the training and can be provided to any promoter who requests it. This training for any newcomer to the team at the time of his effective start, complements the tutoring by his peers already in place. A calendar of one session per year for already trained staff will be set up to consolidate and update knowledge. This e-learning tool allows to partially answer staff shortage problems and the difficulties to train newcomers, which are sometimes completely novice in the field of clinical research, without disturbing the activity of the service and the management of patients. We also hope to meet the regulatory requirements by ensuring the empowerment of each stakeholder in the experimental drug pathway.

KEYWORDS : clinical trials as topic ; Computer-Assisted Instruction ; Drugs, investigational

Auteur : Carole Delaugeas

Titre : Conception d'un outil e-learning pour la formation du personnel de l'Unité des Essais Cliniques à la PUI de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse

Directeur de thèse : Docteur Anaïs Grand

Soutenance le 16 octobre 2023 à l'IUCT-Oncopole

RESUME en français

Face aux difficultés organisationnelles que connaît la pharmacie hospitalière depuis la crise COVID, les besoins de formation ont évolué et les moyens qui y sont consacrés ne sont plus adaptés à un turn-over important parmi le personnel. L'unité des Essais Cliniques (UEC) de la Pharmacie de notre établissement nécessitait un nouvel outil pédagogique pour compléter la formation pratique préexistante dédiée à tout nouveau membre du personnel. Devant ce constat, nous avons conçu et développé un e-learning pour les préparateurs, les pharmaciens et les internes du service. Le modèle d'ingénierie pédagogique ADDIE (Analyse Design Développement Implémentation Evaluation) a été suivi pour mettre en œuvre ce projet. Une analyse des besoins, du public cible et des contraintes a été conduite. Dix fiches de poste ont été analysées ainsi que nos procédures et modes opératoires internes de manière à structurer des parcours de formation. Deux plateformes de Learning Management System (LMS) ont été utilisées pour intégrer les parcours identifiés : e-TIPI et ELFFE. Cinq parcours d'apprentissage ont été créés dont deux correspondent à des métiers «Préparateur», «Pharmacien/Interne», deux sont spécifiques «Coordination» et «Promotion interne» et le dernier est transversal : «Démarche qualité». Chaque parcours personnalisé se subdivise en deux à quatre modules, eux-mêmes découpés en activités, et sont accessibles depuis le lieu de travail ou le domicile du salarié. La progression de chaque apprenant est suivie par le responsable du service et une évaluation de la bonne compréhension des notions abordées a été intégrée dans le parcours pédagogique. Une attestation d'habilitation nominative sous forme de certificat est délivrée à l'apprenant à l'issue de la formation et peut être fournie aux promoteurs qui en font la demande. Cette formation destinée à tout nouvel arrivant dans l'équipe au moment de sa prise de fonction effective, vient compléter le tutorat par ses pairs déjà en place. Un calendrier d'une session par an pour le personnel déjà formé sera instauré afin de consolider et d'actualiser les connaissances. Cet e-learning permet de répondre en partie aux problématiques de pénurie de personnel et de difficultés former les nouveaux arrivants parfois complètement novices dans le domaine de la recherche clinique sans perturber l'activité du service et la prise en charge des patients. Nous espérons également satisfaire aux exigences réglementaires en garantissant l'habilitation de chaque intervenant dans le circuit du médicament expérimental.

MOTS-CLES : essais cliniques comme sujet ; enseignement assisté par ordinateur ; médicaments en essais cliniques

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

Discipline administrative : DES Pharmacie Hospitalière

Université Paul Sabatier – Toulouse III Faculté des Sciences Pharmaceutiques – 35 chemin des maraîchers
31400 TOULOUSE Cedex 9