

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

ANNEE : 2024

THESE 2024 TOU3 2049

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Roxane BONAFÉ

**MISE EN PLACE DE L'UNITÉ DE MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE
AU CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TOULOUSE :
ANALYSES DE RISQUES ET ÉTUDE DE FAISABILITÉ**

26 Juin 2024

Directeur de thèse : Dr. Isabelle QUELVEN-BERTIN

JURY

Président :	Pr. Bettina COUDERC
1er assesseur :	Dr. Blandine JUILLARD-CONDAT
2ème assesseur :	Dr. Camille JURADO
3ème assesseur :	Dr. Caroline SORLI

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 DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATT OUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHAR D 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

Au Pr Bettina COUDERC :

Je suis honorée que vous présidiez ce Jury de thèse. Vous avez toute ma gratitude pour votre présence en ce jour si important pour moi.

Au Dr Isabelle QUELVEN-BERTIN :

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse. Tes précieux conseils et ton soutien constant m'ont été essentiels dans l'aboutissement de ce travail. Je te suis également reconnaissante pour toute l'écoute et l'engagement dont tu as fait preuve envers moi pendant mes années d'Internat de Pharmacie.

Au Dr. Blandine JUILLARD-CONDAT :

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail, pour votre présence et votre expertise.

Au Dr. Camille JURADO :

Je te remercie de faire partie des membres du Jury. J'ai eu la chance d'être encadrée par toi lors de mon semestre au Préparatoire. Tu as toujours montré énormément de disponibilité et ta volonté de transmission (ce dans l'humour et la bonne humeur) à la nouvelle génération te fait honneur. Ta passion pour ce métier est et restera un exemple pour moi.

Au Dr. Caroline SORLI :

Je te remercie d'être présente aujourd'hui pour évaluer ce travail. Tu as été la première pharmacienne que j'ai eu la chance de côtoyer pendant mon Internat (je ne pouvais pas espérer meilleure intégration dans cette nouvelle région) et il était presque inenvisageable pour moi de ne pas faire appel à toi. Ta bienveillance et les connaissances que tu as su m'inculquer m'ont marquée et confortée dans cette voie.

Je souhaite rendre également hommage :

A mes années clermontoises :

Aux enseignants de la Faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand pour la préparation de qualité à nos missions de demain avec une mention particulière au Dr. Christine Archimbaud. A mes amis des bancs de l'Université (**Claire** avec nos conversations interminables, **Greg(ouze)** et ton légendaire flegme, **Delphine** ma binôme de TP n°1, **Lara** ma comparse aveyronnaise, **Caro** traductrice aux heures perdues, **Laurène** avec le mythique *Car-Wash* de pré-confinement...), sans qui ces années d'étude (et les pauses à la machine à café) n'auraient pas été les mêmes.

A l'Equipe de Recherche EPIE du LMGE :

Pr. Cécile Henquell, Maxime Bisseux et les autres membres, pour leur passion et leur bienveillance dans l'encadrement des étudiants de Sciences et de Santé. Je n'aurais pas pu rêver meilleure immersion et accompagnement dans le milieu de la Recherche.

Aux pharmacies d'officine qui m'ont accueillie :

Pour leur professionnalisme et leur empathie envers les patients qui me sont encore aujourd'hui une grande source d'inspiration.

A mes années d'Internat :

Aux équipes avec qui j'ai eu la chance de travailler, d'apprendre et même de nouer des liens. A mes coinernes qui ont rendu ces semestres d'autant plus inoubliables...

Aux Services de Radiopharmacie :

Un grand merci aux équipes de radiopharmacie du CHU de Toulouse (**Mathieu, Anne-Sophie, Marie, Maurine, Pauline, Julien, Roxane 1.0, Laeti, Jérémy, Emi, Nico, FX,...**) et de l'Oncopole (**Séverine, Chloé, Fanny, Emilie, Roxane B.**) pour m'avoir accueillie et tant appris ; mais aussi à mes futurs collègues (**Laure, Justine B., Nils, Mathilde, Côme, Nicolas R., Cécile...**), aux manipulateurs radio et médecins nucléaires que j'ai eu la chance de côtoyer. *Dobby je suis et je resterai (j'attends toujours ma chaussette !)*

A la promotion Dotatoc(toc) :

Aux internes en radiopharmacie de tous les horizons avec qui j'ai vécu l'expérience Saclay. Une mention particulière à la famille « Saclay des liens » : **Mario, Evan et Anthony** qui m'ont montrée une nouvelle façon d'aborder le Monopoly et de passer des soirées barbecue (*les Monts Tibétains à 4 pattes n'auront pas raison de nous !*)

Au Centre Anti-Poisons de Toulouse :

Aux séniors avec qui j'ai passé plusieurs semestres en régulation d'appels téléphoniques (**Nicolas D., Florent, Anastasia, Alix, Audrey, Clémence...**), qui m'ont fait découvrir le monde de la Toxicologie. J'ai tant appris avec vous et ce toujours dans l'écoute, le partage et la bonne humeur. Merci !

A Caroline MIGUET :

Pour m'avoir apportée ton aide, t'être impliquée dans ce travail et m'avoir fait découvrir l'univers des MTI.

Pour finir, je souhaite dédier cette thèse :

A ma famille :

Pour sa présence et son soutien. **Mams**, merci d'avoir cru en moi (et de m'avoir *supportée* parfois), tu es mon pilier depuis le début ; **papa**, avec ta vision de la vie (et des livres !) ; **mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousins Julien et Emilie** (tant de souvenirs nous unissent et j'espère qu'ils seront encore nombreux !) ; aux personnes de mon entourage qui gravitent depuis de nombreuses années autour de ce noyau (**Sandrine, Pierre et Marie-France...**) ; et à ceux qui ne sont plus, je vous porte dans mon cœur.

A mes amis du lycée :

Soso, architecte en herbe maintenant expatriée à la *Ville Rose*, pour ta fibre sociable ; **Lisa**, grande adepte de Philo, passionnée d'Histoire (et de buffets asiatiques à volonté) ; **Paupau**, ma *partner in crime*, incollable sur la cuisson des cailloux ; **Marion** (Noiram), avec ton grain de folie (Jacquot le tourteau se souviendra de toi) ; **Tristan** dont la seule force du pouce réussit à repousser les attaques en tout genre (dont les miennes) ; **Kévin**, geek de la première heure ;

Thomas, grand amateur de *cosplays*... La distance nous sépare parfois désormais mais nos souvenirs ensemble nous rapprocheront toujours.

Aux merveilleuses rencontres (parfois spéciales) :

Thomas, avec notre amitié qui n'a jamais cessé depuis notre première rencontre en salle de TP à Toulouse et avec qui j'ai vécu de nombreuses aventures hautes en couleurs, pour le meilleur (*comme le pire !*) ; **Gaël**, dont chaque conversation (jamais anodine) a toujours porté la mention « à méditer » ; **Audrey**, ma plus ancienne des connaissances de Pharmacie ; **Joy**, et notre plaisir coupable pour les fraisiers ; **Liliane**, pour ta douceur et ton humour au son de Radio Bachata (*I berry you very much*) ; **Yoyo**, et tes accusations (plus ou moins justifiées) sur mes rapt de stylos ; **Léa V.** où notre pilotage automobile n'est pas la seule singularité que nous partageons ; **Joanna**, swifty globe-trotteuse ; **Léa C.** pour ton dynamisme et ton rire (*plus que communicatif !*) ; **Max**... Tout simplement.

Aux OVNIS (toujours spéciaux) :

La confrérie des « Chevaliers spammeurs » : je sais que ces quelques mots (ou joutes verbales) pour chacun d'entre vous sont très attendu(e)s. Je me sens fière de vous avoir pour amis. Vous avez tous participé à votre façon à la naissance de cet écrit et je vous en suis à jamais reconnaissante :

Camille (mon canelé préféré), pour ta présence de tous les instants (depuis que nos regards de voisines de palier se sont croisés... *la légende dira qu'il était question de matelas But*) , ta bienveillance, ton humanité et les longues heures passées à refaire le monde (que ce soit le tien ou le mien).

Antoine (que j'oblige depuis maintenant 4 ans à s'infliger une scoliose pour me saluer), pour ta vision d'artiste en devenir et ton humour décalé (*tes latte sont les meilleurs !*).

Justine (aka Chatoune), pour ton sens du style notamment en fée du logi (le pliage des draps en carré n'a aucun secret pour nous), ta joie de vivre et ta sensibilité qui font de toi une des personnes les plus touchantes que je connaisse (*nos fous rires y sont pour beaucoup dans mon cardio de Schwarzette !*).

Matthieu (heureux propriétaire d'un véhicule attisant les convoitises), pour ta force tranquille (ou pas) et ta gentillesse totalement désintéressée.

Benji, mon âme-sœur des baguettes chinoises (mais pas d'ornithologie par contre), avec qui parler n'a jamais été aussi facile. J'ai enfin réussi à rencontrer mon *Dr Jekyll* (toi) en profitant de crissements de pneus (mon rêve).

Nicolas (tes surnoms sont tous censurés au nom du bien commun), pour tes petites et grandes provocations verbales qui sont aussi irritantes que drôles, mais aussi pour ton honnêteté, ta loyauté sans faille et la personne que tu es.

Corentin (*like Coco*), pour tes encouragements, tes goûts musicaux toujours sûrs et l'admiration que j'ai envers tes capacités sportives (soulever en kilos plus que le nombre de pages de cette thèse). Ta rencontre est une belle découverte.

Florence, pour savoir nous remettre sur le droit chemin quand un film passe à la télévision et pour ta douceur (ce qui peut être paradoxal quand on connaît la profondeur de ton regard noir). Sans oublier **Vincent** (le V de la veine), supporter d'un club de rugby amateur et casseur de chaises pendant tes temps libres.

Rima, mon acolyte Kinder avec qui échanger est toujours un plaisir. Ta luminosité est précieuse pour les gens qui t'entourent.

Marion, dont le répondant et ta personnalité généreuse me régale et ne me déçoivent jamais.

Louis, un Panoramix rencontré sans sa branche de gui (heureusement, il y aurait eu des blessés), pour tes blagues et les soirées (loufoques) passées en ta compagnie.

Blandine et **Sarah**, connaissances limougeaudes et ferventes défenseuses des droits de la Femme (ou juste rivales de certains énergumènes cités plus haut ?)

Aux compagnons à 4 pattes :

A tous les petits êtres (chiens et chats) qui partagent nos vies, nous procurent affection et participent à notre équilibre. *Fulton*, sois fier de tes derniers grands travaux ici présents.

Et à toutes celles et ceux que je n'ai pas cités directement :

Vous n'en demeurez pas moins importants et vous contribuez à mon bonheur de tous les jours.

Un grand merci à vous tous !

*« Le pessimiste se plaint du vent,
L'optimiste espère qu'il va changer,
Le réaliste ajuste ses voiles ».*

William Arthur Ward

LISTE DES ABREVIATIONS

AADC : Déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques

AAV : Adénovirus associé

AC : Accès compassionnel

ADA : Adénosine désaminase

ADN : Acide désoxyribonucléique

AES : Accident exposant au sang

AMDE : Analyse des modes de défaillances et de leurs effets

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ANAP : Agence nationale d'aide à la Performance

ANSES : Agence Nationale de sécurité sanitaire

ANSM : Agence Nationale de la sécurisation des médicaments et produits de santé

AP : Accès précoce

APR : Analyse Préliminaire des Risques

AQ : Assurance qualité

ARN : Acide ribonucléique

ARS : Agence régionale de santé

ARSA : Arylsulfatase A

ASMR : Amélioration du service médical rendu

ATMP : Advanced Therapy Medicinal Product

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

ATUei : Autorisation Temporaire d'Utilisation d'extension d'indication

ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

AV : Adénovirus

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CAPES : Contrat d'amélioration des pratiques en établissement de santé

CAQOS : Contrat pour l'Amélioration de la Qualité et de l'Organisation des soins

CAT : *Committee for Advanced Therapies*

CBU : Contrat de bon usage

CEPS : Comité économique des produits de santé

CEUCO : Comité d'expertise des utilisations confinées d'OGM

CHMG : Cellules humaines génétiquement modifiées

CHMP : Comité des médicaments à usage humain

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CME : Commission médicale d'Etablissement

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CMR : Cancérigène Mutagène et Reprotoxique

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CQ : Contrôle qualité

CREX : Comité de retour d'expérience

CSE : Comité social et économique

CSH : Cellule souche hématopoïétique

CSP : Code de la Santé Publique

CTL : Lymphocyte T cytotoxique

DAOM : Déchet assimilable à des ordures ménagères

DASRI : Déchet d'activité de soins à risques infectieux

DDC : Dopa décarboxylase

DIB : Déchet industriel banal

DICS : Déficit immunitaire combiné sévère

DICS-ADA : DICS dû à un déficit en adénosine désaminase

DPC : Développement professionnel continu

DUERP : Document unique d'évaluation des risques professionnels

EBV : Virus d'Epstein-Barr

EC : Essai clinique

EFS : Etablissement Français du Sang

EI : Événement indésirable

EMA : *European Medicines Agency*

FDA : *Food and Drug Administration*

GMP : *Good Manufacturing Practices*

HAS : Haute Autorité de Santé

HCB : Haut Conseil des Biotechnologies

HPST : Loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires

HSV : Herpès simplex virus

ICH : Conseil international d'harmonisation

Ig : Immunoglobulines

IPR : Indice de priorisation du risque

ISQua : *International society for quality in healthcare*

JCAHO : Commission mixte des accréditations des organismes de santé

JO : Journal Officiel

L-DOPA : L-3,4-dihydroxyphénylalanine

LEEM : Les entreprises du médicament

LV : Lentivirus

MCTI : Médicament combiné de thérapie innovante

MESRI : Ministère de l'Enseignement Supérieur de la Recherche et de l'Innovation

MPUP : Matière première à usage pharmaceutique

MTG : Médicament de thérapie génie

MTI : Médicament de thérapie innovante

MTI-PP : Médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement

OGM : Organisme génétiquement modifié

PGR : Plan de gestion des risques

PICT : Produit issu de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire

PLFSS : Projet de loi de financement de la sécurité sociale

PTC : Préparation de thérapie cellulaire

PTCS : Produit de thérapie cellulaire somatique

PUI : Pharmacie à usage intérieur

RC : Réponse complète

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

REMEDI : Revue des erreurs médicamenteuses

REX : Retour d'expérience

RMM : Revue de morbi-mortalité

RPS : Risques psycho-sociaux

RRF : *Risk Ranking and Filtering*

RTV : Rétrovirus

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

SMQ : Système management de la qualité

SMR : Service médical rendu

TCR : T Cell Receptor

TMS : Trouble musculosquelettique

UE : Union Européenne

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine acquise

ZAC : Zone à atmosphère contrôlée

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1 : Place des PTCS (statut de MTI) et des PTCS.....	6
Figure 2 : Expression des gènes dans une cellule eucaryote.....	8
Figure 3 : Les deux voies de thérapie génique.....	8
Figure 4 : Principales fonctions des vecteurs synthétiques.....	12
Figure 5 : Champ d'application du HCB dans la filière des MTI composé des différents types de MTI (abordés ultérieurement) abordés selon la classification de l'EMA.....	20
Figure 6 : Répartition des industries pharmaceutiques produisant des spécialités de thérapies géniques et cellulaires.....	27
Figure 7 : Evolution des investissements financiers dans les thérapies innovantes en milliards de dollar, dans le monde de 2015 à 2018.....	28
Figure 8 : Croissance du marché mondial des MTI dans le monde sur la période de 2018 à 2028.....	29
Figure 9 : Domaine d'expertise des acteurs de la filière des MTI.....	30
Figure 10 : Répartition en France (étude réalisée en 2019) des Essais Cliniques dont le médicament expérimental est un MTI.....	30
Figure 11 : Nombre de programmes de recherche portant sur les MTI et nombre de sociétés dans lesquels ils sont répartis en 2019 en France et dans les pays limitrophes de l'UE.....	30
Figure 12 : Cycle de vie du médicament.....	31
Figure 13 : Synthèse des caractéristiques AP / AC.....	34
Figure 14 : Procédures réglementaires menant à l'AMM pour les MTI.....	35
Figure 15 : Introduction du contrat de performance pour les MTI en France.....	36
Figure 16 : Répartition des MTI au sein des cinq domaines les plus étudiés en fonction de leur technologie.....	39
Figure 17 : Mécanisme d'action des CAR-T cells.....	40
Figure 18 : Structure des « CAR » utilisés en oncologie.....	41
Figure 19 : Mécanisme d'action de l'IMLYGIC®.....	43
Figure 20 : Mécanisme d'action de LIBMELDY®.....	46
Figure 21 : Mode d'obtention et mécanisme du STRIMVELIS®.....	47

Figure 22 : Administration du LUXTURNA® mode d'action au niveau de la cible	48
Figure 23 : Mécanisme d'obtention de HOLOCLAR®	49
Figure 24 : Mode d'administration et caractéristiques de SPHEROX®	50
Figure 25 : Mode d'administration d'ALOFISEL®	50
Figure 26 : Physiopathologie de l'hémophilie A et de l'hémophilie B.....	51
Figure 27 : MTI approuvés par l'EMA (2009 – 2023)	51
Figure 28 : Diversité des acteurs intervenant dans la mise à disposition d'un MTI (exemple dans le cas présent de PTCS)	52
Figure 29 : Activation du système immunitaire avec production d'anticorps après émission de messages de costimulation	54
Figure 30 : Circuit des MTI au niveau des Etablissements de santé.....	58
Figure 31 : Liens entre « danger », « risque » et « dommage »	62
Figure 32 : Appréciation du niveau de risque selon la probabilité de survenue d'un danger (vraisemblance) et sa gravité.....	62
Figure 33 : Revue de la sécurité sanitaire depuis les années 1990.....	65
Figure 34 : Approche schématisée de la gestion de risque	69
Figure 35 : Description des approches a priori et a posteriori.....	73
Figure 36 : Démarche par utilisation d'une AMDE.....	76
Figure 37 : Schéma de la mise en œuvre d'une AMDEC	77
Figure 38 : Exemple de cotation de la criticité brute qui est le produit entre la fréquence F et la gravité G.....	78
Figure 39 : Illustration d'un IPR	78
Figure 40 : Démarche de gestion des risques par la méthode d'analyse HACCP.....	80
Figure 41 : Modèle de Reason avec trajectoire d'un accident	84
Figure 42 : Liste des facteurs contributifs à la survenue d'un accident dans le domaine de la Santé.....	84
Figure 43 : Les différents types de barrières du modèle de Reason.....	85
Figure 44 : Les étapes de l'application de la méthode de l'arbre des causes.....	87
Figure 45 : Diagramme d'Ishikawa.....	89
Figure 46 : Méthode QQQQCP.....	90
Figure 47 : Diagramme de Pareto	90
Figure 48 : Cartographie des processus de l'Unité des Thérapies Innovantes.....	98
Figure 49 : Répartition des situations dangereuses selon leur origine	103
Figure 50 : Thermorégulation et conséquences physiologiques	105

Figure 51 : Pictogrammes de danger relatifs aux risques d'incendie et d'explosion	107
Figure 52 : Signes cliniques observés lors d'une hypoxie	108
Figure 53 : Circulation d'azote au sein d'une cuve.....	108
Figure 54 : Parties du corps les plus touchées par les TMS	109
Figure 55 : Pictogrammes de danger	113
Figure 56 : Répartition des criticités des risques professionnels en fonction de la sphère considérée (environnementale, humaine ou liée aux substances)	114
Figure 57 : Circuit du médicament.....	117
Figure 58 : Outils d'analyse fonctionnelle dans le cadre d'une AMDEC, la méthode descendante	119
Figure 59 : Outils d'analyse fonctionnelle dans le cadre d'une AMDEC, la méthode par processus	119
Figure 60 : Diagramme de Kiviat représentant les situations à risque pour l'étape "Circuit global"	124
Figure 61 : Diagramme de Kiviat représentant les situations à risque pour l'étape "Approvisionnement"	126
Figure 62 : Diagramme de Kiviat représentant les situations à risque pour l'étape de "Réception"	127
Figure 63 : Diagramme de Kiviat représentant les situations à risque pour l'étape de "Stockage"	128
Figure 64 : Diagramme de Kiviat représentant les situations à risque pour l'étape "Avant préparation"	131
Figure 65 : Diagramme de Kiviat représentant les situations à risque pour l'étape "Pendant la préparation"	135
Figure 66 : Diagramme de Kiviat représentant les situations à risque pour l'étape de "Dispensation"	138
Figure 67 : Diagramme de Kiviat représentant les situations à risque pour l'étape "Administration"	140
Figure 68 : Diagramme de Kiviat représentant les situations à risque pour "Hygiène"	141
Figure 69 : Score moyen de criticité représenté en fonction des seuils de criticité	146
Figure 70 : Répartition des criticités des situations selon les étapes du circuit	146
Figure 71 : Logigramme de la procédure "Etude de faisabilité d'une préparation de MTI" ..	152
Figure 72 : Extrait du formulaire initial de demande d'une nouvelle préparation de MTI	153
Figure 73 : Extrait du formulaire de faisabilité technique	154

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résumé des différents types de vecteurs viraux.....	11
Tableau 2 : Définitions réglementaires des 4 types de MTI	13
Tableau 3 : Liste des modifications non substantielles et substantielles.....	15
Tableau 4 : Classification du CAT.....	16
Tableau 5 : Relation entre groupe des vecteurs et niveau de confinement	22
Tableau 6 : Corrélation entre classes de confinement, lieu de production et lieu d'administration des OGM	23
Tableau 7 : Exemples de mesures à prendre selon le niveau de confinement de l'OGM	26
Tableau 8 : Evaluation de la balance bénéfiques/risques des MTI.....	35
Tableau 9 : Exemples d'utilisation de CAR-T en oncologie	41
Tableau 10 : Nombre de patients ayant acquis de nouvelles étapes motrices après un traitement par éladocagène exuparvovec (résultats rendus à partir de l'échelle PDMS-2).....	46
Tableau 11 : Paramètres biologiques dont le recueil est préconisé (ANSM).....	56
Tableau 12 : Structure du code européen unique numérique ou SEC.....	57
Tableau 13 : Exemple de construction d'APR.....	75
Tableau 14 : Exemple de tableau utilisé pour évaluer les défaillances et leur criticité.....	79
Tableau 15 : Outils d'application de la démarche HAZOP.....	82
Tableau 16 : Les 3 types de liaison possibles dans un arbre des causes	87
Tableau 17 : Résumé des méthodes d'analyse utilisées.....	91
Tableau 18 : Cotation de l'occurrence pour l'ERP	101
Tableau 19 : Cotation de la détectabilité pour l'ERP.....	101
Tableau 20 : Cotation de la Criticité pour l'ERP	102
Tableau 21 : Synthèse de la criticité des situations dangereuses identifiées par domaine de risque	113
Tableau 22 : Mesures préventives des risques professionnels liés à l'environnement	115
Tableau 23 : Mesures préventives des risques professionnels liés aux moyens humains.....	116
Tableau 24 : Mesures préventives des risques professionnels liés à l'activité.....	116
Tableau 25 : Cotation de la fréquence du risque pour le circuit pharmaceutique	121
Tableau 26 : Cotation de la gravité pour le circuit pharmaceutique	121
Tableau 27 : Cotation de la détectabilité pour le circuit pharmaceutique.....	122
Tableau 28 : Cotation de la criticité dans le cadre de l'AMDEC.....	122
Tableau 29 : Cotation et justification pour le circuit global des MTI	123

Tableau 30 : Cotation et justification pour l'étape d'approvisionnement	125
Tableau 31 : Cotation et justification pour l'étape de réception	126
Tableau 32 : Cotation et justification pour l'étape de stockage	127
Tableau 33 : Cotation et justification pour l'étape de prescription	129
Tableau 34 : Cotation et justification pour la sous-étape « avant la préparation »	130
Tableau 35 : Caractéristiques particulière des ZAC au repos et en activité.....	130
Tableau 36 : Caractéristiques microbiologiques des ZAC.....	131
Tableau 37 : Spectre d'activité des principales familles de désinfectants	133
Tableau 38 : Cotation et justification pour la sous-étape « pendant la préparation »	133
Tableau 39 : Principaux EPC	134
Tableau 40 : EPC utilisé selon le MTI.....	134
Tableau 41 : Cotation et Justification pour l'étape des contrôles qualité.....	136
Tableau 42 : Cotation et Justification pour l'étape de libération pharmaceutique.....	137
Tableau 43 : Cotation et justification pour l'étape de dispensation / transport.....	137
Tableau 44 : Nomenclature ONU pour la classification des dangers lors du transport d'OGM	139
Tableau 45 : Cotation et justification pour l'étape d'administration.....	140
Tableau 46 : Cotation et justification des risques pour la thématique de l'Hygiène.....	141
Tableau 47 : Récapitulatif des EPI à porter en fonction des agents biologiques manipulés..	142
Tableau 48 : Cotation et justification pour l'étape de gestion des déchets	142
Tableau 49 : Récapitulatif de traitement des déchets selon la classe d'OGM	143
Tableau 50 : Cotation et justification pour l'étape d'archivage	144
Tableau 51 : Cotation et justification pour l'étape de gestion des non conformités	144
Tableau 52 : Score moyen de criticité par étape du circuit de la Pharmacie.....	145

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS

LISTE DES ABREVIATIONS

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PARTIE I : LES MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE	3
1 Généralités.....	3
1.1. Définition d'un Médicament de Thérapie Innovante.....	3
1.2. Classification des Médicaments de Thérapie Innovante	4
1.2.1 Les produits de thérapie cellulaire somatique	4
1.2.2 Les médicaments de thérapie génique.....	7
1.2.3 Les produits issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire.....	12
1.2.4 Les médicaments combinés de thérapie innovante	13
1.3. Cadre réglementaire.....	14
1.3.1 Réglementation européenne	14
1.3.2 Particularités du Droit français.....	16
1.4. Etat des lieux	27
1.4.1 Genèse	27
1.4.2 A l'échelle internationale	27
1.4.3 A l'échelle nationale.....	29
2 Développement des MTI : de l'Industrie aux Etablissements de Santé.....	31
2.1. Etapes du développement d'un médicament	31
2.2. Spécificités du développement d'un MTI	33
2.2.1 Avant l'AMM.....	33
2.2.2 Obtention d'AMM.....	34
3 Place au sein de l'arsenal thérapeutique.....	39
3.1. Généralités	39
3.2. En oncologie	39
3.2.1 MTI de thérapie génique	40
3.2.2 MTI de thérapie cellulaire	43
3.3. Hors oncologie.....	44

3.3.1	Pathologies neurologiques.....	44
3.3.2	Déficiences du système immunitaire.....	47
3.3.3	Pathologies ophtalmologiques.....	48
3.3.4	Autres	49
3.3.5	En résumé	51
4	Perspectives	52
4.1.	Limites rencontrées.....	52
4.1.1	Facteurs intrinsèques aux MTI.....	52
4.1.2	Facteurs extrinsèques aux MTI	57
4.2.	Enjeux	59

**PARTIE II : PRINCIPE DE DEMARCHE QUALITE ET GESTION DES RISQUES
DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTE** 61

1	Généralités.....	61
1.1.	Notion de risque.....	61
1.2.	Notion de gestion des risques	63
1.3.	Démarche qualité et gestion des risques dans les Etablissements de santé	66
1.4.	Démarche qualité en pratique	68
1.4.1	Initiation d'un processus de gestion du risque	70
1.4.2	Appréciation du risque	70
1.4.3	Maîtrise et contrôle du risque.....	71
1.4.4	Communication relative au risque.....	72
1.4.5	Revue du risque	73
2	Description des outils d'aide à la gestion des risques	73
2.1.	Méthodes d'analyse de risques <i>a priori</i>	74
2.1.1	Prérequis.....	74
2.1.2	Outils méthodologiques.....	74
2.2.	Méthodes d'analyse de risques <i>a posteriori</i>	83
2.2.1	Pré-requis	83
2.2.2	Outils méthodologiques.....	83
2.3.	En résumé	91

**PARTIE III : DEMARCHE QUALITE ET GESTION DES RISQUES APPLIQUEE
AUX MTI – MISE EN PRATIQUE AU CHU DE TOULOUSE.....** 92

Chapitre 1 :	Analyses de risques	92
1	Référentiels liés à l'activité des MTI	93
1.1.	Les Bonnes Pratiques de Préparation	93
1.2.	Bases de données utilisées pour répondre aux spécifications des risques	94

1.3.	Documentation interne	94
1.4.	Outils d'autodiagnostic.....	94
1.5.	Recommandations des sociétés savantes.....	95
2	Cartographie des processus de l'unité des MTI	95
2.1.	Généralités	95
2.2.	Cartographie de l'unité	96
3	Evaluation des risques professionnels de l'unité.....	99
3.1.	Contexte.....	99
3.2.	Méthode	100
3.3.	Analyse des risques professionnels de l'unité	102
3.3.1	Identification des risques professionnels.....	102
3.3.2	Hiérarchisation des risques professionnels	113
3.3.3	Suivi et perspectives	115
4	Analyse de risques du circuit pharmaceutique des MTI	116
4.1.	Contexte.....	116
4.2.	Méthode	118
4.3.	Analyse des risques	123
4.4.	Suivi et perspectives	145
Chapitre 2 : Etude de faisabilité		148
1	Place des études de faisabilité en Pharmacotechnie.....	148
1.1.	Généralités	148
1.2.	Particularités des MTI	149
2	Etude de faisabilité appliquée à l'unité de MTI du CHU de Toulouse	150
2.1.	Méthodologie	150
2.2.	Elaboration de la documentation	151
2.2.1	Procédure.....	151
2.2.2	Formulaire de demande de traitement par un MTI hors EC	152
2.2.3	Formulaire de faisabilité technique	153
DISCUSSION ET CONCLUSION		155
ANNEXES.....		157
BIBLIOGRAPHIE		175

INTRODUCTION

Les biothérapies sont des traitements utilisant des médicaments biologiques ou biotechnologiques. Ces médicaments sont issus du vivant et font l'objet de processus de fabrication complexes qui utilisent des cellules ou des organismes (levures, bactéries, virus...), parfois génétiquement modifiés, qui sont purifiés, contrôlés puis mis en forme afin de permettre leur utilisation chez l'Homme (1).

Ces biomédicaments sont par exemple des anticorps thérapeutiques, des immunoglobulines (Ig), des hormones, des facteurs de croissance ou des facteurs de coagulation. Ils font actuellement partie de l'arsenal thérapeutique d'un panel de pathologies très variées qui peuvent être héréditaires ou acquises.

Parmi ces biothérapies, les médicaments dits de « Thérapie Innovante » (MTI) sont les derniers apparus. Cette classe de médicament regroupe aussi bien les traitements par thérapie cellulaire que par thérapie génique. Cette nouvelle génération de biothérapies ouvre une nouvelle voie thérapeutique pour des maladies restées jusque-là incurables et représentent ainsi de véritables « traitements de rupture ». Enjeu de Santé Publique majeur, la filière des MTI se développe ainsi de plus en plus depuis ces dernières années (2), impulsée par différents acteurs nationaux (plan d'accélération « biothérapies et bio-production de thérapies innovantes », appels à projet pour la Recherche lancés par le Gouvernement...) (3), régionaux ou locaux (investissements financiers portés par l'Agence interrégionale AD'OCC...) (4).

Cependant, l'accès aux MTI connaît encore de nombreuses contraintes. En ce sens, certains observatoires estiment que seulement 49% des MTI ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne entre 2018 et 2021 (5) sont disponibles pour les patients français. De même, à l'échelle territoriale, certaines disparités existent car l'utilisation des MTI sous-entend généralement la présence d'infrastructures particulières et de personnels formés à leur utilisation.

Pour répondre à ces problématiques, le Centre hospitalo-universitaire (CHU) de Toulouse a ouvert au 1^{er} semestre 2024 une Unité de Pharmacotechnie - Biothérapies innovantes à l'hôpital Rangueil, lui permettant de faciliter la mise à disposition des MTI indiqués pour des domaines thérapeutiques hors oncologie pour les patients d'Occitanie mais également de participer activement à la Recherche Clinique sur les MTI.

L'activité de préparation des MTI est soumise à des recommandations et des normes particulièrement strictes du fait de la nature même du médicament (modalités de conservation, stabilité parfois courte...), de leur coût élevé et des risques que représente leur manipulation.

Afin de mettre en place cette activité au CHU et dans le cadre d'une démarche qualité, il est nécessaire d'appréhender les différents risques liés à cette nouvelle activité, tant au niveau du personnel, que pour sécuriser les différentes étapes du circuit pharmaceutique.

L'objectif de ce travail a été de réaliser une évaluation des risques professionnels, ainsi qu'une évaluation de risques sur le circuit du MTI via une méthode d'analyse des risques *a priori*, en décrivant de façon la plus exhaustive possible les situations de danger potentielles et en proposant des mesures de prévention et de suivi pour chacune d'elles. Par ailleurs, conformément aux nouvelles versions des référentiels abordant la préparation des MTI, une procédure d'étude de faisabilité a été élaborée afin de permettre d'évaluer si la préparation d'un nouvel MTI est faisable compte tenu des différentes contraintes à respecter selon le MTI.

Après une présentation des MTI, de leur définition à leurs applications, la démarche qualité et de gestion de risques dans les établissements de santé sera abordée. Les résultats des travaux d'analyses de risques et d'étude de faisabilité menés autour des MTI dans l'unité seront enfin exposés.

PARTIE I : LES MEDICAMENTS DE THERAPIE

INNOVANTE

1 Généralités

1.1. Définition d'un Médicament de Thérapie Innovante

Les MTI, aussi appelés *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP), constituent une avancée majeure dans les moyens technologiques mis en œuvre pour leur conception mais surtout les promesses escomptées pour le versant clinique.

L'Union Européenne (UE) a statué pour la première fois en 2001, en conférant aux MTI le statut à la fois de Médicament à usage humain qui répond à la définition suivante :

- « *Toute substance ou composition présentée comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ou toute substance ou composition pouvant être employée chez l'homme, ou administrée à celui-ci en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques à travers une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* » (Art 1.2 directive 2001/83/CE)

Mais aussi de Médicament biologique, à savoir comme étant :

- « *Un produit dont la substance active est une substance biologique* » (Annexe I Partie 1 Pt. 3.2.1.1.b) al.3, directive 2001/83/CE)
- « *Une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et son contrôle* » (Annexe I Partie 1 Pt. 3.2.1.1.b) al.3, directive 2001/83/CE)

Le terme de MTI est défini comme une nouvelle classe thérapeutique par la directive 2003/63/CE qui met en évidence une de leurs particularités. Elle les décrit en effet comme des médicaments basés sur « *des procédés de fabrication axés sur différentes biomolécules produites par transfert de gènes, et/ou sur des cellules dont les propriétés biologiques ont été modifiées et qui sont utilisées comme substances actives ou parties de substances actives* ».

L'émergence d'un nouveau cadre réglementaire a permis la distinction de 4 classes de MTI :

- Les produits de thérapie cellulaire somatique (PTCS)
- Les médicaments de thérapie génique (MTG)
- Les produits issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire (PICT)
- Les médicaments combinés de thérapie innovante (MCTI)

Il faut noter que les vaccins définis comme des « médicaments à visée préventives », et considérés comme des « préparations composées d'une ou plusieurs substances actives d'origine biologique » ne peuvent pas être présentés comme des MTI car ils ne répondent pas à certaines de leurs caractéristiques fondamentales.

Les MTI ne sont plus exclusivement considérés comme des « cellules/gènes-médicaments » et rendent nécessaire leur encadrement par une réglementation plus adaptée.

La Réglementation autour de cette nouvelle classe thérapeutique a ainsi beaucoup évolué ces dernières années devant la mise en évidence de nombreux enjeux sociaux-économiques. En effet, la diversité des MTI de par leur moyen d'obtention ou leur nature ont contraint les autorités à prendre en compte ces spécificités tant au niveau des industriels que des établissements de Santé les utilisant, dans l'optique de sécuriser leur circuit notamment.

1.2. Classification des Médicaments de Thérapie Innovante

1.2.1 Les produits de thérapie cellulaire somatique

1.2.1.1 Thérapie cellulaire

D'après l'article L.1243-1 du Code de la Santé Publique (CSP), à l'exception des produits sanguins labiles, sont des produits cellulaires à finalité thérapeutique les cellules humaines utilisées à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, quel que soit leur niveau de transformation, y compris leurs dérivés.

De manière plus concrète, la thérapie cellulaire consiste en l'injection de cellules humaines saines dans le but de prévenir, traiter ou atténuer une maladie ou encore réparer un tissu lésé.

La thérapie cellulaire utilise des types cellulaires variés et couvre de larges domaines thérapeutiques.

Elle est principalement utilisée dans trois types de traitement :

- La médecine régénératrice (ou régénérative) qui consiste à greffer des cellules pour réparer ou régénérer un organe ou un tissu endommagé. Elle peut être appliquée aux maladies dégénératives (Parkinson, Alzheimer, Huntington...) et aux pathologies impliquant une destruction de cellules ou tissus (infarctus du myocarde, cirrhose, myopathies, diabète...).
- La greffe de moelle osseuse, qui au-delà de la reconstitution du tissu hématopoïétique va pouvoir être appliquée aux pathologies malignes du sang (leucémies, lymphomes et myélomes) et aux pathologies non malignes acquises (aplasie médullaire) ou héréditaires (thalassémie, drépanocytose)
- L'immunothérapie cellulaire qui sélectionne et crée des cellules immunitaires plus puissantes, va principalement être appliquée au traitement des cancers

1.2.1.2 Caractérisation en thérapie innovante

La thérapie cellulaire somatique, considérée comme un MTI, se définit ainsi par sa capacité à :

- Contenir ou consister en des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet de manipulations importantes de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu, ou de cellules ou tissus qui ne sont pas destinés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur
- Être présentée comme possédant des propriétés permettant de traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisée ou administrée à l'Homme dans une telle perspective

Le règlement européen ne décrit pas les modifications substantielles, il liste uniquement des manipulations qui ne sont pas considérées comme substantielles. Une modification est considérée comme substantielle si elle entraîne « une modification des propriétés biologiques initiales des cellules ou du tissu » selon l'Annexe I de la directive 2001/83/CE. On peut par exemple citer comme modification substantielle : la culture cellulaire *ex vivo* (amplification) ou la transfection de gène d'intérêt dans des cellules.

1.2.1.3 Différences entre PTCS et préparations de thérapie cellulaire

Les préparations de thérapie cellulaire sont des produits cellulaires ou tissulaires à finalité thérapeutique qui ne sont pas des MTI (figure 1). Elles sont placées sous la compétence de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) et ne sont pas des médicaments au sens du CSP. Les préparations de thérapie cellulaire sont réglementées au niveau national sur la base de la directive européenne 2004/23/CE. Elles sont fabriquées selon les bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire (L.1245-6) dans des établissements autorisés par l'ANSM (L.1243-2).

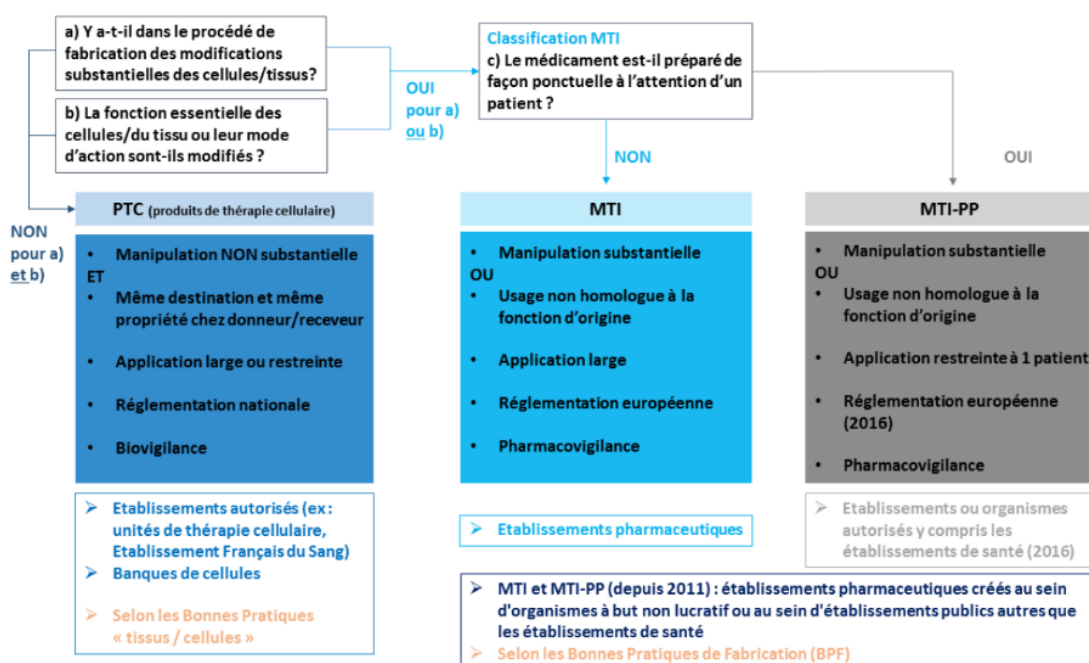


Figure 1 : Place des PTCS (statut de MTI) et des PTCS (6)

En résumé, il existe 2 critères qui permettent de différencier les PTCS et les préparations de thérapie cellulaire (figure 1) :

- La présence ou non de modifications substantielles dans le processus d'obtention
- Le mode d'action du produit et la fonction essentielle des cellules qui le constituent. Si les cellules ne sont pas destinées à être utilisées pour la même fonction essentielle chez le receveur et chez le donneur, alors le produit est un MTI. *Exemple : greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) utilisées dans d'autres indications que la reconstitution hématopoïétique et immunitaire. Dans la mesure où les CSH ne font pas*

l'objet de manipulations substantielles, si la moelle osseuse est greffée pour régénérer le tissu hématopoïétique c'est une PTC, tandis que si elle est greffée pour réparer le tissu osseux, ce sera un MTI

Toutefois, le statut de MTI ou de préparation de thérapie cellulaire est évolutif. Une modification du procédé de fabrication peut faire évoluer vers une manipulation substantielle, tout comme un changement d'indication, peut faire basculer un produit répondant initialement à la définition de préparation de thérapie cellulaire vers celle de MTI (7).

1.2.2 Les médicaments de thérapie génique

1.2.2.1 Préambule

Les premiers essais thérapeutiques de thérapie génique ont eu lieu dans les années 1980. En 1995, un patient atteint d'un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) par déficit en adénosine désaminase, a été traité de manière stable pendant quelques années grâce à des cellules génétiquement modifiées tandis qu'en France, les « bébés bulles » (enfants atteints d'immunodéficience grave) ont été traités avec succès par thérapie génique (8). Depuis ces deux dernières décennies, l'évolution rapide des connaissances et des technologies a permis de démultiplier les stratégies possibles et d'élargir leur utilisation à de très nombreuses indications, dont certains cancers. Il n'est plus uniquement question de suppléer un gène défectueux mais de compenser la version manquante ou de donner à la cellule cible de nouvelles propriétés.

1.2.2.2 Principes fondamentaux de la thérapie génique

1.2.2.2.1 Définitions

La thérapie génique consiste à introduire du matériel génétique, constitué d'acides nucléiques, dans des cellules d'un organisme pour y corriger une anomalie à l'origine d'une pathologie. La thérapie génique repose donc sur l'utilisation des gènes comme médicament.

Par définition, un gène est un fragment déterminé d'un segment d'Acide désoxyribonucléique (ADN). L'ADN contenu dans le noyau des cellules humaines peut être transcrit en Acide ribonucléique (ARN) messenger puis traduit en protéines (figure 2). Les fonctions sont hétérogènes d'une protéine à l'autre mais sont essentielles au fonctionnement des cellules ou tissus (structure cellulaire, intervention dans des voies métaboliques, communication intercellulaire...).

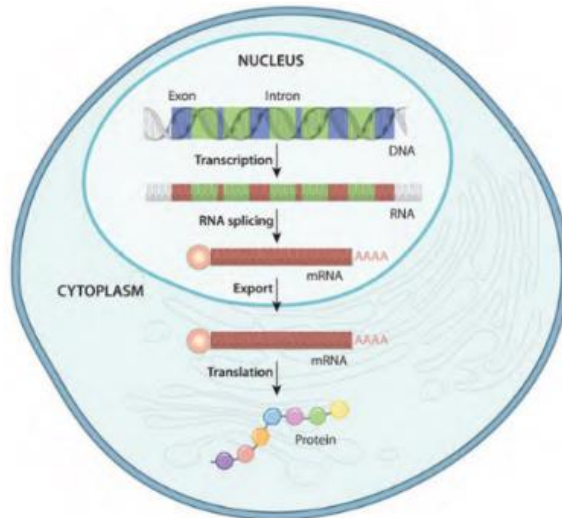


Figure 2 : Expression des gènes dans une cellule eucaryote

En pratique, deux approches de thérapie génique existent (figure 3) :

- La modification des cellules *in vivo* : injection directe du matériel génétique fonctionnel dans les cellules du patient à l'aide d'une solution d'ADN nu, de liposomes ou d'un vecteur viral ; méthode moins traumatisante et coûteuse qui présente toutefois une diminution de spécificité vis-à-vis des cellules cibles
- La modification *ex vivo* consiste à transfecter *in vitro* des cellules (autologues, allogéniques ou xénogéniques) avec un vecteur portant le gène d'intérêt, puis à implanter ces cellules génétiquement modifiées chez le patient

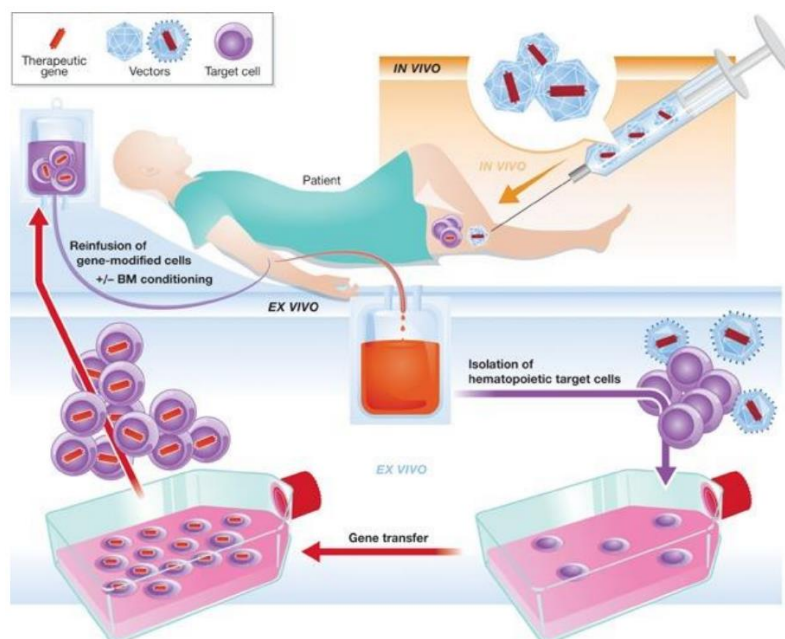


Figure 3 : Les deux voies de thérapie génique

La thérapie génique repose sur les caractéristiques du gène transféré, le vecteur utilisé pour véhiculer le gène à l'intérieur de la cellule, la cellule cible et la méthode de transfert (*in vivo* versus *in vitro*).

1.2.2.2 Types de gènes transférés

Le gène transféré peut être de différentes natures :

- Un gène codant une protéine fonctionnelle pour corriger la déficience chez des patients atteints de maladies génétiques par exemple
- Un gène « tueur » (également appelé gène suicide) dont le transfert va conduire à la mort des cellules (cancéreuses le plus souvent) dans lequel il s'exprime
- Un gène codant pour une molécule physiologique agissant à distance comme les cytokines, dans le cas des immunothérapies du cancer
- Un gène codant pour un agent vaccinal antitumoral, antiviral ou antiparasitaire (vaccinothérapie)
- Un gène marqueur permettant d'évaluer l'efficacité du transfert et de suivre le devenir d'une population cellulaire donnée (« *tracking* »)

1.2.2.3 Types de vecteurs utilisés

Pour véhiculer ces différents gènes d'intérêt, plusieurs types de vecteurs sont utilisés chez l'Homme. L'utilisation de méthodes physiques telles que le transfert de gènes par des aiguilles (9), biolistique (ou « *gene gun* ») (10), électroporation (11), sonoporation (12), photoporation (13), magnétofection (14), ou hydroporation (15) ont également été décrites dans la littérature.

a) Les vecteurs viraux

Le vecteur viral est actuellement une des techniques les plus efficaces pour transférer un gène. Divers types de virus sont utilisés (tableau 1) pour générer les vecteurs viraux autorisant une délivrance transitoire ou permanente du gène dans les cellules cibles (16) :

- Les **vecteurs adénoviraux** (AV) : virus à ADN qui peuvent transduire transitoirement presque n'importe quel type de cellule de mammifère. La capacité d'emballage des AV est de 7 à 8 kb
- Les **vecteurs viraux adéno-associés** (AAV) : capables de transduire une large gamme de types de cellules prolifératives ou quiescentes, avec un virus auxiliaire comme l'AV pour produire des protéines recombinantes dans les cellules. Les gènes transfectés peuvent atteindre la taille de 4 kb

- Les **vecteurs rétroviraux** (RTV) : les RTV intègrent de manière stable leur génome dans les chromosomes des cellules hôtes. Ces virus sont des virus à ARN à brin positif qui peuvent entrer théoriquement dans n'importe quel type de cellule de mammifère (préférentiellement en prolifération). Les RTV peuvent transporter des gènes étrangers d'environ 8 kb. Concernant les **vecteurs lentiviraux** (LV), sous-groupe de la famille des RTV, ils permettent une expression stable à long terme dans le génome de la cellule hôte qu'elle soit proliférante ou quiescente
- Les **autres vecteurs viraux** : autres systèmes de vecteurs viraux basés sur le virus de la vaccine (souche Ankara MVA atténuée), le virus de l'Herpès simplex (HSV)...

Le choix du vecteur viral prend compte de (17) :

- La sécurité :
 - Absence de recombinaisons : les vecteurs viraux utilisés en clinique sont généralement non-réplicatifs
 - Toxicité / immunogénicité faible : le vecteur viral devrait avoir un effet aussi minime que possible sur les tissus ou les cellules transfectées en particulier lors de l'administration de gènes in vivo
- Le ciblage et l'expression :
 - Tropisme cellulaire adaptable pour développer l'utilisation dans certaines indications
 - Stabilité de l'expression au sein des cellules cibles : les vecteurs instables sont généralement évités au profit de virus qui favorisent les loci géniques plutôt que les sites de contrôle promoteurs ou transcriptionnels, limitant ainsi le potentiel d'oncogénèse
 - Régulation possible de la transcription : séquences du génome des patients ayant la propriété de réguler la réplication de gènes viraux par exemple
- La production :
 - Mécanismes de sélection : faciliter l'isolement et la purification des vecteurs viraux avant leur utilisation en utilisant certaines propriétés comme par exemple la résistance à des antibiotiques)
- La taille du gène

Famille du vecteur viral	Immunogénicité	Intégration du génome	Expression du transgène	Taille du génome empaqueté
Adenovirus (AV)	Haute	Non-intégratif	Transitoire	Intermédiaire
Adeno-virus associé (AAV)	Faible	Non-intégratif	Potentiellement durable	Petite
Herpes simplex virus (HSV)	Haute	Non-intégratif	Potentiellement durable	Intermédiaire
Retrovirus (RV) : gammaretrovirus & lentivirus (LV)	Faible	Intégratif	Durable	Longue

Tableau 1 : Résumé des différents types de vecteurs viraux

b) Les vecteurs plasmidiques

Les vecteurs plasmidiques sont pour le moment non utilisés en clinique bien que des demandes aient été formulées auprès du *Committee for Advanced Therapies* (CAT) ces dernières années. Les plasmides sont retrouvés dans les organismes procaryotes (les bactéries) et chez les eucaryotes (dont les levures). Il s'agit d'une molécule d'ADN circulaire double brin, qui possède obligatoirement une origine de réplication afin de se répliquer indépendamment du chromosome de la cellule et un gène de sélection (typiquement de résistance à un antibiotique) pour qu'il ne soit pas perdu par l'organisme au fil des multiplications cellulaires.

Comparés aux vecteurs viraux, les plasmides sont plus faciles et moins chers à produire, à expédier et stocker, et ont une durée de conservation beaucoup plus longue. En raison de l'amélioration de la sécurité par rapport aux vecteurs viraux, les plasmides ont permis un certain nombre de pistes cliniques laissant envisager un changement au niveau de l'utilisation du type de vecteur dans le futur (18).

c) Les vecteurs synthétiques

Les vecteurs synthétiques ont pour but de transférer de l'information génétique en compactant l'ADN dans un premier temps afin de le protéger, et dans un deuxième temps, d'interagir avec la cellule cible pour s'internaliser dans le cytosol et dans un dernier temps, d'importer l'information au noyau pour engendrer l'expression de la protéine thérapeutique d'intérêt (figure 4).

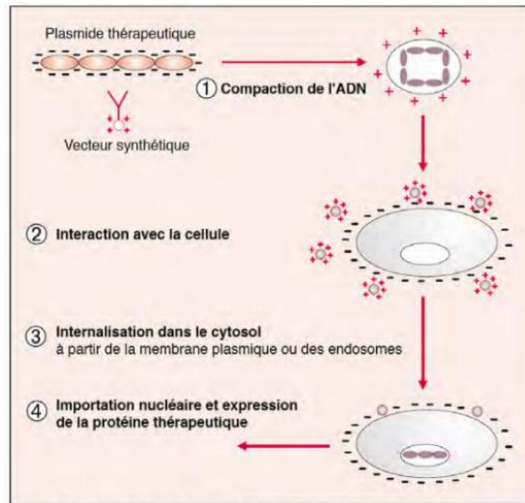


Figure 4 : Principales fonctions des vecteurs synthétiques

Il existe plusieurs technologies de vecteurs synthétiques actuellement en développement comme par exemple les polymères cationiques ou les transposons (19).

1.2.2.2.4 Choix des cellules cibles

Le choix des cellules ciblées par ces vecteurs est lié à la maladie et/ou à l'organe concerné, sachant que les maladies qui font actuellement l'objet de ces protocoles peuvent être des déficits héréditaires (mucoviscidose, déficits immunitaires etc.), des maladies infectieuses (VIH, hépatite B), ou des cancers.

1.2.3 Les produits issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire

Il s'agit de tout 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. Le PICT peut aussi contenir des substances supplémentaires, telles que des biomolécules, des biomatériaux ou des substances chimiques par exemple.

En plus des caractéristiques du produit, des facteurs non liés au produit peuvent être impliqués et qui peuvent influencer le résultat final :

- Procédures chirurgicales)
- Zone / volume de tissu manquant
- Compatibilité des biomatériaux (appliqués en parallèle avec les cellules et tissus)

Les PICT comprennent donc une origine humaine, animale (ou les deux), des cellules ou tissus viables ou non viables et des substances supplémentaires (biomolécules, biomatériaux...).

1.2.4 Les médicaments combinés de thérapie innovante

Les MTI considérés comme des MCTI doivent répondre simultanément aux deux prérequis suivants :

- Incorporation en tant que partie intégrante du médicament, d'un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE, ou bien d'un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE

Et

- Sa partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules, ou des tissus viables
- Sa partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action qui peut être considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités

Le tableau 2 résume les 4 types de MTI et leur définition :

Type de MTI	Définition réglementaire européenne
Médicament de thérapie génique	. Contient une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des êtres humains en vue de réguler, réparer, remplacer, ajouter ou supprimer une séquence génétique . Son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient, ou du produit de l'expression génétique de cette séquence
Médicament de thérapie cellulaire somatique	. Contient ou consiste en des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet de manipulations importantes de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu, ou de cellules ou tissus qui ne sont pas destinés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur . Est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé ou administré à l'Homme dans une telle perspective
Médicament issu de l'ingénierie cellulaire et tissulaire	Contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué Présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'Homme ou administré à celui-ci dans ce but
Médicament combiné de thérapie innovante	Doit incorporer, en tant que partie intégrante du produit, un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE ou un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE Sa partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables, ou Sa partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'agir sur le corps humain avec une action qui peut être considérée comme primaire par rapport à celle des dispositifs visés

Tableau 2 : Définitions réglementaires des 4 types de MTI

1.3. Cadre réglementaire

1.3.1 Réglementation européenne

La réglementation sur les MTI a considérablement évolué suite à la mise en application du règlement 1394/2007/CE confirmant le statut de médicament pour les thérapeutiques à base de gènes, cellules ou tissus. Cette directive est considérée comme une *lex specialis* venant compléter les dispositions générales de la directive 2001/83/CE, qui limitait le champ d'utilisation des MTI à celui de médicament biologique à usage humain, en insistant sur les technologies novatrices mises en œuvre pour leur fabrication.

Les objectifs de ce texte sont multiples :

- Faciliter et encourager les programmes de recherches
- Assurer un accès au marché de l'ensemble des Etats-Membres de l'UE par le biais d'une procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée
- Rendre obligatoire l'étude de la sécurité et l'efficacité des MTI mis sur le marché à l'aide notamment des référentiels européens via la mise en place du CAT au sein de l'Agence européenne du Médicament ou *European Medicine Agency* (EMA)

Or, l'UE s'intéresse avant tout à l'entièreté du circuit de ces nouvelles approches thérapeutiques.

Le Droit de l'Union est donc présent tout au long du cycle de vie d'un MTI au travers de nombreuses directives juxtaposables :

- Tissus et cellules utilisés à des fins thérapeutiques : don, obtention, contrôle, transformation, conservation, stockage, distribution (Directives 2004/23/CE et suivantes)
- Essais cliniques (Directives 2001/20/CE, 2005/28/CE et règlement (UE) n° 536/2014)
- Fabrication (Directive 2003/94/CE)
- Mise sur le marché, commercialisation et suivi (Directive 2001/83/CE, Règlements (CE) n° 726/2004 et (CE) n° 1394/2007)
- Brevetabilité (Directive 98/44/CE)
- Transparence des mesures de fixation du prix et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes d'assurance maladie (Directive 89/105/CEE)

L'autre particularité de ce texte est de mettre en évidence la différence entre MTI et autres médicaments biologiques qui répondent à des spécificités et référentiels particuliers. En effet, ces médicaments sont des MTI dès lors que les cellules ou les tissus subissent des modifications dites substantielles ou si leur fonction essentielle n'est pas la même chez le donneur et le receveur (tableau 3). Une modification est considérée comme substantielle si elle entraîne une modification des propriétés initiales des cellules. Il est toutefois à noter qu'une succession de modifications non substantielles peut conduire à un procédé modifiant les propriétés des cellules ou des tissus, ce qui peut finalement conduire à une modification substantielle.

MODIFICATIONS NON SUBSTANTIELLES	MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES
<ul style="list-style-type: none"> - Découpe - Broyage - Modelage - Centrifugation - Décontamination dans bains d'antibiotiques - Stérilisation - Irradiation - Séparation cellulaire, concentration ou purification - Filtration - Lyophilisation - Congélation - Cryoconservation - Vitrification 	<ul style="list-style-type: none"> - Expansion cellulaire - Modification génétique des cellules - Différentiation/activation avec des facteurs de croissance - Digestion enzymatique <u>lorsqu'elle modifie les caractéristiques des cellules</u>

Tableau 3 : Liste des modifications non substantielles et substantielles

Les textes apportent par ailleurs quelques précisions concernant les caractéristiques de certains MTI à savoir :

- Un MTI contenant à la fois des cellules ou tissus autologues (provenant du patient lui-même) et des cellules ou tissus allogéniques (provenant d'un autre être humain) est considéré comme étant à usage allogénique
- Un produit qui peut répondre à la fois à la définition de PICT et à celle de PTCS est considéré comme un PICT
- Un produit pouvant relever de la définition : de PTCS ou de PICT et de MTG est considéré comme un MTG

Il faut toutefois noter que des exceptions existent dans le règlement européen et qu'elles sont clairement notifiées :

- « **L'exception éthique** » dans laquelle il importe que la réglementation des MTI au niveau communautaire ne doit pas porter atteinte aux décisions prises par les États membres concernant l'opportunité d'autoriser l'utilisation de tel ou tel type de MTI (par exemple, les cellules souches embryonnaires ou les cellules animales)

Et

- « **L'exemption hospitalière** » créant le statut de MTI préparés ponctuellement (MTI-PP) et répondent à des normes de qualité spécifiques (non Bonnes Pratiques de Fabrication / BPF). Ils sont utilisés au sein du même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un patient déterminé. Cette notion est transposée en droit français par l'arrêté du 4 février 2013 fixant le contenu des demandes d'autorisation initiale, de renouvellement d'autorisation ou de modification d'autorisation des MTI-PP, et établit le fait que des établissements ou organismes non pharmaceutiques ont le droit de produire ces MTI-PP. La fabrication des MTI-PP est donc dérogatoire car non réservée au monopole pharmaceutique. La loi du 22 mars 2011 autorise les établissements de santé, notamment les unités de thérapie cellulaire et génique hospitalières et d'autres organismes et entités, comme l'Etablissement Français du Sang (EFS) ou les établissements publics à caractère scientifique et technologique (L.4211-9-1) à les produire (tableau 4)

Produits	MTI	MTI-PP	PTC
Définition	Médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique, issus de l'ingénierie cellulaire.	MTI expérimentaux préparés de façon ponctuelle à l'attention d'un patient déterminé.	Cellules à effet thérapeutique qui ne sont pas des MTI.
Mise sur le marché	Européenne procédure centralisée obligatoire EMA-CAT 2001/83/CE modifiée	Européenne décret 2016-1536 du 15/11/16 <i>avant cette date : Nationale</i>	Nationale décret 2008-968 du 16/12/08 et arrêté du 27/10/11
Importation / Exportation	Oui	Oui (depuis 2016)	Oui
Vigilance	Pharmacovigilance	Pharmacovigilance	Biovigilance

Tableau 4 : Classification du CAT

1.3.2 Particularités du Droit français

La France, en tant qu'État membre de l'UE, reprend dans ses lois les directives européennes en vigueur. Une adaptation de ces directives au système de Santé français est toutefois en vigueur et des textes viennent compléter ces directives.

1.3.2.1 Autorisation dispensée aux Pharmacies à usage intérieur (PUI)

Les décrets relatifs aux pharmacies à usage intérieur (PUI) définissent les missions et activités des PUI.

Dans un souci de modernisation du système de Santé, le périmètre des activités des PUI a été clairement défini dans le décret n°2000-1316 :

a) Activités obligatoires mentionnées dans le décret :

« La gestion, l'approvisionnement et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés (...) ainsi que les dispositifs médicaux stériles ; La réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ; La division des produits officinaux ».

De plus, ce même décret détaille que sous réserve que les PUI disposent des moyens en personnel, locaux, équipements et système d'information nécessaires, elles peuvent réaliser des missions soumises à autorisation :

b) Les activités comportant des risques particuliers mentionnées à l'article L. 5126-5 et L. 5137-1 :

- La réalisation de préparations hospitalières
- La préparation de médicaments expérimentaux
- La délivrance des aliments destinés à des fins médicales spéciales
- La stérilisation des dispositifs médicaux
- La préparation des médicaments radiopharmaceutiques

Par la suite, le décret n°2019-489 du 21 mai 2019 a été publié au Journal Officiel (JO), mettant en application de l'ordonnance n°2016-1729 du 15 décembre 2016 prise suite à la loi du 26 janvier 2016 modifiant l'article L. 5126 du code de la santé publique et décrivant explicitement des activités à risques supplémentaires (article L. 5126-4).

Concernant les MTI, la sous-section 2 du décret du 21 mai 2019 (article 5126-9), précise que :
« Pour assurer une ou plusieurs des activités prévues aux 1° à 10° suivants, la pharmacie à usage intérieur est tenue de disposer d'une autorisation mentionnant expressément cette ou ces activités ou délivrée tacitement à la suite d'une demande mentionnant expressément cette ou ces activités :

4° La reconstitution de spécialités pharmaceutiques, y compris celle concernant les médicaments de thérapie innovante définis à l'article 2 du règlement (CE) n° 1394/2007 du 33 Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de

thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/ CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, et celle concernant les médicaments expérimentaux de thérapie innovante ;

5° La mise sous forme appropriée, en vue de leur administration, des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement y compris expérimentaux, conformément à la notice ou au protocole de recherche impliquant la personne humaine »

Les demandes d'autorisation sont réalisées par le pharmacien gérant de la PUI auprès de l'Agence régionale de Santé (ARS). En général, les autorisations sont obtenues après inspection sur site. Les autorisations pour exercer des activités à risque particuliers, dont celle de préparation de MTI, sont valables 7 ans (article L. 5126-4 du Code de la Santé Publique). Les PUI exerçant ce type d'activités devaient être titulaires d'une nouvelle autorisation au plus tard le 31 décembre 2023. Quant aux PUI titulaires d'autorisations délivrées au titre de l'ancienne réglementation et n'exerçant pas ces activités à risques, devront être titulaires d'une nouvelle autorisation au plus tard le 31 décembre 2025 pour continuer à exercer leurs missions et activités.

Le décret précise que les activités de préparation doivent être réalisées conformément aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP). Celles-ci comprennent une partie générale et une série de lignes directives qui s'intéressent à certains types de préparations (par exemple les préparations de médicaments radiopharmaceutiques et les préparations de médicaments expérimentaux).

Les MTI sont concernés par la partie générale ainsi que la ligne directrice 1 (LD1) intitulée « Préparation de médicaments stériles » et la ligne directrice 2 (LD2) intitulée « Préparation de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement » (20). Il existe actuellement 2 terminologies applicables à la préparation des MTI :

a) La reconstitution

Par définition, il s'agit d'une « opération de mélange simple notamment d'une solution, d'une poudre, d'un lyophilisat, etc... avec un solvant pour usage parentéral ou non selon les indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit, ou le cas échéant, dans le protocole de la recherche biomédicale ». Ces opérations doivent respecter les BPP. En effet, aucune activité qui implique une manipulation substantielle n'est considérée comme une

reconstitution et répond alors aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), sauf si « *cela est dûment justifié, que ces opérations ne peuvent pas être réalisées dans le cadre du processus de fabrication avant la libération des lots sans incidence négative sur le produit* ». La reconstitution s'applique donc en général aux MTI préparés dans les PUI.

b) La mise sous forme appropriée

La mise sous forme appropriée concerne les MTI-PP qui ne sont pas des spécialités pharmaceutiques. Elle est réalisée dans une PUI sur respect des BPP.

1.3.2.2 Règlementation associée aux organismes génétiquement modifiés

1.3.2.2.1 Définition des organismes génétiquement modifiés

En conformité avec la législation européenne, la définition juridique des organismes génétiquement modifiés (OGM) en France est inscrite dans le Code de l'Environnement (article L-531-1) comme étant : « *Un organisme dont le matériel génétique a été modifié autrement que par multiplication ou recombinaison naturelle* ».

Les OGM sont obtenus notamment par les techniques citées dans l'article D. 531-1 du Code de l'Environnement :

« 1° *Les techniques de recombinaison de l'acide nucléique impliquant la formation de nouvelles combinaisons de matériel génétique par l'insertion de molécules d'acide nucléique produites par quelque moyen que ce soit, en dehors d'un organisme, dans un virus, dans un plasmide bactérien ou dans tout autre système vecteur, et leur incorporation dans un organisme hôte dans lequel elles ne sont pas présentes à l'état naturel mais dans lequel elles peuvent se multiplier de façon continue*

2° *Les techniques impliquant l'incorporation directe dans un micro-organisme ou dans un organisme de matériaux héréditaires préparés à l'extérieur du micro-organisme, ou de l'organisme, la macro-injection, la micro-injection, la micro-encapsulation et la macro-encapsulation, l'électroporation et l'utilisation de micro projectiles*

3° *Les techniques de fusion cellulaire (y compris la fusion de protoplastes) ou d'hybridation dans lesquelles des cellules vivantes présentant de nouvelles combinaisons de matériaux génétiques héréditaires sont constituées par la fusion de deux cellules ou davantage, au moyen de méthodes ne survenant pas de façon naturelle* »

Certains MTI répondent donc aux caractéristiques intrinsèques aux OGM (figure 5). Leur production et leur utilisation sous-entendent l'application d'un certain nombre de règles tout au long de leur circuit en lien avec les recommandations du Haut Conseil de Biotechnologies (HCB).

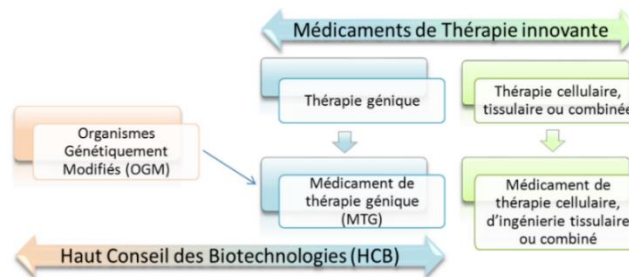


Figure 5 : Champ d'application du HCB dans la filière des MTI composé des différents types de MTI (abordés ultérieurement) abordés selon la classification de l'EMA (20)

1.3.2.2.2 Le Haut Conseil des Biotechnologies

La loi du 25 Juin 2008 avec le décret du 23 Avril 2009, validé en conseil constitutionnel le 9 Juin 2009, a entériné la création du HCB qui était chargé d'éclairer le gouvernement sur toute question concernant les OGM et les biotechnologies. Il pouvait procéder à toute expertise, analyse ou étude qu'il jugeait nécessaire auprès des ministères chargés de l'Environnement, de l'Agriculture, de la Recherche, de la Santé et de la Consommation (20).

Les missions du HCB étaient donc de :

a) Classer les OGM

Selon les recommandations du HCB (21), pour évaluer le danger présenté par un OGM, il fallait donc prendre en compte :

- L'organisme donneur et/ou la séquence clonée provenant de celui-ci :
 - o Catégorie A (sans danger)
 - o Catégorie B (peut présenter un danger)
- Le vecteur (souvent un micro-organisme) classé en fonction de son pouvoir pathogène
 - o Groupe 1 : agents biologiques non susceptibles de provoquer une maladie chez l'homme
 - o Groupe 2 : agents biologiques pouvant provoquer une maladie chez l'homme et constituer un danger pour les travailleurs. Leur propagation dans la collectivité est peu probable et il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace (ex : *Clostridium tetani*)

- Groupe 3 : agents biologiques pouvant provoquer une maladie grave chez l'homme et constituer un danger sérieux pour les travailleurs. Leur propagation dans la collectivité est possible, mais il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace (ex : *Yersinia pestis*)
- Groupe 4 : agents biologiques qui provoquent des maladies graves chez l'homme et constituent un danger sérieux pour les travailleurs. Le risque de leur propagation dans la collectivité est élevé. Il n'existe généralement ni prophylaxie ni traitement efficace (ex : virus Ebola)
- L'organisme receveur dans lequel la séquence clonée sera transférée

Le HCB décidait du classement final de l'OGM en lui attribuant une valeur C1, C2, C3, C4, du risque le moins élevé au plus élevé.

- Groupe I ou G1 : Organismes non pathogènes pour lesquels la nature du vecteur ou de la séquence donnée ne justifie pas une modification de classe de risque. Il comprend les organismes et micro-organismes de classement 1 (C1) tels que définis à l'Article R-231-61-1 du Code du Travail
- Groupe II ou G2 : Organismes autres que ceux mentionnés au groupe I et qui comprend donc les organismes et micro-organismes de classe de risque 2 (C2), 3 (C3) ou 4 (C4) tels que définis à l'Article R-231-61-1 du Code du Travail.

L'avis de classement était valable 5 ans et pouvait être renouvelé.

b) Examiner des demandes d'utilisation en milieu confiné

La plupart des demandes examinées concernent des activités de recherche, d'enseignement et de développement pour lesquelles l'autorité compétente est le Ministère de l'Enseignement Supérieur de la Recherche et de l'Innovation (MESRI) mais aussi l'ANSM dans le cadre des thérapies innovantes, pour les demandes d'autorisation temporaire d'utilisation (anciennement ATU de cohorte) pour des produits de thérapie génique composés en tout ou partie d'OGM.

Le lien entre les Autorités et les structures pour toute demande d'utilisation ou déclarations d'utilisation ou agrément des installations était réalisée sur la plateforme DUO du ministère de la Recherche et de l'enseignement. Cette demande était faite de manière dématérialisée et exigeait la classification de l'OGM.

Elle comprenait :

- Une notice explicative pour remplir le formulaire notamment pour les renseignements relatifs au laboratoire, les renseignements globaux relatifs à l'utilisation de l'OGM et la description détaillée du ou des projets (annexe I)
- Un récapitulatif de mise en conformité des locaux et de l'équipement du laboratoire pour l'utilisation d'OGM, ainsi qu'une liste tabulée des différentes combinaisons transgène, vecteur et organismes générés dans le cadre du projet (annexe II)

Le niveau de confinement était donc directement corrélé à la dangerosité du vecteur et de la séquence d'intérêt. Ce niveau de confinement est désigné selon la terminologie : S (serre) ; L (laboratoire) ; TL (chambre de patient). Des mesures de protection étaient alors jugées nécessaires pour prévenir une dissémination volontaire ou non des MTG ou OGM et/ou de réduire l'impact des effets négatifs potentiels, qu'ils soient directs ou indirects, immédiats ou différés sur la santé humaine et sur l'environnement (tableau 5).

GRUPE	DESCRIPTION DU RISQUE	EXEMPLES	NIVEAU de CONFINEMENT
1 Risque faible	- Pas de maladie (ind. Sain). - Peu susceptible d'être transmis à l'échelon collectif.	Escherichia coli K12 Bacillus subtilis Levure (bière), virus polyomyélite, rubéole	L1
2 Risque modéré	-Maladie pouvant être sévère et transmissible . -DANGER pour le travailleur - Existence de prophylaxie ET traitement thérapeutiques efficaces.	Vibrio cholerae, staphylococcus aureus, Listeria, virus de la vaccine, rougeole, hépatite A... Candida albicans, trycophyton	L2 * 
3 Risque fort	-Maladie grave voire mortelle -DANGER sérieux (travailleur) - Transmission limitée : existence d'une prophylaxie OU traitement efficace	VIIH, Virus fièvre jaune, hépatite C, Virus rage, prion Afyobacterium tuberculosis (tuberculose)	L3 * 
4 Risque majeur	-Maladie mortelle sur le plan individuel et collectif. -DANGER sérieux (travailleur) <u>Aucun</u> traitement connu. <u>Aucune</u> prophylaxie	Virus de la variole, de la fièvre de Lassa, virus Ebola, Marbourg...	L4 * 

Tableau 5 : Relation entre groupe des vecteurs et niveau de confinement (* pictogramme pour signaler la présence d'un risque biologique)

Dans les structures de soin avec des patients traités par « médicament-OGM », les règles de confinements s'appliquent également au lieu d'administration qui bénéficie d'un score « TL » (tableau 6) auquel sont reliées des mesures de protection à la fois pour le personnel mais aussi le patient (22).

	Lieu de production ^a	Lieu d'administration/maintien du patient ^b
Classe C1	Laboratoire L1	TL1
Classe C2	Laboratoire L2	TL2
Classe C3	Laboratoire L3	TL3 (non envisageable, a priori) ^c
Classe C4	Laboratoire L4	TL4 (non envisageable, a priori) ^c

HCB : Haut conseil des biotechnologies; OGM : organisme génétiquement modifié.

^a Lieu de production (L) : pharmacie ou laboratoire agréé où les OGM-médicaments sont préparés.

^b Lieu d'administration et de maintien du patient (TL) : chambre hospitalière accueillant le patient.

^c Actuellement, aucune évaluation ne permet de définir de telles mesures de confinement. Dans le cas où un confinement de niveau TL3 ou TL4 serait à envisager, cela nécessiterait une intervention à plus grande échelle des différentes commissions [12,13].

Tableau 6 : Corrélation entre classes de confinement, lieu de production et lieu d'administration des OGM

c) Traiter les dossiers relatifs à la dissémination « volontaire » des OGM :

La dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement fait l'objet de la directive 2001/18/CE. Il s'agit de l'introduction intentionnelle dans l'environnement d'un OGM pour lequel aucune mesure de confinement n'a été prise. L'évaluation des risques pour l'environnement doit pouvoir être réalisée en amont. L'évaluation du risque environnemental est d'ailleurs reprise dans l'arrêté du 23 avril 2004 et figure dans le dossier de demande d'AMM. Il est précisé que les risques doivent être identifiés pour l'utilisation et/ou l'élimination du médicament, y compris pour les médicaments constitués d'OGM.

1.3.2.2.3 Nouvelles instances de gestion des OGM

Suite à la dissolution du HCB en 2021, l'ANSM est revenue sur la publication au JO de l'ordonnance n°2021-1325 du 13 octobre 2021 réformant l'évaluation des biotechnologies et simplifiant la procédure applicable aux utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés présentant un risque nul ou négligeable. Les démarches relatives à l'utilisation de MTI doivent être effectuées auprès de l'ANSM (décret n° 2021-1905 du 30 décembre 2021) qui pourra saisir :

- Le Comité d'expertise des utilisations confinées d'OGM (CEUCO) du MESRI pour l'utilisation confinée d'OGM
- L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) pour le risque environnemental lié à la dissémination volontaire d'OGM, et l'analyse socio-économique de ces utilisations

Par ailleurs, le décret n°2021-1905 du 30 décembre 2021 pris en application de l'ordonnance n° 2021- 1325 du 13 octobre 2021 réformant l'évaluation des biotechnologies et simplifiant la procédure applicable aux utilisations confinées d'OGM présentant un risque nul ou négligeable est entré en vigueur depuis le 1er janvier 2022.

Ce décret apporte des modifications pour les produits/activités relevant de la compétence de l'ANSM :

- Accès dérogatoires (dissémination volontaire)
- Essais cliniques de médicaments contenant des OGM (utilisations confinées)
- MTI-PP thérapie génique (dissémination volontaire)

En application de ce décret, l'arrêté du 25 janvier 2022 relatif au dossier technique demandé pour les utilisations confinées d'OGM prévu aux articles R. 532-6, R. 532-14, R. 532-26, ainsi qu'au dossier d'évaluation des risques prévu à l'article L. 532-3 du code de l'environnement a été publié au JO. Le format des dossiers techniques se base sur les formulaires européens pour l'utilisation confinée, qui ont été abordés lors de la réunion du 22 janvier 2021. Les déclarations d'utilisation confinée dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine des médicaments OGM se feront à l'initiative des promoteurs des essais cliniques qui devront déclarer les utilisations confinées d'OGM de classe de confinement 1 (risque nul ou négligeable) pour tous les sites impliqués dans l'essai clinique. Un dossier technique sera instruit dans le cadre suivant :

- Une même démarche sera ouverte pour les demandes d'autorisation et de déclaration
- Le dossier sera identique à celui accompagnant la demande d'autorisation de dissémination volontaire auprès des autres institutions
- Il devra inclure l'un des formulaires européens pour l'utilisation confinée qui couvrent les différents MTI de thérapie génique :
 - o Simplifiés pour les cellules humaines génétiquement modifiées (CHGM), vecteurs AAV, médicaments avec AMM
 - o Complet : autres vecteurs viraux que les CHGM ou AAV (dont les vecteurs oncolytiques)

A partir du 1^{er} Juin 2022, concernant la simplification du circuit et les instances auxquelles faire appel, ces adaptations se reflètent donc au niveau de :

- L'agrément d'installation :
 - o Par définition, une « installation » désigne un ensemble cohérent qui dépend d'une même autorité ou responsabilité juridique et qui, sur le plan technique, peut être géré et contrôlé de manière homogène Une installation peut être constituée de plusieurs salles d'activité technique disposant des mêmes caractéristiques de confinement, situées sur un site géographique unique

- Délivré pour un niveau de confinement (C1 à C4) et pour un type d'installation (laboratoire, animalerie, serre ou local de culture de végétaux), après vérification des critères techniques prévus par l'annexe IV de la directive européenne 2009/41/CE. Un agrément n'est effectif qu'à partir du moment où une utilisation d'OGM est présentée dans cette installation et reçoit une autorisation ou un récépissé de déclaration, émis à partir de février 2022. Il restera valide pendant 5 ans
- Les demandes ou les déclarations d'utilisations confinées restent soumises à la plateforme DUO (23) :
 - A partir de la classe 2, l'autorisation sera délivrée après évaluation par le CEUCO. Le ministre chargé de la recherche peut également solliciter l'avis du CEUCO dans le cas d'une déclaration. Il faut noter que les utilisations déclarées (classes 1 ou 2) ou autorisées (classes 2 à 4) antérieurement au 1er janvier 2022 restent valides jusqu'à leur date d'expiration
 - Dans une installation agréée, de nouvelles utilisations confinées de classe 1 peuvent être entreprises sans réitérer de déclaration. Pour chacune de ces utilisations exemptées de déclaration, le porteur de projet (responsable scientifique) devra avoir effectué une analyse de risque, à partir du tableau d'auto-évaluation fourni par le ministère. Ce registre devra être conservé, présenté en cas de contrôle et sur toute demande de l'autorité administrative
 - Dans une installation agréée de classe 2 ou supérieure, toute nouvelle utilisation confinée devra faire l'objet d'une déclaration (classe 2) ou d'une demande d'autorisation (classe 3 ou 4), sans réitérer la description de l'installation

En outre, l'ANSM s'estime en droit de saisir le CEUCO (MESRI) s'il existe un doute sur le niveau de confinement C1 ou s'il existe un risque de dissémination volontaire. Le CEUCO rend son avis dans un délai de 35 jours suite à la saisine. La mise en œuvre de l'utilisation confinée déclarée sera subordonnée à l'autorisation d'essai clinique (EC) s'il s'agit d'un MTI expérimental.

Auquel cas, si l'essai clinique comporte une phase de dissémination volontaire de l'OGM, le promoteur devra solliciter auprès du ministère de la transition écologique une autorisation de

dissémination volontaire. Il est à noter que le dépôt du dossier OGM est indépendant d'une demande d'autorisation d'EC (pouvant être fait avant ou pendant) (24).

	OGM de classe I / confinement C1	OGM de classe II / confinement C2
Réception et stockage	conditionnement primaire	conditionnement secondaire par flacon
Locaux pour préparation (ZAC)	- locaux classiques avec vide de production et bio-nettoyage - locaux dédiés aux MTI si possible	- locaux strictement dédiés en dépression par rapport à un sas en pression positive - surfaces de travail nettoyées et désinfectées chaque jour
Equipement	PSM de type IIB ou III	PSM de type IIB ou III
Equipements de protection individuelle (EPI)	- blouse à manches longues à usage unique, charlotte, lunettes, masque chirurgical, gants et sur-chaussures - déchets des EPI dans une DASRI	- blouse à manches longues à usage unique, gants, masque FFP2, lunettes, sur-chaussure et charlotte - tablier imperméable à usage unique recommandé si fluides biologiques importants - déchets des EPI à autoclaver
Dispensation	Médicament placé directement dans le conteneur de transport	Médicament placé dans l'emballage secondaire puis dans le conteneur de transport
Chambre des patients	- chambre conventionnelle individuelle avec pictogrammes risque biologique et EPI - déplacement limité du patient - élimination des déchets par DASRI - ne conditionne pas la durée de séjour	- chambre individuelle dans un secteur protégé avec accès contrôlé et pictogrammes - air de ventilation sortant du secteur filtré - visites limitées aux personnes autorisées - durée de séjour fonction de la durée du risque de dissémination
Traitement des déchets de préparation	- sur le lieu de production / d'utilisation - traitement physique (autoclave sur le site - 134°C pendant 20-30min) ou chimique (javel) - si déchets liquides : traitement chimique (eau de javel 0.43% - 12h) - puis DAOM ou DASRI si non inactivés	- sur le lieu de production / d'utilisation - traitement physique (autoclave dans le même bâtiment - 134°C pendant 20-30min) - si déchets liquides : traitement chimique (eau de javel 0.43% - 12h) - puis filière DASRI et réception du BSDAS
Déchets liés à l'administration	Conteneur DASRI avec solution de javel à 2° chlorométrique préparée extemporanément	Conteneur identifié avant autoclavage puis filière DASRI
Déchets biologiques (échantillons ou fluides)	Déchets éliminés par filière DASRI	- identification du risque infectieux sur les échantillons biologiques - déchets par filière DASRI
Nettoyage de la chambre	NR	- décontamination des surfaces et des meubles au moins 1 fois/j - les surfaces des murs, sols et plafonds sont facilement nettoyables
Décès du patient	NR	- conserver le corps dans un sac en plastique étanche dans la chambre avant son transfert

Tableau 7 : Exemples de mesures à prendre selon le niveau de confinement de l'OGM (6)

1.4. Etat des lieux

1.4.1 Genèse

Pendant très longtemps, l'utilisation des MTI est restée assez confidentielle car restreinte aux maladies rares et aux pathologies oncologiques. Par définition, une maladie rare atteint moins d'une personne sur 2000. Or, selon les dernières estimations, 6000 à 8000 maladies rares sont aujourd'hui recensées et elles toucheraient environ 6 à 8% de la population. De plus 80% de ces maladies auraient une origine génétique (25). Concernant les cancers, qui représentent la première cause de mortalité chez l'homme et la seconde chez la femme, leur incidence ne cesse d'augmenter avec plus de 400 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2023 en France (soit le double par rapport aux années 1990).

Cela représente donc à la fois un enjeu de Santé Publique pour les États ainsi qu'un enjeu économique pour les industries pharmaceutiques. Bien qu'auparavant délaissés, l'essor de la biologie moléculaire et les recherches sur la génétique dans les années 1990 ont favorisé le développement des MTI.

Par ailleurs, l'amélioration des connaissances sur les mécanismes physiopathologiques, notamment par l'apport du clonage et l'identification de cibles d'intérêt génomiques, ont permis d'accroître l'intérêt des industriels pour celui des maladies rares qui atteindraient environ 3 millions de Français soit 30 millions d'Européens (26).

1.4.2 A l'échelle internationale

Le secteur des thérapies géniques et cellulaires dénombre actuellement plus de 900 entreprises (figure 6), majoritairement localisées dans l'hémisphère Nord (Europe, Etats-Unis et Asie de l'Est) (27).

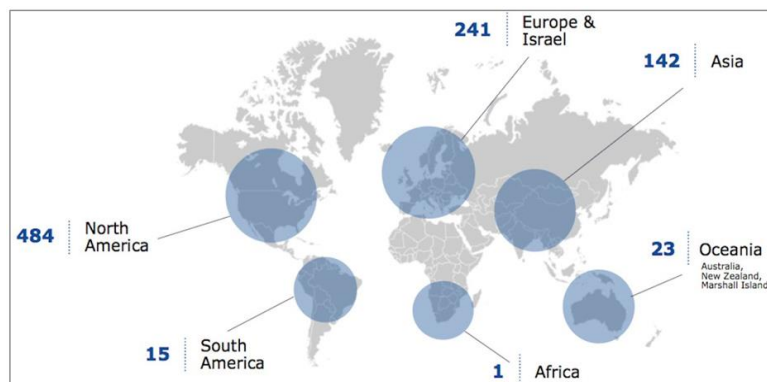


Figure 6 : Répartition des industries pharmaceutiques produisant des spécialités de thérapies géniques et cellulaires

Entre 2017 et 2018, le marché des MTI a connu un bond historique (figure 7) avec une augmentation de 73% des investissements financiers de la part des industriels. Le taux de croissance annuelle était alors estimé à 15% d'ici 2025.

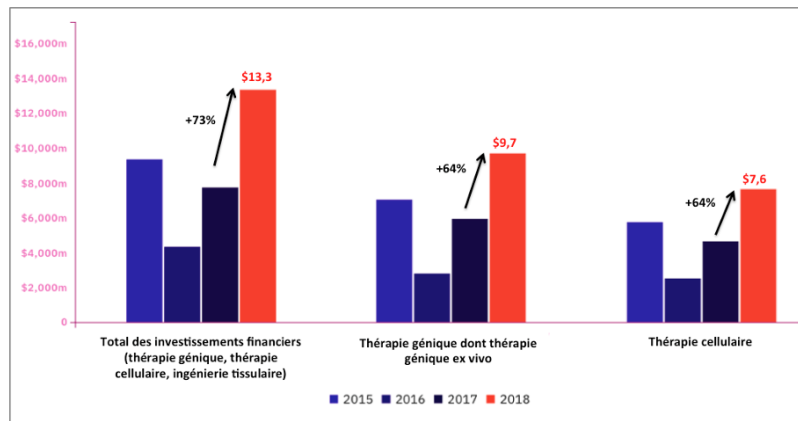


Figure 7 : Evolution des investissements financiers dans les thérapies innovantes en milliards de dollar, dans le monde de 2015 à 2018

Cependant, la pandémie de COVID-19 a entraîné une chute des revenus des MTI dont les indications touchaient des pathologies autres que celles dues au SRAS-CoV2, du fait du changement de politique des systèmes de Santé au niveau mondial.

Néanmoins, des programmes de recherches incluant ces thérapies innovantes ont vu le jour durant la pandémie : par exemple ALVR109 (28), une application thérapeutique par utilisation des lymphocytes T allogéniques, dans le traitement des patients infectés par le SRAS-CoV-2, a reçu l'approbation de la *Food and Drug Administration* (FDA). De même, en Janvier 2021, *Sorrento Therapeutics, Inc.* a annoncé des résultats prometteurs à l'issue de son étude de phase Ib sur COVI-MSC, un traitement à base de cellules souches mésenchymateuses allogéniques humaines dérivées du tissu adipeux, indiquées pour des patients souffrant du syndrome de détresse respiratoire aiguë induit par le COVID-19 (26) .

Il faut toutefois souligner qu'en 2019 le marché des MTI représentait près de 200 milliards de dollars avec l'Amérique du Nord en tête des parts de marché en 2021. Les prévisions sont alors en faveur d'une expansion du marché (30), encouragée notamment par :

- Une progression des connaissances scientifiques et des risques (émergence de plans de gestion de risque / PGR)
- Une amélioration thérapeutique notable notamment pour les patients en manque d'alternatives pour traiter leur pathologie

En 2023, les rapports de bilans économiques semblent prévoir une augmentation de taux de croissance annuel de 13% d'ici 5 ans. Cela semble dû à :

- La reprise des investissements par les industriels
- L'accroissement du poids de la concurrence : marché très compétitif (*JCR Pharmaceuticals Co., Ltd., F. Hoffmann-La Roche Ltd., UniQure NV, Kolon TissueGene, Inc., et PHARMICELL Co., Ltd*), majoritairement détenu par 5 industriels de profils assez diverses (*Novartis AG, Gilead Sciences, Inc., Bristol-Myers Squibb Company, Bluebird Bio, Inc. et Vericel Corporation.*)
- L'augmentation de la demande par certaines régions du globe (figure 8) qui étaient auparavant minoritaires (Asie du Sud-Est)



Figure 8 : Croissance du marché mondial des MTI dans le monde sur la période de 2018 à 2028 (30)

1.4.3 A l'échelle nationale

Une enquête a été publiée par le syndicat professionnel « Les Entreprises du Médicament » (LEEM) en 2019 (31). Prenant conscience des enjeux introduits par le développement des MTI en France et les potentielles opportunités que représenterait ce secteur, un état des lieux de la filière des MTI a été réalisé (figure 9).

La filière était ainsi portée par 110 acteurs (répartis dans 36 entités, dont des structures académiques et industrielles).

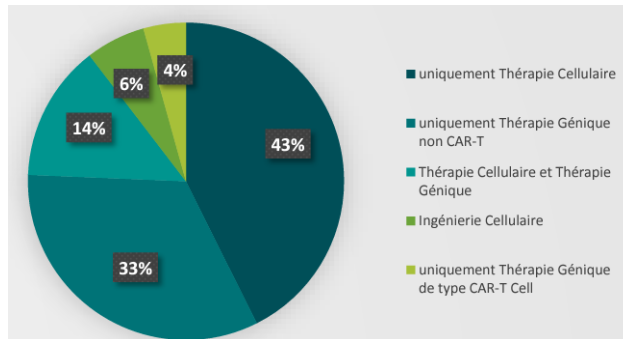


Figure 9 : Domaine d'expertise des acteurs de la filière des MTI

Les MTI faisant l'objet d'études, se caractérisent par la diversité de leur champ d'application (figure 10). L'oncologie reste majoritaire mais d'autres domaines émergent de façon significative (ophtalmologie...). Aujourd'hui, parmi les EC en cours, 8% concernent un MTI.

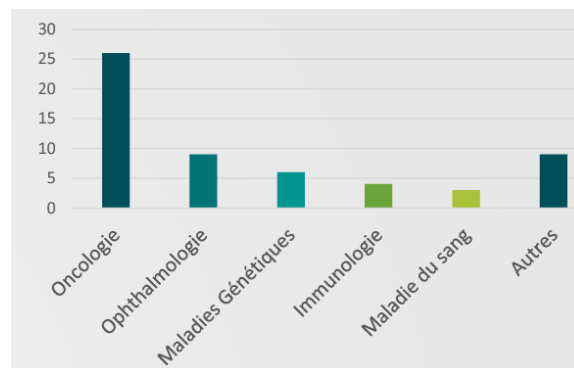


Figure 10 : Répartition en France (étude réalisée en 2019) des Essais Cliniques dont le médicament expérimental est un MTI

Lors de cet état des lieux, 84 produits étaient alors en développement faisant de la France un des Pays européens pionnier de la Recherche sur les Thérapies innovantes (figure 11).

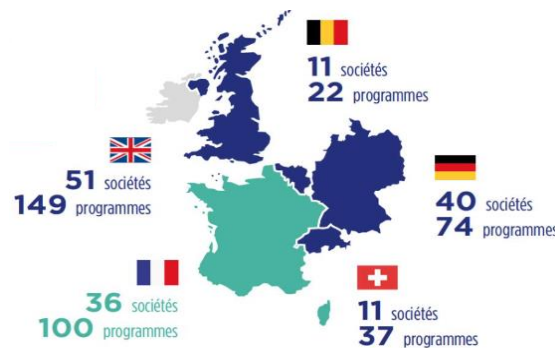


Figure 11 : Nombre de programmes de recherche portant sur les MTI et nombre de sociétés dans lesquels ils sont répartis en 2019 en France et dans les pays limitrophes de l'UE

La France se distingue donc par le dynamisme de la filière des MTI avec un écosystème bien implanté sur tout le territoire (par rapport à certains pays européens).

Cependant, pour optimiser le développement des MTI sur notre territoire, certaines demandes ont été explicitées comme la création d'un annuaire technologique pour améliorer la visibilité des acteurs, assurer les échanges entre structures académiques et industrielles via des financements par exemple, mettre en place une plateforme d'échange entre les acteurs, adapter les procédures d'accès au marché des MTI et harmoniser, voir simplifier le cadre juridique régissant les MTI en France.

2 Développement des MTI : de l'Industrie aux Etablissements de Santé

2.1. Étapes du développement d'un médicament

Le temps nécessaire entre l'identification d'un médicament et sa mise sur le marché est d'environ 10 ans (figure 12).

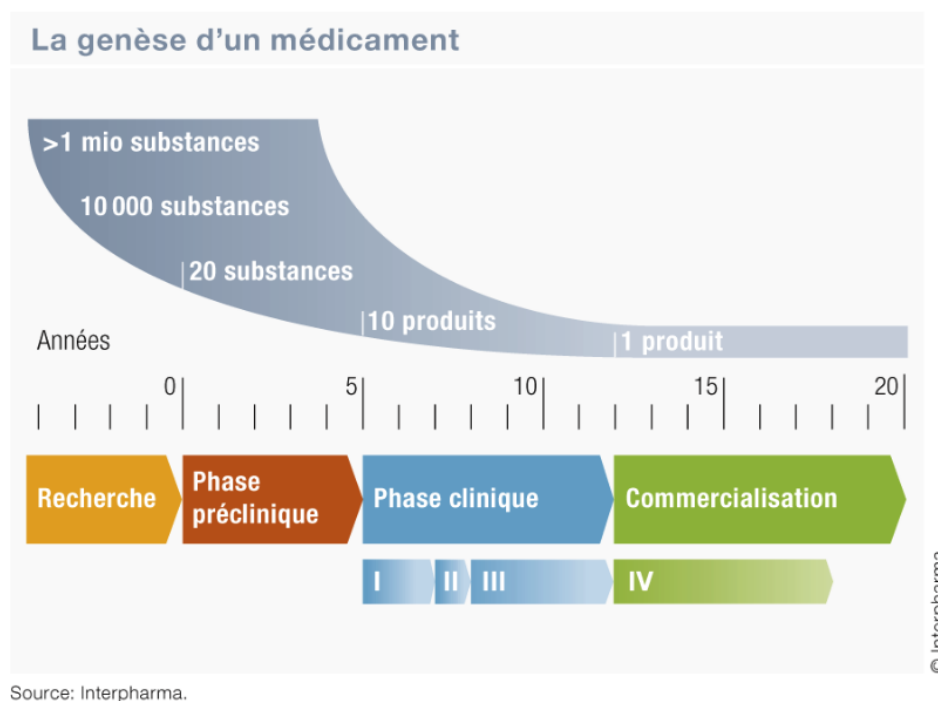


Figure 12 : Cycle de vie du médicament

Après la phase de recherche, le développement d'un médicament comporte deux phases clés :

- La phase préclinique qui permet d'étudier le mécanisme du médicament sur des cellules (*in vitro*) et chez l'animal (*in vivo*)

- La phase clinique qui permet d'étudier la sécurité, le mécanisme, et l'efficacité du médicament chez l'Homme mais aussi de déterminer la dose thérapeutique. Elle est elle-même scindée en plusieurs phases :
 - Phase I : réalisation sur un petit nombre de volontaires sains ou malades qui permet de tester le médicament pour la première fois chez l'Homme. Le but est d'évaluer le seuil de tolérance et de toxicité du produit
 - Phase II : réalisation sur un panel important de volontaires malades pour définir la dose minimale efficace et commencer à identifier les effets indésirables (EI). Des études de pharmacocinétique (*étude de l'influence du corps sur le médicament, c'est-à-dire la façon dont le produit est absorbé, distribué, métabolisé, et éliminé*) et de pharmacodynamie (*étude l'action de la drogue sur le corps, c'est-à-dire l'effet du produit sur l'organisme*) sont également faites. Cette phase est scindée en deux parties comprend la phase IIa (identification de la dose efficace et des effets EI rencontrés) et la phase IIb (évaluation du bénéfique / risque)
 - Phase III : suivi de l'évolution de l'état de santé des patients inclus dans l'EC. L'évaluation de l'efficacité thérapeutique du traitement par rapport aux traitements de référence sur le marché est ainsi étudiée

Ainsi lors des EC, différents acteurs interviennent :

- Le promoteur de l'EC : individu ou organisme à l'initiation de la réalisation d'un EC. Il peut s'agir d'un laboratoire pharmaceutique, d'une société de biotechnologie ou d'un organisme à but non lucratif par exemple (cas des promoteurs institutionnels)
- L'investigateur : responsable de la réalisation pratique de l'EC. Il s'agit d'un médecin (connu et identifié auprès du promoteur) avec son équipe, directement au contact du patient (équipe médicale, pharmaceutique et attachés de recherche clinique). Il est responsable de la synthèse des données recueillies qui suite à la mise en place d'un EC.

Après ces étapes et en fonction des résultats de ces deux phases, l'entreprise qui a développé le médicament procède à une demande d'AMM auprès des autorités compétentes et des comités d'éthique. Un prix public ainsi qu'un taux de remboursement est aussi étudié en fonction de l'innovation, de l'investissement du coût de production et de l'efficacité du médicament par rapport à ce qui existe aujourd'hui sur le marché.

Une fois le médicament commercialisé, son efficacité et sa sécurité continuent à être étudiées via les essais de phase IV ou essais en « vie réelle ». Il s'agit alors d'études de pharmaco-épidémiologie et de pharmacovigilance.

2.2. Spécificités du développement d'un MTI

2.2.1 Avant l'AMM

2.2.1.1 Essais cliniques

Les EC portant sur le développement de médicaments expérimentaux doivent respecter un certain nombre d'obligations. Les promoteurs peuvent effectuer leurs demandes aux autorités compétentes au niveau national ou international (l'ANSM en France, l'EMA pour les États membres de l'UE...). L'évaluation des demandes pour les MTI se fait en général de manière centralisée à l'EMA mais l'évaluation par le comité d'éthique (en charge de vérifier que les EC vont être réalisés dans le respect des droits des volontaires) reste en revanche nationale (32). L'EC ne peut alors commencer qu'une fois que les comités ont rendu un avis favorable et que l'autorisation est obtenue. Pour le statut particulier du médicament expérimental composé en partie ou en totalité par un OGM, le promoteur est dans l'obligation de déposer le dossier sur la plateforme DUO. Cette demande est unique mais doit concerner tous les sites hospitaliers concernés par l'EC.

2.2.1.2 Accès dérogatoires

Depuis le 1^{er} juillet 2021, la réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments selon 2 régimes est mise en place (figure 13) : l'accès précoce (AP) et l'accès compassionnel (AC). Ce système remplace le précédent qui prônait les autorisations temporaires d'utilisation (ATU). L'AP remplace les ATU de cohorte (ATUc), d'extension d'indication (ATUei), les post-ATU et les Prises En Charge Temporaires (PECT) tandis que l'AC remplace les ATU nominatives (ATUn) et les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU). L'objectif de ce régime est d'autoriser la prise en charge de nouvelles molécules dont l'indication couvre un besoin médical non couvert, avant l'obtention d'AMM ou avant la prise en charge dans le droit commun. Les médicaments ciblés par cette dérogation sont ceux ayant vocation à être commercialisés par le laboratoire dans l'indication donnée (33).

Pour les demandes d'AC / AP, l'autorisation d'utilisation de l'OGM est évaluée par l'ANSM lors de la demande d'autorisation.

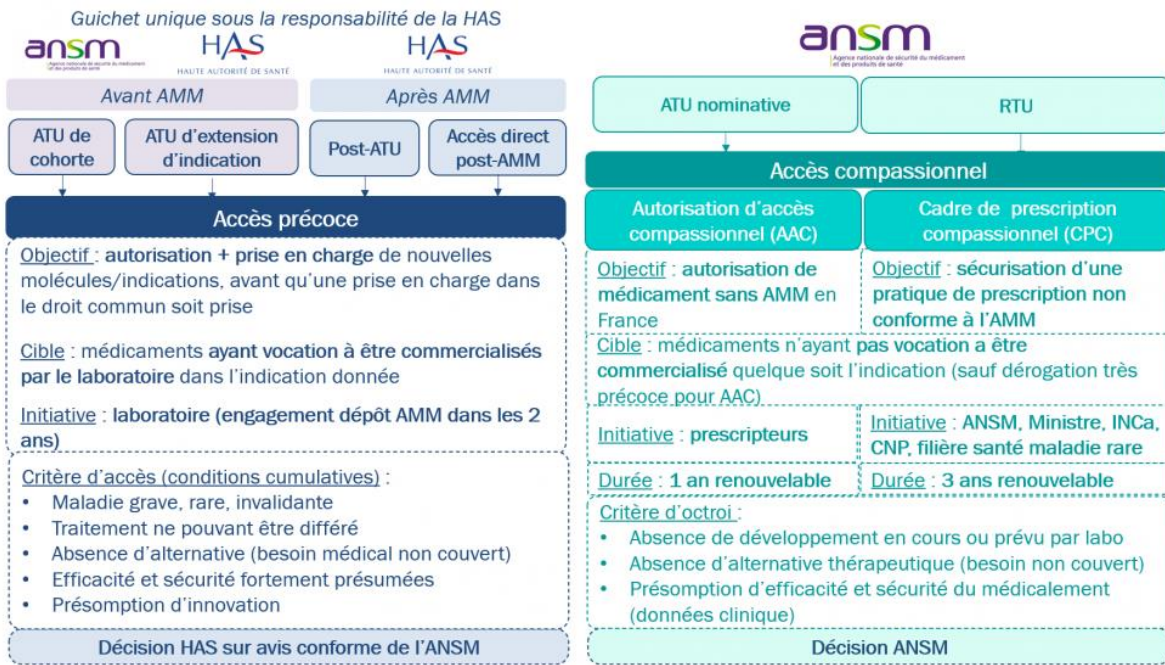


Figure 13 : Synthèse des caractéristiques AP / AC (34)

2.2.2 Obtention d'AMM

2.2.2.1 Procédure d'octroi

Une fois les essais de phase III réalisés, le laboratoire peut faire une demande d'AMM pour un ou plusieurs pays (figure 14) parmi une des différentes procédures (35) :

- **La procédure centralisée** : le promoteur réalise une demande de mise sur le marché auprès de l'EMA. Le dossier est revu par la Commission européenne. Une fois l'autorisation accordée, cette autorisation est validée dans tous les États membres de l'UE. Cette procédure est obligatoire pour les MTI. La procédure de mise sur le marché dure 210 jours au minimum. Une évaluation primaire a lieu lors des 120 premiers jours. À la suite de cela, la procédure peut être mise en attente si les autorités posent des questions aux promoteurs des études et développeurs du produit. Entre le jour 121 et 210, l'EMA rend son opinion : le dossier est revu par le CAT et le Comité des médicaments à usage humain (CHMP). Ensuite, entre le jour 210 et 277, la commission européenne rend son avis d'autorisation définitif.
- **La procédure de reconnaissance mutuelle**
- **La procédure décentralisée**

Actuellement, la procédure centralisée est obligatoire pour toute nouvelle mise sur le marché de MTI.

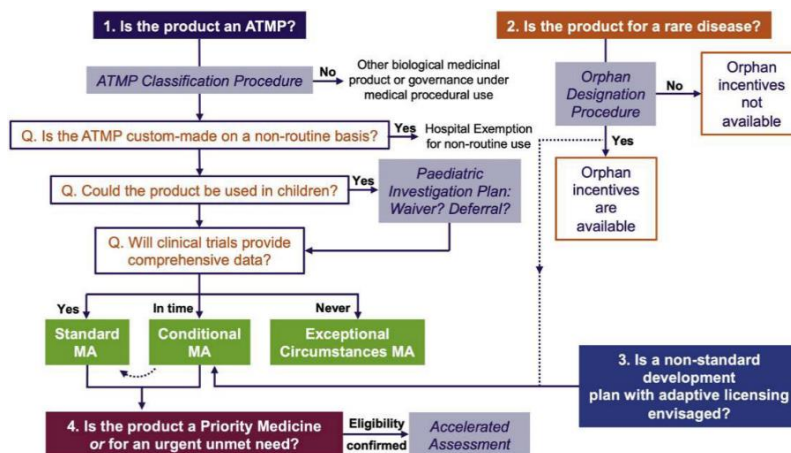


Figure 14 : Procédures réglementaires menant à l'AMM pour les MTI (35)

En général, les médicaments approuvés sous AMM standard présentent un bilan bénéfice / risque basé sur des résultats d'efficacité clinique bénéfiques et un profil de sécurité favorable. Toutefois, certains MTI (exemples : STRIMVELIS®) approuvés par la voie d'une AMM standard peuvent présenter des risques et incertitudes quant à leur profil d'innocuité. Pour ces MTI, la balance bénéfice / risque a pesé en faveur du bénéfice clinique apporté dans le cadre d'un besoin médical non satisfait et l'a emporté sur les incertitudes liées aux risques (36).

Dans le cas des AMM conditionnelles (37), la notion de besoin médical non satisfait dépasse les incertitudes quant aux bénéfices cliniques du MTI (tableau 8). Pour HOLOCLAR®, une incertitude sur la significativité des avantages cliniques a été reconnue en raison de la conception de l'étude : observationnelle rétrospective, non randomisée et non contrôlée. De même pour ZALMOXIS®, la prise en compte d'un besoin médical non satisfait a contrebalancé les résultats d'efficacité et de sécurité non confirmés en raison d'incertitudes dans la conception des essais cliniques (finalement retiré du marché en 2019).

Drug	Quality	Preclinical	Design	Efficacy	Safety	Unmet medical need	Benefit-Risk
Standard approval							
Chondrolect®	++	+/-	--	+	++		++
Imlygic®			--	+	+		+
MACI®	++		++	++	++		++
Provenge®	--		+/-	++	--	▲	+
Strimvelis®			+/-	++	--	▲	++
Conditional approval							
Holoclax®	--		+/-	+	+	▲	++
Zalmoxis®			+/-	+/-	--	▲	+
Approval under exceptional circumstances							
Glybera®	--		+/-	+/-	+/-	▲	+
Nonapproval							
Advexin	--	--	--	--	--		--
CLG	--			--	--		--
Cerepro	+	+	--	--	--		--
Heparesc			--	--	+/-		--
Hyalograft	--	--	--	+/-	--		--
OraNera	--	--	--	--	--		--

+, -, unsatisfactory, unresolved major objections; --, uncertainty, concerns, and risks, trend towards unsatisfactory; +/-, neutral, mentioned but no clear judgement; +, uncertainty, trend towards satisfactory; ++, satisfactory; empty box, not mentioned; ▲, unmet medical need considered in benefit/risk-assessment.
 * Abbreviation: CLG, Contusogene Ledervec; Gendix.

Tableau 8 : Evaluation de la balance bénéfices/risques des MTI

2.2.2.2 Tarification

La complexité de la tarification des MTI est principalement due au manque de comparaison de leur efficacité clinique. Par conséquent, il n'existe pas de données antérieures pour une évaluation précise des technologies et des stratégies de tarification appropriées, ce qui complique davantage le processus et limitait les options pour une stratégie de remboursement claire. Néanmoins, les MTI sont de plus en plus implantés dans l'arsenal thérapeutique faisant de leur mode de financement un enjeu important (figure 15) et représentent un risque à la fois pour le payeur (Etat / Etablissements de santé) et sur le plan médical (grandes attentes thérapeutiques, risque de toxicité...).

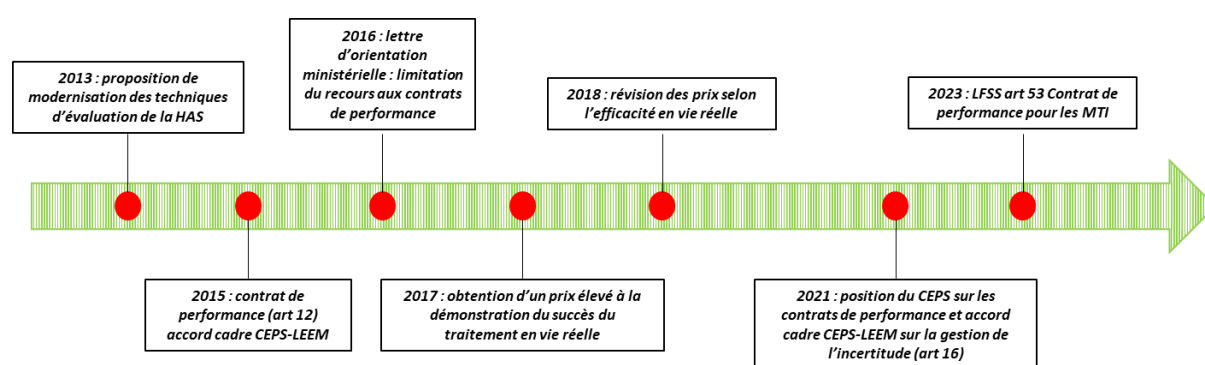


Figure 15 : Introduction du contrat de performance pour les MTI en France

Le contrat à la performance des MTI s'intéresse donc à l'évaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) en l'absence de données suffisantes. Il vise à conditionner le paiement négocié entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et le fabricant à la production de données en vie réelle, complétant les résultats de l'EC (38).

L'accord-cadre entre le CEPS et le LEEM en date du 5 Mars 2021 prévoit cependant de remplacer ces contrats de performance par des contrats d'incertitudes (article 16) qui engage alors l'entreprise à « produire à une date déterminée une analyse du résultat de la donnée du médicament sur lequel porte l'incertitude dans les conditions d'utilisation en vie réelle », en échange de la fixation de « conditions de prix » spécifiques. Il ne permet pas toutefois un « étalement des prix ». En réponse à la nécessité de maîtriser les dépenses pour les médicaments innovants et l'incertitude liée au véritable bénéfice de ces médicaments, la loi de financement de la sécurité sociale de 2023 (loi n°2022-1616 du 23 décembre 2022) a introduit le contrat de performance pour le financement des MTI avec mise en place d'un forfait unique.

Ainsi, si ce forfait est dépassé :

- Le prix est négocié entre l'industriel et le CEPS
- Un contrat de performance est négocié entre le CEPS et l'entreprise. Le prix fixé dans le contrat est alors un prix provisoire. Au terme de l'évaluation de la performance en vie réelle, le dénouement du contrat de performance peut aboutir à la réévaluation du prix ou au versement de remises selon les conditions définies contractuellement

Ce « coût de traitement » recouvrera le montant versé par l'établissement de santé et, le cas échéant, le montant versé par l'assurance maladie.

Concernant le « forfait de thérapie innovante », il est défini par arrêté ministériel. Ainsi, le Projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) de 2023 a prévu qu'il correspondrait à la somme maximale que les établissements de santé pourraient être amenés à verser pour financer un MTI. Il ressort donc des travaux parlementaires que le gouvernement envisage un montant de 280.000 euros par patient (39).

Toutefois, l'article 30 du PFLSS prévoit aussi que les versements de l'assurance maladie devront :

- Tenir compte des données d'efficacité du médicament concerné ;
- Cesser en cas d'échec du traitement, étant précisé que sont notamment considérés comme des cas d'échecs (le décès du patient et l'administration d'un autre traitement de même visée thérapeutique).

Les MTI en AP ou en AC font l'objet d'une prise en charge à 100% par l'Assurance maladie. Par ailleurs, certains paramètres règlementaires peuvent entrer en jeu afin de restreindre leur utilisation dans les établissements de santé. Cela se traduit notamment par la publication d'arrêtés spécifiques à chaque MTI.

On distingue par exemple :

- Une restriction établie selon le respect de critères liés à l'organisation des établissements de santé :
 - o Cas des *CAR-T cells* autologues (arrêté du 19 mai 2021) pouvant être utilisés uniquement dans les établissements de santé qui disposent : d'une unité dédiée à la préparation des MTI avec une PUI ayant obtenu de l'autorisation

déroatoire ; d'équipes médicales organisant des réunions pluridisciplinaires en oncohématologie ; d'unités de prise en situation critique (présence d'une unité de soins intensifs avec des équipes médicales formées)

- Une restriction établie selon une liste d'établissements :
 - o Cas des MTG indiqués chez les enfants atteints de déficit en décarboxylase des acides aminés aromatiques ou AADC (arrêté du 04 juillet 2023) qui ne peuvent être utilisés qu'au CHU de Montpellier et à l'Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild

Compte tenu de l'enjeu financier et thérapeutique des MTI, les laboratoires pharmaceutiques se réservent également un droit de regard sur les activités menées par les unités de MTI situées dans les établissements de Santé.

Ils peuvent ainsi exiger des PUI un « droit de regard » matérialisé sous plusieurs formes (40) :

a) Un contrat

Il désigne à ce qui est attrait au traitement des litiges notamment en cas de non utilisation d'un lot de médicament et vient se positionner en plus des clauses contractuelles définies dans le cadre du code des marchés publics, ce qui s'explique notamment par le coût très important de ces médicaments.

b) Un audit de circuit

C'est une visite / intervention réalisée par un prestataire extérieur à l'hôpital missionné par le fabricant ou par le fabricant lui-même qui a pour but d'appréhender la qualité du circuit clinique et médical. Très variable d'un laboratoire à l'autre, il peut se limiter à un audit de procédure, la réalisation d'un circuit à blanc ou, dans les cas les plus stricts, un audit sur site de 2 à 3 jours.

c) Formation des équipes

Rencontrées avec la totalité des fournisseurs, dédiées aux médecins, pharmaciens et bien souvent personnels infirmiers, ces formations visent à mieux appréhender les différentes étapes du circuit du MTI. Elles sont nécessairement tracées et enregistrées par le laboratoire commercialisant le MTI.

3 Place au sein de l'arsenal thérapeutique

3.1. Généralités

La filière des MTI est caractérisée par son dynamisme et la diversité des indications dans lesquels ils sont utilisés (figure 16). En effet, il y a actuellement plus de 2500 EC actifs impliquant des MTI dans le monde, dont 250 sont de phase III. Plus de 50 % d'entre eux concernent le traitement de pathologies en oncologie, bien que des recherches soient en cours dans presque toutes les spécialités cliniques (41).

Par ailleurs, l'Europe (incluant l'UE et le Royaume-Uni) se positionne aussi dans les pionniers de la thérapie innovante avec près de 563 EC en cours en 2022 dont 60 concernent les maladies génétiques avec des technologies mises en œuvre assez variées.

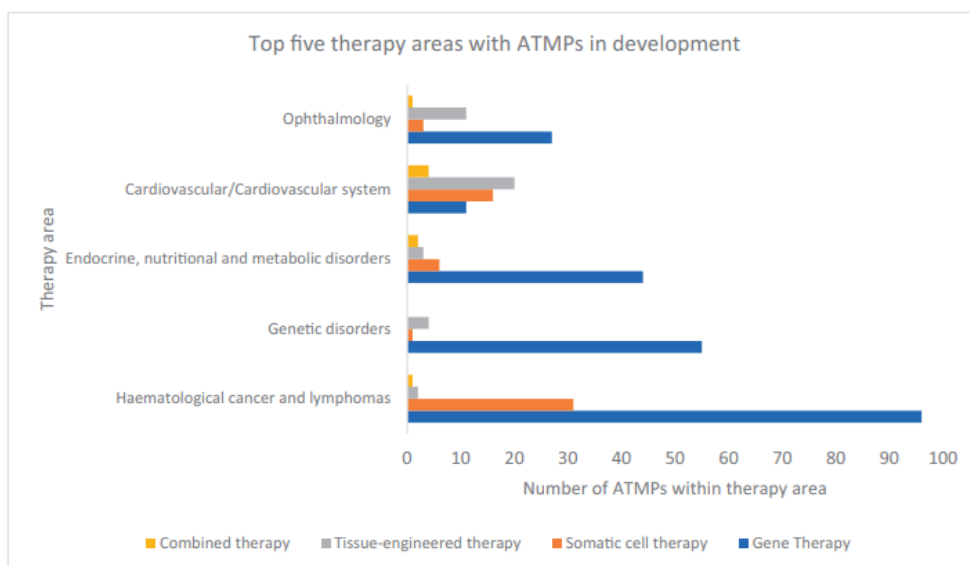


Figure 16 : Répartition des MTI au sein des cinq domaines les plus étudiés en fonction de leur technologie

Dans le cadre de l'utilisation clinique, les principaux MTI seront cités.

3.2. En oncologie

Plusieurs technologies sont actuellement disponibles pour répondre à des besoins émis pour des pathologies oncologiques.

3.2.1 MTI de thérapie génique

a) Les « CAR-T cells »

Les lymphocytes T expriment à l'état physiologique le récepteur membranaire TCR (*T Cell Receptor*) qui est capable de reconnaître des cibles antigéniques présentées par les cellules présentatrices d'antigène (figure 17).

À la différence des Ig, cette reconnaissance est dépendante du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) dont l'expression est régulée négativement par le microenvironnement tumoral, engendrant des phénomènes d'échappement tumoral (42).

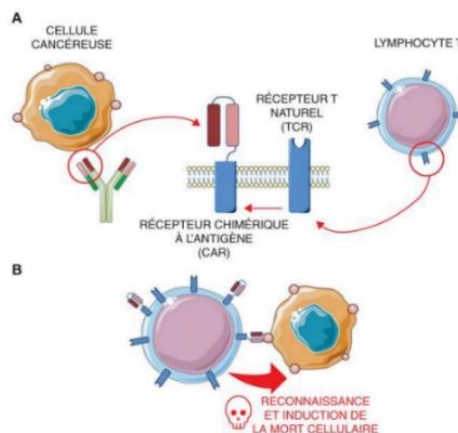


Figure 17 : Mécanisme d'action des CAR-T cells

Ainsi les cellules CAR-T de première génération ont été développés à partir d'une structure basée sur un domaine extracellulaire comprenant le fragment variable (« *single chain variable Fragment* » / scFv) à l'origine de la spécificité du CAR, un « *spacer* » permettant de relier ce domaine à un domaine transmembranaire et enfin un domaine intracellulaire composé de la chaîne zêta du corécepteur CD3 (CD3 ζ), contribuant à la signalisation cellulaire (figure 18).

Cependant, les cellules CAR-T de première génération ont montré des limites en termes d'expansion et de persistance in vivo, nécessitant des améliorations structurales, à l'origine du développement de CAR de deuxième puis troisième génération. L'addition d'un ou de deux domaines de co-stimulation (CAR de 2^{ème} et 3^{ème} génération respectivement) dans la partie intracellulaire du CAR a permis d'augmenter l'activation, la prolifération et la persistance des cellules CAR-T.

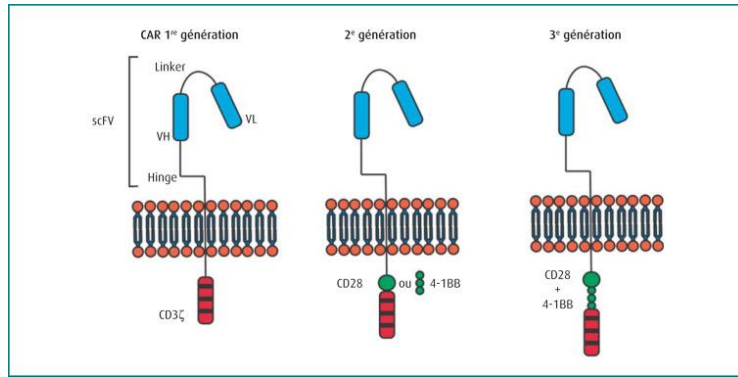


Figure 18 : Structure des « CAR » utilisés en oncologie

Cette technologie est largement appliquée au traitement d’hémopathies malignes (tableau 9), notamment du fait d’une balance bénéfique / risque largement favorable qui a été démontré par exemple avec le tisagenlecleucel (KIMRIAH®), mis sur le marché en 2018 et indiqué dans la leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B en rechute de l’enfant et du sujet jeune avec des taux de réponses complètes (RC) estimés entre 70 et 90 % (43).

CAR-T	Cible	Indication
Tisagenlecleucel (Kymriah™)	CD19	Leucémies aiguës lymphoblastiques de type B Lymphomes B diffus à grandes cellules
Axicabtagene ciloleucel (Yescarta™)	CD19	Lymphome B de haut grade Lymphome primitif à cellules B du médiastin en rechute/réfractaire.
Brexucabtagene autoleucel (Tecartus™)	CD19	Lymphome du manteau en rechute Leucémie aigüe lymphoblastique
Isocabtagene maraleucel (Breyanzi™)	BCMA	Lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute Myélome multiple en 4ème ligne
Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti™)	BCMA	Myélome multiple en 4ème ligne

Tableau 9 : Exemples d’utilisation de CAR-T en oncologie (43)

Cependant, la recherche clinique tend à élargir le périmètre des indications et observer l’impact clinique pour des pathologies où la cible est génétiquement identifiée. Ainsi plusieurs études sont actuellement réalisées pour les tumeurs solides exprimant des antigènes de surface spécifiques clairement identifiés avec des champs d’application très diverses (tumeurs digestives sont en tête des tumeurs solides étudiées (11 %), devant les tumeurs du système nerveux (8 %) et le cancer du sein (5 %) et plus récemment le mésothéliome).

L’absence de spécificité de la cible peut être à l’origine d’EI graves. Ainsi, la recherche de cibles plus spécifiques ou le développement de cellules CAR-T bispécifiques voire multi-spécifiques représentent des perspectives d’amélioration. D’autres limites sont rencontrées en oncologie telles que la faible biodisponibilité des CAR T-cells après une administration par

voie intraveineuse, les barrières cellulaires, métaboliques et immunosuppressives du microenvironnement tumoral, ou encore la faible persistance et/ou expansion des cellules CAR-T *in vivo*. Plusieurs pistes d'amélioration sont actuellement à l'étude, comprenant l'administration in situ des cellules CAR-T, l'association avec des inhibiteurs de *checkpoints* ou encore l'utilisation de cellules CAR-T de 4^{ème} génération (TRUCK - *T cells redirected for antigen-unrestricted cytokine-initiated killing*) qui comportent un transgène codant pour des cytokines d'activation ou de stimulation des cellules CAR-T ou encore des molécules pouvant lever la barrière du microenvironnement immunosuppresseur.

b) Les virus oncolytiques

De même, les virus oncolytiques (ADN ou ARN) sont largement utilisés et se définissent par un tropisme spécifique pour les cellules tumorales qu'ils « tuent », sans provoquer d'infection chronique, et sans s'intégrer au génome humain. Pour atteindre sa cible, le virus est le plus souvent délivré localement par injection au niveau du lit intra-tumoral. Il peut rapidement être inactivé par des anticorps anti-neutralisant, la sécrétion de cytokines antivirales (IFN type I), ou une réponse immunitaire innée. La mort cellulaire provoquée répond à des mécanismes biologiques multiples : apoptose, nécrose, autophagie, diminution de l'angiogenèse et mort cellulaire immunogène par activation du système immunitaire (Lymphocytes T, cellules NK, prolifération des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) au niveau du microenvironnement tumoral et sécrétion de cytokines pro-inflammatoires). Leur action s'appuie donc sur divers mécanismes :

- La cytotoxicité directe du cycle virale
- La stimulation du système immunitaire : par relargage des antigènes tumoraux d'une part mais aussi la possibilité de recruter des lymphocytes T matures ou en neutralisant le micro-environnement tumoral

Parmi les spécialités disponibles, il y a IMLYGIC® (talimogène laherparepvec) indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un mélanome non résecable avec métastases (44). C'est un HSV reconfiguré avec un gène granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) qui combine une action oncolytique intrinsèque au virus et une action immunostimulatrice par la production du GM-CSF. Ainsi, la cellule cancéreuse est lysée, ce qui a pour conséquence de provoquer la libération des antigènes tumoraux et du facteur de croissance, stimulant une réponse immunitaire antitumorale systémique (figure 19).

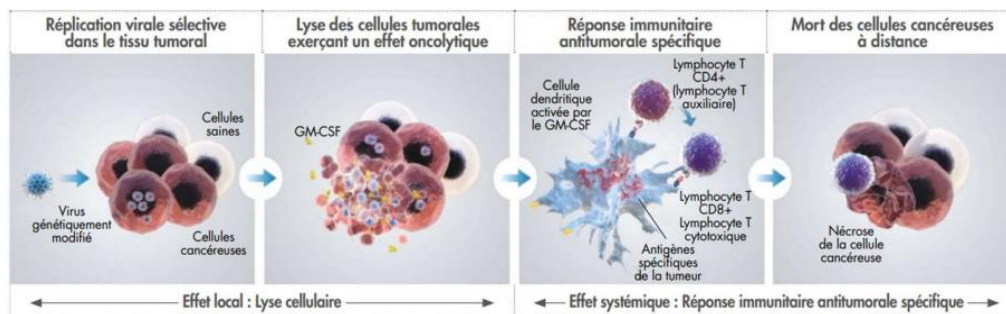


Figure 19 : Mécanisme d'action de l'IMLYGIC®

3.2.2 MTI de thérapie cellulaire

a) Les cellules présentatrices d'antigènes

Les CPA ont aussi été exploitées afin de provoquer une réponse immune basée sur les lymphocytes B et T tout en tirant parti de sa spécificité d'action et de la mémoire humorale et en ciblant un marqueur tumoral spécifique. C'était le cas de la spécialité PROVENGE® (retirée sur le marché depuis) où les cellules dendritiques du patient (prélèvement autologue) étaient combinées *ex vivo* avec la protéine de fusion PAP-GM-CSF. Le *phosphatase acid prostatic* (PAP) est un marqueur exprimé par 95 % des cellules de la prostate (45) ainsi que dans les testicules, le cerveau, le foie, le cœur et la rate. D'un autre côté, le GM-CSF est une cytokine qui stimule nettement la fonction des cellules dendritiques. Un essai initial de phase I avait ainsi démontré que tous les patients développaient des réponses immunitaires à la protéine de fusion, tandis que 38% seulement répondaient au composant PAP seul.

Actuellement, il n'existe plus de spécialités commercialisées dans l'UE qui utilisent ce type de technologie. Cependant, cette voie reste prometteuse et des EC sont en cours.

b) Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL)

Par ailleurs, on compte aussi les lymphocytes T cytotoxiques prélevés chez l'Homme, actifs sur un ou plusieurs antigènes, après une étape d'isolement et d'expansion *in vitro*.

Par exemple, le Tabelecleucel (EBVALLO®), accessible uniquement en AP en France depuis Juin 2023, est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et des enfants âgés de plus de 2 ans atteints en post-transplantation d'une maladie lymphoproliférative et positive au virus d'Epstein-Barr (EBV) récidivante ou réfractaire (LPT EBV+).

EBVALLO® est une immunothérapie allogénique à lymphocytes T spécifiques de l'EBV qui cible et élimine les cellules infectées par l'EBV. Le mécanisme d'action d'EBVALLO® est équivalent à celui des lymphocytes T circulants endogènes des donneurs dont est dérivé le médicament. Le récepteur des lymphocytes T de chaque population clonale d'EBVALLO® reconnaît un peptide de l'EBV formant un complexe avec une molécule *Human Leucocyte Antigen* (HLA) spécifique située à la surface des cellules cibles, permettant ainsi au médicament d'exercer son activité cytotoxique contre les cellules infectées par l'EBV (46).

3.3. Hors oncologie

Les pathologies considérées comme bonnes candidates à l'utilisation de thérapies innovantes présentent des critères d'éligibilité plutôt similaires et ce quel que soit l'indication :

- Le retentissement clinique, biologique ou métabolique est dû à la présence d'un seul et unique gène défectueux
- Ce gène défectueux est une cible spécifique, rencontrée ou surexprimée lors de la survenue de la pathologie

L'identification d'une mutation génétique à l'origine d'un dysfonctionnement peut donc servir à la création de nouveaux médicaments et spécialement de thérapie innovante du fait de leur action qui peut se réaliser tant à l'échelle de la cellule qu'à celui du gène.

3.3.1 Pathologies neurologiques

Plusieurs spécialités disposent actuellement d'une AMM pour traiter des pathologies neurologiques dont l'origine est l'atteinte d'un gène qui conduit à la production d'enzymes ou de protéines pouvant avoir un retentissement fonctionnel important pour les patients et mettre parfois en jeu leur pronostic vital. On retrouve ainsi :

ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec) qui est un médicament de thérapie génique utilisé pour le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA), une affection grave des nerfs qui provoque une atrophie et une faiblesse musculaires. Il est indiqué chez les patients présentant des mutations héréditaires du gène SMN1, qui ont été diagnostiqués comme étant atteints de SMA de type 1 (le type le plus grave) ou qui sont porteurs de jusqu'à trois copies d'un autre gène connu, le gène SMN2 (47). Lors d'une mutation du gène SMN1, il y a défaut de production d'une protéine essentielle au fonctionnement normal des nerfs qui contrôlent les

mouvements musculaires. La substance active de ZOLGENSMA®, contient une copie fonctionnelle de ce gène. Une fois injectée, elle passe dans les nerfs où elle apporte le gène nécessaire à la production en quantité suffisante de la protéine et donc au rétablissement de la fonction nerveuse.

Une étude a ainsi montré que l'utilisation de ce MTI réduit la nécessité de recourir à la ventilation artificielle chez les bébés atteints d'amyotrophie spinale. Dans cette étude, 20 bébés sur 22 étaient vivants et respiraient sans ventilation permanente après 14 mois, alors qu'en temps normal, un quart seulement des patients non traités survivent sans ventilation. L'étude a également montré qu'avec ce traitement, les bébés pouvaient rester assis sans assistance pendant au moins 30 secondes. 14 des 22 bébés sous ZOLGENSMA® en étaient capables après 18 mois. Or, cette étape importante n'est jamais franchie chez les bébés non traités atteints de formes graves de la maladie.

UPSTAZA® (éladocagène exuparvovec) est indiqué dans le traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (AADC) associé à un phénotype sévère. Il s'agit d'une pathologie neurométabolique caractérisée entraînant un défaut de la biosynthèse des neurotransmetteurs, de transmission autosomique récessive du gène de la dopa décarboxylase (DDC). Le gène DDC code pour l'enzyme AADC, qui transforme la L-3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) en dopamine.

Des mutations dans le gène DDC entraînent la réduction ou l'absence d'activité enzymatique de l'AADC, qui entraîne à son tour une réduction des taux de dopamine et par conséquent l'absence d'acquisition des étapes du développement moteur pour la plupart des patients ayant un déficit en AADC.

Il s'agit d'un MTG qui exprime l'enzyme AADC qui comprend un vecteur non répliquant, recombinant basé sur un AAV de sérotype 2 (AAV2) contenant l'ADN du gène de la DDC humaine sous le contrôle du promoteur précoce immédiat du cytomegalovirus (CMV) (48). L'éladocagène exuparvovec est produit dans des cellules rénales embryonnaires humaines par la technologie de l'ADN recombinant. Actuellement UPSTAZA® peut être prescrit et a le statut d'AP (tableau 10).

	Entrée dans l'étude	Intervalle de temps post-traitement (mois)						Globalement (en cumulatif) post-traitement
		Pré-traitement N = 20	0 à 3 N = 20	3 à 12 N = 17	12 à 24 N = 17	24 à 36 N = 13	36 à 48 N = 8	
Étapes de la motricité								
Contrôle de la tête	0	1	>5	6	2	0	0	14 (70 %)
S'assoie sans aide	0	1	2	6	2	1	1	13 (65 %)
Se tient debout avec un appui	0	0	0	4	1	1	0	6 (30 %)
Marche avec assistance	0	0	0	0	2	0	0	2 (10 %)

Tableau 10 : Nombre de patients ayant acquis de nouvelles étapes motrices après un traitement par éladocagène exuparvovec (résultats rendus à partir de l'échelle PDMS-2) ; Source : RCP de l'UPSTAZA

LIBMELDY® (atidarsagène autotemcel) est indiqué dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA. Cliniquement, cette pathologie se manifeste par dégradation des lipides appelés sulfatides essentiels pour la formation et le maintien de la myéline centrale et périphérique, entraînant dans les formes les plus sévères de la maladie, des difficultés motrices et un déclin des fonctions cognitives.

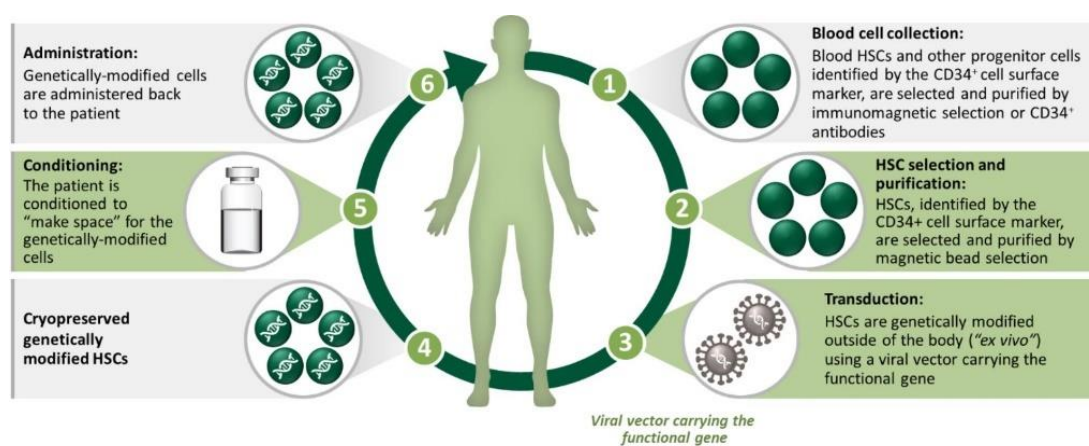


Figure 20 : Mécanisme d'action de LIBMELDY® ; Source : <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/>

Il s'agit d'un produit contenant une population enrichie en cellules CD34⁺ autologues génétiquement modifiées qui contient des cellules souches humaines transduites ex vivo au moyen d'un vecteur LV (figure 20) exprimant le gène de l'ARSA humaine (49).

3.3.2 Déficiences du système immunitaire

On dénombre un très grand nombre de déficits à la fois quantitatifs et qualitatifs pouvant altérer la réponse immunitaire des individus.

STRIMVELIS® : il s'agit d'un médicament utilisé pour le traitement d'un DICS dû à un déficit en adénosine désaminase (ADA). Le DICS-ADA est une maladie héréditaire rare caractérisée par une mutation dans le gène nécessaire à la fabrication de l'ADA. Cette mutation fait que l'enzyme ADA est absente chez les patients. Comme cette enzyme est indispensable au maintien de lymphocytes sains, le système immunitaire des patients atteints de DICS-ADA ne fonctionne pas correctement et sans traitement efficace, ces patients survivent rarement plus de 2 ans. STRIMVELIS® est utilisé chez les patients atteints de DICS-ADA qui ne peuvent pas être traités par une greffe de moelle osseuse parce qu'ils n'ont pas de donneur compatible parmi les membres de leur famille. STRIMVELIS® contient des cellules dérivées de la propre moelle osseuse du patient. Certaines des cellules (appelées cellules CD34+) ont été génétiquement modifiées pour contenir un gène ADA fonctionnel (figure 21). En effet, pour préparer STRIMVELIS®, un prélèvement de moelle osseuse est effectué chez le patient. Ensuite, des cellules CD34+ (cellules aptes à fabriquer des lymphocytes) sont extraites des cellules de moelle osseuse (50).

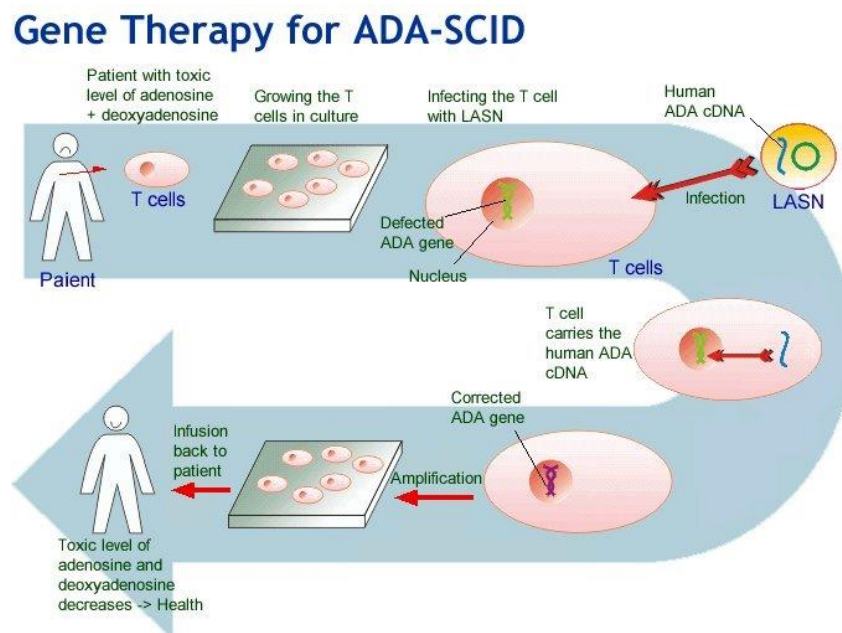


Figure 21 : Mode d'obtention et mécanisme du STRIMVELIS® ; Source : <https://tacshealthcare.com.au/advanced-therapy-medicinal-products-atmps/>

Un gène fonctionnel pour ADA est introduit à l'intérieur des cellules CD34+ à l'aide d'un vecteur viral de type RTV. Une fois réinjecté au patient dans une veine, STRIMVELIS® est transporté dans la circulation sanguine jusqu'à la moelle osseuse où les cellules CD34+ commencent à se multiplier et à fabriquer des lymphocytes normaux qui peuvent produire l'enzyme ADA. Ces lymphocytes améliorent la capacité du patient à combattre l'infection, et viennent ainsi à bout des symptômes de la maladie liés au système immunitaire. Ces effets sont censés durer toute la vie du patient.

3.3.3 Pathologies ophtalmologiques

D'un point de vue plus localisé mais étant à l'origine de pathologies pouvant avoir un impact majeur sur le plan fonctionnel, il existe des pathologies entraînant une altération de la vision.

LUXTURNA® (voretigene neparvovec) : ce médicament est utilisé pour traiter les adultes et les enfants présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire qui est un trouble génétique rare de la rétine. LUXTURNA® ne peut être utilisé que si les patients présentent encore suffisamment de cellules fonctionnelles dans la rétine et lorsque la maladie est causée par des mutations dans le gène RPE65 (51). En effet, le gène RPE65 est responsable de la production d'une enzyme appelée all-trans-rétinyl isomérase, qui est nécessaire au fonctionnement normal des cellules rétinienne. LUXTURNA® se compose d'un AAV qui contient des copies normales du gène RPE65. Lorsque ce MTG est injecté dans l'œil (figure 22), le vecteur viral transporte le gène RPE65 dans les cellules rétinienne et leur permet de produire l'enzyme manquante.

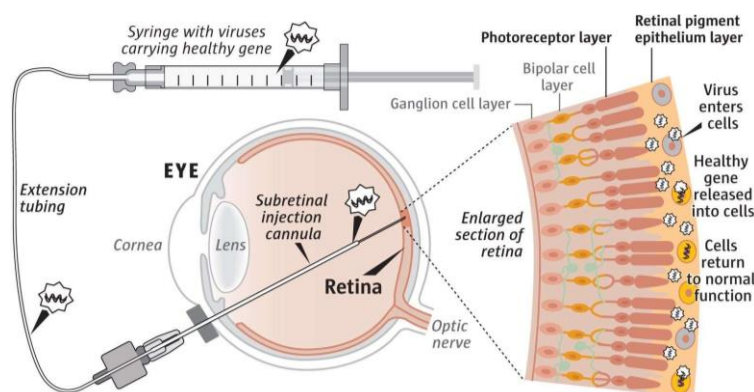


Figure 22 : Administration du LUXTURNA® mode d'action au niveau de la cible ; Source : <https://www.cambridgeindependent.co.uk/business/>

HOLOCLAR® est utilisé chez les patients adultes souffrant d'une déficience en cellules souches limbiques modérée à sévère causée par des brûlures, notamment des brûlures chimiques, aux yeux. Les patients souffrant de cette affection ne possèdent pas suffisamment de cellules souches limbiques qui agissent habituellement comme un système de régénération, renouvelant les cellules externes de la cornée lorsqu'elles sont endommagées et lorsqu'elles vieillissent.

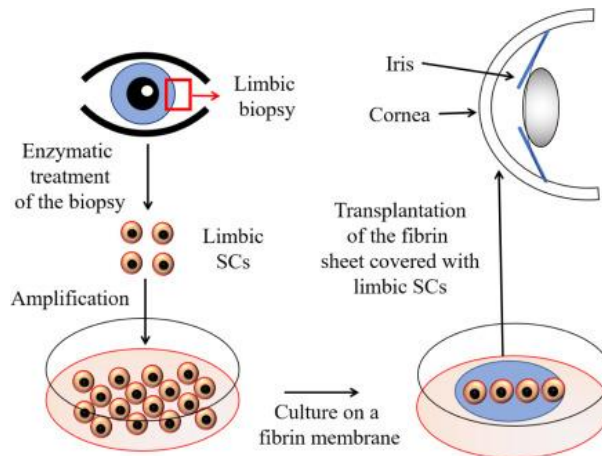


Figure 23 : Mécanisme d'obtention de HOLOCLAR® (52)

Il s'agit d'un traitement à base de cellules souches utilisé dans l'œil pour remplacer les cellules endommagées à la surface (épithélium) de la cornée (figure 23). HOLOCLAR® est considéré comme un PICT (53).

3.3.4 Autres

L'utilisation des MTI émerge également dans d'autres disciplines médicales :

a) *En rhumatologie :*

SPHEROX® : est indiqué dans la réparation des lésions symptomatiques du cartilage articulaire du condyle fémoral et de la rotule de surface inférieure ou égale à 10 cm² chez l'adulte et chez les adolescents présentant un cartilage de croissance épiphysaire fermé au niveau de l'articulation affectée. Il est composé de sphéroïdes (agrégats sphériques) de chondrocytes autologues humains cultivés ex vivo et de matrice extracellulaire auto-synthétisée (figure 24) (54). En France, le service médical rendu (SMR) par SPHEROX est considéré comme insuffisant au regard des alternatives disponibles (55).

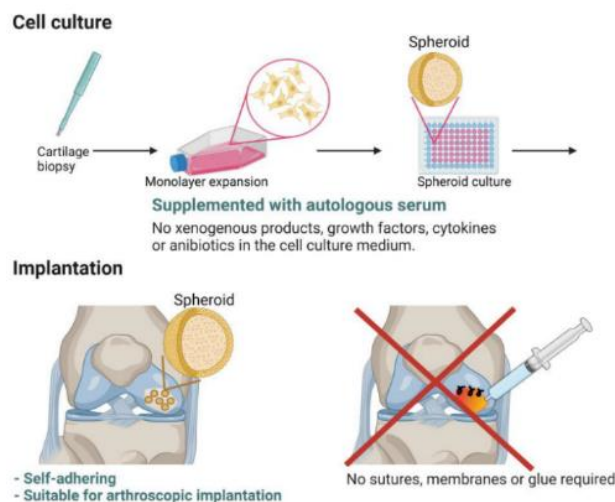


Figure 24 : Mode d'administration et caractéristiques de SPHEROX®

b) En médecine digestive :

ALOFISEL® (darvadstrocel) : est constitué de cellules souches mésenchymateuses humaines adultes allogéniques amplifiées d'origine adipeuse. Il s'agit d'un médicament indiqué pour le traitement des fistules périanales complexes (figure 25) chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn luminale non active ou légèrement active, lorsque les fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins un traitement conventionnel ou une biothérapie (56).

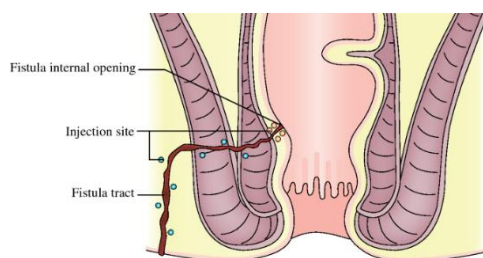


Figure 25 : Mode d'administration d'ALOFISEL® ; Source : Guide for Surgeons

c) En hématologie :

ROCTAVIAN® (valoctocogène roxaparvovec) : est indiqué pour le traitement de l'hémophilie A sévère dû à un déficit congénital en facteur VIII (figure 27) chez des patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps décelables dirigés contre l'AAV de sérotype 5 (AAV5). Il s'agit d'un MTG produit à partir d'un vecteur dérivé d'un AAV5 recombinant non répliatif contenant l'ADNc de la forme SQ dépourvue du domaine B du gène du facteur VIII de coagulation humain, sous le contrôle d'un promoteur spécifique du foie (57).

HEMGENIX® (etranacogene dezaparvovec) : est indiqué dans le traitement de l'hémophilie B sévère à modérément sévère causé par un déficit en facteur IX (figure 26). Il agit en introduisant une copie de la séquence d'ADN codant pour le facteur IX de la coagulation dans les hépatocytes. Etranacogene dezaparvovec est composé d'une séquence d'ADN à codons optimisés codant pour le variant « gain de fonction » *Padua* du facteur IX humain, sous le contrôle du promoteur spécifique du foie LP1, encapsulée dans un vecteur AAV de sérotype 5 (AAV5) recombinant non répliatif (58).

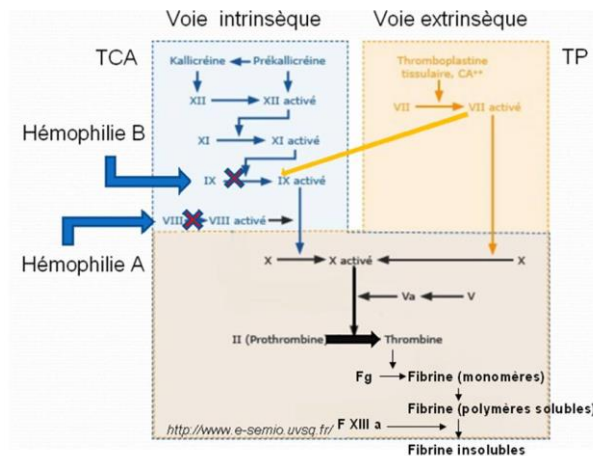


Figure 26 : Physiopathologie de l'hémophilie A et de l'hémophilie B

3.3.5 En résumé

Le CAT a publié un rapport le 31 mai 2023 (59) portant sur la dynamique des AMM octroyées pour les MTI sur la période de 2009 à 2023 (figure 27).

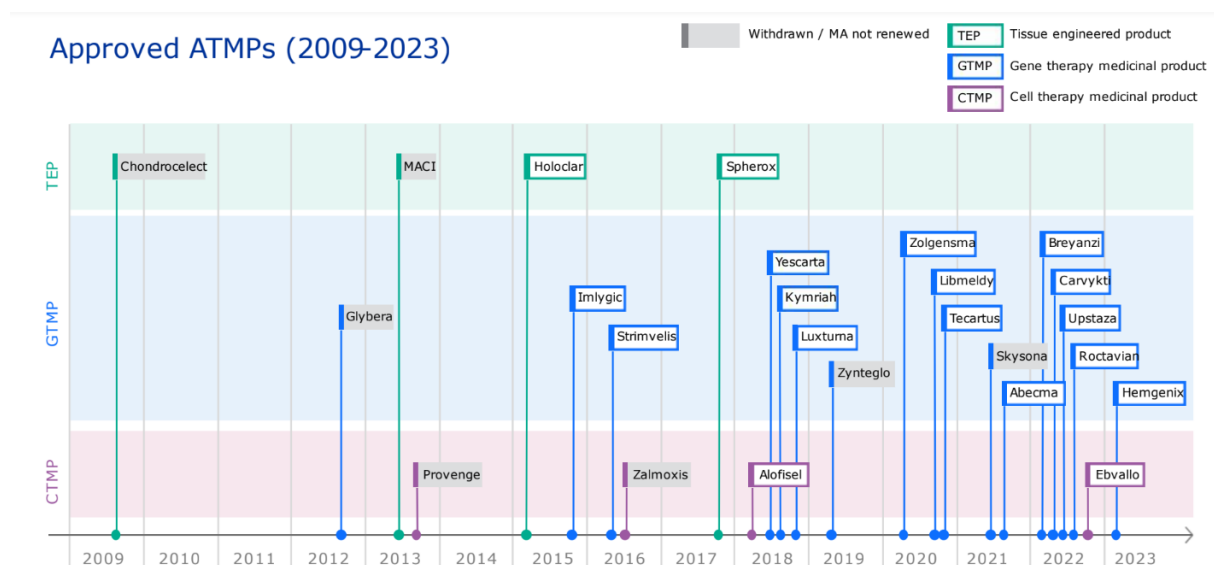


Figure 27 : MTI approuvés par l'EMA (2009 – 2023)

Les cycles de vie des spécialités approuvées par l'EMA ne sont pas linéaires et certaines font d'ailleurs l'objet de retrait ou de suspension du marché. Par ailleurs, une forte dynamique est observée depuis 2018 et fait écho à la demande médicale toujours croissante. Les MTI, longtemps indiqués pour des pathologies cancéreuses s'étendent de plus en plus à d'autres spécialités médicales (annexe 1).

4 Perspectives

4.1. Limites rencontrées

Les MTI sont des thérapies complexes, qui, outre les bénéfices qu'ils apportent, peuvent parfois au détour de leur utilisation mettre en évidence un certain nombre de contraintes.

4.1.1 Facteurs intrinsèques aux MTI

Les MTI rendent leur application assez délicate du fait de nombreux facteurs qui peuvent être à la fois globaux (utilisation d'OGM présentant des risques de dissémination assez élevés, technologie mise en œuvre...) et spécifiques.

4.1.1.1 Complexité de la production et de la distribution des MTI

Compte tenu de la nature, des besoins croissants et de l'obligation réglementaire des industriels à se conformer aux *Good Manufacturing Practices* (GMP), l'obtention des MTI peut se révéler complexe. La production industrielle fait ainsi appel à de nombreux interlocuteurs / étapes (figure 28).

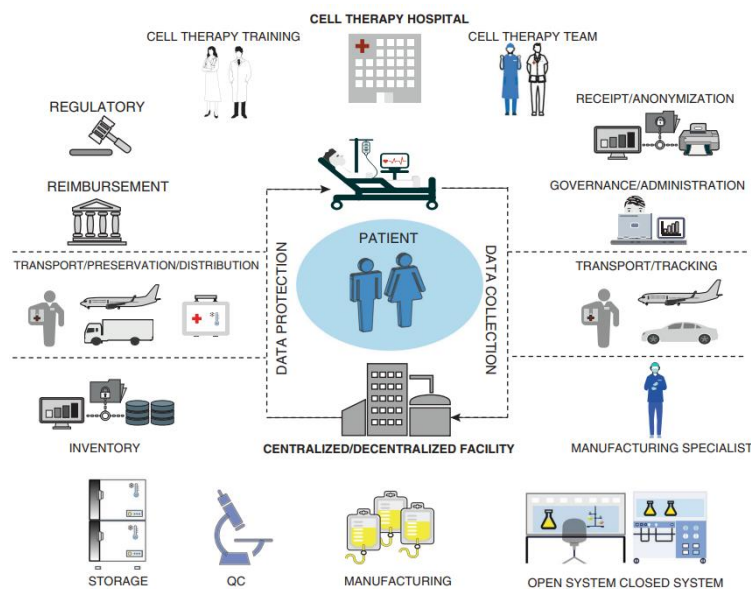


Figure 28 : Diversité des acteurs intervenant dans la mise à disposition d'un MTI (exemple dans le cas présent de PTCS)

La totalité de la chaîne est contrôlée et caractérisée par (60) :

- La robustesse de la méthode, c'est-à-dire :
 - o Reproductible
 - o Avec une fidélité importante
- La spécificité des lots : les traitements sont très souvent nominatifs donc les industriels effectuent en général un lot par patient qui se caractérise par la réalisation, pour chacun de contrôles qualité (CQ) (stérilité, identification, taux de pureté, étude des changements phéno+/-génomiques...) et la mise en œuvre du système d'assurance qualité (AQ) propre à l'industriel mais aussi en adéquation avec les lignes directives du Conseil international d'harmonisation (ICH) des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain dont les items ICH Q constituent la base des BPF
- Les nombreuses sources de contamination à confronter :
 - o Les composants : utilisation de vecteurs viraux à caractère plus ou moins pathogène
 - o Les équipements : développement de systèmes automatisés pour une production à grande échelle (par exemple, les bioréacteurs pour l'expansion cellulaire) qui, bien que considérés comme des systèmes clos, doivent nécessiter une vigilance particulière pour prévenir les contaminations
 - o Le personnel (d'où l'importance de la qualification et de la formation)
 - o Le produit fini avec un risque plus ou moins important en cas de dissémination
- Le transport / accessibilité aux Établissements de santé : les conditions de transport ont parfois lieu en milieu extrême (carboglace...) et le produit doit pouvoir rester stable jusqu'à son stockage / administration

4.1.1.2 Toxicité

Les MTI ont des structures tridimensionnelles différentes et plus volumineuses que les molécules thérapeutiques dites « classiques », obtenues par synthèses chimiques et/ou procédés d'extraction. Par leur origine, ils peuvent induire une réaction du système immunitaire du patient via la production d'anticorps dirigés contre le MTI par exemple (figure 29). Les conséquences peuvent alors être variables et avoir des retentissements assez hétérogènes.

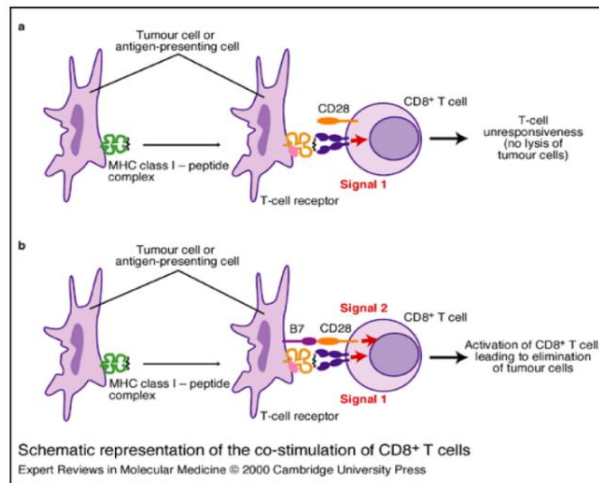


Figure 29 : Activation du système immunitaire avec production d'anticorps après émission de messages de costimulation

Le corps peut produire des anticorps neutralisants et des anticorps liants. Les anticorps neutralisants vont inhiber l'action du MTI administré ce qui va avoir pour conséquence d'altérer l'efficacité du traitement ; Les anticorps liants, eux, vont se lier au MTI concerné et pouvoir affecter sa pharmacocinétique, justifiant dans certains cas des adaptations de posologie. Le patient peut subir des réactions d'hypersensibilité liées à un emballement de son système immunitaire :

- Hypersensibilité de type I (choc anaphylactique) : le MTI induit une réponse immunitaire généralisée et rapide qui peut conduire à des réactions graves pouvant aller jusqu'au décès.
- Hypersensibilité de type III ou « hypersensibilité médiée par le dépôt de complexes immuns » : dépôt de complexes anticorps-MTI dans les vaisseaux sanguins et les glomérules rénaux entraînant potentiellement une inflammation et des lésions tissulaires

Des cas de réactions croisées entre le MTI et une protéine endogène au corps du patients ont également pu être observées :

- Les anticorps formés au contact du MTI peuvent avoir des épitopes avec des séquences identiques à celles de protéines endogènes. Ils vont alors avoir pour cible le MTI mais également des protéines endogènes

C'est un processus long et qui peut apparaître après plusieurs administrations seulement.

Des syndromes de relargage des cytokines ont également pu être observés. Il s'agit du relargage en masse de nombreuses cytokines dû à l'activation de cellules immunitaires et à l'apoptose de cellules saines entraînant rapidement des réactions (tachycardie...) (61).

4.1.1.3 Impacts socio-économiques

Le prix des MTI est en hausse depuis ces dernières années et les négociations avec les laboratoires pharmaceutiques se révèlent parfois difficiles. De fait, la mise à disposition de ces thérapies dans la population générale est parfois limitée car leur remboursement n'est pas assuré dans certains cas (62).

On dénombre ainsi quelques exemples de spécialités retirées du marché :

- Thérapie disponible pour trop peu de patients : le GLYBERA® a ainsi été retiré du marché en 2017 (63), non pas à cause d'une balance bénéfices/risques défavorable. En effet, un seul patient a pu bénéficier de ce traitement, depuis l'obtention de son AMM en 2012 mais le prix très élevé rendait le médicament peu rentable (1 million de dollars pour traiter un patient)
- Complexité des moyens technologiques mis en œuvre : MACI® a été retiré du marché en 2014 du fait de la fermeture de son site de production en Europe
- Défaut d'accessibilité au remboursement : PROVENGE®, bien qu'ayant obtenu son AMM européenne, a été retiré car le remboursement de cette spécialité n'a pas pu être accordé du fait d'un bénéfice estimé comme limité pour la santé (allongement de la durée de vie d'environ 6 mois par rapport aux autres traitements de support existants) en regard de son coût

Outre le coût initial de ces thérapies, il faut aussi considérer les moyens mis en œuvre dans les Etablissements hébergeant les patients pour maintenir un circuit conforme.

4.1.1.4 Exigences en termes de prélèvements et matière biologique

A l'utilisation des MTI s'associe un enjeu éthique. En effet, la matière première de départ est une matière biologique.

De fait, des certificats de conformité et des tests complémentaires répondant aux exigences réglementaires peuvent être réalisés. Ces matières biologiques peuvent être des cellules (provenant de banques de données ou du patient lui-même), de vecteurs viraux ou de plasmides.

On distingue donc :

- Les spécialités autologues (quand la matière biologique destinée à être administrée est issue du patient lui-même)
- Les spécialités hétérologues (le patient est traité à partir de matière biologique qui est issue d'un autre individu)

Parmi les obligations réglementaires, l'établissement receveur de la matière première (soit l'Etablissement de santé par simplification) doit avoir dans un premier temps une autorisation de recueil ou d'utilisation des cellules / tissus à finalité thérapeutique (en vue de réaliser des préparations de MTI) délivrée par l'ANSM. Ces Etablissements doivent répondre au respect des BPF et des Bonnes Pratiques de prélèvement des tissus et cellules décrites par la Directive 2004/23 /CE.

S'il s'agit d'un MTI hétérologue, certains critères relatifs au don sont indispensables comme :

- Garantir la sécurité du donneur en prenant en compte les critères clinico- biologiques, les recommandations des sociétés savantes, les habitudes des professionnels, les critères épidémiologiques, les autres critères définis par l'établissement fabricant le MTI
- Procéder à une étape de pré-sélection par un recueil des éléments pertinents (tableau 11) pour l'évaluation des risques liés au don (hygiène de vie, antécédents, traitement en cours, examen clinique, zone de prélèvement, examens biologiques complémentaires)
- Garantir la qualité du don en recueillant certains critères biologiques prédéfinis par l'ANSM plus ou moins ceux définis par le laboratoire exploitant

	Marqueurs recherchés pour la qualification biologique du don d'organes, de tissus et de cellules
VIH	Anticorps anti-VIH-1 et -2 et Ag p24 par un test combiné DGV VIH ou Ag p24 isolé pour les organes*
VHB	Antigène HBs Anticorps anti-HBc Anticorps anti-HBs si anticorps anti-HBc positif DGV VHB
VHC	Anticorps anti-VHC DGV VHC
HTLV	Anticorps anti-HTLV-I ou II
SYPHILIS	Diagnostic sérologique de la syphilis
EBV**	Anticorps anti-EBV
CMV**	Anticorps anti-CMV
TOXOPLASMOSE**	Diagnostic sérologique de la toxoplasmose

* Dans le cadre de la qualification biologique des dons d'organes, la recherche de l'Ag p24 isolé doit être réalisée en l'absence du résultat du DGV VIH en pré-greffe.

**Pour les organes et cellules.

Tableau 11 : Paramètres biologiques dont le recueil est préconisé (ANSM)

Le don a obligation doit avoir obligatoirement lieu après consentement du donneur et doit s'effectuer dans l'anonymat et la gratuité. De plus, selon les articles L-1241-1 et 6 du CSP, le prélèvement de tissus, cellules ou la collecte de produits du corps humain sur une personne vivante ou décédée ne peut être effectué que dans un but thérapeutique ou scientifique, dans des établissements de santé autorisés par l'ARS après avis de l'Agence de biomédecine (article L-1242-1 du CSP).

La traçabilité autour du don est également très encadrée :

- Tout au long de la procédure : de la pré-sélection au receveur
- Post-don : suivi du donneur
- Mise en place d'une pseudonymisation pour permettre les échanges de données entre donneur (tableau 12), établissement préleveur, établissement receveur et patient, sans compromettre l'anonymat du don (arrêté du 03/05/2017 avec mise en place d'un identifiant unique)

SÉQUENCE D'IDENTIFICATION DU DON			SÉQUENCE D'IDENTIFICATION DU PRODUIT			
CODE D'ÉTABLISSEMENT DE TISSUS DE L'UNION			CODE DE PRODUIT			
Code ISO du pays	Numéro d'établissement de tissus	NUMÉRO UNIQUE DE DON	Identifiant du système de codification des produits	Numéro de produit	NUMÉRO DE SOUS-LOT	DATE DE PEREMPTION (AAAAAMJJ)
2 caractères alphabétiques	6 caractères alphanumériques	13 caractères alphanumériques	1 caractère alphabétique	7 caractères alphanumériques	3 caractères alphanumériques	8 caractères numériques

Tableau 12 : Structure du code européen unique numérique ou SEC (« Single european code »)

- Maintien d'une biovigilance (pour les préparations de thérapie cellulaire) et pharmacovigilance (pour les MTI)

S'il s'agit d'une spécialité autologue, les Bonnes Pratiques de prélèvement des cellules et tissus doivent également être respectées. Une fiche opérationnelle de prélèvement garantit le processus de traçabilité et permet notamment d'éviter les confusions entre différents prélèvements et ainsi participer au maintien de la sécurité sanitaire.

4.1.2 Facteurs extrinsèques aux MTI

La principale contrainte liée à l'utilisation d'un médicament OGM est celle relative au risque toxique intrinsèque à l'OGM, qui doit être maîtrisé conformément à la réglementation. Cependant, la mise en place de ce type de circuit impacte d'autres paramètres qui implique une organisation spécifique et des structures adéquates, ceci afin d'assurer la protection des

utilisateurs (personnel / patient) et de l'environnement. Le pharmacien détient donc un rôle prépondérant dans cette mise en place et doit s'assurer en amont de la faisabilité et ce à différents niveaux (22).

4.1.2.1 Faisabilité technique

Compte tenu des caractéristiques des MTI, des moyens en matériels et équipements sont exigés tout au long du circuit pharmaceutique ce qui inclue les étapes de réception à délivrance du produit (figure 30).

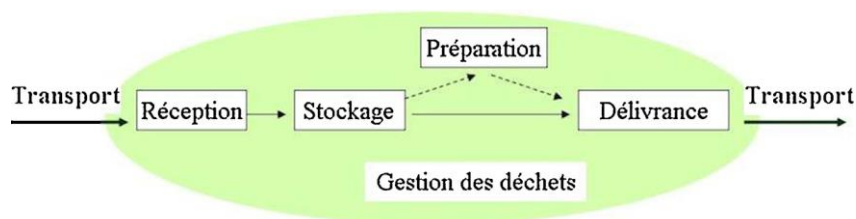


Figure 30 : Circuit des MTI au niveau des Etablissements de santé (22)

Ces étapes seront détaillées ultérieurement et feront l'objet d'une analyse avec description des risques qui y sont liés.

4.1.2.2 Faisabilité organisationnelle

La faisabilité organisationnelle ensuite, doit notamment prendre en compte :

- La stabilité du produit : la durée de stabilité du produit devra être compatible avec la durée nécessaire à la réalisation des étapes du circuit du produit. Dans certains établissements, l'administration au patient se fait dans un service clinique géographiquement éloigné du site de préparation (PUI). Il est donc indispensable de tenir compte de ce délai qui peut être significatif. Cette contrainte est d'autant plus importante que dans le cadre des MTI, la durée de stabilité est souvent courte après reconstitution
- La délivrance : la prescription est très souvent nominative et s'accompagne en amont d'une validation pharmaceutique. Lors de la délivrance, le personnel impliqué (professionnels de santé à la PUI et professionnels de santé dans les services) doit être formé au risque biologique. De même, une accélération du rythme ou une indication pour urgence thérapeutique peut avoir un impact et solliciter une présence pharmaceutique hors heures ouvrées de la PUI

- Le transport : on distingue à la fois les contraintes liées au transport interne (par exemple, transport en *dry-shippers*) du transport externe (acheminement vers des sites géographiquement éloignés). Chacun a ses spécificités particulières

4.1.2.3 Faisabilité humaine

Toutes les étapes du circuit des thérapies innovantes nécessitent une formation particulière du personnel. Le patient, le personnel de la logistique, de la PUI et des unités de soins peuvent être exposés aux MTI plus ou moins directement.

Par ailleurs, la diversité des acteurs se rajoute à la complexité du circuit et peut laisser émerger des problèmes de communication. A contrario, chaque étape est indispensable au bon fonctionnement du circuit et rend obligatoire la présence d'un effectif pérenne.

4.2. Enjeux

Les enjeux en santé sont considérables. En effet, si initialement ces nouvelles technologies permettent d'aborder le traitement de maladies rares, leur efficacité va s'imposer rapidement dans de nombreux domaines. Néanmoins, il existe beaucoup d'enjeux autour de ces thérapeutiques (64). Les biotechnologies ont un coût important lié à la recherche, leur production et aux contrôles qualités nécessaires avant l'administration au lit du patient. Elles nécessitent des infrastructures industrielles disposant de locaux particuliers répondant à des normes spécifiques (par exemple : salles blanches et GMP). Les modifications géniques ou d'édition du génome demandent de répondre aux exigences des milieux confinés avec le respect des règles de manipulation (équipements de protection...) qui y sont attachés.

De plus, ces nouvelles biotechnologies sont considérées comme assez récentes. Le recul sur ces thérapeutiques peut être assez limité (données sur la distribution d'une cellule ou la persistance d'expression d'un transgène) et ne permet pas d'écarter la possibilité d'effets pharmacologiques ou d'EI tardifs. Pour pallier ce phénomène, une approche basée sur le risque est réalisée lors du développement de chaque MTI. Cette approche est essentielle afin d'optimiser la sécurité et de démontrer la qualité / efficacité du traitement. L'approche basée sur le risque doit donc être vue comme un support pour le système européen de management du risque car il doit demeurer effectif après l'obtention de l'AMM européenne.

Cette approche basée sur le risque s'appuie ainsi sur les études de suivi à long terme mais également sur un PGR qui se compose de :

- Un résumé des problèmes de sécurité : risques importants identifiés, risques importants potentiels, informations manquantes
- Un plan de pharmacovigilance
- Une proposition de mesures visant à minimiser les risques énumérés

La notion de « risque » est donc bien connue et est présente dès l'introduction d'un MTI dans une structure ou un établissement de santé (65).

De plus, les enjeux éthiques et sociétaux sont importants avec une réglementation qui est en perpétuel réadaptation au regard de l'apparition de nouvelles spécialités / technologies.

Par conséquent, la nature des MTI, l'ensemble de leurs enjeux et la complexité de leur circuit mettent en exergue tant leurs bienfaits que les risques potentiels en lien avec leur utilisation.

PARTIE II : PRINCIPE DE DEMARCHE

QUALITE ET GESTION DES RISQUES DANS

LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTE

1 Généralités

1.1. Notion de risque

Le risque est omniprésent, que ce soit dans les industries, les institutions ou même la vie quotidienne.

Le mot « risque » est défini dans le dictionnaire comme (66) :

- « (Une) possibilité, probabilité d'un fait, d'un évènement considéré comme un mal ou un dommage »

Et

- « (Un) danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé ».

Ces définitions associent le mot « risque » aux notions de « danger » et de « probabilité ». Le risque est même considéré dans un second temps comme un synonyme de danger. Or il s'agit de deux termes bien différents.

Selon l'ISO/Guide 73 « Management du risque – Vocabulaire » (67), un risque correspond à la combinaison entre la probabilité de survenue d'un danger (appelée fréquence ou vraisemblance) et sa gravité (également appelée criticité).

Ainsi, le risque est la conséquence (figure 31) :

- Du danger, qui n'est d'autre que la source potentielle d'un dommage (soient les conséquences physiques et morales subies par une personne qui rencontrerait un danger)
- De la gravité, qui introduit l'approche de « mesure » des conséquences d'un danger

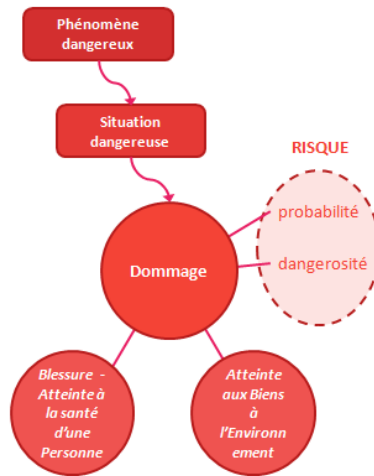


Figure 31 : Liens entre « danger », « risque » et « dommage »

Le risque est donc obtenu grâce à la formule suivante :

$$\text{Risque} = \text{Fréquence} \times \text{Gravité}$$

Un risque sera donc d'autant plus important que la probabilité de survenue du danger (fréquence) et/ou sa gravité sont élevées (figure 32).

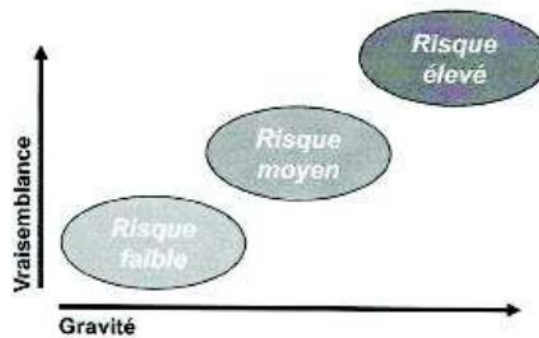


Figure 32 : Appréciation du niveau de risque selon la probabilité de survenue d'un danger (vraisemblance) et sa gravité (68)

La notion de gestion des risques est prise en compte dans le concept plus large de qualité (68). Selon l'ISO 9001 « Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire », la qualité est définie comme « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques

intrinsèques à satisfaire des exigences ». La qualité est avant tout un état d'esprit, une volonté de changement, d'amélioration qui doit impliquer le plus de participants possibles.

Dans les établissements de Santé, un système d'AQ aborde notamment la gestion des risques. Cette dernière est une démarche qui vise à identifier, analyser et traiter les risques encourus par les patients, le personnel ou encore les tiers. Elle se doit d'avoir une approche transversale, coordonnée et pluridisciplinaire afin d'appréhender les risques de façon globale (69).

1.2. Notion de gestion des risques

La notion de « gestion des risques » est connue de nombreux secteurs depuis plusieurs décennies. En effet, dès le milieu du XX^{ème} siècle, l'Armée et les industries dites « à haut risque », notamment dans les domaines du nucléaire, de l'aviation, de l'aérospatial ou encore de la chimie pétrolière, ont développé une politique de gestion des risques. Plusieurs facteurs y ont contribué comme la culture, l'environnement ou encore les faits historiques relatifs à ces entités (70).

L'implantation de cette politique de gestion du risque a ainsi pu être facilitée par :

- Le volontariat
- L'amélioration des connaissances sur les techniques et les risques en découlant
- L'appréciation du délai de survenue des risques (immédiat à retardé)
- La présence ou non d'alternatives pour en prévenir l'apparition
- La réversibilité ou non des conséquences

Concernant le domaine de la Santé, cette vision n'est apparue que plus tardivement et a donc été peu appliquée jusqu'à il y a quelques années. De fait, pour la société, l'erreur humaine y était davantage acceptée voir parfois jugée inévitable. Différents évènements majeurs (figure 33), comme l'affaire du « sang contaminé » dans les années 1990, ont fait émerger l'idée de la nécessité de prise en compte du risque et la notion de « sécurité sanitaire ». L'Etat avait alors réagi par le biais de l'ordonnance n° 96-346 du 24 avril 1996 stipulant que les établissements de Santé devaient s'inscrire dans une démarche qualité afin de garantir la sécurisation et la qualité des soins.

D'autres pays ont aussi connu leur part de scandales sanitaires. Mais la nécessité de développer des analyses de risques n'a par exemple été rendue publique qu'en 2001 aux Etats-Unis. En effet, la *Commission mixte des accréditations des organismes de santé* (JCAHO), organisation non gouvernementale qui accrédite aujourd'hui plus de 20 000 Etablissements et programmes de Santé, avait ainsi exigé que les Etablissements mènent annuellement une analyse de risques (71).

En France, c'est en 2003 que l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) a publié un rapport expliquant la méthodologie nécessaire à la gestion des risques en établissement de santé. Elle décrit alors 3 grandes étapes : l'identification, l'analyse et le traitement des risques. L'année suivante, la circulaire DHOS/E2/E4 n°2004-176 du 29 mars 2004 définit le management des risques en établissements de santé. Elle précise que les établissements « doivent pouvoir démontrer qu'ils se sont organisés pour prévenir les risques dans la mesure du possible ». Cette circulaire s'accompagne de recommandations relatives à la mise en place d'un PGR.

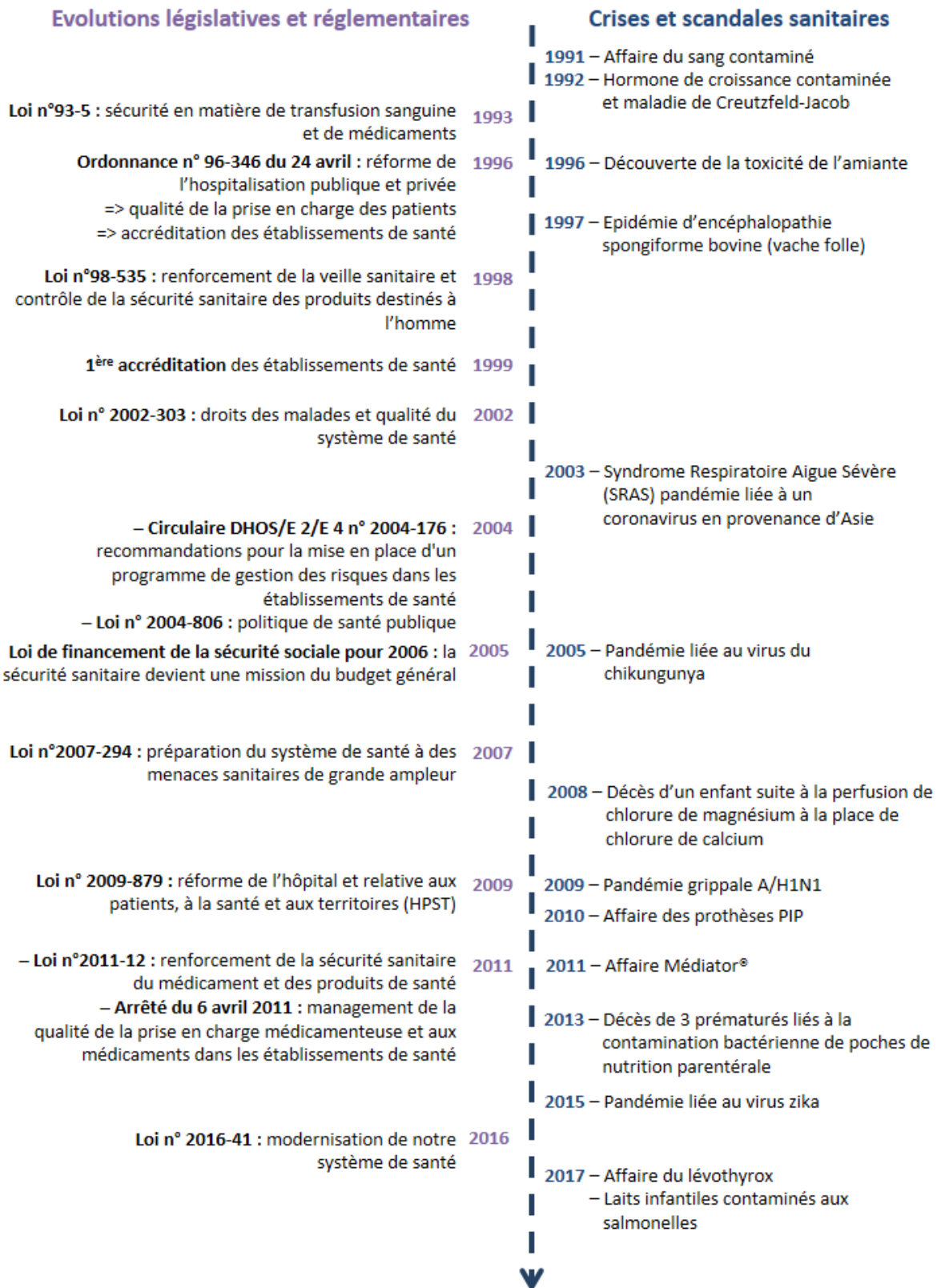


Figure 33 : Revue de la sécurité sanitaire depuis les années 1990 (6)

1.3. Démarche qualité et gestion des risques dans les Etablissements de santé

Les hôpitaux et cliniques conduisent des démarches pour améliorer de façon continue la qualité de soins et la sécurité des patients. En application de l'article L.6111-2 du code de la santé publique, les établissements de santé élaborent et mettent en œuvre une politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins et une gestion des risques visant à prévenir et traiter les événements indésirables liés à leurs activités.

Les effets de cette politique sont contrôlés à intervalle régulier par les organismes de tutelle. Elle s'appuie sur un certain nombre d'indicateurs, de contraintes financières et sur les résultats de la procédure de certification des établissements de santé.

A titre d'exemples, différents moyens ont été mis en place pour appuyer la démarche qualité :

Le contrat d'Établissement qui a pris effet le 1^{er} janvier 2018. Il est signé entre l'établissement de santé, l'ARS et l'organisme local d'assurance maladie pour une durée de 3 à 5 ans et est le résultat de la refonte de différents dispositifs préexistants tels que le Contrat de bon usage (CBU), le Contrat pour l'Amélioration de la Qualité et de l'Organisation des soins (CAQOS), le Contrat d'amélioration des pratiques en établissement de santé (CAPES) et le Contrat de pertinence des soins. Cette nouvelle organisation permet ainsi d'harmoniser et de simplifier les procédures. L'objectif est de donner de la visibilité aux établissements sur leurs marges de progression (72).

Le Guide de remplissage édité en 2022 qui se présente comme une aide et permet aux Etablissements de Santé de compléter le dossier d'auto-évaluation. Il privilégie une mise en œuvre autonome de l'AQ en mettant en évidence des axes potentiels d'amélioration (73).

La loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (HPST) du 21 Juillet 2009 qui est avant tout une loi de modernisation du système de Santé et prend en compte plusieurs thématiques dont celle du développement professionnel continu (DPC) des professionnels de Santé. Elle intègre une idée d'amélioration perpétuelle d'accès au soin et de qualité de la prise en charge des patients en leur facilitant l'accès (74).

L'arrêté du 6 avril 2011 qui est relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse a pour objectif l'utilisation sécurisée, appropriée et efficiente du médicament

dans les établissements de santé. Sont ainsi détaillés en lien avec la qualité de la prise en charge médicamenteuse (75) :

- La désignation d'un responsable du système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse (article 5)
- La mise en place du système documentaire (article 6)
- La définition d'un plan de formation pluriannuel (article 7)
- La mise en œuvre d'études des risques encourus par les patients (article 8)

Cette étude porte sur les risques pouvant aboutir à un événement indésirable, à une erreur médicamenteuse ou un dysfonctionnement à chaque étape du circuit du médicament et du parcours patient. L'étude des risques est définie comme un processus qui englobe à la fois :

- L'identification des situations dangereuses et l'estimation du risque ainsi que l'appréciation et l'acceptabilité du risque
- La déclaration interne des événements indésirables, des erreurs médicamenteuses ou des dysfonctionnements liés à la prise en charge médicamenteuse, en vue de leur analyse et de la détermination des actions d'amélioration (article 9)

La certification HAS : en 2004, l'article L. 6113-3 du CSP mentionne qu' « afin d'assurer l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins, tous les établissements de santé publics et privés doivent faire l'objet d'une procédure externe d'évaluation dénommée certification ». Cette procédure est effectuée tous les 4 à 6 ans par des professionnels mandatés par la Haute Autorité de Santé (HAS) et a pour objectif de porter une appréciation indépendante sur la qualité des prestations des établissements de santé quelles que soient leurs tailles et leurs activités (76).

Ce Référentiel est révisé régulièrement. Ainsi en 2023, il a fait l'objet d'ajustements. Ceux-ci résultent des retours d'expérience des Etablissements de santé et d'une concertation entre parties prenantes et experts visiteurs. Ils ont notamment vocation à renforcer la lisibilité du référentiel. Certains critères ont ainsi été reformulés de manière à être perçus comme plus incitatifs. Il s'agit de mettre à jour des références réglementaires et des recommandations de bonnes pratiques pour une évaluation des critères plus pertinente. Cette nouvelle version du référentiel introduit par ailleurs un critère éthique, qui prévoit la mise en œuvre et la communication d'un cadre défini pour la gestion des problèmes éthiques. L'intégration de ce

critère au référentiel est porteuse de sens en satisfaisant aux exigences de l'ISQua (*International society for quality in healthcare*).

Les notions de risques et de gestion des risques restent par ailleurs pérennes quelle que soit la version considérée et sont abordées à plusieurs reprises dans le manuel de certification et ce tout au long du circuit de prise en charge des patients.

Ainsi, tenant compte des pressions budgétaires et médiatiques, les établissements de santé doivent à la fois répondre à la complexité de la réglementation, s'adapter aux innovations thérapeutiques tout en garantissant la sécurité du patient et ce d'autant plus que les patients s'investissent dans leurs parcours de soins et exigent une transparence de la part des professionnels. En ce sens, ils sont moins enclins à accepter les risques inhérents à leurs prises en charge et incitent les établissements de santé à proposer des prestations de qualité.

1.4. Démarche qualité en pratique

Par définition, la qualité se caractérise par le degré de conformité d'un ensemble de caractéristiques inhérentes à un produit, d'un système ou d'un procédé aux exigences demandées (77).

Les deux principes fondamentaux de la gestion du risque qualité sont :

- L'évaluation du risque qualité doit se baser sur la connaissance scientifique et, au final, est étroitement liée à la protection des patients
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionné au niveau de risque considéré

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise/contrôle, de communication et de surveillance des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit. Un modèle de gestion du risque qualité est ainsi schématisé dans le diagramme (figure 34). D'autres modèles peuvent être utilisés. L'accent mis sur chaque étape du diagramme peut varier d'un cas à l'autre, mais un processus robuste prendra en compte tous les éléments selon un niveau de détail adapté au risque considéré.

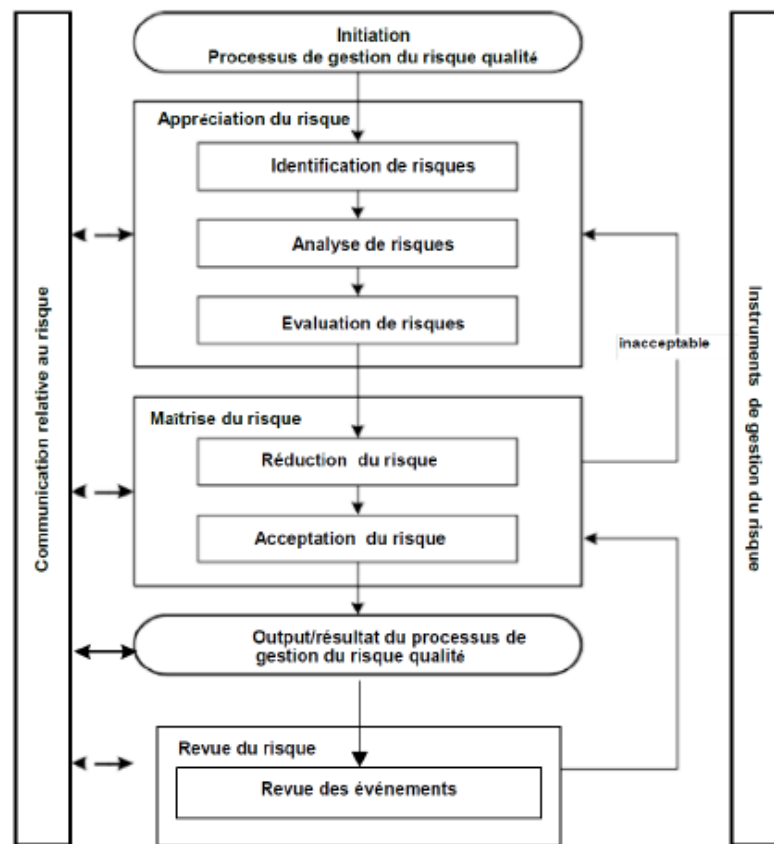


Figure 34 : Approche schématisée de la gestion de risque (67)

Les étapes de décision peuvent intervenir à tout moment du procédé. Il peut s'agir de décisions de revenir à l'étape précédente et de collecter des informations complémentaires, d'ajuster les modèles utilisés ou même de clore le procédé de gestion du risque sur base des informations supportant telle ou telle décision.

Les activités de gestion du risque sont habituellement, mais pas toujours, prises en charge par des équipes pluridisciplinaires. Lorsque les équipes sont formées, elles doivent idéalement inclure des experts dans les domaines concernés en plus de personnes compétentes en matière de gestion du risque qualité.

Les personnes en charge de la décision doivent :

- Assumer la responsabilité de coordonner la gestion du risque qualité au travers des diverses fonctions et services de leur organisation
- Veiller à ce qu'un processus de gestion du risque qualité soit défini, déployé et examiné et que les ressources nécessaires soient disponibles

1.4.1 Initiation d'un processus de gestion du risque

La gestion du risque qualité doit inclure des processus systématiques conçus pour coordonner, faciliter et améliorer le processus décisionnel fondé sur les connaissances scientifiques, en lien avec le risque (67).

Les étapes possibles employées pour initier et planifier un processus de gestion du risque qualité peuvent inclure les éléments suivants :

- Définir le problème et/ou la question relative au risque, y compris les hypothèses pertinentes identifiant le potentiel de risque
- Rassembler les informations contextuelles et/ou les données sur le danger potentiel, le dommage ou l'impact potentiel sur la santé humaine, utile à l'évaluation du risque
- Identifier un responsable et allouer les ressources nécessaires
- Préciser l'échéancier, les livrables et le niveau de prise de décision adapté au processus de gestion du risque potentiel

1.4.2 Appréciation du risque

L'appréciation du risque consiste en l'identification des dangers et l'analyse et l'évaluation des risques associés à l'exposition à ces dangers. L'évaluation du risque qualité commence par une description très précise du problème ou de la question liée au risque. Lorsque le risque en question est bien défini, un outil de gestion du risque approprié et les types d'information nécessaires à la résolution du problème lié à ce risque seront plus facilement identifiables (67).

Pour aider à définir précisément le(s) risque(s) à des fins d'évaluation, trois questions fondamentales sont souvent utiles :

- Quels problèmes pourraient se poser ?
- Quelle est la probabilité que ces problèmes se posent ?
- Quelles sont les conséquences (gravité) ?

L'identification du risque est l'utilisation systématique d'informations pour identifier les dangers afférents à la question liée au risque ou à la description du problème. Ces informations peuvent inclure des données historiques, une analyse théorique, des opinions de personnes bien informées et les préoccupations des parties prenantes. L'identification du risque potentiel aborde la question « Quels problèmes pourraient se poser ? », et inclut l'identification des conséquences possibles. Cette question sert de base aux étapes suivantes du processus de gestion du risque qualité.

L'analyse du risque est l'estimation du risque associé aux dangers identifiés. C'est le processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité. Avec certains outils de gestion du risque, la capacité à détecter les dommages (détectabilité) est également un facteur pris en compte dans l'estimation du risque.

L'évaluation du risque compare le risque identifié et analysé à des critères de risque donnés. Les évaluations de risque tiennent compte de l'importance des données recueillies.

Dans une évaluation efficace des risques, la fiabilité des données est importante car elle détermine la qualité des résultats. Le fait de révéler les hypothèses et les sources d'incertitude renforce la confiance dans ces résultats et/ou aide à identifier ses limites. L'incertitude est due à l'association de connaissances incomplètes relatives à un processus et à sa variabilité prévisible ou non. Les sources courantes d'incertitude sont notamment les lacunes dans la connaissance en sciences pharmaceutiques et dans la connaissance des processus, les sources de dommage (par exemple, modes de défaillance des processus, sources de variabilité) et la probabilité de détection des problèmes.

Le résultat d'une évaluation des risques est soit une estimation quantitative du risque, soit une description qualitative d'une étendue du risque potentiel. Lorsque le risque est exprimé de façon quantitative, une probabilité numérique est employée. Autrement, le risque potentiel peut être exprimé à l'aide d'adjectifs qualitatifs (« haut », « moyen » ou « bas »), qui devraient être définis le plus précisément possible. Parfois, un « score de risque » est employé pour définir plus précisément les adjectifs de classement des risques.

Dans les évaluations quantitatives du risque, une estimation du risque permet d'évaluer la probabilité de survenue d'un dommage lié à un contexte susceptible de générer un risque. Ainsi, l'estimation quantitative du risque s'applique à un dommage donné. D'autre part, certains outils de gestion du risque utilisent une mesure du risque relatif pour intégrer divers niveaux de gravité et de probabilité dans une estimation globale du risque relatif. Les étapes intermédiaires lors d'un processus de notation peuvent également comprendre une estimation quantitative du risque.

1.4.3 Maîtrise et contrôle du risque

La maîtrise/contrôle du risque inclut la prise de décision visant à diminuer et/ou accepter des risques. L'objectif de la maîtrise/contrôle du risque est de ramener le risque à un niveau acceptable. L'ampleur des efforts mis en œuvre lors de cette étape doit être proportionnelle à

l'importance du risque. Les personnes en charge de la décision peuvent utiliser des processus différents, y compris une analyse coût-bénéfice, pour déterminer le niveau optimal de maîtrise du risque.

La maîtrise/contrôle du risque peut se focaliser sur les questions suivantes :

- Le risque dépasse-t-il un niveau acceptable ?
- Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer les risques ?
- Quel est le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources ?
- La maîtrise des risques identifiés génère-t-elle de nouveaux risques ?

La réduction du risque s'attache aux processus permettant de diminuer ou d'éviter un risque lorsqu'il dépasse un seuil spécifié (acceptable). La réduction du risque peut comprendre des mesures prises pour diminuer la gravité et la probabilité des dommages. Les processus qui améliorent la détectabilité des dangers et des risques qualité peuvent également être utilisés dans le cadre d'une stratégie de maîtrise/contrôle du risque. La mise en œuvre de mesures de réduction du risque peut introduire de nouveaux risques dans le système ou accroître l'importance d'autres risques existants. En conséquence, il peut être approprié de revoir l'évaluation du risque pour identifier et évaluer tout changement possible en matière de risque après mise en œuvre d'un processus de réduction du risque.

L'acceptation du risque est une décision prise pour accepter un risque. L'acceptation du risque peut être une décision formelle d'accepter un risque résiduel ou peut être une décision passive dans laquelle les risques résiduels ne sont pas précisés. Pour certains types de dommages, même les meilleures pratiques de gestion du risque qualité peuvent ne pas éliminer complètement le risque. Dans ces circonstances, il peut être admis qu'une stratégie adaptée de gestion du risque qualité ait été appliquée et que le risque qualité ait été réduit à un niveau déterminé (acceptable). Ce niveau acceptable (déterminé) dépend de nombreux paramètres et doit être décidé au cas par cas .

1.4.4 Communication relative au risque

La communication relative au risque est le partage d'informations sur le risque et la gestion du risque entre les personnes en charge de la décision et d'autres intervenants. Les parties peuvent communiquer à toute étape du processus de gestion du risque. Le résultat du processus de

gestion du risque qualité doit être communiqué et documenté de façon appropriée. La communication peut comprendre les échanges entre les parties concernées. Les informations incluses peuvent être liées à l'existence, la nature, la forme, la probabilité, la gravité, l'acceptabilité, la maîtrise, le traitement, la détectabilité ou d'autres aspects des risques qualité. Il n'est pas nécessaire de communiquer sur chacune ou sur toutes les acceptations d'un risque.

1.4.5 Revue du risque

Un mécanisme de revue et de suivi des événements doit être mis en œuvre. Les résultats du processus de gestion du risque doivent être revus pour prendre en compte les nouvelles connaissances et l'expérience. Une fois un processus de gestion du risque qualité initié, il continue à être utilisé pour les événements qui peuvent avoir un impact sur la décision initiale de gestion du risque qualité, que ces événements soient planifiés ou non planifiés. La fréquence de tout examen doit reposer sur le niveau de risque. L'examen des risques peut inclure une nouvelle évaluation des décisions d'acceptation du risque (78).

2 Description des outils d'aide à la gestion des risques

La gestion des risques en équipe permet de réaliser des actions d'évaluation et d'amélioration des pratiques et de formation.

Les analyses de risques associent une réflexion *a priori* sur les risques (que pourrait-il se passer ?) et une analyse *a posteriori* des événements indésirables qui sont survenus (que s'est-il passé ?). Les deux approches sont complémentaires (79) et permettent d'orienter les actions à mettre en œuvre et d'établir une vigilance sur les risques (figure 35).

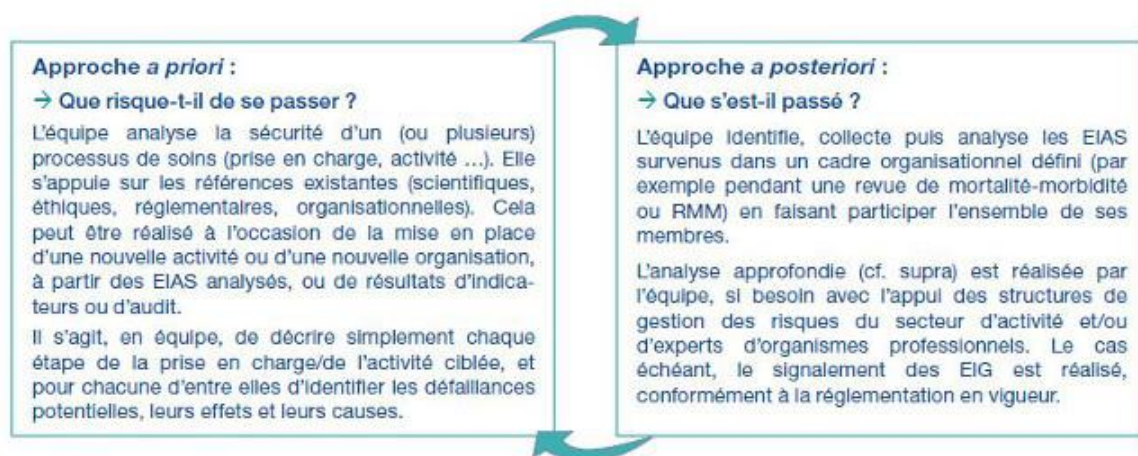


Figure 35 : Description des approches *a priori* et *a posteriori* (79)

2.1. Méthodes d'analyse de risques *a priori*

2.1.1 Prérequis

L'approche *a priori* (ou proactive) permet d'anticiper au maximum la survenue d'événements indésirables éventuels, en se demandant ce qui pourrait mal se passer lors de la prise en charge des patients.

La connaissance des risques acquise par l'expérience des professionnels de santé ainsi qu'une abondante littérature disponible dans ce domaine permettent aux équipes, en analysant les processus de prise en charge des patients, d'identifier *a priori* les risques potentiels ou les situations à risque (situation où la probabilité de survenue d'un évènement indésirable est augmentée).

Cette activité permet également de décrire et de partager une vision commune des prises en charge et des mesures de sécurité déjà existantes (barrières). La démarche *a priori* favorise ainsi une meilleure compréhension des processus de soins et des barrières en place.

Pour mener cette démarche, plusieurs outils existent et sont décrits par l'ICH9. Ils vont être décrits dans la partie suivante.

2.1.2 Outils méthodologiques

2.1.2.1 L'analyse préliminaire des risques

L'analyse préliminaire des risques (APR) a pour objectif d'identifier les dangers d'une installation et ses causes, d'évaluer la gravité des conséquences. L'identification des dangers est effectuée grâce à l'expérience et à la connaissance des experts et à des « listes d'éléments et de situations dangereuses en fonction du domaine d'application ». L'APR inclue en plus une estimation de la probabilité d'occurrence des situations dangereuses et des accidents potentiels ainsi que leurs effets et conséquences, ce qui permet de proposer des mesures pour les supprimer (tableau 13).

Schématiquement, la méthode classée en principe parmi les méthodes inductives, consiste à déterminer les accidents potentiels que peuvent provoquer les éléments dangereux tirés d'une liste *ad hoc*. Ces listes, adaptées au domaine concerné, sont améliorées et complétées au fur et

à mesure que des études de ce type sont réalisées sur des systèmes similaires, ce qui permet de mettre plus rapidement en évidence les risques principaux inhérents au système étudié (80).

Système	Événement redouté	Conséquence	Gravité	Mesure préventive
---------	-------------------	-------------	---------	-------------------

Tableau 13 : Exemple de construction d'APR

D'autres descripteurs sont pris en considération dans l'analyse, comme les dommages causés par les accidents potentiels et leur gravité. Les mesures de prévention ou de protection appropriées sont ensuite décrites en regard des accidents potentiels considérés.

Cette méthode n'est pas destinée à entrer dans les détails mais plutôt à mettre rapidement en évidence les problèmes majeurs susceptibles d'être rencontrés sur le système étudié. Cette analyse est généralement conduite dès le tout début de la conception du système. Elle est ensuite mise à jour au fur et à mesure de l'avancement de la conception, voire de la vie du système.

Cette méthode est relativement économique car peu chronophage et ne nécessite pas un niveau de description du système étudié très détaillé.

En revanche, l'APR ne permet pas de caractériser finement l'enchaînement des événements susceptibles de conduire à un accident majeur pour des systèmes complexes. Il s'agit d'une méthode préliminaire d'analyse qui permet d'identifier des points critiques devant faire l'objet d'études plus détaillées.

Toutefois, son utilisation seule peut être jugée suffisante dans les systèmes simples ou lorsque le groupe de travail possède une expérience significative de ce type d'approche.

2.1.2.2 L'analyse des modes de défaillances et de leurs effets

L'analyse des modes de défaillances et de leurs effets (AMDE) est une méthode d'analyse et de prévention des défaillances potentielles (une défaillance est une fonction prévue mais non remplie, le mode de défaillance étant l'événement par lequel se manifeste la défaillance). Il s'agit avant tout d'une méthode qualitative (absence de hiérarchisation des défaillances identifiées).

Il y a recours à l'AMDE en vue de la maîtrise d'un enjeu, qu'il s'agisse de processus ou d'équipements critiques (68).

L'objectif est donc avant tout de comprendre les principes d'analyse d'un processus dans le but d'en identifier ses défaillances potentielles et les barrières de sécurité (figure 36).

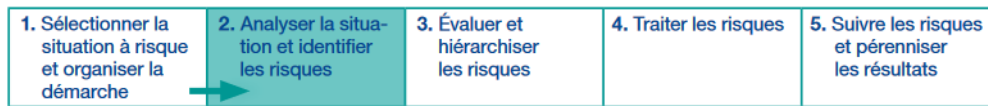


Figure 36 : Démarche par utilisation d'une AMDE (79)

Cette méthode est peu chronophage et ne nécessite pas un niveau de description du système étudié très détaillé (81).

2.1.2.3 L'analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité

L'analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) est aujourd'hui l'outil de référence en matière de gestion des risques dans de nombreux domaines. Cette méthode est ainsi utilisée par de nombreux secteurs industriels et tactiques depuis plusieurs décennies. En effet, L'AMDEC a été créée par l'armée aux États-Unis dans les années 1940 afin de rendre compte des défaillances dans la chaîne de production d'un produit, la fréquence d'apparition et leurs conséquences. La NASA, qui a d'ailleurs imputé à cette méthode le succès des missions Apollo et les industries militaires utilisent encore de nos jours cette méthode sous le sigle FMEA (« *Failure Mode and Effects Analysis* »).

L'AMDEC se définit donc comme une méthode d'analyse et de prévention des défaillances potentielles. Cette méthode d'analyse rigoureuse permet d'évaluer les risques afin de prévenir les défaillances ou d'en prévenir les effets. De fait, le terme de « défaillance » désigne ici une fonction non remplie, partiellement remplie, ou remplie de façon intermittente.

Il existe ainsi plusieurs types d'AMDEC (79):

- L'AMDEC Fonctionnelle :
 - o Analyse des défaillances et de leurs causes à l'étape de la conception
- L'AMDEC Produit :
 - o Analyse des défaillances d'un produit, dues à sa conception, sa fabrication ou son exploitation, pour améliorer sa qualité et sa fiabilité
- L'AMDEC Processus :
 - o Analyse des défaillances sur les méthodes de production d'un produit ainsi que les procédures mises en œuvre pour accomplir une tâche

- L'AMDEC Moyen de production :
 - Analyse des défaillances de la chaîne de production et sur les machines et équipements intervenants dans la réalisation d'un produit
- L'AMDEC Flux :
 - Analyse des risques liés à l'approvisionnement, le temps de réaction et de correction et leurs coûts

Les objectifs de l'utilisation de cette méthode sont nombreux et souvent complémentaires dans une démarche de gestion des risques. Le principe reste le même quel que soit le type d'AMDEC utilisé. Grâce à une analyse préventive qui se base sur l'expérience et les connaissances, l'AMDEC permet ainsi de déterminer et de prendre en charge les défaillances, et leurs causes potentielles avant qu'elles n'apparaissent, ainsi que leurs effets.

Sa mise en place s'organise généralement autour d'une équipe pluridisciplinaire et est actée en plusieurs étapes (figure 37).

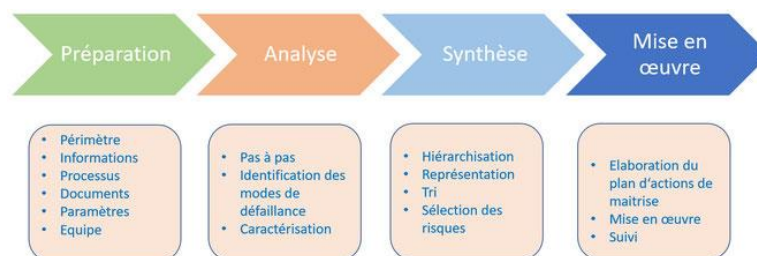


Figure 37 : Schéma de la mise en œuvre d'une AMDEC ; Source : <https://www.eiphedeix-international.fr/methode-amdec/>

Par ailleurs, la méthode AMDEC réunit deux types d'analyses :

- Une analyse qualitative des défaillances, par l'observation du processus et de la relation cause à effet
- Une analyse quantitative (contrairement à l'AMDE), c'est-à-dire la mesure des défaillances du système par une cotation de trois paramètres : la gravité, la fréquence et la détectabilité

Par approche quantitative, il y a introduction de nouvelles notions permettant d'identifier la criticité d'un risque :

- La gravité (notée G) est la Mesure des conséquences possibles d'un danger

- La fréquence (notée F), aussi appelée occurrence, désigne le fait de se produire, de se rencontrer souvent dans un temps ou dans un espace indéterminé et peut se mesurer
- La détectabilité (notée D) est la capacité de déceler ou déterminer l'existence, la présence ou un fait d'un danger

Il n'est alors plus question de risque mais de criticité de risque qui apporte au risque une valeur chiffrée. On distingue alors :

- La criticité brute (notée C) qui est la combinaison entre l'impact et la probabilité de survenue d'un risque (figure 38)

		Fréquence			
		Improbable 1	Peu probable 2	Probable 3	Assuré 4
Gravité	Mineure 1	Faible 1	Faible 4	Faible 3	Acceptable 5
	Moyenne 2	Faible 2	Faible 2	Acceptable 7	Fort 12
	Critique 3	Acceptable 6	Acceptable 9	Fort 15	Inacceptable 18
	Dangereuse 4	Fort 13	Fort 10	Inacceptable 20	Inacceptable 24

Figure 38 : Exemple de cotation de la criticité brute qui est le produit entre la fréquence F et la gravité G ; Source : https://www.hoggarsolution.com/amdec_produit/

- L'indice de priorisation du risque (IPR) est le produit de la gravité, de la fréquence et de la détectabilité. Il a pour but d'identifier les risques qui vont nécessiter la mise en œuvre d'actions préventives (figure 39)

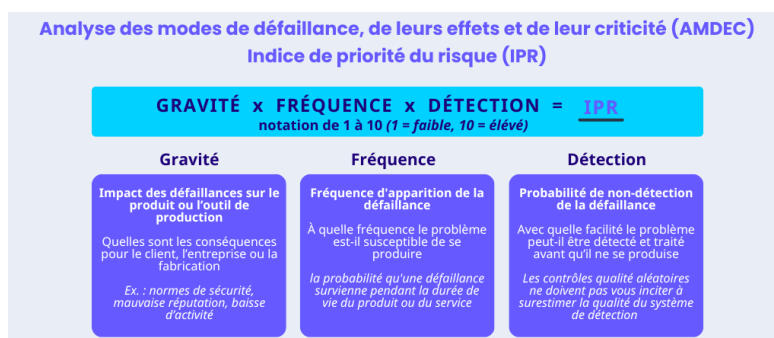


Figure 39 : Illustration d'un IPR ; Source : <https://safetyculture.com/fr/listes-de-verification/methode-amdec/>

- La criticité résiduelle (notée C') qui n'est d'autre que le risque qui subsiste après que toutes les mesures de prévention et de protection aient été prises en compte :
 - o Elle se définit par la criticité brute pondérée au niveau de maîtrise (noté M), soit la capacité de réduire l'impact du risque en question par le biais des moyens mis en place

En résumé, l'AMDEC permet donc de :

- Recenser les risques, les hiérarchiser par détermination de leur criticité et mettre en œuvre des actions préventives ou curatives pour les risques non acceptables afin de rendre le risque résiduel acceptable
- Détecter les défauts à un stade précoce notamment lors de la conception
- Optimiser la fiabilité d'un produit ou d'un processus en prévenant l'apparition des risques

Mode de défaillance	Effet de la défaillance	Causes possibles de la défaillance	Evaluation				Actions préventives		Résultats			
			Détection	Occurrence	Gravité	Criticité	Recommandées	Mises en places	Détection	Occurrence	Gravité	Nouvelle criticité

Tableau 14 : Exemple de tableau utilisé pour évaluer les défaillances et leur criticité ; Source : <https://www.rocdacier.com/>

Méthode d'analyse et de prévention du dysfonctionnement des systèmes, l'AMDEC permet donc de détecter tout type de défaillance d'un produit, d'un processus technique ou organisationnel et même d'un concept selon l'objectif (tableau 14). Dans le cas du domaine de la Santé et plus particulièrement pharmaceutique, cet outil est souvent utilisé pour évaluer les risques liés à une défaillance d'un processus de prise en charge mais devient couramment appliqué à d'autres situations et d'autres étapes de cycle de vie d'un médicament notamment à celle de préparation (82).

2.1.2.4 L'HACCP

La méthode HACCP a été créée dans les années 60, pour la NASA, dans le but de garantir la sécurité des aliments des astronautes. Elle prévoit l'analyse des dangers à chaque étape de la production en vue de leur maîtrise. L'intérêt est d'assurer la sécurité sanitaire des denrées. La méthode HACCP se base sur l'analyse et la gestion du risque lié à une production. Elle comprend 7 principes et se réalise en 12 phases (83).

Les principes dont il est question (figure 40) sont :

- **L'analyse des dangers** : consiste à rassembler et évaluer les dangers et les conditions entraînant leur présence afin de déterminer ceux qui sont significatifs au niveau de la sécurité des aliments, et devront par conséquent être surveillés

- **L'identification des points critiques** : la maîtrise et le contrôle sont nécessaires pour surveiller ou éliminer un danger. Ces étapes peuvent être définies à l'aide d'un arbre de décisions disponible dans la communication européenne relative à la mise en place du plan de maîtrise sanitaire du 30 juillet 2016
- **L'établissement des limites critiques** à ne pas dépasser pour un danger (distinction entre l'acceptable et l'inacceptable)
- **Mise en place d'une procédure de surveillance des points critiques**
- **Définition et mise en œuvre des actions correctives en cas de non-conformité** (si le point critique n'est pas maîtrisé) : c'est-à-dire corriger la ou les causes de non-conformité. Dans le cas où la limite critique n'est pas respectée, le produit est alors dit « non-conforme » et le professionnel se doit de prendre des mesures pour corriger cela. Il ne faut toutefois pas confondre ce principe avec la correction qui est le simple fait de remettre les produits non-conformes en conformité
- **Vérification de l'efficacité des actions correctives** : le professionnel doit s'assurer que, suite aux actions réalisées, les denrées produites sont à nouveau conformes et ne dépassent pas la limite critique
- **Mise en place d'un système documentaire** précis et rigoureux afin de prouver la mise en œuvre des mesures et l'enregistrement des actions menées. Ces documents doivent être conservés et pourront être demandé lors d'audits ou de contrôles officiels

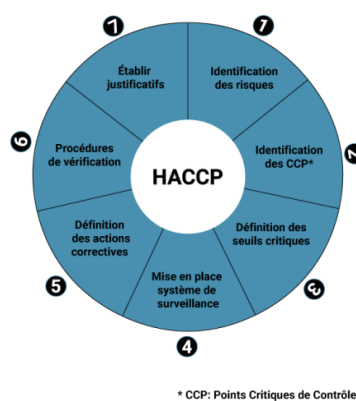


Figure 40 : Démarche de gestion des risques par la méthode d'analyse HACCP ; Source : <https://www.bacchus-equipements.com/p-normes-haccp.html>

Les 12 phases de l'HACCP reprennent les 7 principes auxquels s'ajoutent la composition d'une équipe HACCP pluridisciplinaire, la description du produit fini ainsi que son utilisation, la formation du diagramme de fabrication avec sa vérification sur site.

2.1.2.5 L'HAZOP

La méthode HAZOP (*HAZard and Operability studies*) a été élaborée il y a près de quarante ans par la société *Imperial Chemical Industries* pour répondre à un besoin d'amélioration de la sécurité et des process. L'HAZOP a pour objectif d'identifier les dangers potentiels d'un système et d'identifier les éventuels risques d'exploitation afin d'éviter l'apparition d'événements non souhaités. L'HAZOP est une approche inductive d'analyse des risques qui s'est développée pour s'adapter à d'autres secteurs. On la retrouve notamment aujourd'hui en version française au travers de la norme CEI 61882. Le principe de l'HAZOP est d'associer des mots-clés et des paramètres relatifs à l'installation étudiée pour ainsi déceler des dérives (84). Plusieurs étapes sont nécessaires à la mise en œuvre de cette analyse :

- **La phase préparatoire** : évaluer la pertinence de recourir à l'HAZOP, puis délimiter son périmètre d'application. Le système est divisé en sous-systèmes appelés « nœuds », l'installation examinée est appelée « ligne » ou « maille ». L'équipe de travail constituée doit être pluridisciplinaire et doit parfaitement connaître et maîtriser le nœud et ses lignes/mailles. Elle délimitera les contours et en dégagera les objectifs
- **Générer les dérives potentielles** : Afin de générer efficacement des dérives potentielles, la méthode HAZOP prévoit d'associer des mots-clé (qui seront représentatifs des types de déviation possible du système sous la forme de propositions conditionnelles) à tous les paramètres pouvant interagir sur la sécurité du système. L'équipe de travail sélectionne un paramètre, choisit un mot-clé définissant une déviation. C'est la combinaison du mot-clé et du paramètre qui constitue la dérive. L'équipe fixe la liste des dérives plausibles issues des combinaisons paramètres mots-clés pour déclencher l'analyse des causes et conséquences potentielles
- **Identifier les causes et les conséquences potentielles** : le groupe de travail réfléchit aux causes et aux conséquences que peuvent entraîner les dérives crédibles générées
- **Identifier les moyens de détection et de prévention** : réflexion autour des causes et des conséquences que peuvent entraîner les dérives crédibles générées
- **Emission de recommandations** : des recommandations d'actions correctives sont mises en œuvre en cas d'apparition de la dérive, ou des recommandations d'actions d'amélioration sont préconisées (méthodes de prévention)
- **Recherche des dérives jusqu'à épuisement des risques** : génération de toutes les dérives crédibles possibles de la ligne/maille jusqu'à épuisement des risques

L'équipe de travail procède ainsi pour chaque ligne/maille de chaque nœud identifié. Afin de faciliter la lecture et l'enregistrement des informations, les résultats de cette analyse sont généralement repris sous la forme d'un tableau du type (tableau 15).

N°	Mot-clé	Paramètre	Cause	Conséquence	Moyen de détection	Moyen de prévention existant

**Une case observations peut être ajoutée selon les besoins*

Tableau 15 : Outils d'application de la démarche HAZOP (84)

Cette méthode est basée sur l'expérience et peut donc plus difficilement être réalisée sur un nouveau système. Par ailleurs, l'HAZOP ne proposera qu'une analyse simple des dérives potentielles et trouvera ses limites dans la combinaison simultanée de plusieurs dérives. De la même manière, il sera dans certains cas difficile d'établir une liste exhaustive des causes de dérives potentielles, notamment dans les systèmes transverses où les causes d'une dérive seront liées aux conséquences de l'apparition d'une autre.

Basée sur le même fonctionnement que la méthode HAZOP, la méthode « *WHAT IF* » en est une des variantes connues. Sa différence réside dans le fait qu'à la place d'associer des mots-clé à des paramètres, on y associe la question conditionnelle : Que se passe-t-il si ? (par exemple : que se passe-t-il si tel paramètre change ?). Plus rapide, cette méthode requiert néanmoins une connaissance plus approfondie et experte de l'équipe de travail qui devra se baser sur son appréciation et son expérience du système pour évaluer les risques.

2.1.2.6 Le « Risk Ranking and Filtering »

Le « *Risk Ranking and Filtering* » (RRF) est une méthode qui permet de réaliser une macro analyse systémique et de dresser une cartographie des risques pour identifier ensuite les actions prioritaires. À visée macroscopique, le RRF offre l'avantage d'une visualisation claire et rapide des risques. Il est utilisé pour comparer et classer les risques des systèmes complexes par l'application d'un modèle de filtre, en identifiant au préalable les facteurs multiples quantitatifs et qualitatifs déterminants pour chaque risque. Cette méthode consiste en effet à décomposer un risque global en un ensemble de risques individuels, les évaluer un par un et mesurer leur impact sur le risque global grâce à une pondération (85). Elle se déroule selon les étapes suivantes :

- Identification de tous les risques individuels liés au système analysé

- Classement de ces risques en catégories et sous-catégories
- Evaluer la gravité et la probabilité de chaque risque individuel
- Attribuer une pondération à chaque catégorie ou sous-catégorie de risques ;
- Calculer le score de risque global et le comparer à un intervalle de score prédéfini
- Mise en place d'actions correctives et préventives
- Revue d'efficacité des actions mises en place

2.2. Méthodes d'analyse de risques *a posteriori*

2.2.1 Pré-requis

C'est une démarche qualité et gestion des risques qui est appliquée lorsqu'il y a survenue d'un accident ou d'une défaillance réelle afin de rechercher les causes de celle-ci dans un but de prévention ou fiabilité ultérieure (79). La gestion de risque *a posteriori* repose sur 6 piliers :

- La culture du signalement
- La classification des événements indésirables
- La gestion des événements indésirables sous forme de *retours d'expériences*
- La mise en œuvre effective des actions d'amélioration,
- Le suivi des résultats (efficacité des mesures prises)
- Le partage d'expériences local (avec les autres professionnels) voire plus large

2.2.2 Outils méthodologiques

2.2.2.1 ALARM

Il s'agit d'une démarche *a posteriori*, c'est-à-dire réalisée après la survenue d'un événement, en remontant le cours de l'histoire. L'objectif est de détecter les écarts par rapport aux pratiques de référence et de comprendre l'enchaînement des différents dysfonctionnements ayant conduit à l'événement (86). Seule une analyse systématique et systémique des conditions préalables à l'événement, allant au-delà des circonstances immédiates de l'accident, permet de mettre en place des mesures efficaces pour éviter la récurrence ou pour diminuer la gravité de l'événement.

Cette méthode s'inscrit dans un cadre conceptuel, le « Modèle de Reason » qui aide ainsi à comprendre pourquoi les accidents surviennent et à mettre en relief la complexité des relations de cause à effet. Ce modèle est également appelé « *swiss cheese model* ». Les défenses, les

barrières et les sécurités peuvent être comparées à des « tranches » de gruyère avec des « trous » qui symbolisent les failles dans chaque niveau de défense.

Pour qu'un accident ait lieu, il faut que des faiblesses (« trous ») dans les défenses et les barrières de sécurité soient en perspective à chaque niveau de sécurité. C'est ce qui explique que le plus souvent, plusieurs incidents en chaîne sont nécessaires pour provoquer un accident lié aux soins. Pour éviter un accident, il suffit qu'une seule des « faiblesses » située sur l'un de ces niveaux de sécurité soit supprimée (figure 41).

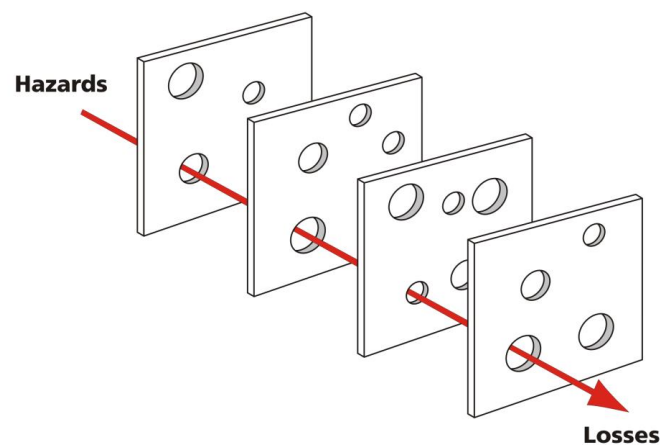


Figure 41 : Modèle de Reason avec trajectoire d'un accident ; Source : <https://www.kevinmd.com/>

On distingue 2 types d'erreurs pouvant conduire à des accidents (figure 42) :

- Les erreurs patentes : tout opérateur fait des erreurs, et il est même impossible d'imaginer un opérateur qui n'en fasse pas. Elles sont manifestes et immédiates.
- Les erreurs latentes : l'organisation du travail, sa conception et sa gouvernance par la hiérarchie, pèsent sur la fréquence et le type d'erreur des opérateurs. Mais ces dysfonctionnements à ce niveau sont longtemps invisibles

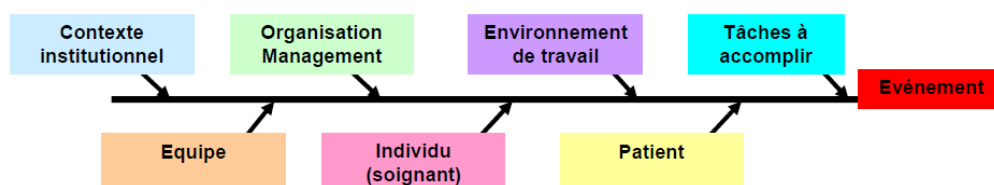


Figure 42 : Liste des facteurs contributifs à la survenue d'un accident dans le domaine de la Santé (79)

Pour compléter cette modélisation, les défenses en profondeur ou barrières de sécurité du système sont représentées sous la forme de plaques et sont pensées pour bloquer et récupérer les erreurs patentés.

Il y a plusieurs types de barrières (figure 43) :

- Les barrières de prévention : elles empêchent la survenue de l'erreur et de l'accident (par exemple les check-lists...)
- Les barrières de récupération : l'erreur est commise mais récupérée avant d'avoir des conséquences
- Les barrières d'atténuation des effets : l'accident est avéré, mais les conséquences sont limitées

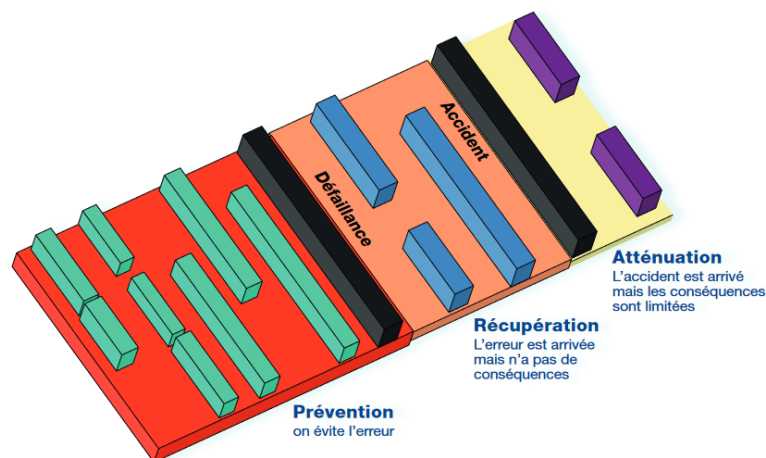


Figure 43 : Les différents types de barrières du modèle de Reason (79)

Outre leurs différentes fonctions (prévention, récupération, atténuation), les barrières peuvent être de différentes natures :

- Barrières immatérielles : lois et réglementation, consignes, bonnes pratiques de sécurité, recommandations, procédures et protocoles, formation, organisation du travail...
- Barrières matérielles : détrompeur physique (par exemple, les systèmes d'alarme au niveau du local de conservation en azote)

Aucune barrière n'est capable à elle seule de contenir tout le risque. Il faut associer plusieurs barrières pour obtenir la sécurité voulue. Chaque barrière peut connaître des défaillances (symbolisées par des trous) et l'origine de l'erreur fait donc intervenir la plupart du temps différents acteurs et surviennent donc la plupart du temps d'après un contexte complexe.

En affirmant que les défauts du système peuvent être à l'origine d'accidents, la méthode ALARM a pour objectifs de :

- Mieux comprendre les causes des accidents en mettant l'accent sur les facteurs organisationnels préexistants et non pas sur les individus qui font des erreurs
- Détecter les défauts du système
- Elaborer des recommandations
- Mettre en œuvre des mesures correctives

Cette démarche est divisée en plusieurs étapes :

- Une reconstitution chronologique et factuelle :
 - o Elle doit être réalisée rapidement après la survenue des faits même si l'analyse est différée
 - o Dans un premier temps, il faut définir le problème à analyser en étudiant la succession des éléments qui ont mené à l'accident et non ses conséquences
 - o Dans un second temps, il faut en établir la chronologie
- Recherche des causes immédiates :
 - o Identifier les causes patentées
- Recherche des facteurs contributifs :
 - o Utiliser une méthode systémique en collaboration avec différents acteurs
- Proposer et hiérarchiser des actions d'amélioration
- Communication des résultats de l'analyse
- Mise en œuvre et suivi des actions d'amélioration

2.2.2.2 Arbre des causes

L'analyse d'accident par la méthode de l'arbre des causes s'appuie sur les principes suivants :

- Le développement d'une compréhension objective du processus de l'accident et non la recherche de responsabilités ; la mise en évidence des faits et non pas des interprétations et des jugements de valeur ;
- La prise en compte de faits le plus en amont possible dans la genèse de l'accident ;
- Le respect de la succession des étapes, notamment celle de « recueil des données et construction de l'arbre des causes » et celle de « propositions d'actions » ;
- L'utilisation d'un cadre d'observation évoquant de façon simplifiée la situation de travail :
 - o L'opérateur

- La tâche / activité : les actions, les opérations qui ont concouru à la production de l'accident
- Le (les) matériel(s) utilisés (moyens technologiques, outils, matières, matériaux, produits)
- Le milieu, l'environnement physique et aussi psychosocial

Cette méthode comprend deux étapes. La première vise à recueillir les faits et à construire progressivement l'arbre des causes, de façon itérative. La seconde consiste à proposer, à choisir et à mettre en œuvre les mesures de prévention préconisées en relation avec les faits retenus dans l'arbre des causes (figure 44).

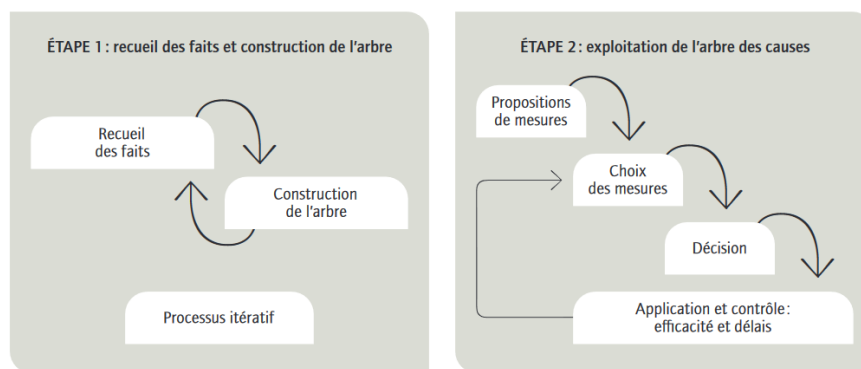


Figure 44 : Les étapes de l'application de la méthode de l'arbre des causes (68)

Par ailleurs, l'arbre des causes définit trois types de liaisons entre les événements et leurs causes (tableau xx), Yn étant l'évènement et Xn la cause (tableau 16) :

- L'enchaînement
- La disjonction
- La conjonction

	ENCHÂÎNEMENT	DISJONCTION	CONJONCTION
Définition	Un évènement a une seule cause.	Deux (ou plusieurs) évènements ont une seule et même cause.	Un évènement a plusieurs causes immédiates.
Arbre de défaillances			
Caractéristiques	X est nécessaire et suffisant pour que Y se produise.	X est nécessaire et suffisant pour que Y1 et Y2 se produisent.	Les deux évènements X1 et X2 sont nécessaires pour que Y se produise, X1 ou X2 seul n'est pas suffisant pour que Y se produise.

Tableau 16 : Les 3 types de liaison possibles dans un arbre des causes

2.2.2.3 Retours d'expérience et outils de support

Le Retour d'Expérience (REX) est une démarche visant à détecter et analyser les anomalies, les écarts et tout événement, qu'il soit positif ou négatif, en recherchant les causes et les enchaînements et en retirant des enseignements. Elle est réalisée dans le but de favoriser la reproduction d'une performance, d'être dans une démarche de prévention des risques et d'amélioration continue (87).

Dans le domaine de la Santé, ces REX font l'objet d'une réunion officielle qui réunit une équipe pluridisciplinaire. Il s'agit des comités de retour d'expérience (CREX).

Le CREX a pour but de gérer les événements indésirables liés aux soins signalés par les professionnels. La méthode permet de lister les signalements, choisir un événement prioritaire et désigner un « pilote » chargé d'investiguer l'événement.

Plusieurs variantes existent :

- La revue de morbidité et de mortalité (RMM)
- La revue des erreurs liées aux médicaments et dispositifs médicaux associés (REMED)

L'investigation de l'événement est réalisée à l'aide d'une méthode d'analyse systémique et donne lieu à un rapport qui est présenté à la réunion suivante du comité. Le comité décide des actions d'amélioration suggérées par l'analyse et suit leur mise en œuvre.

Outils d'analyse couramment utilisés pour ces démarches :

a) Le diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa, que l'on appelle également « diagramme de causes et effets » ou encore « diagramme en arêtes de poisson » en raison de sa forme, est un outil visuel très largement utilisé pour répertorier toutes les causes possibles d'un problème (88).

Pour construire un diagramme d'Ishikawa, il faut commencer par identifier la défaillance que l'on souhaite corriger, puis lister toutes les causes possibles. Celles-ci seront classées en 5 catégories, commençant toutes par la lettre M. C'est pourquoi ce diagramme est également connu sous le nom de « diagramme des 5 M » (figure 45) :

- Matières : les matières premières, matériaux, conditionnements...
- Matériel / Machines : les équipements, outils, machines, logiciels nécessaires ainsi que leur maintenance et leur entretien

- Méthodes : le mode opératoire utilisé, les procédures existantes, les étapes du processus
- Main d'œuvre : les interventions humaines, les formations et compétences du personnel
- Milieu : l'environnement, les locaux et leurs caractéristiques

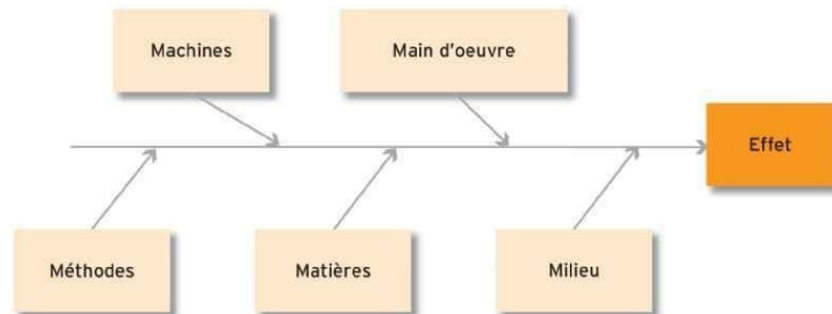


Figure 45 : Diagramme d'Ishikawa

Chacune de ces catégories constituera une branche partant de l'arête centrale du diagramme. Il peut y avoir autant de causes que possible sur chacune des cinq branches.

Chaque cause peut avoir une sous-cause, et ainsi de suite, jusqu'à obtenir la cause racine de l'évènement rencontré. Les causes les plus directes ou probables sont à placer au plus près de l'arête centrale du diagramme.

b) QQOQCP

La méthode QQOQCP est un outil de collecte et d'analyse d'informations visant à comprendre une situation et identifier un problème. QQOQCP ou la méthode des « 5 pourquoi » (figure 46) ou 5W en anglais (« *Who, What, Where, When, Why* ») (89) :

- **Qui** : identifie l'ensemble des personnes concernées dans le processus
- **Quoi** : définit la situation de l'interlocuteur. Elle met en évidence le besoin du prospect et l'élément déclencheur de cette situation
- **Où** : identifie le lieu concerné par la problématique
- **Quand** : permet de situer une situation dans le temps et de se renseigner sur les notions de durée ou de fréquence
- **Comment** : dresse un tableau des causes ou des raisons de la situation actuelle. Elle met en avant la façon dont le besoin est apparu
- **Pourquoi** : décrit les causes profondes de survenue de l'évènement

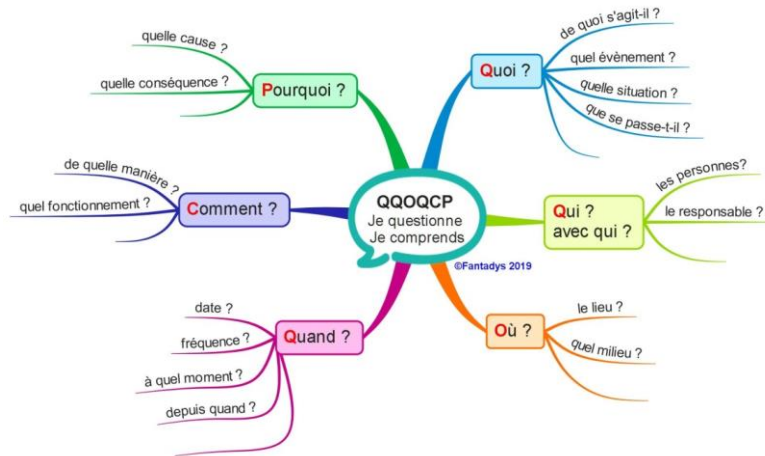


Figure 46 : Méthode QQOQCP ; Source : <https://fantadys.com/>

c) Le diagramme de Pareto

Le diagramme de Pareto est un outil visuel utilisé pour classer les causes d'un problème ou d'une défaillance selon leur fréquence d'apparition (figure 47). Cet outil repose sur la loi empirique des 80/20 : 80% des effets constatés sont la conséquence de 20% des causes et par analogie, agir sur 20% des causes permet de traiter 80% des effets. La règle des 80/20 n'est évidemment pas immuable et peut varier en 75/25, 70/30... (90)

Pour construire un diagramme de Pareto, il faut :

- Recueillir les données
- Classer les causes par ordre décroissant d'apparition
- Calculer la fréquence de chaque cause (en pourcentage)
- Calculer les fréquences cumulées
- Construire le graphique, avec, sur l'axe des abscisses les différentes causes de la plus fréquente à la moins fréquente, et sur l'axe des ordonnées les fréquences individuelles et cumulées. Les fréquences individuelles seront représentées sous forme d'histogramme, et la fréquence cumulée sous la forme d'une courbe

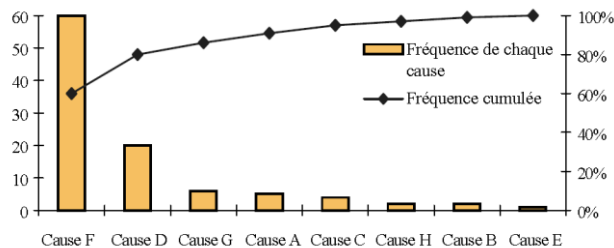


Figure 47 : Diagramme de Pareto ; Source : <https://www.espacesoignant.com/>

Le diagramme de Pareto permet de se concentrer sur les causes principales et de gagner du temps dans la résolution des problèmes.

2.3. En résumé

La gestion des risques est donc devenue une priorité à part entière pour les établissements de Santé (tableau 17). Bien que ces méthodes d'analyse aient été développées initialement dans d'autres secteurs, chacune de par ses caractéristiques, peut permettre de traiter un risque qu'il soit potentiel (approche *a priori*) ou avéré (approche *a posteriori*).

Nature de la démarche	Modalités d'entrée dans la démarche	Une combinaison de méthodes et outils spécifiques et non spécifiques	
		spécifiques	non spécifiques (cf. fiche technique n°19)
Préventive (a priori)	Approche par comparaison à un référentiel	→ Audit qualité → Audit clinique → Visite de risques	→ Organisation de la démarche (fiche projet) → Analyse documentaire (réglementation, recommandations, bibliographie) → Description et analyse critique de la pratique existante sur la base de critères de sécurité → Définition d'une pratique nouvelle (et suivi des risques résiduels) → Définition des modalités de suivi → Mise en œuvre de la pratique nouvelle → Mesure et suivi des résultats
	Approche par les processus	→ Analyse de processus → AMDE	
	Approche par les indicateurs	→ Indicateurs	
Corrective (a posteriori)	Approche par les problèmes (via la gravité tel que EPR, EIG, ESR)	→ Méthode ALARM → Arbre des causes	
	Approche par les problèmes (via la fréquence)	→ QQQQCP → Diagramme causes-effet	

Tableau 17 : Résumé des méthodes d'analyse utilisées (79)

PARTIE III : DEMARCHE QUALITE ET

GESTION DES RISQUES APPLIQUEE AUX MTI

– MISE EN PRATIQUE AU CHU DE TOULOUSE

Chapitre 1 : Analyses de risques

Comme vu précédemment, les MTI correspondent à des thérapies complexes qui présentent des particularités et ce à tous les niveaux, c'est-à-dire de leur développement, en passant par les processus de fabrication pour les industriels, jusqu'à leur mise à disposition dans les Pharmacies et leur administration au patient.

La mise en place d'une Unité de MTI sous-entend donc l'émergence de nouvelles contraintes et la survenue de challenges pour les équipes pharmaceutiques.

L'Unité de Préparation des MTI qui vient d'ouvrir sur le site de l'Hôpital Rangueil du CHU de Toulouse, aura en charge :

- L'approvisionnement et le stockage des MTI et des consommables associés
- La validation pharmaceutique des préparations de MTI
- La préparation des MTI : toutes les classes de MTI (abordées précédemment) avec des MTI en AMM, en accès dérogatoires ou en EC
- Les contrôles libératoires de préparations des MTI

Ces activités doivent être menées conformément aux réglementations européennes et nationales en vigueur. Cela sous-entend notamment la formation du personnel et la disponibilité matérielle notamment en termes de locaux (annexe 2) et d'équipements appropriés.

Le déploiement de l'activité nécessite la mise en œuvre d'une démarche qualité associée à une analyse des risques afin de garantir la qualité des préparations qui seront réalisées et la protection du personnel.

Les pouvoirs publics sont particulièrement exigeants en ce qui concerne la maîtrise de la qualité des produits de santé. La réglementation française autour du médicament est donc relativement contraignante.

En matière de gestion des risques, il existe plusieurs référentiels, pouvant être classés en deux catégories :

- Les référentiels opposables comme les BPP, dont l'application est obligatoire et vérifiée par les autorités de santé lors de leurs inspections
- Les référentiels non opposables dont l'utilisation est recommandée, mais non obligatoire

1 Référentiels liés à l'activité des MTI

1.1. Les Bonnes Pratiques de Préparation

Les BPP et tout particulièrement la dernière version de 2023 intègrent la gestion de la qualité comme un élément clé. La gestion de la qualité est un concept large qui couvre tout ce qui peut avoir une influence sur la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les préparations sont conformes aux spécifications attendues et de qualité requise pour l'usage auquel elles sont destinées. Cette notion est reprise dans les BPP sous différents termes :

- *« Un système documentaire est mis en place et maîtrisé*
- *Les préparations sont formulées et réalisées selon l'état des connaissances scientifiques, médicales et pharmaceutiques*
- *Les procédés de préparation et de contrôle sont clairement décrits*
- *Les préparations n'entrent dans le circuit de dispensation qu'une fois contrôlées et libérées conformément aux procédures établies*
- *Des dispositions sont prises pour garantir la qualité des préparations jusqu'à leur date de péremption et leur délai limite d'utilisation après ouverture »*

Les BPP reprennent ainsi l'importance de mettre en place une démarche qualité (chapitre 1 : le management du système qualité pharmaceutique) et explicitent les différentes étapes à suivre pour permettre sa mise en œuvre (schéma détaillé dans la partie 2, 1.3). Les BPP spécifient aussi les contraintes à respecter en termes de locaux, équipements et formations pour le personnel. Elles ont pour but d'encadrer au mieux les exigences auxquelles doivent s'adonner

les établissements pour chaque type d'activité de Pharmacotechnie envisagée (préparations stériles, non stériles, radiopharmaceutiques...).

1.2. Bases de données utilisées pour répondre aux spécifications des risques

Pour définir le risque, le pharmacien responsable est tenu de déterminer les risques intrinsèques aux substances manipulées en s'appuyant sur une revue des bases de données bibliographiques comme :

- L'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS)
- Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)
- Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)

Pour les reconstitutions de MTI, des données sont disponibles auprès de l'ANSES, dans la réglementation, dans l'AMM du MTI ou dans le manuel pharmacie pour les MTI en EC. Les référentiels non opposables

1.3. Documentation interne

Les différents services du CHU peuvent se référer à des documents qualité élaborés par les membres du personnel de santé (médecins, pharmaciens...) et hors santé (ingénieurs...).

Lors des inspections, ces documents considérés comme une base de données accessible dans un délai rapide par le personnel voulant quérir une information précise tenant compte des caractéristiques à la fois intrinsèques et extrinsèques de l'établissement, sont fréquemment consultés et leur disponibilité est très souvent notifiée par les autorités compétentes.

1.4. Outils d'autodiagnostic

Les nombreuses spécificités des MTI (médicaments stériles, OGM, stockage cryogénique...) nécessitent une rigueur pharmaceutique et une logistique robuste pour permettre une prise en charge sécurisée des patients par ces médicaments. Cet autodiagnostic mis en place par l'Agence Nationale d'aide à la Performance (ANAP) (91), s'adresse à tous les acteurs du champ sanitaire impliqués dans le circuit hospitalier des MTI : directions, équipes pharmaceutiques, médecins, infirmiers coordinateurs.

Les objectifs sont multiples. Il s'agit de promouvoir une culture de sécurité, objectiver le niveau de performance et de sécurisation de ce processus et d'établir des priorités dans les actions d'amélioration à mettre en œuvre.

1.5. Recommandations des sociétés savantes

En 2023, la Société française de Pharmacie Oncologique (SFPO) a publié une nouvelle version de recommandations qui met à jour la version de 2015. Celles-ci intègrent les évolutions réglementaires et pratiques dans le domaine des MTI (92) en regard de la nouvelle version des BPP.

Ces recommandations s'appliquent aux étapes suivantes du circuit des MTI :

- Approvisionnement, réception et stockage
- Reconstitution de médicaments de thérapie innovante dans le respect des BPP et, le cas échéant, des textes réglementaires s'appliquant spécifiquement aux OGM en milieu hospitalier
- Libération pharmaceutique
- Dispensation (validation de la prescription et délivrance)
- Transport
- Gestion des déchets de préparation
- Pharmacie clinique

Cette nouvelle version des recommandations insiste sur l'importance de mener une analyse de risque et ce à toutes les étapes du circuit. En effet, elle souligne qu'une réflexion sur l'organisation complète des MTI doit être réalisée et faire l'objet d'une analyse de risque pluridisciplinaire et transversale *a priori* complétée à terme par une analyse *a posteriori*.

En complément, la SFPO accompagne ces recommandations d'outils mis à disposition des pharmaciens et services utilisant des MTI (check-list) (92).

2 Cartographie des processus de l'unité des MTI

2.1. Généralités

La cartographie désigne un modèle graphique utilisé pour mettre en avant les processus internes et identifier les liens logiques qui les unissent. Le fait de cartographier les processus confère

une vision globale du fonctionnement d'une activité dans une optique d'amélioration continue, et notamment dans le cadre de l'application des exigences de la norme ISO 9001 (mise en place d'un système de management de la qualité) (93). Cette représentation peut s'avérer un peu réductrice mais elle permet de montrer, sur une même représentation, comment l'unité s'organise depuis l'identification de la demande à la mise à disposition de la prestation.

Un processus représente un ensemble d'étapes et d'intervenants, ces deux composantes étant intimement liées. En mettant en évidence les différentes étapes, mais aussi les personnes qui les prennent en charge, la cartographie des processus montre à chacun comment se déploie cette chaîne d'évènements et quel est son rôle spécifique au sein de cette succession. Cette prise de conscience a pour conséquence une plus grande implication et un gain notable d'efficacité.

2.2. Cartographie de l'unité

La cartographie de l'unité est scindée selon les 3 processus majeurs (figure 48) :

a) Le processus management :

Le processus management est un processus de pilotage qui pour rappel a pour fonction de faire appliquer les différents règlements et politiques :

- **Le pilotage « stratégique » P1** : regroupe toutes les obligations légales qui pèsent sur l'Etablissement et plus spécifiquement les services / unités. Ce pilote a pour rôle de compiler tous les agréments et autorisations délivrées par les autorités compétentes. Il comprend également tous les moyens mis en place pour l'application des textes réglementaires qui encadrent notamment les activités réalisées, l'organisation, la sécurité du personnel... et spécifie les éventuels contrats et obligations que l'unité est tenue de respecter (tutelles, contrats de sous-traitance...)
- **Le pilotage « amélioration continue »** : englobe toutes les notions liées au système de management de la qualité, c'est-à-dire les documents (modes opératoires, procédures...), les différentes traçabilités (non conformités) et la planification d'actions correctrices. La plupart du temps, ce pilotage est dirigé par des professionnels de santé référents Qualité ou des qualitatifs

b) Le processus support :

Le processus support, lui, met en exergue les moyens matériels et immatériels dont dispose l'Unité. Chacun doit remplir des fonctions complémentaires :

- P4 : l'organisation des moyens humains (préparateurs en pharmacie, pharmaciens...) qui permettent la fluidité et l'efficacité du processus opérationnel
- P5 : la gestion des moyens matériels (approvisionnement et gestion des équipements...) pour réaliser la prestation
- P6 : la mise à disposition de conditions environnementales optimales pour garantir la qualité de la prestation (entretien des locaux, conformité aux BPP...)
- P7 : la continuité du système d'information pour répondre aux dernières exigences réglementaires (certification HAS, outil de l'ANAP...)

c) Le processus opérationnel :

Il détaille les différentes étapes qui vont permettre de réaliser « l'input » du déclenchement de processus, à savoir la demande de prestation d'un MTI (terme pouvant désigner la conservation, le stockage ou la préparation d'un MTI). Ces étapes sont reprises dans diverses recommandations et publications. Elles impliquent chacune des moyens qui leurs sont spécifiques et connaissent leurs propres contraintes. La mise en œuvre de ce processus entraîne la réalisation de « l'output » qui n'est autre que la satisfaction de la demande initiale, soit une réponse favorable à « l'input »)

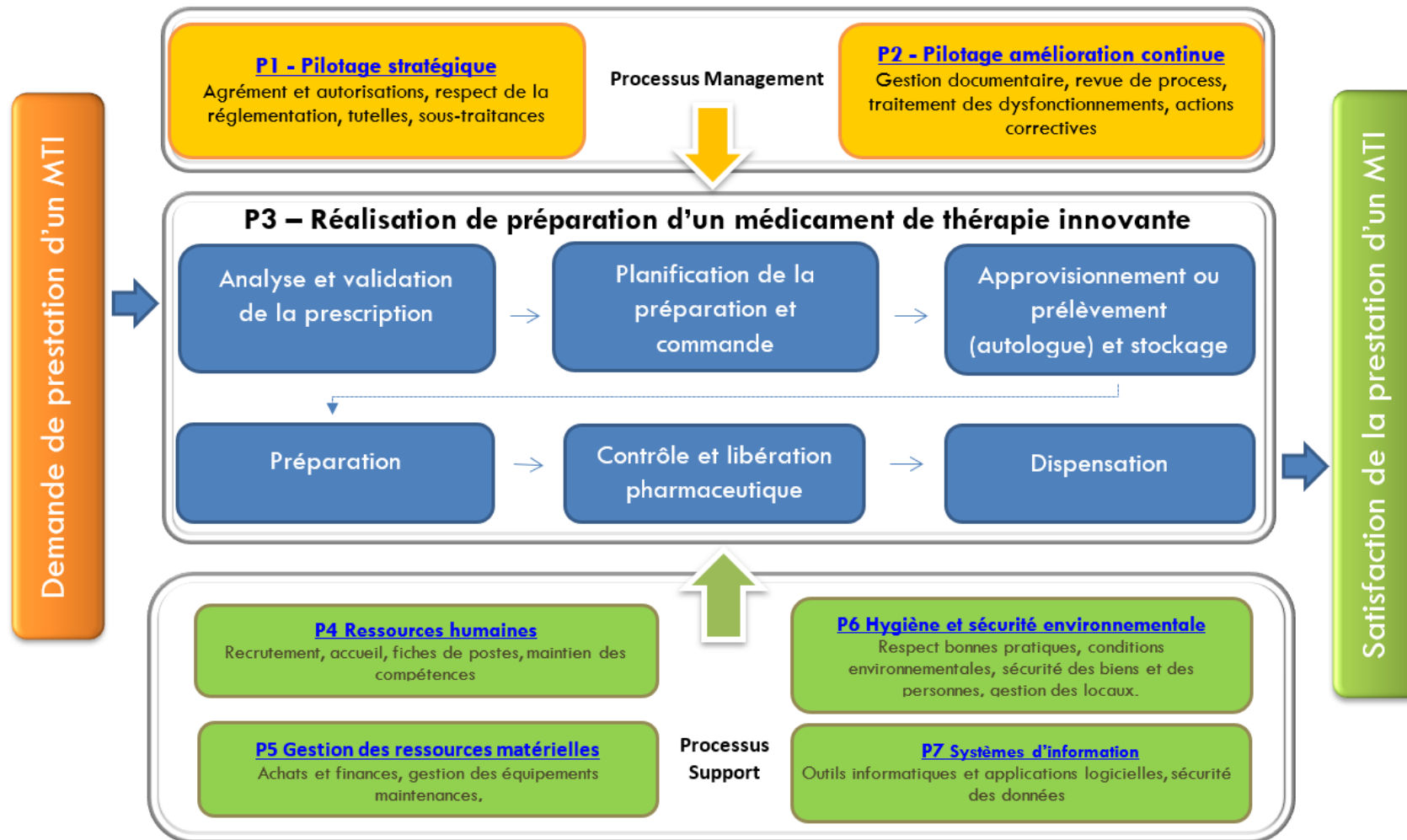


Figure 48 : Cartographie des processus de l'Unité des Thérapies Innovantes

3 Evaluation des risques professionnels de l'unité

3.1. Contexte

L'évaluation des risques professionnels (ERP) constitue une étape cruciale de la démarche de prévention. Elle en est le point de départ. L'identification des risques, leur analyse et le classement des risques permettent de définir les actions de prévention les plus appropriées, couvrant les dimensions techniques, humaines et organisationnelles (94).

L'ERP constitue l'un des principaux leviers de progrès : elle lui est utile puisqu'elle peut contribuer à améliorer son fonctionnement tout au long de son évolution, en consolidant la maîtrise des risques avérés mais également en pointant l'apparition de risques à effets différés ou de nouveaux risques. Elle figure parmi les principes généraux de prévention énoncé dans le Code du travail (articles L-4121-2 et 4121-3). L'ERP relève de la responsabilité de l'employeur, et s'inscrit dans le cadre de son obligation générale d'assurer la sécurité et de protéger la santé des opérateurs. L'ERP est une démarche structurée dont les résultats sont formalisés dans le document unique d'évaluation des risques professionnels (DUERP). Ce document est mis à la disposition des travailleurs, des membres du comité social et économique (CSE), du service de prévention et de santé au travail de l'inspecteur du travail et des agents des services de prévention des organismes de sécurité sociale (95). La circulaire n°6 du 18 avril 2002 est venue apporter des éléments utiles pour élaborer le DUERP qui est devenu obligatoire dans toutes les entreprises dès l'embauche du 1^{er} salarié. L'employeur consigne dans ce document le résultat de l'évaluation des risques pour la santé et la sécurité auxquels peuvent être exposés les salariés. L'employeur doit annexer au DUERP les données collectives utiles à la traçabilité des expositions des salariés aux facteurs de risques professionnels. Cette exposition peut être en relation avec une contrainte physique importante, un environnement physique agressif ou un rythme de travail particulier. L'ERP est une démarche structurée selon les étapes suivantes mettant en œuvre différents outils :

- Préparer l'évaluation des risques : consiste à définir le cadre de l'évaluation et les moyens qui lui sont alloués, préalablement à son déroulement
- Identifier les risques : repérer les dangers et d'analyser les risques
- Classer les risques : permet de passer d'un inventaire des risques à la définition d'un plan d'actions cohérent
- Proposer des actions de prévention

Les 9 principes généraux qui régissent l'organisation de la prévention sont les suivants :

- Éviter les risques, c'est-à-dire supprimer le danger ou l'exposition au danger
- Évaluer les risques, c'est-à-dire apprécier l'exposition au danger et l'importance du risque pour prioriser les actions de prévention à mener
- Combattre les risques à la source, c'est-à-dire intégrer la prévention le plus en amont possible, notamment dès la conception des lieux de travail, des équipements ou des modes opératoires
- Adapter le travail à l'homme, en tenant compte des différences individuelles, dans le but de réduire les effets du travail sur la santé
- Tenir compte de l'évolution de la technique, c'est-à-dire adapter la prévention aux évolutions techniques et organisationnelles
- Remplacer un produit ou un procédé dangereux par ce qui l'est moins, lorsqu'un même résultat peut être obtenu avec une solution présentant des dangers moindres
- Planifier la prévention en intégrant technique, organisation et conditions de travail, relations sociales et environnement
- Donner la priorité aux mesures de protection collective et utiliser les équipements de protection individuelle en complément des protections collectives si elles se révèlent insuffisantes
- Donner les instructions appropriées aux opérateurs, c'est-à-dire les former et les informer pour qu'ils connaissent les risques et les mesures de prévention (notion d'autant plus importante que le nombre de risques est particulièrement élevé concernant les MTI)

3.2. Méthode

Pour réaliser l'ERP (annexe 3), la méthode proposée par l'INRS a été choisie. La succession d'étapes décrite précédemment a été respectée, à savoir :

a) Préparation de l'ERP

Une équipe de travail réunissant deux pharmaciens, deux internes en Pharmacie, un préparateur en Pharmacie (PPH), deux qualitatifs et un médecin du travail a été mise à contribution. Le processus opérationnel a été défini comme champ d'étude de cette analyse. En effet, la préparation des MTI au sein de l'unité constitue un point critique car jamais abordé auparavant.

L'ERP a été pensée en s'appuyant sur les différentes ERP du CHU de Toulouse et déjà appliquée dans le pôle Pharmacie.

b) Identification des risques

Les risques sont classés selon leur nature et leurs potentielles conséquences sur les travailleurs en 19 risques. Cette classification est utilisée dans l'établissement pour toutes les analyses de risques.

c) Cotation et hiérarchisation des risques

Pour apporter une démarche quantitative à cette analyse, la méthode AMDEC a été appliquée permettant ainsi de hiérarchiser les risques et les actions à mener. Une échelle des cotations déjà définie pour l'Etablissement, a été utilisée. Parmi ces paramètres, il y a notamment :

- **La fréquence ou occurrence** (tableau 18) :

	OCCURRENCE	Cotation 4 niveaux
Rare - exceptionnel	1 à 2 fois par an	1
Occasionnel	1 fois/trimestre à 1fois/mois	2
Fréquent	Plusieurs fois/mois	3
Très fréquent	Plusieurs fois/semaines - tous les jours	4

Tableau 18 : Cotation de l'occurrence pour l'ERP

- **La gravité** intégrant à la fois les dommages physiques et psychiques avec une cotation de 1 à 4 en fonction du dommage (exemple : 1 pour les traumatismes légers à 4 pour les cancers, troubles de la reproduction) :

- **La détectabilité** (tableau 19) :

DETECTABILITE	Cotation 4 niveaux
Toujours ou presque toujours détectable	1
Facile à détecter	2
Difficile à détecter	3
Très difficile voire impossible à détecter	4

Tableau 19 : Cotation de la détectabilité pour l'ERP

De manière synthétique, ces trois paramètres ont permis de chiffrer la criticité (tableau 20) :

Criticité : FxGxE	Libellé
1 à 8	Risque faible
9 à 16	Risque modéré
17 à 30	Risque important
>=31	Risque prioritaire

Tableau 20 : Cotation de la Criticité pour l'ERP

d) Proposition de plan de suivi :

La criticité va permettre de prioriser les actions à mener pour réduire l'impact de certains des risques énoncés. Un suivi à l'aide d'indicateurs sera mis en place au fur et à mesure de la mise en place des activités. La périodicité sera fonction de l'intensité de l'activité et le suivi sera matérialisé en « criticité résiduelle » et répondra au développement ou à l'efficacité des actions mises en œuvre.

3.3. Analyse des risques professionnels de l'unité

3.3.1 Identification des risques professionnels

Lors de l'identification des sources d'exposition du personnel, des risques ont été recensés dont certains sont très généraux et d'autres plus spécifiques à l'activité. Les risques peuvent être regroupés en domaines :

- L'environnement :
 - o Les ambiances lumineuses, le travail écran
 - o Les ambiances sonores
 - o Les ambiances thermo-climatiques
 - o Les équipements (caractéristiques intrinsèques, organisation)
 - o Explosions et incendies
 - o Qualité de l'air
- Les moyens humains :
 - o L'activité physique
 - o Les chutes d'objets
 - o Le travail de plein pied ou en hauteur
 - o Le travail isolé
 - o La circulation, les déplacements
 - o Les facteurs psycho-sociaux

- Les substances manipulées :
 - o La nature biologique
 - o La nature chimique

D'un point de vue quantitatif, le groupe de travail a ainsi pu illustrer ces risques par des « situations dangereuses » c'est-à-dire des cas concrets pouvant être à l'origine de ces risques. Au total, non loin de 43 situations dangereuses ont été recensées (figure 49).

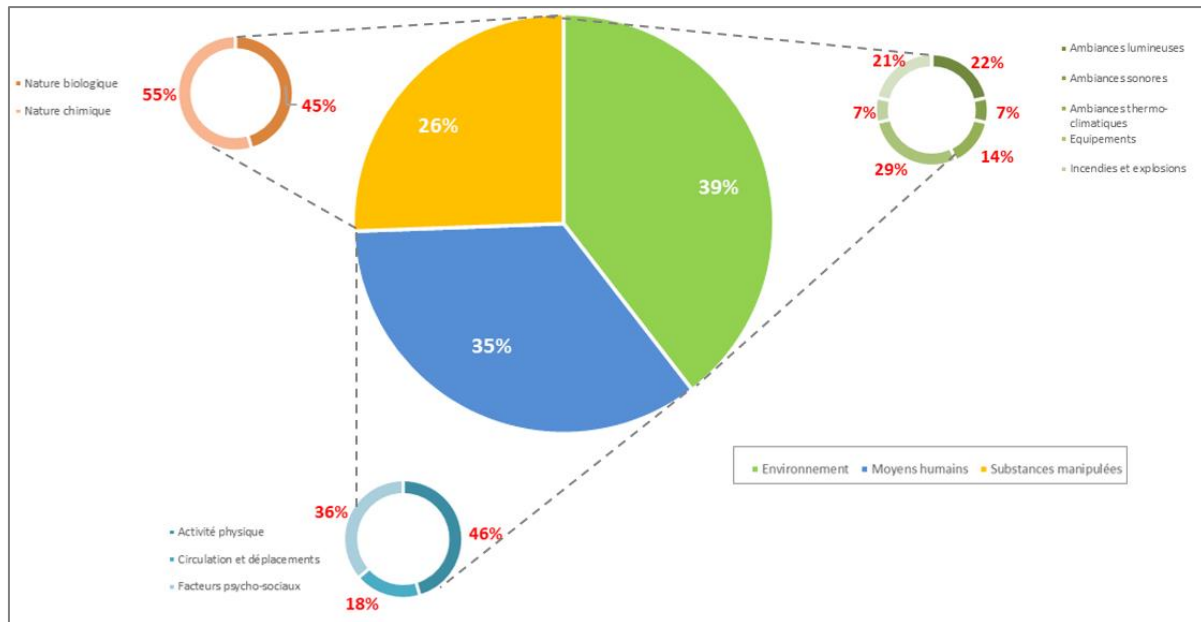


Figure 49 : Répartition des situations dangereuses selon leur origine

3.3.1.1 Risques liés à l'environnement

a) Ambiances lumineuses et temps d'écran

Le niveau d'éclairage doit être adapté à la nature et à la précision des différentes tâches à exécuter. De fait, le Code du travail fixe les règles relatives à l'éclairage des lieux de travail intérieurs et extérieurs tels que les normes NF X35-103 : « Ergonomie – Principes d'ergonomie applicables à l'éclairage des lieux de travail » et NF EN 12464-1/2 : « Éclairage des lieux de travail ». Ces normes fixent le niveau minimum d'éclairage en fonction de l'activité et également au niveau des zones de circulation. Une luminance équilibrée favorise entre autres :

- L'acuité visuelle (finesse de la vision)
- La sensibilité aux contrastes (perception de petites différences relatives de luminance)

- L'efficacité des fonctions oculaires (l'accommodation, la convergence, la contraction pupillaire et le mouvement des yeux)

Parallèlement, il y a également le travail au niveau des écrans. En effet, l'opérateur peut être sollicité pour travailler sur des supports numériques (par exemple lors de la validation de prescriptions) mais également lors de l'utilisation d'équipements tels que les microscopes pour les contrôles libératoires. Travailler sur un écran plusieurs heures au cours de la journée peut entraîner :

- Une fatigue visuelle caractérisée par des maux de tête, des picotements, des rougeurs et une lourdeur des globes oculaires, un assèchement de l'œil dû à une forte sollicitation de la vue. Cette fatigue est intensifiée par le manque de confort ergonomique du poste de travail (reflets d'écran, mauvaise posture, longue durée d'exposition...)
- Des troubles musculo-squelettiques (TMS) provoqués par une posture statique pendant plusieurs heures, souvent mauvaise
- Du stress lié aux contraintes de temps, à la diminution des délais, aux injonctions paradoxales. L'apparition de TMS est alors favorisée

b) Ambiances sonores

Les nuisances sonores ont été identifiées comme un risque du fait d'un environnement bruyant combinant bruits sourds (appareils fonctionnant en continu) et bruits ponctuels (mise en marche d'équipements à des fins de réalisation de certaines tâches). D'un point de vue réglementaire, l'ouïe est considérée en danger à partir d'un niveau de 80 décibels durant une journée de travail de 8 heures. Par ailleurs, si le niveau instantané est extrêmement élevé (supérieur à 135 décibels), toute exposition, même de très courte durée, est dangereuse (92). Dans le cas présent, ce risque est favorisé par le fonctionnement de divers équipements (PSM, centrifugeuse...) et de la ventilation dans les locaux, même si lors de la conception des locaux, des mesures ont été prises pour atténuer le bruit (« piège à son », matériaux de construction...).

Sa criticité reste minimisée (risque classé comme faible) car des moyens de prévention sont accessibles et notoirement connus :

- Une proposition de suivi adapté : mesure des décibels en cours d'activité et en dehors
- Si nécessaire, recourir à des moyens de protection individuels : protections auditives (casque, bouchons d'oreilles...)

c) Ambiances thermo-climatiques

Le corps humain, qu'il soit en ambiance chaude ou froide, possède différents systèmes de thermorégulation qui lui permettent de maintenir une température interne relativement constante. Le comportement ainsi que les facteurs individuels influencent cette thermorégulation mais les processus physiologiques parviennent dans la majorité des cas à maintenir les équilibres entre apports et pertes de chaleur (figure 50). Des conséquences non négligeables peuvent avoir lieu comme une atteinte systémique (épisodes d'hypothermie) ou organiques (aggravation de pathologies chroniques comme l'asthme par exemple) en cas de température extrêmes (93). L'hypothermie, notamment, peut aussi la réalisation des tâches (98).

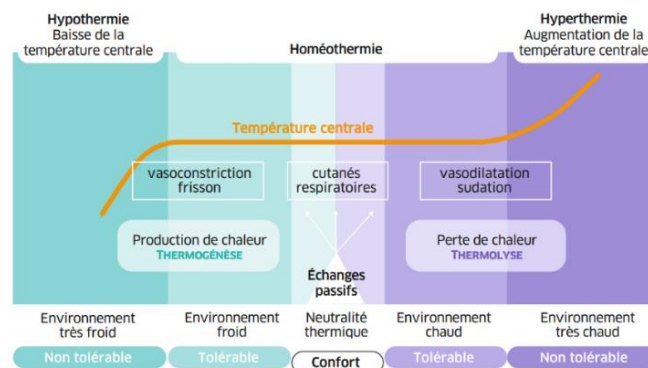


Figure 50 : Thermorégulation et conséquences physiologiques (98)

Le groupe de travail a distingué deux situations qui peuvent avoir un impact sur la température : le travail dans la zone de production (atmosphère contrôlée) et à l'extérieur des zones de production. Toutefois, s'agissant ici de salles à température régulée, ce risque est très faible.

d) Equipements et locaux

Concernant les équipements, plusieurs notions sont à prendre en compte. Selon l'article L. 4121-2 du code du travail, l'employeur doit « adapter le travail à l'Homme, en particulier en ce qui concerne la conception des postes de travail ainsi que le choix des équipements de travail et des méthodes de travail et de production, en vue notamment de limiter le travail monotone et le travail cadencé et de réduire les effets de ceux-ci sur la santé » Or, le personnel est amené à travailler avec des équipements comme les postes de sécurité microbiologiques (PSM) qui peuvent jouer sur la gestuelle et la posture des opérateurs, entraînant différents dommages plus ou moins réversibles. De même, le suivi de vie des équipements passe notamment par des actions de maintenance et nécessite la connaissance des opérateurs auquel cas, le personnel

peut être soumis à un stress et à un mésusage qui peut générer dysfonctionnements mais également dans le pire des cas des accidents liés à leur utilisation. Enfin, des éléments thermiques (autoclave, azote...) peuvent avoir des conséquences sévères tant au niveau matériel qu'humain.

- *Etude de cas : l'utilisation d'un autoclave*

L'unité est dotée d'un autoclave (ou stérilisateur à vapeur d'eau) pour la gestion des déchets. Ces équipements se basent sur les propriétés de la vapeur d'eau saturée qui utilise l'énergie libérée lors de la condensation en contact avec les instruments pour détruire les microorganismes. Leur utilisation est encadrée par des normes opposables (NF EN ISO 14937 et NF EN 554) et les Bonnes Pratiques d'Hygiène sont érigées comme document de référence en France. Ces dernières préconisent la stérilisation par la vapeur d'eau saturée à 134°C et pendant une durée d'au moins 18 minutes. Ces appareils fonctionnent sous pression et peuvent présenter des risques pour les opérateurs, qu'ils soient potentiels (risque d'explosion et donc de dommages matériels et corporels) ou réels (risque de brûlures, d'exposition à des jets de vapeur, de chutes d'objets ou de pincements des doigts/mains lors de la manipulation des charges).

En ce sens, l'arrêté du 15 mars 2000 et l'arrêté du 20 novembre 2017 stipulent notamment :

- Le suivi concernant la sécurité et l'information du personnel
- L'utilisation de récipient sous pression sans présence humaine permanente
- La présence de dispositif interdisant l'ouverture de porte tant que subsiste une surpression
- L'exploitant doit disposer du personnel nécessaire
- Le personnel doit être informé
- Les inspections périodiques (18 mois)
- La requalification périodique (décennale)

La formation est donc considérée comme primordiale. Au CHU de Toulouse, elle est initialement dispensée par un organisme extérieur (logiqal, CBC, Apave...) et est renouvelée par un personnel habilité. Elle tient compte des risques liés à l'utilisation de ce type d'équipement et a notamment, outre sa volonté de garantir une utilisation optimale (hygiène), l'objectif de développer un véritable axe de prévention.

e) Incendies et explosions

Les Etablissements de Santé sont des structures à risque d'incendies et d'explosions notamment lorsqu'ils comportent des services disposant d'équipements ou de substances pouvant en favoriser l'apparition. Au total, 3 situations dangereuses impliquant l'utilisation d'appareils sous pression ou de produits à risque ont été recensées. Ces substances sont par ailleurs connues et décrites dans les textes de Loi et ont pour obligation de comporter un pictogramme en fonction du danger présent (figure 51).



Figure 51 : Pictogrammes de danger relatifs aux risques d'incendie et d'explosion

En ce sens, les exigences en termes d'organisation des locaux, de dispositifs d'alerte ou de contrôle sont aussi décrits dans l'arrêté du 10 décembre 2004 (chapitre IX : Etablissements de type « U »).

f) Qualité de l'air

La qualité de l'air est un élément indispensable au bon déroulement de l'activité et à la santé des opérateurs. L'ERP distingue notamment le risque d'hypoxie dû à l'utilisation de certains équipements.

Le terme hypoxie désigne une situation où la disponibilité en oxygène est réduite. Elle peut être rencontrée dans différentes situations pathologiques comme dans les maladies respiratoires ou cardiaques. L'organisme dans son ensemble ou une partie du corps seulement (hypoxie tissulaire) peuvent être privés de l'approvisionnement nécessaire en oxygène. L'hypoxie survient lorsque l'apport en oxygène est trop faible par rapport à la demande au niveau cellulaire. Ce phénomène peut avoir diverses conséquences au niveau clinique (figure 52). L'anoxie qui en découle est une diminution de la distribution en oxygène au niveau des tissus.



Figure 52 : Signes cliniques observés lors d'une hypoxie ; Source : <https://www.vidal.fr/>

- Etude de cas : Le risque Azote

L'azote ou plus exactement le diazote (N_2) est un gaz très répandu sur terre. Il est en effet naturellement présent dans l'air atmosphérique et n'est pas toxique. L'azote liquide est fabriqué à partir d'air comprimé et épuré. Puis, les gaz extraits sont liquéfiés (oxygène et azote pour l'essentiel). L'azote liquide ou gazeux est sans couleur, inodore et sans saveur. À la pression atmosphérique normale, l'azote liquide se vaporise à -196°C . Les utilisations de l'azote liquide sont de plus en plus nombreuses et diverses. Il est notamment utilisé dans le domaine médical afin de conserver des cellules et tissus humains. Le cryocontainer de l'unité est en acier inoxydable et permet le stockage de produits en phase gazeuse. Il est rempli avec de l'azote liquide (figure 53).

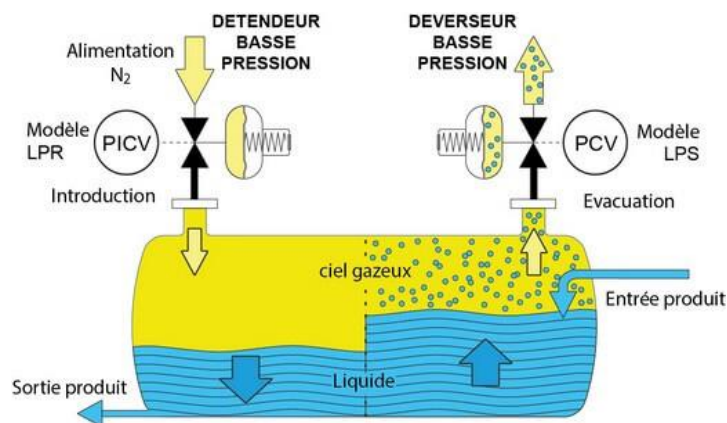


Figure 53 : Circulation d'azote au sein d'une cuve ; Source : <https://www.mesa.fr>

La manipulation d'azote dans un contexte médical expose tout de même les opérateurs à certains risques comme l'anoxie en cas d'inhalation ou les gelures en cas de contact, ce qui sous-entend de répondre à certaines recommandations de prévention.

3.3.1.2 Risques liés aux moyens humains

a) L'activité physique

L'ERP de l'unité met par ailleurs en évidence trois situations considérées comme à risque pour le personnel au vu des situations décrites par l'Assurance Maladie, à savoir :

- L'effort de poussée qui concentre à l'heure actuelle la principale source d'accidents du travail
- Les gestes répétitifs : définis comme des mouvements identiques ou comparables du membre supérieur effectués toutes les 10 à 15 secondes (check-list de l'OSHA, 1997), un temps de cycle est inférieur à 30 s (norme EN 1005-5, 2007), la réalisation de la même activité pendant au moins 50 % du temps de travail (norme EN 1005-5, 2007) ou encore la fréquence d'actions techniques par membre supérieure à 40 par minute (norme EN 1005-5, 2007)
- La manutention de charge qui concerne toute opération de transport ou de soutien d'une charge, dont le levage, la pose, la poussée, la traction, le port ou le déplacement, qui exige l'effort physique (article R-4541-2)

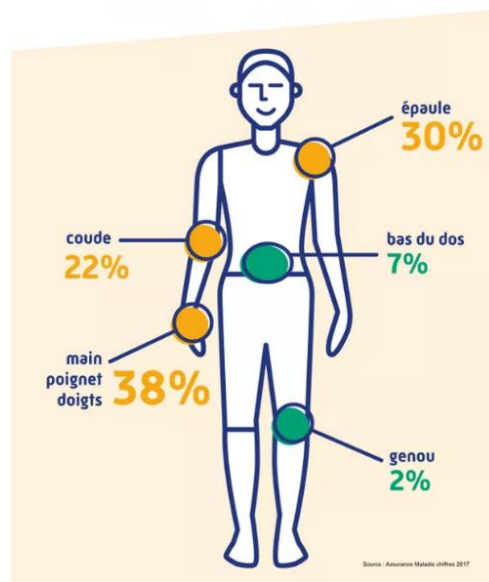


Figure 54 : Parties du corps les plus touchées par les TMS (99)

L'ERP montre que toutes ces situations peuvent engendrer des troubles musculo-squelettiques (TMS). Ceux-ci désignent toute affection touchant les articulations des membres supérieurs ainsi que les lombaires (figure 54). L'activité professionnelle est connue comme pouvant jouer

un rôle dans leur apparition, leur durée ou leur aggravation, notamment lorsque l'organisation du travail (répartition de la charge, définition des tâches, gestion des remplacements, etc...) fait émerger deux types de facteurs de risque (99) :

- Physiques : travail statique, efforts excessifs, positions articulaires extrêmes, port de charges lourdes...
- Psychosociaux : pression temporelle, manque d'autonomie...

Tenant compte des criticités, deux des trois situations générées par l'ERP sont à risque important ce qui rend nécessaire la mise en place de moyens de prévention qui reposent notamment sur :

- La réduction des sollicitations professionnelles :
 - o Biomécaniques : mise en place d'équipements tels que des chariots...
 - o Psychosociales : lien continu avec le personnel pour adapter les postes si besoin...
 - o Organisationnelles : intervention de prestataires externes...
- La formation au risque TMS (proposée par le CHU)
- Le maintien des capacités fonctionnelles

b) La circulation / les déplacements

Outre les flux du personnel au sein de l'unité, une certaine dynamique existe aussi en dehors. L'ERP recense deux situations utilisant des moyens de déplacements divers (pédestre, routier) notamment lors des trajets entre les différents sites du CHU. Ces déplacements peuvent être à l'origine de traumatismes plus ou moins graves.

c) Les risques psycho-sociaux

Les risques psychosociaux (RPS) sont définis comme un risque pour la santé physique et mentale des travailleurs. Selon l'intensité et la durée d'exposition aux facteurs de risque ou l'histoire personnelle et professionnelle de chacun, les RPS peuvent notamment se traduire par l'expression d'un mal-être ou d'une souffrance au travail. Une dégradation de la santé physique et mentale peut être associée aux RPS. Il s'agit en particulier de :

- TMS
- Pathologies somatiques : maladies cardiovasculaires, maladies chroniques...
- Troubles de santé mentale

L'ERP de l'unité met en évidence l'émergence potentielle de :

- Stress : soit le déséquilibre entre la perception qu'une personne a des contraintes de son environnement de travail et la perception qu'elle a de ses propres ressources pour y faire face ; en l'occurrence, cela peut se matérialiser par le poids de la responsabilité ressenti lors de la réalisation d'activités dites à risque (manipulation d'OGM, de substances dangereuses...)
- Réseau de communication incomplètement distribué : sensation d'insécurité possible
- Situation géographique isolée : l'unité est séparée du reste de la Pharmacie du site et le personnel est plus restreint que dans certaines équipes. Les activités menées y sont complexes et nécessitent certaines précautions, pouvant favoriser l'apparition de RPS (100).

3.3.1.3 Risques liés aux substances manipulées

a) La nature biologique

Les dispositions réglementaires relatives à la prévention des risques biologiques relèvent des articles R. 4421-1 à R. 4427-5 du Code du travail. Elles s'appliquent aux établissements dans lesquels la nature de l'activité peut conduire le personnel à être exposé à des agents biologiques. L'article R. 4421-2 du Code du travail définit les agents biologiques comme étant des micro-organismes, y compris les micro-organismes génétiquement modifiés, des cultures cellulaires et des endoparasites humains susceptibles de provoquer une infection, une allergie ou une intoxication. Pour rappel, ces agents sont classés en 4 groupes.

Dans l'unité du CHU, les opérateurs peuvent être amenés à être en contact avec des agents de niveau 2 (donc potentiellement pathogènes).

Au-delà de ces principes généraux de prévention des risques biologiques, certaines dispositions sont plus spécifiques à certaines activités (R. 4424-7 à R. 4424-11) notamment à celles impliquant des MTI : des mesures de confinement appropriées au résultat de l'évaluation des risques s'appliquent dans les salles dédiées aux activités techniques des laboratoires et autres locaux (art. R. 4424-9 et R. 4424-10). L'arrêté du 16 juillet 2007 modifié précise les mesures techniques de prévention (notamment de confinement) à mettre en œuvre dans les espaces où les opérateurs sont exposés à des agents biologiques pathogènes.

Concernant la manipulation d'objets tranchants (qui représente une situation de danger à part entière), le personnel peut s'exposer à d'éventuelles contaminations. Ce risque est connu de la Loi comme le montre l'arrêté du 10 juillet 2013 qui précise les règles applicables en matière d'information et de prise en charge du travailleur blessé. Il définit véritablement ce qu'est un accident exposant au sang (AES) et insiste notamment sur la mise à disposition de dispositifs médicaux de sécurité.

Le risque infectieux est aussi présent dans la gestion des déchets. En effet, les déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) et assimilés peuvent contenir des micro-organismes viables ou leurs toxines, qui en raison de leur nature, de leur quantité ou de leur métabolisme peuvent causer une maladie chez l'Homme (article R. 1335-1 du Code de la santé publique). Or, même en l'absence de risque infectieux, sont également considérés comme DASRI les matériels et matériaux piquants ou coupants destinés à l'abandon, qu'ils aient été ou non en contact avec un produit biologique, des produits sanguins à usage thérapeutique incomplètement utilisés ou arrivés à péremption (ce qui peut être le cas pour l'unité).

b) La nature chimique

Le risque chimique est également présent et a été décliné en 6 situations dangereuses qui sous-tendent l'utilisation de produits chimiques présentant des dangers pour les personnes, les installations ou l'environnement (intoxications aiguës, pollution...). La plupart sont connus et leur effet sur la santé est documenté notamment par le biais de fiches internationales de sécurité chimique ou de fiches toxicologiques publiées par l'INRS. Ceux-ci peuvent aussi provoquer des effets aigus mais aussi plus insidieux, après des années d'exposition à de faibles doses, voire plusieurs années après la fin de l'exposition.

La nature des effets des produits chimiques sur la santé dépend de plusieurs paramètres :

- Caractéristiques du produit chimique concerné (toxicité, nature physique...)
- Voies de pénétration dans l'organisme (respiratoire, cutanée ou digestive)
- Mode d'exposition (niveau, fréquence, durée...)
- Etat de santé et autres expositions de la personne concernée (pathologies existantes, prise de médicaments, consommation d'alcool ou de tabac, expositions environnementales...)

Cependant, pour d'autres produits il est difficile de définir un seuil d'action (c'est le cas des substances cancérigènes agissant sur le matériel génétique, ADN...). Ces produits sont dits à risque cancérigène, mutagène et reprotoxique (CMR). Par définition ils sont alors :

- Agent cancérigène lorsqu'ils induisent des cancers ou en augmentent l'incidence
- Agent mutagène ou génotoxique lorsqu'il y a augmentation de la fréquence des mutations dans des populations de cellules et/ou d'organismes
- Agent toxique pour la reproduction ou reprotoxique lorsqu'il y a des effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité des hommes et des femmes adultes, ainsi que des effets indésirables sur le développement de leurs descendants

Tous ces produits chimiques (substances et mélanges) doivent présenter une étiquette de danger (figure 55) conforme au règlement CLP.



Figure 55 : Pictogrammes de danger

Les pathologies induites peuvent également être inscrites sur le tableau des maladies professionnelles.

3.3.2 Hiérarchisation des risques professionnels

Des résultats plutôt disparates ont émergé de la hiérarchisation des risques avec toutefois une certaine rationalité pour certains items (tableau 21).

		Risque faible	Risque modéré	Risque important	Risque prioritaire
Risques liés à l'environnement	Ambiances lumineuses	3			
	Ambiances sonores	1			
	Ambiances thermo-climatiques	2			
	Equipements		1	3	
	Incendies et explosions		1		
	Qualité de l'air				3
Risques liés aux moyens humains	Activité physique	1	2	2	
	Circulation et déplacements	1		1	
	Facteurs psycho-sociaux			2	2
Risques liés aux substances	Nature biologique	1	1	1	2
	Nature chimique	1	1	2	2
TOTAL		10	6	11	9

Tableau 21 : Synthèse de la criticité des situations dangereuses identifiées par domaine de risque

Concernant les risques liés à l'environnement, les situations dangereuses relevées sont pour la plupart à « risque faible » (42,9%). Les moyens de maîtrise sont le plus souvent bien connus et leur détectabilité est plutôt aisée car les risques sont plutôt perceptibles dans un délai rapide. De plus, s'agissant de locaux neufs et adaptés à l'activité, ces risques ont été pris en compte lors de la conception des locaux.

Les risques liés aux moyens humains diffèrent de la première catégorie citée ci-dessus car leur gravité augmente de façon non négligeable la criticité. Des situations à « risque important » sont prépondérantes (45,5%). La criticité est cependant pondérée par le facteur de détectabilité.

Les risques liés aux substances utilisées présentent certaines particularités par rapport aux risques cités précédemment. Ainsi, les situations à « risque prioritaire » sont les plus identifiées (36,4%). Leur cotation est essentiellement due aux caractéristiques intrinsèques des MTI qui peuvent avoir des conséquences graves sur les opérateurs lors de leur manipulation (par exemple, la manipulation de substances biologiques comportant des cellules modifiées représente à la fois un risque d'AES car l'opérateur travaille sur des tissus issus d'un patient ; et au risque de dissémination d'un vecteur modifié, mais initialement à pouvoir pathogène). Toutefois ces risques sont pondérés par le fait que l'unité est dédiée à cette activité, que les locaux et équipements sont adaptés pour limiter le risque, comme par exemple les locaux en dépression pour les OGM ou des PSM dédiés en fonction des activités.

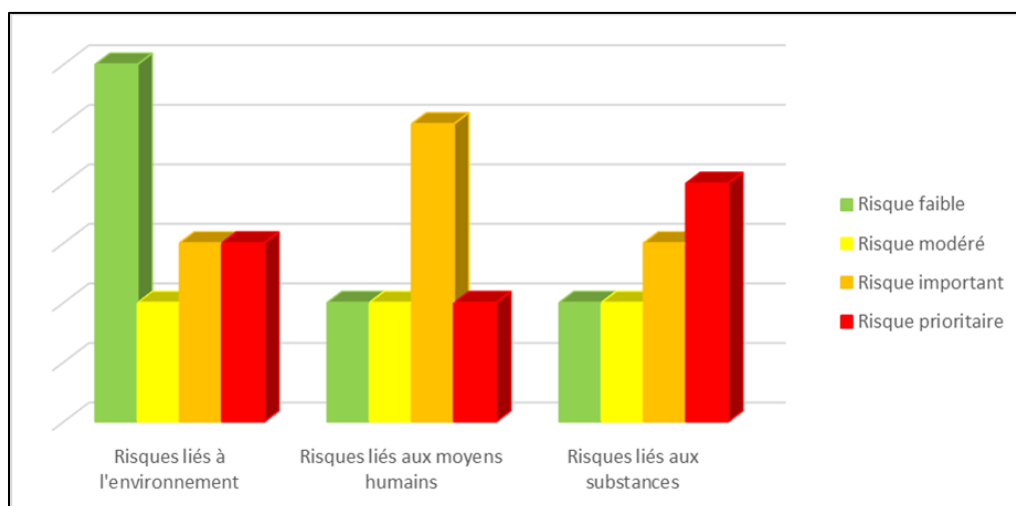


Figure 56 : Répartition des criticités des risques professionnels en fonction de la sphère considérée (environnementale, humaine ou liée aux substances)

Les situations à « risque important » et « risque prioritaire » ont ensuite fait l'objet d'une analyse plus approfondie (figure 56). Celles-ci, majoritairement inhérentes au risque relatif à l'activité de l'unité, à savoir l'exposition et la manipulation de MTI, sont elles-mêmes en relation avec l'activité pharmaceutique, ce qui en plus des propositions de suivi et de prévention, ont nécessité une étude de gestion de risques du circuit Pharmacie dans lequel elles s'inscrivent également.

3.3.3 Suivi et perspectives

La mise en place de cette nouvelle activité au niveau du CHU sous-entend la mise en place d'actions de prévention et plus particulièrement de prévention primaire. Celle-ci consiste à combattre le risque à sa source. Elle est centrée sur le travail et son organisation et renvoie à une prévention collective des risques. Cette approche est très efficace à long terme, tant du point de vue de la santé des opérateurs que de la qualité du travail accompli.

La prévention des risques professionnels recouvre l'ensemble des dispositions ou des mesures prises ou prévues à tous les stades de l'activité en vue d'éviter ou de diminuer les risques professionnels. Plusieurs mesures ont ainsi été détaillées pour faire partie du plan d'action à la mise en place de l'unité de préparation des Biothérapies innovantes.

Conformément à la construction de l'analyse, celles-ci ont été synthétisées et les principales ont été recensées par catégorie de situations dangereuses :

- Les risques liés à l'environnement (tableau 22) :

RISQUES LIÉS A L'ENVIRONNEMENT		
Sources des situations dangereuses	Mesures de prévention individuelles	Mesures de prévention collectives
Ambiances lumineuses et travail à l'écran		. Réévaluation des éclairages . Suivi par mesure des décibels . Rotation sur les postes
Ambiances sonores	. Port de bouchons d'oreilles	
Ambiances thermo-climatiques		. Evaluation de la température dans les pièces ne disposant pas de climatisation / chauffage . Adaptation des postes
Equipements	. Port des équipements de protection individuelle . Adaptation de la trousse de secours	. Formation au fonctionnement de l'équipement . Accès contrôlé de l'unité . Appel à un ergonome
Incendies et explosions	. Equipement de protection individuelle . Kit de déversement	. Mise en place et maintenance préventive du système d'alarme . Identification des issues de secours et formation aux évacuations . Registre de présence . Bonnes pratiques de traitement des déchets . Solvants stockés dans une armoire ventilée . Maintenance des équipements
Qualité de l'air	. Equipement de protection individuelle	. Contrôles périodiques . Accès contrôlé . Formations spécifiques (risque azote...)

Tableau 22 : Mesures préventives des risques professionnels liés à l'environnement

- **Les risques liés aux moyens humains (tableau 23) :**

RISQUES LIÉS AUX MOYENS HUMAINS		
Sources des situations dangereuses	Mesures de prévention individuelles	Mesures de prévention collectives
Activité physique	. Formation du personnel à la manutention des charges et au risque TMS	. Utilisation d'équipements de support (chariots...) . Adaptation des emplacements . Faire appel à des prestataires extérieurs pour certaines tâches . Rotation et adaptation des postes
Circulation et déplacements		. Organisation des plannings . Service de ressources humaines dédié . Sensibilisation à la vigilance pour les déplacements à l'extérieur de l'unité
Facteurs psycho-sociaux	. Entretiens annuels avec le cadre	. Réseau de communication opérationnel . Formation régulière . Réévaluation continue des activités . Travail en binôme privilégié

Tableau 23 : Mesures préventives des risques professionnels liés aux moyens humains

- **Les risques liés à l'activité (tableau 24) :**

RISQUES LIÉS A L'ACTIVITE		
Sources des situations dangereuses	Mesures de prévention individuelles	Mesures de prévention collectives
Substances de nature biologique	. Equipement de protection individuelle . Kits de déversement . Kits AES	. Adaptation des locaux . Zones de stockage dédiées . Adaptation du traitement des déchets . Information à la médecine du travail . Documentation accessible . Formation continue
Substances de nature chimique	. Equipement de protection individuelle . Kits de déversement	. Zones de travail dédiées . Formation au risque CMR . Documentation accessible (fiches de sécurité...) . Produits à risque clairement identifiés . Système d'alarme opérationnel . Formation et maintenance des équipements

Tableau 24 : Mesures préventives des risques professionnels liés à l'activité

Certaines des mesures du plan d'action citées ci-dessus font par ailleurs l'objet d'une réglementation qui leur sont propres. Cependant, cette analyse permet d'insister sur l'importance d'une réévaluation régulière des pratiques et d'une adaptation aux potentielles modifications organisationnelles et techniques. Il faut toutefois noter que la préparation des MTI présente certaines spécificités notamment au niveau des produits utilisés sur la santé des opérateurs, mais pas seulement. Un éventail de risques bien distincts lui est relatif, notamment au niveau de l'activité pharmaceutique (101).

4 Analyse de risques du circuit pharmaceutique des MTI

4.1. Contexte

Outre les caractéristiques spécifiques des MTI, ceux-ci restent avant tout des médicaments nécessitant l'intervention de la Pharmacie lors de leur circuit. Le circuit du médicament est un processus complexe faisant intervenir des professionnels de santé différents à chacune de ses étapes. La sécurité du patient dépend d'une bonne coordination entre les différents professionnels et d'une sécurisation de chaque étape (figure 57).

Initialement, lorsque la notion de circuit du médicament en établissement de santé est évoquée, elle implique de façon sous-jacente deux circuits qui demeurent distincts mais interconnectés :

- Le circuit clinique qui consiste en la prise en charge médicamenteuse du patient hospitalisé depuis son entrée, au moment où son traitement personnel est pris en compte, jusqu'à sa sortie au moment où une prescription est effectuée et un suivi (s'il est jugé nécessaire) est organisé
- Le circuit logistique qui concerne le médicament en tant que produit de santé, de l'achat en passant par la préparation jusqu'à la délivrance dans l'unité de soins, rejoignant le circuit clinique au stade ultime (celui de l'administration) (102).

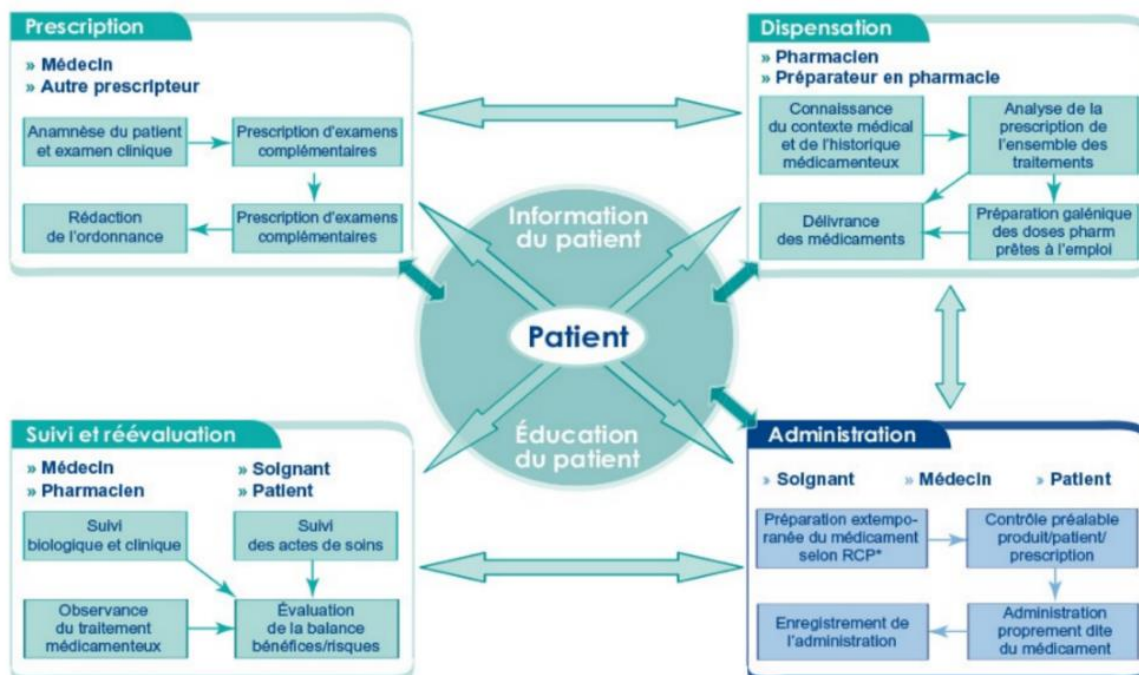


Figure 57 : Circuit du médicament ; Source : <https://www.semanticscholar.org/paper/>

Concernant ce travail, le circuit pharmaceutique a plus particulièrement été étudié. Le parcours du MTI, en regard des exigences et des contraintes relatives à la PUI, a été analysé. L'hétérogénéité et la complexité de cette classe de médicament par rapport à des thérapeutiques plus conventionnelles, conduit à des risques qui pourront différer en fonction du type de MTI.

4.2. Méthode

a) Choix de l'outils d'analyse de risques

Dans un premier temps, il est recommandé d'identifier les risques relatifs à l'activité considérée. Par la suite, la HAS justifie la nécessité de mener une analyse plus fine au travers d'une AMDEC par exemple.

L'utilisation de l'AMDEC dans le cadre de la mise en place de cette nouvelle activité qu'est la préparation des MTI, présente ainsi plusieurs objectifs :

- Effectuer une analyse qualitative exhaustive via l'identification des processus avec les principaux modes de défaillance qui leur sont envisageables
- Aborder une analyse quantitative pour permettre de :
 - o Mettre en évidence les processus les plus à risque
 - o Hiérarchiser ces risques pour prioriser les moyens de prévention
 - o Apporter des solutions de maîtrise pour les points les plus critiques en effectuant la somme des criticités

De plus, l'AMDEC s'inscrit dans une démarche proactive conformément à la norme ISO 9001 de 2015 qui préconise l'engagement d'une approche systématique pour l'identification des risques, leur prise en compte et leur maîtrise tout au long de la mise en œuvre du système de management de la qualité, des processus de conception et de réalisation.

Tous les secteurs de l'UF PHARE de la PUI du CHU de Toulouse disposent de cette certification depuis Septembre 2023. L'unité MTI s'inscrit également dans cette démarche de certification à son ouverture.

b) Constitution d'un groupe de travail

Ce travail a nécessité l'intervention d'un groupe de travail composé de plusieurs professionnels. L'AMDEC étant une méthode prédictive basée sur l'expérience, la pluridisciplinarité est en effet jugée importante. Ce groupe est ainsi constitué d'un pharmacien, de deux internes en Pharmacie, d'un préparateur en Pharmacie hospitalière et d'un qualitatifien.

c) Réalisation de l'analyse fonctionnelle

Cette étape a pour objectif de délimiter le périmètre de l'activité. Il existe plusieurs types d'outils d'analyse :

- La méthode dite « descendante » (figure 58) qui énonce que tout problème peut être décomposé en sous-problèmes plus simples et plus archaïques

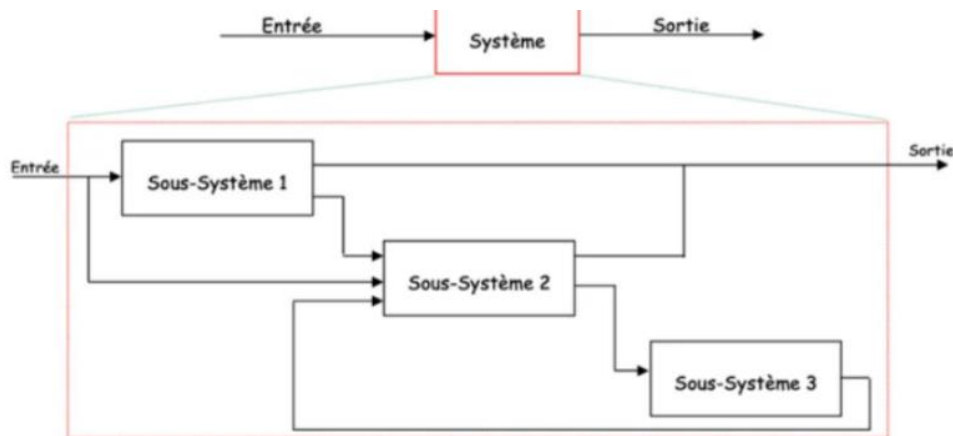


Figure 58 : Outils d'analyse fonctionnelle dans le cadre d'une AMDEC, la méthode descendante ; Source : <https://blog-gestion-de-projet.com/amdec/>

- Les diagrammes de flux
- Les diagrammes de processus (figure 59) utilisés pour décrire la structure séquentielle d'un procédé. Cette méthode a été choisie pour illustrer les diverses facettes de l'unité
- L'influence de l'environnement sur le procédé

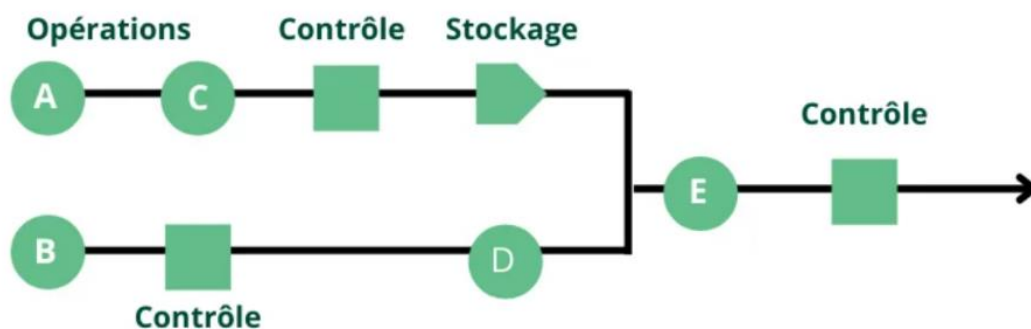


Figure 59 : Outils d'analyse fonctionnelle dans le cadre d'une AMDEC, la méthode par processus ; Source : <https://blog-gestion-de-projet.com/amdec/>

d) Analyse qualitative : identification des modes de défaillances, de leur cause et de leurs effets

L'objectif dans un premier temps consiste à identifier toutes les défaillances possibles, à déterminer les modes de défaillances, à définir les effets de chaque défaillance, à analyser et trouver les causes possibles et les causes probables des défaillances potentielles.

Les différentes étapes du circuit de la Pharmacie listées par la SFPO ont été reprises et organisées de manière chronologique lors de la réalisation de l'activité : 14 étapes (assimilées à des processus) ont ainsi été dénombrées et identifiées de I à XIV.

A l'intérieur de ces processus, des risques ont été recensés (énumérés de 1 à n) et rattachés à :

- Des causes (anomalies qui conduisent au mode de défaillance)
- Des effets sur :
 - o La qualité du MTI
 - o L'activité
 - o La sécurité

Cette terminologie a été adoptée dans le but de localiser plus facilement le risque considéré (exemple : pour le risque II, tels modes de défaillance ont été relevés).

e) Analyse quantitative

Il s'agit de soumettre une estimation de l'indice de gravité de la combinaison « Cause, mode et effet » de la défaillance potentielle étudiée, notamment à l'aide d'une grille récapitulative qui indique :

- La partie du procédé concernée
- La fonction impactée
- L'impact des combinaisons « causes / modes / effets »

Réaliser une cotation n'est parfois pas aisé et peut être qualifié de façon subjective. Plusieurs propositions ont vu le jour pour rendre son utilisation plus fluide et compréhensible. Ainsi, le *U.S. Department of Veterans Affairs* a proposé une version hybride de l'AMDEC en santé (*AMDECS ; aussi appelé healthcare failure mode and effect analysis*), simplifiant notamment les échelles de cotation.

Dans le cadre de ce travail, l'échelle de cotation suivante a été utilisée :

- **La fréquence du risque considérée** : les fréquences habituelles n'ont pas été utilisées du fait qu'il est difficile d'appréhender le volume de l'activité à termes et qu'au début le nombre de préparations sera faible (tableau 25). Cette cotation de fréquence nécessitera d'être revue ultérieurement.

Fréquence du risque	
Description	Score
Rare : Plus de 1 préparation sur 30	1
Fréquent : Entre 1 préparation sur 30 et 1 préparation sur 10	2
Très fréquent : Moins de 1 préparation sur 10	3

Tableau 25 : Cotation de la fréquence du risque pour le circuit pharmaceutique

- **La gravité du risque considéré** (tableau 26) :
 - o Inclusion de l'impact non pas seulement sur le médicament ou l'opérateur, mais aussi sur le patient conformément à la nouvelle direction des autorités

Gravité du risque	
Description	Score
Mineure : pas ou peu d'impact pour la préparation et/ou le patient	1
Significative : impact résolutif à court terme pour la PEC ou la préparation	2
Très significative : impact résolutif à plus long terme (décalage de la PEC longue ex MTI autologues ou décalage de la PEC de plusieurs patients) ou apparition d'EI avérés (signes cliniques ou biologiques)	3
Critique : impact engageant le pronostic vital du patient / provoquant le décès du patient ou la perte définitive de la préparation	4

Tableau 26 : Cotation de la gravité pour le circuit pharmaceutique

- **La détectabilité du risque considéré** (tableau 27) :

- Basée sur la notion de sources de vérification disponibles (détecteurs, contrôles...) et de moyens pouvant limiter l'impact du risque (dispositifs d'isolement et/ou confinement si OGM)

Détectabilité	
Description	Score
Facile à détecter : plusieurs sources de vérification disponibles, erreur tracée	1
Plus ou moins facile à détecter : moins de sources disponibles / contrôle des données non systématique ou tracé	2
Difficile à détecter : aucune source disponible ou moyen de prévention mis en place	3

Tableau 27 : Cotation de la détectabilité pour le circuit pharmaceutique

f) Concertation autour de la conduite à tenir

A partir des différents paramètres énoncés ci-dessus, la criticité est calculée et les risques sont cotés (tableau 28).

Criticité	
Description	Score
Risque acceptable : prévisible et maîtrisable	Inférieur à 6
Risque à surveiller : plus ou moins prévisible avec des moyens de maîtrise existants et / ou documentés	Compris entre 6 et 11
Dépassement du seuil d'acceptabilité du risque : imprévisible et / ou difficilement maîtrisable	Supérieur à 12

Tableau 28 : Cotation de la criticité dans le cadre de l'AMDEC

Chaque risque a fait l'objet d'une réflexion autour des moyens physiques ou institutionnels à mettre en place pour réduire ou prévenir son apparition. Il s'agit en effet de s'interroger sur les actions préventives. Celles-ci ont pour but de prévenir la défaillance avant qu'elle ne se produise. Ces actions sont planifiées et la période d'application va résulter de l'évaluation de la fréquence. Les modalités de suivi des actions ont aussi été pensées.

4.3. Analyse des risques

Pour approfondir le système de gestion des risques de l'unité, le groupe de travail a procédé à une analyse de risques sous la forme d'une AMDEC (annexe 4). Les grilles de cotation de la fréquence, de la gravité et de la détectabilité prédéfinies en amont, ont été appliquées afin de déterminer la criticité de chaque risque.

Trois étapes dites plus « génériques » ont été ajoutées (tenant compte de leurs spécificités et des risques parfois majeurs pouvant en découler) :

- Circuit global : caractéristiques réglementaires et intrinsèques aux produits / substances utilisés, pouvant avoir un impact à toute étape du circuit
- Hygiène : notion clé pour prévenir la dissémination environnementale et humaine, présente à toutes les étapes
- Gestion des non-conformités : nouveau paramètre à part entière du SMQ qui notifie des défaillances survenues à tout moment du circuit

- **Circuit global :**

Plusieurs risques ont été recensés dans le circuit global (tableau 29) et rattachés au total à 8 modes de défaillance bien distincts. Bien que la criticité des modes de défaillance associés au risque de « perte de vigilance du cadre réglementaire et des autorisations » soit faible, la criticité des autres risques est plus élevée.

Risques CIRCUIT GLOBAL	Criticité F X G X D	Justification
Perte de vigilance du cadre réglementaire / autorisations	3	Réalisation du dossier initial auprès de l'ARS : équipe pluridisciplinaire formée
	3	
	3	
	3	
Accès non contrôlé à l'unité	6	Système à clé prévu
Bris de flacons / fissures sur une poche	6	Risque connu et système documentaire prévu
Coupure de courant sur l'unité	6	Groupe électrogène existant Problématique abordée lors des travaux
Astreinte pharmaceutique : complexité et spécificité des demandes	6	Rôle et missions des astreintes pharmaceutiques à définir selon les MTI préparés

Tableau 29 : Cotation et justification pour le circuit global des MTI

De façon plus détaillée, le groupe a aussi mis en évidence :

- La limitation des accès dans le cas présent aux personnes autorisées (recommandations de la SFPO)

- L'importance de recommander « en cas d'incident, de fuite, de bris de flacon, [d'avoir] un kit d'urgence contenant a minima des EPI, un absorbant, et un produit inactivant de type eau de Javel (...) immédiatement disponible, accompagné d'une procédure d'utilisation ».

En effet, le risque de dissémination est bien réel et doit être pris en compte. Un kit anti-déversement doit être mis en place et contenir au moins :

- Des instructions écrites relatives à l'utilisation du kit
- Du matériel de marquage (délimitation de la zone contaminée)
- Des EPI assurant une protection contre les bris de verre
- Un balai et pelle en plastique pour ramasser le verre brisé
- Ouate et compresses absorbantes
- Une solution concentrée de détergent alcalin
- Un conteneur de déchets cytotoxiques clairement identifié
- Un formulaire d'annonce d'accident

Le score moyen de criticité obtenu sur l'ensemble des items est de 4,5 ce qui témoigne un risque faible pour les situations décrites. En effet, bien que la plupart de celles-ci puissent avoir un impact significatif et atteindre une criticité modérée, elles sont en général plutôt bien maîtrisées et les moyens de prévention clairement identifiés (figure 60).

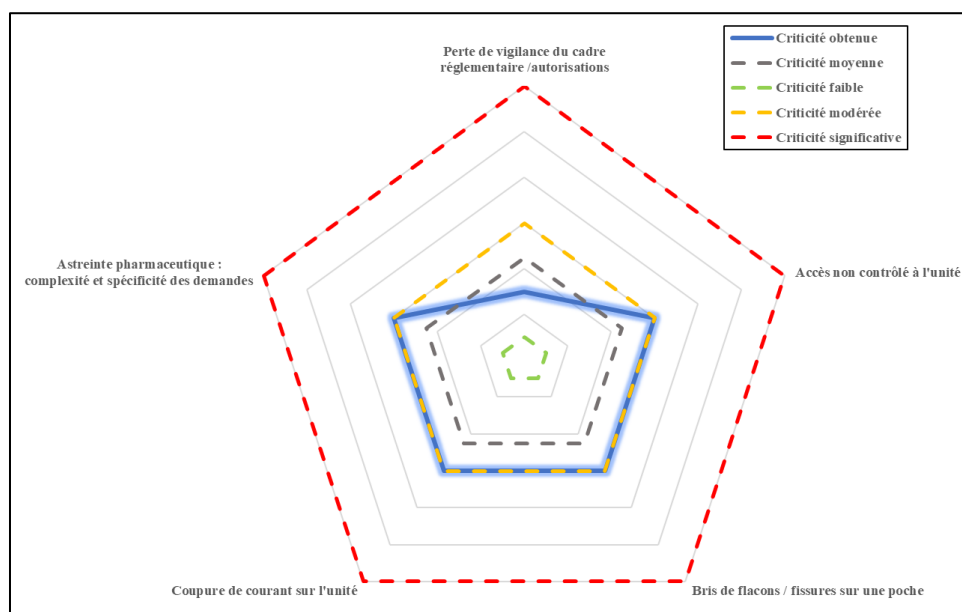


Figure 60 : Diagramme de Kiviat représentant les situations à risque pour l'étape "Circuit global"

- **Approvisionnement :**

L'approvisionnement fait partie des missions obligatoires du Pharmacien de PUI et a pour objectif de répondre aux besoins pharmaceutiques en lien avec la prise en charge thérapeutique des patients en assurant la qualité et la sécurité du circuit du médicament. Le pharmacien de l'unité est donc responsable de la gestion du stock permettant de couvrir les besoins pharmaceutiques.

L'approvisionnement concerne à la fois :

- Les médicaments : MTI et hors MTI
- Les dispositifs médicaux
- Les consommables (équipements...)
- Les réactifs et substances liés à l'activité (solvants, azote...)

De nombreuses problématiques connues des autres établissements, sont relatives à l'approvisionnement telles que les ruptures. S'agissant d'une étape clé dans la réalisation du circuit, une étude attentive a été menée et a permis de mettre en évidence 8 risques associés à 9 modes de défaillance au total (tableau 30)

N° Risque	Risques I. APPROVISIONNEMENT (achats, commandes...)	Criticité F X G X D	Justification
1	Problème de référencement d'un nouveau produit ou dans une nouvelle indication	4	Formation du personnel et services (achats...) dédiés
2	Erreur approvisionnement du médicament hors MTI	3	Service dédié Mission du "pharmacien famille" : recherche d'alternatives
3	Erreur approvisionnement des autres matières premières (solvants...)	3	Service dédié Centrale d'achats accessible
4	Erreur approvisionnement des prémédications / médicaments de prise en charge des EI	8	Service dédié Mission du "pharmacien famille" : recherche d'alternatives Mais rapidité de mise en œuvre exigée
5	Erreur approvisionnement des MTI	4	Prise en charge différée mais possible
6	Erreur approvisionnement des MTI autologues	12	Impact significatif sur le parcours patient
7	Erreur approvisionnement en DM / consommables	4	Service dédié Moyens de prévention disponibles
8	Erreur approvisionnement azote liquide	6	Personnel formé Présence d'alternatives
		6	

Tableau 30 : Cotation et justification pour l'étape d'approvisionnement

Parmi les problématiques rencontrées, il y a également le référencement qui peut poser problème et qui a aussi été notifié par le groupe de travail. Pour rappel, les établissements de santé sont autorisés à acheter uniquement des médicaments inscrits sur une liste ministérielle, après avis de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé.

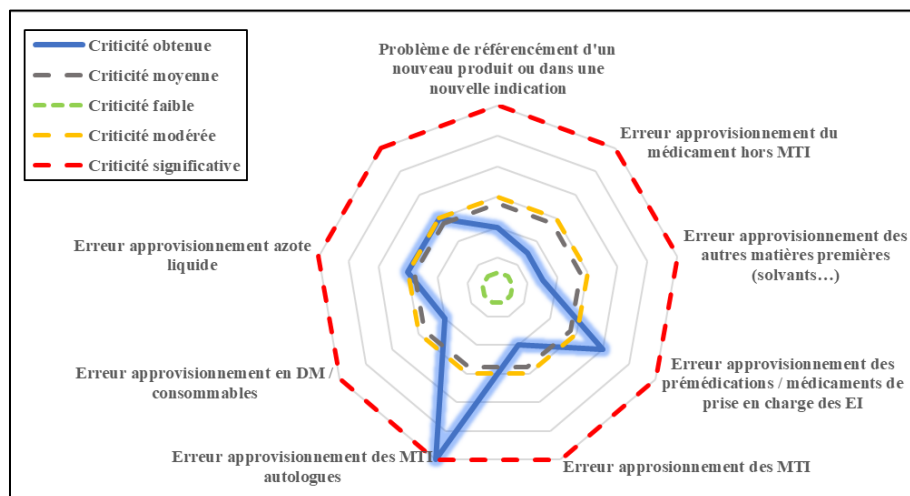


Figure 61 : Diagramme de Kiviat représentant les situations à risque pour l'étape "Approvisionnement"

Finalement, le score moyen de criticité a été calculé à 5,6 (figure 61). Il reflète ainsi un risque globalement faible. En effet, le CHU de Toulouse compte un service d'approvisionnement dédié (plateforme Logipharma) pour l'ensemble de ses sites, une cellule locale des achats (produits de santé, équipements biomédicaux, prestations...) ainsi que d'autres structures (COMEDIMS, OMEDIT...) promouvant mise à disposition ainsi que bon usage. Par ailleurs, une organisation bien implantée au sein de l'Etablissement en termes de prise en charge de problématiques éventuelles (classes thérapeutiques et dispositifs médicaux répartis entre « pharmaciens famille ») contribue à minimiser la criticité.

- **Réception :**

Le groupe de travail a également identifié l'étape de réception comme pouvant être à risque (tableau 31) : 4 risques conduisant à 6 modes de défaillance ont été relevés.

N° Risque	Risques II. RECEPTION	Criticité F X G X D	Justification
1	Non respect des conditions de livraison	2	Gestion documentaire prévue Formation du personnel
		8	
		4	
2	Erreur de réception	6	Traçabilité des réceptions
3	Gestion documentaire peu / pas définie	18	Gestion documentaire prévue
4	Gestion de l'échantillothèque peu / pas définie	6	

Tableau 31 : Cotation et justification pour l'étape de réception

A titre d'exemple, la SFPO préconise que « lors d'une réception de MTI qui le nécessite, la présence de deux membres de l'équipe pharmaceutique habilités » *a minima* doit être requise en cas de contrôle d'identitovigilance ou de contraintes techniques spécifiques (poches

cryopréservées...») pour minimiser le risque d'erreur de réception qui atteint ici une criticité modérée. Une attention particulière doit donc être prêtée à cette étape sous risque d'entraîner des conséquences majeures.

Le score moyen a été rendu à 7,3 : la criticité pour cette étape de réception est donc modérée. Plusieurs paramètres sont à surveiller la concernant, notamment celui de la gestion documentaire (figure 62).

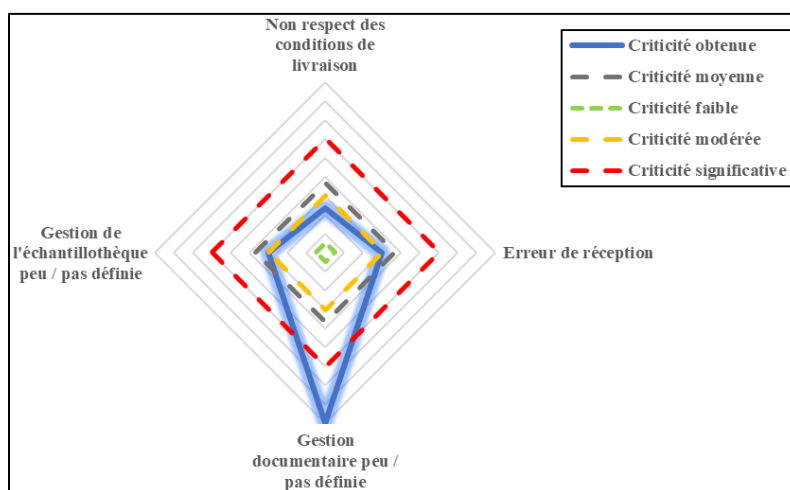


Figure 62 : Diagramme de Kiviat représentant les situations à risque pour l'étape de "Réception"

- **Stockage :**

Le Pharmacien responsable de l'unité est tenu garant des bonnes conditions de conservation des médicaments et autres produits de santé de leur réception à leur utilisation / dispensation. Le groupe de travail a distingué 8 modes de défaillances regroupés sous 4 risques distincts (tableau 32).

N° Risque	Risques III. STOCKAGE	Criticité F X G X D	Justification
1	Conditions de stockage incorrectes	2	Ressources documentaires disponibles Equipements et locaux neufs
		3	
		6	
		4	
2	Organisation des stocks non optimisée	12	Conséquences potentiellement graves (risque de dissémination)
3	Mauvaise gestion du stock	2	Outils de gestion documentaire à prévoir Formation du personnel
		4	
4	Suivi de stock altéré	8	Vigilance à maintenir

Tableau 32 : Cotation et justification pour l'étape de stockage

Certains peuvent conduire à une criticité majeure : c'est le cas par exemple d'une gestion de stock non optimisée avec coexistence d'OGM de classes de confinement différentes, avec des

vecteurs de natures différentes ou encore des thérapies autologues avec des emplacements mal définis... En réponse, la SFPO recommande ainsi de définir des zones de stockage spécifiques aux MTI (compartiment, étagère, tiroir, rack) et de séparer les produits (par exemple, OGM versus non OGM ; MTG versus PTCS...). De même des équipements de stockage dédiés et qualifiés à la PUI doivent être privilégiés pour stocker les MTI.

Le groupe de travail a également mis en exergue certaines situations inhérentes à la mise en œuvre du mode dégradé. En effet, en cas de panne ou pour toute défaillance, plusieurs solutions sont à prévoir et à considérer au cas par cas :

- Le transfert des MTI stockés à ultra-basse température vers une installation de secours, ce qui sous-entend un process validé en interne avec des équipements de « back-up » qualifiés
- Des conventions avec des PUI :
 - o Partage des responsabilités pharmaceutiques sont partagées entre le donneur d'ordre et le prestataire
 - o Durant la période de mise à disposition, devenir à usage pharmaceutique exclusif pour les locaux ou parties de locaux ou matériels : l'ARS est informée
 - o Responsabilité de la totalité du circuit MTI par le pharmacien de la PUI
 - o Analyse des possibilités de sous-traitance ou de convention recommandée en amont avant tout démarrage d'une collaboration inter établissements
- Des conventions avec des structures hors PUI (laboratoires de Recherches, les Centres d'étude et de conservation des Œufs et du Spermé humain...) doivent rester des solutions de recours transitoires

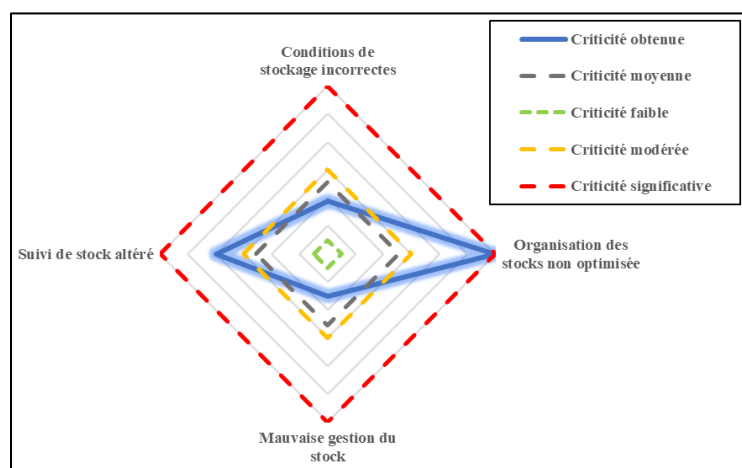


Figure 63 : Diagramme de Kiviat représentant les situations à risque pour l'étape de "Stockage"

La criticité moyenne des risques liés au stockage atteint le score de 5,1. L'étape de stockage, bien que certains modes de défaillance conduisent à un risque de criticité majeure (figure 63), reste contrôlée et met en avant l'importance d'un système documenté et collaboratif, en s'inscrivant notamment dans une démarche de partage d'expérience.

- **Prescription :**

Du point de vue de la prescription d'une préparation, deux versants sont à distinguer (tableau 33). Dans un premier temps, il y a celui du prescripteur. Plusieurs modes de défaillances tels que l'illisibilité ou l'erreur de prescription ont été relevés (risque IV-1). Ces deux derniers peuvent avoir un impact significatif pour la prise en charge du patient. Leur criticité est donc modérée à significative et seule la détectabilité assure le contraste entre ces deux modes. La complexité des MTI doit être prise en compte et les recommandations en vigueur préconisent (si possible) l'information des prescriptions médicales.

Dans un second temps, il y a celui du pharmacien où le mode de défaillance peut avoir, au même titre que les situations citées ci-dessus, un impact significatif. Il s'agit de la validation pharmaceutique qui est définie comme une action interne à une pharmacie concluant une analyse pharmaceutique, autorisant la délivrance de produits de santé. Cette analyse fait partie intégrante de l'acte de dispensation et permet la vérification des posologies, des doses, des durées de traitement, du mode et des rythmes d'administration, de l'absence de contre-indications, d'interactions et de redondances médicamenteuses (article R5132-3). Or, selon les dernières recommandations, « les prescriptions comportant un MTI doivent faire l'objet d'une validation après analyse pharmaceutique complète ».

N° Risque	Risques IV. PRESCRIPTION	Criticité F X G X D	Justification
1	Prescription absente / erronée	6	Bonne détectabilité pour l'illisibilité d'une prescription : contact avec les prescripteurs et/ou informatisation
		12	Gravité majeure :
2	Validation pharmaceutique non optimisée	12	habilitation des prescripteurs/pharmaciens et/ou formation et compétences à prévoir

Tableau 33 : Cotation et justification pour l'étape de prescription

Il est aussi important de noter que la criticité pour cette étape est supérieure à celle des étapes précédentes (score moyen de 10). Ce score tient son explication du fait de l'intervention de différents acteurs et supports ainsi que par la gravité potentielle des situations listées par le groupe de travail (tableau 33).

- **Préparation :**

Cette étape est une étape clé du processus opérationnel. C'est lors de son déroulement que le groupe de travail a le plus identifié de risques et donc de modes de défaillances. En raison de la complexité et pour en définir clairement les contours, il a donc été décidé de scinder chronologiquement cette étape en deux sous-parties :

- Avant la réalisation de la préparation : 8 modes de défaillances répartis en 5 risques (A1 à A5)
- Au cours de la réalisation : 13 modes de défaillances répartis en 6 risques (B1 à B6)

Avant la réalisation de la préparation :

Le groupe de travail a identifié plusieurs modes de défaillances de criticités variables mais en pratique plutôt limitées à un niveau faible (tableau 34)

N° Risque	Risques V-A. AVANT LA PREPARATION	Criticité				Justification
		F	X	G	X	
A1	ZAC non fonctionnelle	4				Paramètres de surveillance prévus Personnel formé
		2				
A2	Local azote non accessible / fonctionnel	2				
A3	Equipement non conforme	2				
		4				
A4	Personnel non disponible	8				
A5	Transfert non conforme des médicaments et des consommables vers la ZAC	12				
		4				

Tableau 34 : Cotation et justification pour la sous-étape « avant la préparation »

Le **risque A1** sous-entend l'existence de 2 modes de défaillances potentiels pouvant favoriser sa survenue. Il englobe les situations relatives à une dysfonction ou une panne pouvant impacter les conditions environnementales de la zone à atmosphère contrôlée (ZAC). Pour rappel, la préparation des MTI est effectuée dans une ZAC et les paramètres environnementaux sont à la fois fonction du type de préparation (non stérile ou stérile) et du niveau de confinement requis. L'environnement des ZAC est décrit selon différentes classes (A à D) pouvant être corrélées avec la norme EN ISO14644-1 (tableau 38). La classification des ZAC est réalisée sur la base des caractéristiques particulières (tableau 35) et microbiologiques (tableau 36).

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

Tableau 35 : Caractéristiques particulière des ZAC au repos et en activité (82)

Limites recommandées de contamination microbiologique (a)				
CLASSE	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Tableau 36 : Caractéristiques microbiologiques des ZAC (82)

Ces paramètres font en temps normal l'objet d'une surveillance dont les modalités (fréquence, géloses utilisées...) sont définies en interne. Certaines particularités sont toutefois notables (figure 64) : certaines étapes de préparation comme la décongélation qui peuvent se faire dans des environnements non classés comme pour les médicaments OGM de classe de confinement C1 si les contenants ne nécessitent pas d'être ouverts.

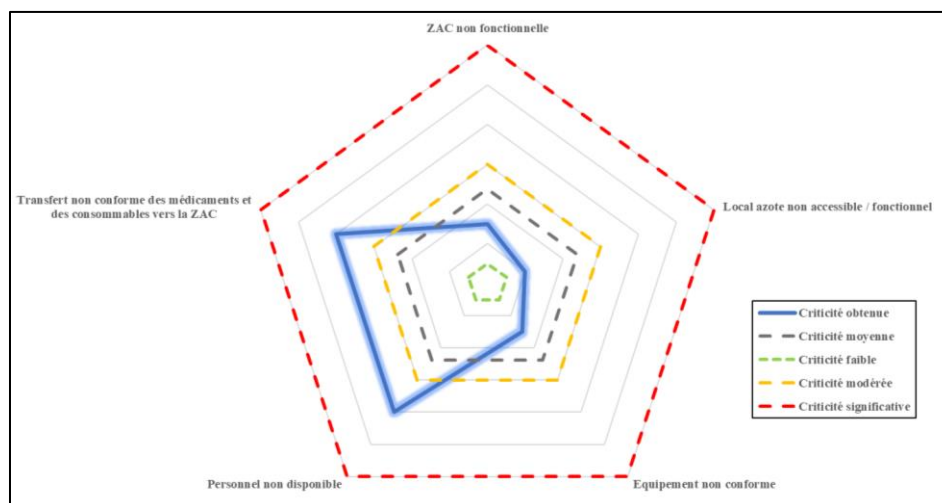


Figure 64 : Diagramme de Kiviat représentant les situations à risque pour l'étape "Avant préparation"

Il existe un gradient de pression entre les salles et sas les desservant afin de maintenir la classification des salles. Pour toute préparation de médicaments stériles, il existe un gradient de pression positif entre les sas et les salles. Concernant spécifiquement les MTI de type OGM de classe 2 un local en dépression relative (par rapport à un sas en pression positive) est nécessaire afin de garantir le confinement.

Le **risque A3** peut être entraîné par 2 situations distinctes pour lesquelles les moyens à mettre en œuvre sont également éloignés. Dans le cas présent, un certain nombre d'équipements est présent dans l'unité (annexe 4). Bien que de criticité faible car les qualifications initiales sont d'or et déjà prévues pour la mise en place de l'activité, il faut garder en tête qu'une attention particulière à leurs différentes modalités de suivi devra être apportée.

En effet, l'ensemble des équipements, locaux et zones composant la ZAC doivent être requalifiées au minimum une fois par an selon les dernières recommandations afin de prouver le maintien de la conformité aux classes de propreté définie et des résultats attendus. La qualification comprend 4 phases :

- La qualification de conception : vérification documentée attestant que la conception proposée pour les installations, les systèmes et les équipements convient pour l'objectif visé
- La qualification d'installation : vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant
- La qualification opérationnelle : vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu dans les gammes de fonctionnement escomptées
- La qualification de performance : vérification documentée attestant que les systèmes et les équipements sont capables de fonctionner efficacement et de manière reproductible d'après la méthode du procédé approuvée et les spécifications du produit.

Des requalifications supplémentaires intermédiaires peuvent se justifier en fonction de l'utilisation de la ZAC et des équipements. Autant de points de suivi qui peuvent mener à des biais dans le suivi et donc rendre le risque avéré.

Le **risque A4** est plus insidieux. Il est précisé que « le personnel impliqué dans le circuit MTI doit bénéficier de formations spécifiques, théoriques et pratiques à la fois générales et adaptées à chaque MTI. A l'issue de ces formations, le personnel sera habilité à tout ou partie du circuit MTI ». Ces formations et habilitations des personnels sont tracées et enregistrées. En plus des formations, c'est sa spécificité (formation, technicité, ...), l'expertise qu'elle nécessite, sa variabilité, et son caractère chronophage (AQ, traçabilité, ...), qui oblige l'activité MTI à être prise en charge par une équipe pharmaceutique dédiée et en effectif suffisant. Un biais dans la formation, la répartition et le nombre des effectifs parmi le personnel de l'unité peut ainsi être générateur de risques.

Le **risque A5** fait écho à deux modes de défaillances : un relatif à l'erreur de « picking » et l'autre à la propreté lors du processus de transfert en ZAC. En effet, des conséquences en termes

de contamination de la préparation ou d'altération de l'environnement de travail, sont attendues si les procédures d'hygiène (tableau 37) ne sont pas respectées (type d'agent, temps de contact, indication...)

DÉSINFECTANT	MICRO-ORGANISMES					
	BACTÉRIES GRAM +	BACTÉRIES GRAM -	MYCOBACTÉRIES	SPORES	CHAMPIGNONS ET LEVURES	VIRUS
Halogénés iodés	+++	+++	++	++	+++	+
Halogénés chlorés	+++	+++	+/-	+	++	+
Alcool	+++	+++	++	+/-	+/-	+/-
Aldéhydes	+++	+++	++	++	++	++
Ammoniums quaternaires	+++	+	+/-	+/-	+/-	+/-

+++ vivement recommandé
++
+
+/- déconseillé

Tableau 37 : Spectre d'activité des principales familles de désinfectants (21)

Pendant la réalisation de la préparation :

Le groupe de travail a statué sur différents points critiques qui ont permis de mettre en avant 13 modes de défaillances potentiels découlant de 6 risques (tableau 38).

N° Risque	Risques IV-B. PENDANT LA PREPARATION	Criticité F X G X D	Justification
B1	Erreur de préparation	8	Double contrôle Gestion documentaire propre à chaque MTI prévue Locaux et équipements dédiés Mise en place d'un planning avec en règle général une seule préparation à la fois
		2	
		4	
		12	
		3	
		6	
B2	Contrôle pendant la préparation	4	Travail en binôme prévu
B3	Problème d'organisation	18 12	Nature et coût des MTI
B4	Absence d'échantillons pour les contrôles qualitatifs ou échantillons non adaptés	2	Double contrôle systématique des préparations : risque potentiel mais peu avéré en pratique
B5	Absence d'échantillothèque	4	
B6	Traçabilité incomplète	4	

Tableau 38 : Cotation et justification pour la sous-étape « pendant la préparation »

Le **risque B1** distingue des situations de criticité variables.

Quatre parmi elles sont considérées à criticité faible comme par exemple la réalisation d'une préparation en utilisant un équipement de protection collective (EPC) incorrect. En effet, il existe plusieurs types de postes de sécurité microbiologique (PSM) avec des caractéristiques et des niveaux de protection vis-à-vis de la préparation, de l'opérateur et de l'environnement bien différents. Concernant les recommandations autour des MTI, les laboratoires confinés L2 permettant la préparation d'OGM de classe 2, doivent être équipés d'au moins un PSM de type II, voir selon le cas un PSM de type III.

A

TYPE D'ENCEINTE	PROTECTION		
	Manipulation	Manipulateur	Environnement
Sorbonne	Aucune	Inadaptée	Aucune
Flux horizontal	Bonne	Aucune	Aucune
Flux vertical en surpression à recyclage partiel	Bonne	Aucune	Aucune
Flux vertical en surpression à recyclage total	Bonne	Faible	Faible
PSM I à flux d'air à extraction totale	Aucune	Bonne	Bonne
PSM II	Bonne	Bonne	Bonne
PSM III (enceinte fermée en dépression)	Bonne	Bonne	Bonne

B

C

NATURE DE LA PROTECTION	TYPE DE PSM		
	TYPE I	TYPE II	TYPE III
Du manipulateur	Par la création d'un flux d'air entrant dans l'enceinte.	Par une aspiration créée au bord avant du plan de travail (barrière immatérielle entre lui et le produit manipulé).	Par une paroi matérielle (le produit est manipulé par l'intermédiaire de manchons souples terminés par des gants).
De l'environnement	Par filtration de l'air de l'enceinte à travers un filtre à très haute efficacité (HEPA).	Par filtration de l'air de l'enceinte à travers un filtre à très haute efficacité.	Par filtration de l'air de l'enceinte à travers deux filtres en série à très haute efficacité.
Du produit manipulé	Non protégé puisqu'en contact avec l'air du laboratoire.	Par un flux d'air descendant préalablement filtré à travers un filtre à très haute efficacité.	Par absence de contact avec l'air du laboratoire.

Tableau 39 : Principaux EPC (A : description des niveaux de protection selon l'EPC utilisé ; B : mode de fonctionnement schématisé ; C : description des modalités de protection selon l'EPC) (21)

Une évacuation de l'air filtré du PSM vers l'extérieur est préconisée. Lorsqu'une nouvelle préparation de MTI est prévue, une lecture attentive des informations fournies par l'industriel quant aux modalités de préparation (tableaux 39 et 40).

	PSM III ou Isolateur	PSM IIB	Commentaire
Virus oncolytiques	Oui [†]	Oui	[†] Equipement en dépression Tenir compte du type/ temps de décontamination
Thérapie cellulaire ou tissulaire sans composante génique	Oui [‡]	Oui	[‡] Equipement en surpression Tenir compte du type/ temps de décontamination
Thérapie génique <i>in vivo</i> avec vecteur non viral et/ou acides nucléiques nus	Oui	Oui	Tenir compte du type/temps de décontamination
Thérapie génique <i>in vivo</i> avec vecteur viral	Oui [†]	Oui	[†] Equipement en dépression Tenir compte du type/temps de décontamination
Thérapie génique à base de cellules (ex : cellules CAR-T)	Oui	Oui	Tenir compte du type/temps de décontamination

Tableau 40 : EPC utilisé selon le MTI (21)

Pour ce qui des situations avec des criticités modérées, il y a notamment le risque de fournir un étiquetage erroné ou de ne pas respecter les bonnes pratiques découlant des articles R5121-146-2 et R5121-146-3 du CSP.

Et enfin, certaines ont des criticités majeures comme les erreurs survenant au cours de la préparation (figure 65). Ces situations sont d'autant plus graves qu'elles peuvent avoir un impact direct sur le patient et survenir à chaque fois qu'une préparation est planifiée. Certaines mesures de prévention sont donc à prévoir et clairement énoncées dans la littérature, comme la réalisation d'un « test à blanc » et une formation initiale spécifique à chaque MTI.

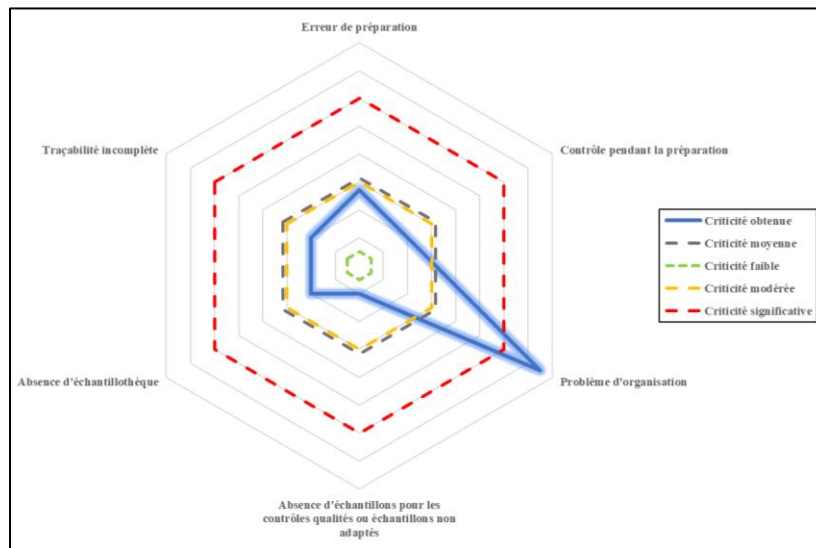


Figure 65 : Diagramme de Kiviat représentant les situations à risque pour l'étape "Pendant la préparation"

Le **risque B2** fait également émerger l'importance que l'opérateur soit en binôme lors de l'activité. En effet, « dans tous les cas, un contrôle en cours de reconstitution ou de mise sous forme appropriée est réalisé et enregistré (...) A minima, un double contrôle visuel est indispensable ».

Autre exemple, le **risque B3** qui sous-entend l'importance d'une organisation solide. Du fait du nombre d'étapes et de points critiques dans le circuit, le risque de désorganisation est favorisé. Il est donc essentiel de réadapter constamment l'analyse de risque au profit de chaque MTI pour limiter voire empêcher des conséquences négatives pour le déroulement de l'activité et la fluidité de la prise en charge.

- **Contrôle qualité :**

Le contrôle de la qualité pharmaceutique consiste en la mise en œuvre d'opérations de mesure (analyses) ou d'examen des caractéristiques des matières premières, des articles de conditionnement, des préparations en cours de réalisation et des préparations terminées en comparant les résultats obtenus aux exigences spécifiées. L'objectif est de déterminer s'ils sont conformes pour chacune de leurs caractéristiques et de prendre pour chacun une décision d'acceptation ou de refus. Le contrôle de la qualité participe donc à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité d'une préparation : il s'agit donc d'une étape essentielle au processus opérationnel de l'Unité.

Les différents contrôles entrant dans le cycle de vie des préparations sont :

- Le contrôle à réception
- Le contrôle en cours de préparation (enregistrement...)
- Le contrôle des préparations pharmaceutiques terminées
- Le contrôle libératoire des préparations
- Le cas échéant, le contrôle de la stabilité des préparations et de l'absence d'interactions contenant/contenu

Les contrôles pouvant être mis en œuvre afin d'assurer la qualité des préparations pharmaceutiques sont :

- Des contrôles de recevabilité documentaire (matières premières, réactifs...)
- Des contrôles physico-chimiques
- Des contrôles pharmacotechniques
- Des contrôles microbiologiques
- Des contrôles de l'environnement (air, surfaces...)
- Tous autres contrôles jugés nécessaires

Ces contrôles sont renseignés dans des référentiels tels que la Pharmacopée Européenne (monographies générales, monographies spécifiques et prescriptions générales) ou la Pharmacopée Française (notamment le Formulaire national). D'autres référentiels peuvent également être utilisés à défaut (informations non disponibles) comme les Pharmacopées et Formulaires nationaux des autres Etats membres de l'UE, les Pharmacopées et Formulaires de pays tiers (comme par exemple l'*US Pharmacopeia*), les méthodes développées en interne par l'établissement, les méthodes des fabricants et/ou des fournisseurs, les méthodes décrites dans la littérature (dont les recommandations publiées de sociétés savantes). Dans le cas présent, le groupe de travail s'est attaché aux contrôles des préparations (excluant les contrôles environnementaux par exemple) dans la recherche de modes de défaillances (tableau 41). Il a ainsi été trouvé deux risques liés à 4 situations de criticité faible.

N° Risque	Risques V. CONTRÔLE QUALITE	Criticité F X G X D	Justification
1	Contrôles qualité non fait / non adapté	4	Risque minimisé par : - Double contrôle - Formation initiale
		4	
		4	
2	Gestion documentaire non optimisée	4	Contrôle libératoire

Tableau 41 : Cotation et Justification pour l'étape des contrôles qualité

- **Libération pharmaceutique :**

A l'issu du contrôle, la libération de la préparation, portant par exemple sur l'aspect de la préparation, son volume et son étiquetage, peut nécessiter des étapes particulières. La libération doit rester sous la responsabilité du pharmacien qui est pleinement engagée par cet acte libératoire. En effet, cette étape est charnière car elle permet ou non la dispensation de la préparation et son acheminement au lit du patient. Cette libération pharmaceutique se fait sur la base des conformités aux spécifications requises mentionnées par les référentiels. Elle est réalisée sur les matières premières, la préparation, les contrôles... et est renseignée dans le dossier de lot par apposition du nom du pharmacien et de la date de libération. Cette « décision » peut faire l'objet d'une consultation lors d'audits ou d'inspections.

Cette étape fait donc partie intégrante du processus et représente un enjeu à la fois technique, clinique et réglementaire, ce qui a conduit à son étude par le groupe de travail (tableau 42). Des moyens de maîtrise déjà solidement implantés au sein de l'établissement permettent de diminuer la criticité des situations mises en évidence.

N° Risque	Risques VI. LIBERATION	Criticité F X G X D	Justification
1	Gestion documentaire mal réalisée	4	Informatisation Personnel de gestion informatique
2	Erreur de libération	4	Formation initiale
		2	Libération par un interne systématiquement revue par un pharmacien

Tableau 42 : Cotation et Justification pour l'étape de libération pharmaceutique

- **Dispensation / transport :**

Le groupe de travail s'est également penché sur l'étape de dispensation et donc par le même biais de l'acheminement de la préparation jusqu'au service de soins (tableau 43). Il y a ainsi 3 risques reliés à 6 modes de défaillances qui ont pu être relevés (figure 66) avec une criticité qui reste toutefois faible.

N° Risque	Risques VII. DISPENSATION / TRANSPORT	Criticité F X G X D	Justification
1	Choix du contenant inadapté à la préparation	4	Formation initiale
		4	Service dédié au transport inter- sites au CHU
2	Problème logistique	4	Remise en main propre privilégiée
		3	
3	Erreur de traçabilité	3	Double contrôle
		3	

Tableau 43 : Cotation et justification pour l'étape de dispensation / transport

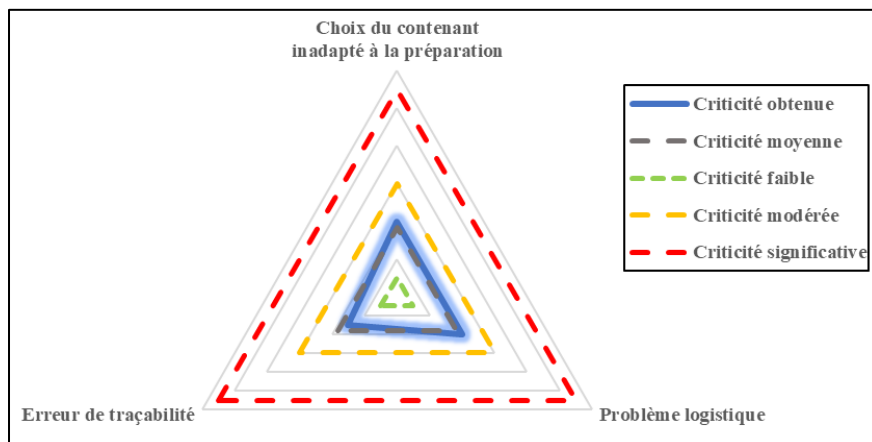


Figure 66 : Diagramme de Kiviat représentant les situations à risque pour l'étape de "Dispensation"

Le risque lié au transport d'un produit biologique est en effet bien présent. Il est notamment celui d'une rupture du confinement d'un colis contenant un agent pathogène, qui peut survenir par exemple suite à :

- Un accident de circulation
- Une rupture du colis due à une chute
- Son ouverture accidentelle ou toute manipulation non conforme
- La méconnaissance des règles qui s'imposent à la réception ou à l'expédition d'un produit présentant des risques pour la santé des travailleurs

Selon la Réglementation, le pharmacien responsable a ainsi plusieurs obligations, vis-à-vis :

- Des personnels ayant à effectuer des expéditions ou recevoir des produits à risque biologique qui doivent obligatoirement bénéficier d'une formation
- De l'identification des produits / colis (103), en utilisant :
 - o Une nomenclature ONU composée d'un préfixe UN et de 4 chiffres (tableau 44) Une classe parmi les 13 documentées. Les produits biologiques dangereux appartiennent en règle générale à :
 - Classe 6.2 : les matières infectieuses, c'est-à-dire les matières où il y a des raisons de penser qu'elles contiennent des agents pathogènes
 - Classe 9 : les matières à risque pour l'environnement
 - o Une catégorie de danger désignée par A ou B telle que :
 - Code A : matières dont on sait ou dont on a des raisons de penser qu'elles contiennent des agents pathogènes, transportées sous une forme qui peut,

en cas d'exposition à celles-ci, provoquer une invalidité permanente, constituer une menace ou provoquer la mort chez l'Homme ou l'animal alors qu'il était par ailleurs en bonne santé

- Code B : matière infectieuse qui ne répond pas aux critères de classification dans la catégorie A

- Un sigle « risque biologique »

2814 : Matière infectieuse pour l'homme [liquide ou solide] – Catégorie A
2900 : Matière infectieuse pour les animaux [solide ou liquide] – Catégorie A
3245 : Micro-organismes ou organismes génétiquement modifiés
3291 : Déchet d'hôpital, non spécifié OU déchet biomédical OU déchet médical réglementé – Catégorie B
3373 : Matière biologique – Catégorie B

Tableau 44 : Nomenclature ONU pour la classification des dangers lors du transport d'OGM (103)

Il faut toutefois noter l'existence de certaines particularités pour les OGM (tableau 50). Par exemple, un micro-organisme génétiquement modifié 3245 sera également classé comme produit dangereux, classe 9. Par contre, les organismes et micro-organismes génétiquement modifiés seront classés 2814, 2900, 3291 ou 3373 s'ils répondent à la classification des matières infectieuses (et non plus en 3245). Dans le cas du transport de produits biologiques dans des substances chimiques (carboglace, d'azote liquide, d'hélium liquide, de gaz sous pression...), il s'ajoute la réglementation spécifique au transport de ces produits chimiques (numéro UN disponible sur les fiches de sécurité).

Concernant les contenants, les réglementations ADR et IATA comportent une « Instruction d'emballage » qui définit un certain nombre de critères visant à garantir l'intégrité des emballages en cas de chute, de perforation et de compression. Les produits biologiques classés 2814, 2900 et 3373 doivent être transportés dans des triples emballages répondant aux exigences de la classe 6.2 de l'ONU. Les emballages primaires et secondaires doivent eux, être étanches et séparés par une quantité suffisante de matériau de calage absorbant. De même, le contenant doit être décontaminé après chaque transport. Un dispositif de transport dédié aux MTI à base de tissus ou de cellules (y compris MTG *ex vivo*) et un autre au MTG *in vivo* sont à privilégier. Le groupe de travail met également en avant que le choix du moyen de transport

doit tenir compte des contraintes de stabilité des reconstitutions (risque VII-2). La question de l'assurance du transport ainsi que des responsabilités (en particulier financière) doit être posée entre les différentes parties et si possible la remise en main propre doit être préférée.

- **Administration :**

Une fois le MTI dispensé, il n'est plus sous la responsabilité exclusive de la PUI mais aussi du service de soins, notamment lors de l'étape d'administration. Cependant, compte tenu qu'il s'agit de la dernière étape présentant un risque direct pour le patient, les modes de défaillances ont été relevés pour appréhender l'entièreté du circuit. Le groupe de travail a distingué l'erreur avant administration, pendant et après.

Celles-ci sont rattachées à 3 modes de défaillances chacune (tableau 45) et les étapes de préparation à l'administration et de déroulement de l'administration sont les plus critiques, comme en témoignent les criticités modérées à majeures obtenues (figure 67).

N° Risque	Risques VIII. ADMINISTRATION	Criticité F X G X D	Justification
1	Erreur avant administration	8	Erreur potentiellement interceptable : formation initiale et continue du personnel des unités de soins
		8	
		8	
		8	
2	Erreur administration	12	Erreur avérée avec un impact plus ou moins important pour le patient
		4	
		4	
3	Erreur après administration	4	Suivi du patient dépendant de plusieurs opérateurs
		6	
		2	

Tableau 45 : Cotation et justification pour l'étape d'administration

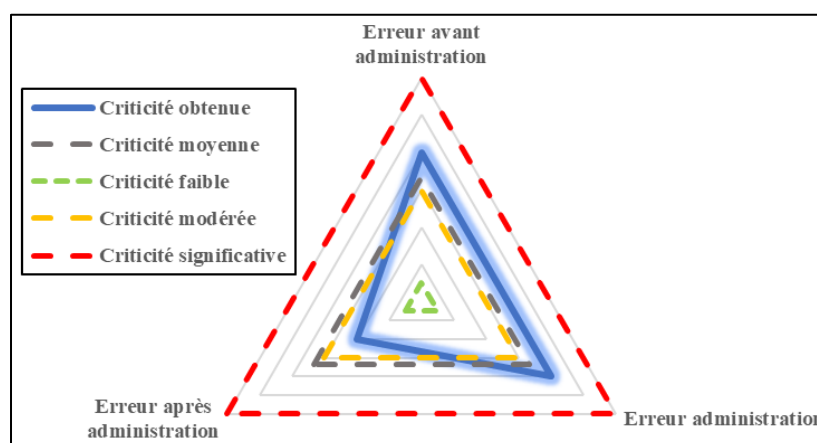


Figure 67 : Diagramme de Kiviat représentant les situations à risque pour l'étape "Administration"

- **Hygiène :**

Quatre configurations différentes de contamination microbiologique ont été identifiées avec des risques variés : soit pour la préparation, soit pour le personnel ou soit pour l'environnement (tableau 46).

N° Risque	Risques HYGIENE	Criticité F X G X D	Justification
1	Contamination bactériologique de la ZAC / PSM non conforme	8	Contamination avérée ou risque augmenté
2	Nettoyage mal ou non réalisé par les manipulateurs	4	Enregistrements prévus Formation initiale et continue des opérateurs
3	Nettoyage mal ou non réalisé par le prestataire	4	
4	Bionettoyage petit matériel / consommables réutilisables	4	

Tableau 46 : Cotation et justification des risques pour la thématique de l'Hygiène

Afin de diminuer le risque de contamination microbiologique (figure 69), des fréquences de nettoyage sont conseillées dans les BPP. De plus des contrôles environnementaux réguliers sont réalisés. Dans le cadre de la préparation des MTI, le MTI lui-même peut être à l'origine d'une contamination, il conviendra d'utiliser des agents décontaminants/détergents adaptés. Il faut s'assurer de la nécessité de vérifier la compatibilité de l'agent avec les surfaces à nettoyer, y compris le conditionnement primaire de la préparation (21).

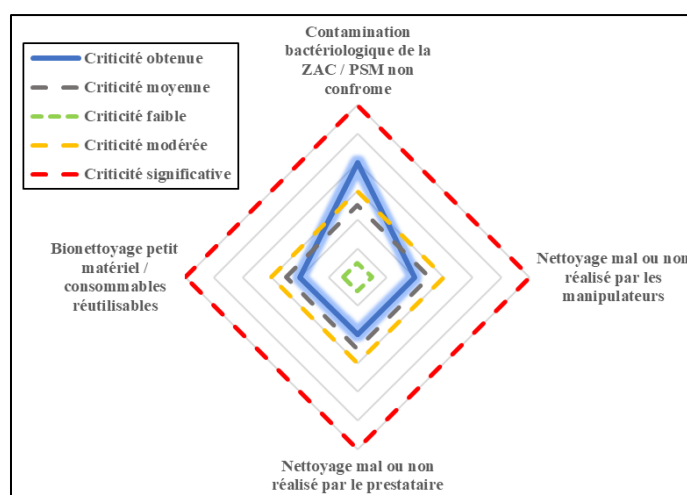


Figure 68 : Diagramme de Kiviati représentant les situations à risque pour "Hygiène"

Au travers de l'analyse de risque, le groupe de travail met en avant l'importance des équipements de protection individuelle (EPI). Un EPI est requis pour protéger la préparation et l'opérateur et doit être adapté aux conditions environnementales en fonction de la classe de la

ZAC. Spécifiquement pour les MTI et le risque biologique associé, le personnel peut être amené à revêtir des EPI adapté supplémentaires (tableau 47). A noter que l'unité ne sera concernée que par les groupes 1 et 2 d'agents biologiques.

PROTECTION	EPI	AGENT BIOLOGIQUE		
		Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Corps	Blouse en coton	✓		
	Blouse jetable en matériau non tissé		✓	
	Blouse jetable en matériau non tissé Norme EN 14126		✓	✓ Blouse à boutonnage dorsal
	Surchaussures		✓	✓
	Charlotte		✓	✓
Mains	Gants EPI de catégorie III		✓	✓ Double gantage préconisé
Yeux et visage	Lunette ou masque	✓	✓	✓
Voies respiratoires	Masque FFP1 ou filtre P1	✓		
	Masque FFP2 ou filtre P2		✓	✓
	Masque FFP3 ou filtre P3			✓

* Selon les résultats de l'évaluation des risques

Tableau 47 : Récapitulatif des EPI à porter en fonction des agents biologiques manipulés (103)

En corrélation avec le groupe considéré, l'opérateur doit se munir de l'EPI adéquat aux conditions de confinement requises :

- L1 : blouse en coton
- L2 : port d'une blouse dédiée, en coton ou jetable en matériau non tissé et port de surchaussures. Le port de gants est fonction des résultats de l'évaluation des risques à chaque étape du protocole expérimental

• **Gestion des déchets :**

Les risques discernés concernant la gestion des déchets sont au nombre de 2 et ont fait émerger une criticité moyenne assez faible (tableau 48). Cependant cette analyse a permis de mettre en avant 2 situations à surveiller et a souligné l'importance d'encadrer le plus précocement possible le circuit des déchets.

N° Risque	Risques IX. GESTION DES DECHETS	Criticité F X G X D	Justification
1	Gestion des déchets mal réalisée	8	Implantation du circuit de gestion des déchets pour une nouvelle classe de médicaments
		8	
		2	Formation initiale obligatoire
		2	
2	Erreur de traçabilité	2	Enregistrements systématiques

Tableau 48 : Cotation et justification pour l'étape de gestion des déchets

Le manuel du HCB est encore utilisé comme référence dans ce domaine. Il cite notamment :

- Confinement C1 : les déchets, solides et liquides, sont inactivés (...) sur le site de production, par un traitement physique ou chimique validé. En l'absence de possibilité d'inactivation sur place, les déchets solides seront placés dans des containers adaptés, verrouillables et avec un étiquetage mentionnant qu'il s'agit d'OGM, et éliminés par un prestataire de service agréé pour l'élimination des déchets biologiques infectieux (DASRI). Les déchets inactivés sont alors considérés comme des Déchets Industriels Banals (DIB) ou assimilables à des Ordures Ménagères (DAOM)
- Confinement C2 : Les déchets liquides doivent être inactivés dès leur production par un traitement physique ou chimique. Les déchets solides doivent être placés dans des conteneurs étanches et inactivés par autoclavage. Les déchets inactivés solides sont ensuite éliminés par la filière de conteneurs pour DASRI : enlèvement, transport jusqu'au lieu de traitement par un prestataire de service agréé, et réception d'un BSDAS (Bordereau de Suivi des Déchets d'Activité de Soins).

Le HCB précise ensuite les méthodes :

- l'inactivation thermique par un cycle d'autoclave à 134 °C pendant 20-30 minutes
- l'inactivation chimique des déchets qui ne peuvent être inactivés thermiquement, repose sur l'immersion des déchets dans une solution d'eau de javel à 0,43 % (soit 1,3 degrés chlorométriques) pendant 12 heures (soit 170 ml d'eau de Javel qsp 1 Litre), préparée extemporanément (tableau 49)

NATURE	MATÉRIEL DE LABORATOIRE, LITIÈRES D'ANIMAUX, DÉCHETS ANATOMIQUES NON RECONNAISSABLES D'ANIMAUX, LIQUIDES BIOLOGIQUES D'ORIGINE HUMAINE OU SIMIENNE, DÉCHETS LIQUIDES CONTAMINÉS PAR UN OGM, DÉCHETS LIQUIDES D'ORIGINE NON HUMAINE				
	Non contaminés	Contaminés par OGM du groupe 1*		Contaminés par agents pathogènes non OGM de groupe 2 ou 3. Contaminés par OGM de groupe 2 ou 3**. Pièces anatomiques non reconnaissables d'animaux infectés. Liquides biologiques d'origine humaine ou simienne infectés ou non.	
		Solides	Liquides	Solides	Liquides
Traitement interne	Sans objet	Inactivation thermique	Inactivation thermique ou chimique	Inactivation thermique	Inactivation thermique ou chimique
Filière d'élimination	DIB (égout si liquide et sans risque chimique ou radioactif associé)	DIB (égout si liquide et sans risque chimique ou radioactif associé)		DASRI	

* Les litières et les déjections d'animaux, dépourvus d'OGM capables de se multiplier, peuvent être orientées directement vers la filière DIB.
 ** Selon les recommandations du Haut Conseil des Biotechnologies : annexe 5.1 du Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'OGM.

Tableau 49 : Récapitulatif de traitement des déchets selon la classe d'OGM (103)

Les déchets inactivés et ceux issus des PICT sont éliminés dans les DASRI. Quant aux dernières recommandations, elles émettent l'idée que l'élimination des déchets doit être tracée quelle que soit la méthode utilisée.

- **Archivage :**

Le groupe de travail a également abordé la question de l'archivage des dossiers de lots compte tenu des exigences réglementaires et du statut des MTI. Un seul risque a été mis en évidence avec une criticité faible de par les moyens de maîtrise mis en œuvre (identiques à d'autres circuits) et bien banalisés au niveau de l'établissement (tableau 50).

N° Risque	Risques X. ARCHIVAGE	Criticité F X G X D	Justification
	Archivage non optimal	4	Procédure et structure (Logidos) bien identifiées

Tableau 50 : Cotation et justification pour l'étape d'archivage

Les dernières recommandations mettent en effet l'accent sur l'importance d'un système de traçabilité complète (matière première, produit fini et patient), fiable et robuste. Il doit permettre une traçabilité ascendante et descendante pour chaque MTI administré. La réglementation oblige un archivage des données pendant une durée de 30 ans.

- **Gestion des non conformités :**

Enfin le groupe de travail, à l'aide du référentiel des Bonnes Pratiques, s'est penché sur les risques inhérents aux non conformités et réclamations : 2 risques bien maîtrisés ont été mis en avant (tableau 51).

N° Risque	Risques XI. GESTION DES NON CONFORMITES	Criticité F X G X D	Justification
1	Défaut de facturation	4	Présence d'un service dédié
2	Non gestion des NC ou réclamations	4	

Tableau 51 : Cotation et justification pour l'étape de gestion des non conformités

Toute réclamation concernant la qualité des préparations pharmaceutiques terminées (erreur, défaut, et autres signes de problèmes de qualité) est examinée selon des procédures écrites. Le pharmacien s'assure de la mise en œuvre d'un système permettant l'enregistrement, le traitement des réclamations et, si nécessaire, le rappel des préparations concernées. Les procédures documentées décrivent ces opérations qui sont à effectuer rapidement et rigoureusement sous peine d'avoir un impact organisationnel voire financier pour l'unité. Cette étape est non négligeable car *in fine* le pharmacien doit mettre en œuvre un plan d'action (actions correctives et délai de mise en œuvre, modification des procédures) afin d'éviter que le problème constaté ne se reproduise.

4.4. Suivi et perspectives

Le circuit du MTI est comparable à celui d'autres médicaments de par ses étapes. Toutefois, ces thérapies complexes se distinguent par leurs spécificités qui font apparaître de nouveaux risques et enjeux.

En termes de circuit, les situations dangereuses ont été données exhaustivement de manière à pouvoir appréhender chaque étape. Ainsi, une synthèse a été réalisée à partir des 88 situations dangereuses décrites.

- **Données globales :**

Parmi ces situations dangereuses, la grande majorité (n = 55) sont de criticité faible (valeur C inférieure à un score de 6). Cela est expliqué par les connaissances et moyens de maîtrise qui ont été véhiculés dans la littérature ou par l'expérience d'autres activités de pharmacotechnie réalisées au niveau du CHU (tableau 52).

Etape	Niveaux de criticité			Score moyen de criticité
	Criticité faible	Criticité modérée	Criticité majeure	
Circuit global	4	4	0	4,5
Approvisionnement	5	2	1	5,6
Réception	2	3	1	7,3
Stockage	5	2	1	5,1
Prescription	0	1	2	10
Préparation	14	3	4	5,7
Contrôle qualité	4	0	0	4
Libération	3	0	0	3,3
Dispensation	6	0	0	3,7
Administration	3	5	1	6,7
Hygiène	3	1	0	5
Gestion des déchets	3	2	0	4,4
Archivage	1	0	0	4
Gestion des non conformités	2	0	0	4
TOTAL	55	23	10	

Tableau 52 : Score moyen de criticité par étape du circuit de la Pharmacie

Certaines étapes se distinguent tout de même par une criticité moyenne modérée (valeur C comprise entre 6 et 11) telles que la réception, le traitement d'une prescription ou l'administration au patient. Ceci trouve son explication du fait du caractère « innovant » des MTI où le personnel a moins de recul que pour d'autres thérapeutiques (figure 69).

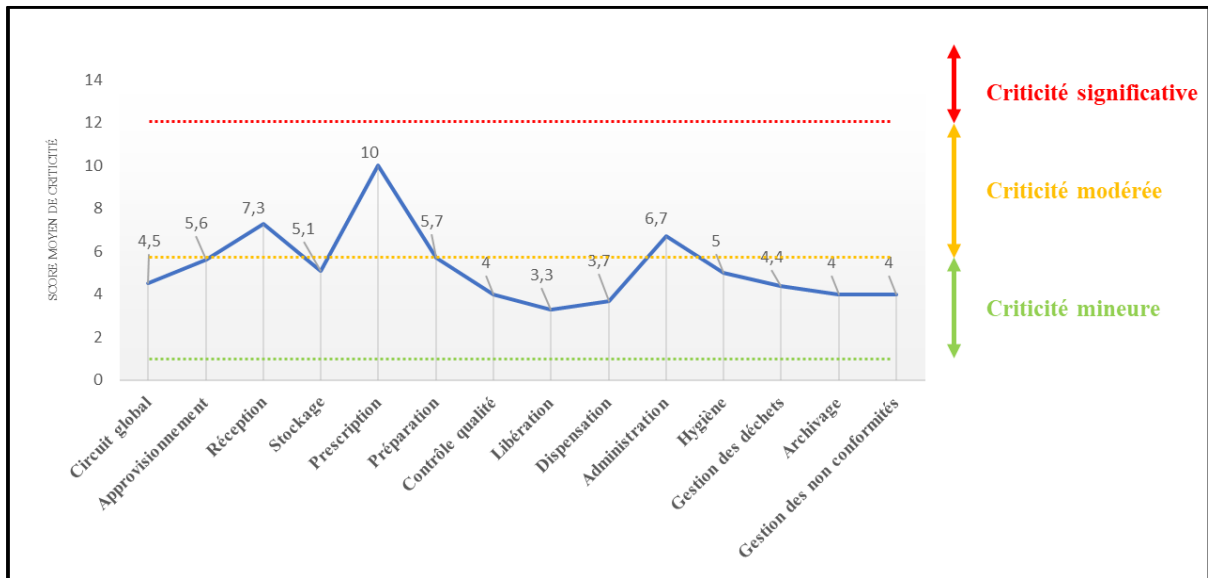


Figure 69 : Score moyen de criticité représenté en fonction des seuils de criticité (en vert: seuil de criticité faible ; en orange : seuil de criticité modérée ; en rouge : seuil de criticité significative)

- **Mise en évidence des points critiques :**

Une criticité moyenne faible ne signifie pas l'absence de situations de criticité plus élevée (figure 70). Autant certaines étapes comme la dispensation, la libération, l'archivage ou la gestion des non-conformités ne comportent pas de situations avec un risque autre que faible, autant certaines se distinguent par une présence non négligeable de situations de criticité modérée (la gestion des déchets par exemple) voire de criticité majeure (l'étape de la préparation par exemple).

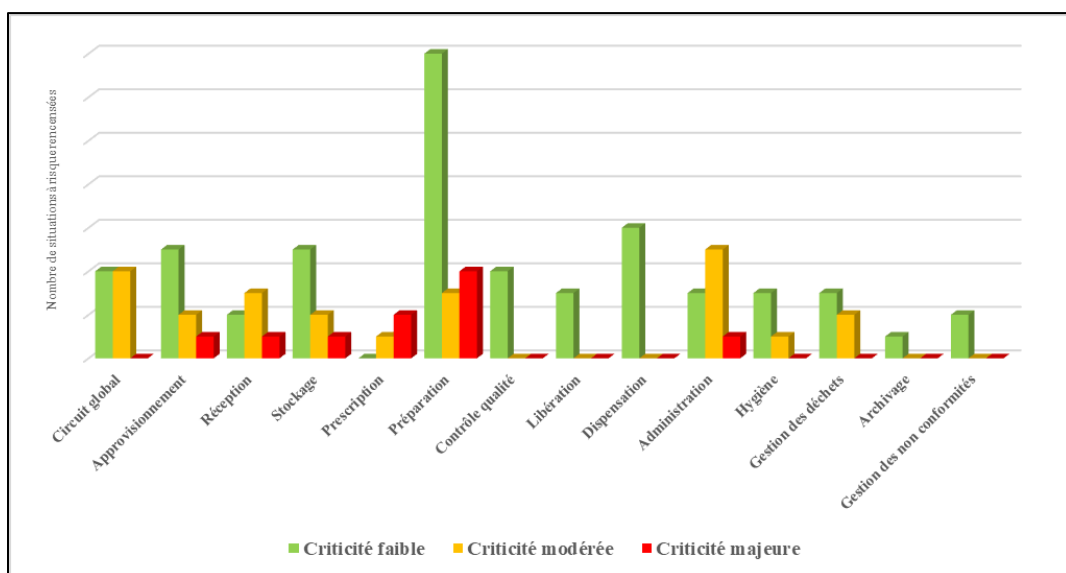


Figure 70 : Répartition des criticités des situations selon les étapes du circuit

- **Notion de maîtrise et perspectives:**

Cette analyse a permis d'établir des scores de criticité globale qui ne prennent pas en compte les moyens de maîtrise mis en place. En effet, elle permet de voir sur quels axes la PUI doit axer ses moyens de prévention pour prévenir au mieux la survenue de dangers.

Ces moyens de maîtrise dans un premier temps consistent en :

- La mise en place d'un système documentaire via des procédures, modes opératoires, fiches d'enregistrement...
- Des mesures préventives (pictogrammes de signalisation, travail en binôme...)

A long terme, il serait intéressant de réévaluer l'efficacité des mesures mises en place et de calculer une criticité résiduelle. Celle-ci n'est autre que le produit de la criticité brute et du score associé à la maîtrise pour chaque item relevé.

De même, une analyse des risques n'a pas vocation de rester figée dans le temps. Une réadaptation voire la suppression de certaines descriptions pourra être envisagée mais aussi l'ajout et l'étude de certaines situations que seule l'expérience pourra provoquer. La démarche qualité s'inscrit en effet dans le temps et sous-entend rigueur et communication entre les différentes parties prenantes.

Chapitre 2 : Etude de faisabilité

Conformément aux nouvelles versions des référentiels telles que les BPP ou les recommandations de la SFPO, la réalisation d'une nouvelle préparation de MTI au sein de l'établissement nécessite une étude de faisabilité préalable à toute nouvelle préparation.

1 Place des études de faisabilité en Pharmacotechnie

1.1. Généralités

En milieu hospitalier, une préparation est envisagée uniquement s'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique permettant l'ajustement du dosage ou de la forme galénique ou encore dans le cadre d'une pathologie pour laquelle il n'existe pas de spécialité équivalente en termes d'efficacité.

La décision de l'exécution de la préparation, prise par le pharmacien, se base sur une analyse bibliographique et organisationnelle, afin d'apprécier la conformité de la préparation à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques ainsi que des moyens humains et techniques adaptés.

Les critères de cette évaluation sont définis dans le chapitre 1 des BPP relatif au « Management du système qualité pharmaceutique » (points 1.13 à 1.16). La nouvelle version (effective depuis 2023) propose ainsi un document qui permet de collecter toutes les informations concernant la faisabilité d'une préparation.

L'appréciation du rapport bénéfice / risque permet d'évaluer les dangers potentiels et sert de base pour décider si des mesures de réduction des risques sont à appliquer, ou si le risque existant peut être accepté.

Quel que soit le risque associé à la réalisation d'une préparation et préalablement à sa réalisation, une analyse pharmaceutique doit être réalisée par le pharmacien qui reçoit la demande. Une évaluation de la valeur ajoutée et de la faisabilité technique de la préparation doit alors être réalisée dans la mesure du possible.

La valeur ajoutée est estimée en considérant (104) :

- l'intérêt pharmaco-thérapeutique
- la meilleure acceptabilité possible pour une observance renforcée
- l'appréciation du bénéfice / risque

La faisabilité technique est estimée en considérant (105) :

- la présence de procédures générales et de modes opératoires
- la présence de matériel et locaux conformes à la réalisation de la forme pharmaceutique
- la présence d'un personnel formé
- une analyse de la formule de la préparation

D'un point de vue pratique, un dossier de préparation en 3 parties est à rédiger afin de regrouper toutes les informations nécessaires au bon déroulement de la préparation. Une analyse technico-réglementaire est ainsi un préalable nécessaire à la prise de décision de réalisation de la préparation et doit être effectuée par un pharmacien.

Elle doit comprendre (104) :

- les renseignements concernant la préparation
- le positionnement dans l'arsenal thérapeutique (justification de l'intérêt pharmacothérapeutique)
- la valeur ajoutée de la préparation
- l'évaluation du risque de la préparation
- la faisabilité technique

1.2. Particularités des MTI

Au même titre que les préparations magistrales et hospitalières réalisées en unité de pharmacotechnie, une étude de faisabilité doit être menée pour les MTI (106). Elle comprendra plusieurs versants :

- Réglementation : présentation du MTI, classe de confinement, circuit d'accessibilité (EC, accès dérogatoires, AMM...), décret limitant l'utilisation
- Pharmacie clinique : indication au regard du contexte clinique, place dans la stratégie de prise en charge...
- Faisabilité technique : modalités de préparation, conservation, péremption, analyse de risques...

Une fois complétées, ces différentes parties font l'objet d'une analyse aboutissant à la décision pharmaceutique de réaliser ou non la préparation.

Dans la littérature, l'étude de faisabilité se répand aux préparations de MTI (106). Plusieurs dispositifs ont été émis afin d'aider à leur mise en place. Par exemple, au niveau national, la check-list publiée par la SFPO énonce des critères d'aide à la décision pharmaceutique ; au niveau des établissements, certains ont rédigé des algorithmes de faisabilité qui ont pour vocation, au vu de leurs propres contraintes d'établissement, de faciliter la prise de décision pharmaceutique.

2 Etude de faisabilité appliquée à l'unité de MTI du CHU de Toulouse

Au CHU de Toulouse, un modèle d'étude de faisabilité est appliqué pour les activités du préparatoire (gélules, sirops, crèmes...) et de l'unité de mise en forme aseptique (préparations injectables hors chimiothérapies, collyres...).

Toutefois, il n'est pas totalement adapté pour l'activité de l'unité de préparation des biothérapies innovantes car il ne prend pas en compte les spécificités associées à ce type de préparations et les locaux/équipements de la nouvelle unité. Un modèle d'étude de faisabilité propre était donc nécessaire.

Outre la facilitation des aspects organisationnels, l'étude de faisabilité a pour rôle de :

- Garantir à l'établissement que l'activité est menée en conformité du cadre réglementaire en vigueur et que l'impact financier est contrôlé
- Optimiser la prise en charge des patients en sélectionnant l'alternative thérapeutique la plus appropriée en regard de leur pathologie et de leurs données médicales (antécédents, état général...)
- Sécuriser le circuit du MTI, de sa réception à sa dispensation

2.1. Méthodologie

Pour réaliser la procédure d'étude de faisabilité, un recueil des différents modèles qu'ils soient généraux ou appliqués spécifiquement aux MTI, a été réalisé.

Dun point de vue organisationnel, l'étude de faisabilité sera enclenchée suite à l'identification d'un besoin ou une demande médicale et fait intervenir plusieurs acteurs :

- Le service de soin : émission d'un besoin médical pour un patient particulier ou une cohorte de patients répondant à des critères d'inclusion spécifiques
- Les Equipes de Pharmacie Clinique : évaluation de la demande sur les versants cliniques et réglementaires
- L'Unité de Pharmacotechnie – Biothérapies Innovantes : étude de la faisabilité technique de la préparation

Cette disparité des acteurs intervenant dans le processus a conduit à la mise en place pour l'étude de faisabilité de deux volets :

- Un formulaire initial de demande de traitement par MTI rempli conjointement par le(s) prescripteur(s) et les équipes de Pharmacie Clinique (pharmaciens et internes)
- Un formulaire de faisabilité technique rempli par les équipes de l'Unité de Pharmacotechnie (pharmaciens et internes)

Dans le cas particulier des MTI en EC, le formulaire initial de demande sera complété directement par l'unité de Pharmacotechnie suite aux échanges avec le promoteur en utilisant le manuel pharmacie et la documentation liée aux MTI.

2.2. Elaboration de la documentation

2.2.1 Procédure

Une procédure reprenant les différentes étapes de l'étude de faisabilité a été rédigée. Elle comprend également la conduite à tenir devant toute nouvelle demande (figure 71).

Le service émet le besoin qui est analysé par les équipes de pharmaciens cliniciens. Le formulaire initial de demande est alors complété.

Si l'expertise rendue à l'issu du formulaire de demande initiale de nouvelle préparation de MTI est favorable, alors cela conduit à la poursuite de l'étude de faisabilité. Auquel cas, une communication est faite au prescripteur quant aux éléments bloquants. Le Pharmacien clinicien pourra alors proposer des alternatives.

Si l'expertise rendue à l'issu du formulaire technique est favorable, alors la préparation est considérée comme réalisable. Auquel cas le service est prévenu de l'impossibilité à mettre en place la préparation.

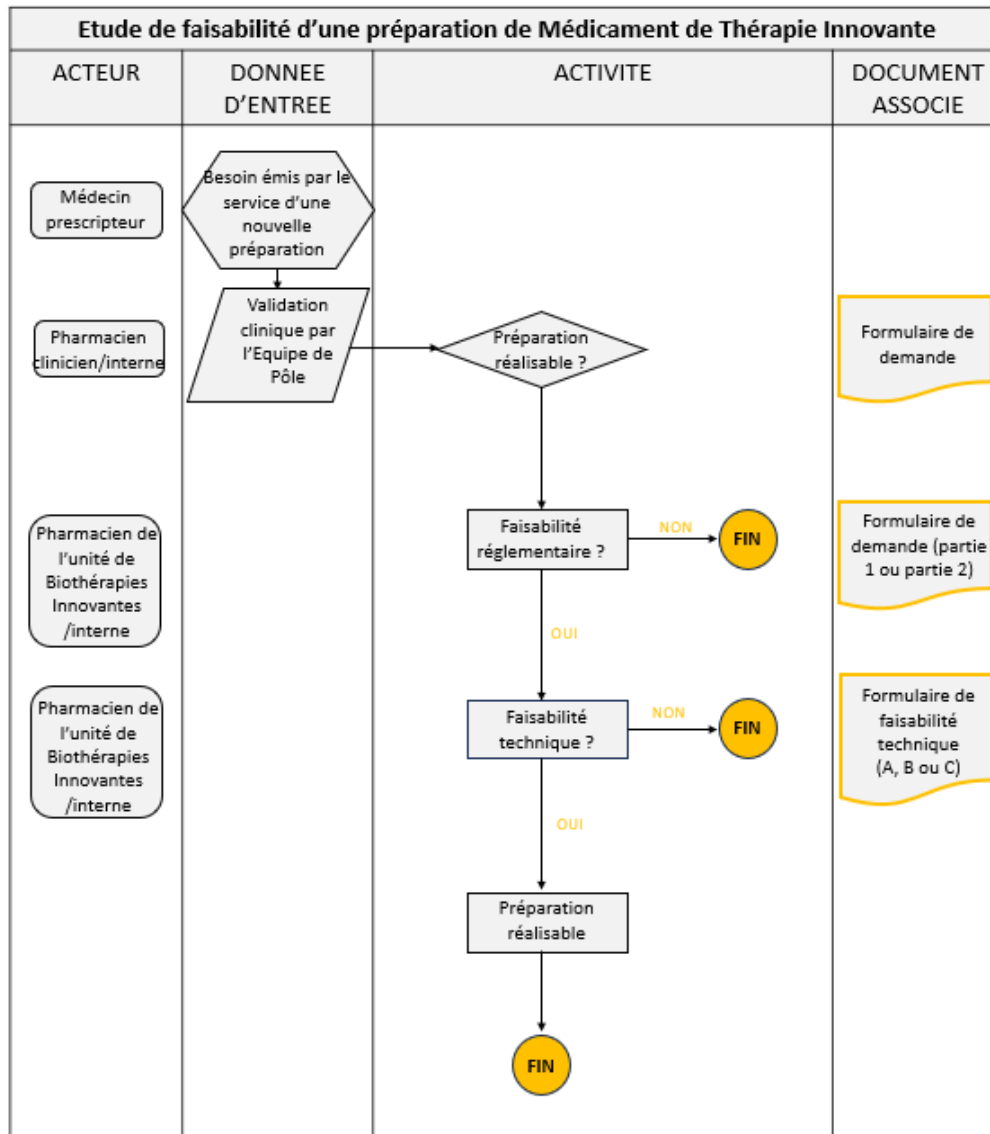


Figure 71 : Logigramme de la procédure "Etude de faisabilité d'une préparation de MTI"

2.2.2 Formulaire de demande de traitement par un MTI hors EC

2.2.2.1 Données relatives au MTI et au contexte médical

Ce premier formulaire, à destination des équipes de Pharmacie clinique correspond à un recueil des informations relatives au MTI telles que des données par exemple, sur la forme galénique, l'indication, les modalités d'administration, le circuit logistique...

2.2.2.2 Aspects réglementaires

Ensuite, le Pharmacien (ou l'interne par délégation) a pour rôle de compléter une partie 1 ou 2 en fonction du statut réglementaire du MTI considéré (accès dérogatoire ou AMM). Cette première étape permet la vérification de la conformité au cadre réglementaire de la mise à disposition de ces thérapeutiques et des modalités de remboursement.

2.2.3 Formulaire de faisabilité technique

En fonction du type de MTI considéré, l'équipe de l'Unité de Pharmacotechnie – Biothérapies Innovantes complète un formulaire de faisabilité technique différent :

- A : MTI ayant le statut d'organisme génétiquement modifié (OGM)
- B : MTI n'ayant pas le statut d'OGM
- C : Préparation de thérapie cellulaire (OGM ou non)

Dans les 3 situations, l'analyse de risque, notamment sur les volets « Approvisionnement » à « Archivage » a été utilisée pour inclure l'analyse des points critiques dans l'étude de faisabilité. Les formulaires ont été effectués sous la forme de questionnaires avec inclusion des sources documentaires et respect de l'ordre chronologique de prise en charge d'une préparation de MTI (figure 72).

Figure 72 : Extrait du formulaire initial de demande d'une nouvelle préparation de MTI

Le Pharmacien de l'unité de Pharmacotechnie est responsable de l'avis émis en regard des données recueillies tant sur le plan clinico-réglementaire que sur le plan technique. La décision sera prise sur la base d'une expertise favorable sur le plan clinico-réglementaire et du score obtenu sur les différents items qui reprennent les étapes du circuit pharmaceutique (figure 73). A l'heure actuelle, le seuil d'acceptabilité (sous la forme d'une valeur quantitative) a été fixé de façon théorique.

La décision se matérialisera sous la forme d'un score supérieur à ce seuil et conduira à la réalisation de la préparation auquel cas l'information sera diffusée par le biais de l'Equipe de Pharmacie clinique au service demandeur.

APPROVISIONNEMENT		
Procédure d'approvisionnement disponible ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Flexibilité des jours de production et / ou de livraison ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Consommable(s) associés identifiés(s) ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Contacts du fournisseur facilement accessibles ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
SOUS-TOTAL (score sur 4)		
RECEPTION		
Procédure de réception disponible ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Enregistrements spécifiques à réaliser pour le fournisseur (suivi des températures...) ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
SOUS-TOTAL (score sur 2)		
STOCKAGE		
Conservation à température ambiante ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Conservation entre 2°C et 8°C ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Conservation à - 80°C ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Conservation dans l'azote en phase gazeuse ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Equipement disponible(s) ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Equipement(s) de back-up disponible(s) ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Emplacement(s) de quarantaine disponible(s) ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
SOUS-TOTAL (score sur 7)		
PRESCRIPTION		
Disponible sur support informatique ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Prescripteur(s) identifié(s) ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Dossier médical du patient accessible ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Critères d'éligibilité et d'exclusion accessibles ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Délai compatible avec la stabilité du MAT ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
SOUS-TOTAL (score sur 5)		

Figure 73 : Extrait du formulaire de faisabilité technique

DISCUSSION ET CONCLUSION

Les établissements de Santé, en regard de leurs missions centrées sur la prise en charge des patients, de la pluralité des environnements et de la multitude des acteurs intervenant tout au long du parcours de soin, se doivent de répondre à des exigences réglementaires et éthiques. Celles-ci en plus d'être des obligations encrent aujourd'hui les Etablissements de Santé dans une Démarche continue de la Qualité.

La préparation des MTI, mission gérée par l'Unité des Biothérapies Innovantes, nouvellement installée au CHU de Toulouse, se doit aussi de répondre à cette politique et ce notamment au vu des risques que représente cette nouvelle activité.

Au niveau du personnel, le cadre réglementaire prévoit que l'employeur fasse une ERP. Ce travail a permis de discerner 43 risques appartenant à des domaines impliquant l'Environnement de travail, les opérateurs eux-mêmes ou à la nature des substances manipulées. Ces risques ont un degré de significativité plus ou moins élevé. Des mesures préventives, consistant à sensibiliser les opérateurs ou à adapter les ressources matérielles, ont été appliquées en pratique lors de la mise en place de l'Unité de façon à minimiser la probabilité de survenue de ces risques.

Au niveau du circuit pharmaceutique des MTI, une analyse des risques a priori a été effectuée par le biais de la méthode de l'AMDEC (se voulant exhaustive, à la fois qualitative et quantitative). Les non loin de 106 risques identifiés, ont été décrits de façon chronologique dans le circuit. Un score de criticité leur a été attribué permettant de les hiérarchiser afin de voir quelles mesures de prévention à mettre en œuvre étaient à privilégier.

Cependant, que ce soit pour l'ERP ou l'AMDEC du circuit de la Pharmacie, une révision régulière des risques ainsi qu'un suivi des actions préventives sont à programmer. Les analyses de risques tiennent en effet leur particularité du fait de leur caractère changeable au grès des dynamiques existant au sein des établissements et plus spécifiquement de l'activité de préparation des MTI, qui sont eux-mêmes une classe thérapeutique en pleine expansion.

En effet, de nouveaux MTI sont régulièrement mis sur le marché en Europe et suscitent dès leur mise à disposition le besoin médical qui transparaît alors sous la forme d'une demande concrète de la part des prescripteurs. Or, chaque MTI est différent avec des risques bien spécifiques, rendant une étude de faisabilité nécessaire à chaque nouvel MTI pris en charge.

Un formulaire à destination du Pharmacien clinicien a été établi dans le but de cerner le besoin et les caractéristiques du produit considéré. Un second formulaire à destination du pharmacien de l'Unité de Biothérapie Innovante, qui se présente sous la forme d'une grille de cotation, permet d'évaluer la faisabilité technique de la préparation. Cependant, les seuils de ces scores sont à l'heure actuelle en cours d'évaluation. Ils seront à affiner au fur et à mesure.

A l'occasion de la mise en service de l'Unité, ce travail a ainsi permis une visibilité sur les risques potentiels encourus et de proposer différents moyens préventifs. Il a également permis d'établir une procédure d'étude de faisabilité avec des trames de formulaires qui mettent à contribution et favorisent la collaboration pluridisciplinaire, dans un souci constant de perpétuer la Démarche Qualité au sein de l'unité.

Ce travail devra être complété par des études de risques et de faisabilité sur l'ensemble du circuit du médicament y compris la prise en charge du patient. Dans cet objectif, le CHU souhaite mettre en place un comité institutionnel composé d'experts médicaux et scientifiques dont le rôle sera d'identifier les spécificités et contraintes particulières de tout nouveau MTI afin de faciliter l'arrivée des MTI et de garantir une prise en charge efficiente des patients, tout en s'assurant de la maîtrise des risques associés.

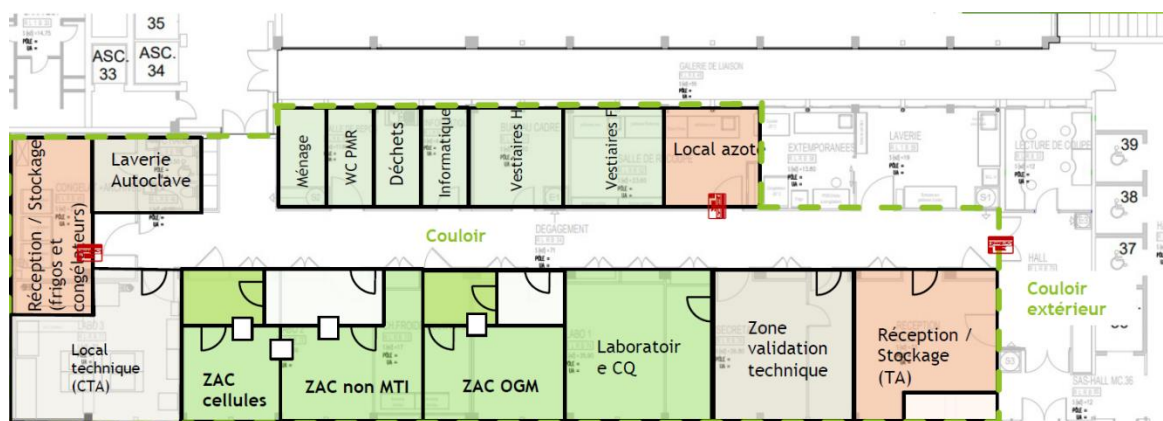
ANNEXES

Annexe 1 : Liste des MTI autorisés dans l'UE (mise à jour le 01/03/2024)

Désignation commerciale	Indication	Classification	Date d'AMM (EMA)	Médicament orphelin	PRIME	Informations complémentaires	Accès dérogatoire
CHONDROCELECT®	Réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques au niveau du genou	PICT	05/10/2009	Non	Non	AMM retirée en Juillet 2016	Non
GLYBERA®	Déficit familial en lipoprotéine lipase	MTG	25/10/2012	Oui	Non	AMM non renouvelée (fin en Octobre 2017)	Non
MACI®	Réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques au niveau du genou	MCTI	27/06/2013	Non	Non	AMM non renouvelée (fin en Juin 2018)	Non
PROVENGE®	Cancer de la prostate	MTCS	06/09/2013	Non	Non	AMM retirée en Mai 2015	Non
HOLOCLAR®	Déficiences en cellules souches limbiques	PICT	17/02/2015	Oui	Non		Non
IMLYGIC®	Mélanome non résecable et métastatique	MTG	16/12/2015	Non	Non		Non
STRIMVELIS®	Déficit immunitaire combiné sévère lié à un déficit à adénosine désaminase	MTG	26/05/2016	Oui	Non		Non
ZALMOXIS®	Traitement adjuvant de greffe de CSH lors d'un contexte d'hémopathie maligne	MTCS	18/08/2016	Oui	Non	AMM retirée en Octobre 2019	Non
SPHEROX®	Réparation des lésions lors d'ostéochondrite disséquante chez l'enfant	PICT	10/07/2017	Non	Non		Non
ALOFISEL®	Fistules périanales liées à la maladie de Crohn	MTCS	23/03/2018	Oui	Non		Non
YESCARTA®	Lymphome diffus à grandes cellules B Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B	MTG	23/08/2018	Oui	Oui		Accès précoce avec avis favorable au remboursement (06/09/2023) car SMR important
KIMRIAH®	Lymphome folliculaire en rechute	MTG	23/08/2018	Oui	Oui		Avis favorable au remboursement (06/09/2023)
LUXTURNA®	Déficiences visuelles liées à une dystrophie rétinienne héréditaire	MTG	22/11/2018	Oui	Non		Non
ZYNTEGLO®	Bêta thalassémie	MTG	29/05/2019	Oui	Oui	AMM retirée en Mars 2022	Non
ZOLGENSMA®	Amyotrophie spinale proximale liée à SMN1	MTG	18/05/2020	Oui	Oui		Avis favorable au remboursement uniquement dans « le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène SMN1) : chez les patients présymptomatiques et ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2, avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 ou 2 » (25/05/2023).
LIBMELDY®	Leucodystrophie métachromatique	MTG	17/12/2020	Oui	Non		Accès précoce en cours
TECARTUS®	Leucémie aigue lymphoblastique	MTG	14/12/2020	Oui	Oui		Accès précoce post AMM renouvelée (21/12/2023)
SKYSONA®	Adénoleucodystrophie cérébrale débutante associée à une mutation du gène ABCD1	MTG	16/07/2021	Oui	Oui	AMM retirée en Novembre 2021	Non

ABECMA®	Myélome multiple en rechute ou réfractaire aux autres lignes de traitements	MTG	18/08/2021	Oui	Oui		Accès précoce en cours
BREYANZI®	Lymphome diffus à grandes cellules B Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B Lymphome folliculaire de grade 3B	MTG	04/04/2022	Non	Oui		Accès précoce avec avis favorable au remboursement (20/02/2023)
CARVYKTI®	Myélome multiple en rechute ou réfractaire aux autres lignes de traitements	MTG	25/05/2022	Oui	Oui		Accès précoce en cours
UPSTAZA®	Déficit en décarboxylase L acide aromatique	MTG	18/07/2022	Oui	Non		Accès précoce post AMM
ROCTAVIAN®	Hémophilie A sévère	MTG	24/08/2022	Oui	Non		Avis favorable au remboursement dans l'AMM (06/09/2023)
EBVALLO®	Maladie lymphoproliférative post-transplantation et positive à l'EBV	MTCS	16/12/2022	Oui	Oui		Accès précoce en cours
HEMGENIX®	Hémophilie B modérément sévère à sévère	MTG	20/02/2023	Oui	Oui		Avis favorable au remboursement (30/08/2023)

Annexe 2 : Plan de l'unité de Biothérapies Innovantes du CHU de Toulouse



CQ : contrôle qualité
 CTA : centrale de traitement d'air
 TA : température ambiante
 ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Annexe 3 : Grille d'évaluation des risques professionnels

Risque	Elément dangereux	Tâche / opération Etape(s) du process / localisation	Description situation dangereuse <i>Effets (santé, environnement, technique, humain, organisation)</i>	G	O	D	Criticité	Mesures préventives / correctives
Activité Physique	Effort de poussée	Local azote Approvisionnement en azote liquide	Déplacement du réservoir d'azote liquide pour le remplissage (de la salle azote jusqu'à l'extérieur du bâtiment) - remplissage 1 à 2 fois/semaine	3	4	1	12	<ul style="list-style-type: none"> . Former le personnel à la manutention du réservoir . Pour les remplissages, faire intervenir les services techniques ou un prestataire pour la manutention du réservoir . Evaluer l'intérêt d'un micropousseur électrique
Activité Physique	Gestes répétitifs (≥60 gestes/min)	ZAC	Gestes répétitifs lors de la préparation (remplissage de flacons par exemple)	3	4	2	24	<ul style="list-style-type: none"> . Former le personnel aux TMS . Adapter le poste de travail si besoin
Activité Physique	Manutention de charge	Toute l'unité	<ul style="list-style-type: none"> . Réception des commandes (décartonnage/rangement) . Approvisionnement des ZAC, du labo CQ et de la laverie en matériel et consommables . Manutention des charges de l'autoclave . Manutention des bidons / solvants au labo CQ (5 à 10L) . Pesée des dryshippers (15-20kg) 	3	4	2	24	<ul style="list-style-type: none"> . Mise à disposition d'un chariot . Mettre en place un double bac pour certaines références . Former le personnel à la manutention de charges lourdes
Ambiances lumineuses	Eclairage inadapté	Toute l'unité	Eclairage non adapté à l'activité de la pièce (trop lumineux ou insuffisant)	1	4	2	8	A évaluer lors de l'aménagement des locaux et selon les activités réalisées
Ambiances sonores/ Vibrations	Environnement bruyant	Toute l'unité	Ambiances bruyantes : . ZAC : ventilation (surtout classe B), PSM IIa et PSM III . CQ : sorbonne, appareils de mesure . Salle azote (cuve / réservoir) . Autoclave . Congélateurs -80°C	2	4	1	8	<ul style="list-style-type: none"> . Mise à disposition de bouchons d'oreilles . Mesure des décibels . Rotation sur les postes / pauses régulières si inconfort
Ambiances thermo-climatiques	Inconfort thermique	Locaux hors ZAC	Toutes les pièces ne sont pas thermorégulées : impact des températures extérieures sur certaines pièces ?	1	3	1	3	Evaluer la température dans les pièces qui ne disposent pas d'un système de climatisation/chauffage

Ambiances thermo-climatiques	Travail en ambiance froide	ZAC	. Travail dans les ZAC à une température entre 18°C et 23°C, plus ou moins confortable selon l'habillage de la zone . Bouche de soufflage proche du poste de travail	1	4	1	4	Maintenir la vigilance sur les températures et leurs régulations ; faire des adaptations au poste de travail si nécessaire
Biologique	Agents pathogènes (transmission environnementale)	Réception / stockage (congélateur et azote) ZAC Risque biologique niv.2 maximum	Dissémination d'agents pathogènes dans l'environnement de travail : agents pathogènes présents dans les médicaments biologiques (ex : cellules autologues / phages) et les médicaments de thérapie génique (OGM)	4	4	4	64	. Accès sécurisé / personnel formé . Locaux en dépression (OGM) avec sols/murs lessivables . Travail sous PSM / EPI adapté . Traitement des déchets adaptés . Décontamination du personnel avec douche / rince-œil dans les SAS en cas d'incident . MO décontamination des surfaces et des équipements . Organiser un espace de stockage dédié aux médicaments avec un risque biologique . Kits en cas de déversement
Biologique	Agents pathogènes (produits manipulés)	Réception / stockage ZAC Laverie / Autoclave Local des déchets Risque biologique niv.2 maximum	Piqûre / projections / coupure en cassant les ampoules en verre : contamination du personnel	4	3	2	24	. CAT en cas de piqûre/coupure selon le risque infectieux . Trousse de secours facilement accessible et adaptée à l'activité de l'unité . Informer la médecine du travail des agents pathogènes manipulés . Formation du personnel / EPI adaptés au poste de travail . Adapter les équipements (ex : couvercle étanche pour centrifugeuse) . Adapter les pratiques de manipulations (minimiser les aiguilles par exemple)
Biologique	Agents pathogènes (OGM)	Réception / stockage ZAC OGM Laverie / Autoclave Local des déchets Risque biologique niv.2 maximum	Contamination du personnel par un OGM	4	3	4	48	. Informer la médecine du travail des agents pathogènes manipulés et adapter le suivi du personnel sur le long terme . Trousse de secours et CAT en cas d'incidents . Adapter les équipements et les pratiques (formation, EPI) . Protocole de décontamination / nettoyage adapté pour les équipements et les surfaces
Biologique	Agents pathogènes (déchets)	Déchets OGM et autres déchets biologiques Risque biologique niv.2 maximum	. Mauvaise gestion des DASRI . Mauvaise gestion des déchets OGM : inactivation chimique et/ou physique non adaptée . Mauvaise gestion des bacs de lavage (matériel réutilisable) / des déchets à autoclaver	2	2	4	16	. Formation du personnel aux risques biologiques et aux OGM . MO inactivation des OGM . MO gestion des DASRI et des autres déchets

Biologique	Contact sang par piqure/coupure, projection et voie cutanée	Toute l'unité	AES lors de la manipulation d'échantillons sanguins	4	1	2	8	A évaluer selon l'activité (pour l'instant pas de préparation avec du sang ou d'autres échantillons biologiques)
Chimique	Gaz anesthésiques / Gaz	Laboratoire CQ ZAC	. Réseaux d'air comprimé et de vide présents . Possibilité de mettre en place du CO2 dans la ZAC cellules (incubateur)	2	1	4	8	A réévaluer si utilisation de CO2
Chimique	Gaz anesthésiques / Gaz	Toute l'unité	. Possibilité de mettre en place de l'azote gazeux au labo CQ (HPLC-MS) . Possible dégagement d'azote gazeux lors des transports du dryshipper dans l'unité	4	1	4	16	. A réévaluer si installation du générateur d'azote gazeux (mesure O2 et dispositifs de sécurité adaptés) . Maintenance / entretien des dryshippers
Chimique	Produits : CMR	Toute l'unité	Manipulation de produits CMR (médicaments en ZAC ou réactifs au laboratoire CQ)	4	4	3	48	. Récupérer les fiches de données de sécurité et les mettre à disposition du personnel - à mettre à jour régulièrement . Formation aux risques CMR . Gestion des déchets adaptée (société spécialisée déchets dangereux / zone de stockage dédié) . Equipement / matériel / EPI adaptés au poste de travail . Stockage dans des bacs de rétention / identification du risque . Kits en cas de déversement (poudre et liquide)
Chimique	Produits : Corrosion / Irritation	Toute l'unité	. Manipulation de détergent/désinfectant pour la désinfection des surfaces et des équipement . Utilisation d'eau de javel pour l'inactivation chimique des OGM . Autres produits/réactifs irritants ou corrosifs pour les CQ	3	4	2	24	. Récupérer les fiches de données de sécurité et les mettre à disposition du personnel - mise à jour régulière . Formation aux risques chimiques . EPI adaptés . Travail sous sorbonne au labo CQ . Identification des contenants (préparation de surfanios par exemple) et stockage dans les bacs de rétention ; séparer les acides et les bases

Chimique	Produits : Toxicité pour certains organes	Laboratoire CQ	<ul style="list-style-type: none"> . Possible manipulation de produits toxiques (réactifs de laboratoire) . Laboratoire CQ non ventilé (la sorbonne permet néanmoins de créer une faible dépression dans le laboratoire) 	3	3	3	27	<ul style="list-style-type: none"> . Récupérer les fiches de données de sécurité et les mettre à disposition du personnel - mise à jour régulières . Formation aux risques chimiques . Gestion des déchets adaptée (société spécialisée pour les solvants / zone de stockage dédié) . Travail sous sorbonne / EPI adaptés . Kits en cas de déversement (poudre et liquide) . Evaluer l'intérêt d'une armoire à solvant ventilée avec bac de rétention . Identifier les risques selon les produits (pictogrammes par exemple)
Chimique	Substances médicamenteuses	Toute l'unité	Réalisation de préparations stériles hors MTI (ex : curares)	4	4	3	48	<ul style="list-style-type: none"> . Analyse du RCP ou FDS, et des risques par le pharmacien . Formation/sensibilisation du personnel . Gestion des déchets adaptée (société spécialisée déchets dangereux / zone de stockage dédié) . Equipement / matériel / EPI adaptés . Kits en cas de déversement (poudre et liquide) . Travail en binôme obligatoire selon le risque
Chute d'objets	Objets / outils en hauteur	Toute l'unité	Stockage des consommables sur les étagères en hauteur	3	2	1	6	<ul style="list-style-type: none"> . Mettre à disposition du personnel un marchepied ou un escabeau adapté . Organiser le stockage (produit lourd en bas)
Circulation Déplacement	Déplacement pédestre / vélo	Toute l'unité	<ul style="list-style-type: none"> . Déplacement en dehors de l'unité pour l'approvisionnement en azote liquide . Dispensation en main propre aux services de soins sur Rangueil . Déplacement entre les unités de pharmacotechnies de Rangueil (mutualisation des RH - pas de RH dédiée sur cette activité) 	1	4	2	8	Maintenir la vigilance lors des déplacements dans l'hôpital
Circulation Déplacement	Déplacement routier	Toute l'unité	Déplacement routier inter-sites (mutualisation des RH entre Rangueil et Purpan)	4	3	2	24	<ul style="list-style-type: none"> . Avoir des RH dédiées sur l'activité pour faciliter l'organisation du service et la formation du personnel . Organiser les plannings de sorte à limiter les déplacements inter-sites
Equipements Locaux de Travail	Eléments thermiques (chauds et froids)	Laverie / autoclave	Manipulation d'éléments chauds à la sortie de l'autoclave	3	2	2	12	<ul style="list-style-type: none"> . Formation à l'autoclave . EPI adaptés . CAT en cas de brûlure / adapter la trousse de secours

Equipements Locaux de Travail	Eléments thermiques (chauds et froids)	Local des congélateurs Salle azote	. Manipulation d'éléments froids (-20°C/-80°C, carboglace) . Manipulation de substances cryogéniques : remplissage manuel de la cuve d'azote et des dryshippers	3	4	2	24	. Formation du personnel . EPI adaptés au froid et à l'azote . CAT en cas de brûlure cryogénique / adapter la trousse de secours
Equipements Locaux de Travail	Ergonomie au poste de travail	ZAC et laboratoire CQ	Travail sous PSM (ZAC) et sous sorbonne (labo CQ)	3	4	2	24	. Evaluer les contraintes selon l'activité . Adapter le rythme de travail / le poste de travail si besoin . Faire venir l'ergonome
Equipements Locaux de Travail	Maintenance / vérification équipements	Toute l'unité GBM, agent de sécurité, agent d'entretien... Personnel de la pharmacie selon les cas	Dépannage des équipements / interventions diverses dans l'unité en journée : personnel non formé aux risques de l'unité	2	3	3	18	. Accès contrôlé par badge et restreint au personnel habilité . Former les personnes pouvant être amenées à intervenir régulièrement dans l'unité . En journée, prévoir la présence d'un pharmacien ou d'un préparateur lors des interventions ou mettre à disposition un DATI selon le cas
Incendie Explosion	Produit Explosible et inflammable	Toute l'unité	L'alarme incendie est-elle audible dans toute l'unité ? Notamment en ZAC (environnement bruyant) et si utilisation de bouchons d'oreilles	4	4	2	32	. Vérifier le fonctionnement de l'alarme incendie et le fait qu'elle soit audible dans toutes les pièces de l'unité, y compris les ZAC . Identifier les issues de secours et donner la CAT . Tenir un registre des personnes présentes / informer les référents de l'unité
Incendie Explosion	Produit / Matière Inflammable - Comburant	Laboratoire CQ	Possible manipulation de produits inflammables ou comburants (réactifs de laboratoire)	2	3	2	12	. Récupérer les fiches de données de sécurité et les mettre à disposition du personnel - mise à jour régulière . Formation aux risques incendie . Traitement des déchets adaptés . Travail sous sorbonne / EPI adaptés . Kits en cas de déversement . Evaluer l'intérêt d'une armoire à solvant ventilée avec bac de rétention / vérifier les incompatibilités
Incendie Explosion	Réceptacle sous pression	Local azote Transport dans le couloir adjacent jusqu'à l'extérieur pour le remplissage par le prestataire	Réservoir d'azote liquide sous pression (~120L) pour alimenter la cuve d'azote	4	4	3	48	. Formation à l'utilisation du réservoir et à son déplacement . Maintenance régulière de l'équipement / contrôles périodiques

Incendie Explosion	Réceptif sous pression	Laverie / autoclave	Présence d'un autoclave ~250L	4	3	3	36	<ul style="list-style-type: none"> . Formation à l'utilisation de l'autoclave . Présence d'une prise électrique indépendante pouvant être arrêtée de manière isolée . Maintenance régulière de l'équipement / contrôles périodiques
Psycho-sociaux	Insécurité dans le travail	Toute l'unité	Le réseau ne couvre pas toute l'unité (DECT et/ou réseau mobile)	3	4	2	24	Vérifier que le réseau couvre toute l'unité pour joindre l'extérieur / être joignable
Psycho-sociaux	Insécurité dans le travail	Toute l'unité	Nouvelle unité isolée géographiquement et sans présence permanente (solitude / inquiétude)	3	4	2	24	Organiser les tâches en binôme le plus possible
Psycho-sociaux	Insécurité dans le travail	Toute l'unité	Manipulation de produits à risques	3	4	3	36	<ul style="list-style-type: none"> . Formation du personnel régulière . Entretiens plus réguliers avec le responsable de l'unité / la cadre
Psycho-sociaux	Intensité/exigences du travail	Toute l'unité	Formation intense / concentration importante à avoir pour ces nouvelles activités à risque (azote, OGM, cellules, autoclave...)	3	4	3	36	<ul style="list-style-type: none"> . Former le personnel / rappels réguliers pour rassurer, notamment si activité ponctuelle au démarrage . Evaluer la charge de travail / Travail en binôme obligatoire pour certaines tâches
Qualité de l'air/ Emission	Environnement hypoxique	Local azote	Stockage de médicaments en azote gazeux Présence d'une cuve et d'un réservoir d'azote liquide	4	4	4	64	<ul style="list-style-type: none"> . Mesure de prévention / protection mise en place : oxymètre, oculus+miroir, AERI / bouteille O2, ventilation à 2 vitesses, affichage %O2, alarmes sonore et visuelle . Accès réservé au personnel habilité (badge) . Vérifier que l'alarme soit audible dans toute l'unité. Evaluer la nécessité de relier l'alarme au PC sécurité ? . EPI adaptés / oxymètre portatif +/- DATI ou poste en binôme . Contrôles périodiques des équipements et du local (ventilation notamment) / vérifier l'oxygène en tout point de la salle . Former régulièrement le personnel . CAT en cas d'incident / soins de premiers secours
Qualité de l'air/ Emission	Environnement hypoxique	Couloir dans l'unité et à l'extérieur	Déplacement du réservoir d'azote liquide pour les remplissages	4	4	4	64	<ul style="list-style-type: none"> . Former régulièrement le personnel / oxymètre portatif +/- DATI . Informer le référent de l'unité / le PC sécurité ? Et baliser la zone le temps nécessaire à la traversée du couloir . CAT en cas d'incident
Qualité de l'air/ Emission	Environnement hypoxique	Couloir / ZAC	Transport des médicaments en azote jusqu'en ZAC : utilisation de dryshipper (absence d'azote liquide et dégagement de vapeur très faible)	2	4	4	32	<ul style="list-style-type: none"> . Maintenance / contrôles périodiques de l'équipement . Formation à l'utilisation du dryshipper (préparation la veille pour avoir une absorption complète de l'azote liquide)

Travail Ecran	Ecran de visualisation	Toute l'unité	Nombreuses tâches réalisées sur écran (ordinateurs principalement - plusieurs heures/jour)	1	4	2	8	Evaluer le mobilier et l'éclairage dans les différentes pièces de l'unité
Travail Ecran	Microscope / Loupe	ZAC cellules Laboratoire CQ	Travail possible sous microscope (thérapie cellulaire, analyse des particules non visibles)	1	3	2	6	Réévaluer le risque lors de l'usage des microscopes
Travail Isolé / Confiné	Isolement géographique	Toute l'unité	Unité isolée par rapport aux autres activités de la pharmacie - pas de lien direct	3	4	1	12	. Créer du lien avec les autres équipes pharmaceutiques sur Ranguel (radiopharmacie/équipes de pôles) . Evaluer la faisabilité d'ajouter une porte avec badge au local CTA pour rejoindre les bureaux des EP
Travail Isolé / Confiné	Travail isolé	Toute l'unité	Travail seul pour certaines activités ne nécessitant pas de double contrôle	4	4	3	48	. Accès réservé au personnel habilité (badge) . Privilégier dès que possible le travail en binôme . Mise en place d'un DATI et information du référent de l'unité (arrivée/départ) . Se renseigner sur la localisation du défibrillateur le plus proche
Travail Isolé / Confiné	Travail isolé	Toute l'unité Pharmaciens d'astreinte	Astreintes pharmaceutiques (nuits, WE et jours fériés) et interventions possibles dans l'unité	4	2	4	32	. Formation du pool de pharmaciens d'astreinte aux risques de l'unité et aux nouvelles activités . Mise en place du DATI et informer de son arrivée/départ (IDG, PC sécurité)
Travail Isolé / Confiné	Travail isolé	Toute l'unité GBM, agent de sécurité, agent d'entretien...	Dépannage des équipements/interventions diverses dans l'unité les nuits, WE et jours fériés	4	2	4	32	. Accès réservé au personnel habilité (badge) . Evaluer le risque et le besoin de formation selon les cas
Travail plain pied hauteur	Sol /revêtement	Toute l'unité	Risque de chute si le sol est mouillé (principalement dans le local azote, salle des congélateurs, sas OGM avec la douche de sécurité, laverie)	1	3	3	9	. Sol du local azote adapté / port de chaussures adéquats . Sensibiliser le personnel

Annexe 4 : Grille d'analyse des risques du circuit des MTI

N° Etape	Etape	N° Risque	Risques	Description / Cause(s)	Conséquence(s)	F	G	D	Criticité F X G X D	Prévention / actions	
Circuit global		1	Perte de vigilance du cadre réglementaire / autorisations	Retard de déclaration au Ministère sur l'activité de manipulation d'OGM destinés à des fins médicales	. Suspension de l'activité . Retard de la prise en charge des patients . Impacts juridique et financier	1	2	1	2	. Mise en place d'un calendrier des autorisations . Mise à disposition des contrats . Accessibilité des documents / recommandations des derniers audits	
				Retard de la demande de renouvellement d'autorisation à la PUI par l'ARS des activités de préparations sur des substances CMR / OGM		1	2	1	2		
				Retard de la demande de renouvellement d'autorisation pour les équipements sous pression / autoclaves		1	2	1	2		
				Absence / partialité des mises à jour de conventions entre Etablissements / services pour la conservation (azote ++) des médicaments en cas de dysfonctionnement des équipements, défaut de livraison en azote		1	2	1	2		
		2		Plan de l'unité	Défaillance du système d'accès	. Défaut de sécurité (personnel, environnement...) . Impact financier (vols...)	1	3	2	6	. Accès par badge . Accessibilité des contacts du plateau technique en cas de panne
		3		Bris de flacons / fissures sur une poche	. Maladresse / erreur humaine : bris de flacons aux différentes étapes du circuit du médicament par exemple . Pharmacovigilance / "défaut produit" - fragilité	. Retard de prise en charge . Perte de chance pour le patient (MTI autologue) . Perte financière . Contamination environnement (chimique ou biologique)	2	2	1	4	. Formation initiale et continue du personnel . Mise à disposition de procédures . Mise à disposition de kits (bris de flacon, AES, désinfection...) . Annuaire avec contacts pour urgences
	4		Coupage de courant sur toute l'unité Délestage	. Défaillance du système d'alimentation électrique . Bug de maintenance du groupe électrogène	. Impact financier . Retard de prise en charge	1	3	2	6	. Prises pour système de secours (système ondulé) . Groupe électrogène de secours	
	5		Astreinte pharmaceutique : complexité et spécificité des demandes	Manque de formation (MTI ++)	. Retard de prise en charge . Erreurs de traçabilité	1	3	2	6	. Formation initiale et continue . Intégration généralités dans la formation de garde des internes	

I	Approvisionnement (achats, commandes...)	1	Problème de référencement d'un nouveau produit ou dans une nouvelle indication	. Direction des achats / COMEDIMS / DAF / DIM non prévu . <i>Défaut du Fich Comp</i> . Besoin non anticipé : délai trop court pour mise en place	Impact financier	1	2	2	4	. Formation initiale et continue . Procédures de demande de référencement . Communication avec la COMEDIMS (participation aux réunions)
		2	Erreur approvisionnement du médicament	. Absence / partialité du contact avec la DAF pour accord avant commande . Absence de commande / délai de passation de commande dépassé . Erreurs quantitatives . Erreurs qualitatives	. Retard de prise en charge . Impact financier	1	3	2	6	. Formation initiale et continue . Procédures . Archivage des alternatives utilisées
		3	Erreur approvisionnement des autres matières premières (solvants...)	. Absence de commande / délai de passation de commande dépassé . Erreurs quantitatives . Erreurs qualitatives		1	3	1	3	. Formation initiale et continue . Procédures . Archivage des dossiers d'Essais Cliniques (en attente d'inclusion + en cours) sur site
		4	Erreur approvisionnement des prémédications / médicaments de prise en charge des EI	Manque de communication avec le pharmacien clinicien (essais cliniques ++)	. Retard / problème PEC . Impact financier	2	1	2	4	
		5	Erreur approvisionnement des MTI	. Manque de communication entre la PUI et le laboratoire . Diversité et nombre d'intervenants . Gestion du planning complexe	. Retard de prise en charge . Impact financier . Défaut d'identitovigilance	1	3	2	6	
		6	Erreur approvisionnement des MTI autologues	. Erreur du service de soin (prélèvement) : défaut d'identitovigilance	. Retard de prise en charge . Impact financier . Défaut d'identitovigilance . Augmentation du risque d'EI	2	2	3	12	. Formation initiale et continue . Procédures
		7	Erreur approvisionnement en DM / consommables	. Oubli de passation de commande . Initiation de traitement sans produit en stock . Stock minimum non vérifié . Stock minimum non adapté à l'activité . Augmentation importante des consommations . Ruptures	. Impact financier . Retard de prise en charge du patient	2	2	1	4	

		8	Erreur approvisionnement azote liquide	<p>Absence de livraison / retard / quantité</p> <p>Mauvaise coordination entre le fournisseur d'azote liquide et le prestataire du CHU réalisant la manutention du réservoir</p>	<p>. Impact financier / impact sur les conditions de conservation des médicaments stockés dans la cuve d'azote</p>	2	3	1	6	<p>. Formation initiale et continue</p> <p>. Procédures</p>
				Quantité livrée non conforme à la la commande	. Retard dans la prise en charge du patient	2	3	1	6	<p>. Gestion du remplissage des dryshippers</p> <p>. Gestion des conventions avec Services / Etablissements capables d'assurer la conservation</p>
II	Réception	1	Non respect des conditions de livraison	<p>Fournisseur :</p> <p>. Erreur de préparation de la commande</p> <p>. Problème lors du transport (carton abimé / mauvaises conditions de conservation / retard)</p>	<p>. Impact financier</p> <p>. Retard / impact prise en charge</p> <p>. Problème identitovigilance</p>	1	2	1	2	<p>. Communication ++</p> <p>. Procédures de mode dégradé</p>
				Manque de communication sur la localisation de l'unité		2	1	2	4	
				<p>Manque de réactivité des réceptions :</p> <p>. Défaut d'organisation du personnel du service</p> <p>. Manque de disponibilité du RH</p>		1	2	2	4	<p>. Temps RH ++</p> <p>. Réalisation de planning des réceptions</p>
				<p>MTI autologue :</p> <p>. Ensemble des informations (dosage, nom...) à confronter au bon de commande</p>		1	3	2	6	<p>. Formation initiale et continue</p> <p>. Procédures</p>
		2	Gestion documentaire peu / pas définie	Manque de communication sur les procédures d'archivage	Problème de traçabilité / mauvaise gestion des documents	3	1	3	9	
3	Gestion de l'échantillothèque peu / pas définie	Echantillothèques de certaines MPUP peu / pas réalisées	<p>. Problème de traçabilité</p> <p>. Non-conformité réglementaire (cf BPP)</p> <p>. Surveillance sanitaire</p>	1	2	3	6	<p>. Formation initiale et continue</p> <p>. Procédures</p> <p>. Evaluer l'intérêt d'échantillonner certaines MPUP / articles de conditionnement</p>		
III	Stockage	1	Condition de stockage incorrecte	Non respect des conditions de conservation	<p>. Produit inutilisable</p> <p>. Retard de prise en charge</p> <p>. Impact financier</p>	1	2	1	2	<p>. Formation initiale et continue</p> <p>. Procédures en cas d'excursion de température</p>
				<p>. Matériel non fonctionnel (équipements / sondes de suivi de température)</p> <p>. Panne électrique</p>		1	2	1	2	<p>. Surveillance par sondes de température</p> <p>. Equipements en "back-up"</p>
				Excursion de température dans le local de stockage à température ambiante		2	2	1	4	<p>. Plannification des tâches (MTI ++)</p> <p>. Définir les emplacements de stockage</p>
				Dysfonctionnement au niveau des cuves azotes		1	4	1	4	<p>. Cas particuliers des accès compassionnel, accès précoces, préparations autologues : emplacement / patient</p>

			2	Organisation des stocks non optimisée	Médicaments de différents statuts coexistants sur des emplacements peu / mal définis : <ul style="list-style-type: none"> . Thérapie génique . MTI autologue / accès compassionnel . MTI cellules . CMR . Autres 		2	4	2	16	
			3	Mauvaise gestion du stock	Capacité de stockage non adaptée à une augmentation d'activité Produits périmés / ruptures / stocks faibles		1	2	1	2	
			4	Suivi de stock altéré	Gestion des alarmes non optimisée / délai d'action en cas d'excursion des températures élevé		2	2	2	8	
IV	Prescription		1	Prescription absente / erronée	. Prescription inaccessible (panne informatique) . Prescription papier non lisible / perdue . Prescription erronée (patient, dose, durée, choix du protocole...) . Manque de formation du personnel médical (formation logiciel, prescription de MTI)	. Impact financier . Retard de prise en charge . Augmentation du risque d'effets indésirables / risque de surdosage	2	3	1	6	. Formation au logiciel . Formation du personnel dans le circuit patient / médicament
					2		3	3	18	. Formation spécifique sur les MTI Analyse pharmaceutique	
			2	Validation pharmaceutique non optimisée	. Dossier patient incomplet / non mis à jour . Erreur lors de la validation de l'ordonnance . Erreur lors de l'édition du plan de fabrication (solvant, concentration, DM administration, date... / numéro d'ordonnancier, numéro de lot) . Manque de formation pour la validation des MTI		2	3	3	18	. Formation initiale de validation . Organisation de sessions de Développement Professionnel Continu . E-learning . Double contrôle de validation pour les initiations de traitements
V	Préparation	Avant la préparation : préparation des locaux , équipement s et du	A1	ZAC non fonctionnelle	Locaux non disponibles pour la préparation (problème de pression, contrôles environnementaux non conformes...)	. Impact financier . Contaminations croisées . Exposition professionnelle	2	2	1	4	. Procédure dégradée si conditions environnementales non conformes . Procédure dégradée pour changer de ZAC (maintien de l'activité ++) . CTA indépendante : possibilité de switch . Maintenance annuelle des ZAC + suivi calendrier des maintenances . Suivi des contrôles environnementaux par le laboratoire d'Hygiène / entretien des filtres
					Paramètres des ZAC + salle azote non vérifiés		1	2	1	2	Gestion technique centralisée

		perso nnel	A2	Local azote non accessible / fonctionnel	. Dysfonctionnement dans le local azote / défaillance du système de ventilation avec impossibilité de récupérer les traitements . Surveillance de la salle (paramètre "pourcentage d'oxygène"...) non adaptée / lisible . Code / clé introuvables	. Impact financier . Retard de prise en charge . Augmentation du risque d'effets indésirables	1	2	1	2	. Formation au risque azote . Hublot à la porte du local + témoin lumineux + écran extérieur et/ou écran visible depuis l'extérieur
			A3	Equipement non conforme	. Equipements non disponibles pour réaliser la préparation (PSM, bain-marie principalement) . Remplissage des dryshippers non anticipé	Retard de prise en charge	1	2	1	2	. Formation . Suivi des calibrations . Procédures de mode dégradée : changement de PSM... . Maintenance technique
					Maintenance / suivi des équipements insuffisante	. Equipements non fonctionnels . Impact financier	1	2	2	4	. Calendrier des maintenances / interventions techniques . Suivi du calendrier
			A4	Personnel non disponible	. RH insuffisante . Manque de formation	. Equipe : charge organisationnelle . Augmentation du risque d'erreur . Retard de prise en charge (programmation ++)	2	2	2	8	. Recrutement RH . Formation . Evaluation des Pratiques Professionnelles . Planning des préparations
			A5	Transfert non conforme des médicaments et des consommables vers la ZAC	. Erreur de picking (référence, quantité...) : MTI autologue ++ laisser en critique et autres en significatif . Non respect des conditions de conservation (transport en dryshipper par exemple avec suivi de température) . Traçabilité des n° de lots / date de péremption	. Problème de traçabilité . Défaut d'identitovigilance	2	4	2	16	. Double contrôle visuel de la préparation du matériel (mise sous PSM/entrée en salle) . Check-list du matériel à préparer / documents (fiche de fabrication...) à avoir lors de la préparation
		. Unités non désinfectées avant l'entrée en ZAC (source de contamination)			. Augmentation du risque d'effets indésirables . Impact financier	1	3	2	6	. Procédures de désinfection . Liste des agents de désinfection disponibles . Formation initiale et audits réguliers	
		Réalisation de la préparation	B1	Erreur de préparation	Manque de formation sur la préparation des MTI (décongélation, manipulation de cellules ou de vecteurs viraux...)	. Risque pour la préparation . Augmentation du risque d'EI	2	2	2	8	. Formation initiale et audits . Supports de formation / fiches de rappel sur les préparations les plus fréquemment réalisées
					Manipulation sous le mauvais PSM (exemple : préparation avec phase ouverte réalisée sous PSM IIa et non PSM III dans la ZAC OGM)	. Non respect des BPP . Risque pour la préparation	1	3	1	3	. Formation initiale et DPC . Double contrôle visuel

			<ul style="list-style-type: none"> . Erreur de manipulation / bris de flacon - maladresse . Flacons fragiles / morceaux de verres - particules dans le flacon 	<ul style="list-style-type: none"> . Impact financier . Augmentation du risque d'EI 	2	2	1	4	<ul style="list-style-type: none"> . Formation initiale et DPC . Planification des tâches (répation avec binôme pharmacien / interne / préparateur) . Procédures de décontamination (agents liquides versus poudres) . Kit de décontamination / protection du personnel (EPI) . Système d'alarme
			Erreur lors de la préparation (volume, choix du solvant, erreur d'asepsie, homogénéisation, nombre de flacons...)	<ul style="list-style-type: none"> . Risque pour la préparation . Inefficacité thérapeutique . Retard de la PEC 	2	3	2	12	<ul style="list-style-type: none"> . Formation initiale et DPC . Double contrôle visuel . Documentation disponible : fiche de fabrication, protocole, RCP / Pharmacopée...
			Erreur sur le DM de prélèvement (filtre...) ou DM d'administration	<ul style="list-style-type: none"> . Retard dans la prise en charge . Altération de la préparation . Impact financier 	1	3	1	3	
			Erreur d'étiquetage	<ul style="list-style-type: none"> . Problématique d'identitovigilance . Impact sur la PEC (heure d'administration erronée, conservation / péremption incorrecte, lot erroné, mauvais dosage indiqué) 	2	3	1	6	<ul style="list-style-type: none"> . Double contrôle lors de la préparation par le binôme . Double contrôle du produit fini par le pharmacien / interne
			Erreur de conditionnement (double emballage pour le bloc, emballage opaque pour produits photosensibles, nombre de flacons...)	<ul style="list-style-type: none"> . Inefficacité thérapeutique . Altération de la préparation . Risque d'EI 	1	3	1	3	<ul style="list-style-type: none"> . Double contrôle lors de la préparation par le binôme . Double contrôle du produit fini par le pharmacien / interne . Formation initiale et DPC . E-learning
	B2	Contrôle pendant la préparation	<ul style="list-style-type: none"> . Absence ou partialité du double contrôle visuel . Manque d'effectifs 	<ul style="list-style-type: none"> . Risque pour la préparation . Augmentation du risque d'EI . Risque de mal-être pour le personnel (surcharge de travail, stress...) 	2	2	1	4	<ul style="list-style-type: none"> . Organisation des plannings en amont . Services avec personnel de back-up formés au besoin
	B3	Problème d'organisation	Préparation alors que patient annulé / décalé : manque de communication pharmacie - service de soins - logistique (péremption courte ou pour certains MTI administration recommandée dans les 30 min)	<ul style="list-style-type: none"> . Impact financier . Retard de la prise en charge 	2	2	3	12	<ul style="list-style-type: none"> . Organisation de réunions de services régulières . Diffusion des compte-rendus aux cadres / intervenants . Standardisation des pratiques de prescription (délai, interlocuteurs...)
			Confusion entre plusieurs préparations	<ul style="list-style-type: none"> . Identitovigilance 	1	4	3	12	Réaliser une seule préparation à la fois sous le PSM ou organisation par campagne

			B4	Absence d'échantillons pour les contrôles qualités ou échantillons non adaptés	Oubli de prélèvements pour la réalisation des CQ (stérilité, dosage par exemple)	. Préparation non libérée	1	2	1	2	. Formation initiale et DPC . Check-list . Double-contrôle . Documentation disponible (protocole...) . Diffusion de la liste des PH nécessitant une échantillothèque
			B5	Absence d'échantillothèque	. Oubli du prélèvement . Altération du prélèvement	. Impact financier . Traçabilité non assurée . Préparation non libérée	1	2	2	4	
			B6	Traçabilité incomplète	Documents incomplets / informations manquantes	. Préparation non libérée . Retard de prise en charge	1	2	2	4	. Formation initiale et DPC . Check-list des documents de dossier de lot
VII	Contrôle qualité	1	Contrôles qualité non fait / non adaptés	. Méthode de contrôle qualité non conforme aux référentiels (pharmacopée...) ou développement non optimal . Manque de formation du personnel sur de nouvelles méthodes	. Non respect des BPP . Préparation non libérée . Augmentation du risque d'EI		1	2	2	4	. Formation initiale et DPC . Disponibilité des référentiels . Libération du pharmacien
				Equipement non disponible / consommables manquants			2	2	1	4	. Organisation des commandes de consommables / petit matériel (stock minimal, fréquence...)
				. Absence de contrôle qualité . CQ non réalisés (oubli / manque d'effectif) ou retard dans la réalisation			1	2	2	4	. Libération . Traçabilité informatique
		2	Gestion documentaire	Erreur de traçabilité du double contrôle	. Traçabilité non conforme	2	2	1	4	. Double contrôle + Libération du pharmacien (systématiques pour les MTI)	
VIII	Libération	1	Gestion documentaire mal réalisée	Dossier de lot incomplet		. Préparation non libérée . Retard de prise en charge	2	2	1	4	. Double contrôle . Informatisation systématique des documents dès réception / édition . Personnel de maintenance / réparation informatique facilement disponible
											2
			Effectif pharmacien insuffisant (ou interne par délégation)	. Risque de mal-être pour le personnel (surmenage...) . Non-conformité réglementaire	1	2	1	2	. Edition du planning a priori . Formation d'un pool de PH "back-up"		
IX	Dispensation / transport	1	Choix du contenant inadapté à la préparation	Préparation OGM non dispensée dans un sachet homologué UN 3373 Glacière frigo vs glacière ambiante / oubli de carboglace		. Risque pour la préparation . Inefficacité thérapeutique . Risque de dissémination (absence de papier buvard du sachet homologué)	2	2	1	4	. Check-list du matériel disponible en ZAC avec stock minimal . Révision du matériel régulièrement . Double contrôle pendant la dispensation
											2

			Nouvelle unité / retard du 801 dans la prise en charge des glacières		2	2	1	4	notion d'urgence
			Problématique des livraisons inter-sites / délais d'acheminement trop long		2	2	1	4	. En fonction du RCP du produit : planifier la venue du patient sur site (planning en amont)
		3	Erreur de traçabilité	. Problème d'identitovigilance . Impact financier	1	3	1	3	. Check-list de dispensation . Formation . Double-contrôle pendant la dispensation
			Remise en main propre du médicament non faite (concernant les services sur site)	. Si perte : chronophage . Impact financier	1	3	1	3	. Mise en place d'un formulaire complété par le personnel soignant
X	Administration	1	Erreur avant administration	. Impact financier . Augmentation du risque d'EI	1	4	2	8	. Formation initiale et continue . Check-list de dispensation
			Pas de contrôle étiquette versus prescription		1	4	2	8	
			Pas de contrôle visuel de la préparation (intégrité emballage...)		1	4	2	8	
		2	Erreur administration		1	4	2	8	. Formation initiale et continue . REX inter services
			Administration au mauvais patient		2	3	2	12	
			Administration nulle ou partielle non tracée		2	2	1	4	
		3	Erreur après administration		2	2	1	4	. Double-contrôle du prescripteur . Liste des prescripteurs formés à la notion de MTI / OGM . Réunions régulières avec les cadres . RCP
			Absence de traçabilité		2	3	1	6	
			Suivi absent ou inadéquat		1	2	1	2	
			Non respect des conditions de confinement						
XI	Hygiène		Contamination bactériologique de la ZAC / PSM	. Impact financier . Augmentation du risque d'EI . Augmentation du risque de contamination de la préparation . Retard de prise en charge	1	4	2	8	. Réalisation par un PPH ou interne + double contrôle par un pharmacien / interne . Sensibilisation du laboratoire d'hygiène : appel systématique au service en cas de résultat positif . Procédures de nettoyage avec check-list des produits à utiliser selon surfaces, MTI... . Contact facilement accessible du personnel de bionettoyage
		Non respect des conditions de contrôles bactériologiques : . Modalités de réalisation / fréquences non respectées . Défaillance du système d'enregistrement . Nettoyage non conforme							

XII	Gestion des déchets	1	Gestion des déchets mal réalisée	Mauvais tri des déchets (DAOM, DASRI, CMR) - hors OGM	. Contamination de l'environnement / personnel	2	2	2	8	. Formation déchet étendue à tout le personnel			
				Mauvaise gestion des déchets OGM : inactivation chimique ou physique (autoclave) non respectée		2	2	2	8				
				Local des déchets non accessible : déchets non évacués ou ne pouvant être stockés correctement avant l'enlèvement		1	2	1	2				
				Autoclave non fonctionnel		1	2	1	2				
		2	Erreur de traçabilité	. Traçabilité pour le traitement des déchets (notamment si OGM) non respectée . Traçabilité des cycles d'autoclave non respectée	. Non-conformité réglementaire . Augmentation risque d'EI	1	2	1	2	. Formation initiale et continue . Vérification des contrôles de cycle systématiquement par un pharmacien			
						3	Bionettoyage ponctuel / préparation mal réalisé	. Procédures de nettoyage et désinfection de la ZAC avant et après préparation mal réalisées / non suivies	. Risque pour les préparation . Augmentation du risque de non-conformité / non libération . Retard de prise en charge		1	3	2
4	Bionettoyage régulier / prestataire										. Bionettoyage non réalisé ou non adapté à la classe de la ZAC . Bionettoyage non adapté aux autres pièces de l'unité	. Contamination de l'environnement / personnel . Risque pour la préparation	1
		5	Bionettoyage petit matériel / consommables réutilisables	. Procédures de nettoyage et désinfection lors du retour des glacières / contenants des services . Décontamination des dryshippers	. Contamination de l'environnement / personnel	1	3	2	6	. Formation initiale et continue . Procédures de nettoyage / décontamination			
XIII	Archivage	Archivage non optimal	. Défaut d'archivage (durée d'archivage ++ long pour MTI) . Archivage non sécurisé - informatique ou papier	. Traçabilité ascendante et descendante non assurée (vigilance sanitaire) . Non respect des Droits du patient (secret médical)	1	2	2	4	. Espace d'archivage dédié : Logidos . Procédures d'archivage en fonction de la préparation concernée (EC...)				
XIV	Gestion des non-conformités (NC)	1	Facturation	Documents / suivi de dossier / médicament administré ou non / tps RH	. Impact financier . Impact sur les marchés en cours / contrats (cf Code des Marchés Publics)	2	2	1	4	. Si EC : évaluation de la grille des surcoûts . Service dédié : facturation			
		2	Non gestion des NC ou réclamations	. Système qualité non optimal . Manque d'effectifs	. Absence d'améliorations . Augmentation du nombre de non-conformités . Poursuite des réclamations	2	2	1	4	. Mise à jour des NC annuellement . Edition régulière de rapports d'indicateurs			

BIBLIOGRAPHIE

1. « Tout savoir sur les biothérapies » [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/comprendre-les-differents-medicaments/tout-savoir-sur-les-biotherapies>
2. [entreprises.gouv.fr](https://www.entreprises.gouv.fr) [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes. Disponible sur: <https://www.entreprises.gouv.fr/fr/industrie/biotherapies-et-bioproduction-de-therapies-innovantes>
3. Une stratégie pour une France leader dans la production de thérapies innovantes [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/strategie-france-leader-production-therapies-innovantes>
4. Biothérapie innovation Occitanie [Internet]. AD'OCC. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.agence-adocc.com/biotherapie-innovation-occitanie/>
5. Biothérapies : Thierry Hulot dans le nouveau numéro de Réalités Industrielles des Annales des Mines [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/>
6. Miguet C. Sécurisation du circuit des médicaments de thérapie génique en essais cliniques : application d'une analyse préliminaire des risques sein de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopole. 13 sept 2018;208.
7. Pascal P. Enjeux de l'industrialisation des thérapies cellulaires. 8 nov 2019;120.
8. Fischer A, Hacein-Bey S, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of severe combined immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol.* août 2002;2(8):615-21.
9. 164. A Multiple Needles Delivery System for Skin/Topical Gene Transfer. *Mol Ther.* 1 mai 2003;7(5, Supplement):S65.
10. Guo Z, Chong ASF, Jandeska S, Sun WH, Tian Y, Podlasek W, et al. Gene gun-mediated gene transfer and expression in rat islets. *Transplant Proc.* 1 juin 1997;29(4):2209-10.
11. Potočnik T, Miklavčič D, Maček Lebar A. Gene transfer by electroporation with high frequency bipolar pulses *in vitro*. *Bioelectrochemistry.* 1 août 2021;140:107803.
12. Delalande A, Kotopoulis S, Postema M, Midoux P, Pichon C. Sonoporation: Mechanistic insights and ongoing challenges for gene transfer. *Gene.* 10 août 2013;525(2):191-9.
13. Wayteck L, Xiong R, Braeckmans K, De Smedt SC, Raemdonck K. Comparing photoporation and nucleofection for delivery of small interfering RNA to cytotoxic T cells. *J Controlled Release.* 10 déc 2017;267:154-62.
14. Azadpour B, Ahari pour N, Paryab A, Omid H, Abdollahi S, Madaah Hosseini H, et al. Magnetically-assisted viral transduction (magnetofection) medical applications: An update. *Biomater Adv.* 1 nov 2023;154:213657.
15. Suda T, Liu D. Hydrodynamic Gene Delivery: Its Principles and Applications. *Mol Ther.* 1 déc 2007;15(12):2063-9.
16. Fievet L. Etat de l'Art sur le Développement des Médicaments de Thérapie Innovante : Enjeux et Perspectives. 2018.
17. Bouard D, Alazard-Dany N, Cosset FL. Viral vectors: from virology to transgene expression. *Br J Pharmacol.* mai 2009;157(2):153-65.
18. Soubrier F, Cameron B, Manse B, Somarriba S, Dubertret C, Jaslin G, et al. pCOR: a new design of plasmid vectors for nonviral gene therapy. *Gene Ther.* août 1999;6(8):1482-8.
19. Aronovich EL, McIvor RS, Hackett PB. The Sleeping Beauty transposon system: a non-viral vector for gene therapy. *Hum Mol Genet.* 15 avr 2011;20(R1):R14-20.
20. GIRCI SOHO. Gestion d'une Etude Clinique de Thérapie Génique -De la Promotion à l'Investigation. 2019.
21. Pagès JC, Leguay JJ, Dassa E, Bagnis C, Boireau P, Darlix JL, et al. Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés [Internet]. Haut Conseil des Biotechnologies; 2014 [cité 9 mai 2024]. 212 p. Disponible sur: <https://hal.science/hal-01604551>
22. Pignard J, Bernard L, Chennell P, Sautou V. Gestion pharmaceutique des études cliniques de thérapie génique en France. *Pharm Hosp Clin.* 1 déc 2015;50(4):434-43.
23. [enseignementsup-recherche.gouv.fr](https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr) [Internet]. [cité 9 mai 2024]. OGM - Autorisation, déclaration, agrément et registre d'auto-évaluation. Disponible sur: <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/ogm-autorisation-declaration-agrement-et-registre-d-auto-evaluation-86407>
24. ANSM. Comité d'interface dédié aux Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) - Compte-rendu de la séance du 25 Mars 2022. 2022.

25. Masson E. EM-Consulte. [cité 9 mai 2024]. Les maladies rares, définitions et épidémiologie. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/842379/les-maladies-rares-definitions-et-epidemiologie>
26. Aymé S. Où en est-on de la thérapeutique dans les maladies génétiques ? *Contraste*. 2018;47(1):81-95.
27. Alliance for Regenerative Medicine [Internet]. [cité 9 mai 2024]. The Alliance for Regenerative Medicine Releases 2018 Annual Data Report, Highlighting Sector Trends and Metrics. Disponible sur: <https://alliancerm.org/press-release/the-alliance-for-regenerative-medicine-releases-2018-annual-data-report-highlighting-sector-trends-and-metrics/>
28. Martits-Chalangari K, Spak CW, Askar M, Killian A, Fisher TL, Atillasoy E, et al. ALVR109, an off-the-shelf partially HLA matched SARS-CoV-2-specific T cell therapy, to treat refractory severe COVID-19 pneumonia in a heart transplant patient: Case report. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. avr 2022;22(4):1261-5.
29. Armstrong BBS, Pedrosa JCM, Conceição Carvalho J da, Ferreira LM. Mesenchymal stem cells in lung diseases and their potential use in COVID-19 ARDS: A systematized review. *Clinics* [Internet]. 1 janv 2023 [cité 9 mai 2024];78. Disponible sur: <https://www.elsevier.es/en-revista-clinics-22-articulo-mesenchymal-stem-cells-in-lung-S180759322300073X>
30. Advanced Therapy Medicinal Products Market - Share & Size [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/advance-therapy-medicinal-products-market>
31. Etude 2019 sur les Médicaments de thérapie innovante (MTI) - Une place de leader européen à prendre pour la France [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/etude-2019-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante-mti-une-place-de-leader-europeen>
32. Simonot L. Caractéristiques actuelles des essais cliniques portant sur les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI): entre considérations éthiques, contraintes scientifiques, et adaptations réglementaires.
33. BOREL C. Réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments (MAJ 29/08/23) [Internet]. OMEDIT Ile de France. 2023 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.omedit-idf.fr/la-refonte-du-systeme-atu-rtu/>
34. Accès Précoce (AP) et Accès Compassionnel (AC) [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/acces-precoce-ap-et-acces-compassionnel-ac>
35. Detela G, Lodge A. EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 14 juin 2019;13:205-32.
36. Kooijman M, van Meer PJK, Gispen-de Wied CC, Moors EHM, Hekkert MP, Schellekens H. The risk-based approach to ATMP development – Generally accepted by regulators but infrequently used by companies. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1 nov 2013;67(2):221-5.
37. Iglesias-Lopez C, Agustí A, Vallano A, Obach M. Current landscape of clinical development and approval of advanced therapies. *Mol Ther - Methods Clin Dev*. 10 déc 2021;23:606-18.
38. escaramozzino. E-SCARAMOZZINO legal. 2023 [cité 9 mai 2024]. Le contrat de performance pour les Médicaments de Thérapies Innovantes. Disponible sur: <https://escaramozzino.legal/2023/04/19/le-contrat-de-performance-pour-les-medicaments-de-therapies-innovantes/>
39. PLFSS : création d'un mode de financement spécifique pour les médicaments de thérapie innovante – GD Avocats [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.gd-associes.com/actualites/plfss-creation-dun-mode-de-financement-specifique-pour-les-medicaments-de-therapie-innovante-mti/>
40. Fabri B. Reconstitution des Médicaments de Thérapie Innovante : Analyse des fonctionnements au niveau national et proposition d'un modèle pour l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille. 2022.
41. Wilkins GC, Lanyi K, Inskip A, Ogunbayo OJ, Brhlikova P, Craig D. A pipeline analysis of advanced therapy medicinal products. *Drug Discov Today*. mai 2023;28(5):103549.
42. Deschamps M, Decot V, Giverne C, Pinturaud M, Vaissié A, Parquet N, et al. Prérequis pour une production académique des cellules CART conforme aux bonnes pratiques pharmaceutiques (BPF). *Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)*. *Bull Cancer (Paris)*. 1 janv 2020;107(1, Supplément):S85-93.
43. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer. 2024 [cité 9 mai 2024]. Immunothérapie innovante des hémopathies malignes par CAR-T. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-medicaments-de-therapie-innovante-mti.html/>
44. EMA. IMLYGIC - Résumé des Caractéristiques du Produit.
45. Lehrfeld TJ, Lee DI. Dendritic cell vaccines for the treatment of prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 1 nov 2008;26(6):576-80.
46. Burns DM, Tierney R, Shannon-Lowe C, Croudace J, Inman C, Abbotts B, et al. Memory B-cell reconstitution following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an EBV-associated transformation event. *Blood*. 17 déc 2015;126(25):2665-75.
47. Byrne BJ, Elder M, Leon-Astudillo C, Corti M. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis following Zolgensma therapy: An evolving story on the innate response to systemic gene therapy. *Mol Ther*. 7 déc 2022;30(12):3503-4.

48. Young P. Treatment to cure: Advancing AAV gene therapy manufacture. *Drug Discov Today*. juill 2023;28(7):103610.
49. Jonckheere AI, Kingma SDK, Eyskens F, Bordon V, Jansen AC. Metachromatic leukodystrophy: To screen or not to screen? *Eur J Paediatr Neurol*. 1 sept 2023;46:1-7.
50. Talmadge JE, Cowan KH. 29 - Gene Therapy in Oncology. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB, Doroshow JH, Tepper JE, éditeurs. *Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edition)* [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2020 [cité 9 mai 2024]. p. 470-485.e5. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323476744000293>
51. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 mai 2024]. LUXTURNA (voretigène néparvovec). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2964759/fr/luxturna-voretigene-neparvovec
52. Holoclar - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/holoclar>
53. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 mai 2024]. HOLOCLAR (cellules souches limbiques autologues amplifiées), cellules souches pour transplantation autologue. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2661389/fr/holoclar-cellules-souches-limbiques-autologues-amplifiees-cellules-souches-pour-transplantation-autologue
54. Vonk LA, Roël G, Hernigou J, Kaps C, Hernigou P. Role of Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation with Spheroids in the Treatment of Large Chondral Defects in the Knee: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. janv 2021;22(13):7149.
55. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 mai 2024]. SPHEROX (sphéroïdes de chondrocytes autologues humains associés à une matrice). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3192939/fr/spheroux-spheroides-de-chondrocytes-autologues-humains-associes-a-une-matrice
56. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 mai 2024]. ALOFISEL, (darvadstrocel), thérapie cellulaire. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2904636/fr/alofisel-darvadstrocel-therapie-cellulaire
57. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 mai 2024]. ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparvovec) - Hémophilie A. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3461362/fr/roctavian-valoctocogene-roxaparvovec-hemophilie-a
58. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 mai 2024]. HEMGENIX (etranacogène dezaparvovec). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3444035/fr/hemgenix-etranacogene-dezaparvovec
59. Advanced therapy classification | European Medicines Agency [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/advanced-therapies-marketing-authorisation/advanced-therapy-classification>
60. Morotti M, Albukhari A, Alsaadi A, Artibani M, Brenton JD, Curbishley SM, et al. Promises and challenges of adoptive T-cell therapies for solid tumours. *Br J Cancer*. mai 2021;124(11):1759-76.
61. Wixmerten A, Miot S, Martin I. Roadmap and Challenges for Investigator Initiated Clinical Trials With Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). In: Reis R, éditeur. London: Elsevier; 2019 [cité 9 mai 2024]. p. 57-70. Disponible sur: <https://edoc.unibas.ch/80578/>
62. Lee MK, Seyedmousavi S, Auvity S, Pourroy B, Elleboode V, Kachaner I, et al. Forecasting the potential impact of cell and gene therapies in France: projecting product launches and patients treated. *Front Med* [Internet]. 19 févr 2024 [cité 9 mai 2024];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2024.1324602>
63. AG B. Unique withdraws €1m drug Glybera from market [Internet]. 2017 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://european-biotechnology.com/up-to-date/latest-news/news/unique-withdraws-eur1m-drug-glybera-from-market.html>
64. Jorgensen C. Biotechnologies et santé : enjeux et perspectives*. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 oct 2022;206(8):1022-7.
65. Risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products - Scientific guideline | European Medicines Agency [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/risk-based-approach-according-annex-i-part-iv-directive-2001-83-ec-applied-advanced-therapy-medicinal-products-scientific-guideline>
66. Larousse É. Définitions : risque - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/risque/69557>
67. ICH guideline Q9 on quality risk management.
68. Roix A. Mise en place d'une démarche de gestion des risques qualité sur un site pharmaceutique exploitant. 28 oct 2020;87.
69. Rapport d'activité 2003 de l'Agence nationale d'accréditation et d'évalu | vie-publique.fr [Internet]. 2023 [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/rapport/27137-rapport-dactivite-2003-de-lagence-nationale-daccreditation-et-devalu>

70. Dionne G. Gestion des risques : histoire, définition et critique. *Assur Gest Risques Insur Risk Manag.* 2013;81(1-2):19-46.
71. Miller MR, Pronovost P, Donithan M, Zeger S, Zhan C, Morlock L, et al. Relationship Between Performance Measurement and Accreditation: Implications for Quality of Care and Patient Safety. *Am J Med Qual.* 1 sept 2005;20(5):239-52.
72. Le Contrat [Internet]. 2021 [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/le-contrat>
73. Guérit-Aynié M. Guide de remplissage du rapport d'auto-évaluation de l'année 2022.
74. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 10 déc 2023]. Loi HPST (hôpital, patients, santé, territoires). Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/financement-des-etablissements-de-sante-glossaire/article/loi-hpst-hopital-patients-sante-territoires>
75. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
76. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 12 mai 2024]. La HAS fait le point sur le niveau de qualité des soins dans les établissements de santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3495106/fr/la-has-fait-le-point-sur-le-niveau-de-qualite-des-soins-dans-les-etablissements-de-sante
77. Larousse É. Définitions : qualité - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/qualit%C3%A9/65477>
78. Dauphiné A, Provitolo D. La résilience : un concept pour la gestion des risques. *Ann Géographie.* 2007;654(2):115-25.
79. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 12 mai 2024]. Mettre en oeuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1239410/fr/mettre-en-oeuvre-la-gestion-des-risques-associes-aux-soins-en-etablissement-de-sante
80. Techniques de l'Ingénieur [Internet]. [cité 12 mai 2024]. Analyse préliminaire de risques. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/environnement-securite-th5/methodes-d-analyse-des-risques-42155210/analyse-preliminaire-de-risques-se4010/>
81. Fiches méthodologiques ANSM. Fiche 26 AMDE
82. ANSM [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Bonnes pratiques de préparation. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
83. Hygiène alimentaire - Le plan de maîtrise sanitaire : les prérequis et l'HACCP [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/hygiene-alimentaire-plan-maitrise-sanitaire-prerequis-et-lhaccp>
84. Takvorian JF. Fiche-outil : la méthode HAZOP d'analyse des risques [Internet]. Infoqualité. 2011 [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.infoqualite.fr/fiche-outil-la-methode-hazop-d-analyse-des-risques/>
85. Risk_Rank_Filter_Training_Guide.pdf.
86. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Grille ALARM. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1215806/fr/grille-alarm
87. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 12 mai 2024]. Cadre général d'évaluation des démarches d'analyse des événements indésirables associés aux soins. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2724327/fr/cadre-general-d-evaluation-des-demarches-d-analyse-des-evenements-indesirables-associes-aux-soins
88. Saeger A de, 50Minutes. Le diagramme d'Ishikawa: Les liens de cause à effet. *50 Minutes*; 2015. 33 p.
89. Outils méthodologiques ANSM. Fiche 21 QQQQCP
90. Vilfredo Pareto [Internet]. [cité 12 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/facileco/vilfredo-pareto>
91. Evaluer le circuit des Médicaments de thérapie Innovante (MTI) [Internet]. [cité 19 mai 2024]. Disponible sur: <https://anap.fr/s/article/evaluer-le-circuit-des-medicaments-de-therapie-Innovante-mti>
92. sfpo. Recommandations et Publications SFPO [Internet]. Société Française de Pharmacie Oncologique. 2015 [cité 12 mai 2024]. Disponible sur: <https://sfpo.com/travaux-publications-sfpo/>
93. Mougin Y. La cartographie des processus: Maîtriser les interfaces - La méthode de la voix du client. Editions Eyrolles; 2011. 350 p.
94. Évaluation des risques professionnels. Évaluation des risques professionnels - Démarches de prévention - INRS [Internet]. [cité 12 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/demarche/evaluation-risques-professionnels/ce-qu-il-faut-retenir.html>
95. Qu'est-ce que le document unique d'évaluation des risques professionnels (DUERP) ? [Internet]. [cité 12 mai 2024]. Disponible sur: <https://entreprendre.service-public.fr/vosdroits/F35360>

96. Bruit. Réglementation - Risques - INRS [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/bruit/reglementation.html>
97. Article 36 - Arrêté du 23 juin 1978 relatif aux installations fixes destinées au chauffage et à l'alimentation en eau chaude sanitaire des bâtiments d'habitation, de bureaux ou recevant du public (ERP). - Légifrance [Internet]. [cité 12 mai 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000006828036
98. Travail à la chaleur. Effets sur la santé et accidents - Risques - INRS [Internet]. [cité 12 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/chaleur/accidents-effets-sante.html>
99. Comprendre les troubles musculo-squelettiques [Internet]. [cité 12 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/tms/comprendre-troubles-musculosquelettiques>
100. Risques psychosociaux (RPS). Ce qu'il faut retenir - Risques - INRS [Internet]. [cité 12 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/psychosociaux/ce-qu-il-faut-retenir.html>
101. Carvalho M, Pinturaud M, Pourroy B. Recommandations sur le circuit des MTI.
102. CUBAYNES MH, NOURY D. Le circuit du médicament à l'hôpital. 2011.
103. CNRS. Guide sur les risques Biologiques - Les cahiers de prévention. 2017.
104. Mourad-Claviers MC, Burde F, Dory A, Henn-Menetre S, Ancel M, Montfort P, et al. « Étude de faisabilité d'une préparation pharmaceutique » : rédaction d'un formulaire standardisé régional. *Pharm Hosp Clin*. 1 juill 2018;53(3):175-81.
105. Olesti E, Nuevo Y, Bachiller M, Guillen E, Bascuas J, Varea S, et al. Academic challenges on advanced therapy medicinal products' development: a regulatory perspective. *Cytotherapy*. 1 mars 2024;26(3):221-30.
106. Le Guen C, Grain A, Le Calvez B, Saiagh S, Vrignaud F, Eveillard M, et al. Les structures académiques peuvent-elles permettre une amélioration de l'accessibilité aux *CAR-T cells* ? *Bull Cancer (Paris)*. 1 janv 2024;111(1):62-72.

RESUME en français

L'Unité de Biothérapies Innovantes du Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse a été inaugurée en Mars 2024. Elle compte parmi ses missions, la préparation de Médicaments de Thérapie Innovante (MTI). Ceux-ci sont caractérisés par leur nature de biomédicament, les moyens technologiques mis en œuvre pour leur obtention, leur coût onéreux et les risques relatifs à leur manipulation. L'objectif de ce travail était d'identifier les risques liés à la préparation des MTI, à la fois pour le personnel mais aussi pour le circuit du MTI, et d'en quantifier la criticité afin de hiérarchiser les moyens de prévention à mettre en œuvre. De plus, il a eu pour but de déterminer la conduite à tenir concernant la faisabilité d'une préparation de MTI. Pour les analyses de risques (évaluation des risques professionnels ou ERP pour les opérateurs et analyses des risques *a priori* pour la préparation), le circuit a été abordé d'un point de vue chronologique et a fait l'objet d'une réflexion pluridisciplinaire. L'ERP a été élaborée selon un modèle prédéfini en interne tandis qu'une méthode de type AMDEC a été choisie pour analyser le circuit pharmaceutique. L'étude de faisabilité a été divisée en 2 volets faisant intervenir des professionnels de Santé différents pour le renseignement des données. Les risques identifiés se distinguent par des criticités variables. Les points critiques ont été relevés. Ainsi pour l'ERP, bien que 39% des situations dangereuses soient inhérentes à l'environnement de travail, ce sont les risques liés aux substances manipulées qui présentent une criticité significative dans la majorité des cas (36.8%). Pour le circuit du MTI, le score moyen de criticité se trouve dans l'intervalle intermédiaire à significatif pour les étapes de réception, prescription et administration. Toutefois, le plus grand nombre de situations à risque (n=21) est décrit pour l'étape de préparation mais celles-ci sont en général mieux maîtrisées. Pour pallier à ces risques, différents moyens de prévention ont été mis en place (équipements de protection collectifs et individuels adaptés, identification à l'aide pictogrammes, rédaction de procédures...). Concernant l'étude de faisabilité, une procédure générale de conduite à tenir a été élaborée. Dans l'optique de s'inscrire dans la Démarche Qualité de l'Établissement et plus particulièrement celle du pôle Pharmacie, l'accès à ces documents constitue un indicateur important vers l'optimisation des pratiques et la sécurisation des moyens humains et du circuit du MTI.

Titre et résumé en Anglais :

The implementation of the Innovative Therapies Unit at Toulouse University Hospital: Risk assessments and study of feasibility

The Innovative therapies Unit at Toulouse University Hospital was inaugurated in March 2024. This unit is in charge of preparing Advanced therapy medicinal products (ATMPs). These are characterized by their biomedical classification, their production's methods, their high cost and the risks involved in handling them. The aim of this project was to identify the risks associated with the preparation of ATMPs, both for personnel and for the ATMP circuit, and to quantify their criticality in order to prioritize the preventive measures to be implemented. In addition, the aim was to determine the appropriate course of action regarding the feasibility of ATMP's preparation. For the risk analyses (occupational risk assessment or ORA for operators, and *a priori* risk analysis for preparation), the circuit was approached from a chronological point of view, and was the subject of multidisciplinary brainstorming. The ORA was drawn up according to an in-house predefined model, while a FMEA-type method was chosen to analyze the pharmaceutical circuit. The feasibility study was divided into 2 parts, involving different healthcare professionals for data input. The risks identified vary in criticality. Critical points have been identified. Thus, for ORA, although 39% of hazardous situations are inherent to the work environment, the risks associated with the substances handled present a significant criticality in the majority of cases (36.8%). For the ATMPs circuit, the average criticality score is in the intermediate to significant range for the reception, prescription and administration steps. However, the greatest number of risk situations (n=21) is described for the preparation steps, but these are generally better controlled. To reduce these risks, various preventive measures have been implemented (adapted collective and individual protective equipment, identification with pictograms, drafting of procedures, etc.). For the feasibility study, a general procedure was drawn up. As part of the establishment's quality approach, and more specifically that of the Pharmacy Department, the availability of these different elements is a key of practice optimization and of the human resources and the ATMPs circuit safety.

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES : Biothérapies ; Qualité ; Analyse de Risques ; Etude de faisabilité

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques – 31 062 Toulouse Cedex 09

Directeur de thèse (Nom et Prénom) : Dr. Isabelle QUELVEN-BERTIN