



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

# Management de la qualité du circuit des produits de santé expérimentaux dans les pharmacies hospitalières : enquête nationale et développement d'outils standardisés

*Quality management of the experimental health products circuit in hospital pharmacies: National inventory and proposed standardised tools*

E. Delavoipière<sup>a,\*</sup>, C. Bouglé<sup>b</sup>, G. Saint-Lorant<sup>c</sup>,  
F. Divanon<sup>a</sup>, A. Alix<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Service de pharmacie, centre de lutte contre le cancer François-Baclesse, 3, avenue Général-Harris, BP 45026, 14076 Caen cedex 5, France

<sup>b</sup> Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques de Normandie, espace Claude-Monet Basse-Normandie, 2, place Jean-Nouzille, 14000 Caen, France

<sup>c</sup> Service de pharmacie, CHU de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, 14033 Caen cedex 9, France

Reçu le 22 janvier 2021 ; accepté le 29 novembre 2021

## HIGHLIGHTS

- Peu d'outils standardisés portent sur la gestion du produit de santé expérimental.
- La démarche qualité est hétérogène dans les pharmacies gérant des essais cliniques.
- La démarche qualité dépend du type d'établissement et du niveau d'activité.
- Les outils d'autoévaluation et d'audit sont prioritaires et complémentaires.
- La méthode Delphi permet leur validation multicentrique et pluriprofessionnelle.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : e.delavoipiere@baclesse.unicancer.fr (E. Delavoipière).

<https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.11.010>

0003-4509/© 2021 Académie Nationale de Pharmacie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : E. Delavoipière, C. Bouglé, G. Saint-Lorant et al., Management de la qualité du circuit des produits de santé expérimentaux dans les pharmacies hospitalières : enquête nationale et développement d'outils standardisés, Annales Pharmaceutiques Françaises, <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.11.010>

## MOTS CLÉS

Essais cliniques  
comme sujet ;  
Médicaments ;  
Dispositifs médicaux ;  
Pharmacie d'hôpital ;  
Gestion du risque

## Résumé

**Objectifs.** – Réaliser un état des lieux national sur le management de la qualité du circuit des produits de santé expérimentaux, pour élaborer des outils standardisés adaptés.

**Méthodes.** – Une enquête de 76 questions, élaborée par un groupe de travail régional, a été réalisée auprès des pharmaciens d'essais cliniques des établissements français. Des outils ont été élaborés pour répondre aux besoins identifiés, puis validés par les pharmaciens participants selon la méthode Delphi. Le consensus a été défini par l'obtention d'un score supérieur à 80 % sur la pertinence, la clarté et le caractère évaluable.

**Résultats.** – Parmi 94 pharmaciens participants à l'enquête, 88 étaient intéressés par des outils standardisés. Le score de mise en œuvre d'une démarche qualité dépendait du type d'établissement ( $p < 0,0005$ ) et augmentait avec le nombre d'essais actifs ( $p < 0,0005$ ). Les neuf outils proposés ont été jugés utiles par plus de deux tiers des pharmaciens, mais les grilles d'autoévaluation et d'audit ont été priorisées. En effet, seuls 26 % des pharmacies analysaient les risques a priori et 14 % réalisaient des audits internes. La relecture des deux grilles a abouti à un consensus sur, respectivement, 89 % et 97 % des critères. Les grilles validées incluent respectivement 62 et 72 critères.

**Discussion.** – La démarche qualité du circuit des produits de santé expérimentaux est hétérogène dans les centres participants, avec un besoin important d'outils standardisés. Les deux grilles constituent des outils pertinents, élaborés par et pour les professionnels.

**Conclusion.** – Les outils élaborés permettront d'optimiser la démarche qualité en identifiant les non-conformités du circuit des produits de santé expérimentaux.

© 2021 Académie Nationale de Pharmacie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Clinical trials as  
topic;  
Drugs;  
Medical devices;  
Pharmacy service;  
Hospital;  
Risk management

## Summary

**Objectives.** – Carry out a national inventory of the current situation regarding the quality management of the investigational health products circuit, to develop adapted standardised tools.

**Methods.** – A survey of 76 questions, developed by a regional working group, was conducted among clinical research pharmacists in French facilities. Tools were developed to meet the identified needs and validated by participating pharmacists, using the Delphi method. The consensus was defined by achieving a score above 80% on relevance, clarity and evaluability.

**Results.** – Among 94 pharmacists participating in the survey, 88 were interested in standardised tools. The score for the implementation of a quality approach depended on the type of health facility ( $P < 0.0005$ ) and increased with the number of active trials ( $P < 0.0005$ ). All nine proposed tools were useful for over two thirds of pharmacists, but the self-assessment and audit grids have been prioritised. Indeed, only 26% of pharmacies carried out a prior risk assessment and 14% carried out internal audits. The review of both grids led to a consensus on 89% and 97% of the criteria respectively. The validated grids include 62 and 72 criteria respectively.

**Discussion.** – The quality approach of the investigational health products circuit is heterogeneous in the participating centres, with a strong need for standardised tools. The two grids are relevant tools developed by and for professionals.

**Conclusion.** – The tools developed will enable to optimise the quality approach by identifying the non-conformities of the investigational health products circuit.

© 2021 Académie Nationale de Pharmacie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Les essais cliniques sont soumis à des exigences réglementaires croissantes, qui concernent l'ensemble des acteurs de la recherche clinique, incluant le pharmacien hospitalier, qui est responsable de la gestion du produit de santé expérimental (PSE) (médicament et dispositif médical), par délégation du médecin investigateur. Le pharmacien est

chargé, tout au long du déroulement d'un essai clinique, « d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation » des PSE [1]. Il gère aussi les activités annexes : gestion du double aveugle, gestion des retours, contrôle de l'observance, participation active aux monitorings, audits... Le pharmacien responsable des essais cliniques est tenu de mettre en place un système qualité [2], en cohérence

avec celui de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) et de l'établissement.

Différentes études ont montré que des erreurs médicalementeuses surviennent dans les essais cliniques, avec un risque accru par rapport aux autres produits de santé [3–5]. En effet, le circuit des PSE présente un certain nombre de risques spécifiques, liés aux conditions particulières de conditionnement, d'approvisionnement, de détention, de conservation et de dispensation. Certains facteurs de risque spécifiques ont été identifiés : les exigences de température de conservation, les conditionnements inadaptés, les étiquetages complexes, les mentions supplémentaires requises sur l'ordonnance protocolaire, le paramétrage informatique des protocoles sur des logiciels inadaptés, les systèmes de dénomination alphanumérique, la méconnaissance des médicaments à l'étude, la complexité des protocoles qui diffèrent des standards de soins existants.

Le système d'assurance qualité mis en place dans les secteurs d'essais cliniques doit donc tenir compte de ces spécificités. Cette démarche doit s'appuyer sur des outils adaptés, relatifs au système documentaire, à la gestion des risques, à l'évaluation et au suivi des actions correctives, ou encore à la formation des professionnels.

Les objectifs de notre étude sont les suivants :

- réaliser un état des lieux sur le management de la qualité du circuit des PSE en investigation et sur les outils existants, dans les établissements de santé français menant des essais cliniques ;
- proposer de nouveaux outils standardisés répondant aux besoins et attentes des pharmacies hospitalières identifiés par l'enquête.

## Enquête nationale

### Introduction

Afin d'accompagner le pharmacien responsable des essais cliniques dans la mise en œuvre de la réglementation, des recommandations et des outils ont été publiés par différentes sociétés savantes ou des équipes pharmaceutiques hospitalières, notamment au Canada et aux États-Unis [6–12], mais aussi en France [13–15]. Pourtant, il existe peu d'outils standardisés « clé en main » pour le management de la qualité du circuit des PSE. Des outils ont probablement été élaborés en interne pour sécuriser la prise en charge des patients inclus, répondre aux exigences réglementaires des essais cliniques et de la pharmacie hospitalière et parfois obtenir la certification ISO 9001 (International Organisation for Standardisation) [16]. La proposition d'outils standardisés doit donc être adaptée à l'avancement actuel des PUI dans leur système qualité.

Ce projet a donc débuté par une enquête nationale à destination des pharmaciens responsables des essais cliniques dans les établissements de santé investigateurs français.

### Matériels et méthodes

Cette enquête était composée de 76 questions, réparties en 14 rubriques. Elle portait sur la démarche qualité et la proposition de nouveaux outils.

Le questionnaire a été élaboré par un groupe de travail régional, constitué des pharmaciens responsables d'essais cliniques de deux centres hospitaliers universitaires (CHU) et deux centres de lutte contre le cancer (CLCC), d'un pharmacien de l'observatoire régional du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMÉDIT), d'une interne en pharmacie et d'un biostatisticien. Les questions ont également été testées par un pharmacien responsable d'essais cliniques en CHU n'ayant pas participé à leur élaboration, afin de s'assurer de leur pertinence et de leur bonne compréhension.

L'enquête a été déclarée anonyme par le délégué à la protection des données de l'université de Caen Normandie et a reçu un avis favorable du Comité local d'éthique de la recherche en santé. Le logiciel de sondage en ligne LimeSurvey® (version 3.22.20+200617, LimeSurvey GmbH, Hambourg, Allemagne) a été utilisé pour mener cette enquête.

L'enquête était destinée aux pharmaciens responsables d'essais cliniques des établissements de santé français. Devant l'impossibilité d'obtenir la liste exhaustive de ces établissements, le mail d'invitation a été envoyé à l'ensemble des PUI des établissements de santé français potentiellement concernés par la gestion d'essais cliniques. L'enquête a été ouverte du 11 décembre 2019 au 31 janvier 2020, avec trois relances envoyées avant la clôture.

Les variables catégorielles (ou qualitatives) ont été exprimées en nombre et en pourcentage  $\pm$  erreur standard. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne  $\pm$  erreur standard. Les réponses ont été comparées avec le test du Chi<sup>2</sup> pour les variables catégorielles nominales et avec les tests d'analyse de variance (ANOVA), de Kruskal–Wallis ou de Wilcoxon–Mann–Whitney pour les variables quantitatives. La corrélation entre 2 variables quantitatives a été testée avec le test de corrélation de Pearson. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et une valeur  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

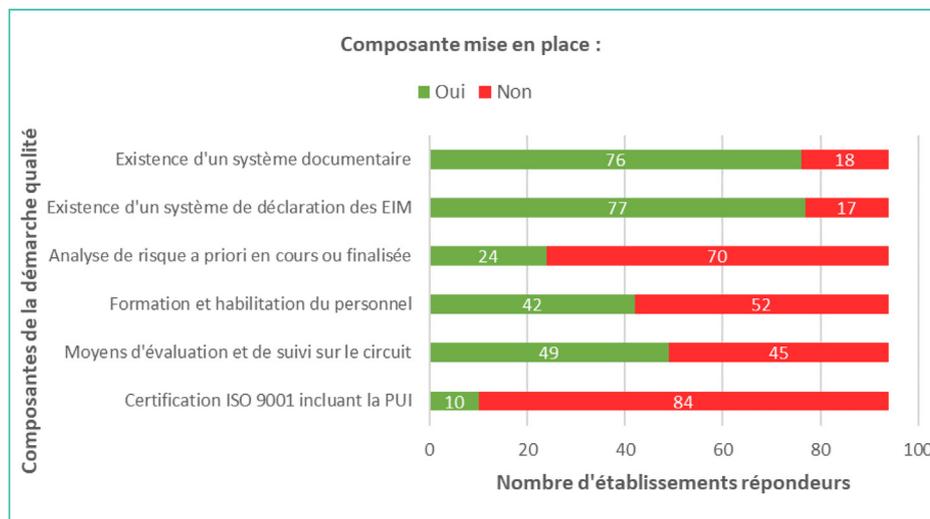
### Résultats

Au total, 94 pharmaciens ont répondu complètement à l'enquête, répartis sur 12 régions de France métropolitaine et Outremer et exerçant dans différents types d'établissements : 35 centres hospitaliers (CH) hors CHU, 25 CHU, 12 cliniques privées, 11 CLCC, 10 établissements de santé privé d'intérêt collectif (ESPIC) hors CLCC et un institut universitaire du cancer.

Le taux de réponse global n'a pas pu être établi, car la liste des établissements de santé français menant des essais cliniques n'est pas disponible. Cependant, étant donné que tous les CHU et CLCC sont concernés par cette activité, le taux de réponse, pour ces deux types d'établissement, a pu être déterminé à 70 %.

Les résultats globaux pour chaque composante investiguée sont présentés en Fig. 1.

Sur 76 systèmes documentaires, 39 (51 %  $\pm$  5,7 %) couvraient l'ensemble du circuit du produit de santé expérimental en investigation. Les moyens d'évaluation et de



**Figure 1.** Résultats globaux des 94 pharmacies à usage intérieur (PUI) participantes sur les composantes investiguées par l'enquête. EIM : évènement indésirable médicamenteux.

Overall results of the 94 participating hospital pharmacies on the components investigated by the survey. EIM: drug-related adverse event.

**Tableau 1** Critères et points associés, permettant de calculer le score global de mise en œuvre d'une démarche qualité pour chaque établissement.

Criteria and associated points used to calculate the overall score for the implementation of a quality approach for each facility.

Critères	Points associés
A Existence d'un système documentaire	+1
B Existence d'un système de déclaration des EIM et zéro déclaration par an (ou nombre de déclarations non renseigné)	+0,5
C Existence d'un système de déclaration des EIM et au moins une déclaration par an	+1
D Analyse de risque a priori en cours d'élaboration (non finalisée)	+0,5
E Analyse de risque a priori finalisée	+1
F Formation et habilitation du personnel pharmaceutique intervenant dans les essais cliniques	+1
G Existence de moyens d'évaluation et de suivi sur le circuit	+1
H Recherche clinique certifiée ISO 9001 et PUI incluse dans le périmètre de certification	Score IV

EIM : évènement indésirable médicamenteux ; PUI : pharmacie à usage intérieur.

suivi du circuit comprenaient les audits internes, effectués par 13 PUI sur 94 (14 % ± 3,6 %).

Chacune des six composantes était significativement plus développée dans les CLCC et les CHU que dans les autres établissements ( $p < 0,005$  pour chaque composante). La certification ISO 9001 de la recherche clinique, avec inclusion de la PUI dans le périmètre, a été obtenue par dix établissements sur 94 : trois CHU et sept CLCC.

Pour synthétiser l'évaluation du niveau de démarche qualité des établissements, un score global a été créé, en intégrant les différentes composantes. Des points étaient attribués à chaque établissement en fonction des critères A à G (Tableau 1). La somme des points obtenus déterminait un score entre I et III (Tableau 2). Le dernier critère H, correspondant à la certification ISO 9001, était associé au score maximal de IV.

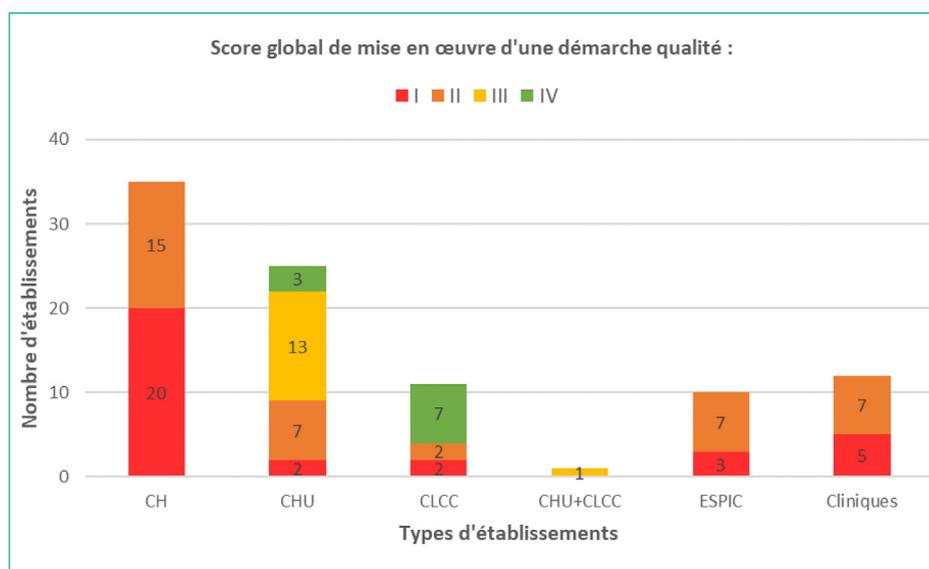
Le score de II était le plus représenté (38/94 soit 40 % ± 5,1 %), suivi par le score de I (32/94 soit 34 % ± 4,9 %). Le score moyen était significativement différent en fonction du type d'établissement ( $p < 0,0005$ ) (Fig. 2). Le score était aussi significativement corrélé au nombre d'essais cliniques actifs : le score augmentait avec cet indicateur, avec un coefficient de corrélation  $r = 0,59$  ( $p < 0,0005$ ).

Concernant les attentes et besoins des pharmaciens gérants les essais, ils étaient 88 sur 94 intéressés par des outils standardisés visant à réduire les risques (94 % ± 2,5 %).

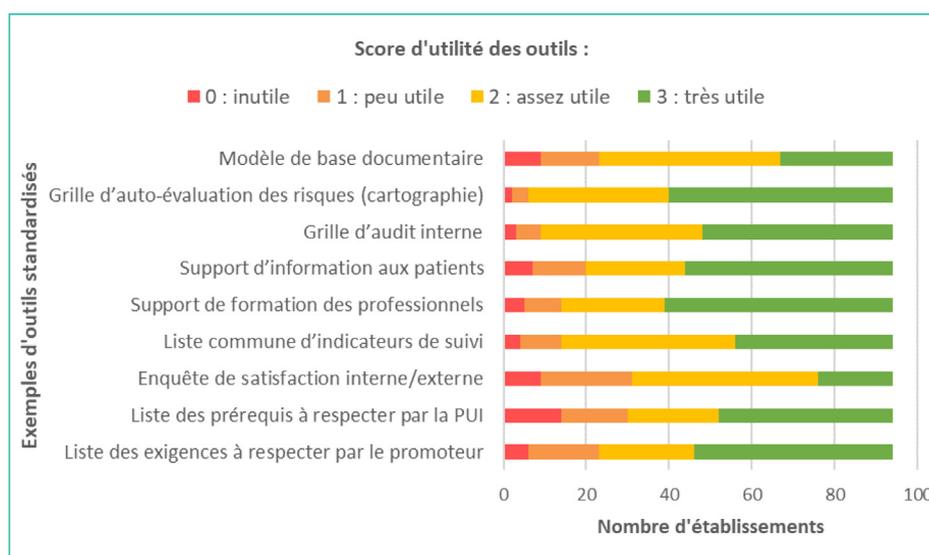
Neuf exemples d'outils leur ont été proposés. Une échelle à quatre niveaux (0 à 3) leur a permis d'évaluer leur utilité (Fig. 3). Au moins 63 pharmaciens sur 94 (67 % ± 4,8 %) ont considéré chaque outil comme assez utile (score 2) ou très utile (score 3). Le score moyen d'utilité le plus élevé a été celui de la grille d'autoévaluation des risques (2,5 ± 0,68),

**Tableau 2** Correspondance entre la somme des points associés aux critères du **Tableau 1** et le score global de mise en œuvre d'une démarche qualité.  
*Relationship between the sum of the points associated with the criteria in **Table 1** and the overall score for the implementation of a quality approach.*

Nombre de points ou critères à vérifier	[0 ; 2[	[2 ; 4[	[4 ; 5]	Critère H
Score	I	II	III	IV



**Figure 2.** Nombre d'établissements classés selon leur score global de mise en œuvre d'une démarche qualité, en fonction du type d'établissement. CH : centre hospitalier (hors centre hospitalier universitaire) ; CHU : centre hospitalier universitaire ; CLCC : centre de lutte contre le cancer ; ESPIC : établissement de santé privé d'intérêt collectif (hors centre de lutte contre le cancer).  
*Number of facilities ranked by their overall score for the implementation of a quality approach, according to the type of facility. CH: non-university hospital; CHU: university hospital centre; CLCC: cancer centre; ESPIC: not-for-profit private hospital (excluding cancer centres).*



**Figure 3.** Distribution des scores d'utilité attribués par les 94 pharmaciens à chaque outil standardisé proposé. PUI : pharmacie à usage intérieur.  
*Distribution of the utility scores attributed by the 94 pharmacists to each standardised tool proposed. PUI: hospital pharmacy.*

avec une différence significative par rapport aux autres outils ( $p=0,0007$ ). Le deuxième score le plus élevé a été obtenu pour la grille d'audit ( $2,4 \pm 0,75$ ) et le support de formation des professionnels ( $2,4 \pm 0,87$ ).

D'autres idées d'outils ont été proposées par 16 participants, dont dix se rapportent à la dématérialisation et l'informatisation de la gestion des PSE, permettant une réduction de l'impact environnemental et un gain de temps dédié à la qualité du circuit.

## Discussion

Cette enquête nationale fournit un état des lieux et identifie les besoins pour améliorer le management de la qualité du circuit des PSE en investigation, par les secteurs essais cliniques des PUI en France. Aucune enquête équivalente d'ampleur nationale dans ce domaine n'a été retrouvée dans la littérature.

Tous les types d'établissements concernés par cette activité sont représentés. La liste des établissements de santé français menant des essais cliniques n'étant pas disponible, le taux de réponse n'a pas pu être calculé pour les CH, ESPIC et cliniques. La représentativité des résultats n'est donc pas garantie pour tout type d'établissement. Les CHU et CLCC, qui ont la plus forte activité de gestion d'essais cliniques, représentent plus d'un tiers des participants, tout comme les CH hors CHU. Cette distribution, ainsi que le taux de réponse de 70 % pour les CHU et CLCC, suggère un intérêt global de tous les types d'établissements pour cette thématique du management de la qualité du circuit des PSE. Les établissements avec une forte activité de gestion d'essais cliniques, en particulier les CLCC et les CHU, ont mis en place une démarche qualité du circuit des PSE, dans des proportions significativement plus élevées que les autres établissements pour toutes les composantes investiguées : système documentaire, gestion des risques a posteriori et a priori, formation du personnel, évaluation et suivi. Les CHU et CLCC sont d'ailleurs les seuls établissements à avoir obtenu la certification ISO 9001 de la recherche clinique, avec inclusion de la PUI dans le périmètre : cela concerne trois CHU et sept CLCC parmi les répondants. Cette approche de certification ISO 9001 vise la satisfaction des clients – promoteurs et patients – et témoigne pour ces établissements d'une optimisation du circuit des PSE par le management de la qualité, dans une démarche collective d'amélioration continue des pratiques.

Notre score global de mise en œuvre d'une démarche qualité, qui intègre ces composantes, met en évidence ces mêmes disparités : le score dépend du type d'établissement et augmente avec le nombre d'essais actifs (indicateur d'activité). Le choix des critères pourrait être discuté et considéré comme arbitraire, néanmoins il permet de fournir une synthèse des nombreux éléments de l'enquête par une vision globale. Le score II étant le plus répandu, cela suggère que les PUI ont, dans l'ensemble, initié une démarche qualité, mais que la mise en place n'est pas effective pour toutes les composantes du système d'assurance qualité.

Concernant les attentes et besoins des pharmaciens, ils sont en majorité intéressés par des outils standardisés visant à réduire les risques.

Ainsi, cette enquête met en évidence des attentes et des besoins importants justifiant le développement concerté

d'outils standardisés et collaboratifs, à destination des secteurs essais cliniques des PUI. Chacun des neuf outils proposés est jugé utile par au moins deux tiers des participants et répond donc à des besoins importants au niveau national.

Deux nouveaux outils à élaborer ont été priorisés : une grille d'autoévaluation et une grille d'audit de traçabilité. En effet, ces outils sont considérés comme les plus utiles parmi les neuf proposés, par la grande majorité des établissements, quel que soit leur niveau d'activité. Ce choix est aussi lié au fait que seuls 26 % des PUI ont initié ou finalisé une analyse de risques a priori et seuls 14 % réalisent des audits internes sur le circuit des PSE. De plus, il est intéressant de concevoir ces deux grilles de façon concomitante afin de fournir deux outils complémentaires permettant une évaluation complète du circuit.

## Développement d'outils standardisés

### Introduction

L'enquête a démontré l'intérêt de 94 % des pharmaciens responsables d'essais cliniques pour des outils standardisés d'évaluation et de pilotage de la qualité du circuit du PSE. Afin de répondre aux besoins identifiés par l'enquête, deux outils prioritaires ont été développés : une grille d'autoévaluation et une grille d'audit de traçabilité, qui permettront de contrôler la conformité du circuit des PSE aux référentiels existants et d'accompagner leur mise en application grâce à des critères objectifs.

### Matériels et méthodes

Les deux outils ont été développés en s'appuyant sur la méthode Delphi [17]. Celle-ci se distingue des autres techniques de communication de groupe car c'est une méthode subjective qui fait appel à l'intuition et aux connaissances des experts. Elle permet d'aboutir à un consensus au sein d'un groupe d'experts géographiquement dispersés, en soumettant à une série de questionnaires successifs à distance, envoyés par mail, appelés « tours ». La méthode s'articule en 7 étapes détaillées ci-dessous et se base sur les caractéristiques suivantes : anonymat, itération, rétroaction contrôlée.

La première étape était la formulation du sujet, qui était l'élaboration d'une grille d'autoévaluation et d'une grille d'audit portant sur le management de la qualité du circuit des PSE dans les secteurs essais cliniques des PUI. Le domaine d'investigation ainsi précisé a permis de déduire les types d'expertises adéquats pour répondre au sujet.

La deuxième étape était le choix des experts : tous les pharmaciens responsables d'essais cliniques ayant répondu à notre enquête ont été sélectionnés et contactés par mail, pour leur présenter le groupe de travail et les inviter officiellement à participer à l'étude.

Pour la troisième étape, une revue de la littérature a été réalisée en mars 2020 par une interne en pharmacie afin d'établir une liste de critères d'évaluation du circuit des PSE. Les risques identifiés dans l'enquête nationale ont été pris en compte, ainsi que les sources bibliographiques suivantes : les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) [2], le guide professionnel de la Commission des pharmaciens de CHU

<b>I. Organisation générale et fonctions supports</b>		
A.	Organisation générale	
B.	Ressources humaines	
C.	Ressources matérielles	
D.	Système d'informations et gestion documentaire	
E.	Communication et confidentialité	
<b>II. Gestion pharmaceutique des essais cliniques</b>		
A.	Initiation de l'essai clinique	
B.	Traçabilité et comptabilité	
C.	Approvisionnement, réception et stockage	
D.	Prescription et dispensation	
E.	Préparation des produits expérimentaux	
F.	Retours et destruction	
G.	Clôture, facturation et archivage	
H.	Gestion de l'aveugle	
<b>III. Evaluation et gestion des risques</b>		
A.	Evaluation du circuit	
B.	Gestion des risques <i>a posteriori</i>	
C.	Gestion des risques <i>a priori</i>	
D.	Actions d'amélioration	
		<b>Partie I : Documentation générale et comptabilité globale</b>
A.		Documentation générale et réglementaire de l'EC
B.		Formulaires de comptabilité
C.		Traçabilité des réceptions
D.		Traçabilité des destructions et des retours au promoteur
		<b>Partie II : Ordonnances et comptabilité nominative</b>
A.		Inclusion
B.		Prescription
C.		Préparation des produits expérimentaux
D.		Dispensation
E.		Retours

**Figure 4.** Parties et sous-parties des grilles préliminaires d'autoévaluation (à gauche) et d'audit de dossier (à droite) qui comportent respectivement 66 et 75 critères (chaque sous-partie comporte plusieurs critères).  
*Sections and sub-sections of the preliminary self-assessment (left) and file audit (right) grids, which include 66 and 75 criteria respectively (each sub-section includes several criteria).*

de 2020 [13], le manuel d'autoévaluation de Pharmacie hospitalière de la Société française de pharmacie clinique (SFPC), datant de 1998 (66 critères pour le secteur des essais cliniques) [14], ainsi qu'une publication de 2012 par une équipe de pharmaciens hospitaliers québécois portant sur la création d'une grille d'autoévaluation du soutien pharmaceutique aux essais cliniques (40 critères) [10].

Lors de la quatrième étape, l'interne en pharmacie a rédigé une synthèse de chaque critère, validée par deux membres du groupe de travail initial : un pharmacien responsable d'essais cliniques et un pharmacien de l'OMÉDIT. Certains critères spécifiques, concernant la tenue du dossier pharmaceutique et la traçabilité effective à chaque étape du circuit, nécessitent un contrôle précis et ont donc été intégrés dans la grille d'audit de dossier. Les autres critères, concernant l'organisation générale du secteur, ont été sélectionnés pour la grille d'autoévaluation. Afin d'améliorer la compréhension et l'évaluation de chaque critère, des éléments de preuve ont été associés pour tous les critères qui le nécessitaient.

L'élaboration du questionnaire du premier tour, à partir des critères validés, a constitué la cinquième étape. Ce questionnaire, sous forme de tableur, invite les volontaires à évaluer chaque critère – et les éléments de preuve associés – de façon dichotomique (oui/non) quant à sa pertinence, sa clarté et son caractère évaluable.

Lors de la sixième étape, les experts ont évalué les critères. Les grilles d'évaluation générées lors de la cinquième étape ont été envoyées aux experts, qui devaient saisir des commentaires à chaque réponse négative, ou dès qu'ils le jugeaient utile. Le premier tour s'est déroulé du 15 avril au 15 mai 2020, avec deux relances envoyées avant la clôture. Le consensus entre les relecteurs a été défini par un taux de satisfaction supérieur à 80 %. C'est pourquoi, à l'issue de

ce premier tour, si la pertinence, la clarté ou le caractère évaluable d'un critère donné atteignait un taux de satisfaction inférieur à 80 %, l'équipe ayant élaboré les grilles le modifiait ou le supprimait. Tous les commentaires reçus ont également été pris en compte, ce qui a amené à remanier, de façon minimale, des critères consensuels. Un second questionnaire a ainsi été généré avec les critères retenus ainsi que les nouveaux critères proposés. Il incluait aussi le taux de satisfaction pour chaque critère sur les 3 caractéristiques investiguées, ainsi que les commentaires libres de tous les relecteurs. Ce deuxième tour s'est déroulé du 18 juin au 14 août 2020 avec trois relances. Il a permis, non seulement, de consolider le choix des critères retenus mais également de juger les nouvelles idées issues des pairs. Chaque relecteur pouvait réviser son jugement antérieur s'il le souhaitait, selon le principe de rétroaction contrôlée [18]. La succession des tours a donc permis de définir des consensus sur les critères où l'opinion des participants divergeait.

L'obtention d'un consensus sur le sujet a constitué la septième et dernière étape, permettant de valider les critères répondant à la question formulée dans la première étape.

Au terme de cette phase de validation, les grilles ont été mises en forme et associées à une méthode d'utilisation.

## Résultats

Seuls les aspects spécifiques aux PSE sont abordés dans ces outils. Ils sont destinés au secteur essais cliniques de toute PUI qui gère des PSE en investigation, sous la supervision du pharmacien responsable.

Les 2 grilles préliminaires comportaient respectivement 66 et 75 critères, ordonnés selon les principaux processus de la gestion pharmaceutique des essais cliniques (Fig. 4).

**Tableau 3** Résultats de la phase de validation des 2 outils par la méthode Delphi.  
*Results of the validation phase of both tools using the Delphi method.*

		Grille d'autoévaluation	Grille d'audit de dossier
Version 1 des grilles (préliminaire)	Nombre de critères	66	75
1 <sup>er</sup> tour de relecture	Nombre de relecteurs (par type d'établissement)	16 (7 CLCC + 4 CHU + 3 CH + 2 ESPIC)	14 (7 CLCC + 4 CHU + 2 CH + 1 ESPIC)
	Taux de participation	17 % (16/94)	15 % (14/94)
	Taux de critères consensuels sur la pertinence, la clarté et le caractère évaluable	85 % (56/66)	89 % (67/75)
	Nombre de critères remaniés	36 modifications 4 suppressions 2 ajouts	22 modifications 7 suppressions 1 ajout
	Version 2 des grilles	Nombre de critères	64
2 <sup>e</sup> tour de relecture	Nombre de relecteurs (par type d'établissement)	8 (5 CLCC + 3 CHU)	7 (4 CLCC + 3 CHU)
	Taux de participation	50 % (8/16)	50 % (7/14)
	Taux de critères consensuels sur la pertinence, la clarté et le caractère évaluable	89 % (57/64)	97 % (67/69)
	Taux de consensus sur les critères supprimés	75 % (3/4)	43 % (3/7)
	Nombre de critères remaniés	18 modifications 2 suppressions 0 ajout	2 modifications 0 suppression 3 ajouts
Version 3 des grilles (définitive)	Nombre de critères	62	72

CH : centre hospitalier (hors centre hospitalier universitaire) ; CHU : centre hospitalier universitaire ; CLCC : centre de lutte contre le cancer ; ESPIC : établissement de santé privé d'intérêt collectif (hors centre de lutte contre le cancer).

Le deuxième outil est un audit rétrospectif de traçabilité sur les dossiers pharmaceutiques des essais cliniques, qu'ils soient au format papier ou informatisé. Chaque critère correspond à la présence d'un document ou au renseignement d'une mention dans le dossier. La grille permet d'évaluer chaque critère sur un maximum de 30 dossiers.

Les résultats de la phase de validation par la méthode Delphi sont présentés dans le [Tableau 3](#).

Les deux tours de relecture ont conduit à une réduction du nombre total de critères et à la validation des versions définitives de la grille d'autoévaluation (passant de 66 à 62 critères) et d'audit (passant de 75 à 72 critères).

Les suppressions correspondaient à des fusions de critères, à des critères non spécifiques des essais cliniques (ex. : gestion du risque de contamination croisée) ou jugés non pertinents (ex. : présence du formulaire de suivi des visites de monitoring dans le dossier pharmaceutique).

Certains commentaires ont amené à ajouter des critères d'autoévaluation (ex. : double-contrôle des dispensations) et d'audit (ex. : calcul de l'observance lors de la traçabilité des retours).

Suite à cette phase de validation, chaque outil a été mis en forme pour obtenir une grille interactive « clé en main », sous forme d'un tableur avec plusieurs onglets, correspondant aux différentes étapes à suivre par l'utilisateur :

- « Lisez-moi » : avant-propos et mode d'emploi ;
- « Grille » : l'utilisateur évalue la conformité de son circuit à chaque critère (associé à des éléments de preuve pour l'autoévaluation), en suivant un ordre logique grâce à leur classification par processus ;
- « Synthèse » : analyse des résultats à travers le pourcentage de conformité globale et par processus, associée à un diagramme en radar ([Fig. 5](#)) ;
- « Résultat détaillé » (dans la grille d'autoévaluation seulement) : pistes de progrès proposées pour chaque non-conformité, avec un code couleur permettant de les hiérarchiser et prioriser les actions dans le plan d'action du secteur ([Fig. 6](#)).

Les onglets « Synthèse » et « Résultat détaillé » peuvent faire office de rapport d'autoévaluation ou d'audit.

Les réponses possibles à chaque critère de l'autoévaluation sont les suivantes : Oui, En grande partie, Partiellement ou Non (chaque niveau est défini dans le mode d'emploi). Pour l'audit, les réponses possibles sont Oui ou Non.

Afin d'appliquer le principe d'amélioration continue, il est recommandé au pharmacien responsable des essais cliniques de définir une périodicité pour évaluer le circuit des PSE à l'aide de ces deux outils : tous les ans ou tous les deux ans par exemple.

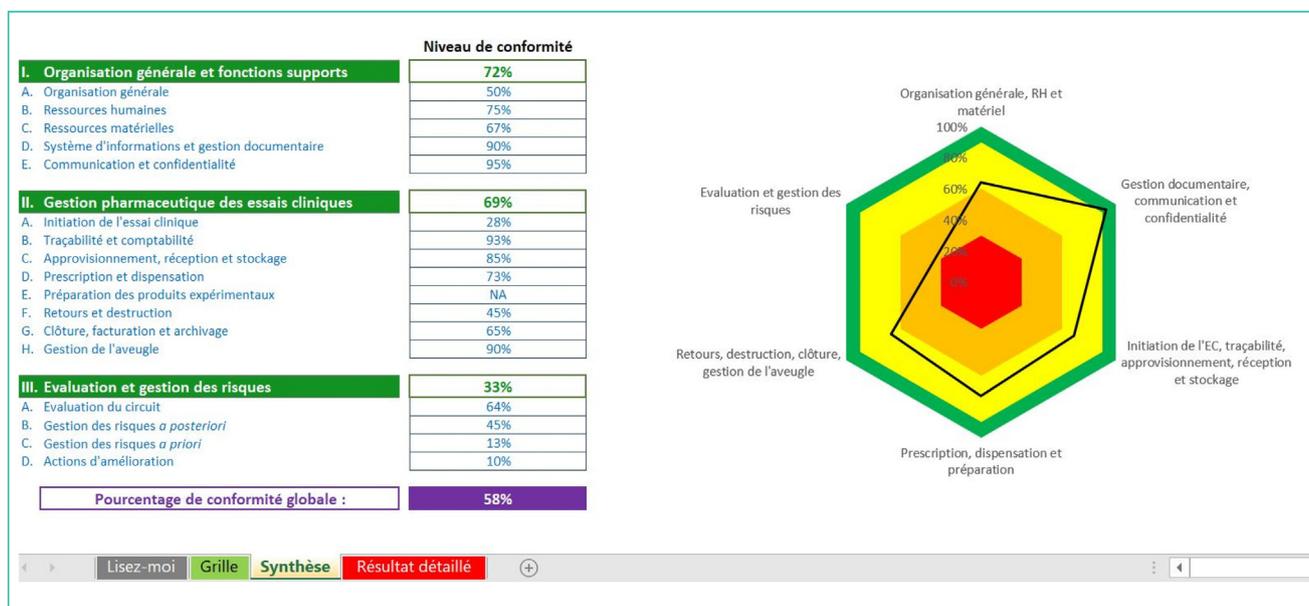


Figure 5. Aperçu de l'onglet « Synthèse » de la grille d'autoévaluation.  
Preview of the "Synthesis" tab of the self-assessment grid.

Les deux grilles peuvent être utilisées de façon indépendante mais la réalisation préalable de l'audit de dossier permet de fiabiliser l'autoévaluation. Les liens entre les critères des deux outils sont d'ailleurs indiqués dans l'autoévaluation.

## Discussion

La méthode Delphi était particulièrement adaptée pour favoriser la communication entre pharmaciens géographiquement dispersés en France, dans un contexte de limitation des déplacements et des rassemblements, lié à la crise sanitaire COVID-19. L'anonymat entre relecteurs évite les influences mutuelles.

Afin d'accroître la validité des résultats, les professionnels sollicités ont des connaissances et un intérêt pour le sujet [17], puisqu'il s'agit de pharmaciens responsables d'essais cliniques en exercice ayant répondu à notre enquête. Les relecteurs exercent dans cinq régions et quatre types d'établissements. Cela permet de proposer des outils adaptés et utilisables par tout secteur essais cliniques de PUI. Le taux de consensus choisi (80 %) est le plus élevé retrouvé dans la littérature, ce qui majore également la validité des résultats [17]. L'équipe de pharmaciens québécois de Guérin et al. [10] a aussi utilisé ce taux de consensus à 80 % pour valider sa grille d'autoévaluation du soutien pharmaceutique aux essais cliniques, mais ils n'ont pas réalisé plusieurs tours de relecture, contrairement à la méthode Delphi.

Le taux de réponse est seulement de 15 % au premier tour et 50 % au deuxième tour, mais cela correspond au nombre d'experts recommandé pour cette méthode, entre 7 et 18 participants [18]. À titre de comparaison, la grille de Guérin et al. a été relu par 12 pharmaciens hospitaliers [10].

Les deux tours de relecture montrent un consensus, quant à la pertinence, la clarté et le caractère évaluable, pour la

plupart des critères. Cependant, la prise en compte de tous les commentaires reçus a amené à remanier de nombreux critères, notamment pour clarifier leur formulation. Les critères non consensuels ont tous été modifiés ou supprimés. Les critères jugés pertinents et clairs mais difficilement évaluable ont été conservés afin d'aboutir à des outils complets permettant d'identifier les non-conformités et de prioriser les actions d'amélioration dans le secteur essais cliniques d'une PUI. Par exemple, pour le critère de traçabilité des communications, dont les appels téléphoniques, il apparaît complexe de vérifier a posteriori l'archivage exhaustif de l'ensemble des communications.

Une fois validées, les critères ont été mis en page sous forme de tableaux pour aboutir à deux outils « clé en main » et ergonomiques, ce qui n'existait pas auparavant pour la gestion pharmaceutique des essais cliniques. Très peu de grilles d'évaluation du circuit des PSE ont été publiées au niveau international [10] et en France, où le manuel d'autoévaluation de pharmacie hospitalière de la SFPC date de 1998, avec une partie spécifique aux essais cliniques [14].

Les deux outils finalisés sont complémentaires et permettent de mettre en évidence les points forts et les points à améliorer sur l'ensemble du circuit, avec des scores de conformité par processus. Ces résultats peuvent ainsi alimenter le plan d'action du secteur. Cette évaluation complète nécessite un temps dédié non négligeable par un groupe pluriprofessionnel expérimenté dans la gestion pharmaceutique des essais cliniques.

Le choix d'un nombre pair de réponses pour chaque critère permet d'éviter la tendance à sélectionner la valeur « centrale », qui ne permet pas d'extraire des points forts et des points à améliorer.

Grâce aux éléments de preuve, la grille d'autoévaluation fournit une liste des documents qualité nécessaires (procédures, supports d'enregistrement), ce qui répond à une problématique soulevée par notre enquête : seuls

Critères	Oui/ En grande partie/ Partiellement/ Non/ +/- Non applicable	Pistes de progrès	Commentaires
<b>C. Gestion des risques a priori</b>			
58 Une <b>étude des risques a priori</b> sur la gestion pharmaceutique des EC est réalisée puis réévaluée périodiquement, de façon collective et interdisciplinaire.	En grande partie	Réaliser et diffuser l'étude des risques a priori (ex : cartographie des risques) avec réévaluations périodiques, en indiquant les dates de mise en œuvre et de réévaluation(s)	Cartographie des risques en cours d'élaboration, dernière réunion pluridisciplinaire planifiée pour validation finale
59 L'étude des risques a priori conduit à la proposition d'actions d'amélioration et de modalités de suivi de ces actions.	Partiellement	Elaborer, diffuser et/ou mettre à jour les documents manquants ou obsolètes : Plan d'actions et de suivi de l'étude des risques Mettre en œuvre et suivre les actions d'amélioration	Actions d'amélioration définies pour chaque risque mais pas encore de plan d'action formalisé, ni de modalités de suivi (en attente de validation finale de la cartographie)
<b>D. Actions d'amélioration</b>			
60 Il existe un <b>plan d'actions</b> sur le circuit des PSE, qui intègre les actions issues des retours d'expérience, des évaluations internes (études de risque a priori, audits internes) et externes (inspections, audits externes, enquêtes de satisfaction)	Partiellement	Archiver les rapports d'audits externes, d'inspections Elaborer et diffuser le plan d'actions mentionnant l'origine de chaque action (retours d'expérience, évaluations internes ou externes)	Plusieurs plans d'actions différents, issus des retours d'expérience et des audits internes
61 Le plan d'actions précise, pour chaque action, les <b>responsabilités</b> , le <b>calendrier</b> et les modalités de suivi au moyen notamment d'indicateurs.	Oui		
62 Le plan d'actions est <b>actualisé</b> à périodicité définie.	Non	Actualiser ce plan d'actions, au moins tous les 2 ans, et indiquer les dates de la dernière version et de la prochaine actualisation prévue	
<span>Lisez-moi</span> <span>Grille</span> <span>Synthèse</span> <span>Résultat détaillé</span> (+)			

Figure 6. Extrait de l'onglet « Résultat détaillé » de la grille d'autoévaluation.  
Excerpt from the "Detailed result" tab of the self-assessment grid.

41 % des PUI disposent d'une gestion documentaire couvrant l'ensemble du circuit des PSE en investigation. Par ailleurs, la grille d'audit fournit la liste des documents nécessaires et suffisants pour le dossier pharmaceutique d'un essai, et répond ainsi à la volonté d'une réflexion commune sur la gestion documentaire et son impact environnemental.

## Conclusion

Malgré le cadre réglementaire strict de la gestion des essais cliniques, peu d'outils standardisés sont disponibles et notre enquête nationale montre que la démarche qualité est très hétérogène dans les PUI gérant des PSE en investigation, et dépend notamment du type d'établissement et du niveau d'activité du secteur essais cliniques. Cette enquête souligne également le souhait partagé d'une démarche d'harmonisation et de collaboration entre les établissements.

Pour répondre à ces attentes, deux outils ont été développés : une grille d'autoévaluation et une grille d'audit de dossier.

Notre méthode de validation permet de diffuser des outils pertinents car élaborés par et pour les professionnels de terrain, et donc adaptés à leurs pratiques. Malgré la satisfaction globale des relecteurs pour les critères proposés, les nombreuses améliorations apportées justifient l'intérêt de cette phase de validation pluriprofessionnelle et multicentrique.

De tels outils complémentaires et interactifs, permettant une évaluation complète du circuit, n'existaient pas auparavant dans le secteur des essais cliniques. Ils permettent d'accroître la conformité aux BPC, de

standardiser et d'améliorer la gestion pharmaceutique des essais, d'accroître le niveau de démarche qualité, de prévenir les erreurs médicamenteuses en tenant compte des risques spécifiques à ce circuit, tout en fournissant une liste des documents nécessaires à cette gestion.

Ces grilles seront diffusées au niveau national dans une boîte à outils en ligne [19]. Elles pourront être actualisées après leur diffusion et complétées par d'autres outils, dont l'utilité a été démontrée par notre enquête nationale. Des outils similaires d'autoévaluation peuvent aussi être envisagés à destination d'autres collaborateurs de l'investigateur, mais aussi des pharmacies coordinatrices d'essais cliniques (établissements promoteurs), afin d'optimiser la gestion des essais par chaque acteur de la recherche clinique.

## Contribution

Les auteurs ont participé à la conception, diffusion et analyse des résultats de l'enquête, élaboration des outils, organisation de leur validation par la méthode Delphi, diffusion des outils.

## Remerciements

Les auteurs remercient les membres du groupe de travail régional pour leur implication dans la conception et la validation de l'enquête, docteur Remy Morello pour son soutien méthodologique et ses analyses statistiques, ainsi que tous les pharmaciens participants à l'enquête et à la relecture des outils.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Annexe A. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.11.010>.

## Références

- [1] Code de la santé publique – Article L. 5126-1. n.d.
- [2] Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. n.d.
- [3] Kane MP, Fessele K, Gordilis-Perez J, Schwartz S, Lisi S, Nishioka J, et al. Medication safety in cancer clinical trials: an analysis of medication error reports at a comprehensive cancer center. *J Clin Oncol* 2007;25:6547, [http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.25.18\\_suppl.6547](http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.6547).
- [4] Moon JY, Lee Y, Han JM, Lee MH, Yee J, Song MK, et al. Effects of pharmacist interventions on reducing prescribing errors of investigational drugs in oncology clinical trials. *J Oncol Pharm Pract* 2020;26:29–35, <http://dx.doi.org/10.1177/1078155219834723>.
- [5] Dollinger C, Schwiertz V, Sarfati L, Gourc-Berthod C, Guédat M, Alloux C, et al. SIMulation of Medication Error induced by Clinical Trial drug labeling: the SIMME-CT study. *Int J Qual Health Care* 2016;28:311–5, <http://dx.doi.org/10.1093/intqhc/mzw025>.
- [6] Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Essais cliniques : lignes directrices pour les pharmacies des établissements de santé; 2013.
- [7] Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Lignes directrices sur la conduite des activités de recherche en pharmacie; 2011.
- [8] Siden R, Tamer HR, Skyles AJ, Weadock S, Redic K. Pharmacist-prepared dispensing guidelines for drugs used in clinical research. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:1021–6, <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp110082>.
- [9] Méthot J, Brisson D, Gaudet D. On-site management of investigational products and drug delivery systems in conformity with Good Clinical Practices (GCPs). *Clin Trials* 2012;9:265–71, <http://dx.doi.org/10.1177/1740774511431280>.
- [10] Guérin A, Tanguay C, Lebel D, Bussièrès JF. Création d'une grille d'autoévaluation du soutien pharmaceutique aux essais cliniques. *Can J Hosp Pharm* 2012;65:450–7.
- [11] American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on clinical drug research. *Am J Health-Syst Pharm* 1998;55:369–76.
- [12] Kay SC, Luke DG, Tamer HR. ASHP guidelines for the management of investigational drug products. *Am J Health Syst Pharm* 2018;75:561–73, <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp170812>.
- [13] Commission Pharmaciens de Centres Hospitaliers universitaires Essais cliniques. Guide professionnel – Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments et de dispositifs médicaux réalisés au sein des établissements de santé. Sous l'égide de la Commission des Pharmaciens de CHU, avec le partenariat de la Société française de pharmacie clinique; 2020.
- [14] Société française de pharmacie clinique. Manuel d'autoévaluation de pharmacie hospitalière; 1998.
- [15] Société française de pharmacie clinique. Référentiel de pharmacie hospitalière. Tressan: Élaboré en partenariat avec la Haute Autorité de santé; 2010.
- [16] Michel P, Quenon JL, Lathelize M, Bru-Sonnet R. Norme ISO 9001-2015 Systèmes de management de la qualité – Exigences; 2015.
- [17] Hasson F. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs* 2000;32:1008–15.
- [18] Booto Ekionea JP, Bernard P, Plaisent M. Consensus par la méthode Delphi sur les concepts clés des capacités organisationnelles spécifiques de la gestion des connaissances. *Rech Qual* 2011;29:168–92.
- [19] Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique Normandie. Boîte à outils – Essais cliniques n.d. <http://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/essais-cliniques/essais-cliniques.4002.5007.html> [accessed May 12, 2020].