

Sécurisation du circuit du médicament expérimental dans les services investigateurs en cas de dispensation non nominative par la méthode AMDEC

Mélanie Hinterlang, Mona Assefi, Pauline Glasman, Johanne Silvain, Delphine Brugier, Marie Antignac, Fanny Charbonnier-Beaupel et Carole Metz

Comment citer cet article : Hinterlang M, Assefi M, Glasman P, Silvain J, Brugier D, Antignac M, et al. Sécurisation du circuit du médicament expérimental dans les services investigateurs en cas de dispensation non nominative par la méthode AMDEC. *Can J Hosp Pharm.* 2025;78(4):e3812. doi : 10.4212/cjhp.3812

RÉSUMÉ

Contexte : Les études cliniques en soins critiques nécessitent parfois des délais d'inclusion et d'administration très courts, pouvant avoir lieu à toute heure. Pour permettre d'optimiser la prise en charge des patients, le médicament expérimental peut être mis à disposition dans le service investigateur. Une analyse de risques de ce circuit a été réalisée afin de le sécuriser.

Objectif : Déterminer des axes de sécurisation du circuit de dispensation non nominative des médicaments expérimentaux pour les essais cliniques.

Méthodologie : À la suite d'une enquête préliminaire, 3 services pilotes ont été sélectionnés : la réanimation chirurgicale, la salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) et la cardiologie. La méthode d'analyse de risques AMDEC « Analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité » a été appliquée.

Résultats : Au total, 281 risques ont été identifiés. La majorité était acceptable, soit, 123 (44 %), 110 (39 %), 147 (52 %), ou tolérable, soit 139 (49 %), 148 (53 %) et 130 (46 %), en réanimation, SSPI et cardiologie respectivement. Les risques inacceptables étaient au nombre de 19 (7 %), 23 (8 %) et 4 (1 %) en réanimation, SSPI et cardiologie respectivement. Le processus identifié comme le plus critique pour les 3 services est la communication. Après priorisation des risques, 17 actions ont été proposées.

Conclusion : Cette étude a permis d'identifier des pistes d'intervention pour permettre la maîtrise du circuit de dispensation non nominative. Une fois les actions mises en place, une baisse de la criticité avec l'ensemble des risques acceptables ou tolérables est attendue. A long terme, ce projet a pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients inclus dans les essais cliniques de soins d'urgence et de favoriser la recherche dans les services concernés.

Mots clés : AMDEC, risque, sécurisation, médicament expérimental, soins critiques

ABSTRACT

Background: Clinical studies in critical care sometimes require very short time frames for study inclusion and drug administration, which may occur at any time. To optimize patient management, experimental drugs can be made directly available within the study unit.

Objective: To determine key areas of focus for controlling the non-patient-specific drug dispensing process for experimental drugs used in clinical trials.

Methods: After a preliminary survey, 3 pilot units were selected: the surgical intensive care unit, the post-intervention surveillance unit (PISU), and the cardiology unit. The failure modes, effects, and criticality analysis (FMECA) risk assessment method was applied.

Results: A total of 281 risks were identified. The majority were “acceptable” — 123 (44%), 110 (39%), and 147 (52%) — or “tolerable” — 139 (49%), 148 (53%), and 130 (46%) — in surgical intensive care, the PISU, and cardiology, respectively. The number of “unacceptable” risks was 19 (7%), 23 (8%), and 4 (1%) in the 3 units, respectively. Communication was identified as the most critical process across all 3 units. Following risk prioritization, 17 corrective measures were proposed.

Conclusions: This study helped identify potential areas for intervention to control the non-patient-specific drug dispensing process. Once the proposed actions are implemented, a reduction in overall risk criticality is expected, with all remaining risks falling within acceptable or tolerable levels. In the long term, this project aims to improve the management of patients enrolled in critical care clinical trials and promote research within the units involved.

Keywords: failure modes, effects, and criticality analysis (FMECA), risk, safety, experimental drug, critical care

INTRODUCTION

Dans une étude clinique, chacune des étapes du circuit du médicament expérimental constitue un processus spécifique, qui le différencie de celui des soins courants, en raison du

référentiel particulier auquel il est soumis : bonne pratique clinique¹, European regulation² en Europe, et chaque protocole spécifique d'étude clinique. Les modalités particulières de réception, de stockage, de conditionnement, de dispensation et de gestion des retours nécessitent une vigilance accrue à

chacune de ces étapes, en particulier lorsqu'une gestion de l'insu s'impose.

En France, selon l'article L5126-1 du Code de la Santé Publique (CSP)³, la gestion des produits expérimentaux est une mission obligatoire des pharmacies à usage intérieur. Ces dernières doivent assurer la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments, y compris des médicaments expérimentaux, tout en garantissant leur qualité.

Les études cliniques constituent une étape indispensable dans le développement et la vie d'un médicament. Ainsi, la recherche clinique est présente dans les centres hospitaliers universitaires, où elle occupe une place importante dans chaque service, y compris les services de soins d'urgence. Ces services de soins critiques doivent relever de nombreux défis dans le cadre de la recherche clinique, notamment la simplification excessive des interventions, la focalisation sur la mortalité comme critère principal, le caractère inflexible des protocoles, ainsi que les ressources et le temps nécessaires à la mise en œuvre et à la collecte des données^{4,5}. Par ailleurs, leurs contraintes spécifiques nécessitent, pour certains essais cliniques, une accessibilité rapide et continue au médicament expérimental, 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7. Dans ce contexte, une solution possible est d'utiliser un circuit de dispensation non nominative des médicaments expérimentaux, qui seront alors stockés directement dans le service investigateur. Dans ces cas-là, une bonne gestion des médicaments expérimentaux au sein du centre investigateur est essentielle pour garantir la sécurité des patients, la qualité des données et l'attractivité du site.

Face à ces exigences, il est apparu nécessaire de déterminer des axes de sécurisation du circuit de dispensation non nominative des médicaments expérimentaux pour les essais où ce circuit est le plus adapté. Pour atteindre cet objectif, une analyse de risques par la méthode AMDEC (« Analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité ») a été réalisée. Cette analyse adopte une approche globale couvrant l'ensemble du circuit, de la réception à la pharmacie au retour du conditionnement, en passant par l'administration au patient. Une telle approche globale d'analyse de risques *a priori* est notamment recommandée par des autorités françaises telle que l'Haute Autorité de Santé (HAS)⁶.

MÉTHODOLOGIE

Enquête préliminaire

Un état des lieux des pratiques des CHU français a été réalisé par notre équipe au moyen d'un sondage auprès de la Commission des Pharmaciens de Centres Hospitaliers Universitaires (CPCHU) durant l'été 2021. Cette commission regroupe les pharmaciens des CHU français; elle est structurée en différents groupes de travail dont un relatif aux essais cliniques. Ce sondage, sous la forme d'une enquête simple, anonyme et à compléter en ligne, interrogeait succinctement le jugement

quantitatif et qualitatif porté au processus de mise à disposition des médicaments expérimentaux de chaque centre hospitalier. Notre centre n'y a pas participé.

Groupe de travail

Pour réaliser cette AMDEC, 3 services pilotes ont été sélectionnés : un service de réanimation chirurgicale, une SSPI (salle de surveillance post-interventionnelle) et un service de cardiologie. L'unité des essais cliniques de la pharmacie pilotait le projet. Lors de la cartographie, le nombre d'études cliniques avec des dispensations non nominatives en cours était de : 5 en réanimation, 4 en SSPI, et 6 en cardiologie. Le groupe de travail, multidisciplinaire, comprenait des médecins investigateurs, des attachés de recherche clinique, un chef de projet, une infirmière (IDE) et des pharmaciens.

La répartition dans chaque groupe était la suivante : 1 chef de projet et 2 attachés de recherche clinique en cardiologie, 1 médecin et un attaché de recherche clinique au SSPI et 1 médecin, 1 infirmière et un attaché de recherche clinique en réanimation. Deux pharmaciens participaient à tous les groupes et toutes les étapes de tous les processus ont été évaluées par chaque groupe.

Analyse de risque

L'analyse de risque a été réalisée en accord avec les recommandations des ICH Q9 (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Q9 guidelines on quality risk management*)⁷. La méthode AMDEC a été utilisée⁶.

Le système analysé couvrait les étapes allant de la réception des médicaments expérimentaux (ME) à la pharmacie jusqu'au retour des médicaments expérimentaux administrés dans les services investigateurs. Une cartographie des processus et des risques associés du circuit a été réalisée à la suite d'une immersion dans chacun des 3 services pilotes. L'objectif était d'obtenir une cartographie la plus exhaustive possible et adaptée aux spécificités des 3 services.

La cotation des risques a été effectuée en ligne grâce à des questionnaires remplis par les participants au projet dans chaque service (attachés de recherche clinique, investigateurs, infirmière, pharmaciens). Afin de garantir que les questionnaires soient remplis comme il faut, des explications écrites, orales et vidéo ont été fournies. L'échelle de cotation, élaborée lors d'une précédente analyse de risque de notre unité⁸ et dont les définitions des niveaux de gravité ont été précisées pour cette étude, définissait les niveaux de fréquence, détectabilité et gravité. Chaque participant utilisait cette échelle pour évaluer les risques (tableau 1). La gravité des risques prenait en compte 3 référentiels avec 5 niveaux pour chaque référentiel : le patient, l'étude et le service. Les niveaux concernant l'étude intégraient la différence entre la perte de qualité ponctuelle (niveau 2), les déviations mineures (niveau 3) au protocole, les déviations majeures (niveau 4) et la sortie du patient de l'étude (niveau 5). Les

déviations mineures sont définies par des exigences pratiques ou processus qui ne sont pas susceptibles d'avoir une incidence sur les droits, la sécurité ou le bien-être des sujets ou sur la qualité et l'intégrité des données, contrairement aux déviations majeures. Les niveaux concernant les patients différencient le retard de prise en charge ponctuel sans effet secondaire (niveau 2), une iatrogénie évitable sans hospitalisation nécessaire (niveau 3), une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation sans mise en jeu du pronostic vital (niveau 4) et enfin la mise en jeu du pronostic vital (niveau 5). Enfin les niveaux de gravité du service prenaient en compte le temps de désorganisation (< 1 h, entre 1 h et 24 h, > 24 h, suspension de l'activité). Chaque participant évaluait uniquement les processus le concernant.

Pour chaque service et chaque risque, la criticité, cotée par chaque participant, a été calculée. La moyenne des criticités et son écart-type ont été calculés. La criticité retenue correspondait à la borne supérieure de l'écart-type. Les risques ont ensuite été priorisés : une criticité ≥ 50 sur 125 était considérée comme inacceptable et donc prioritaire (tableau 1). Ce seuil, utilisé pour l'AMDEC de notre unité, a été jugé adapté pour cette étude. Les résultats ont été discutés avec le groupe de travail de chaque service afin de valider les cotations, d'identifier les actions existantes et de définir les actions à mettre en place. Une nouvelle cotation résiduelle des risques prioritaires a ensuite été réalisée en intégrant les actions proposées selon la même méthodologie que la première évaluation.

RÉSULTATS

Enquête préliminaire

Dix-neuf pharmacies de CHU français sur les 26 sollicitées ont répondu au questionnaire de retour d'expérience.

Parmi elles, 11 (58 %) géraient plus de 300 études cliniques en cours au moment du sondage. Un seul centre ne pratiquait pas de dispensation non nominative de médicaments expérimentaux. Pour les 18 autres centres ayant recours à des études cliniques en dispensation non nominative, le nombre d'études concernées dépassait 10 pour 9 centres (50 %) et 50 pour 3 d'entre eux (17 %). La gestion du circuit expérimental au sein des services était systématiquement organisée en collaboration avec la pharmacie. Par ailleurs, les non-conformités liées à ce circuit étaient rapportées à la pharmacie. Les incidents identifiés par le plus de centres étaient : l'utilisation du traitement de soins courants à la place du traitement expérimental (3 centres), l'absence de suivi des températures de stockage (2 centres), les erreurs d'attribution de traitement (4 centres).

Pour l'ensemble des pharmacies interrogées, les principales motivations pour la mise en place d'une dispensation non nominative étaient le délai court entre l'inclusion et l'administration ainsi que la possibilité d'inclusions 24 heures sur 24. Les services impliqués dans ce mode de dispensation étaient variés, les plus fréquemment cités étant les réanimations, les services de maladies infectieuses, les services de cardiologie, les urgences et les blocs opératoires (notamment pour des études cliniques avec des dispositifs médicaux).

Dans 84 % des cas (16/19), les pharmacies réalisaient des dispensations durant la nuit et le week-end. Pour 87,5 % (14/16) d'entre elles, ces dispensations impliquaient le pharmacien de garde. Ces dispensations étaient nominatives et nécessitaient la formation et l'habilitation de l'ensemble des pharmaciens de garde du site. La fréquence de ces dispensations variait de 1 à 2 par semaine à 1 à 5 par an. Parmi les centres concernés, 30 % (4 centres) ont signalé des non-conformités.

Au total, 26 % (5/19) des centres considéraient que la dispensation non nominative de médicaments expérimentaux

TABLEAU 1. Échelle de cotation des risques : fréquence, détectabilité et gravité; interprétation de la criticité en fonction de son score

Caractéristique du risque	Description	Score
Fréquence d'apparition		
Improbable	≤ 1 fois / an	1
Très peu probable	≤ 2 fois / an	2
Peu fréquent	≥ 1 fois par trimestre	3
Fréquent	≥ 1 fois tous les 2 mois	4
Très fréquent	≥ 1 fois par mois	5
Détectabilité		
Importante et immédiate	Visible immédiatement	1
Importante mais retardée	Visible lors d'une étape ultérieure	2
Moyenne ou partielle	Visible mais pas systématiquement	3
Faible	Visible par hasard	4
Indétectable	Non contrôlable, non détectable	5
Seuil de criticité		
Acceptable	Aucune action n'est à entreprendre	< 18
Tolérable	Non prioritaire, organisation d'un suivi et d'une gestion du risque ultérieure	18 à 49
Inacceptable	Définis comme prioritaires, actions de réduction du risque à définir et/ou mettre en place	≥ 50

n'était pas un mode de dispensation justifié. Ils pointaient une absence de maîtrise de ce circuit ou estimaient qu'il était dégradé, avec d'autres solutions possibles existantes pour la nuit et le week-end (comme l'intervention du pharmacien de garde).

Analyse de risque

La cartographie du circuit de dispensation comprenait 7 processus principaux : pilotage (management et formation), gestion du médicament expérimental à la pharmacie, gestion du médicament expérimental dans le service investigateur, transport, communication, gestion de l'information documentaire et support (figure 1). Le processus de gestion du médicament expérimental dans le service investigateur englobait les étapes allant de la réception de la dotation à l'administration au patient, ainsi que le retour des traitements expérimentaux. Le processus de communication concernait les interactions au sein des services, entre les services et la pharmacie, et entre les services et les promoteurs et, le cas échéant, entre deux services investigateurs. Enfin, le processus support comprenait toutes les activités nécessaires pour la bonne réalisation des essais cliniques tel que les équipements ou la gestion des températures de stockage dans la pharmacie ou les services investigateurs. La gestion de l'information documentaire est le processus qui permet de documenter toutes les informations internes (p. ex., liste des emplacements des essais cliniques, documents d'informations/supports), mais aussi la gestion des informations externes (p. ex., gestion des amendements) (annexe 1).

Ces 7 processus étaient déclinés en 84 sous-processus. Au total, 281 risques ont été identifiés dans la cartographie du circuit de dispensation non nominative des produits expérimentaux. Parmi les 281 risques identifiés, 19 (7 %), 23 (8 %) et 4 (1 %), sont ressortis avec une criticité inacceptable (≥ 50)

à la suite de la cotation par les services de réanimation, SSPI et cardiologie respectivement (figure 2). Concernant les risques tolérables (criticité entre 18 et 49), ils étaient au nombre de 139 (49 %) en réanimation, 148 (53 %) en SSPI et 130 (46 %) en cardiologie. Enfin les risques acceptables (criticité < 18) étaient de 123 (44 %), 110 (39 %) et 147 (52 %) en réanimation, SSPI et cardiologie respectivement.

Les risques inacceptables concernaient principalement les processus opérationnels du circuit. Parmi eux, le processus de communication était systématiquement identifié comme ayant le plus de risques de criticité inacceptable dans les 3 services analysés. Certains risques inacceptables étaient communs aux services de réanimation et de SSPI, tandis que d'autres étaient spécifiques à la pharmacie, comme l'absence d'envoi de l'ordonnance préalablement remplie au service investigateur lors de la réception (processus de gestion du médicament expérimental à la pharmacie) et l'absence de traitement des amendements (processus de support).

Plan d'actions

Après l'identification des risques critiques, un plan d'actions a été élaboré pour intégrer des mesures préventives supplémentaires. Au total, 17 actions ont été définies. Certaines visent à prévenir plusieurs risques simultanément. Ces actions, détaillées dans le tableau 2, comprennent les risques inacceptables (criticité ≥ 50), les mesures proposées et la criticité résiduelle estimée après leur mise en œuvre. Certaines de ces actions sont déjà en cours d'application, tandis que d'autres restent à planifier.

DISCUSSION

D'après l'enquête préliminaire, il apparaît clairement que les études cliniques menées en France adoptant un mode

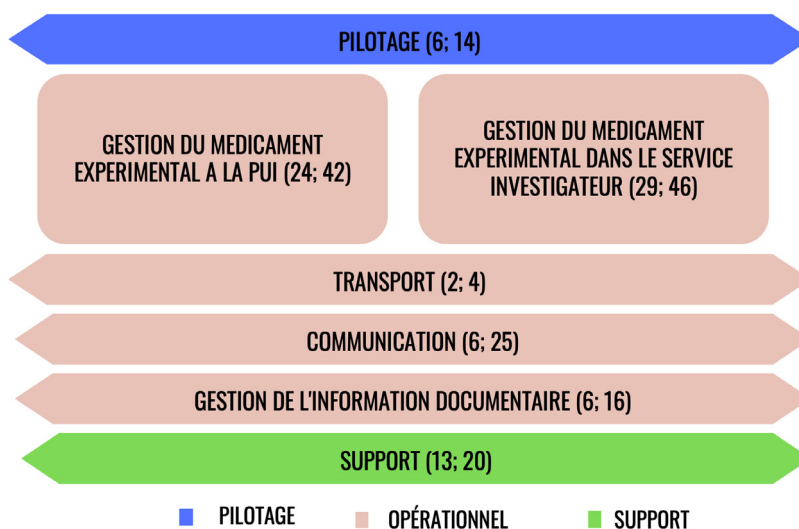


FIGURE 1. Représentation des processus du circuit de dispensation non nominative des produits expérimentaux (PROCESSUS (n sous processus; n microprocessus)). PUI : pharmacie à usage intérieur.

de dispensation non nominative sont loin d'être anecdotiques. Parmi les centres interrogés, 95 % (18/19) pratiquent ce mode de dispensation, dont 50 % pour plus de 10 études cliniques en cours. Ces données mettent en évidence l'importance de ce travail de sécurisation

Selon l'analyse de risques menée dans trois services pilotes (réanimation chirurgicale, SSPI et cardiologie), 281 risques ont été identifiés, parmi lesquels 19 (7 %), 23 (8 %) et 4 (1 %) ont été considérés comme inacceptables respectivement. À la suite de cette analyse, 17 actions ont été proposées pour réduire ces risques à un niveau tolérable ou acceptable.

Le processus opérationnel lié la communication est ressorti comme ayant le plus de risques inacceptables dans le circuit des médicaments expérimentaux en dispensation non nominative. Ce constat s'explique par les spécificités

organisationnelles de chaque service. En SSPI, où les patients ne restent que quelques heures ou jours avant d'être transférés dans d'autres services, une communication efficace entre les équipes est déterminante. Cela explique un nombre légèrement plus élevé de risques inacceptables dans ce service par rapport à la réanimation ou à la cardiologie. En réanimation, les patients peuvent entrer dans le service en étant déjà inclus dans un essai clinique, mais sortent rarement du service en étant encore dans un protocole d'étude clinique nécessitant l'administration d'un médicament. En cardiologie, les patients sortent fréquemment avec leur traitement expérimental en ambulatoire. Cette diversité montre que, bien que les risques critiques liés à la communication soient communs aux trois services, leurs manifestations et leurs impacts diffèrent.

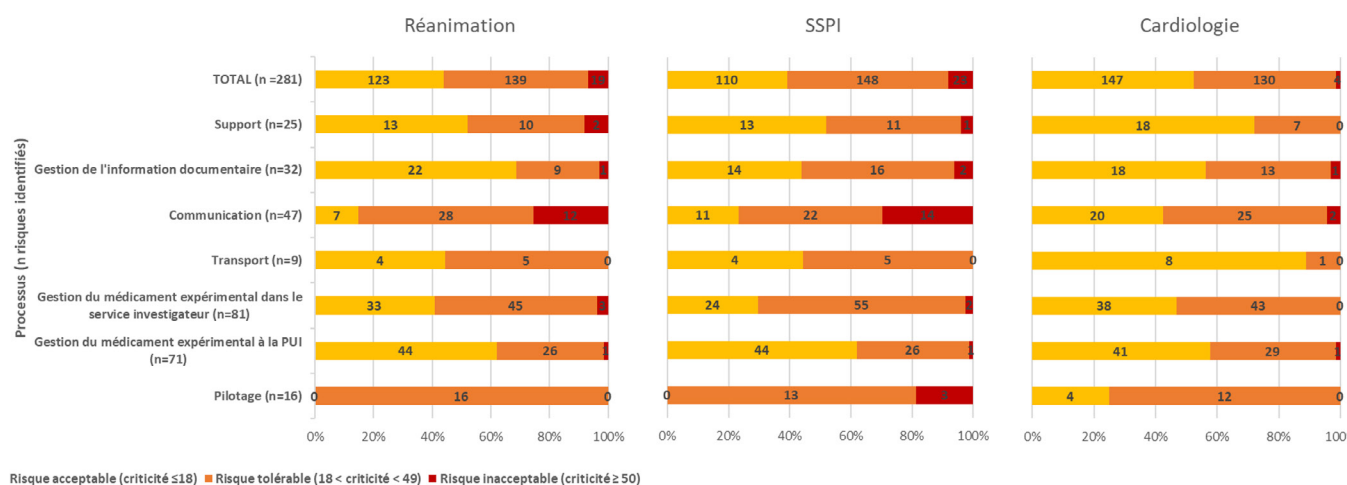


FIGURE 2. Répartition des risques par processus et criticité selon la cotation réalisée par les groupes de travail pour les services de réanimation chirurgicale, SSPI et cardiologie. PUI : pharmacie à usage intérieur; SSPI : salle de surveillance post-interventionnelle.

TABLEAU 2 (partie 1 sur 2). Risques inacceptables associés aux actions préventives proposées et leur cotation résiduelle pour chacun des processus

Processus	Risques inacceptables (criticité ≥ 50)	Actions proposées	Criticité résiduelle
Pilotage	Manque de personnel Manque de personnel formé et habilité Absence de formation aux bases de la recherche clinique	<ul style="list-style-type: none"> Recrutement d'un ARC dédié Formation des infirmiers aux bases de la recherche clinique Formation des médecins aux bases réglementaires de la recherche clinique 	5 4 4
Gestion du médicament expérimental à la PUI	Absence d'envoi de l'ordonnance au service investigateur	<ul style="list-style-type: none"> Bilan des envois à faire lors de la réunion quotidienne 	6
Gestion du médicament expérimental dans le service investigateur	Erreur de prescription du ME Absence de traçabilité de l'administration du ME Erreur de traçabilité de l'administration du ME	<ul style="list-style-type: none"> Création de prescriptions standardisées Création (si non fourni par le promoteur ou format non adapté) de fiches de préparation, d'administration et de traçabilité rédigées à la mise en place Mise à disposition de ces fiches au niveau du stockage du ME Formation d'un binôme référent investigateur/infirmier pour chaque étude Liste de contrôle de sécurisation à la mise en place de l'étude 	16 10 30

TABLEAU 2 (partie 2 sur 2). Risques inacceptables associés aux actions préventives proposées et leur cotation résiduelle pour chacun des processus

Processus	Risques inacceptables (criticité ≥ 50)	Actions proposées	Criticité résiduelle
Communication	Absence d'information sur la participation au protocole d'un patient entre services	• Information sur les protocoles en cours à partager entre la réanimation et le SSPI	36
	Erreur d'information sur la participation au protocole d'un patient entre services	• Formation d'un binôme référent investigateur/infirmier pour chaque étude ^a	32
	Absence d'information sur la gestion de l'insu entre services	• Mise à disposition des fiches de préparation/administration/ traçabilité au niveau du stockage du ME	40
	Erreur d'information sur la gestion de l'insu entre services	• Étiquettes de signalement flash pour les ME forme orale de plusieurs unités de traitement ^b	10
	Absence d'information sur les modalités de préparation du produit entre services	• Standardisation des éléments renseignés dans le dossier informatique	12
	Erreur d'information sur les modalités de préparation du produit entre services	• Tutoriel pour services où transferts fréquents	12
	Erreur d'information sur les modalités de traçabilité du ME entre services	• Création d'un document synthétique des études en cours; affichage du document récapitulatif	6
	Absence d'information sur la participation au protocole d'un patient au sein du service		10
	Absence d'information sur les protocoles en cours au sein du service		5
	Erreur d'information sur les protocoles en cours au sein du service		10
	Absence d'information sur les modalités de préparation du produit au sein du service		8
	Erreur d'information sur les modalités de préparation du produit au sein du service		12
	Absence d'information sur les modalités d'administration du produit au sein du service		8
	Erreur d'information sur les modalités d'administration du produit au sein du service		12
	Absence d'information sur la gestion de l'insu au sein du service		20
	Erreur d'information sur la gestion de l'insu au sein du service		10
Gestion de l'information documentaire	Absence de traitement des amendements (pharmacie)	• Réorganisation du service/personnel dédié	4
	Absence de tableau de document récapitulatif les études en cours	• Création d'un document synthétique des études en cours et affichage	2
Support	Absence de contrôle des températures de stockage	• Installation d'un système de monitoring des zones à température ambiante	4
	Absence de traçabilité des températures de stockage	• Rédaction de la procédure associée aux excursions de températures	5

ARC : attaché de recherche clinique; ME : médicament expérimental; PUI : pharmacie à usage intérieur; SSPI : salle de surveillance post-interventionnelle.

^a Un binôme de référent entre médecin et infirmier a été créé dans certains services afin de permettre une meilleure coordination entre le personnel soignant et les attachés de recherche clinique et une meilleure transmission des informations.

^b Une étiquette flash a été créée pour différencier les médicaments en essais cliniques des médicaments en soins courants pour les patients ambulatoires. Elle est collée sur la boîte des médicaments en essais cliniques avant la délivrance au patient.

La méthode AMDEC a la capacité d'identifier et de prioriser les risques dans l'ensemble du processus et pas seulement de réagir aux événements indésirables déjà observés. Déjà utilisée dans le milieu hospitalier, notamment pour sécuriser le circuit du médicament⁹ ou du médicament expérimental¹⁰, cette méthode offre une approche globale applicable à l'ensemble du parcours des patients participant

à des essais cliniques. Une revue de la littérature¹¹ encourage d'ailleurs son utilisation pour cartographier et prioriser les risques à prévenir.

L'équipe du CHU de Strasbourg a appliqué cette méthode à la dispensation nominative des médicaments expérimentaux à la pharmacie de l'ouverture à la clôture de l'essai¹⁰. Parmi les défaillances identifiées, les problèmes

de communication figuraient parmi les causes les plus fréquentes. Cela corrobore nos résultats, où la communication est également ressortie comme le processus présentant le plus de risques critiques. L'équipe de Strasbourg a proposé des solutions telles que la conception de documents d'informations. De manière similaire, les équipes de notre CHU ont élaboré des tutoriels et fiches récapitulatives sur la préparation, l'administration et la traçabilité des médicaments expérimentaux afin de faciliter et standardiser les transmissions d'information.

Bien que performante, l'AMDEC présente certaines limites. La subjectivité des cotations est une des limites. Les évaluations sont influencées par le vécu et les expériences des participants, introduisant un biais potentiel. Par ailleurs, la mise en place de cette méthode est longue et fastidieuse, mais elle favorise l'implication des acteurs concernés et les sensibilise aux risques. Dans cette étude, seule une infirmière a participé, et uniquement pour le service de réanimation. Bien que travailler avec trois services ait enrichi l'analyse, cela a complexifié la cartographie des processus, qui devait être adaptée à tous les services tout en restant généralisable. De plus, la composition de nos groupes de travail étant hétérogène, ce biais de recrutement a pu avoir une incidence sur les résultats.

Les risques identifiés qui présentaient une gravité > 4 pour l'un des trois référentiels (patient, étude, service) ont été isolés. Comme les autres risques identifiés, ils n'ont été priorisés que si leur criticité était supérieure à 50, mais ils feront l'objet d'une attention particulière dans le suivi au vu de leur gravité potentielle. Pour donner un exemple de ces risques, dans le sous processus opérationnel « administration », le risque « administration du mauvais produit expérimental » a été évalué avec une gravité > 4.

Les actions proposées, en cours de mise en place ou à planifier, nécessiteront une évaluation pour mesurer leur impact réel. Certaines entraîneront des adaptations organisationnelles. Des temps de formation des équipes devront être aménagés pour les services où ce n'est pas déjà le cas. La mise en place d'un binôme investigateur/infirmière sera une nouveauté qui impliquera de définir des objectifs et de communiquer sur son rôle. Ces binômes pourraient améliorer la communication et réduire les risques, notamment en permettant un dialogue direct et spécifique autour des études cliniques. Lors des immersions dans les services, les témoignages d'IDE recueillis indiquaient tous un désir de comprendre à minima ce qu'ils préparent, administrent et dans quel but. Les formations pourront permettre, entre autres, de comprendre l'importance du recueil des données, de la précision attendue des études cliniques, mais aussi d'informer sur les études en cours dans les services. Le binôme permettra d'avoir un interlocuteur privilégié pour les questions pratiques plus précises et permettra d'améliorer la communication sur l'étude de façon plus ou moins importante en fonction de l'implication du binôme.

Les listes de contrôle, déjà utilisées avant la mise en place des études, devront intégrer des exigences spécifiques au circuit de mise à disposition. Elles permettront de vérifier que les barrières nécessaires sont instaurées et que la documentation est accessible à tous les acteurs.

CONCLUSION

L'analyse des risques a permis de recenser des pistes d'intervention pour sécuriser le circuit de dispensation non nominative. Bien qu'il soit réservé à des études nécessitant des inclusions et administrations de traitements en urgence, cette sécurisation pourrait encourager la recherche clinique dans les services de soins critiques.

En pratique, cette démarche aidera les services investisseurs à mettre en place ce type de circuit. Elle devra être complétée par une analyse des effets a posteriori des actions mises en place pour en évaluer l'efficacité sur la sécurisation du circuit du médicament expérimental.

Références

1. *Guideline for good clinical practice E6(R2)*. European Medicines Agency; 14 juin 2017 [consulté le 18 janvier 2024]. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice-scientific-guideline>
2. *Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC* [European regulation]. 16 avr. 2014 [consulté le 20 janvier 2024]. Disponible à : <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2014/536/2022-12-05>
3. *Article L5126-1 – Code de la santé publique*. Légifrance; 25 déc. 2022 [consulté le 12 décembre 2023]. Disponible à : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045630266/
4. Granholm A, Alhazzani W, Derde LPG, Angus DC, Zampieri FG, Hammond NE, et al. Randomised clinical trials in critical care: past, present and future. *Intensive Care Med.* 2022;48(2):16478.
5. Laffey JG, Kavanagh BP. Negative trials in critical care: why most research is probably wrong. *Lancet Respir Med.* 2018;6(9):65960.
6. *La sécurité des patients. Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé*. Haute Autorité de Santé; mars 2012 [consulté le 14 septembre 2023]. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1239410/fr/mettre-en-oeuvre-la-gestion-des-risques-associes-aux-soins-en-etablissement-de-sante
7. *ICH guideline Q9 on quality risk management*. European Medicines Agency; 26 juil. 2023 [consulté le 14 septembre 2023]. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich-guideline-q9-quality-risk-management-step-5-first-version_en.pdf
8. Sternjacob T. Mise en place d'une démarche de certification ISO 9001 au sein de l'unité de recherche clinique et innovation de la pharmacie à usage intérieur de l'hôpital universitaire de La Pitié-Salpêtrière (AP-HP. 2019). Thèse.
9. Abbassi A, Ben Cheikh Brahim A, Ouahchi Z. Failure mode and effect analysis applied to improve the medication management process in a pharmacy of a teaching hospital and a proposal for a simplified rating system. *Eur J Hosp Pharm.* 2023;30(e1):e5560.
10. Hurtrel F, Beretz L, Renard V, Hutt A. Analyse des risques liés au circuit de gestion et de dispensation des produits en expérimentation clinique par « AMDEC ». *Risques qual milieu soins.* 2012;9(1):22-30.
11. Demers É, Collin-Lévesque L, Boulé M, Lachapelle S, Nguyen C, Lebel D, et al. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité dans le circuit du médicament : revue de littérature. *Can J Hosp Pharm.* 2018;71(6):37684.

Mélanie Hinterlang, Pharm. D., Unité REQPHARM, pharmacie à usage intérieur, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France.

Mona Assefi, MD, Sorbonne Université, GRC 29, AP-HP, DMU DREAM, Département d'Anesthésie-réanimation, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

Pauline Glasman, MD, Groupe Hospitalier Universitaire APHP-Sorbonne Université, site Pitié-Salpêtrière, Département d'Anesthésie-réanimation, Paris, France.

Johanne Silvain, MD, PhD, Sorbonne Université, ACTION Study Group, Institut de Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière (AP-HP), INSERM UMRS 1166, Paris, France.

Delphine Brugier, PhD, Sorbonne Université, ACTION Study Group, Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière (AP-HP), Paris France.

Marie Antignac, PharmD, PhD, Département de Pharmacie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP Sorbonne Université, Paris, France; Université Paris Cité, Inserm, PARCC, Paris, France.

Fanny Charbonnier-Beaupel, PharmD, PhD, Unité REQPHARM, pharmacie à usage intérieur, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France.

Carole Metz, PharmD, Unité REQPHARM, pharmacie à usage intérieur, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France.

Adresse de correspondance :

Mélanie Hinterlang
Unité REQPHARM, pharmacie à usage intérieur
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, APHP
47-83 Bd de l'Hôpital, 75013, Paris, France

Courriel : melanie.hinterlang@aphp.fr

Conflits d'intérêts : Aucune déclaration.

Financement : Aucun reçu.

Remerciements : Nous remercions toute l'équipe de l'unité REQPHARM qui a rendu ce travail possible ainsi que le service de réanimation chirurgicale du Pr Constantin, la SSPI du Pr Raux et le groupe Action Cœur des services de cardiologie pour leur accueil et leur participation active à cette analyse.

Soumis : 22 mars 2025

Accepté : 27 juin 2025

Publié : 10 décembre 2025

ANNEXE 1 (partie 1 sur 2) : Liste des processus et sous processus

Processus	Sous processus
Pilotage/Formations	<ul style="list-style-type: none"> Politique qualité générale du système Mise en place d'un contrat d'exigence entre la pharmacie et le service investigateur Organisation du service Formation du personnel Suivi des événements indésirables Mise en place et suivi d'indicateurs qualité
Réception	<ul style="list-style-type: none"> Réception des produits expérimentaux Arrêt, lecture et analyse des lecteurs de température Conduite à tenir en cas d'excursion de température lors du transport Suivi de stock produit Vérification du certificat de libération de lot Registre des réceptions Rangement du produit expérimental à son emplacement dédié Accusé de réception Transmission de l'ordonnance au service investigateur
Stockage pharmacie	<ul style="list-style-type: none"> Actualisation des emplacements des protocoles en zone de stockage Stockage des produits dans leur zone de conservation Gestion, contrôle et traçabilité de la température de stockage des produits expérimentaux Gestion d'excursion de température Gestion des stocks périmés
Dispensation non nominative	<ul style="list-style-type: none"> Réception de l'ordonnance par la pharmacie Analyse de l'ordonnance Cueillette du traitement Dispensation des traitements Délivrance des médicaments expérimentaux Traçabilité de la personne ayant dispensé le traitement Traçabilité de la personne ayant récupéré le traitement Traçabilité de la sortie de stock Archivage des dispensations à la PUI Archivage des dispensations dans le SI
Stockage dans le service investigateur	<ul style="list-style-type: none"> Réception des produits Actualisation des emplacements des protocoles en zone de stockage Demande de réapprovisionnement Stockage du matériel nécessaire aux préparations Gestion, contrôle et traçabilité de la température de stockage des produits expérimentaux Gestion d'excursion de température Suivi du stock Ré-étiquetage des produits expérimentaux Gestion des stocks périmés
Prescription	<ul style="list-style-type: none"> Attribution via la plateforme informatique (dite IXRS) Prescription du traitement
Cueillette et délivrance du traitement	<ul style="list-style-type: none"> Cueillette du traitement Traçabilité de la personne ayant effectué la cueillette Suivi du stock des produits expérimentaux Délivrance du traitement à la personne concernée Archivage dossier patient
Préparation	<ul style="list-style-type: none"> Cueillette du matériel pour effectuer la préparation Préparation du médicament expérimental Double contrôle lors de la préparation Traçabilité des produits utilisés Traçabilité de la préparation Étiquetage de la préparation Délivrance de la préparation à l'infirmier(ère) en charge du patient

ANNEXE 1 (partie 2 sur 2) : Liste des processus et sous processus

Processus	Sous processus
Administration	Administration du produit expérimental Traçabilité de l'administration
Gestion des retours	Récupération des retours Stockage des retours Étiquettes pour colis à enlever par les promoteurs Stockage et mise à disposition des colis pour enlèvement de produits expérimentaux par les promoteurs
Transport	Transfert des produits entre la pharmacie et le service Transfert des traitements lors d'un changement de service d'un patient déjà inclus dans un protocole
Communication	Communication entre différents services Communication pharmacie/service Communication au sein même du service investigateur Communication au sein même du service pharmacie Communication promoteurs/pharmacie Communication promoteurs/service investigateur
Gestion de l'information / documentaire	Gestion des amendements par la pharmacie Gestion des amendements SI Élaboration de documents d'informations/supports à la pharmacie Élaboration de documents d'informations/supports dans le service investigateur Liste des emplacements en zone de stockage Archivage des essais clôturés
Support service investigateur	Équipement/Lieu de stockage du service investigateur Équipement de surveillance de température au sein du service investigateur Équipement permettant le transport des médicaments expérimentaux Équipements et matériel informatique du service investigateur Équipement et matériel adéquat pour préparation et administration du service investigateur (quand non fourni par promoteur) Qualification des équipements du service investigateur Accès aux lieux de stockage (porte à badges, codes, etc.) dans le service investigateur
Support pharmacie	Équipement/Lieu de stockage de la pharmacie Équipement de surveillance de température au sein de la pharmacie Équipement permettant le transport des médicaments expérimentaux Équipement et matériel informatique de la pharmacie Accès aux lieux de stockage (porte à badges, codes, etc.) dans la pharmacie

PUI = pharmacie à usage intérieur; SI = service investigateur; IXRS = Interactive Voice/Web Response System : ici, plateforme informatique d'attribution des traitements expérimentaux.