

**MEMOIRE**  
**DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE :**  
**PHARMACIE INDUSTRIELLE ET BIOMEDICALE**

Soutenu devant le Jury interrégional

le 22 Avril 2004

par M<sup>elle</sup> Cécile COMBES

Conformément aux dispositions de l'arrêté  
du 06 Mai 1987 tient lieu de :

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**LE PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LA RECHERCHE**  
**CLINIQUE :**  
**COMPARAISON FRANCE – QUEBEC**

**Président : M. J.M. BARD, Professeur de Biochimie Générale et Clinique**

**Membres du Jury :**

**M. A. TRUCHAUD, Professeur de Technologie Biomédicale**  
**M. A. DUPUIS, Maître de Conférences de Pharmacie Clinique**  
**Mme G. PERROCHEAU, Pharmacien Praticien des CLCC**  
**Mme M. PENNETIER, Pharmacien Praticien Hospitalier**  
**M. J.F. BUSSIERES, Professeur agrégé de Clinique, Faculté de Pharmacie**  
**à l'Université de Montréal**

## REMERCIEMENTS

**Monsieur le Professeur Jean-Marie BARD,**

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Vous nous avez soutenus dans nos démarches pour ce projet un peu fou de partir à Montréal.

Que cette thèse soit le témoignage de notre reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Alain TRUCHAUD,**

Vous nous avez encouragés et soutenus durant toutes ces années d'internat malgré un cursus pas évident à suivre !!!

Votre présence et vos conseils en tant que directeur de thèse nous ont été précieux. Nous avons été sensibles à votre disponibilité.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

**Monsieur le Docteur Antoine DUPUIS,**

Votre enthousiasme et votre spontanéité à participer à notre jury nous ont touchés.

Soyez assuré de notre sincère reconnaissance

**Madame le Docteur Geneviève PERROCHEAU,**

Nous avons apprécié de travailler à vos côtés une année durant. Vous avez été témoin de nos « premiers pas » dans la recherche clinique. Vos connaissances et votre sympathie nous ont été précieuses.

Recevez ce travail comme le témoignage de toute notre considération.

**Madame le Docteur Martine PENNETIER,**

Nous avons été touchés par votre accueil et l'intérêt que vous avez porté à notre « aventure » québécoise. Nous sommes heureux de votre participation à ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de notre considération.

**Et Monsieur le Professeur Jean-François BUSSIERES,**

Pour votre accueil chaleureux dans votre équipe de la pharmacie de l'Hôpital Sainte Justine,

Pour nous avoir proposé ce travail et pour la confiance dont vous nous avez honorés pour sa réalisation,

Pour votre enseignement de la pratique québécoise de la pharmacie,

Pour votre dynamisme contagieux,

Enfin et surtout pour votre présence et votre participation à notre jury,

Nous voudrions vous adresser un remerciement tout particulier.

Que cette thèse soit le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre gratitude.

**A Christine et toute son équipe de pharmacovigilants**

Un grand merci pour ce passionnant stage, pour vos encouragements et votre aide. C'est avec un réel plaisir que j'ai travaillé avec vous !!

**A Jean-Baptiste,**

Pour l'amour que tu me portes, pour le partage de nos vies, pour ta patience à rude épreuve, je t'offre le fruit de mon travail.

**A mes parents,**

Aucun de mes projets n'auraient vu le jour sans votre amour, votre soutien et votre compréhension. Vous n'avez pas hésité une seconde à me suivre à Stirling, à Nantes, à Montréal et maintenant à Paris !!

Merci de cette belle vie que vous m'avez offerte. Je vous aime.

**A Claire, Marie et François,**

Vous êtes ce que j'ai de plus précieux.

**A Fabien,**

**A Hélène et Jean-Marie**

Merci m'accueillir dans votre belle famille.

**A tous mes amis de Toulouse, Nantes et d'ailleurs,**

Pour cette belle amitié qui nous unis, puisse-t-elle continuer encore longtemps...

*« Ne demande pas que les évènements arrivent comme tu veux, mais contente toi de les vouloir comme ils arrivent. »*

Lamartine

## TABLE DES MATIERES

<b><u>LISTE DES ABREVIATIONS</u></b> .....	<b>8</b>
<b><u>INTRODUCTION</u></b> .....	<b>11</b>
<b><u>I. LA RECHERCHE CLINIQUE</u></b> .....	<b>15</b>
<b><u>1. DEFINITION</u></b> .....	<b>15</b>
1.1. <u>Phase I : Etude de la première administration chez l’homme</u> .....	16
1.2. <u>Phase II : Etude de l’efficacité pharmacologique</u> .....	16
1.3. <u>Phase III : Etude de l’efficacité thérapeutique</u> .....	16
1.4. <u>Phase IV : Etudes post-commercialisation</u> .....	17
<b><u>2. HISTORIQUE ET EVOLUTION DE LA RECHERCHE CLINIQUE</u></b> .....	<b>18</b>
2.1. <u>Légitimité de la recherche clinique (9)</u> .....	18
2.2. <u>Les recommandations internationales</u> .....	18
2.3. <u>Les normes américaines</u> .....	19
<b><u>3. ETAT ACTUEL DE LA REGLEMENTATION AU CANADA ET EN FRANCE</u></b> .....	<b>20</b>
3.1. <u>Au Canada</u> .....	20
3.2. <u>En France</u> .....	23
<b><u>4. SCHEMA DE SYNTHESE</u></b> .....	<b>25</b>
<b><u>II. FRANCE – QUEBEC : LES MEMES ACTEURS AUTOUR DE L’ESSAI CLINIQUE</u></b> .....	<b>29</b>
<b><u>1. CIRCUIT DU PROTOCOLE</u></b> .....	<b>29</b>
<b><u>2. LES DIFFERENTS ACTEURS</u></b> .....	<b>31</b>
2.1. <u>Le promoteur</u> .....	31
2.2. <u>Les investigateurs</u> .....	39
2.3. <u>Les comités d’éthique</u> .....	41
2.4. <u>Le sujet participant</u> .....	48
2.5. <u>Le pharmacien</u> .....	50
<b><u>III. LA PLACE DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LA RECHERCHE CLINIQUE</u></b> .....	<b>54</b>
<b><u>1. FORMATION DU PHARMACIEN A LA RECHERCHE CLINIQUE</u></b> .....	<b>54</b>
1.1. <u>Formation universitaire en recherche clinique au Québec</u> .....	54
1.2. <u>Formation universitaire en recherche clinique en France</u> .....	58
1.3. <u>Analyse et comparaison de ces deux systèmes</u> .....	59
<b><u>2. ROLES ET RESPONSABILITES DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LA RECHERCHE CLINIQUE AU QUEBEC</u></b> .....	<b>60</b>
2.1. <u>Recommandations</u> .....	60

2.2.	<u>Illustration : Département de Pharmacie de l'Hôpital Sainte Justine</u> .....	65
<b>3.</b>	<b><u>ROLES ET RESPONSABILITES DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LA RECHERCHE CLINIQUE EN FRANCE</u></b> .....	<b>76</b>
3.1.	<u>Cadre réglementaire et recommandations</u> .....	76
3.2.	<u>Etat des lieux des pratiques en France</u> .....	80
3.3.	<u>Illustration : Service de Pharmacie au Centre René Gauducheau à Nantes</u> .....	81
<b>4.</b>	<b><u>ANALYSE</u></b> .....	<b>88</b>
4.1.	<u>Deux systèmes différents</u> .....	88
4.2.	<u>Similarité du rôle du pharmacien</u> .....	88
4.3.	<u>Rôle du pharmacien auprès du patient</u> .....	89
4.4.	<u>Rôle attribué au pharmacien d'être lui aussi investigateur</u> .....	89
<b>IV.</b>	<b><u>DISCUSSION : PERSPECTIVES POUR LE PHARMACIEN HOSPITALIER FRANÇAIS AU VUE DE CETTE COMPARAISON</u></b> .....	<b>91</b>
<b>1.</b>	<b><u>DES ACQUIS A CONSERVER</u></b> .....	<b>91</b>
1.1.	<u>Un cadre réglementaire précis et exigeant : la loi Huriet</u> .....	91
1.2.	<u>Un impact financier non négligeable</u> .....	94
<b>2.</b>	<b><u>UNE PLACE A AFFIRMER</u></b> .....	<b>95</b>
2.1.	<u>Rôle auprès du promoteur</u> .....	96
2.2.	<u>Rôle de coéquipier auprès de l'investigateur</u> .....	97
2.3.	<u>Rôle auprès du patient</u> .....	98
<b>3.</b>	<b><u>UNE QUALITE DU SERVICE RENDU A AMELIORER</u></b> .....	<b>100</b>
3.1.	<u>L'exemple de l'Hôpital Sainte Justine</u> .....	100
3.2.	<u>Un outil à développer : l'informatique</u> .....	103
3.3.	<u>Evaluation du service pharmaceutique rendu par les partenaires de l'étude</u> .....	104
<b>4.</b>	<b><u>DE NOUVELLES RESPONSABILITES A PRENDRE</u></b> .....	<b>106</b>
4.1.	<u>Un pharmacien investigateur d'étude</u> .....	106
4.2.	<u>Exemple de l'Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP) à l'Hôpital Sainte Justine</u> .....	107
4.3.	<u>Opportunités en France</u> .....	107
<b>5.</b>	<b><u>QUELS CHANGEMENTS AVEC L'UNION EUROPEENNE</u></b> .....	<b>109</b>
	<b><u>CONCLUSION</u></b> .....	<b>112</b>
	<b><u>ANNEXES</u></b> .....	<b>114</b>
	<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b> .....	<b>146</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACCP	American College of Clinical Pharmacy
AFSSAPS	Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché.
APES	Association des pharmaciens d'établissement de santé
ARC	Attaché de Recherche Clinique
ASHP	American Society of Hospital Pharmacist
AT	Assistant technique
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPD	Bonnes Pratiques de Dispensation
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CCNE	Comité Consultatif National d'Éthique
CCPPRB	Comité Consultatif des Personnes se Prêtant à la Recherche biomédicale
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIC	Centre d'Investigation Clinique
CIH	Conference Internationale sur l'Harmonisation
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CEC	Centre d'Evaluation Clinique
CER	Comité d'Éthique de la Recherche
CESAM	Certificat d'Étude des Statistiques Appliqués à la Médecine
CNCP	Conférence Nationale des CCPPRB
CRF	Case Report Form
CRLCC	Centre Régional de Lutte Contre le Cancer
CRM	Conseil de Recherches Médicales du Canada
CRSH	Conseil de Recherches en Sciences Humaines du Canada

CRSNG	Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et en Génie du Canada
CSHP	Canadian Society of Hospital Pharmacists
CSP	Code de la Santé Publique
DEC	Diplôme d'Etudes Collégiales
DES	Diplôme d'Etudes Spécialisés
DESS	Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées
DPT	Direction des Produits Thérapeutiques
DU	Diplômes Universitaires
EMEA	European Medical Evaluation Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ETP	Equivalent Temps Plein
FCB	Formation Commune de Base
FCI	Fondation Canadienne pour l'Innovation
FDA	Food and Drug Administration
FIEC	Formation des Investigateurs aux Essais Cliniques
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
FRSQ	Fonds de recherche en santé du Québec
GEREQ	Gestion recherche clinique
GCP	Good Clinical Practice
ICH	International Conferences of Harmonisation
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRB	Investigational Review Board
IRSC	Institut de recherche en santé du Canada
M.ST	Ministère de la Recherche, de la Science et de la Technologie
MSSS	Ministère des services de la santé et des services sociaux
PAS	Programme d'Accès Spécial
PHRC	Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PRP	Problème Relié à la Pharmacothérapie
PSP	Plan de Soins Pharmaceutique
SIRP	Système Informatisé de la Recherche en Pharmacie
SMEC	Services pharmaceutiques pour les médicaments en étude clinique
SPSR	Service Pharmaceutique de Support à la Recherche
URPP	Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique
URC	Unité de Recherche Clinique

## INTRODUCTION

L'apparition d'un nouveau médicament sur le marché est conditionnée par le franchissement de nombreuses étapes, et ce, quelque soit le pays à travers le monde. En effet, c'est après une étape d'expérimentation au laboratoire, in vitro et sur l'animal, que se pose le problème de l'essai d'un nouveau traitement chez l'homme. L'expérimentation d'un médicament au laboratoire, aussi complète soit elle, ne permet jamais de prévoir complètement ses effets chez l'homme. Le passage de l'expérimentation sur l'homme est donc indispensable. Ces expériences, appelées études cliniques, sont encadrées par des règles protégeant les personnes se prêtant à ses recherches. Ces règles ont vu le jour suite à la seconde guerre mondiale où des médecins peu scrupuleux ont avancé leurs travaux mais sans aucun égard pour les hommes sur lesquels ils travaillaient. C'est ainsi que sont nées les premières règles d'éthique en 1947 avec l'élaboration du Code de Nuremberg (1) par le tribunal militaire américain. Il y a déclaré que « le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel ». Ces règles ainsi que bon nombre énoncées (2-5) par la suite, sont de portée internationale ; quiconque veut effectuer des recherches sur l'humain doit s'y conformer.

Au fil de l'histoire, le terme de recherche biomédicale est né. Chaque pays tout en respectant ces règles d'éthiques, a élaboré ses propres lois pour encadrer avec précision les conditions pour effectuer de telles recherches. Les principaux acteurs de ces recherches sont les suivants :

- un promoteur initiant l'étude,
- un investigateur menant et incluant les patients dans l'étude,
- un comité évaluant la conformité de l'étude aux principes de l'éthique,
- des patients, consentant à participer à l'étude.

Le pharmacien, suivant les pays, fait plus ou moins partie intégrante du déroulement de l'étude. La loi française, par exemple, lui confie la mission de la gestion des médicaments d'expérimentation. Il est incontournable. Au Québec, par contre, son rôle n'est bordé par

aucune loi, mais dans la pratique, sa fonction est similaire. Il peut en revanche occuper des responsabilités supplémentaires.

L'objectif de cette thèse est de comparer, au niveau hospitalier, le rôle de ce professionnel de santé dans la province canadienne du Québec et en France. « Pourquoi un tel sujet ? » pourrait-on se demander. C'est au détour de différents stages d'internat de pharmacie effectués successivement au Centre René Gauducheau à Nantes, en France, puis à l'Hôpital Sainte Justine à Montréal, au Québec, qu'il nous parut intéressant de dresser les deux profils du pharmacien hospitalier dans la recherche clinique.

Le Centre René Gauducheau est un centre de lutte contre le cancer, où la recherche clinique est très active puisque environ 30% des patients sont inclus dans des protocoles de recherche. C'est par l'occupation d'un poste dans la pharmacie de l'établissement à gérer les médicaments d'expérimentation d'une part, puis d'un poste d'attachée de recherche clinique d'autre part, que nous avons pu comprendre qu'elle pouvait être l'implication du pharmacien dans ce domaine, en France. Par la suite, un projet de restructuration du secteur de la recherche clinique nous a été proposé par le département de pharmacie de l'Hôpital pédiatrique Sainte Justine. Le projet se déroulait en deux phases. La première était la découverte du cadre réglementaire et normatif pouvant renseigner sur le rôle du pharmacien dans la recherche clinique. La seconde fut de mettre sur pied une structure la plus performante possible, en accord avec ces normes et adaptée à l'établissement. C'est donc à travers ces deux expériences, et aidé de la littérature, que nous érigé ce travail.

Différents chapitres se succèdent. En premier lieu, l'aspect réglementaire de recherche clinique sera présenté avec les composantes à la fois internationales, et celles relatives à la province (Québec) et au pays concernés (France). Puis, afin de mieux comprendre quel est le circuit d'un protocole de recherche à l'hôpital, nous avons choisi de décrire les différents acteurs impliqués, autre que le pharmacien hospitalier : le promoteur, l'investigateur, le comité d'éthique et les patients participants. Le pharmacien fera l'objet de notre troisième chapitre. Les rôles qu'il peut être amené à jouer seront détaillés. Ces propos seront illustrés par des exemples issus de la structure en place à l'Hôpital Sainte Justine et celle du Centre René Gauducheau. Enfin, concernant la discussion, le choix a été fait de se positionner du côté français, et de voir quels bénéfices nous pourrions retirer, en tant que pharmacien de cette comparaison et quels changements nous pourrions proposer à la profession.



**PARTIE I :**  
**LA RECHERCHE CLINIQUE**

# I. LA RECHERCHE CLINIQUE

Dans le domaine de la santé, différents types de recherches peuvent être menées en vue d'étendre les connaissances, et de leur trouver des applications. La recherche fondamentale étudie les processus et mécanismes biologiques de l'organisme humain. La recherche d'évaluative permet de porter un jugement sur des interventions pour en évaluer les impacts. La recherche analytique, plus observationnelle, étudie quels facteurs pourraient influencer l'apparition de maladies... Le type de recherche qui nous intéresse ici est la recherche clinique. Avant d'entrer dans le détail des pratiques québécoise et françaises, nous nous pencherons sur sa définition, son histoire et sur l'évolution des lois qui la régissent.

## 1. DEFINITION

Une instance internationale, appelée Conférence Internationale sur l'Harmonisation (CIH) des exigences techniques relatives à l'homologation des produits thérapeutiques à usage humain (3), donne une définition de l'essai clinique : *« Toute investigation menée sur des sujets humains en vue de découvrir ou de vérifier les effets cliniques et pharmacologiques d'un produit de recherche ou d'autres effets pharmacodynamiques liés à ce produit, d'identifier toute réaction indésirable à un produit de recherche, d'étudier la façon dont le produit de recherche est absorbé, distribué, métabolisé et excrété afin d'en évaluer la sécurité ou l'efficacité. Les termes « essais clinique » et « étude clinique » sont synonymes ».*

Cette définition a été adoptée intégralement par l'autorité de santé du Canada, Santé Canada. La loi française (6), elle, l'a retranscrite dans ses mots, mais le sens n'en a pas été modifié : *« Tout essai ou expérimentation chez l'humain entrepris pour améliorer la connaissance des maladies, leur prévention, leur traitement même s'ils n'ont pas de finalité diagnostique ou thérapeutique à l'égard du sujet ».*

Appliquée au domaine pharmaceutique, la recherche clinique comporte quatre phases, décrites dans les principes énoncés par les CIH (7, site Internet 1).

### **1.1. Phase I : Etude de la première administration chez l'homme**

Elle vise à déterminer les conditions de tolérance humaine. Elle comporte la détermination de :

- la posologie entraînant les premiers effets indésirables ;
- la posologie entraînant les premiers effets pharmacodynamiques souhaités.

Durant cette période, les études initiales de pharmacocinétique humaine sont mises en route. Ces essais sont souvent menés chez des volontaires sains, lorsque la toxicité escomptée de médicament est limitée. Seuls les toxiques comme les anticancéreux sont administrés d'emblée chez les malades. La première dose est déterminée en fonction des données de la toxicité animale aiguë. Les doses suivantes sont progressives.

### **1.2. Phase II : Etude de l'efficacité pharmacologique**

Elle vise à déterminer les conditions de l'efficacité et à définir les modalités thérapeutiques.

- Par des études pharmacologiques, sont recherchés la dose efficace et le mode d'administration optimal sur des petits groupes de sujets, qui selon le cas sont des sujet sains ou des malades.
- Par des études pharmacocinétiques, sont déterminées la biodisponibilité du produit, les volumes de diffusion, les conditions d'élimination, le métabolisme.

Elle se fait sur un petit nombre de volontaires sains. Elle vise à déterminer les conditions de l'efficacité et à définir les modalités thérapeutiques. Elle a pour but également de parfaire la connaissance de la pharmacocinétique. Au terme de la phase II, les conditions optimales de prescriptions sont définies.

### **1.3. Phase III : Etude de l'efficacité thérapeutique**

Plusieurs essais thérapeutiques visent à préciser l'efficacité du médicament dans les différentes indications revendiquées et en apprécier la tolérance.

L'effet thérapeutique est apprécié, souvent en milieu hospitalier, sur un groupe homogène de patients souffrant de la maladie à traiter et recevant le produit étudié. Il est

mesuré sur un paramètre précis et étudié de manière comparative à un groupe identique de patients, dit groupe témoin, recevant un placebo ou un produit de référence. La différence entre ces deux groupes doit être médicalement intéressante. L'utilisation d'un placebo implique que ni le médecin, ni le patient ne savent quel traitement est administré, on parle d'étude en « double aveugle ». Le maintien de cette clause est indispensable à la validité des résultats. Une étude récente faite par Fergusson D. et al. (8), a montré parmi 97 études évalués, que seules 7% ont prouvé le respect de cette clause.

Les études portent souvent sur plusieurs centaines ou milliers de patients.

#### **1.4. Phase IV : Etudes post-commercialisation**

Cette phase ne sera conduite qu'après la mise sur le marché du médicament. Elle comportera des études d'efficacité et de tolérance dans les conditions usuelles de prescription. Elle s'attachera à déceler des effets secondaires rares, et débouchera sur la pharmacovigilance. Les études de phase IV devraient comporter des essais visant à évaluer le bénéfice thérapeutique pour les patients, c'est-à-dire notamment l'évolution de critères cliniques ayant une forte signification médicale (mortalité, morbidité, qualité de vie...). C'est aussi parfois une opération marketing visant à habituer le médecin à prescrire le nouveau produit.

Ces études, étant faites sur l'homme, nécessitent un cadre réglementaire précis afin de protéger les personnes se prêtant à ces recherches. La première chose primordiale est d'obtenir du patient son consentement libre, éclairé et écrit. On ne peut d'ailleurs pas inclure les sujets dont le traitement antérieur peut être amélioré soit dans son efficacité, soit dans la tolérance. La notion d'éthique doit être omniprésente dans la recherche clinique. L'origine de cette réglementation et sa composante internationale font l'objet des parties suivantes. Par soucis de compréhension, un glossaire des termes utilisés dans la recherche clinique est disponible en annexe 1.

## **2. HISTORIQUE ET EVOLUTION DE LA RECHERCHE CLINIQUE**

### **2.1. Légitimité de la recherche clinique (9)**

Dans nos sociétés, l'avancée des connaissances ne cesse de progresser et des nouvelles thérapeutiques apparaissent chaque jour. Or ces progrès passent nécessairement par une évaluation scientifique, c'est-à-dire par la réalisation d'une forme d'expérimentation humaine précisément dénommée « essais cliniques ». Il y a donc un devoir d'essai, comme l'a rappelé le Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé ou CCNE en France dans son avis de 1984 sur les problèmes éthiques posés par les essais de nouveaux traitements chez l'homme. Ce devoir d'essai est fondé sur l'idée suivante : *« qu'il n'est pas conforme à l'éthique d'administrer un traitement dont on ne sait, alors qu'on pourrait le savoir, s'il est le meilleur des traitements disponibles, voire même s'il est efficace et s'il n'est pas nocif »*.

Autrement dit, il n'est pas conforme à l'éthique d'administrer des traitements dont on n'a pas préalablement démontré sans conteste l'efficacité et la sécurité d'emploi, au regard de l'évolution et de la gravité naturelle des affections à traiter pour un groupe de patients donné. Le rapport bénéfices/risques du traitement, c'est-à-dire la somme des avantages qu'il procure par rapport à la somme des inconvénients dont il peut être la cause, doit être globalement favorable aux patients. C'est pourquoi l'évaluation rigoureuse des traitements est de l'intérêt des patients et constitue un devoir des professionnels de santé. Ce qui est contraire à l'éthique, ce n'est pas de faire des essais, mais plutôt de ne pas en faire, ou de faire des essais non scientifiques, donc inutiles.

### **2.2. Les recommandations internationales**

Le point de départ de cette éthique est constitué par un texte juridique : les dix règles énoncées dans le jugement rendu à Nuremberg par le Tribunal militaire américain qui dès 1946, eut à se prononcer sur les agissements des médecins dans les camps de concentration nazis. Le corps médical a fait siennes ces règles qu'il a désignées sous le nom de Code de Nuremberg (1). Il met tout particulièrement l'accent sur le consentement volontaire des sujet.

En 1964, la Déclaration d'Helsinki (2 ; site Internet 2), disponible en annexe 2, modifiée entre autre, par la 52<sup>ème</sup> Assemblée Médicale Mondiale en octobre 2000 à Edinburg en Ecosse, introduit la notion de Comité d'Ethique et reste le document fondateur des

législations destinées à protéger les sujets qui se prêtent à des recherches biomédicales. Les recommandations élaborées sont dépourvues de tout nature juridique ou réglementaire mais relèvent de l'adhésion personnelle et volontaire des chercheurs souhaitant s'y conformer.

Enfin, en 1996, lors des Conférences Internationales sur l'Harmonisation ou ICH, ont été élaborées les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) ou Good Clinical Practice (GCP)(3). « *Une Bonne Pratique Clinique est une norme de qualité éthique et scientifique internationale s'appliquant à la conception et à la réalisation d'essais auxquels participent les sujets humains ainsi qu'à l'enregistrement et à la présentation des données relatives à ces essais. Le respect d'une telle norme garantit au public que les droits, la sécurité et le bien-être des sujets participants à l'essai sont protégés, conformément aux principes découlant de la Déclaration d'Helsinki, et que les données sur les essais cliniques sont fiables* ».

Les BPC visent à fournir à l'Union Européenne, au Japon et aux Etats-Unis une norme unifiée sur laquelle pourront se fonder leurs organismes respectifs pour l'acceptation mutuelle des données cliniques liées aux essais (3) et faciliter ainsi le libre échange commercial. Les principes inhérents aux BPC sont disponibles en annexe 3.

L'International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (4) revu en 2002 à Genève, par le Conseil des Organisations Internationales de Sciences Médicales ou CIOMS, donne les recommandations internationales d'éthique.

### **2.3. Les normes américaines**

De par leur haut niveau scientifique et les moyens déployés, les Etats-Unis mettent en place de nombreuses études cliniques, sur leur sol mais aussi partout dans le monde. Pour ce qui est de l'éthique en recherche clinique, le texte « repère » américain est le *Rapport Belmont*, rédigé en 1979 (5). Au point de vue réglementaire, c'est la FDA ou la Food and Drug Administration qui donnera un cadre aux études cliniques (site Internet 3). La FDA peut être amenée à conduire des inspections dans les filiales de groupes américains basées à l'étranger. Et de la même manière, la maison mère de ces firmes peuvent procéder à des audits internes sur les sites d'investigation. Il existe ainsi une certaine interdépendance entre les pays. De même, les Etats-Unis acceptent des études étrangères, si celles-ci sont conformes aux principes d'éthique édictés par la déclaration d'Helsinki.

Par ailleurs, les Etats-Unis et le Canada viennent de signer le 18 novembre 2003, un accord intitulé « Memorandum of Understanding » (10). Celui-ci reconnaît l'importance

d'une collaboration entre les autorités gouvernementales des deux pays, FDA et Santé Canada. Il pourra ainsi y avoir partage et échange d'informations, de documents au sujet des produits en investigation, concernant aussi la mise sur le marché des produits et sur leur surveillance après leur commercialisation. Pour exemple, dans les formulaires de consentement, il est clairement inscrit qu'afin de vérifier la saine gestion de la recherche, il est possible qu'un délégué du comité d'éthique de la recherche, des représentants de Santé Canada, de la FDA aux Etats-Unis consultent les données de recherche et le dossier médical du patient.

Après l'examen des différentes normes internationales, il est intéressant de détailler celles du Québec et de la France. Il est faut noter que le Québec dépend également des lois canadiennes et que la France doit, elle, tenir compte des directives Européennes.

### **3. ETAT ACTUEL DE LA REGLEMENTATION AU CANADA ET EN FRANCE**

#### **3.1. Au Canada**

##### **3.1.1. Au niveau fédéral ou Canadien**

L'autorité de santé est représentée par **Santé Canada**, situé à Ottawa, capitale du Canada. Si les essais précliniques effectués sur une substance indiquent que celle-ci produit l'effet recherché et qu'elle n'est pas toxique, le promoteur du médicament fera une demande auprès de la Direction des Produits Thérapeutiques (DPT) de Santé Canada pour obtenir l'autorisation de mener des essais cliniques. La DPT est l'autorité nationale qui réglemente, évalue et surveille la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits thérapeutiques et diagnostiques (site Internet 4).

Le Canada possède un régime fédératif pour lequel il existe un partage du pouvoir législatif entre l'état central et les provinces. Alors que les hôpitaux relèvent des autorités provinciales, le pouvoir de légiférer sur la fabrication des médicaments, leur qualité et leur mise sur le marché a été attribué au Parlement fédéral. La recherche clinique, le contrôle de la qualité et la mise sur le marché d'un médicament sont principalement régis par la Loi sur les aliments et drogues et le Règlement sur les aliments et drogues et l'Enoncé de politique des trois Conseils.

Loi sur les aliments et drogues (11, site Internet 5) :

Cette loi indiquera toutes les formalités et obligations concernant le médicament dans sa globalité (c'est-à-dire: la fabrication, la vente, l'inspection, l'exportation...)

Le Règlement sur les aliments et drogues (11, site Internet 5):

Les Bonnes Pratiques Cliniques adoptées par le ICH, comme vu précédemment, ont retenu l'attention du Canada, présent à la conférence à titre de consultant. Depuis 1997, le règlement sur les aliments et drogues les intègre désormais, ce qui les rend obligatoires au Canada (12). La DTP de Santé Canada a adopté ces bonnes pratiques « afin de faire en sorte que les rôles et responsabilités du chercheur et du promoteur soient définis de façon claire et uniforme, que la brochure de l'investigateur et les protocoles des essais cliniques soient préparés conformément aux normes internationales et que les responsabilités du chercheur et du promoteur concernant le développement, le dépôt et la conservation des documents essentiels soient comprises et assumées de façon non équivoque » (13)

La partie concernant la consultation des comités d'éthique peut être substituée par les lois provinciales.

L'Énoncé de politique des trois Conseils (13, annexe 4) :

Cet énoncé présente la position commune du Conseil de Recherches Médicales du Canada (CRM), du Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et en Génie du Canada (CRSNG) et du Conseil de Recherches en Sciences Humaines du Canada (CRSH). Bien que cet énoncé ne soit pas une loi, les chercheurs et organismes doivent s'y conformer s'ils veulent être subventionnés par ces conseils. Il contient les recommandations d'éthique de la recherche avec des êtres humains. Cet énoncé précise notamment le cadre de l'évaluation éthique de la recherche, le consentement du patient, la confidentialité des données, les conflits d'intérêt, la recherche avec les femmes, les sujets inaptes, les essais cliniques, la recherche en génétique, la recherche sur les gamètes, les embryons, les fœtus, la recherche sur les tissus humains...

### **3.1.2. Au niveau de la province de Québec**

L'autorité de santé au Québec est le **Ministère des Services de la Santé et des Services Sociaux (MSSS)**. Les différents aspects de la réglementation sont retrouvés dans la

loi sur les services de santé et les services sociaux, le Code civil du Québec et le standard en éthique de la recherche et en intégrité scientifique.

#### Lois sur les services de santé et les services sociaux (14)

Les articles 19.1 et 19.2 de la loi sur les services de santé et les services sociaux précisent les modalités du consentement écrit pour l'accès aux dossiers des patients. En vertu de cette loi, l'utilisation pour des fins d'étude, d'enseignement ou de recherche, d'informations contenues dans le dossier médical d'un patient nécessite le consentement écrit de ce dernier ou l'autorisation du directeur des services professionnels d'un établissement, et ce, même si la recherche est menée par le médecin ou le pharmacien du patient.

#### Code civil du Québec (15)

Au Québec, les essais cliniques sont principalement réglementés par le Code civil du Québec. Le Code contient la grande majorité des règles de droit civil, c'est-à-dire les règles attribuant des droits et imposant des obligations aux citoyens dans leurs relations avec leurs concitoyens. Il précise, aux articles 10 à 25 et 35 à 41, les droits de la personne en matière d'inviolabilité et d'intégrité de la personne et de respect de la vie privée. Sont ainsi énoncées les règles en matière de consentement aux soins et à la recherche. Dans le cadre de l'expérimentation, tous les risques associés aux différentes interventions prévues dans le protocole de recherche doivent être divulgués, incluant ceux qui se rattachent au choix de la méthodologie de recherche, aux examens et aux mécanismes de contrôle et de diagnostic. On y prévoit aussi des règles précises quant au rapport bénéfice/risque d'une expérimentation, à la constitution d'un dossier sur une personne et au caractère confidentiel des informations recueillies au sujet d'un individu. Le Code civil exige enfin l'évaluation des projets de recherche concernant des personnes mineures ou des personnes majeures inaptes, par un comité d'éthique de la recherche désigné par le ministre.

#### Le Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ) :

Par ailleurs, il existe de nombreuses « politiques », pour reprendre le terme québécois, c'est-à-dire, des recommandations non législatives mais que les chercheurs sont tenus de respecter. Celles-ci ont été élaborées par le Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ), organisme provincial de financement de la recherche publique (site Internet 5). En matière d'éthique et d'intégrité scientifique, le FRSQ joue un rôle de pionnier. Dès 1998, il a mis en place tout un système d'assurance qualité à l'aide de standards et de procédures de vérification. De concert

avec les conseils d'administration des hôpitaux universitaires et leurs centres de recherche, le FRSQ a convenu d'un cadre réglementaire des bonnes pratiques de la recherche, régissant de façon très stricte le fonctionnement de la recherche dans les institutions publiques. Ces « politiques » sont le Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique et le Standard en éthique de la recherche et en intégrité scientifique.

#### Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique (16)

Il a été établi en juin 1998. De façon succincte, ce plan d'action prône la concertation et la responsabilisation de tous ceux qui sont associés à la réalisation d'activités de recherche au sein du réseau de la santé et des services sociaux du Québec. Il se fonde également sur la capacité d'autogestion des milieux de la recherche et de leur volonté de respecter les règles d'éthique. Par ailleurs, il définit les exigences du ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec en ce qui concerne le déroulement des activités de recherche qui se déroulent au sein de l'ensemble du réseau de la santé et des services sociaux du Québec.

#### Standard en éthique de la recherche et en intégrité scientifique (17) :

Ce document a été élaboré dans le but de compléter et d'adapter l'Enoncé de politique des trois conseils de façon à répondre aux particularités juridiques québécoises. Il regroupe les dispositions normatives qui s'appliquent à la conduite d'études cliniques au Québec. Ce document a été élaboré dans le but de compléter et d'adapter l'Enoncé de politique des trois conseils de façon à répondre aux particularités juridiques québécoises. Il regroupe les dispositions normatives qui s'appliquent à la conduite d'études cliniques au Québec.

## **3.2. En France**

### **3.2.1. Le cadre européen**

L'autorité de Santé est l'Agence Européenne pour l'Evaluation des médicaments ou EMEA, créée le 26 janvier 1995. Celle-ci a été instaurée sur le fondement de la résolution commune des Etats membres à promouvoir la protection de la santé humaine et animale de façon uniforme dans l'ensemble de l'Union Européenne et à uniformiser la vente des médicaments (site Internet 7). Les nouveaux produits pharmaceutiques sont mis plus rapidement en vente sur le marché, grâce à une procédure commune d'autorisation de vente valable dans les 15 pays. Les consommateurs ont une garantie de la qualité, de la sécurité et

de l'efficacité des médicaments, grâce à la surveillance des médicaments établie par l'Agence de façon permanente. Une décision de commercialisation identique pour tous les états membres assure un meilleur fonctionnement du marché des médicaments. Cette décision unique réduit de manière significative les coûts de recherche et les coûts administratifs pour les entreprises. L'autorisation est valable pour une durée de 5 ans.

Par ailleurs, la Commission Européenne a édité en avril 2003 des conseils sur la gestion des essais cliniques, le statut des comités d'éthique, la déclaration des effets indésirables au cours des essais. Ces conseils découlent de la *directive 2001/20/CE* (18). Elle a été rédigée en avril 2001 et entrera en vigueur le 1<sup>er</sup> mai 2004. Cette directive concerne « l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques des médicaments à usage humain ». Elle indiquera les dispositions réglementaires, législatives et administratives à respecter de la part de tous les pays membres de l'Union Européenne concernant les essais. Elle amènera également des modifications de la loi Huriet-Sérusclat, dont nous parlerons ultérieurement.

Il existe également une convention d'éthique rédigée par le Conseil de l'Europe en avril 1997 : Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine (19). Son objectif est de protéger l'être humain dans sa dignité et son identité et de garantir à toute personne, sans discrimination, le respect de son intégrité et de ses autres droits et libertés fondamentales à l'égard des applications de la biologie et de la médecine. Les articles 15 à 18 de cette convention concernent la recherche scientifique.

### **3.2.2. Le cadre Français**

L'autorité de santé est représentée par l'Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ou AFSSAPS (site Internet 8). Elle a été créée par la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Elle a hérité des compétences de l'Agence du médicament élargies à tous les produits de santé. Elle garantit, par ses missions de sécurité sanitaire, l'efficacité, la qualité et le bon usage de tous les produits de santé destinés à l'homme. L'AFSSAPS est une autorité sanitaire déléguée, placée sous tutelle du ministre chargé de la santé et elle prend donc des décisions au nom de l'Etat. Elle est compétente pour enregistrer les recherches concernant les produits mentionnés dans l'article L.5311-1 du code de la santé publique.

Le Code de la Santé Publique (CSP) (site Internet 9) regroupe l'ensemble des lois et décrets sur la santé publique. Le livre 5 concerne tout ce qui touche à la pharmacie et aux dispositifs médicaux. Le livre 2bis s'intitule « Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales ». Il s'agit de la loi Huriet-Sérusclat.

La loi du 20 décembre 1988, dite Huriet-Sérusclat (6) organise, non pas ce que l'on peut entendre par « recherche biomédicale », mais la protection des personnes sollicitées pour y participer. Elle respecte ainsi la liberté d'entreprise du promoteur et de l'investigateur. Elle prévoit dans quelles circonstances le médecin n'est pas punissable lorsqu'il porte atteinte à autrui dans d'autres buts que celui de le soigner. Elle sépare l'acte de la recherche de l'acte de soin relevant de l'exercice de la médecine et s'inscrit dans le cadre très général des Droits de l'Homme. Elle définira deux types de recherche : celle dont on attend un bénéfice direct et individuel pour la personne qui s'y prête ; et toutes les autres recherches, dénommées sans bénéfice individuel direct, qu'elles portent sur les personnes malades ou non. Les intervenants sont identifiés par cette loi (cf. Partie II) :

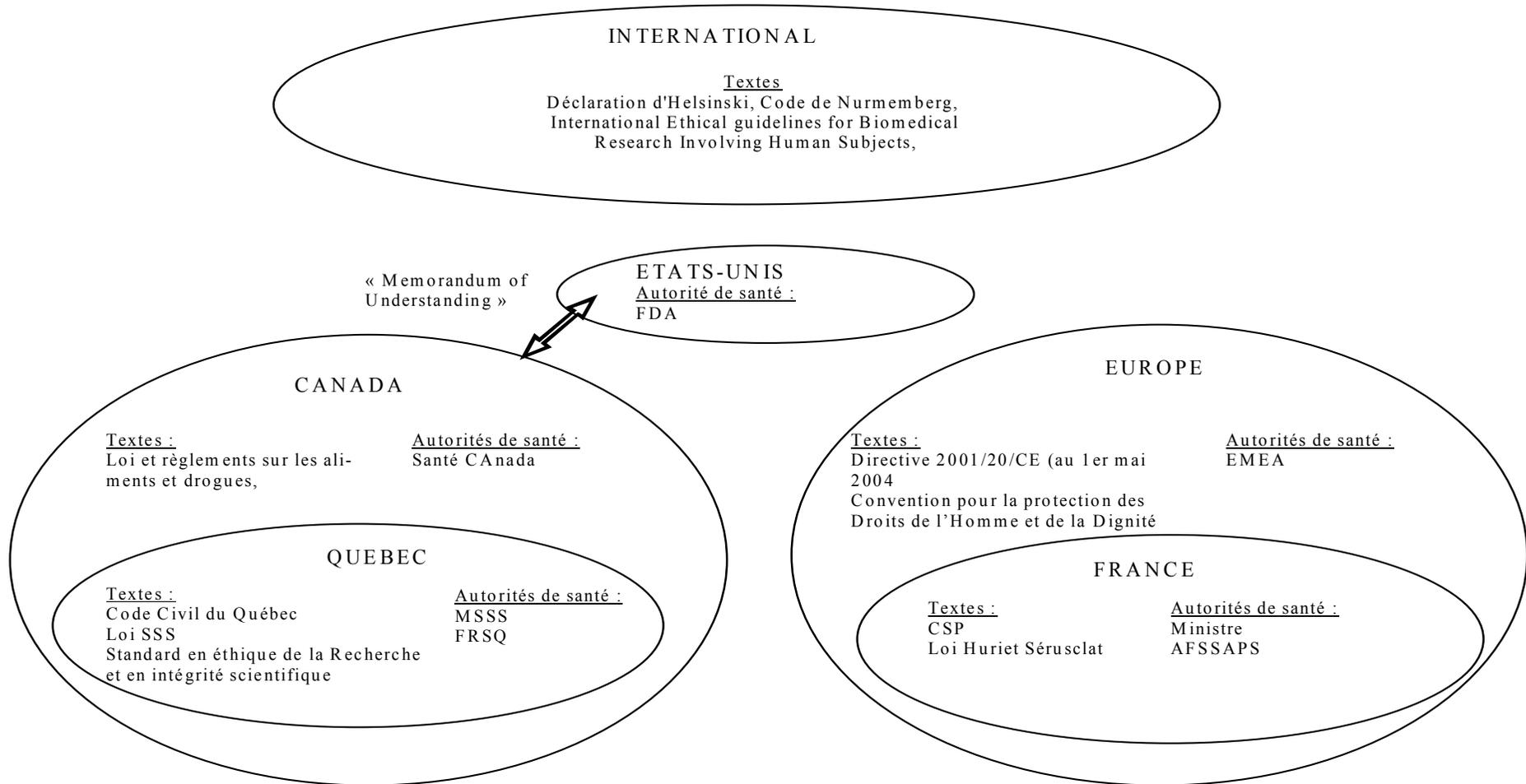
- la personne se prêtant à la recherche dont la protection est le but du dispositif,
- le promoteur, personne physique ou morale prenant l'initiative du projet,
- l'investigateur, personne physique dirigeant et surveillant la réalisation de l'expérimentation.
- le pharmacien

Enfin, cette loi exige l'obtention d'un consentement personnel, libre, éclairé, écrit, vérifiable, de la personne qui se prête à la recherche. Puis elle fait obligation au « médecin-investigateur » de soumettre son projet de recherche à un Comité Consultatif de Protection des Personnes en Recherche Biomédicale (CCPPRB). Ce comité donne son avis sur la valeur scientifique du projet et la garantie des personnes, c'est-à-dire la protection des participants en terme de bénéfice escompté, de risques encourus, d'information des sujets et de modalités du recueil de leur consentement. (20)

#### **4. SCHEMA DE SYNTHESE**

Le schéma 1 permet une approche à la fois synthétique et globale de ces différentes réglementations, en fonction des pays concernés. Ainsi est retrouvé le plan international, québécois et français, de même que la hiérarchisation de ces lois et règles (schéma 1).

**Schéma 1 : Récapitulatif des différents organismes et textes régissant la recherche clinique**



Cet aperçu des recommandations et des règlements concernant la recherche clinique permet de voir dans quel cadre les essais cliniques vont se dérouler, et de quelles autorités les acteurs dépendent. Il sera plus aisé ainsi d'aborder en détail le circuit de développement des essais cliniques dans les deux pays avec notamment l'importance des comités d'éthique, ainsi que le rôle des différents acteurs impliqués.

**PARTIE II :**  
**QUEBEC – FRANCE : LES MEMES**  
**ACTEURS AUTOUR DE L’ESSAI**  
**CLINIQUE**

## **II. FRANCE – QUEBEC : LES MEMES ACTEURS AUTOUR DE L'ESSAI CLINIQUE**

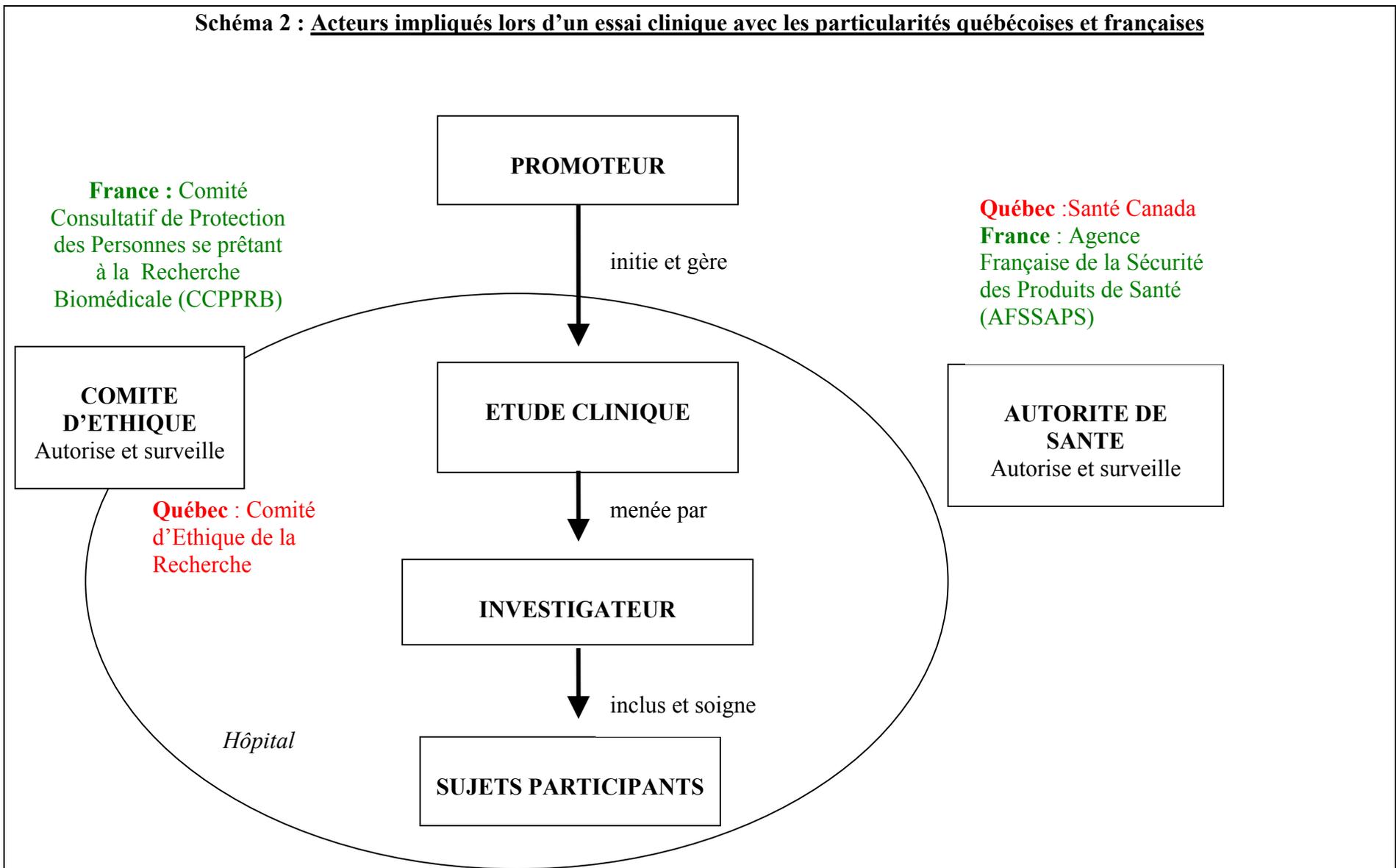
### **1. CIRCUIT DU PROTOCOLE**

Quelque soit l'endroit où que se déroule un essai clinique, les acteurs seront toujours les mêmes :

- le promoteur, qui initie et suivre l'étude,
- les autorités de santé et comités d'éthique, qui autorisent et surveillent l'étude,
- l'investigateur qui conduit l'étude sur le site d'investigation, en général l'hôpital, et inclura les patients,
- le patient : qui consent à participer à l'étude.

Le schéma 2 indique à quels moments interviennent les différents acteurs, et permet de visualiser quelles étapes se dérouleront à l'hôpital. Il est important de préciser que les essais peuvent aussi se dérouler en ville, mais seul le cadre hospitalier nous intéresse ici.

Schéma 2 : Acteurs impliqués lors d'un essai clinique avec les particularités québécoises et françaises



La connaissance du circuit d'un essai clinique est primordiale pour comprendre quelle sera la place du pharmacien hospitalier et les relations qu'il aura avec les différents intervenants. Le paragraphe suivant expose le détail du rôle de chacun d'entre eux, en se basant sur les principes édictés par les Bonnes Pratiques Cliniques (3), normes reconnues de façon internationale. Les particularités propres au Québec et à la France sont indiquées au fur et à mesure.

## **2. LES DIFFERENTS ACTEURS**

### **2.1. Le promoteur**

#### **2.1.1. Définition**

La définition donnée par les BPC est la suivante : « *Personne, entreprise, établissement ou organisme chargé de la mise en œuvre, de la gestion ou du financement d'un essai clinique* »

Le promoteur est l'initiateur et le concepteur de l'essai. Il s'occupe de sa préparation et du suivi. Pour cela, il s'entoure de personnes qualifiées : biostatisticiens, pharmacologistes, médecins...et ce, à toutes les étapes de l'essai. Il fait appel à des personnes possédant les qualifications requises pour concevoir l'essai, pour superviser le déroulement global de l'essai, traiter et vérifier les données, effectuer les analyses statistiques et rédiger les rapports. Ceci peut être parfois réalisé par une société de service. Enfin, il choisit les investigateurs avec qui il souhaite travailler. S'il s'agit d'un laboratoire pharmaceutique, alors, c'est lui qui détiendra le produit en expérimentation.

#### **2.1.2. Rôles**

- Préparation et suivi de l'essai :

Il incombe au promoteur le rôle de rédiger toutes les procédures liées à l'essai, la brochure investigateur, ainsi que le protocole qui sera l'outil de travail majeur pour tous les intervenants.

Le suivi de l'étude sur le site se fera par des visites ou « monitoring » et par des audits, effectués par des Attachés de Recherche Clinique (ARC), travaillant pour le promoteur. Ceux-ci vérifieront que les données recueillies lors de l'étude soient en adéquation avec les documents sources tels que les dossiers de patients. Il rédigera deux types de rapport :

- des rapports en cours d'étude pour : faire un bilan de l'avancée de l'étude, voir à quel rythme sont inclus les patients et éventuellement pour effectuer une évaluation statistique intermédiaire des premiers résultats de l'étude. Ceci peut être utile dans certains cas afin de savoir si l'étude vaut la peine d'être poursuivie ou non.
- Un rapport final, et éventuellement des publications sur les résultats de l'étude. Les études dont les résultats négatifs sont malheureusement rarement publiées, ce qui est parfois considéré comme une perte d'information, pouvant mettre en jeu la protection du patient.

- Choix des investigateurs :

Le promoteur doit choisir les investigateurs et par là même les sites où se réalisera l'essai. Tous les investigateurs doivent posséder la formation et l'expérience requises et disposer des ressources nécessaires pour réaliser l'essai qui leur a été confié de façon appropriée. La sélection se fera en fonction de la qualification des investigateurs, de l'adéquation du site, du respect des BPC. De même le promoteur doit fournir le protocole et une brochure investigateur à jour et laisser suffisamment de temps pour examiner les documents qui ont été remis.

- Prise en charge des traitements et des coûts supplémentaires liés à l'essai:

Au moment de planifier l'essai, le promoteur doit s'assurer qu'il existe suffisamment de données sur la sécurité et l'efficacité des produits de recherche, provenant d'études non cliniques. Les lots à étudier doivent être fabriqués conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication ou BPF, codés et étiquetés de manière à ce que l'essai soit effectué en aveugle, au cas échéant. Il prend en charge les coûts engendrés par l'essai au sein de l'établissement, et notamment associés au traitement des sujets participants. En France, la loi Huriet (6) précise que le promoteur fournit gratuitement ou met gratuitement à disposition pendant l'essai les objets, matériels, médicaments ou produits utilisés dans la recherche. Il prend en charge les éventuels frais supplémentaires entraînés par cette recherche : fournitures, examens spécifiques, frais de fonctionnement hospitalier supplémentaire, notamment ceux concernant la pharmacie. Il en va de même pour le Québec.

- Suivi des effets indésirables

Les effets indésirables graves et inattendus des produits de recherche doivent être déclarés par le promoteur aux autorités de santé. Selon la loi Huriet en France (6), le promoteur informe,

dès qu'il en a connaissance, à l'autorité administrative compétente (AFSSAPS) de tout effet ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, provoquer une hospitalisation ou entraîner des séquelles. Au Québec, dans le cas de réactions indésirables graves et imprévues, la réglementation exige que l'on en informe Santé Canada mais ne prévoit pas d'en aviser les comités d'éthique de la recherche (C.05.014) (11). Après, cela dépendra de chaque établissement de santé. A l'Hôpital Sainte Justine de Montréal, par exemple, le Comité d'Éthique de la Recherche exige d'être informé immédiatement de tout effet indésirable grave et inattendu, puis des mesures prises en conséquence.

### **2.1.3. Les étapes administratives**

#### **- au début de l'étude :**

En France, le promoteur, préalablement à la mise en œuvre du projet adresse à l'autorité de santé nationale compétente l'AFSSAPS ou au ministre chargé de la santé, une lettre d'intention décrivant les données essentielles du protocole, accompagnée de l'avis du comité d'éthique. Les autorités doivent donner leur accord. Il doit également informer les directeurs qu'une étude se déroulera dans leur établissement, leur permettant ainsi d'évaluer les coûts engendrés (20).

Au Québec, Santé Canada doit donner son accord pour l'étude et le Règlement (11) exige que le promoteur obtienne, avant la mise en place de l'étude, l'approbation du comité d'éthique de la recherche. Une étude proposée dans un établissement sera évaluée par trois types de comités : administratif, scientifique et éthique.

Par ailleurs, tout projet de recherche clinique peut être couvert par un contrat d'assurance. Cette disposition, qui n'est pas légalement obligatoire dans certains pays, doit être néanmoins considérée, dans tous les cas, comme indispensable. Le promoteur contracte donc une assurance contre les réclamations liées à l'essai, notamment des patients traités et ayant subi des préjudices. L'attestation d'assurance est un document indispensable, devant être fourni aux comités d'éthique, aux investigateurs et aux pharmaciens.

#### **- pendant la durée de l'essai :**

Le promoteur est tenu de permettre un suivi étroit de l'essai clinique en rapportant certains éléments aux autorités compétentes. Il doit déclarer les effets indésirables graves à l'autorité de santé, comme vu précédemment. Et également, il lui transmet les informations relative à

tout fait nouveau concernant le déroulement de l'étude. Il l'informe enfin de tout arrêt prématuré de la recherche en indiquant le motif de cet arrêt.

Au Québec, les modifications du protocole ou des renseignements sur la fabrication ou la chimie du médicament doivent être approuvées par Santé Canada et par le comité d'éthique de la recherche (C.05.012 g et C.05.008). De même, Santé Canada et les comités d'éthique de la recherche doivent être avisés de l'arrêt d'un essai (C.05.015 et C.05.012 f).

#### **2.1.4. Plusieurs types de promoteurs**

De façon schématique, on distinguera trois types de promoteurs:

- l'industrie pharmaceutique : initiateur de la recherche clinique qui cherche à développer son produit, prenant en charge les frais nécessités par l'étude.
- le regroupement de plusieurs personnes formant des associations, des fédérations, ayant dans certains cas une autonomie financière,
- et le professionnel de santé désireux de faire de la recherche clinique, qu'on appellera « promoteur-investigateur ». Il aura la responsabilité directe de l'administration du produit de recherche à un sujet. Pour celui-ci, la question du financement sera différente.

Abordons le thème de l'implication du pouvoir public dans la recherche en France et au Québec. En effet, de façon inévitable, un professionnel de santé seul n'a pas de fonds propres pour mener ses études. C'est là que vont intervenir les bourses et autres subventions mises à disposition par l'Etat. Il sera intéressant de comparer les possibilités offertes à ces médecins ou groupement de personnes par les pouvoirs publics du Québec et de la France pour promouvoir la recherche clinique.

##### ***2.1.4.1. Sources de financement possibles au Québec***

Un centre hospitalier universitaire a, outre l'obligation de soins de la population, une mission de recherche dans la santé. Ainsi, il gère un centre de recherche reconnu par le Fonds de la Recherche en Santé du Québec ou FRSQ. Ce centre permet de développer des activités de recherche fondamentale et clinique ; seules ces dernières retiendront notre attention. Les sources de financements peuvent être :

- une contribution de l'hôpital par une non-facturation des services hospitaliers requis et dispensés à des patients participant à des projets de recherche,

- le FRSQ, soutenant l'infrastructure,
- l'Institut de Recherche en Santé du Canada (IRSC), par des subventions.
- l'industrie pharmaceutique,
- autres : l'université, bourses d'excellence provenant d'associations professionnelles, etc.

#### Le Fonds de Recherche en Santé du Québec : FRSQ

Le FRSQ est un organisme **provincial** public à but non lucratif relevant du ministère de la Recherche, de la Science et de la Technologie (MRST). Il assume la responsabilité de l'ensemble des recherches dans le domaine de la santé, à l'université comme dans les centres de recherche du réseau de la santé. Ses fonctions sont les suivantes:

- la promotion et l'aide financière de l'ensemble des recherches dans le domaine de la santé, et notamment la recherche clinique ;
- la promotion et l'aide financière à la diffusion des connaissances ;
- la promotion et l'aide financière à la formation de chercheurs par l'attribution de bourses ;
- l'établissement de tout partenariat jugé nécessaire avec les universités, les établissements de réseau de la santé, les ministères et les organismes publics et privés concernés.

De plus amples informations sur cet organisme sont disponibles sur le site Internet référencé (site Internet 6). Par ailleurs, J. Genest, son fondateur, nous fait part de son toute historique dans son article paru dans le *Canadian Medical Association Journal* (21). C'est aussi lui qui a élaboré les standards d'éthique de la recherche, présentés en Partie I. D'ailleurs, le financement des centres de recherche est conditionnel au respect du cadre réglementaire et de ces standards.

#### Les Instituts de Recherche en Santé du Canada (site Internet 10) : IRSC

Il s'agit du principal organisme **fédéral** de financement de la recherche en santé. Son objectif est de promouvoir de nouvelles connaissances et de les appliquer en vue d'améliorer la santé de la population canadienne, d'offrir de meilleurs produits et services de santé et de renforcer le système de santé du Canada.

Depuis juin 2000, la création des IRSC a permis de regrouper plus de 5000 chercheurs dans les universités, les hôpitaux d'enseignement et les instituts de recherche de tous le pays. Les

IRSC regroupent 13 instituts virtuels qui portent sur différents domaines de la santé (cancer, génétique, appareil circulatoire et respiratoire...). En 2001, ils ont soutenu plus de 500 projets et près de 400 bourses de formation de chercheurs. De plus, le gouvernement du Canada a prévu près de 1 milliard de dollars canadiens (environ 1 milliard d'euros) pour appuyer la création de 2000 postes de recherche d'ici 2005 dans les universités à travers le pays.

Au niveau canadien, il y a également possibilité d'obtenir des financements de la Fondation Canadienne pour l'Innovation (FCI). Elle a été créée en 1997 comme société indépendante par le gouvernement du Canada. Elle a pour mission d'augmenter la capacité des universités, des hôpitaux et autres établissements à poursuivre des activités de recherche.

#### ***2.1.4.2. Sources de financement possibles en France***

Une politique incitative de soutien à la recherche clinique a été initiée en 1992 : Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) (site Internet 11). Celui-ci a été introduit suite à un constat d'insuffisance du développement de la recherche clinique en France à cette époque. En effet la recherche médicale est une mission fondamentale confiée aux centres hospitaliers et universitaires lors de leur création. Par ailleurs, la loi de 1991 (22) portant sur la réforme hospitalière définit les missions propres du service public hospitalier et celles auxquelles il doit concourir, parmi lesquelles se trouve « la recherche médicale, odontologique et pharmaceutique ».

Deux conséquences découlent de ce programme:

- l'hôpital doit comporter des équipes cliniques capables d'inscrire leurs activités de soins dans une perspective de recherche,
- l'hôpital doit structurer et organiser en son sein la recherche clinique.

Le PHRC s'adresse à l'ensemble des établissements sous dotation globale (dotation gouvernementale) comme, par exemple, les centres hospitaliers généraux, les centres de lutte contre le cancer, les centres hospitaliers spécialisés. L'appel à projet inaugural permet aux équipes des CHU de concourir en vue du financement de leurs projets de recherche. Cette double logique, financement national sur la base des crédits hospitaliers au niveau national et appel à projet annuel, constitue de fait le socle commun aux PHRC depuis 1993. Pour éviter tout effet de saupoudrage des crédits, inefficace, les pouvoirs publics ont souhaité que

l'allocation de crédits soit ciblée sur les innovations prioritaires au titre de deux axes : les affections cancéreuses et les affections cardiaques.

Par nature, le PHRC vise à financer des dépenses d'exploitation : dépenses de personnel, fournitures médicales et non médicales. Lorsqu'il finance ou participe à la mise en place de structures tels les Centre d'Investigation Clinique (CIC), le PHRC soutient éventuellement ces projets sur 4 ans. Les établissements doivent alors s'engager à pérenniser ces structures à plus long terme, sur leurs propres ressources budgétaires. A l'interface entre la recherche fondamentale et la recherche clinique, les CIC ont pour objectif d'offrir aux investigateurs la possibilité de disposer de locaux, de moyens humains et de matériels adaptés tout particulièrement aux activités de recherche clinique. Leur vocation est donc de permettre aux investigateurs de réaliser, dans de bonnes conditions qualitatives, grâce notamment au personnel formé à la recherche, des recherches institutionnelles ou industrielles portant sur l'homme sain ou malade.

L'Inserm, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (site Internet 12), dans les années 1990, a lui aussi mis l'accent sur le renforcement de la recherche clinique. Cet organisme, placé sous la double tutelle du ministère de la Recherche et du ministère de la Santé, propose des postes d'accueil de formation à la recherche pour les internes et les médecins, la création de contrats nationaux d'études pilotes (CNEP) et la mise en place des CIC par convention avec les hôpitaux.

Par ailleurs, des études dites « académiques » peuvent être également menées. Les promoteurs sont des groupements coopérateurs, ayant la possibilité de financer leurs propres études. Les laboratoires pharmaceutiques peuvent dans certains cas fournir le produit de l'étude. On citera en exemple l'EORTC ou European Organisation for Research and Treatment of Cancer et la FNCLCC ou Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Ce type de promoteur ont des modes de fonctionnement qui leur sont propre, que nous n'exploreront pas ici. Au demeurant, ces groupements mettent en place de nombreuses études cliniques.

L'activité du Centre René Gauducheau illustre bien ces propos. Celui-ci possède une structure de support de gestion des essais cliniques appelée Centre d'Evaluation Clinique (CEC). 51% des études sont initiées par des laboratoires pharmaceutiques, 28% par des groupes coopérateurs et 21% par des médecins du Centre ou du CHU de Nantes (54).

### 2.1.4.3. *Analyse*

A la lumière de ces données, il semble que les pouvoirs publics québécois déploient de nombreux moyens pour que la recherche clinique se développe sur le territoire. Et il ne serait pas faux d'élargir cette conclusion en disant que ce phénomène est nord américain. Les Etats-Unis et le Canada consacrent une importance particulière à la recherche en général, à l'avancement du progrès. Etant des pays très riches, ils ont les moyens de leur ambition. Bailey E. *et al.* (23) indiquent les multiples sources possibles de financement pour un praticien hospitalier américain souhaitant initier une étude clinique. Les Etats-Unis sont ainsi souvent les premiers en terme d'avancement des résultats de recherche et les équipes de recherche sont très nombreuses.

La France n'est pas en retard dans le domaine de la recherche mais comme l'a exprimé J.P. Bassand dans son article (24), « la situation de la recherche clinique française est paradoxale, à la fois brillante et insuffisamment développée ». Elle brille par la qualité de ces publications dans la littérature internationale. Toutefois, force est de reconnaître que la plupart des travaux scientifiques de haut niveau sont le fait d'initiative individuelle, de travail en équipe restreinte, ou de travaux multicentriques franco-français. Il est exceptionnel qu'un Français soit investigateur principal d'une étude multicentrique internationale. Ce manque de développement de la recherche clinique tient, d'après l'auteur, à la surcharge des équipes souvent noyées dans la routine quotidienne, au manque de motivation ou de coordination au sein des équipes, à l'absence totale d'attachés de recherche clinique dans les hôpitaux, et par-dessus tout, au manque de soutien de la part de l'administration hospitalière, ou de la structure universitaire. La recherche clinique est incomprise, considérée comme secondaire et ne justifiant pas d'investissement particulier. Les protocoles « répondant à une initiative individuelle, n'ont pratiquement aucune chance de voir le jour, puisque pour l'individu ou l'équipe qui soutient le projet, cela implique d'être promoteur de l'étude. Dès lors, il convient d'assurer toutes les contraintes administratives attachées à la définition du promoteur, ne serait-ce qu'en matière d'assurance ». J.P. Bassand (24) estime que la dotation des programmes tels que le PHRC est malheureusement très insuffisante.

Les participants à la table ronde de Giens (25) arrivent aux mêmes conclusions. Les centres hospitaliers universitaires sont promoteurs de 10 à 20 % des essais réalisés en France. Le financement public des essais cliniques est très faible, comparé aux Etats-Unis. Les

instances françaises et européennes consacrent des financements très insuffisants, rarement et timidement fléchés vers l'essai thérapeutique. En règle générale, les ressources allouées par les promoteurs institutionnels sont considérablement plus faible comparées à celles provenant de l'industrie. Les auteurs ajoutent à cela le fait que la recherche institutionnelle ne se présente pas sous un jour harmonisé, relevant de plusieurs entités qui ont parfois des difficultés à se coordonner, et peuvent avoir une interprétation légèrement décalée des textes régissant la gestion administrative des essais cliniques.

A sa décharge, l'Etat français investit énormément pour la santé de la population. En effet, les Français ont la chance de bénéficier d'une Sécurité Sociale qui permet à tous d'accéder aux soins de santé. Mais ceci coûte très cher, le déficit de la sécurité sociale ne cessant de s'accroître chaque année.

## **2.2. Les investigateurs**

### **2.2.1. Définition**

L'investigateur est la personne physique qui dirige et surveille la réalisation de l'étude. Il sélectionne, traite et examine les patients qui participent à l'essai. Lors d'une étude multicentrique, c'est-à-dire, se déroulant sur plusieurs sites, il y a un investigateur coordinateur pour l'essai, encore dénommé investigateur principal.

En France les investigateurs sont obligatoirement des médecins, justifiant d'une expérience appropriée. Au niveau hospitalier, l'investigateur est tenu d'informer son chef de service de ses activités de recherche. Au Québec, un pharmacien peut lui aussi être amené à être co-investigateur d'étude clinique, voire même, investigateur principal (cf. Partie III).

### **2.2.2. Rôles**

- Qualifications

Il doit avoir une formation et une expérience dans la recherche clinique. Son curriculum vitae ainsi que ses titres et travaux sont examinés par le promoteur puis par le comité d'éthique. Il doit posséder une bonne connaissance du produit à l'étude et du protocole. Il est important

qu'il soit entouré d'une structure répondant aux critères imposés par les BPC : personnel formé, support logistique.

- Obligations

L'investigateur va sélectionner et inclure des patients selon des critères prévus dans le protocole, recueillir leur consentement. Par la suite, il va collecter les données concernant les patients sur des cahiers d'observation appelés généralement CRF (Case Report Form). Les données doivent être complètes et correctes, avec les traces de correction et disponible en cas d'audit. Il doit également archiver toutes ses données : 25 ans au Québec (C.05.012 #) et 10 ans en France (6).

- Relations avec les comités d'éthique :

En France, l'investigateur est tenu de soumettre tout projet de recherche sur l'être humain à l'avis de l'un des CCPPRB compétents pour la région où l'investigateur exerce son activité. Il ne peut solliciter qu'un seul avis par projet de recherche. C'est lui qui sera en contact avec les personnes participantes et qui devra donc veiller à leur sécurité. Au Québec, c'est également lui qui soumettra le projet au Comité d'Éthique de la Recherche (CER) de son établissement.

- Relations avec le promoteur

L'investigateur qui accepte l'étude va la gérer dans son service. Il doit sélectionner et inclure les patients, le cas échéant s'occuper de la randomisation, c'est-à-dire de lui attribuer un des traitements proposés dans le protocole. C'est lui qui déclare les effets indésirables graves survenus pendant l'étude en évaluant le rapport avec le traitement étudié. Le promoteur est chargé de le déclarer aux autorités de santé.

- Responsabilités envers le participant

Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre et éclairé de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur lui est fait connaître:

- l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;
- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;
- l'avis du comité d'éthique.

Le patient est également informé de son droit de refuser ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité. Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité. L'investigateur doit assurer sa sécurité.

- Relations avec le pharmacien

Le produit à l'étude sera confié au pharmacien de l'établissement. Celui-ci aura en charge de préparer et de dispenser le traitement attribué. L'investigateur devra le tenir informé de l'inclusion de chaque nouveau patient dans l'étude et prescrira le traitement attribué au patient après randomisation. Le pharmacien peut parfois être le seul connaître le traitement du patient dans certaines études menées en « double aveugle » ou « double insu » (ni l'investigateur, ni le patient ne sait quel produit est administré).

## **2.3. Les comités d'éthique**

### **2.3.1. Tableau comparatif**

Le Canada, et donc par là même la province du Québec, adhère au modèle d'évaluation éthique apparu ces dernières décennies dans le milieu international de la recherche. Ce modèle comprend l'application des normes nationales par des comités d'éthique de la recherche (CER) locaux, indépendants et multidisciplinaires, ayant pour mandat d'évaluer la validité éthique des projets menés dans leur établissement (13).

Le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) en France, est une structure agréée par le ministre chargé de la santé, devant représenter la société. Il est composé de manière à assurer la diversité des compétences et des sensibilités, non seulement dans le domaine biomédical mais aussi à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques.

Le tableau suivant va établir le parallélisme de ces deux types de comités d'éthique, et mettra aussi en avant leurs différences.

**Tableau 1 : Comparaison des comités d'éthique au Québec et en France :**

	QUEBEC	FRANCE
<b>Nom</b>	<b>CER</b> : Comité d'Éthique de la Recherche	<b>CCPPRB</b> : Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
<b>Champ de compétence</b>	Au sein de chaque établissement de santé. <b>Avis valable pour l'établissement.</b> Il est possible pour les petits établissements de créer des alliances régionales ou partager des CER.	Dans <b>chaque région de France</b> , le ministre chargé de la santé agréé un ou plusieurs CCPPRB. Le champ de compétence territorial peut s'étendre à plusieurs régions. <b>Avis donné valable au niveau national.</b> Actuellement, il existe 48 comités régionaux (territoire métropolitain et outre-mer) et 1 national, appelé Conférence Nationale des CCPPRB (CNCP).
<b>Composition</b>	<b>5 membres minimum</b> , hommes et femmes, avec des remplaçants pour chacune des catégories de membres : - 2 personnes au moins, dont un médecin, auront une connaissance étendue des méthodes ou des disciplines de recherche - une personne au moins spécialisée en éthique - une personne experte dans le domaine juridique - au moins un représentant du public provenant de groupes utilisant les services de l'hôpital (16). - une personne n'ayant aucun lien avec l'établissement où l'essai est réalisé.	<b>12 membres titulaires</b> et 12 membres suppléants. - 4 personnes, dont 3 médecins minimum, ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale, - 1 médecin généraliste, - <b>2 pharmaciens</b> dont l'un au moins exerce dans un établissement de soin, - 1 infirmière, - 1 personne qualifiée sur les questions d'éthique, - 1 personne qualifiée par son activité dans le domaine social, - 1 psychologue, - 1 juriste. Possibilité de consulter toute personne ou organisme qualifié

	<b>QUEBEC</b>	<b>FRANCE</b>
	<p><b>Bien que cela ne soit prévu dans aucun texte normatif, il apparaît important que le CER puisse compter sur la présence d'un pharmacien (26).</b> Possibilité de faire appel à des experts pour l'évaluation de projet nécessitant des compétences particulières.</p>	<p>pour des dossiers complexes ou délicats. Des honoraires peuvent être versés pour une telle consultation.</p>
<b>Nomination des membres</b>	<p>Nomination par le <b>conseil d'administration</b> de l'établissement. Celui-ci <b>désigne le président</b> du CER.</p>	<p>Nomination par le <b>représentant de l'Etat dans la région où siège le comité</b>: les membres sont choisis parmi les personnes figurant sur une liste établie sur proposition d'organismes ou d'autorité habilités à le faire, dans les conditions déterminées par décret. Les <b>membres élisent pour 3 ans leur président</b> et vice-président parmi les titulaires.</p>
<b>Mandat des membres</b>	<p>Propre à chaque établissement. CER de l'Hôpital Sainte Justine (27) : membres nommés pour une période de <b>2 ans</b>, renouvelable.</p>	<p>Il est de <b>6 ans</b>. Les comités sont renouvelés par moitié tous les 3 ans, de façon à assurer une continuité dans la conduite des travaux. Lors de la création d'un nouveau comité, le premier mandat de certains membres est de 3 ans.</p>
<b>Rémunération des membres</b>	<p>Propre à chaque établissement. CER de l'Hôpital Sainte Justine (27) : aucune rémunération</p>	<p>Il n'y a pas de rémunération ou indemnisation, sous réserve du remboursement de frais justifiés. Par contre, la discussion de chaque dossier est introduite par un des membres qui recevra pour cela une indemnité payée par le comité (montant fixé par le ministre chargé de la santé)</p>

	QUEBEC	FRANCE
<b>Financement</b>	Le conseil administratif de l'établissement a la responsabilité de fournir au CER, le soutien administratif et financier nécessaire à son fonctionnement et à la formation de ses membres.	Les frais de fonctionnement des comités sont financés par le produit d'un droit fixe versé par les promoteurs pour chacun des projets de recherches biomédicales faisant l'objet d'un avis. Le montant de ce droit est arrêté par le ministre chargé de la santé.
<b>Mission</b>	S'assurer que l'étude se déroule conformément aux principes d'éthique. - <b>rôle d'évaluation</b> : assurer une évaluation indépendante et multidisciplinaire de l'éthique des projets qui leur sont soumis avant d'en autoriser la mise en œuvre ou la poursuite. - <b>rôle de formation</b> : le CER va promouvoir les principes d'éthique auprès de personnel hospitalier et contribuer à la formation en éthique.	Donner son avis sur les <b>conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes</b> , notamment la protection des participants, leur information avant et pendant la durée de la recherche ainsi que les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'inadéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre et enfin la qualification du ou des investigateurs.
<b>Fonctionnement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le comité d'éthique de la recherche <b>peut mandater des sous-comités scientifiques</b> pour l'aider à évaluer la pertinence scientifique du projet présenté. A l'Hôpital Sainte Justine, seuls les projets acceptés par le comité administratif et le comité scientifique seront présentés au CER.  <ul style="list-style-type: none"> <li>écrit ses propres « <b>politiques et</b> c'est-à-dire son règlement intérieur.</li> <li>ment qu'une <b>politique institutionnelle</b> en matière de recherche en établissement de santé devrait aussi être établie afin de préciser les modalités propres à l'institution.</li> </ul> </li> </ul>	Chaque CCPPRB définit dans <b>un règlement intérieur</b> les détails de l'organisation de son travail non précisés dans le Code de la Santé Publique et dans ses statuts.
<b>Pouvoir</b>	Les établissements de santé délèguent à leurs CER le	Le CCPPRB doit se prononcer sur les « conditions de

	QUEBEC	FRANCE
	pouvoir <b>d’approuver, de modifier, de stopper ou de refuser</b> toute proposition ou poursuite de projet de recherche faisant appel à des sujets humains.	validité de la recherche ». Il est <b>consultatif</b> . <b>L’avis du comité n’a pas le caractère d’une décision ni d’un jugement</b> . C’est pourquoi il ne saurait faire l’objet d’un recours ni d’un appel auprès d’une autre instance. La consultation éventuelle d’un autre comité ne saurait annuler un avis défavorable existant. <b>Toutefois, l’investigateur ne peut entreprendre la recherche tant qu’il n’a pas effectivement reçu l’avis écrit du comité.</b>
<b>Décisions, délibérations</b>	<p>Les CER écouteront sans parti pris tous les intervenants. Ils répondront aux demandes raisonnables des chercheurs désireux de participer aux discussions concernant leur projet, mais ces derniers ne devraient pas assister aux discussions menant à la prise de décision.</p> <p>Les membres du CER n’ayant aucun lien avec le promoteur et le promoteur de l’essai doivent se prononcer et formuler une opinion sur les questions relatives à l’essai.</p> <p>Les membres ainsi que les personnes autorisées assistant aux réunions sont tenus à la confidentialité.</p> <p><b>En cas d’avis défavorable, le promoteur doit avertir Santé Canada et lui donner les motifs et n’est pas autorisé à inclure des patients dans l’étude.</b></p>	<p>Les comités exercent leur mission en toute indépendance. Ils sont dotés d’une personnalité juridique. Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l’investigateur de la recherche examinée.</p> <p>Il est possible de demander des modifications ou des informations supplémentaires avant de formuler un avis. L’investigateur, éventuellement accompagné d’un représentant du promoteur, peut-être entendu par le comité en formation plénière ou restreinte ou par le rapporteur. Les membres sont tenus au secret professionnel.</p> <p><b><u>Si l’avis est favorable</u> : la déclaration est faite à l’AFSSAPS et l’étude peut commencer.</b></p> <p><b><u>Si l’avis est défavorable</u> : il est transmis à l’AFSSAPS, qui a 2 mois pour se prononcer. Mais l’étude pourra commencer une fois ce délai écoulé, si l’AFSSAPS ne l’interdit pas.</b></p>
<b>Cas d’essais</b>	<b>La même proposition doit être évaluée par plusieurs CER</b>	Dans le cas d’une recherche confiée à plusieurs

	QUEBEC	FRANCE
<b>multicentriques</b>	<b>correspondant aux différents sites d'investigation de ces essais.</b> Il peut donc y avoir désaccord entre les CER à propos d'un ou de plusieurs aspects de la recherche. Dans ces cas là, les promoteurs pourraient faire une distinction entre les éléments fondamentaux de leur recherche – qui ne peuvent être modifiés sans invalider la mise en commun des données des établissements participants à la recherche – et les éléments pouvant être modifiés pour respecter les exigences locales sans invalider le projet. Les CER pourraient également vouloir coordonner leurs évaluations et se transmettre mutuellement leurs préoccupations	investigateurs, cet avis est demandé par l'investigateur coordinateur. <b>Il ne sera fait qu'une seule demande dans un seul CCPPRB de France.</b>
<b>Suivi des essais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- déclaration des effets indésirables graves,</li> <li>- rapport annuel du promoteur sur l'avancée et le déroulement de l'étude,</li> <li>- soumission des modifications et nouvelles informations,</li> <li>- avertissement en cas d'arrêt prématuré de l'essai,</li> </ul>	- soumission des amendements au protocole.
<b>Sources documentaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enoncé de politique des trois Conseils (13)</li> <li>- Politique institutionnelle de la recherche, Centre de recherche de l'Hôpital Sainte Justine (28)</li> </ul>	Loi HURIET (6)

### 2.3.2. Avantages et inconvénients de ces deux types de fonctionnement

Le système Québécois a pour avantage d'organiser des CER « sur le terrain » c'est-à-dire proche des investigateurs et des patients des hôpitaux. C'est une formule moins impersonnelle où le médecin a plus facilement la possibilité de s'exprimer sur son étude. Par ailleurs, l'exemple de Hôpital Sainte Justine est important car il s'agit d'un hôpital pédiatrique où les patients susceptibles d'être inclus sont des enfants. Il faut s'adapter à son niveau de compréhension en fonction de son âge, informer les parents, prévoir des formulaires de consentement et d'information adéquates... Dans le CER siègeront des médecins, pédopsychiatres et infirmières travaillant au contact des enfants.

Le second aspect intéressant est le suivi des études par les CER. Cela évite d'avoir des déviations au protocole ou des modifications éventuelles. Cela permet aussi de voir l'avancée des études, le nombre de patients inclus et d'évaluer en fonction la pertinence de continuer l'étude. *A contrario*, il est vrai qu'en France, les CCPPRB n'auront aucun contrôle sur les études en cours, si ce n'est d'étudier et approuver des éventuels amendements. Au point de vue pharmaceutique, il est intéressant qu'un pharmacien de l'hôpital puisse appartenir à un CER, car sera l'occasion de s'exprimer aussi sur des aspects pratiques : la pharmacie pourra-t-elle assumer l'étude ?

La différence la plus importante entre les comités d'éthique français et québécois réside sur le fait qu'en France un seul avis sera demandé alors qu'au Québec autant d'avis seront sollicités que de site d'investigation dans le cas d'études multicentriques (6). Le législateur a retenu cette formule pour ne pas surcharger les comités. En effet, de plus en plus de recherches sont confiées simultanément à des dizaines de centres différents. Le recueil d'un avis séparé pour chacun d'entre eux aurait donc obligé à multiplier le nombre de comités. Cela aurait pu également entraîner des avis divergents sur un même projet, ou des demandes de modification incompatibles entre elles. Ainsi, il n'est pas souhaitable que plusieurs comités soient consultés. Même si, selon le constat fait par Fauriel I. et al (29), il existerait une certaine disparité entre les différents CCPPRB.

Enfin, les CCPPRB français découlent d'initiative publique et des inspecteurs de la santé ont pour rôle de s'assurer de la conformité aux dispositions légales des protocoles. Leur agrément officiel est révocable, notamment en cas de dysfonctionnement grave (30).

## 2.4. Le sujet participant

Il est protégé par le comité d'éthique, inclus et soigné par l'investigateur. Le pharmacien lui dispense son traitement et les données réunies durant l'étude le concernant seront utilisées par le promoteur. Le sujet se prêtant aux études cliniques peut-être d'ailleurs un volontaire sain ou un malade. Le premier ne doit pas devenir un professionnel ni toucher une rémunération mais une simple indemnisation, le second retirera ou non un bénéfice direct de sa participation. Il existe en France une particularité qui est le fichier national des volontaires (6), concernant les études sans bénéfice individuel direct où les personnes perçoivent des indemnités. Mais il est interdit de se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales. Les informations de ce fichier permettent aux investigateurs de s'assurer avant de recruter un volontaire :

- que l'intéressé ne sera pas empêché de participer à la recherche par une éventuelle participation concomitante,
- que le montant total des indemnités perçues ou à percevoir sur une période de douze mois n'excède pas le maximum autorisé.

Le fichier ne contient pas les noms des volontaires, mais suffisamment d'éléments permettant d'écartier des candidatures inopportunes.

Tous les sujets ont droit à une information préalable sur la recherche, sa méthodologie, ses risques, ses inconvénients, ses avantages éventuels pour eux. Ils n'assument aucune responsabilité car leur consentement écrit, éclairé et écrit n'est pas assimilé à un contrat engageant les personnes. Les BPC (3) récapitulent ce que le patient doit connaître avant d'accepter d'être inclus dans l'étude. L'investigateur doit expliquer :

- a. le fait qu'il s'agit d'une recherche ;
- b. le but de l'essai ;
- c. les traitements administrés dans le cadre de l'essai et les probabilités concernant la distribution au hasard de chaque traitement ;
- d. les procédures d'essai à suivre, y compris toutes les interventions invasives ;
- e. les responsabilités du sujet ;
- f. les aspects de l'essai qui sont de nature expérimentale ;

- g. les inconvénients ou les risques raisonnablement prévisibles pour le sujet et, s'il y a lieu, pour l'embryon, le fœtus ou le nourrisson ;
- h. les avantages raisonnablement escomptés (si aucun avantage médical n'est prévu pour le sujet, ce dernier doit être informé) ;
- i. les autres méthodes ou types de traitement qui s'offrent au sujet ainsi que les avantages et les risques importants pouvant s'y rattacher ;
- j. les indemnités ou le traitement que pourra recevoir le sujet au cas où il aurait des séquelles à la suite de l'essai ;
- k. la rétribution proportionnelle prévue, le cas échéant, accordé au sujet pour sa participation à l'essai ;
- l. les dépenses prévues, le cas échéant, inhérentes à la participation du sujet à l'essai ;
- m. le fait que la participation du sujet à l'essai est volontaire et que le sujet peut refuser de participer à l'essai ou de se retirer, en tout temps, sans subir de préjudice ou de perdre les avantages auxquels il a droit ;
- n. le fait que le promoteur, les comités d'éthique et les différents intervenants de l'étude auront directement accès au dossier médical original du sujet afin de vérifier les procédures ou les données relatives à l'essai clinique, et ce, sans divulguer les renseignements personnels concernant le sujet, dans les limites permises par les lois et les règlements applicables et que, en signant un formulaire de consentement éclairé, le sujet ou son représentant légal autorise cet accès ;
- o. le fait que les dossiers permettant d'identifier le sujet resteront confidentiels et, dans les limites permises par la loi et règlements applicables, ne seront pas rendus publics (si les résultats de l'essai sont publiés, l'identité du sujet demeurera confidentielle) ;
- p. le fait que le sujet ou son représentant légal sera informé rapidement de tous renseignements supplémentaires pouvant influencer le désir du sujet de continuer à participer à l'essai ;
- q. le nom de la personne à qui s'adresser pour obtenir plus d'information concernant l'essai et les droits des sujets et celui de la personne à qui s'adresser en cas de séquelles liées à l'essai ;
- r. les raisons pour lesquelles la participation du sujet pourrait prendre fin ou les circonstances prévisibles d'une telle éventualité ;
- s. la durée prévue de la participation du sujet à l'essai ;

t. le nombre approximatif de sujets participant à l'essai.

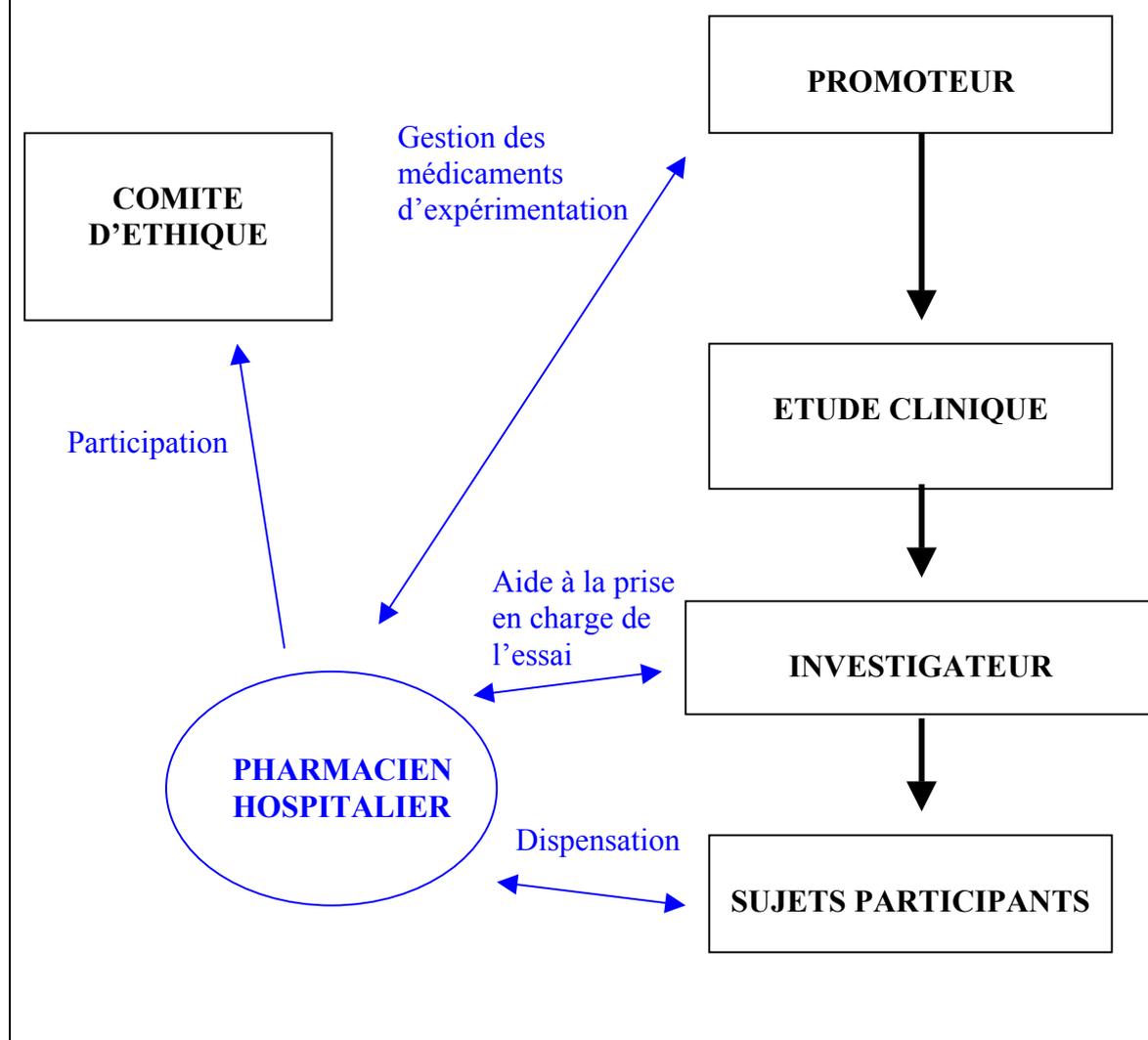
Ainsi, avant sa participation à l'essai, le sujet doit recevoir un exemplaire du formulaire de consentement éclairé signé et daté et de tout autre document d'information fourni aux sujets.

Le Québec a la particularité d'être une province francophone dans un pays anglophone. Ainsi les patients sont susceptibles de parler l'une des deux langues. Il n'est pas rare de devoir prévoir alors deux formulaires d'information et de consentement. Dans le cas de l'Hôpital Sainte Justine à Montréal, de nombreuses communautés culturelles sont présentes, et ne parlant pas couramment ni l'anglais, ni le français. Il est donc parfois nécessaire de disposer de formulaires de consentement en d'autres langues.

## **2.5. Le pharmacien**

Le cadre de fonctionnement des essais cliniques avec ses principaux intervenants étant posé, il sera plus aisé de situer le pharmacien hospitalier. Le schéma 3 permet d'avoir une vision synthétique de la place du pharmacien dans ce contexte.

**Schéma 3: Place du pharmacien hospitalier dans le circuit des essais cliniques**



Ce schéma permet d'insérer le pharmacien hospitalier dans le déroulement d'un essai clinique à l'hôpital. Il aura différents partenaires :

- le promoteur qui lui confiera les produits et leur gestion,
- l'investigateur qui inclura les patients et leur prescrira le traitement attribué,
- le patient à qui il dispensera le produit à l'étude,
- le comité d'éthique où il devra ou pourra siéger.

Après avoir détaillé le rôle des intervenants principaux des essais cliniques, étudions celui du pharmacien hospitalier. Sa tâche et ses devoirs sont décrits précisément par des lois, des

recommandations. Pour illustrer son rôle, seront pris pour exemple la pharmacie de l'Hôpital Sainte Justine à Montréal, au Québec, et celle du Centre René Gauducheau à Nantes en France.

**PARTIE III :**  
**LA PLACE DU PHARMACIEN DANS LES**  
**ESSAIS CLINIQUES**

### **III. LA PLACE DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LA RECHERCHE CLINIQUE**

#### **1. FORMATION DU PHARMACIEN A LA RECHERCHE CLINIQUE**

Quel niveau de connaissance en recherche clinique possède le jeune diplômé au sortir de ses études ? A quel moment de ses études le sujet est-il abordé ? L'apprentissage de matières fondamentales telles que la pharmacologie, la pharmacothérapie, la biochimie, la chimie, la sémiologie et tant d'autres, indispensables à la pratique du métier, laisse peu de place aux activités « annexes » que peut être appelé à faire le pharmacien. Seuls ceux s'orientant vers l'industrie pharmaceutique ou vers une carrière hospitalière pourront acquérir, s'ils le souhaitent, une connaissance plus approfondie et plus pratique de la recherche clinique. Cela correspond à moins de 10% des étudiants en pharmacie.

Ainsi donc, nous essaieront de faire le point, sans être trop exhaustif, sur à la formation universitaire initiales des pharmaciens au Québec puis en France. Nous envisagerons les deux universités concernées par cette étude et pour lesquelles nous avons disposé des sources d'informations nécessaires : la Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal d'une part et la Faculté de Pharmacie de l'Université de Nantes d'autre part.

#### **1.1. Formation universitaire en recherche clinique au Québec**

##### **1.1.1. Rappel succinct des études de pharmacie au Québec**

Au Québec, après avoir obtenu une diplôme d'études collégiales ou DEC, les étudiants peuvent suivre une formation diplômante en Pharmacie appelée « Baccalauréat de Pharmacie » dans l'une des deux facultés de pharmacie du Québec à Montréal ou à Laval. Il est aussi possible d'être admis au programme de pharmacie sous condition d'avoir réussi un une ou plusieurs années d'un autre programme universitaire. Les cours préalables du DEC en sciences ou sciences de la nature sont requis. Les candidats sont sélectionnés sur dossier. Les abandons au cours des études sont rares et 90% des étudiants admis en première année terminent le programme. Le Baccalauréat en Pharmacie correspond au le 1<sup>er</sup> cycle tandis que les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> cycles regroupent l'ensemble des études supérieures. Un étudiant doit valider son 1<sup>er</sup> cycle en 6 ans maximum. A l'heure actuelle, la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal a entrepris

les démarches afin de modifier le diplôme de 1<sup>er</sup> cycle en Pharm D (doctorat professionnel en pharmacie), comme l'on fait l'ensemble des facultés de pharmacie aux Etats-Unis.

Au Québec comme en France, il faut valider une formation spécifique pour travailler en milieu hospitalier. En France, il s'agit du Diplôme d'Etudes Spécialisés (DES), l'étudiant sera interne à l'hôpital. Au Québec, il s'agit de la maîtrise en pratique pharmaceutique, l'étudiant sera résident à l'hôpital. La formation sera validée, outre la partie théorique, par l'élaboration d'un essai et par la présentation orale d'un sujet de controverse. Mais la pénurie de pharmaciens dans les hôpitaux est telle au Québec (plus de 15% des postes disponibles), que des pharmaciens sans ce 2<sup>ème</sup> cycle sont parfois embauchés.

Même si la grande majorité des étudiants suivant le programme de maîtrise se dirige vers la pharmacie hospitalière, il faut savoir qu'il existe aussi une maîtrise de pratique pharmaceutique à l'officine (3 à 4 étudiants par an) ainsi que d'autres filières de 2<sup>ème</sup> cycle, notamment développement du médicament, maîtrise en sciences et recherche, et de 3<sup>ème</sup> cycle (31).

### **1.1.2. Baccalauréat en Pharmacie à l'Université de Montréal**

Sur la recherche clinique proprement dite, il y a peu d'enseignement. Mais par ailleurs, des cours en éthique et législation donneront des notions sur la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale, sur le consentement éclairé, sur les conflits d'intérêt pouvant survenir (9 heures de cours). Les biostatistiques, méthodes d'analyses, l'analyse critique de la littérature, l'introduction à la méta-analyse et ainsi que des cours sur le développement du médicament permettront à l'étudiant d'élargir le champ de ses connaissances à la recherche (45 heures de cours). Il est possible de consulter le détail du programme du Baccalauréat sur le site de l'Université de Montréal (site Internet 13).

### **1.1.3. Maîtrise en pratique pharmaceutique à l'Université de Montréal**

Lors de sa maîtrise en pratique pharmaceutique, l'étudiant va parfaire ses connaissances et ses compétences à dispenser des soins pharmaceutiques (annexe 5). C'est là son principal objectif. Mais en parallèle, il lui est demandé de savoir monter et entreprendre un projet de recherche. Celui-ci peut être dans le domaine de la recherche clinique, de la recherche évaluative ou de la pharmacoéconomie. Il doit maîtriser toutes les étapes du projet : rédaction du protocole en incluant l'évaluation critique de la littérature, récolte des données, analyse statistique,

rédaction d'un rapport final sous forme d'un article en vue d'une publication et présentation sous forme de poster (32). Tous les projets sont soumis au comité d'éthique de la recherche ; dans le cas où le projet comporte l'utilisation d'un médicament chez l'humain, une autorisation écrite doit être obtenue de Santé Canada.

Les annexes 6 et 7 correspondent au contenu détaillé des cours de la faculté de pharmacie à l'Université de Montréal, donnés aux résidents sur la recherche en général, ne se limitant pas à des informations théoriques sur la recherche clinique mais donnant des outils pour savoir mener à bien leurs propres études de futurs pharmaciens hospitaliers.

Une illustration en est donnée par un projet mené par deux résidentes de l'Hôpital Sainte Justine, sur la période de Janvier à Juin 2003, intitulé : « Evaluation des risques d'interactions médicamenteuses chez les patients du Programme d'Accès Spécial ou PAS ». Le but de ce projet était d'estimer le risque d'interaction médicamenteuse du médicament du PAS et d'autres produits qui peuvent être prescrits en ville à la sortie d'hospitalisation du patient. Le projet visait à évaluer le suivi des informations concernant le patient sur le dossier pharmacologique en pharmacie de ville et chez le médecin traitant. Le PAS concerne les produits non commercialisés au Canada mais pour lesquels il est possible de demander l'autorisation de l'utiliser pour certains patients. Il peut s'agir de médicament commercialisé à l'étranger ou des molécules qui sont encore à l'étude et dont l'autorisation de commercialisation est imminente. Il est à noter que le PAS équivaut en France à une demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation ou ATU.

Les étudiantes ont rédigé le protocole et l'ont soumis au CER. Puis, elles ont recruté les patients et récolté les données ; tout en étant supervisées par un ensemble de pharmaciens professionnels. Après l'interprétation de leurs résultats et l'analyse statistique des données, elles ont communiqué leurs conclusions, sous forme d'un poster présenté à l'Université de Montréal et dans un congrès professionnel canadien. Le projet, dont le manuscrit final sera soumis sous peu pour publications, a remporté des prix au niveau du Québec et du Canada. Les résultats seront discutés avec l'autorité fédérale (relative au Canada), afin de proposer des améliorations au fonctionnement actuel.

Cette initiation à la recherche, vécue selon les mêmes règles que les projets subventionnés au sein de l'établissement, devraient être connue de tous les pharmaciens d'établissement ayant des activités de recherche.

### **1.1.4. Etudes supérieures**

Le DESS de Développement du médicament et la Maîtrise de sciences pharmaceutiques :

Ces deux formations comportent différentes parties, et celle concernant la recherche clinique leur est commun. Cet enseignement va permettre d'initier les étudiants à l'approche méthodologique particulière à l'essai clinique. Ils doivent savoir poser les objectifs d'une étude en fonction de la phase clinique et évaluer son impact sur la planification générale. Ils apprennent également à identifier les différents éléments qui composent un protocole clinique et les démarches à entreprendre lors de l'initiation, la conduite et la conclusion d'une étude clinique. Les formations comporteront des cours, des travaux dirigés et un stage. Elles sont offertes à des personnes souhaitant se spécialiser dans la recherche pour travailler dans le milieu universitaire ou industriel. L'enseignement y sera plus approfondi que dans le programme de la maîtrise en pratique pharmaceutique.

### **1.1.5. La formation continue**

Par ailleurs, dans le cadre de la formation continue, de multiples séminaires ou conférences sont proposés aux pharmaciens d'établissement de santé ; toutefois, la majorité porte sur la pharmacothérapie et les soins pharmaceutiques et peu sur la recherche clinique proprement dite. L'Association des Pharmaciens en Etablissement de Santé du Québec, l'APES, a proposé par exemple, en septembre 2002, une journée sur le thème du pharmacien initiateur de recherche clinique, en collaboration avec la Société Canadienne des Pharmaciens d'Hôpitaux (32). Le but d'une telle journée était de donner aux pharmaciens des outils de travail afin de faciliter le développement de projets de recherche innovateurs par les pharmaciens eux-mêmes. L'objectif de cette formation était qu'ils sachent :

- Choisir le type d'étude appropriée à la question de recherche posée (étude randomisée ? en double aveugle ? ... ) ;
- Etablir des étapes de la préparation d'un protocole de recherche et des éléments devant y figurer ;
- Identifier les meilleures sources de financement pour un projet donné ;
- Décrire un moyen pour collecter les données de façon appropriée et les enregistrer dans une base de données afin qu'elles soient facilement interprétables ;
- Soumettre leur projet de recherche à un comité d'éthique de la recherche.

En outre, le chef du département de pharmacie devrait vérifier, avec le centre de recherche et le comité d'éthique de la recherche, les formations pertinentes à planifier pour les pharmaciens.

Dans un autre registre, le GEREQ (Gestion recherche clinique) propose une formation en ligne sur les Bonnes Pratiques Cliniques à tous professionnels de santé. Cet organisme est commandité par le FRSQ, associé à la fondation canadienne pour l'innovation. C'est une structure publique à but non lucratif développée selon les normes réglementaires internationales afin de promouvoir et faciliter la recherche clinique. Le GEREQ a créé son programme d'apprentissage en ligne afin de répondre aux besoins des professionnels de la recherche clinique et ce à tous les niveaux : de l'investigateur à l'étudiant (site Internet 14).

## **1.2. Formation universitaire en recherche clinique en France**

### **1.2.1. Doctorat en Pharmacie**

Après des études secondaires scientifiques, ratifiées par un Baccalauréat scientifique, les étudiants peuvent accéder aux études de Pharmacie, sur concours à l'issue d'une première année (*Numerus Clausus*). A partir de la deuxième année, les étudiants suivent un même enseignement général appelé Formation Commune de Base (FCB), jusqu'à la 4<sup>ème</sup> année, correspondant à la fin du 2<sup>ème</sup> cycle. A ce stade, ils devront choisir entre trois filières : la pharmacie d'officine, la pharmacie industrielle ou l'internat. A Nantes, c'est la filière industrielle qui va initier l'étudiant à la recherche clinique. Les cours sont intitulés « Principe et gestion des essais cliniques » et « Assurance Qualité en recherche clinique ». Ils invitent l'étudiant à se positionner en tant que futur promoteur d'étude en leur donnant des bases quant aux réglementations en vigueur, aux Bonnes Pratiques Cliniques, à la méthodologie employée... L'approche reste cependant très théorique. Le diplôme de pharmacien est acquis après la soutenance d'une thèse d'exercice donnant le titre de Docteur d'état en Pharmacie.

### **1.2.2. Internat en Pharmacie et études supérieures**

Pour ceux admis au concours de l'internat en pharmacie, il est proposé à Nantes une unité de valeur (UV) de « Méthodologie des essais cliniques » (site Internet 15). Son objectif consiste à initier les futurs pharmaciens hospitaliers, à la manière dont sont réalisées les essais cliniques, en insistant sur les contraintes (éthiques, techniques, financières...) rencontrées tant par le personnel hospitalier que par les industriels, et en proposant des solutions possibles. Une

approche pratique, à partir de cas concrets présentés par les différents partis impliqués dans la réalisation des essais cliniques à l'hôpital, est largement privilégiée.

Au niveau des études supérieures, il existe de nombreuses formations reconnues au niveau national sur la recherche clinique. On citera pour exemple : le DESS de méthodologie et statistique en recherche biomédicale, le diplôme interuniversitaire du CESAM (Centre d'Enseignement de la Statistique Appliquée à la Médecine), le diplôme interuniversitaire du FIEC (Formation des Investigateurs aux Essais Cliniques des médicaments)...

Ces formations sont ouvertes aussi bien aux étudiants en pharmacie, en médecine ou en sciences qu'à des professionnels de santé souhaitant suivre en formation continue. Elles enseigneront aux candidats d'une part à l'interpréter les résultats des phases précoces des essais cliniques (I et II), d'autre part à leur apprendre les principes méthodologiques et éthiques des essais comparatifs de phase III chez l'homme. Enfin, il leur sera enseigné les conditions matérielles d'organisation et de déroulement d'un essai.

### **1.3. Analyse et comparaison de ces deux systèmes**

Le panel de formations proposées en France est plus large mais, la tendance dans notre pays est à une valorisation du cursus de pharmacien par des formations annexes telles que les DESS, DEA et les diplômes universitaires (DU). Effectivement, les études de pharmacie sont très théoriques et généralistes et touchent des domaines très variés comme les sciences mathématiques, chimiques et physiques, les sciences du médicament, les sciences de la vie...C'est pourquoi une spécialisation après le doctorat de pharmacie peut être nécessaire.

A contrario, les études de pharmacie québécoises sont moins longues (4 ans uniquement) et les étudiants se forment très tôt à la pratique des soins pharmaceutiques et seront spécialisés dans ce domaine. Ceci correspond à un rôle proactif du pharmacien comme assistant du médecin dans la prescription médicale et rôle d'information auprès des patients sur leur traitement.

Le tableau 2 établit le parallélisme entre les études de pharmacie en France et au Québec afin de mieux en percevoir les correspondances et de se familiariser avec les termes employés.

**Tableau 2 : Etudes de pharmacie en France et au Québec :**

	<b>FRANCE</b>	<b>QUEBEC</b>
<b>Pré requis</b>	Baccalauréat scientifique	Diplômes d'Etude Collégiales
<b>Etudes générales de Pharmacie (durée)</b>	Doctorat d'état en pharmacie (6 ans)	Baccalauréat en pharmacie (4 ans)
<b>Etudes spécialisées possibles</b>	- <i>formation théorique</i> : Diplôme d'Etudes Spécialisées - <i>formation pratique</i> : Internat (4 ans)	- <i>formation théorique</i> : Maîtrise en pratique pharmaceutique - <i>formation pratique</i> Résidence (2 ans)
	Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées ou DESS (1 an)	Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées ou DESS (1 an)
	Diplôme d'Etudes Approfondies ou DEA (1 an), parfois accompagné d'une Thèse d'état es Sciences Pharmaceutiques (3 ans)	Maîtrise en sciences ou M.Sc. (durée variable)
		Doctorat ou Ph.D (durée variable)

## **2. ROLES ET RESPONSABILITES DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LA RECHERCHE CLINIQUE AU QUEBEC**

### **2.1. Recommandations**

Ce sont des associations de pharmaciens d'établissements de santé, la société Canadienne des Pharmaciens d'Hôpitaux (SCHP) et l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), qui proposent des recommandations en terme d'organisation de la recherche à l'hôpital ainsi que le développement d'une infrastructure de services pharmaceutiques. En effet, aucune information concernant le rôle du pharmacien hospitalier dans la recherche clinique n'est donné au niveau législatif. Seul le plan d'action québécois demande que le contrôle effectué sur les médicaments de recherche soit le même que pour les autres. Ceci ne s'applique pas forcément dans les autres provinces du Canada.

Au niveau québécois, l'Association des Pharmaciens des Etablissements de Santé du Québec (APES) a publié en 1991 un guide sur les services pharmaceutiques pour les médicaments en étude clinique (guide SMEC), en collaboration avec l'Association des hôpitaux

du Québec (34). Ce guide précise les étapes du développement d'un médicament, la réalisation de recherches cliniques sur les médicaments en centre hospitalier, la justification et l'organisation d'un service pharmaceutique pour les médicaments en étude clinique, la description des activités à la pharmacie, les relations avec les différents intervenants...

D'une part ces recommandations vont décrire les tâches du pharmacien hospitalier par rapport :

- à la gestion des médicaments à l'étude,
- à la possibilité de s'investir dans l'élaboration de protocoles de recherche au sein de son établissement,
- à l'assurance qualité.

D'autre part, le pharmacien a au Québec une fonction reconnue de promoteur d'étude, nous verrons quelles sont les recommandations à ce sujet.

Mais avant tout, le pharmacien doit s'assurer, avant d'accepter de faire de la recherche clinique, de disposer du personnel et de la logistique nécessaire à l'activité et prévoir d'autofinancer sa structure par le remboursement des frais qu'elle engage en supportant la recherche.

## **2.1.1. Le pharmacien, gestionnaire des médicaments d'essai**

### ***2.1.1.1. La gestion des médicaments à l'étude (35-38)***

- Les médicaments à l'étude, tant pour la clientèle hospitalisée que pour la clientèle ambulatoire, doivent dans la mesure du possible être confiés à la pharmacie de l'hôpital où se déroule l'étude. Ils doivent être rangés dans un local spécial, dédié aux essais cliniques, à l'écart des autres médicaments de la pharmacie.

- La gestion et la comptabilité des stocks doivent être maintenues à jour régulièrement, en veillant à avoir toujours la quantité suffisante et éliminer les produits périmés. La procédure de réapprovisionnement doit être établie avec le promoteur. Chaque protocole a sa propre comptabilité.

- Chaque patient inclus dans un protocole sera traité comme tout autre patient : le pharmacien tiendra à jour son dossier pharmacologique (cette pratique fait référence aux soins pharmaceutiques, mentionnés en 1.3.). Mais à cela s'ajoute, le rôle du pharmacien qui est d'informer le patient sur le produit à l'étude : résumé du protocole, l'action du médicament, la

méthode d'administration, les conditions de conservation... Par ses conseils, le pharmacien est la personne la mieux placée pour motiver et encourager le patient.

- Le pharmacien doit aussi parfois préparer, reconstituer ou reconditionner les médicaments à l'étude. S'il y a lieu, il doit préserver le double aveugle, c'est-à-dire que ni le médecin investigateur, ni le patient ne connaissent le produit administré. Le respect de cette clause est sous sa responsabilité. Par là même, en cas d'effet indésirable grave survenu chez un patient, le pharmacien doit avoir les moyens d'identifier le produit dispensé ; il s'agit du « bris de randomisation » (ou levée d'aveugle).

- La délivrance ne se fera que sur une prescription écrite par l'investigateur de l'étude.

- Par la suite, les médicaments à l'étude non utilisés seront retournés au pharmacien. Cela permettra d'une part de contrôler l'observance du patient à son traitement, et d'autre part, de recueillir les événements indésirables éventuellement survenus. Les procédures de destruction de ces retours doivent être convenues avec le promoteur de chaque étude.

#### ***2.1.1.2. L'élaboration de protocoles***

La prise de position de l'ASHP réitère la nécessité pour un pharmacien hospitalier de participer, de collaborer et même d'entreprendre des activités de recherche, selon différents axes : recherche sur le médicament, recherche clinique, recherche évaluative sur les services de santé et particulièrement les services pharmaceutiques (39).

Ainsi, il peut lui être demandé d'élaborer un protocole de recherche, de réaliser la grille de randomisation pour l'attribution des traitements, de rédiger une fiche d'information pour le patient concernant l'étude et le produit. Il peut être amené à inclure lui-même les patients. Il participera aussi à l'analyse statistique des données et à la diffusion des résultats (35).

Enfin, parmi les normes minimales de pratique pharmaceutique, il est mentionné que le pharmacien doit être un membre actif du comité d'éthique de la recherche ou des comités scientifiques rattachés (35-38). Rappelons qu'il s'agit d'une recommandation, et non d'une loi (cf. Tableau 1).

### **2.1.1.3. L'assurance qualité**

- La pharmacie est tenue de rédiger ses « politiques et procédures » concernant la gestion des essais cliniques. Il s'agit là de son règlement intérieur.
- L'accès à tout temps à l'information sur les protocoles de recherche doit être assuré. Un dossier par étude est constitué. Il doit contenir les informations minimales mais complètes nécessaires à la compréhension de l'étude, ceci afin d'assurer une qualité et une continuité de la dispensation des produits.
- Le pharmacien responsable d'un essai clinique doit assurer la formation du personnel de la pharmacie appelé à travailler sur le protocole.
- Enfin, la pharmacie doit être parée devant toute éventualité d'audit soit en interne ou par le promoteur, soit en externe par Santé Canada, ou par la FDA.

### **2.1.1.4. Rapport avec l'institution**

- Chaque établissement de santé doit avoir une politique institutionnelle qui définit son cadre de gestion de la recherche, incluant la mission de l'établissement en recherche, la responsabilité du conseil d'administration et de l'université, le soutien de l'établissement à la recherche et le fonctionnement du centre de recherche. Cette politique doit notamment décrire explicitement l'organisation pour ce qui est du service pharmaceutique de soutien à la recherche (SPSR), des activités entreprises par le département de pharmacie. (40-45)
- Un rapport d'activité doit être remis chaque année au responsable de l'établissement de santé, décrivant le nombre d'études en cours, la liste des produits à l'étude, l'état financier.

Bien qu'aucune étude n'ait été menée pour évaluer la conformité de la pratique par rapport aux recommandations de l'ASHP et de la SCPH, il semble qu'il existe à l'heure actuelle une grande disparité dans les modalités de gestion des médicaments de recherche au niveau canadien et québécois. Ces recommandations n'ont aucun caractère obligatoire. Bussièrès et coll. (38) ont détaillé les différents critères importants à retenir pour une pharmacie s'impliquant dans la recherche clinique. Un tableau de synthèse est disponible en annexe 8.

### **2.1.2. Le pharmacien initiateur d'étude**

Au Canada comme aux Etats-Unis, le pharmacien prend une part de responsabilité professionnelle dans la prise en charge des patients. Son expertise, par les soins pharmaceutiques, est indispensable à l'équipe médicale. Et l'amélioration des traitements passe par des nouvelles connaissances générées par la recherche scientifique. C'est pourquoi le pharmacien a une obligation professionnelle de participer activement à la recherche liée aux médicaments et à la pharmacie en général. C'est ce qu'estiment les regroupement de pharmaciens hospitaliers de l'ASHP (39) et du CSHP (46). De ce fait, il est approprié que le pharmacien occupe une fonction d'investigateur principal d'études dans différents domaines :

- la recherche clinique : évaluation, comparaison de traitements, de prises en charge thérapeutique,
- la recherche socio-économique et pharmaco-économie, étude des coûts et des bénéfices des soins pharmaceutiques,
- le développement de nouvelles formes ou de préparation d'un produit, une nouvelle méthode d'administration,
- l'évaluation de procédures de la pharmacie.

Il est demandé pour cela aux pharmaciens de connaître suffisamment les techniques scientifiques de recherche, applicable quelque soit le type de recherche, à savoir (43,46-47) :

- avoir une notion de l'approche scientifique fondamentale : idée à formuler, hypothèse, raisonnement, déduction, observation, plan expérimental à mettre en oeuvre...
- connaître les composantes de base dans un plan de recherche : titre, objectif, but, méthodologie employées, tests statistiques, champ d'application des résultats de la recherche...
- savoir documenter une recherche et justifier ses propos, posséder les données de la littérature, suivre des conférences sur le sujet, se mettre en rapport avec les professionnels du domaine d'étude...
- rédiger des protocoles : avec le plan de recherche, les objectifs, les titres, les buts, l'analyse statistique utilisée
- respecter les responsabilités incombant aux investigateurs : le respect des patients, le consentement, le passage du protocole devant un comité d'éthique ou Investigational Review Board (IRB) (48)

- rechercher des financements, faire un budget
- implanter, suivre et terminer une étude, en publiant les résultats.

Le problème se pose au Canada car le pharmacien ne peut être accepté comme investigateur principal (26). A chaque lieu d'essai clinique, il doit y avoir un chercheur qualifié. Le chercheur qualifié est la personne responsable auprès du promoteur de la conduite de l'essai clinique et qui est habilitée à dispenser des soins de santé. Le chercheur doit être un médecin ou un dentiste (11) L'étude d'impact précise que des personnes possédant d'autres titres, comme un Ph. D. ou un doctorat en pharmacie (Pharm D) soient autorisées à faire office de chercheur qualifié tant et aussi longtemps qu'un médecin ou un dentiste joue le rôle de chercheur secondaire responsable de toutes les décisions et de tous les soins médicaux ou dentaires. Aucun changement n'a été apporté au Règlement par le législateur et le pharmacien ne peut être le chercheur qualifié.

En somme, le pharmacien canadien peut-être chercheur principal d'une étude clinique pour autant qu'il s'appuie sur la collaboration d'un chercheur qualifié au sein de son équipe.

Alors qu'aux EU, la position des autorités de santé est différente. La FL'American College of Clinical Pharmacy (43) retrace l'historique de demande de reconnaissance de la fonction d'investigateur principal auprès de la FDA. Celle-ci l'autorise à condition que le pharmacien ait des connaissances et une expérience éprouvées dans le domaine de la recherche. Et puis, tout dépend des pratiques des laboratoires pharmaceutiques, s'ils acceptent ou non un pharmacien comme investigateur principal ou non.

## **2.2. Illustration : Département de Pharmacie de l'Hôpital Sainte Justine**

L'Hôpital Sainte Justine est un centre hospitalier universitaire mère-enfant québécois qui compte près de 500 lits et 55 berceaux et où travaillent plus de 5000 personnes. On compte notamment 30 pharmaciens, 30 préparateurs, plus de 550 médecins, plus de 1000 professionnels et près de 3300 stagiaires et étudiants. En recherche clinique, l'Hôpital Sainte Justine doit jouer un rôle de leadership en pédiatrie au Canada et participer à sa juste part d'études cliniques dans ses champs d'expertise. De plus, compte tenu de sa mission universitaire, il cherche à développer un secteur fort et bien équipé pour initier et supporter la recherche clinique. En 2002-2003, le budget annuel de l'établissement est de 188 millions d'euro environ dont 6,4 % sont affectés au Département de Pharmacie. Au 31 mars 2002, il a été recensé 384 protocoles de recherche en

cours, dont 143 concernent des médicaments. 60% de ceux-là sont dans le domaine de l'hématologie-oncologie.

Malgré tout, des efforts restent à faire. C'est ce que révèle le compte-rendu d'une journée d'étude sur la recherche clinique à Hôpital Sainte Justine, organisée par le centre de recherche de l'hôpital (49) : « la culture de la recherche n'est pas complètement encrée dans l'hôpital, ce qui fait que les opportunités de recherche ne sont pas exploitées ; l'infrastructure de la recherche clinique est insuffisante pour attirer les promoteurs (...). La collaboration entre les médecins investigateurs et les pharmaciens est limitée ; la recherche n'est pas suffisamment multidisciplinaire ».

A cela s'ajoute un changement des lois américaines concernant la recherche clinique en pédiatrie. En effet la *Pediatric rule* de décembre 1998 (50) oblige les fabricants à faire des études en pédiatrie pour chaque nouveau principe actif, indication, forme pharmaceutique, posologie ou voie d'administration. Avec cette nouvelle législation, la FDA peut exiger de faire des études pédiatriques sur un produit commercialisé s'il est utilisé chez un nombre substantiel d'enfants (i.e.: 50 000 aux EU) et qu'une information insuffisante peut engendrer un risque significatif.

Ainsi le nombre de protocoles à l'Hôpital Sainte Justine est appelé à augmenter. Il est important que le département de pharmacie réponde à l'appel. C'est pourquoi les pharmaciens du département ont souhaité fournir une structure compétente et de grande capacité d'accueil de nouvelles études cliniques. C'est à l'occasion de notre stage d'internat de six mois que ce projet a vu le jour. Nous fumes chargés, avec les pharmaciens responsables, d'élaborer et de réaliser la restructuration (51).

### **2.2.1. Etat des lieux à la Pharmacie avant la réorganisation**

Le modèle de pratique pharmaceutique retenu alors était décentralisé, c'est-à-dire que chaque pharmacien était responsable des projets de recherche de son secteur de soins. Il n'y avait pas de coordonnateur désigné à la recherche. La pratique n'était donc pas uniformisée. D'autres points desservant le bon déroulement des études cliniques ont pu être mis en avant :

- Il était difficile de quantifier la part de la recherche clinique dans l'activité quotidienne du pharmacien car peu dissociable des soins pharmaceutiques. Ceci est d'autant plus vrai pour les pharmaciens en oncologie car 90% de leurs patients sont inclus dans des protocoles.

- Il n'existait pas de support structuré. Il n'y avait pas de procédures détaillées, de standardisation.
- L'aménagement physique était minimal et inadéquat.
- Les préparateurs en pharmacie n'étaient pas impliqués.
- La gestion de l'information était partiellement informatisée et la gestion manuelle de la documentation ne facilitait pas la transmission des communications.
- Le département de pharmacie n'avait pas de représentant au niveau du centre de recherche et n'était pas rattaché à l'unité de recherche clinique.
- Les compétences du pharmacien étaient méconnues, l'implication du pharmacien en tant que chercheur peu courante.
- De nombreux projets évitaient la pharmacie, d'où un nombre de protocole limité.
- La gestion de la tarification était fastidieuse et les recouvrements difficiles d'où perte financière pour le département et des ressources limitées.

### **2.2.2. Contexte de pratique au Canada**

Avant de passer directement à la phase de réalisation, il a fallu faire une étude des pratiques au Canada et dans les autres établissements de santé de Montréal. Ainsi J.F. Bussièrès, chef du Département de Pharmacie de l'Hôpital Ste-Justine, a lancé un mini-sondage électronique à une quinzaine de chefs de départements de pharmacie des principaux centres hospitalier du Canada. Il en est ressorti :

- qu'aucune directive n'existait en matière de tarification dans les différentes provinces du pays.
- qu'il était courant d'utiliser, sur le plan informatique, séparément les logiciels de gestion des stocks et des ordonnances combinés au traitement de texte pour la gestion du protocole.
- que les frais variaient considérablement: les frais de mise en place de protocoles allait de 300 \$Can à 1000 \$Can/protocole, en plus des frais de maintien (20-25 \$Can/mois/protocole), les frais de dispensation variaient selon la complexité (ex: 10 \$Can/ordonnance pour une étude ouverte et 20 \$Can/ordonnance pour une étude en double aveugle), et les manipulations La facturation était manuelle ou informatisée.

Par la suite, des visites dans différents centres hospitaliers du Québec et de l'Ontario – l'Hôpital Général Juif, l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, le Royal Victoria Hospital, le General Hospital of Montreal – ont confirmé le sondage exposé précédemment : pas de structure

particulière pour la recherche clinique en pharmacie hospitalière, pas de système informatisé et des grilles de tarification très variables. Le centre qui a pu être pris en exemple et source d'inspiration de notre propre structure fut celui du Sick Children Hospital à Toronto. En effet celui-ci était également un hôpital pédiatrique, et, à nombre de lits équivalent, l'activité de la pharmacie et le nombre de pharmaciens sont similaires à l'Hôpital Sainte Justine. Enfin, la structure gérant les essais cliniques nous a semblé tout à fait applicable à notre département de pharmacie: nombre pharmaciens et assistants techniques ETP (Equivalent Temps Plein), circuit du protocole, centralisation des protocoles. Des politiques et procédures institutionnelles et départementales étaient établies. Le système de paiement était fonctionnel.

Les pharmaciens de l'Hôpital Ste-Justine ont perçu à travers cet état des lieux, la nécessité de connaître les règles et les lois afin de s'y conformer au plus près et d'organiser une structure la plus complète possible et surtout novatrice dans le domaine. C'est dans cette perspective qu'une recherche documentaire approfondie a été faite. Elle a porté sur le cadre législatif existant au niveau international, national et provincial. La seconde partie de la recherche a envisagé plus précisément le rôle du pharmacien d'établissement de santé dans la recherche. Toutes ces informations ont été regroupées et publiées dans deux articles parus dans un journal québécois *Pharmactuel*: "Perspectives en matière de recherche pour le pharmacien en établissement de santé" (26,38).

### **2.2.3. Création du Service Pharmaceutique de Support à la Recherche (SPSR) en Avril 2003**

A la lumière de ces recherches, la réorganisation de la recherche clinique au sein de la pharmacie a pu être effectuée. Le Service Pharmaceutique de Support à la Recherche (SPSR) ainsi créé a pour mission d'encadrer, selon les standards de pratique, la prestation de services pharmaceutiques et de gestion du médicament dans le cadre de la recherche clinique. Il s'adresse à tous les chercheurs de l'Hôpital Sainte Justine qui soumettent un projet de recherche clinique ou de recherche évaluative au comité d'éthique de la recherche. Ceci est d'autant plus vrai lorsque le projet en question comprend un médicament et concerne les patients hospitalisés ou ambulatoires. Ce SPSR est sous la responsabilité d'un pharmacien.

▪ Les services offerts:

<p><b>Services de base :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• évaluation du SPSR</li> <li>• gestion de l'information via l'Intranet incluant étiquette type, ordonnance-type etc.</li> <li>• formation du personnel au département de pharmacie</li> <li>• gestion des approvisionnements</li> <li>• services pharmaceutiques et dispensation</li> <li>• soins pharmaceutiques</li> <li>• gestion des retours</li> <li>• assurance-qualité</li> </ul>	<p><b>Services complémentaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• développement du protocole à titre de collaborateur</li> <li>• recrutement des patients</li> <li>• gestion de la randomisation des patients</li> <li>• préparation et conditionnement des médicaments</li> <li>• participation à la rédaction pour publication externe</li> <li>• formation du personnel hors département de pharmacie</li> </ul>
---	---

▪ La centralisation des essais :

Un modèle de type centralisé a été retenu. Il repose sur le principe d'une gestion optimale basée sur le volume et le regroupement de toutes les activités. Un coordonnateur de recherche participe aux activités du CER, coordonne le SPSR. Il est assisté d'un ou deux pharmaciens et préparateurs. Il doit également maîtriser les bonnes pratiques de fabrication.

▪ Un local aménagé :

La mise en place du SPSR correspond à une période de grands travaux dans le département de pharmacie. Cette opportunité a permis de prévoir dans les plans une pièce dédiée aux essais cliniques, avec un accès facile pour les patients ambulatoires. L'espace de rangement est suffisant et satisfait aux normes réglementaires. Aujourd'hui, un **local** de 20m<sup>2</sup> environ est organisé, fonctionnel, les études sont classées et sont numérotées. Les médicaments d'investigation ont des rangements identifiés. On y trouve également toute la documentation nécessaire: revues bibliographiques, livres...L'espace sera insuffisant si la croissance attendue survient.

▪ La création d'une base de données :

Toutes les études actives sont enregistrées sur notre base de données appelées SIRP: Système Informatisé de la Recherche en Pharmacie. Ce système est installé sur le site intranet de la

pharmacie ce qui permet une consultation par tous et en tout lieu de l'hôpital. On peut trouver dans différentes sections :

- Les renseignements généraux sur l'étude,
- L'évaluation pharmaceutique du protocole avant son passage au CER,
- Les renseignements détaillés sur l'étude,
- Le résumé du protocole,
- La liste des événements. Cette dernière permet de retracer l'évolution du protocole selon les différentes phases (passage au CER, évaluation pharmaceutique, informatisation, clôture de l'étude...),
- La grille tarifaire,
- Les informations concernant les médicaments de l'essai,
- La liste des autres documents disponibles.

Ces sections, disponibles en annexe 9, peuvent être imprimées pour constituer le dossier papier. Cet outil informatique pourra également indiquer le statut de l'étude, c'est-à-dire si elle est en cours ou terminée, et générer une liste d'archivage. Les pharmaciens ne sont pas formés à la manipulation du système informatique SIRP, car ce rôle est plutôt attribué aux préparateurs.

- Un système de facturation établi :

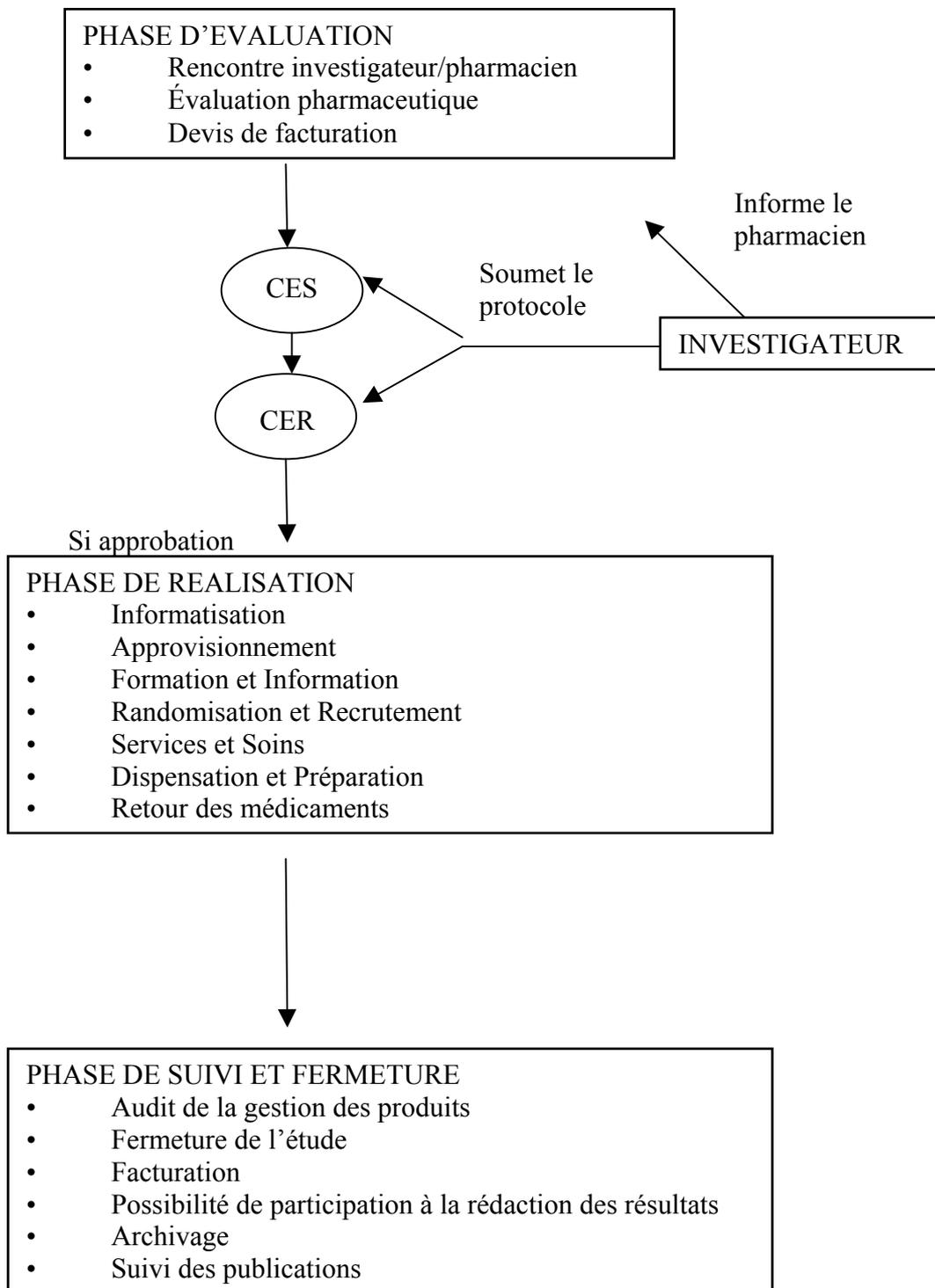
En ce qui concerne la grille tarifaire et le système de tarification, ils permettront à terme de gommer le déficit connu jusqu'à présent mais surtout de pouvoir faire fonctionner le SPSR avec un préparateur en pharmacie à temps plein et un pharmacien. Cela permettra également de pouvoir gérer un nombre plus important de protocoles. Ainsi, les salaires et autres frais de fonctionnement pourront être pris en charge par un budget autre que celui du département de pharmacie. Par ailleurs, il sera plus aisé ainsi d'initier des études au sein du département.

La grille tarifaire est inspirée de la pharmacie du Sick Children Hospital of Toronto mais révisée selon nos besoins (tableau 3). Le barème n'est pas indiqué volontairement, mais il sera intéressant de relever les différents critères de la facturation. Une facturation est faite tous les six mois.

- Le rôle du pharmacien affirmé dans la recherche clinique au sein de l'établissement :

⇒ Au niveau du circuit du protocole (Schémas 4) :

**Schéma 4 : Cheminement d'un protocole de recherche au SPSR de l'Hôpital Sainte Justine**



⇒ Au niveau de l'évaluation pharmaceutique :

Cette étape existait déjà auparavant mais n'était pas faite dans des conditions optimales, les protocoles étant soumis à la pharmacie au dernier moment. Dorénavant, le protocole de recherche doit être déposé à la pharmacie quatre semaines avant le passage au CER.

L'évaluation consiste à étudier les aspects scientifique, pharmaceutique et pratique. Elle sera envoyée au médecin-chercheur ou à l'investigateur et au CER. Le tableau 4 propose une grille d'évaluation qui sera transmis aux différents comités d'évaluation de l'établissement de santé. Cette évaluation n'empêche pas une étude de se mettre en place, mais permet de mettre en avant le sérieux de la pharmacie. Ses compétences peuvent soulever des questionnements nouveaux. Par ailleurs, c'est un gage de transparence auprès des investigateurs.

⇒ Au niveau du CER

L'évaluation du pharmacien faisant partie d'un CER porte sur les aspects scientifiques et éthiques du projet, la conformité du formulaire d'information et de consentement, notamment en ce qui concerne les risques dévoilés aux patients. Sa connaissance des médicaments et de leurs effets est une notion importante pour le CER. Par ailleurs, le département de pharmacie a pour projet de faire participer un pharmacien dans chacun des trois comités scientifiques.

- Des « politiques et procédures » :

Une réflexion a été faite sur les politiques et procédures décrivant: les liens avec la politique institutionnelle, l'organigramme, les rôles et responsabilités, l'organisation physique, le cheminement du protocole, la formation, le financement...Le document intitulé "Gestion de la recherche au niveau pharmaceutique" est disponible à la fois sur l'intranet et dans un classeur du local de recherche. Il a été diffusé au sein de l'établissement et une présentation a été faite aux infirmières de recherche (équivalent des ARC).

- La création d'une Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP)

Outre le SPSR, les pharmaciens du département estimaient important de développer une Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP). Cette structure est détaillée dans le quatrième partie de cette thèse, toutefois une fiche descriptive est disponible en annexe 10.

### Tableau 3: Facturation du protocole de recherche

- le budget du protocole est établi au moment de son évaluation,
- le tarif horaire comprend la proportion de temps pharmacien et de temps préparateur en pharmacie,
- à partir de la grille tarifaire, les services à rendre sont identifiés ; toutefois, les coûts réels seront facturés au promoteur.

Paramètres de base	Valeurs
Nombre de patients prévus durant l'étude (n)	
Nombre de services prévus par patients (n)	
Nombre total de services prévus pour le protocole (n)	
Durée de l'étude (# mois)	

Services pharmaceutiques	Barème usuel de coûts	Tarif estimé pour ce protocole <sup>1</sup>
<b>Barème de coût par protocole <sup>2</sup></b>		
enregistrement du protocole rencontre avec le chercheur évaluation scientifique évaluation pratique informatisation, formation du personnel de la pharmacie, rapports, archivage	Tarif fixe	
<b>Barème de coût par service <sup>3</sup></b>		
- ordonnance orale sans préparation	Tarif par service	
- ordonnance orale avec préparation	Tarif par service	
- ordonnance parentérale sans préparation	Tarif par service	
- ordonnance parentérale avec préparation	Tarif par service	
- garde pharmaceutique + déplacement sur appel de garde	Tarif par déplacement	
- médicament	A déterminer selon le médicament étudié	
<b>Barème de coût pour le suivi <sup>4</sup></b>		
approvisionnement et entreposage	Tarif fixe par mois	
TOTAL		

<sup>1</sup> Le tarif est calculé à partir du barème usuel; toutefois celui-ci peut être révisé dans certains cas, selon la complexité

<sup>2</sup> Le barème du coût par protocole n'est facturé qu'une fois au début du protocole

<sup>3</sup> Le barème de coût par service est facturé périodiquement selon les services rendus

<sup>4</sup> Le barème de coût pour le suivi de l'étude est un tarif fixe par mois tant que l'étude demeure active; ce coût est facturé au terme de l'étude.

**Tableau 4 : Grille d'évaluation du département pharmacie pour les projets de recherche sur les médicaments <sup>1</sup>**

Critères	Conformité
<b>Enregistrement du protocole de recherche</b>	
Le chercheur responsable doit enregistrer son étude auprès de l'URC <sup>2</sup> au moins 4 semaines avant la soumission au comité d'éthique de la recherche	
Le pharmacien a obtenu la documentation complète du chercheur responsable <ul style="list-style-type: none"> <li>- copie de la lettre d'autorisation de Santé Canada</li> <li>- copie de la brochure de l'investigateur</li> <li>- copie du protocole de recherche</li> <li>- copie du formulaire de consentement</li> </ul>	
<b>Évaluation scientifique</b>	
Le département de pharmacie procède à une évaluation scientifique en insistant sur les aspects concernant la pharmacothérapie	
Le protocole répond-il à une question de recherche pertinente ?	
La revue de la documentation est-elle complète et les références citées correspondent-elles aux énoncés ?	
La méthode proposée est-elle adéquate ? <ul style="list-style-type: none"> <li>- objectifs de recherche clairement identifiés</li> <li>- hypothèses de recherche formulées</li> <li>- critères d'inclusion et d'exclusion explicites</li> <li>- groupe témoin clairement identifié</li> <li>- la randomisation adéquate</li> <li>- les variables mesurées sont clairement pertinentes et définies</li> <li>- analyse statistique et taille de l'échantillon</li> </ul>	
Le protocole est-il adéquat au niveau de la pharmacothérapie ? <ul style="list-style-type: none"> <li>- choix des agents</li> <li>- posologies et ajustements selon fonction rénale ou hépatique</li> <li>- voie d'administration</li> <li>- monitoring des effets indésirables et des effets thérapeutiques</li> </ul>	
Le chercheur a-t-il les moyens à sa disposition pour réaliser l'étude ?	
<b>Aspect pharmaceutique et pratique</b>	
Quels sont les services pharmaceutiques requis pour cette étude ?	
Quelle sera la source d'approvisionnement en médicament ? <ul style="list-style-type: none"> <li>- fourni entièrement sans frais par le promoteur</li> <li>- fourni partiellement sans frais par le promoteur et impact financier</li> <li>- non fourni par le promoteur et impact financier</li> </ul>	
Y'a-t-il des difficultés de mise en marche au niveau pharmaceutique ? <ul style="list-style-type: none"> <li>- randomisation</li> <li>- double insu</li> <li>- préparation</li> <li>- dispensation</li> <li>- administration</li> <li>- garde pharmaceutique</li> </ul>	

<sup>1</sup> Netting the evidence - <http://www.sheffield.ac.uk/~scharr/ir/netting/> site visité le 21 décembre 2002 – certainement l'un des meilleurs sites regroupant une très grande variété d'outils d'évaluation en santé

<sup>2</sup> URC : Unité de Recherche Clinique, unité au sein de l'hôpital où sont gérées et générées des études de recherche.

**Tableau 4 : Grille d'évaluation du département pharmacie pour les projets de recherche sur les médicaments<sup>1</sup> (suite)**

Y'a-t-il des menaces à l'éthique au niveau du protocole ? - gestion des données - techniques	
Le formulaire de consentement est-il complet et explicite ?	
Le budget proposé pour les services pharmaceutiques respecte-t-il la grille tarifaire et couvre-t-il l'ensemble des frais prévus ?	
Le protocole de recherche a-t-il des impacts sur les soins usuels ? - quelles sont les modifications à apporter au niveau des systèmes d'information ?	
<b>Arrimage avec les autres comités d'évaluation des projets de recherche</b>	
L'évaluation pharmaceutique est disponible pour le CÉR et le comité scientifique pour consultation incluant les modifications apportées au protocole	
L'évaluation du CÉR est disponible pour consultation incluant la lettre d'approbation incluant les modifications apportées au protocole	
<b>Recommandation du département de pharmacie</b>	
- recommandé sans modification - recommandé avec modifications - rejeté	
Pharmacien-contact	
Coordonnateur de la recherche / Chef du département de pharmacie	

### **3. ROLES ET RESPONSABILITES DU PHARMACIEN HOSPITALIER DANS LA RECHERCHE CLINIQUE EN FRANCE**

#### **3.1. Cadre réglementaire et recommandations**

La loi Huriet et les textes réglementaires qui la complètent visent un triple objectif : protéger les personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, contribuer, en définissant un ensemble de « bonnes pratiques », à renforcer la qualité scientifique de ces recherches, au bénéfice de la santé publique, renforcer la qualité des essais pour leur prise en compte dans le développement européen et international. Pour répondre à ces responsabilités, le pharmacien hospitalier a dû créer dans son service une organisation adéquate (52).

##### **3.1.1. La Loi Huriet et le pharmacien**

La loi Huriet (6) prévoit l'intervention du pharmacien dans les établissements sanitaires et sociaux, publics ou privés, titulaires d'une licence d'exercice de pharmacie. Il précise tout d'abord que le pharmacien doit être préalablement informé par le promoteur, de l'étude à venir. Le promoteur doit transmettre les informations suivantes :

- Titre et objectifs de l'essai ;
- Caractéristiques des médicaments ou des produits utilisés ;
- Eléments du protocole pour la détention et la dispensation des médicaments ou produits employés.
- Identité du ou des investigateurs et lieu(x) concernés dans l'établissement.

L'information préalable du pharmacien par le promoteur, outre l'acquisition personnelle qu'elle représente, apporte au promoteur une vision plus concrète de la réalité hospitalière quotidienne. Le pharmacien possède une bonne connaissance de l'organisation générale du service de soins et peut évaluer ainsi la faisabilité d'un protocole.

Et ensuite, et surtout, l'article spécifie que les « produits, substances ou médicaments (expérimentés) sont détenus et dispensés par le ou les pharmaciens de l'établissement ». En d'autres termes, il instaure le circuit pharmaceutique pour les produits, les substances ou médicaments en cours d'expérimentation, comme c'était déjà la règle pour les produits, substances ou médicaments courants. Cette obligation s'impose à la fois au promoteur : il ne peut transmettre aucun produit, substance ou médicament directement à l'investigateur ; et au

pharmacien : celui-ci ne peut renoncer en tout ou en partie à sa mission légale. Il ne peut, en particulier, limiter son intervention à quelques essais seulement.

L'intervention du pharmacien a notamment pour intérêt de :

- Contribuer à l'assurance qualité par l'information apportée sur le médicament ;
- Réduire le risque de rupture d'approvisionnement grâce à une gestion spécifique et adaptée ;
- Eviter l'utilisation des produits ou médicaments dans d'autres services que ceux où se déroule l'essai ;
- Eviter les essais « officieux » pouvant occasionner des dépenses hospitalières injustifiées.

### **3.1.2. Les Bonnes Pratiques de Dispensation (BPD)**

La mission dévolue au pharmacien gérant s'inscrit tout naturellement parmi les activités normales de son exercice quotidien : la détention et le stockage dans des conditions appropriées ainsi que la dispensation.

La dispensation d'un médicament se situe entre sa prescription, acte médical, et son administration, acte infirmier. La réalisation d'un tel acte est liée à l'établissement d'un système d'assurance de qualité de la dispensation des médicaments. Une dispensation attentive permet :

- de dépister des erreurs diverses par le pharmacien hospitalier du simple fait de l'individualisation de la prescription,
- de diminuer le risque d'erreur du prescripteur du simple fait de son implication différente dans un autre type de circuit du médicament.

- Les différentes modalités :

La dispensation peut, selon le cas, revêtir différentes modalités :

- dispensation dite nominative sur prescription individuelle préalable. Cette formule, complétant les BPC, peut contribuer à renforcer encore l'assurance de qualité de l'essai.
- Constitution d'une réserve au niveau du service de soins (dotation en avance de prescription), alimentée par la pharmacie au fur et à mesure de l'inclusion des patients dans l'essai, ce qui permet un suivi nominatif à posteriori ; la réserve devra être détenue dans des conditions fixées conjointement par l'investigateur et le pharmacien

Si aucune des deux formules précédentes n'apparaît possible ou indiquée, compte tenu des caractéristiques de la recherche, remise à l'investigateur de tout le stock reçu. Il apparaît donc très souhaitable qu'une concertation préalable ait lieu entre le pharmacien et les responsables de

la recherche (promoteur et investigateur) sur le mode de dispensation le mieux adapté à l'essai prévu. Une étroite collaboration devrait ensuite s'instaurer entre ces trois parties, depuis la réception des produits, substances ou médicaments jusqu'à leur éventuel retour et la clôture de l'essai.

- Les principes généraux des Bonnes Pratiques de Dispensation (9, 53-55) :
  - tout chef de service de pharmacie est tenu d'organiser sous sa responsabilité l'application de la loi HURIET pour ce qui le concerne,
  - aucune expérimentation ou essai clinique visé par cette loi ne peut être mise en œuvre sans information préalable du service de pharmacie,
  - une consultation préalable par le promoteur doit être organisée afin d'optimiser l'assurance de la qualité de l'essai,
  - un protocole d'accord préalable doit être rédigé entre le promoteur et le pharmacien hospitalier,
  - pour chaque essai clinique, un dossier confidentiel dénommé « dossier pharmaceutique d'essai clinique » doit être établi. Il doit comprendre la lettre de déclaration officielle d'expérimentation, l'avis du CCPPRB, le protocole d'essai, le protocole d'accord préalable promoteur/pharmacie, les bulletins d'analyse des médicaments remis, le relevé des signatures des prescripteurs autorisés, les doubles des courriers échangés, les documents de gestion et les ordonnances de dispensation. Ce dossier est susceptible d'être consulté sur demande par le promoteur et une copie pourra lui être remise en fin d'essai pour tout usage licite (c'est-à-dire sous réserve du respect de la déontologie médicale et pharmaceutique), en particulier pour figurer dans le dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) comme justificatif du respect du protocole sous l'aspect de la dispensation pharmaceutique.
  - le pharmacien devra informer régulièrement les diverses personnes susceptibles de participer à la dispensation sur l'évolution des essais en cours et la mise en place de nouveaux essais,
  - il sera chargé de la rédaction d'un document permettant à tout instant de disposer de manière synthétique des informations relatives aux essais en cours.
  - des procédures opératoires spécifiques et/ou standard doivent également être rédigées : lorsque l'administration du produit est particulière et /ou nécessite une reconstitution

parfois pour en assurer l'anonymat, il est important que ces modalités soient décrites dans une procédure opératoire spécifique incluse dans le protocole ou ses annexes. Elle doit être alors discutée avec les personnes qui feront ce travail.

### **3.1.3. Accords entre le promoteur et le pharmacien**

La détention et la dispensation constituant des missions légales, elles ne sauraient évidemment donner lieu à un contrat ou à une rémunération personnels pour les agents qui en sont chargés.

En revanche, si le mode de dispensation convenu est plus astreignant pour la pharmacie que son mode de dispensation habituel et entraîne pour elle des frais de fonctionnement supplémentaires, ces derniers seront pris en charge par le promoteur, dans le cadre d'une convention avec l'établissement (6).

Enfin, un promoteur peut solliciter un pharmacien à titre personnel pour lui demander des prestations supplémentaires non prévues par la loi, telle que :

- décodage de la randomisation, levée de l'aveugle ;
- recueil et traitement de certains prélèvements ;
- dosages sanguins du médicament ;
- analyse des prérequis ;
- participation à l'élaboration d'un protocole.

De telles expertises relèvent d'un contrat personnel de droit privé entre le promoteur et le pharmacien.

### **3.1.4. Le pharmacien et le CCPPRB**

Comme il est précisé dans la loi Huriet (6), la composition des CCPPRB doit comprendre deux pharmaciens, dont un hospitalier. Le CCPPRB doit émettre un avis préalable à la réalisation de l'essai sur les conditions de validité de la recherche et son adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre. La participation d'un pharmacien permet d'avoir un point de vue scientifique, pharmacologique et une opinion quant à la faisabilité de l'essai dans une structure hospitalière (charge de travail, volume de stockage des produits, nécessité d'un service de garde, infrastructures générales du service pharmaceutique...). Il pourra donner un avis favorable dès lors qu'il aura la certitude d'une garantie d'assurance de qualité pharmaceutique.

## 3.2. Etat des lieux des pratiques en France

Après le vote de la loi Huriet en 1988, bon nombre de pharmacies hospitalières ont du revoir et adapter leur système de gestion des essais cliniques. Ainsi, quelques années après son application, de nombreux articles sont parus évaluant les performances de ces nouvelles structures, faisant un bilan de leur activité et évaluant la satisfaction de leurs partenaires : les promoteurs et les investigateurs (52, 56, 57). Ainsi, toutes les pharmacies hospitalières françaises se sont mises au diapason. Il y a une uniformité des pratiques grâce à cette loi.

A l'heure actuelle, les sujets d'articles concernent plus l'outil informatique utilisé dans la gestion des essais comme un élément permettant d'être encore plus performant encore et de faciliter la tâche des pharmaciens, l'heure n'est plus à la mise en place de nouvelles structures (52,58). Mais afin d'harmoniser les pratiques en France et de regrouper les questionnements que peuvent avoir les pharmaciens hospitaliers, le GREPEC a été créé.

### Le GREPEC, Groupe de Recherche et d'Etudes Pharmaceutiques sur les Essais Cliniques:

Née en 1990 de la volonté de quelques pharmaciens à organiser la nouvelle activité de gestion et de dispensation des essais cliniques dévolue par la loi HURIET-SERUSCLAT, l'association GREPEC se veut fédératrice de tous les pharmaciens impliqués dans cette activité autour de quatre axes principaux (site Internet 16):

- harmoniser les pratiques pharmaceutiques dans le domaine des essais cliniques, définir les limites des responsabilités des pharmaciens et les missions des différents acteurs de l'essai et améliorer le circuit du médicament en essai clinique.
- promouvoir un même niveau de qualité dans les essais multi-centriques pour répondre aux exigences des recommandations internationales.
- valoriser les actes pharmaceutiques dans le cadre des conventions hospitalières : application des surcoûts n'ayant de crédibilité qu'au regard d'une garantie de qualité conforme à la mise en œuvre des bonnes pratiques de gestion et de dispensation.
- défendre la compétence pharmaceutique et l'obtention des moyens nécessaires au maintien d'une gestion de qualité.

Le but de l'association est de promouvoir les bonnes pratiques de gestion et de dispensation dans le domaine pharmaceutique des essais cliniques. Les objectifs sont :

- définir les règles de bonnes pratiques pharmaceutiques des essais cliniques,
- animer des groupes de réflexions autour de thèmes d'actualités,

- concevoir et diffuser des documents de formation et organiser des journées d'information,
- élaborer et diffuser une grille des coûts des prestations pharmaceutiques.

### **3.3. Illustration : Service de Pharmacie au Centre René Gauducheau à Nantes**

#### **3.3.1. Présentation du Centre René Gauducheau et de son Centre d'Evaluation Clinique**

Le Centre René Gauducheau (site Internet 17), crée en 1924, est un établissement privé à but non lucratif, d'utilité publique, participant au service public hospitalier. Membre de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, il a quatre missions en cancérologie : les soins (du diagnostic au suivi post-traitement), l'enseignement, la recherche, la prévention et le dépistage. Fort de 400 salariés, dont une cinquantaine de médecins, il comporte un hôpital de jour et de semaine, un plateau technique lourd de radiothérapie et une clinique centrale regroupant les services de chirurgie oncologique, d'oncologie médicale, de médecine nucléaire, d'imagerie médicale ainsi que les laboratoires de biologie oncologique. L'activité de recherche clinique est organisée autour de trois axes thématiques :

- Radio-immuno-intervention et radiobiologie clinique
- Essais cliniques et études pharmacocinétiques
- Oncogénétique et biologie moléculaire

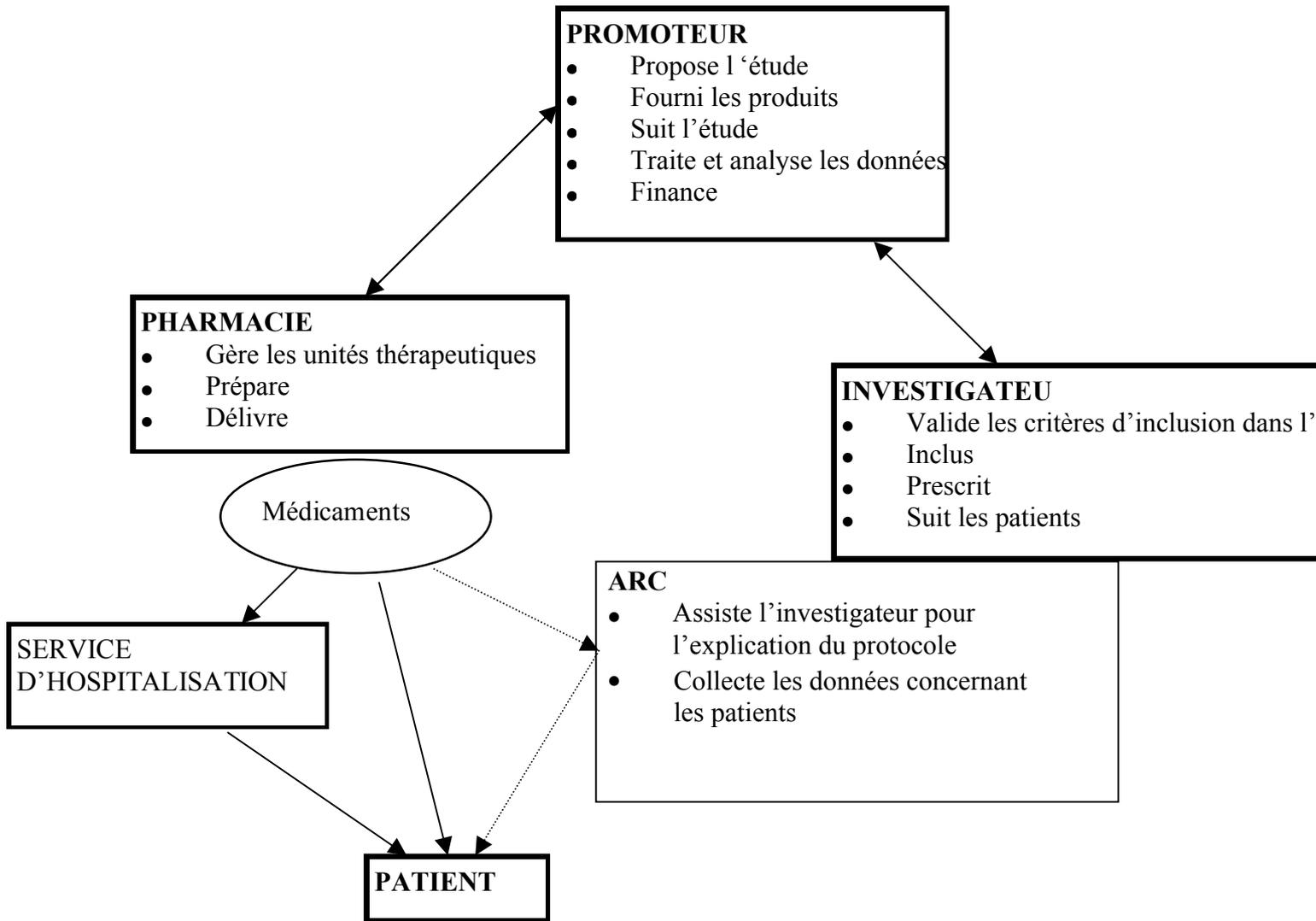
Compte tenu de l'importance de la recherche, il a été créé au sein du Centre René Gauducheau un Centre d'Evaluation Clinique ou CEC. Celui-ci a pour mission de centraliser l'organisation de la recherche clinique et la gestion des essais, et de garantir le respect de la législation en vigueur et la conformité aux BPC. Le responsable est un pharmacien. Il y a une secrétaire et douze Attachés de Recherche Clinique (ou ARC) répartis en trois équipes : une équipe sur le pôle sein/gynécologie/tumeurs cérébrales, une équipe sur le pôle poumon/rein/appareil digestif et une dernière, multidisciplinaire regroupant toutes les études de radiothérapie, de médecine nucléaire, d'ORL, de chirurgie. Ces ARC ont pour rôle d'aider les investigateurs du Centre René Gauducheau à gérer les études cliniques : inclusion des patients dans l'étude, suivi, collecte des données sur les cahiers d'observations fournis, explication du traitement aux patients, relation avec les promoteurs, relations avec la pharmacie...

En 2002, le Centre d'Evaluation Clinique a pris en charge 210 essais et suivi 1 604 patients répartis essentiellement dans des études de phase I, II ou III. Sur 210 études, 45 ont pour promoteur des médecins (du Centre René Gauducheau ou du CHU de Nantes), seulement 3 sont menées uniquement par des médecins du Centre René Gauducheau. Ces essais concernent essentiellement l'évaluation d'agents cytotoxiques et l'élaboration de nouvelles stratégies d'associations thérapeutiques, notamment de radio-chimiothérapie. Néanmoins, en 2002, il faut noter une nette augmentation des essais avec des médicaments interférant avec des cibles moléculaires (59).

### **3.3.2. Le circuit du protocole**

Il est intéressant d'étudier le circuit d'un protocole de recherche au Centre René Gauducheau. Tout débutera par une mise en place organisée par le CEC et le promoteur. Toutes les parties ayant à jouer un rôle dans l'étude seront présents : l'investigateur, l'ARC choisi pour gérer l'étude, le pharmacien, un représentant du service de pharmacocinétique.

## Schéma 5 : Circuit d'un protocole de Recherche Clinique au Centre René



### 3.3.3. Le Service de Pharmacie

Le service de pharmacie est composé d'une équipe de 3 pharmaciens, 2 internes, 5 préparateurs en pharmacie et 2 techniciens gérant les dispositifs médicaux. Un pharmacien et 2 préparateurs s'occupent des essais cliniques. Un des préparateurs sera chargé de la reconstitution des produits en expérimentation. En effet, les études de cancérologie comportent de nombreux produits à préparer en vue d'une administration parentérale. Au total, le service de pharmacie prépare 17 000 chimiothérapies/an dont 30% en essai clinique. Environ 70 essais sont en cours, représentant 241 produits et environ 2600 dispensations de médicaments d'expérimentation ont été effectuées en 2002. A ce jour, aucune étude clinique n'a été initiée par le service de pharmacie.

- La mise en place de l'essai

Cette étape est importante pour le bon déroulement futur de l'essai, notamment en ce qui concerne la gestion des médicaments. Le pharmacien se rend à la mise en place, se déroulant au CEC, après avoir pris connaissance du protocole, et peut ainsi préparer les questions ou remarques qu'il aura à soulever.

- avec le promoteur, il s'accordera sur l'approvisionnement des produits, sur la comptabilité des stocks, sur tout ce qui concernera le médicament à l'étude (la préparation, les conditions de conservation, la randomisation, la destruction des retours...)
- avec l'ARC chargé de l'étude du CEC, il se mettra d'accord sur les modalités de dispensation.
- avec l'investigateur, il étudiera les modalités de prescription et la rédaction du thésaurus. Ce document est une fiche synthétisant le protocole, mentionnant les informations indispensables : produits concernés, doses, modalités d'administration, prélèvements sanguins, traitements concomitants, etc. Le thésaurus sera envoyé par mail à toutes les personnes impliquées dans l'essai : médecins investigateurs, pharmaciens, ARC, infirmières en chef.

Cette pratique des réunions tripartites est assez répandue dans le paysage hospitalier français et les participants déclarent être satisfaits (52).

- Les procédures de la gestion des essais cliniques :

Tout d'abord, ces procédures détaillent le contenu du « classeur pharmacie » de l'essai. Doivent y être retrouvés : la lettre d'information au pharmacien, le protocole, la brochure investigateur, la copie de l'attestation d'assurance, la copie de l'avis du CCPPRB, la déclaration d'intention, le résumé du protocole en français, un exemplaire du consentement, les procédures diverses du promoteur. Le pharmacien y ajoutera la fiche récapitulative de l'essai éditée par la base de données Get Right (cf. ci-après), le thésaurus, les courriers, les accusés de réception, les feuilles de gestion de stock, les informations sur le patient.

Ensuite, les marches à suivre lors de la réception des médicaments de l'essai, de la dispensation, de la gestion des retours, de la levée d'aveugle et de l'archivage sont données. L'étape la plus importante est celle de la dispensation demandant beaucoup de vigilance.

La dispensation est nominative pour tous les protocoles. Lorsqu'une prescription arrive à la pharmacie pour une étude clinique, il est impératif d'avoir reçu une confirmation écrite (souvent par fax) de l'inclusion du patient dans l'étude. Si ce n'est pas le cas, il n'y aura aucune dispensation. Par ailleurs, il est nécessaire de vérifier les doses prescrites car en cancérologie les doses administrées sont souvent calculées en fonction de la surface corporelle du patient (vérifier le poids, la taille, la cohérence par rapport à la précédente administration...). Le nom de l'étude doit être précisé car un produit parfois commun à plusieurs études, cela peut être source de confusion. Il faut également relever le numéro de lot et la date de péremption des médicaments de l'essai dispensés. Ensuite deux cas peuvent se présenter :

- le produit d'expérimentation est d'administration parentérale, le patient est hospitalisé : son traitement sera envoyé directement dans le service pour lui être administré ;
- le produit d'expérimentation est d'administration orale, le patient est en général ambulatoire.

En conclusion, le pharmacien ne sera en contact qu'avec les patients ambulatoires.

- L'informatisation

Le service de la pharmacie du Centre René Gauducheau utilise plusieurs systèmes informatiques :

- le système TAIGAS sera utilisé pour la gestion des stocks des médicaments ;

- le système APACHE concerne la prescription informatisée et générera automatiquement des feuilles de travail pour la préparation des chimiothérapies. Il faudra programmer APACHE pour chaque nouveau protocole de chimiothérapie, que ce soit une étude clinique ou non ;
- le système Get Right dont le but est avant tout la gestion du stock des essais thérapeutiques. Ce dernier est une base de données, créée par un étudiant en pharmacie. Elle permettra d'obtenir des informations diverses : la fiche récapitulative de l'essai, les historiques de dispensation par patients, par étude, les dépenses du stock commercial imputables aux promoteurs (cas des produits non fournis par ces derniers), la classification des études par localisation des cancers, avec le nombre de patients inclus, l'état des stocks par rapport à leur date de péremption....

Ces documents reprennent toutes les données demandées par les promoteurs : c'est donc à la pharmacie d'imposer sa façon de travailler à ces derniers. L'édition de ces feuilles selon une procédure et un format standardisés donne aussi à la pharmacie une image de sérieux qui ne peut que la valoriser aux yeux de ses partenaires.

- La facturation :

Concernant le paiement des essais cliniques, le pharmacien du CEC se charge d'établir une facturation des différents coûts engendrés par l'étude et convient d'un accord avec le promoteur. Le service de la pharmacie n'a pas à gérer cette question.

L'outil de référence utilisé pour comptabiliser les frais de la pharmacie est la grille tarifaire proposée par le GREPEC (site Internet 16). Le tableau 5 récapitule les différents items à considérer pour la facturation.

**Tableau 5 : Grille tarifaire inspirée de celle proposée par le GREPEC**

Organisation d'un nouvel essai	Prix fixe
Suivi administratif des documents d'assurance qualité	"
Suivi de l'administration et de l'observance	"
Opération de pharmacotechnie	Prix /préparation
<b>Majorations</b>	
Plus de 5 visites de suivi ( <i>sauf celles demandées par le pharmacien</i> )	Prix/visite
Conditions particulières de détention ( <i>froid, congélation, coffre</i> )	Prix fixe
Conditions particulières de traçabilité	"
Dispensations et préparations en horaire de garde	"
<b>Adaptations</b>	
Extension d'essai ou adaptation spécifique à l'essai	Prix fixe
Envoi des unités de traitement par inclusion	Prix /livraison
Fourniture de médicament ou de matériel	Facturation au prix d'achat majoré
<b>Autres prestations</b>	
Visite d'audit	Prix fixe
Destruction sur site	"
Attribution de la randomisation	Prix /randomisation
Envois à d'autres centres	Prix /envoi

## **4. ANALYSE**

### **4.1. Deux systèmes différents**

Il a été vu que les pratiques étaient assez variées sur tout le territoire québécois ; et l'illustration de la pratique pharmaceutique en recherche clinique s'est faite par le SPSR du département de pharmacie de l'Hôpital Sainte Justine. Mais cet exemple est tiré d'une expérience où l'on a cherché à être le plus conforme aux lois, normes et recommandations, tant au niveau international que provincial. Le SPSR est issu d'une réflexion poussée, de ce qui pouvait être le mieux en terme de gestion des essais cliniques dans une pharmacie hospitalière. Il est d'ailleurs important de préciser que le SPSR est assez novateur, c'est la première structure de la sorte au Québec. Par ailleurs, il a fait l'objet du stage et d'une partie de ce travail, c'est pourquoi il est opportun de le présenter dans cette étude comparative France/Québec.

Quant à la Pharmacie du Centre René Gauducheau, elle est représentative de ce qui est exigé par la loi Huriet (6). Dans son ensemble, la pratique pharmaceutique de gestion des essais cliniques doit être homogène en France du fait du caractère obligatoire et incontournable de cette loi.

Chacun de ces exemples a sa particularité. Celle du Centre René Gauducheau est de verrouiller sa dispensation d'un médicament en expérimentation par l'obtention d'une confirmation écrite de l'inclusion du patient dans l'étude. A l'Hôpital Sainte Justine, ce sera le rôle que peut jouer le pharmacien en amont du CER par son évaluation pharmaceutique. Il n'empêchera pas une étude de se mettre en place, mais donnera son avis quant à la faisabilité pharmaceutique au sein de la pharmacie. Il pourra ainsi amener le CER à orienter sa décision le cas échéant.

En conclusion, la différence réside principalement dans le fait que l'un des systèmes est un cas particulier, l'autre est plus général du fait de la loi.

### **4.2. Similarité du rôle du pharmacien**

De part cette comparaison, on peut dire que le rôle du pharmacien dans la recherche clinique est sensiblement le même de part et d'autre de l'Atlantique. Il doit gérer les

médicaments d'expérimentation dans les meilleures conditions garantissant la qualité de leur service. Il est responsable de leur détention et de leur délivrance. De plus, les structures de gestion des essais cliniques, interne à une pharmacie hospitalière, sont autonomes financièrement. Elles sont appelées à avoir un budget distinct. Les frais de remboursement par le promoteur doivent recouvrir les frais engagés par la pharmacie.

### **4.3. Rôle du pharmacien auprès du patient**

La différence majeure va résider dans le rôle du pharmacien auprès du patient. En France, le pharmacien voit peu le patient. Ce phénomène est accentué au Centre René Gauducheau du fait de la présence de l'ARC. Tandis qu'au Québec, chaque pharmacien est en charge d'un service clinique et doit s'occuper des essais s'y déroulant. Mais le fait qu'un patient soit inclus dans un protocole de recherche ne change rien, il dispensera les mêmes soins pharmaceutiques.

### **4.4. Rôle attribué au pharmacien d'être lui aussi investigateur**

Cette notion, complètement nouvelle dans la pratique française, sera développée à l'occasion de la discussion qui suit.

**PARTIE IV :**  
**- DISCUSSION -**  
**PERSPECTIVES POUR LE PHARMACIEN**  
**HOSPITALIER FRANÇAIS AU VUE DE**  
**CETTE COMPARAISON**

## **IV. DISCUSSION : PERSPECTIVES POUR LE PHARMACIEN HOSPITALIER FRANÇAIS AU VUE DE CETTE COMPARAISON**

Dans les différentes parties de ce travail, nous nous sommes attachés à décrire les particularités entre les pratiques québécoises et françaises dans le domaine de la recherche clinique. Ainsi, il a été possible de remarquer avec assez de précision les différences notables, les singularités de chacun et les structures qu'ont développés les pharmaciens de part et d'autre de l'Atlantique. Il est intéressant de tirer des conclusions constructives de cette confrontation.

A l'issue de cette étude, notre objectif est d'examiner comment il est possible d'élargir le champ d'action des pharmaciens hospitaliers en France. L'atout dont nous disposons est un cadre législatif exigeant et précis, harmonisant les pratiques sur tout le territoire. C'est un acquis à conserver. Mais il semble primordial d'accroître le rôle du pharmacien auprès des différents acteurs de la recherche cliniques et de prouver que leurs compétences sont sous-exploitées. Par ailleurs, nous souhaitons envisager les moyens à mettre en œuvre afin d'améliorer la qualité des services proposés par la pharmacie, puis considérer les nouvelles responsabilités à prendre en tant que pharmacien. Enfin, deux mots permettront d'informer sur les changements futurs de la recherche clinique suite à la nouvelle législation européenne, prévue pour le 1<sup>er</sup> mai de cette année.

### **1. DES ACQUIS A CONSERVER**

#### **1.1. Un cadre réglementaire précis et exigeant : la loi Huriet**

##### **1.1.1. Conséquences au plan général**

Ce texte a été nécessaire car il existait avant 1988, une contradiction dans la loi française entre, d'une part la réglementation de la procédure d'autorisation de mise sur le marché imposant la mise en œuvre d'essais thérapeutiques sur le volontaire sain et d'autre part inviolabilité du corps humain hors motif thérapeutique. Celle-ci présentait des lacunes majeures : l'expérimentation sur les sujets sains n'existait pas, seuls les expérimentations de phase III étaient connues et la consultation d'un comité d'éthique n'était pas obligatoire. (60-62)

En instaurant un cadre législatif précis, le législateur a placé le respect et la protection de la personne au cœur de ses préoccupations comme en témoignent l'appréciation du bénéfice/risque, les prérequis scientifiques, la nécessité d'information et du consentement libre et éclairé, ainsi que l'encadrement particulier des recherches lorsque la personne qui s'y prête n'en tire aucun bénéfice direct (63). La qualité des projets de recherche s'en est trouvée renforcée. Et les responsabilités des acteurs de la recherche sont fixées: le promoteur, l'investigateur, les sujets, les CCPPRB, le pharmacien.

Ainsi, on peut dire que trois thèmes fondamentaux constituent la base de cette loi :

- assurer la protection des personnes participant à l'essai,
- favoriser le développement de la recherche,
- veiller à ne pas pénaliser la recherche et l'industrie pharmaceutique.

### **1.1.2. Conséquences pour les pharmaciens hospitaliers**

Des dispositions particulières concernant le service de pharmacie hospitalière et son pharmacien praticien responsable sont retrouvées dans la loi Huriet. Ainsi l'article 5 du livre V met fin au circuit dérogatoire des produits en expérimentation à l'hôpital. Il impose pour le promoteur de l'essai, une information préalable du pharmacien des hôpitaux, et pour le pharmacien, la détention des produits, substances ou médicaments utilisés dans l'essai et leur dispensation (55).

Les dispositions de cette loi font de ce pharmacien hospitalier un nouvel acteur dans les essais cliniques, dans un rôle qui est habituellement le sien : la détention et la dispensation du médicament en essai (64). Il va de soi que ceci concerne le médicament *verum*, c'est-à-dire le médicament à étudier, mais aussi, s'il y a lieu, le médicament de référence et le médicament associé.

Ainsi, les obligations minimales du pharmacien ont été définies. La transparence et l'efficacité du circuit des médicaments au sein de l'établissement sont garanties. Les problèmes de gestion des produits au cours de la recherche sont clarifiés. L'amélioration de la qualité de l'étude s'en ressentira.

Le pharmacien est ainsi amené à assurer un rôle déterminant en matière d'essais cliniques. Ceci suppose que tout chef de service de pharmacie ou sous l'autorité du chef de

service, tout pharmacien exerçant dans un établissement de soins est tenu d'organiser sous sa responsabilité, l'application de cette loi pour ce qui le concerne.

Si l'on met en regard la pratique québécoise, pour des rôles équivalents, les applications dans les hôpitaux québécois sont hétérogènes liées au manque de cadre réglementaire, qui n'oblige pas le pharmacien hospitalier pas à prendre en charge les médicaments d'essai, ni les autres acteurs à l'inclure dans le circuit. Les seules indications officielles sont des recommandations rédigées par des regroupements de pharmaciens hospitaliers. Tout va dépendre de la motivation du chef du département à structurer la gestion des essais et des moyens dont il dispose.

### **1.1.3. Conséquences pratiques au quotidien**

Suite à cet appel à l'harmonisation des pratiques en France, de nombreux établissements de santé se sont intéressés à l'évaluation de la charge de travail que représente cette activité (52, 56-58, 65, 66). Plusieurs études publiées ont analysé l'évolution après la mise en application de la loi Huriet. Il en ressort : une croissance importante et régulière du nombre d'essais gérés depuis 1989 avec une augmentation très forte jusqu'en 1992, puis une stabilisation au cours des années suivantes, une augmentation parallèle de la charge de travail : le nombre de dispensation et le nombre d'heures consacrées à la gestion des médicaments en essais cliniques ne cessent d'augmenter depuis 1989.

Les dysfonctionnements recensés par Darne X. *et al.* (56) ont été regroupés en quatre sous thèmes :

- les protocoles : ne sont pas toujours à jour, sont erronés ou incomplets, et le pharmacien ne dispose pas ainsi des mêmes informations que l'investigateur.
- les produits : peuvent arriver n'importe où (dans le service, à la pharmacie, chez l'investigateur) ; avec comme conséquences, absence de contrôle des conditions de réception et de stockage, aucun contrôle de la dispensation, pas de surveillance des dates de péremption.
- prescriptions : incomplètes, sans références de l'étude, sans numéro de randomisation, pas de posologie, pas de durée et de modalité d'administration.
- patients : suivi incomplet à la pharmacie.

Ce constat leur a permis d'établir leur projet de restructuration et par la suite de revoir leur bilan d'activité.

Authier S. *et al.* , du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière (57) décrit les débuts d'organisation difficiles de cette nouvelle activité, liés principalement à l'inadaptation des structures et des moyens du service pharmaceutique. Plusieurs années d'expérience ont permis de préciser le rôle du pharmacien dans la gestion et la dispensation nominative des essais cliniques. Une relation de confiance avec les promoteurs et les investigateurs a été établie. Ainsi le champ d'action du pharmacien a été élargi : randomisation, coordination d'essais multicentriques, suivi de l'observance des patients et du dosage des médicaments.

Cette loi est l'occasion pour le pharmacien de mettre en place une organisation démontrant sa compétence aux partenaires de l'essai n'ayant pas l'habitude de le reconnaître dans ce domaine.

## **1.2. Un impact financier non négligeable**

Le pharmacien apporte une valeur ajoutée quant à la qualité, la sécurité des essais cliniques. L'activité de gestion des essais est souvent perçue comme « chronophage » pour et par les institutions publiques. Les moyens nécessaires à son fonctionnement sont accordés avec parcimonie par les directions hospitalières. Les directions des hôpitaux hésitent à dédier des postes pleins temps sur cette activité dont les bénéfices sont rarement mesurés du point de vue de l'institution (67).

Différents articles relatent des études sur le coût de la recherche clinique dans les hôpitaux (67-69). Ces calculs prennent en compte les coûts évités tels que le prix des produits en essai et l'argent reçu des promoteurs. Ce dernier comprend le forfait pharmaceutique versé lors de la mise en place, le forfait par dispensation et enfin le forfait pour les prestations pharmaceutiques. A cela, sont soustraites les ressources pharmaceutiques consommées c'est-à-dire les salaires et les frais généraux de fonctionnement. Il est important de préciser que lorsque l'établissement hospitalier ou l'institution publique est promoteur d'étude, il n'a pas de versement.

Marion AC. *et al.* (67) obtiennent une économie de 2,6% sur le budget du médicament de l'institution, tandis que McDonald MS. *et al.* (68), aux Etats-Unis, parlent d'une économie de 8% . Mais cette différence de proportions est liée au prix du médicament, bien plus élevé aux Etats-Unis.

Le forfait pharmaceutique, intégré à la convention financière établie par la Direction des services financiers de l'hôpital, a permis de faire face aux nécessités d'investissement imposées par la loi Huriet. Suite à une enquête faite par des pharmaciens hospitaliers auprès des promoteurs, ce forfait est perçu comme satisfaisant par la plupart d'entre eux. En effet, les laboratoires acceptent les « frais de fonctionnements supplémentaires » si le service rendu existe réellement : dispensation nominative, comptabilité des retours... Cette activité de gestion des essais cliniques demande un investissement conséquent et l'existence d'un forfait pharmaceutique a permis d'obtenir l'aménagement de nouveaux locaux spécifiques aux essais cliniques (52).

Manorcha R.M.(70) quant à elle, propose de considérer les études cliniques comme un produit et d'appliquer des principes de marketing. Trois concepts pourraient être utilisés : chercher les paiements pour des services donnés, traquer les investissements (pour les études internes) et évaluer les performances. Ceci permettrait de justifier une facturation de la pharmacie pour ses services, et à terme le département pourrait gérer son budget en ayant des fonds suffisants pour être autonome mais aussi de pouvoir développer ses services et pourquoi pas faire ses propres recherches.

Les pharmaciens de l'Hôpital Sainte Justine estiment que le financement des essais est un enjeu crucial dans le domaine pharmaceutique. Le cadre normatif québécois prévoit que l'ensemble des activités de recherche doit s'autofinancer.

Il ne faut donc pas oublier que l'activité de recherche clinique est favorable et rentable pour l'établissement de santé tant sur le plan financier que sur le plan scientifique puisque les résultats permettent de valider des indications nouvelles pour les substances déjà commercialisées et d'apporter des avancées thérapeutiques dans des créneaux pathologiques où les patients sont en échec.

## **2. UNE PLACE A AFFIRMER**

En assurant la détention et la dispensation, en apportant leurs connaissances pharmaceutiques aux équipes de soins et aux patients, les pharmaciens déchargent les autres acteurs de l'essai de travaux qui ne sont pas dans leur compétence et qui ne peuvent que les détourner de leur rôle spécifique. Le déroulement de l'essai n'en est que meilleur et la recherche biomédicale plus sûre et plus significative. Il faut mettre en avant la complémentarité des compétences pour une meilleure efficacité. Le pharmacien doit affirmer sa place auprès des

promoteurs, des investigateurs mais surtout auprès des patients, activité peu présente dans les habitudes françaises mais combien importante dans la pratique québécoise.

## **2.1. Rôle auprès du promoteur**

- Garantie de la structure de travail :

Le promoteur recherche des partenaires fiables avec qui travailler, répondant à des critères de qualité. Ainsi, le choix de l'investigateur peut être influencé par la structure dont il dispose. Une gestion rigoureuse et précise des unités thérapeutiques est importante. L'utilisation de base de données, de documents de gestion et une organisation encadrée par des procédures peuvent témoigner aux yeux des promoteurs du sérieux de la pharmacie de l'établissement où se déroulent leurs études. Le rôle du pharmacien est primordial pour une bonne dispensation des produits, notamment pour garantir le double aveugle de certaines études. En effet, le pharmacien en charge de la reconstitution des produits de recherche est le seul à connaître l'identité des molécules. Le promoteur doit pouvoir compter sur le respect de cette clause, importante pour la validité des données qu'il récoltera.

- Implantation de l'essai dans sa partie pharmaceutique :

Celui connaît bien les conditions locales. C'est un atout à mettre en avant. Par exemple, dès réception des documents de l'étude (brochure investigateur, protocole...), le pharmacien peut contacter le promoteur afin de suggérer d'éventuelles modifications, présenter le service de pharmacie, informer sur le fonctionnement global de la dispensation et les habitudes médicales....Et puis ce sera une aide pour promouvoir la recherche clinique au sein de l'établissement.

- La communication entre les diverses parties :

Le pharmacien doit favoriser l'échange lors des réunions tripartites, voire même en être l'initiateur. Ces réunions doivent être préparées avec application. Darne et al. (56), propose la création d'une fiche d'identification (FI). Celle-ci comporte plus de 200 points à connaître en tant que pharmacien : nomenclature de l'essai, les services et les investigateurs concernés, la durée et les buts de l'essai, les produits (dénominations, péremptions, étiquetages et conditionnements), les lieux de stockage, la dispensation, les patients, les traitements et leur modalités d'administration, la méthodologie, les prestations assurées par le promoteur, les

modalités d'approvisionnement et le retour des produits, la conduite à tenir en cas d'urgence, les coordonnées des responsables. Ainsi, il répertorie, avant la réunion, les informations manquantes ce qui permet de mettre en place dès le départ tous les éléments utiles, tout en privilégiant un contact de personne à personne. Connaître son interlocuteur pose des bonnes bases pour une communication future. De plus, à cette occasion, le promoteur donne ses informations en une seule fois devant l'investigateur et le pharmacien.

Les résultats de l'enquête menée par Destrumelle et al.(52), confirme l'importance qu'attachent les promoteurs à l'accueil de la pharmacie, la gestion des stocks, la dispensation nominative.

## **2.2. Rôle de coéquipier auprès de l'investigateur**

Le Québec est connu pour une pratique plus clinique de la pharmacie. En effet, les pharmaciens sont intégrés dans les services de soins. Nous avons parlé succinctement des soins pharmaceutiques dans les parties précédentes pour illustrer ces propos. Les médecins, pharmaciens et infirmières travaillent en équipe pour une meilleure prise en charge thérapeutique des patients. L'importance de la présence du pharmacien dans l'équipe médicale n'est plus à démontrer.

Cette chose n'est pas si aisée en France. La recherche clinique serait une bonne occasion de mettre en avant les atouts et qualités des pharmaciens en vue d'une meilleure collaboration grâce à:

- une complémentarité des compétences,
- une bonne connaissance du médicament,
- une formation complète en recherche clinique,
- une prise en charge rigoureuse de la logistique du médicament,
- un avis pertinent sur le protocole.

Ainsi, trois points principaux pourraient, nous semble-t-il, être des objectifs concrets et réalisables à atteindre:

- L'évaluation pharmaceutique du protocole :

L'évaluation faite par le pharmacien décrite dans le SPSR de la pharmacie de Hôpital Sainte Justine nous paraît important à prendre en considération. A cette occasion, le pharmacien s'exprime quant à la faisabilité de l'essai dans sa structure, donne un avis à la fois sur l'aspect scientifique et sur le traitement étudié. Il a une approche différente de celles des médecins et peut soulever des questions inabordées auparavant sur les interactions médicamenteuses, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie... En France, l'évaluation ne serait pas à faire bien sur avant le passage au CCPPRB mais localement, au moment où le médecin reçoit la proposition du promoteur d'être investigateur d'une étude.

- L'aide à la réalisation de protocoles internes à un établissement de soin :

Dans cette même optique de complémentarité des compétences, il est important de promouvoir la corédaction de protocole de recherche avec des médecins promoteurs. Le pharmacien n'est pas suffisamment impliqué, ou alors pour certains aspects seulement de la recherche. Il doit s'imposer comme acteur indispensable à la réalisation de l'étude, démontrer le gain d'efficacité d'une équipe pluridisciplinaire.

- Un échange systématique au cours de l'essai :

Au-delà de la réunion tripartite précédemment évoquée, ne serait-il pas souhaitable d'instaurer un échange d'informations régulier entre les différents partenaires de l'essai ? L'essai y gagnerait en souplesse, en transparence et les pharmaciens pourraient s'adapter plus facilement aux besoins de chacun (56). On peut prendre pour exemple une fois de plus le Centre René Gauducheau où une réunion hebdomadaire par pôle de recherche avec ARC, investigateur, pharmacien, pharmacocinéticien est organisée au CEC. Y sont abordés les problèmes éventuels que rencontre chacun au cours de l'étude, l'évolution globale de l'étude (nombre de patients inclus, tolérance du traitement, efficacité). C'est également un moment privilégié où l'investigateur est disponible.

### **2.3. Rôle auprès du patient**

Les pharmaciens québécois ont su développer une relation privilégiée avec le patient. Leur savoir faire relationnel n'est plus à prouver, c'est une notion qui est développée très tôt au cours de leurs études (32). L'impact sur le patient n'est pas négligeable. Il se sent considéré, rassuré ; les traitements lui sont expliqués. L'observance se fait mieux.

La prise en charge pharmaceutique passe par l'évaluation des besoins des patients. Il faut identifier les problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP) puis établir des plans de soins pharmaceutiques (PSP) : quel est le besoin ? Quelle stratégie mettre en place ? Quel va être le suivi ? Quel résultat doit on obtenir ? (annexe 5).

Cette pratique se développe très progressivement dans quelques CHU en France. Mais cette relation pharmacien-patient ne peut elle pas être « exploitée » doré et déjà au niveau de la recherche clinique ? Le pharmacien, de par sa connaissance sur le médicament, est bien placé pour assurer l'éducation des malades. En 1994, Ellia-Foeilet (55) constate combien cette activité fait défaut: « nous serons malheureusement assez bref concernant l'activité clinique auxquelles ont accès les pharmaciens hospitaliers car celles-ci sont assez limitées au cours de l'étude ».

Il a été opportun, durant notre internat en pharmacie, d'occuper un poste d'ARC hospitalier au Centre René Gauducheau durant un an. Nous avons pu percevoir le rôle important à jouer auprès du patient. Disponibilité, écoute, fidélité et périodicité des contacts étaient les points indispensables pour une relation de confiance voire de sérénité pour le patient. Nos compétences de pharmacien permettaient de donner des éclaircissements sur le traitement de recherche mais aussi sur les traitements associés, la prévention d'effets indésirables éventuels et leur prise en charge, et de sensibiliser à l'importance de l'observance.

Ainsi fort de cette expérience, et rejoignant les propositions de Darne X. (56) dans son article, voici quelques suggestions de prise en charge du patient par le pharmacien hospitalier dans le cadre de la recherche clinique. Il faudrait :

- Prévoir de détacher un pharmacien dans chaque service de soin où se déroulent les essais. Cela permettra à l'équipe médicale d'avoir un interlocuteur privilégié concernant les protocoles de recherche, et de prendre en charge aussi les patients hospitalisés.
- Créer une feuille de conseils sur les horaires de prises, les modalités d'administrations, les médicaments autorisés ou non (notamment parmi les automédications), les conditions de stockage,
- Vérifier que le conditionnement soit bien adapté au patient, que l'utilisation du matériel d'administration est bien compréhensible et comprise,
- Informer sur les effets secondaires possibles, leur prévention et sur l'importance de signaler tout effet survenu durant le traitement au pharmacien,

- Préciser les modalités d'arrêt de traitement et expliquer un passage éventuel à un autre traitement déjà commercialisé,
- Rappeler au patient de la présence d'un éventuel surplus de médicament (réserve de sécurité) à ne pas utiliser sauf nécessité et à ramener au pharmacien.
- Etablir une répartition précise des tâches entre investigateur, pharmacien, ARC hospitalier et infirmières.

Après avoir étudié les bénéfices que peuvent tirer les différents acteurs de la recherche clinique d'une meilleure implication du pharmacien, voyons comment il est possible d'améliorer les services déjà en place en pharmacie hospitalière.

### **3. UNE QUALITE DU SERVICE RENDU A AMELIORER**

La mise en place d'un système qualité passe par une bonne organisation de la gestion et de la dispensation des produits en étude clinique ainsi que par des procédures détaillées sur chacune des opérations pharmaceutiques (71). C'est ce qui a été effectué par exemple lors de la création du SPSR à Hôpital Sainte Justine.

Puis, lorsque des systèmes sont mis en place, il est important d'effectuer des autoévaluations ainsi que des enquêtes de satisfaction des autres acteurs de l'étude.

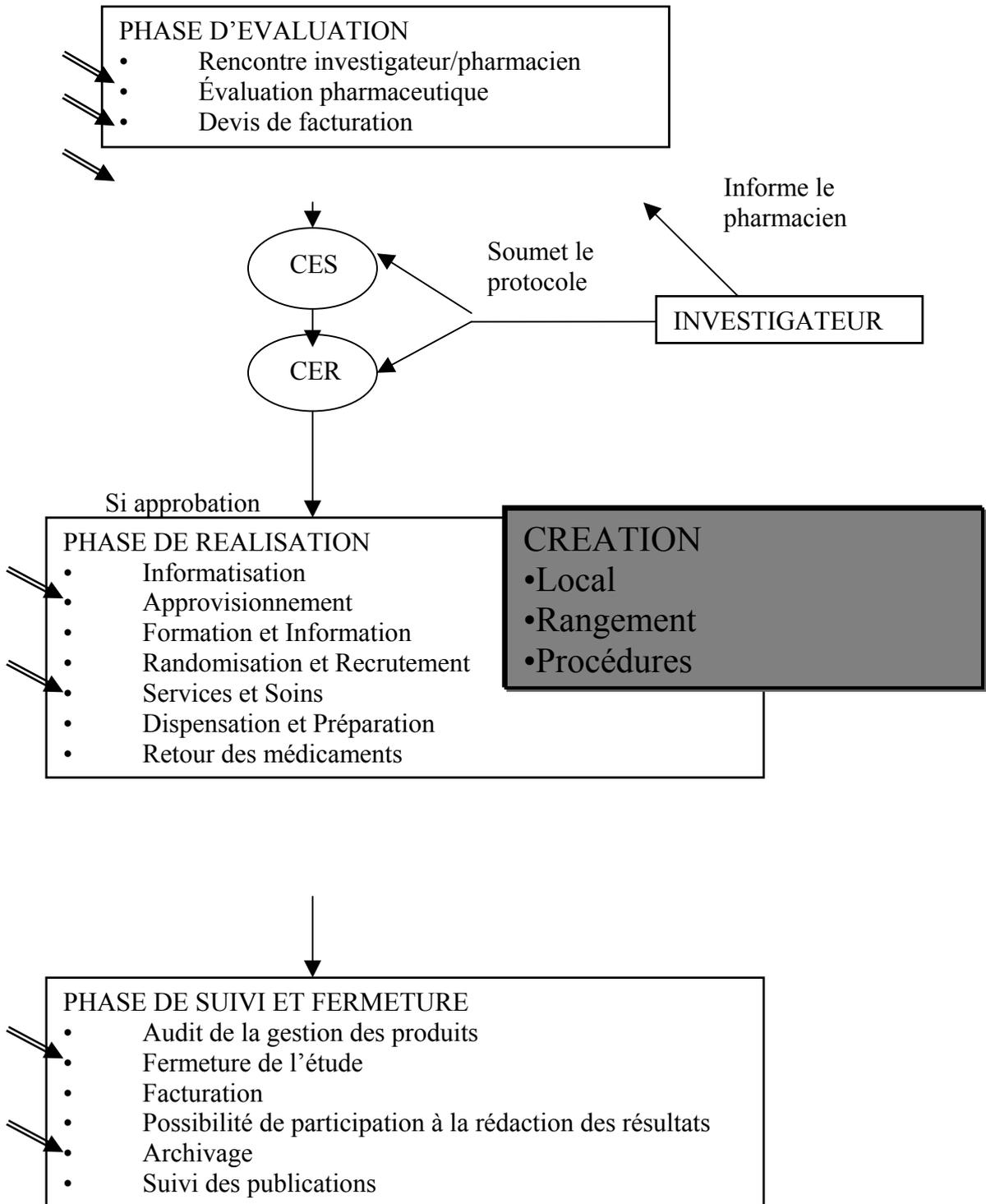
#### **3.1. L'exemple de l'Hôpital Sainte Justine**

Au cours de la partie III, a été présentée en détail la structure créée au sein de la pharmacie de l'Hôpital Sainte Justine pour gérer les essais cliniques. Le regard sera porté maintenant sur les points précis de la réorganisation qui ont fondamentalement changé l'ancienne structure. Le schéma 6 montre ces points d'impact.

- la création d'un local : permet d'avoir une structure bien définie physiquement, indépendante du reste de la pharmacie. De plus, les monitorages par les promoteurs peuvent s'y dérouler. L'endroit est calme, et la surface de travail suffisamment importante.
- un rangement approprié : chaque produit d'essai a une place, étiquetée. Cela évite des confusions, surtout lorsqu'un produit est commun à plusieurs études. De même, chaque étude comporte un classeur identifié et numéroté avec toutes les informations pertinentes nécessaires.

- la rédaction de procédures : elle cadre les activités de SPSR. Les pharmaciens du service peuvent s'y référer en tout temps.
- la rencontre investigateur/pharmacien avant la mise en place de l'étude. C'est une étape vraiment nouvelle car le rencontre ne se faisait pas et les documents de l'étude étaient donnés au dernier moment au pharmacien qui pouvait difficilement donner son avis.
- l'évaluation pharmaceutique : découle du précédent item. Le passage par la pharmacie est devenu obligatoire avant la soumission au CER. Le pharmacien peut ainsi faire part de son évaluation complète et pertinente, et proposer des modifications. C'est un gage de transparence : l'investigateur sait sur quoi et comment il va être évalué, cela par soucis de performance de l'étude.

**Schéma 6: Points d'impacts de la restructuration**



- le devis de facturation : le promoteur connaîtra dès le départ les critères de facturation de la pharmacie. Un accord est signé, le promoteur s'engage à payer.
- l'informatisation : la création du SIRP permet une information immédiate sur les protocoles par une connexion sur l'intranet de la pharmacie par le personnel médical (toutes les données ne seront pas forcément accessible à tous) et l'édition de documents à mettre dans le classeur. La facturation et l'évaluation pharmaceutique y sont également disponibles. Par contre, il ne permettra pas la gestion informatisée des stocks.
- la formation et l'information du personnel : la centralisation des essais permet une mise en commun des informations sur les protocoles. Le pharmacien responsable du SPSR veille à ce que la formation du personnel de la pharmacie soit faite pour chaque nouvelle étude.
- les audits de la gestion des produits : ce réaménagement permet de fournir des services performants. Le SPSR est prêt à être audité en tout temps, ce qui était moins évident auparavant.
- la facturation : elle sera surveillée de près, notamment au moment de la fin de l'étude. Le promoteur ayant signé un accord, les paiements se font plus régulièrement et plus facilement.

### **3.2. Un outil à développer : l'informatique**

Force est de constater que l'absence d'informatisation est préjudiciable en terme d'efficacité et de sécurité. Les prestations manuelles sont plus facilement source d'erreur. Deux pharmacies hospitalières ont présenté l'outil informatique qu'elles ont développé : l'une à l'hôpital St Joseph à Paris (58) et l'autre au CHU de Nancy (56). Le principe de fonctionnement est le même que la base de données Get Right disponible à la pharmacie du Centre René Gauducheau.

De ces trois illustrations, il est possible de définir les avantages amenés par l'outil informatique dans la gestion des essais cliniques à la pharmacie :

- la possibilité de gérer en parallèle tous les essais sur des points qui leur seraient communs, par exemple les dates de péremptions,
- la possibilité d'adjoindre un système de codes à barres,
- la facilité de travail due à un matériel et à un logiciel auxquels on est habitué, qui répertorient tous les essais de façon absolument similaire et qui permettent de faire des bilans globaux d'activités.

- la détection d'erreurs de prescription: un programme informatique capable de dire au dispensateur que le lot à dispenser au patient X est le n°Y et que cette dispensation doit, en raison de l'historique thérapeutique, ne pas intervenir avant la date Z, serait une sécurité supplémentaire.
- Une base de données, un logiciel de calcul et un traitement de texte permettraient l'informatisation des documents existants. L'informatisation associée aux imprimantes de qualité permet par ailleurs de soigner la présentation des documents pour leur donner un aspect professionnel .

Le personnel médical de l'hôpital Saint-Joseph s'est montré intéressé par cette manière de gérer les essais cliniques et particulièrement par la possibilité de disposer d'un dossier récapitulatif des dispensations réalisées auprès de chaque patient. Les représentants des promoteurs qui souhaitent une gestion rigoureuse de leurs produits se sont déclarés conscients des avantages que peut procurer ce type d'application (58).

### **3.3. Evaluation du service pharmaceutique rendu par les partenaires de l'étude**

L'expérience de l'équipe de la pharmacie du CHU de Besançon (52) nous parut pertinente en terme d'étude de satisfaction des partenaires. Les pharmaciens ont souhaité évaluer la qualité et l'apport du service pharmaceutique dans la gestion des essais cliniques et sa perception par les investigateurs et les promoteurs. Deux questionnaires ont été élaborés l'un s'adressant aux promoteurs l'autre aux investigateurs. Les questions posées étaient de préférence des questions fermées afin de faciliter l'exploitation des résultats. Le questionnaire destiné aux promoteurs comportait cinq rubriques, celui destiné aux investigateurs en comportait trois. Nous avons regroupé dans les tableaux 6 et 7, les éléments nous paraissant les plus importants.

Ce genre d'enquêtes met en avant les points positifs, permettant ainsi de consolider une façon de travailler déjà existante. Quant aux points négatifs identifiés, ils aideront à mettre en place une stratégie pour améliorer les services de la pharmacie. Ce procédé rejoint l'idée exprimée par Manorcha R. (70), où il faut évaluer les performances d'un service par des techniques de marketing, tel que l'étude de satisfaction du client.

Ainsi à chaque nouvelle évaluation, on pourra constater l'évolution de la qualité des services. C'est le meilleur moyen de se préparer à recevoir les auditeurs. La pharmacie sera prête !!

**Tableau 6 : Evaluation de la qualité du service pharmaceutique dans la gestion des essais cliniques par des promoteurs (52):**

<p><b>Accueil de la pharmacie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• semble-t-il utile de rencontrer les pharmaciens pour la mise en place des essais ?</li> <li>• une rencontre commune pharmacien/investigateur pour la mise en place des essais semble-t-elle judicieuse ?</li> <li>• les réunions de mise en place des essais sont elles satisfaisantes ?</li> </ul>
<p><b>Gestion du stock par la pharmacie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les accusés de réception des produits sont ils renvoyés de façon systématique ?</li> <li>• les accusés de réception des produits sont ils renvoyés dans un délai acceptable ?</li> <li>• la demande de renouvellement des stocks par la pharmacie se fait elle dans des délais convenables ?</li> <li>• la comptabilité des retours est elle satisfaisante ?</li> <li>• la comptabilité des retours facilite-t-elle la tâche des promoteurs ?</li> <li>• les produits sont ils stockés convenablement ?</li> <li>• le retours des produits non utilisés se fait il facilement ?</li> </ul>
<p><b>La dispensation nominative</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la dispensation nominative facilite-t-elle le déroulement de l'essai ?</li> <li>• l'intervention de la pharmacie a-t-elle pu éviter des erreurs de la part de l'investigateur dans la dispensation ?</li> <li>• l'intervention de la pharmacie a-t-elle déjà été source d'erreur dans la dispensation ?</li> </ul>
<p><b>Le forfait pharmaceutique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• compte tenu du travail du service pharmaceutique dans l'essai, le forfait pharmaceutique imposé est il satisfaisant ?</li> </ul>

**Tableau 7 : Evaluation de la qualité du service pharmaceutique dans la gestion des essais cliniques par des investigateurs (52):**

<p><b>Mise en place de l'essai clinique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• semble-t-il important de rencontrer en même temps le pharmacien et le promoteur au moment de la mise en place ?</li> </ul>
<p><b>Gestion du stock de médicaments par la pharmacie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• semble-t-il utile que les produits soient stockés à la pharmacie ?</li> <li>• ce service soulage-t-il la charge de travail de l'investigateur ?</li> <li>• la mise à disposition des produits est elle satisfaisante ?</li> </ul>
<p><b>La dispensation nominative</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'intervention de la pharmacie a-t-elle pu éviter des erreurs dans la dispensation ?</li> <li>• l'intervention de la pharmacie a-t-elle déjà été source d'erreur dans la dispensation ?</li> <li>• l'intervention de la pharmacie est-elle plus importante auprès des patients ambulatoires qu'auprès de ceux hospitalisés ?</li> <li>• l'intervention de la pharmacie est elle une aide pour l'investigateur : <ul style="list-style-type: none"> <li>- en ce qui concerne l'initialisation du traitement ?</li> <li>- en ce qui concerne la sécurité de dispensation ?</li> <li>- en ce qui concerne le renouvellement de traitement ?</li> <li>- en ce qui concerne la comptabilité des produits retournés ?</li> </ul> </li> </ul>

## **4. DE NOUVELLES RESPONSABILITES A PRENDRE**

Comme il a été constaté dans le chapitre précédent, le pharmacien peut être considéré comme « chercheur » c'est-à-dire investigateur, au Québec. Cette notion est complètement nouvelle aux yeux des Français. Et combien même cela serait possible, quelles seraient les opportunités pour un pharmacien français d'élaborer sa propre étude clinique ?

### **4.1. Un pharmacien investigateur d'étude**

Au Canada, le pharmacien peut être investigateur, voire même investigateur principal d'un projet de recherche clinique à la condition qu'il collabore avec un médecin investigateur aux compétences requises. Mais la notion de « chercheur » englobe aussi le terme promoteur, c'est-à-dire qu'il est fortement conseillé aux pharmaciens d'initier des protocoles de recherche (46-47). En dehors des recommandations exposées dans la partie III, de nombreux articles paraissent pour conseiller les pharmaciens dans la réalisation de leurs études (23, 26, 40-44, 72).

D'après l'Américaine LG Miller (72), deux critères sont importants à respecter à réussir ses recherches : tout d'abord, ne pas vouloir mettre sa carrière en avant mais vouloir mener à bien un projet ; ensuite, considérer que le centre d'intérêt de nos recherche est susceptible d'intéresser d'autres professionnels. Cet auteur prodigue dix conseils pratiques afin de réaliser au mieux des projets de recherche, notamment un où elle conseille de ne pas hésiter à se mettre en avant et valoriser son diplôme de « Pharm D » autant que le projet de recherche pour faciliter l'obtention de financement. En effet souvent, les organismes de subvention ignorent en général cette qualification prestigieuse du pharmacien.

Au Québec, est mis à disposition la plate forme du GEREQ (Gestion Electronique des données Réseau de sites cliniques), déjà évoquée précédemment. Cet outil a été conçu pour aider les professionnels de la recherche clinique à conduire des études plus facilement tout en respectant les réglementations nationales et les recommandations internationales. Des services, tels que la randomisation en ligne, l'entrée des données à distance, la gestion du monitoring, la mise en place de l'étude à distance sont disponibles. Il ne s'agit pas toutefois d'un outil statistique pour auto-utilisation. Cependant, le GEREQ s'adresse avant tout aux chercheurs rattachés à des centres de recherche plutôt qu'à des cliniciens pratiquant essentiellement en

établissement de santé. A notre connaissance peu de pharmaciens ont été impliqués par le GEREQ à ce jour.

#### **4.2. Exemple de l'Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP) à l'Hôpital Sainte Justine**

Outre le SPSR, il est apparu pertinent et opportun de développer des unités de recherche en pratique pharmaceutique dans certains établissements de santé. Ces unités, nommées URPP, devraient contribuer à évaluer l'impact du pharmacien sur les services, les soins, au niveau de l'enseignement et de la recherche en établissement (38). Pour y arriver, il incombe de former des pharmaciens ayant le profil de clinicien chercheur. L'ASHP, l'ACCP et plusieurs auteurs reconnaissent la capacité du pharmacien de jouer ce rôle dans les établissements de santé. (38, 40, 43-45).

L'unité mise sur pied au département de pharmacie de l'Hôpital Sainte Justine a pour mission de favoriser la formation de pharmaciens-chercheurs et le développement d'activités novatrices de recherche sur les pratiques pharmaceutiques du Canada (51). Elle est composée d'un chercheur principal et de co-chercheurs du département de pharmacie. L'URPP recrute des assistants de recherche parmi les étudiants inscrits au programme de Baccalauréat de pharmacie et de Maîtrise en pratique pharmaceutique. Par ailleurs, en étant un organisme identifié et reconnu, il sera plus facile dorénavant de faire des demandes de financement pour les projets.

#### **4.3. Opportunités en France**

Pour promouvoir la recherche dans le domaine de la pratique pharmaceutique, les propositions sont minces. En reprenant les objectifs du GREPEC (site Internet 14), cités dans la partie III 3.2.

- *« définir les règles de bonnes pratiques pharmaceutiques des essais cliniques,*
- *animer des groupes de réflexions autour de thèmes d'actualités,*
- *concevoir et diffuser des documents de formation et organiser des journées d'information,*
- *élaborer et diffuser une grille des coûts des prestations pharmaceutiques. »*

On peut constater qu'il n'y pas de mention de recherche pharmaceutique, seulement notion de support à la recherche clinique.

Darme X *et al.* (56) propose bien de s'impliquer d'avantage dans l'élaboration des protocoles de l'hôpital, quittes à suivre une formation spécifique. Mais il ne parle pas, lui non plus de la possibilité de lancer des études propres à la pharmacie.

Depuis 1993, chaque année, par circulaire, le ministère en charge de la santé (direction des hôpitaux) lance un appel à projets de recherche permettant aux équipes hospitalières de déposer des dossiers en vue d'obtenir leur financement. Ainsi dans le cadre des PHRC, les CHU ont mis en place progressivement leur délégation à la recherche clinique (DRC). Au-delà de la réponse des appels à projets, ces structures doivent jouer le rôle d'animateur régional : informent les équipes sur les différents appels d'offres, apportent une aide méthodologique, assurent la gestion, le suivi et le monitoring des projets.

Des études cliniques et des études d'impact peuvent être financées, et l'accent est porté au développement des structures hospitalières pour la recherche. Pour cela les DRC peuvent déposer des demandes de renforcement de leurs moyens en personnel de recherche : pour le recrutement et la formation de biostatisticiens, de méthodologistes, de techniciens ou de médecins... Mais malgré tous ces efforts, on peut constater que le pharmacien n'est pas au centre des préoccupations. Il n'est pas considéré comme un élément potentiel de développement de la recherche clinique.

Les BPC (3) et loi Huriet (6) sont formels, seuls des médecins ou dentistes peuvent être investigateurs d'étude. « Quand un investigateur prend l'initiative d'une recherche, il en est aussi, par là-même le promoteur. Les investigateurs sont obligatoirement des médecins, c'est-à-dire des docteurs en médecine régulièrement autorisés à exercer en France, justifiant d'une expérience appropriée ».

C'est sans appel : le pharmacien ne peut être investigateur d'essai clinique. Mais il est vrai aussi qu'en France, le pharmacien n'est pas clinicien, à la différence des pharmaciens nord-américains. Faire de la recherche clinique sous entend une certaine proximité avec le patient. Ainsi les pharmaciens peuvent faire des recherches mais pas directement sur les patients (sur le matériel médical, la pharmacologie, l'hygiène, l'utilisation de médicaments...)

## **5. QUELS CHANGEMENTS AVEC L'UNION EUROPEENNE**

La directive européenne en matière de bonnes pratiques cliniques a été adoptée par le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne (73, 74). Chaque état membre a du l'adopter et la publier avant le 1<sup>er</sup> mai 2003 et devra l'appliquer au plus tard le 1<sup>er</sup> mai 2004. Cette directive permettra l'harmonisation sur le minimum des pratiques réglementaires, chaque pays étant libre de renforcer ses exigences par rapport à celle-ci. Mais jusqu'à ce jour, la loi française n'a pas intégré cette directive. Ainsi, les données suivantes ne sont pas fixes et devront être actualisées après l'adoption par les législateurs français. Cette directive a pour champ d'application :

- tous les états membres et si les données sont utilisées pour l'enregistrement du médicament dans la communauté, les pays tiers (en dehors de la communauté) dans lequel l'essai est fait.
- les essais cliniques des médicaments à usage humain. Les essais portant sur d'autres produits de santé ne sont pas concernés, tout comme les essais non interventionnels (il s'agit du même champ d'application que la loi Huriet excluant les études observationnelles de type essai comportemental, par exemple).

Les principaux points apportés par la directive sont les suivants:

- Des définitions uniformes sont énoncées, dans le domaine de la recherche clinique.
- Une simplification des demandes d'essai, une réduction des délais :

Les essais cliniques font intervenir, le plus souvent, de nombreux protagonistes et plusieurs sites d'investigation répartis dans différents états membres, or les pratiques actuelles divergent sensiblement quant aux modalités d'initiation et de conduite des essais cliniques. Le degré d'exigence n'est pas le même dans tous les états membres. Il en résulte des retards et des complications préjudiciables à leur conduite effective sur le territoire communautaire.

- Le fonctionnement du comité d'éthique modifié par:
  - la mise à disposition des mêmes informations pour tous les comités d'éthiques,
  - un avis à donner sur le contrat financier liant le promoteur et l'investigateur, et sur les modes de recrutement des patients,

- la mise en place d'une procédure prévoyant le recueil de l'avis unique dans le cas des études multicentriques d'un comité d'éthique par état dans un délai de 60 jours à compter de la date de réception de la demande,
- une demande d'informations supplémentaires possible une fois seulement,
- un avis adressé aux demandeurs et aux autorités de l'état membre.

Un avis favorable du comité d'éthique est non seulement indispensable pour le lancement d'un essai clinique, mais également important pour l'exécution des amendements importants.

- Les nouvelles dispositions concernant les autorités :

- l'autorisation de conduire l'essai est donnée dans un délai maximum de 60 jours,
- les autorités ne peuvent demander des informations complémentaires qu'une seule fois,
- les autorités ont le droit de suspendre ou interdire un essai,
- le promoteur doit déclarer la fin d'un essai dans un délai de 90 jours ou 15 jours en cas d'arrêt anticipé.
- les autorités doivent mettre en place et maintenir une banque de données européennes (appelée EUDRA) accessible aux états membres, à la Commission européenne et à l'EMA, dans le respect des règles de confidentialité.

- Une facilité de circulation des médicaments expérimentaux :

Elle passera par le respect des bonnes pratiques de fabrication et par des dispositions d'étiquetage particulier. Une autorisation de fabrication et d'importation des médicaments expérimentaux devra être demandée par une personne qualifiée exerçant de façon permanente. Cette personne doit tenir un registre attestant de la conformité de chaque lot.

- Le renforcement de la Protection des sujets se prêtant à la recherche biomédicale :

- les risques prévisibles doivent être justifiés au regard du bénéfice individuel du patient à l'étude et des patients futurs,
- la notion de bénéfice individuel direct est renforcée chez les personnes incapables de consentir,
- dans le cas de majeur incapable de consentir, le consentement oral devra être recueilli devant témoin, mais à la différence des BPC, les situations d'urgence n'ont pas été envisagées.

- Cas des essais pédiatriques :
  - les essais doivent être examinés par un comité d'éthique présentant des compétences pédiatriques.
  - Le souhait du mineur de ne pas ou de ne plus participer à l'essai doit être examiné à tout moment par l'investigateur.
  - Le mineur et ses parents ou son représentant légal doivent être informés par un « personnel pédagogiquement qualifié ».
  
- La pharmacovigilance :
  - les événements indésirables graves inattendus doivent être notifiés immédiatement par l'investigateur au promoteur.
  - Les suspicions d'effets indésirables graves inattendus (EIGI) doivent être déclarés par le promoteur aux autorités de tous les états membres concernés ainsi qu'au comité d'éthique concerné.
  - Une notification annuelle des effets indésirables graves doit être faite par le promoteur aux états membres concernés et au comité d'éthique.
  - Le promoteur doit tenir des registres détaillés de tous les événements indésirables notifiés.

Ce nouveau texte, bien qu'il ne simplifie pas le système en place dans chaque état membre, facilitera probablement la conduite des essais multicentriques en garantissant l'harmonisation des procédures de soumission.

Toutefois ces nouvelles directives ne vont pas changer fondamentalement le rôle du pharmacien, le promoteur est le principal concerné. Par contre, dans le cas où un établissement de santé souhaitera être promoteur d'étude, la pharmacie devra répondre aux critères imposés concernant la fabrication, préparation, l'étiquetage des produits d'expérimentation.

## CONCLUSION

Par ce travail, nous avons voulu présenter de façon la plus complète possible l'état des lieux de la recherche clinique de part et d'autre de l'Atlantique à travers la position du pharmacien hospitalier. Deux points essentiels nous paraissent importants à retenir.

D'une part, le cadre réglementaire français, représenté par la loi Huriet, décrit les droits et devoir de chacun des intervenants. C'est un cadre à la fois précis et exigeant qui présente, outre la protection des personnes participant à la recherche, l'avantage d'uniformiser les pratiques sur tout le territoire. En 1988, lors de sa mise en pratique, la réorganisation des pharmacies hospitalières françaises, a nécessité beaucoup d'effort et d'investissement mais cela a porté ses fruits. Bon nombre de pharmacies hospitalières ont vu leur activité de recherche clinique se développer, tant quantitativement et que qualitativement. C'est d'ailleurs cette loi qui a servi de trame à l'élaboration de la directive européenne 2001/20/CE.

D'autre part, les pharmaciens québécois ont la particularité d'être aussi des cliniciens, c'est-à-dire plus proche des soins du patients. Cette pratique n'est certes pas inconnu en France mais moins bien développée. C'est par ce statut de clinicien, ainsi que par des connaissances et des compétences reconnues dans le domaine, que le pharmacien peut obtenir le statut d'investigateur d'étude clinique, sous réserve qu'il s'associe avec un médecin. Il lui est même fortement recommandé d'initier ses propres études.

Par ailleurs, le dernier chapitre de cette thèse nous a permis d'élaborer et de proposer, certains changements ou améliorations à apporter dans nos pratiques pharmaceutiques de gestion des essais cliniques... En effet, cette « confrontation » franco-québécoise est riche d'enseignement, il serait dommage de ne pas en tirer profit. Cette volonté de changer les pratiques n'a pas uniquement pour but de valoriser du pharmacien hospitalier en France, bien au contraire ! Les bénéficiaires de ces améliorations pourraient être bien nombreux :

- les patients en premier lieu. En effet, le fait d'avoir un interlocuteur privilégié, les sensibiliseraient plus encore à leur traitement, améliorerait leur observance. Mis en confiance, ils pourraient devenir plus acteur dans leur lutte contre la maladie.

- l'investigateur pourrait se voir décharger de nombreuses responsabilités en rapport aux études cliniques, ce qui lui permettrait d'être plus disponible pour ses activités de thérapeute.
- le promoteur verrait une meilleure prise en charge de ses études, de part la rigueur d'organisation des pharmaciens et leur rôle d'information du patient. L'équipe pharmaceutique pourrait devenir un élément non négligeable dans le choix de l'investigateur.

les établissements de Santé, et a fortiori les centres hospitalo-universitaires : la recherche et l'avancée des connaissances y tiennent une grande place. Il est important et même obligatoire pour eux de promouvoir la recherche clinique. Et puis, cette volonté d'aller de l'avant est aussi un bénéfice en terme de renommée et d'image de l'établissement.

En conclusion, il nous paraît important de solliciter les échanges d'un pays à l'autre. L'internat se prête à ce genre d'expérience. En effet, un stage de six mois permet de bien s'imprégner de nouvelles pratiques, de nouvelles mentalités et l'interne peut à son retour faire bénéficier ses collègues de son apprentissage. Et puis, possédant une expérience professionnelle affirmée par quelques semestres passés en milieu hospitalier français, l'interne peut également être ambassadeur de compétences nouvelles pour la structure d'accueil. Ainsi, de nouveaux internes français sont partis travailler dans le département de pharmacie de l'Hôpital Sainte Justine à la suite du notre. Il serait intéressant maintenant de pouvoir accueillir des étudiants québécois.

Et puis au-delà de l'aspect professionnel, une telle expérience favorise le développement d'une personnalité curieuse et ouverte sur le monde. A l'heure du développement mondial des échanges, de la réalisation d'une Europe plus unie, ces qualités paraissent essentielles pour des futurs professionnels de la santé.

## ANNEXES

**Annexe 1** : Glossaire, issue des bonnes pratiques cliniques : directives consolidées (directive tripartite harmonisée de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain), Santé Canada, ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux, Ottawa, 1997.

**Annexe 2** : Déclaration d'Helsinki

**Annexe 3** : Principes inhérents aux BPC de la CIH (Voir C12)

**Annexe 4** : Enoncé de politique des trois Conseils : Ethique de la recherche avec les êtres humains : Table des matières, Introduction et Buts de cette politique.

**Annexe 5** : Combes C. Pratique de la pharmacie clinique au Québec ou « Soins Pharmaceutiques », présentation du 8 Juillet 2003, Pharmacie de l'Hôtel Dieu, CHU Nantes.

**Annexe 6** : Faculté de pharmacie, Université de Montréal. PHM-615 Recherche en milieu de pratique pharmaceutique. Été 2001.

**Annexe 7** : Faculté de pharmacie, Université de Montréal. PHM 6125 Travail dirigé (Projet de recherche).

**Annexe 8** : Tableau issu de l'article de Bussièrès et col. (36)  
« Principaux critères d'évaluation des activités de recherche sur les médicaments basés sur les lignes directrices américaines (ASHP) et canadiennes (CSHP) ».

**Annexe 9** : Copies d'écran de Système Informatisé en Recherche Pharmaceutique (SIRP).

**Annexe 10** : Présentation de l'Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique (URPP).

# ANNEXE 1

## GLOSSAIRE

### 1.1 Réaction indésirable à un médicament (RIM)

Au cours d'expériences cliniques préalables à une approbation réalisées avec un nouveau produit médical ou portant sur les nouvelles utilisations que l'on fait de ce produit, particulièrement dans les cas où les doses thérapeutiques ne sont pas encore déterminées, toute réaction nocive ou imprévue suscitée par une dose quelconque d'un produit médical doit être considérée comme une réaction indésirable à un médicament. Si un produit médical suscite une telle réaction, c'est qu'il existe au moins une possibilité raisonnable qu'un lien de causalité entre ce produit et un effet indésirable puisse être établi, c'est-à-dire que cette possibilité ne peut être écartée.

En ce qui concerne les produits médicaux commercialisés, il s'agit d'une réaction nocive et imprévue à un médicament qui se produit lorsque l'on utilise des doses normales pour les sujets humains afin de prévenir, de diagnostiquer ou de traiter une maladie ou, encore, afin de modifier une fonction physiologique (voir les Lignes directrices concernant la gestion des données sur la sécurité des essais cliniques de la CIH : définitions et normes en vue de la présentation accélérée de rapports [*ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*]).

### 1.2 Incident thérapeutique (IT)

Toute manifestation fâcheuse d'ordre médical chez un patient ou chez un sujet d'étude clinique à qui on a administré un produit pharmaceutique, et qui n'a pas nécessairement de lien de causalité avec le traitement. Un effet indésirable (EI) peut donc être un signe défavorable et imprévu (y compris un résultat de laboratoire anormal), un symptôme ou une maladie associés dans le temps à l'utilisation d'un produit médical (de recherche) et qui peuvent être liés ou non à l'utilisation de ce produit (voir les Lignes directrices concernant la gestion des données sur la sécurité des essais cliniques de la CIH : définitions et normes en vue de la présentation accélérée de rapports [*ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*]).

### 1.3 Modification (au protocole)

Voir Modification au protocole.

### 1.4 Exigence réglementaire applicable

Lois et règlements visant la réalisation d'essais cliniques avec des produits de recherche.

### 1.5 Approbation (des comités d'examen d'établissements)

Décision affirmative prise par le comité d'examen de l'établissement (CEE) après examen de l'essai clinique prévu et autorisant la réalisation de cet essai dans un établissement particulier, dans les limites établies par le CEE, l'établissement, les bonnes pratiques cliniques (BPC) et les exigences réglementaires applicables.

### 1.6 Vérification

Examen systématique et indépendant des activités et documents liés aux essais en vue de déterminer, d'une part, si ces activités ont été menées conformément au protocole, aux modes opératoires normalisés (MON) du promoteur, aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux exigences réglementaires applicables et, d'autre part, si les données ont été enregistrées, analysées et présentées conformément à ces mêmes directives.

### **1.7 Certificat de vérification**

Déclaration du vérificateur confirmant qu'une vérification a eu lieu.

### **1.8 Rapport de vérification**

Évaluation écrite rédigée par le vérificateur du promoteur et faisant état des résultats de la vérification.

### **1.9 Piste de vérification**

Documentation permettant de reconstituer le fil des événements.

### **1.10 Essai à l'insu**

Procédure au cours de laquelle un ou plusieurs participants à l'essai sont tenus dans l'ignorance du traitement administré. D'ordinaire, un essai à simple insu signifie que seuls les sujets sont tenus dans l'ignorance, tandis qu'un essai à double insu signifie que les sujets, les investigateurs, les surveillants et, dans certains cas, les analystes des données ignorent le traitement administré.

### **1.11 Formulaire d'exposé de cas (FEC)**

Document imprimé, optique ou électronique sur lequel sont consignés tous les renseignements sur les sujets participant à l'essai et qui, selon le protocole, doit être présenté au promoteur.

### **1.12 Essai/étude clinique**

Toute investigation menée sur des sujets humains en vue de découvrir ou de vérifier les effets cliniques et pharmacologiques d'un produit de recherche ou d'autres effets pharmacodynamiques liés à ce produit, d'identifier toute réaction indésirable à un produit de recherche, d'étudier la façon dont un produit de recherche est absorbé, distribué, métabolisé et excrété afin d'en évaluer la sécurité ou l'efficacité. Les termes «essai clinique» et «étude clinique» sont synonymes.

### **1.13 Rapport sur un essai/étude clinique**

Description écrite d'un essai/étude mené sur des sujets humains et portant sur un agent thérapeutique, prophylactique ou diagnostique, dans laquelle la description, la présentation et l'analyse des données cliniques et statistiques sont intégrées pour ne former qu'un seul rapport (voir les Lignes directrices concernant la structure et le contenu des rapports sur les études cliniques de la CIH [*ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports*]).

### **1.14 Comparateur (produit)**

Produit de recherche ou commercialisé (contrôle actif) ou placebo utilisé comme référence dans un essai clinique.

### **1.15 Conformité (concernant les essais)**

Observation de toutes les exigences liées aux essais, des bonnes pratiques cliniques (BPC) et des exigences réglementaires applicables.

### **1.16 Confidentialité**

Non-divulgateion, à des personnes autres que les personnes autorisées, d'information exclusive au promoteur ou de l'identité d'un sujet.

### **1.17 Contrat**

Entente écrite, datée et signée entre deux ou plusieurs parties établissant toutes les dispositions concernant la délégation et la répartition des tâches et obligations et, s'il y a lieu, les arrangements financiers. Le protocole peut servir de fondement au contrat.

### **1.18 Comité de coordination**

Comité pouvant être formé par un promoteur pour coordonner la réalisation d'un essai multicentrique.

### **1.19 Investigateur chargé de la coordination**

Investigateur chargé de coordonner les activités des investigateurs dans les différents centres participant à un essai multicentrique.

### **1.20 Organisme de recherche sous contrat (ORC)**

Personne ou organisme (commercial, universitaire ou autre) à qui le promoteur a confié par contrat l'exécution d'une ou de plusieurs tâches ou fonctions liées à un essai.

### **1.21 Accès direct**

Permission d'examiner, d'analyser, de vérifier et de reproduire tous les dossiers et les rapports nécessaires à l'évaluation d'un essai clinique. Toute partie (organismes de réglementation nationaux ou étrangers, surveillants et vérificateurs du promoteur) ayant directement accès à ces documents doit prendre toutes les précautions raisonnables, dans les limites des exigences réglementaires applicables, pour assurer la confidentialité de l'identité des sujets et de l'information appartenant exclusivement au promoteur.

### **1.22 Documentation**

Tous les dossiers, sous quelque forme que ce soit (incluant, mais non exclusivement, les dossiers écrits, électroniques, magnétiques et optiques ainsi que les scintigrammes, les radiographies et les électrocardiogrammes), dans lesquels sont décrits ou consignés les méthodes, le déroulement ou les résultats d'un essai, les facteurs associés à un essai et les mesures prises.

### **1.23 Documents essentiels**

Documents permettant l'évaluation, individuelle et collective, du déroulement d'une étude et de la qualité des données produites (voir le point 8 – Documents essentiels à la réalisation d'un essai clinique).

### **1.24 Bonne pratique clinique (BPC)**

Norme concernant la conception, la réalisation, l'efficacité, la surveillance et la vérification d'essais cliniques ainsi que l'enregistrement, l'analyse et la présentation des données s'y rattachant et qui garantit la fiabilité et l'exactitude des données et des résultats présentés ainsi que la protection des droits, de l'intégrité et de l'identité des sujets.

### **1.25 Comité indépendant de contrôle des données (CICD) (Comité de contrôle de la sécurité et des données, comité de contrôle, comité de contrôle des données)**

Comité indépendant de contrôle des données pouvant être établi par le promoteur et chargé, d'une part, d'évaluer périodiquement le déroulement d'un essai clinique, les données sur la sécurité et les résultats critiques concernant l'efficacité et, d'autre part, de formuler des recommandations concernant la poursuite, la modification ou l'interruption d'un essai.

### **1.26 Témoin impartial**

Personne qui ne participe pas à l'essai et qui ne peut être indûment influencée par les personnes qui y participent, qui est présente au moment de la lecture du formulaire de consentement éclairé si le sujet ou son représentant légal ne sait pas lire et qui lit elle-même ce formulaire et toute autre information fournie au sujet.

### **1.27 Comité d'éthique indépendant (CEI)**

Organisme indépendant (conseil ou comité d'examen de l'établissement, régional, national ou supranational), composé de professionnels des milieux médical et scientifique et de membres n'appartenant pas à ces milieux, dont la responsabilité consiste à assurer la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des sujets humains participant à un essai et à garantir publiquement cette protection, d'une part, en examinant le protocole d'essai, la compétence des investigateurs, les installations ainsi que les méthodes et les documents à utiliser pour obtenir le consentement éclairé des sujets après les avoir informés adéquatement et, d'autre part, en formulant une approbation/opinion favorable à cet égard.

Le statut juridique, la composition, le fonctionnement, les activités et les exigences réglementaires liés aux comités d'éthique indépendants peuvent différer d'un pays à l'autre, mais ils doivent permettre à ces comités d'exercer leurs activités conformément aux BPC décrites dans le présent document.

### **1.28 Consentement éclairé**

Processus par lequel un sujet confirme de son plein gré sa volonté de participer à un essai particulier, après avoir été informé de tous les aspects de l'essai pouvant influencer sur sa décision. Un consentement éclairé est consigné sur un formulaire écrit, signé et daté.

### **1.29 Inspection**

Examen officiel, réalisé par un organisme de réglementation, des documents, des installations, des dossiers et de toute autre ressource que cet organisme estime être liée à l'essai clinique et pouvant se trouver sur les lieux de l'essai, dans les installations du promoteur ou de l'organisme de recherche sous contrat (ORC) ou, encore, dans tout autre établissement que l'organisme de réglementation juge approprié.

### **1.30 Établissement (médical)**

Entreprise ou organisme public ou privé, installations médicales ou dentaires où des essais cliniques ont lieu.

### **1.31 Comité d'examen de l'établissement (CEE)**

Organisme indépendant composé de représentants des milieux médical, scientifique et non scientifique et dont le mandat consiste à assurer la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des sujets humains participant à un essai, notamment en examinant, en approuvant et en surveillant de façon permanente le protocole d'essai et les modifications qui y seront apportées ainsi que les méthodes et les documents utilisés pour obtenir le consentement éclairé des sujets après leur avoir fourni les renseignements pertinents.

### **1.32 Rapport provisoire sur un essai/étude clinique**

Rapport faisant état des résultats partiels et de l'évaluation de ces résultats à la lumière des analyses effectuées pendant l'essai.

### **1.33 Produit de recherche**

Forme pharmaceutique d'un ingrédient actif ou placebo mis à l'essai ou utilisé comme produit de référence dans un essai clinique, y compris un produit dont la mise sur le marché a été autorisée et qui est utilisé (formulé ou emballé) d'une manière autre que la forme approuvée ou selon des indications non approuvées ou, encore, pour recueillir des données supplémentaires concernant une utilisation approuvée.

### **1.34 L'investigateur**

Personne responsable de la réalisation de l'essai clinique sur les lieux de l'essai. Si l'essai est réalisé par une équipe, l'investigateur joue le rôle de chef d'équipe et peut être appelé «investigateur principal». (Voir aussi Investigateur secondaire).

### **1.35 L'investigateur/établissement**

Expression signifiant «l'investigateur et (ou) l'établissement, lorsque les exigences réglementaires applicables le stipulent».

### **1.36 Brochure de l'investigateur**

Compilation des données cliniques et non cliniques sur le produit de recherche et ayant trait à l'étude dudit produit sur des sujets humains (voir le point 7 – Brochure de l'investigateur).

### **1.37 Représentant légal**

Personne, personne morale ou toute autre entité autorisée en vertu de la loi pertinente à consentir, au nom d'un éventuel sujet, à la participation de ce sujet à l'essai clinique.

### **1.38 Surveillance**

Activité qui consiste à surveiller le déroulement d'un essai clinique et à veiller à ce que cet essai soit réalisé conformément au protocole, aux modes opératoires normalisés (MON), aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux exigences réglementaires applicables, et que les données s'y rattachant soient consignées et présentées conformément à ces mêmes directives.

### **1.39 Rapport de surveillance**

Rapport écrit rédigé par le surveillant à l'intention du promoteur après chaque visite des lieux ou toute autre communication liée à l'essai selon les MON du promoteur.

### **1.40 Essai multicentrique**

Essai clinique réalisé conformément à un protocole unique à plusieurs endroits différents et, par conséquent, par plus d'un investigateur.

### **1.41 Étude non clinique**

Étude biomédicale réalisée sur des sujets non humains.

### **1.42 Opinion (du comité d'éthique indépendant)**

Jugement ou avis formulé par un comité d'éthique indépendant (CEI).

### **1.43 Dossier médical original**

Voir Documents de base.

### **1.44 Protocole**

Document dans lequel sont décrits les objectifs, la conception, la méthodologie, les remarques d'ordre statistique et les diverses étapes d'un essai. Le protocole fournit d'ordinaire le contexte et la raison d'être de l'essai, mais ces renseignements peuvent être fournis dans d'autres documents cités dans le protocole. Tout au long du présent document, le terme «protocole» renvoie au protocole et aux modifications s'y rattachant.

### **1.45 Modification au protocole**

Description écrite d'une modification ou d'un éclaircissement officiel apporté au protocole.

### **1.46 Assurance de la qualité (AQ)**

Toutes les mesures prévues et systématiques garantissant que l'essai est réalisé conformément aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux exigences réglementaires applicables et que les données sont produites, consignées et présentées conformément à ces mêmes directives.

### **1.47 Contrôle de la qualité (CQ)**

Techniques et activités opérationnelles s'inscrivant dans le système d'assurance de la qualité pour vérifier si les exigences relatives à la qualité des activités liées aux essais ont été respectées.

### **1.48 Distribution au hasard**

Processus qui consiste à répartir au hasard les sujets entre le groupe expérimental et le groupe témoin afin de réduire les biais.

### **1.49 Organisme de réglementation**

Organisme doté du pouvoir de réglementation. Dans les lignes directrices concernant les BPC de la CIH, l'expression «organisme de réglementation» comprend les organismes chargés de

l'examen des données cliniques présentées et ceux qui sont chargés des inspections (voir 1.29). On désigne parfois ces organismes sous le nom d'autorités compétentes.

### **1.50 Incident thérapeutique grave (ITG) ou réaction indésirable grave à un médicament (RIGM)**

- Toute manifestation fâcheuse d'ordre médical à une dose quelconque qui :
- entraîne le décès du sujet;
- met sa vie en danger;
- nécessite son hospitalisation ou la prolongation de son hospitalisation;
- entraîne une invalidité/une incapacité permanente ou importante;

ou

- se traduit par une anomalie/malformation congénitale.

(voir les Lignes directrices concernant la gestion des données sur la sécurité des essais cliniques de la CIH : définitions et normes liées à la présentation de rapports exprès [*ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*]).

### **1.51 Données de base**

Toute information figurant dans les dossiers originaux et dans les copies certifiées de ces dossiers et faisant état des résultats cliniques, des observations ou des autres activités réalisées au cours de l'essai clinique nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de cet essai. Les données de base figurent dans les documents de base (dossiers originaux ou copies certifiées).

### **1.52 Documents de base**

Documents originaux, données et dossiers (dossiers d'hôpital, fiches cliniques et administratives, notes de laboratoire, notes de service, journaux personnels des sujets, listes de contrôle, dossiers pharmacologiques, données enregistrées à partir de moyens automatisés, copies ou transcriptions certifiées après vérification de leur exactitude, microfiches, négatifs, microfilms ou supports magnétiques, radiographies, fichiers des sujets et dossiers conservés à la pharmacie, aux laboratoires et aux services médico-techniques participant à l'essai clinique).

### **1.53 Promoteur**

Personne, entreprise, établissement ou organisme chargé de la mise en oeuvre, de la gestion ou du financement d'un essai clinique.

### **1.54 Promoteur-investigateur**

Personne qui met en oeuvre et réalise, seule ou avec d'autres, un essai clinique, et sous la responsabilité directe de laquelle le produit de recherche est administré à un sujet. Le terme est réservé à une personne réelle (il ne s'applique pas à une société ou à un organisme, p .ex.). Les obligations d'un promoteur-investigateur sont à la fois celles d'un promoteur et celles d'un investigateur.

### **1.55 Modes opératoires normalisés (MON)**

Instructions détaillées et écrites visant à assurer l'accomplissement uniforme d'une fonction particulière.

### **1.56 Investigateur secondaire**

Membre de l'équipe chargée de réaliser l'essai clinique, désigné et supervisé par l'investigateur principal et dont le rôle consiste à exécuter les procédures fondamentales liées à l'essai ou à prendre des décisions importantes à cet égard (associé, résident, chercheur universitaire, etc.). Voir aussi Investigateur.

### **1.57 Sujet/sujet participant à l'essai**

Personne qui participe à un essai clinique, que ce soit dans le groupe expérimental ou dans le groupe témoin.

### **1.58 Code d'identification du sujet**

Identificateur unique attribué par l'investigateur à chacun des sujets participant à l'essai pour protéger son identité et que l'investigateur utilise au lieu du nom du sujet lorsqu'il consigne des effets indésirables ou d'autres données se rapportant à l'essai.

### **1.59 Lieu de l'essai**

Lieu où se déroulent les activités liées à l'essai.

### **1.60 Réaction indésirable et inattendue à un médicament**

Réaction indésirable dont la nature ou la gravité ne correspond pas aux renseignements pertinents sur le produit (Brochure de l'investigateur pour un produit de recherche non approuvé ou feuillet d'information/sommaire faisant état des caractéristiques d'un produit approuvé) (voir les Lignes directrices concernant la gestion des données sur la sécurité des essais cliniques : définitions et normes liées à la présentation accélérée de rapports [*ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*]).

### **1.61 Sujets vulnérables**

Personnes dont le désir de participer à un essai clinique peut être indûment influencé par l'espoir, justifié ou non, de recevoir des avantages associés à leur participation ou la crainte de représailles de la part de membres plus influents d'une structure hiérarchique en cas de refus. Mentionnons, par exemple, les membres d'un groupe doté d'une structure hiérarchique tels que des étudiants en médecine, en pharmacologie, en médecine dentaire et en soins infirmiers, des employés subalternes d'un hôpital ou d'un laboratoire, des employés de l'industrie pharmaceutique, des membres des forces armées et des détenus. Les patients atteints d'une maladie incurable, les personnes vivant en centre d'hébergement, les personnes sans emploi ou pauvres, les patients confrontés à une situation d'urgence, les membres des minorités ethniques, les sans-abri, les nomades, les réfugiés, les mineurs ainsi que les personnes incapables de donner leur consentement sont aussi des sujets vulnérables.

### **1.62 Bien-être (des sujets participant à l'essai)**

Intégrité physique et mentale des sujets participant à un essai clinique.



## **ANNEXE 2**

## ANNEXE 3

### PRINCIPES INHÉRENTS AUX BPC DE LA CIH

- 2.1 Les essais cliniques doivent être réalisés conformément aux principes éthiques découlant de la Déclaration d'Helsinki, aux BPC et aux exigences réglementaires applicables.
- 2.2 Avant d'entreprendre un essai, il faut évaluer les inconvénients et les risques prévisibles en fonction des avantages prévus pour le sujet et la société. Un essai doit être entrepris et poursuivi uniquement si les avantages prévus l'emportent sur les risques.
- 2.3 Les droits, la sécurité et le bien-être des sujets ont préséance et doivent l'emporter sur les intérêts de la science et de la société.
- 2.4 Des renseignements cliniques et non cliniques sur le produit de recherche doivent être fournis pour étayer l'essai clinique proposé.
- 2.5 Les essais cliniques doivent être scientifiquement sûrs et décrits selon un protocole clair et détaillé.
- 2.6 Un essai doit être réalisé conformément au protocole ayant reçu l'approbation/opinion favorable préalable du comité d'examen de l'établissement (CEE)/comité d'éthique indépendant (CEI).
- 2.7 Les soins médicaux dispensés aux sujets ainsi que les décisions prises en leur nom doivent toujours être supervisés par un médecin qualifié ou, le cas échéant, par un dentiste qualifié.
- 2.8 Toute personne participant à la réalisation d'un essai doit posséder les connaissances, la formation et l'expérience requises pour exécuter les tâches qui lui sont confiées.
- 2.9 Il faut obtenir le consentement libre et éclairé de tous les sujets avant que ces derniers puissent participer à un essai clinique.
- 2.10 Toutes les données concernant l'essai clinique doivent être enregistrées, traitées et stockées de manière à ce qu'elles puissent être correctement présentées, interprétées et vérifiées.
- 2.11 La confidentialité des dossiers pouvant servir à identifier les sujets doit être protégée, conformément aux règles relatives à la protection des renseignements personnels et à la confidentialité établies dans les exigences réglementaires applicables.
- 2.12 Les produits de recherche doivent être fabriqués, manipulés et conservés conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) applicables. Ils doivent être utilisés conformément au protocole approuvé.
- 2.13 Des systèmes comportant des procédures visant à assurer la qualité de tous les aspects de l'essai doivent être mis en place.

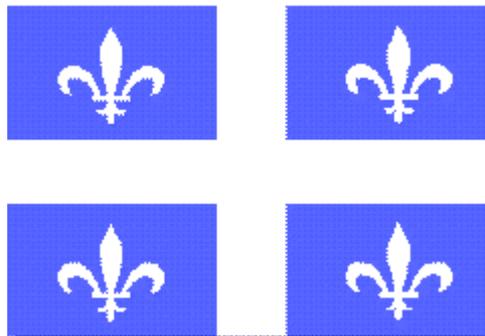
## **ANNEXE 4**

ANNEXE 5

PRATIQUE DE LA PHARMACIE CLINIQUE  
AU QUEBEC

OU

"SOINS PHARMACEUTIQUES"



par Cécile COMBES  
Interne PIBM, 6<sup>ème</sup> semestre  
Pharmacie de l'hôpital St-Jacques

Présentation du 8 Juillet 2003, pharmacie de l'Hotel Dieu, CHU Nantes

## **INTRODUCTION**

Terme de pharmacie clinique obsolète, on parle de "soins pharmaceutiques"

- OBJECTIFS
- TECHNIQUE
- ORDONNANCES ET DISTRIBUTION
- OUTILS DE TRAVAIL

## **OBJECTIFS**

- Assurer l'atteinte des meilleurs résultats pharmacothérapeutiques possibles tout en limitant les effets indésirables pour le patient,
- Accroître l'engagement du pharmacien auprès du patient en lui assurant un suivi optimal tout au long de son traitement médicamenteux.

## **TECHNIQUE**

- Etape 1: Etablir une relation de confiance avec le patient
- Etape 2: Obtenir l'information
- Etape 3: Evaluer l'information
- Etape 4: Elaborer le plan de soin pharmaceutique (PSP)
- Etape 5: Appliquer le plan de soin pharmaceutique (PSP)
- Etape 6: Réévaluer le plan de soin pharmaceutique (PSP)

### Etape 1: Etablir une relation de confiance avec le patient

- établir une relation ouverte et respectueuse avec le patient qui repose sur les acceptations des caractéristiques personnelles (âge, niveau intellectuel, physique et psychique...), socio-culturel et pathologique
- établir une relation de confiance et de complicité avec le patient qui incite et suscite la coopération de ce dernier dans l'identification, la résolution et la prévention des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP), pendant toute la durée du processus de soins
- établir une relation pharmacien-patient basée sur les responsabilités morale et déontologique des soins pharmaceutiques aux patients.

### Etape 2: Obtenir l'information (voir annexe 1)

- Approche centrée sur le respect du patient tout en cherchant à obtenir les informations nécessaires à l'identification des problèmes reliés à la pharmacothérapie ou PRP (écoute, comportements non verbaux, questionnement...)
- Recueil des informations pertinentes :
  - lors de l'entrevu patient/famille
  - de l'équipe médicale
  - par consultation du dossier du patient

<ul style="list-style-type: none"><li>- caractéristiques personnelles</li><li>- raison de l'admission</li><li>- diagnostic, antécédents médicaux</li><li>- histoire médicamenteuse, allergie, effets indésirables, observance,</li><li>- informations subjectives: état émotionnel, problème médicaux perçu par le patient lui-même,</li><li>- informations objectives: signes vitaux, analyses de sang...</li><li>- habitudes de vie: alcool, tabac, problème intervenant sur le métabolisme...</li></ul>
--

- Juger du moment opportun de l'entrevue.

Etape 3: Evaluer l'information (voir annexe 2)

⇒ Identifier les problèmes liés à la pharmacothérapie ou PRP réels ou potentiel et établir leur ordre de priorité.

Qu'est ce qu'un PRP?

8 cas de figures répertoriés:

1. le patient a une condition médicale qui requiert un traitement mais ne le reçoit pas,
2. le patient a une condition médicale pour laquelle un médicament inapproprié a été prescrit : allergie, CI, inefficacité,
3. dose trop forte ou trop faible,
4. effets indésirables ou allergie,
5. interaction avec d'autres médicaments ou des aliments,
6. le patient ne prend pas ou ne reçoit pas le médicament tel que prescrit:
7. mauvaise observance, erreur médicamenteuse: de dosage, de médicament, de posologie au moment de l'administration
8. le patient prend ou reçoit un médicament sans indication valable: duplication thérapeutique, automédication inapproprié, abus...
9. prise au mauvais moment

- analyser les informations recueillies et les comprendre à la lumière de ses connaissances.
- compléter ses connaissances au besoin par une recherche de la littérature pharmacothérapeutique et médicale.
- interpréter correctement l'ensemble des informations diverses en tenant compte des caractéristiques personnelles, socio-culturelles et pathologiques du patient.
- identifier les différents types de PRP et les prioriser (cf ci-avant).

Etape 4: Elaborer le plan de soin pharmaceutique (PSP)

PLAN DE SOIN

	PRP n°1	PRP n°2
PRP posé		
résultat recherché		
solution(s) possible(s)		
solution(s) retenue(s)		
intervention(s)		
suivi à faire		
fréquence du suivi		
résultat(s) obtenu(s)		

- avoir toujours en tête le respect des décisions, des valeurs, de la qualité de vie du patient.
- PSP appuyé sur la littérature pharmacothérapeutique et médicale et qui tient compte des différents options possibles, de leurs avantages, de leurs effets secondaires, des implications pour le patient et des coût directs et indirects.
- déterminer la voie d'administration la plus appropriée.

PLAN DE SURVEILLANCE

à déterminer afin d'évaluer efficacement l'attente des résultats thérapeutiques recherchés et l'apparition d'effets secondaires potentiels.

voir annexe 3: quelques exemples de paramètres de surveillance

Etape 5: Appliquer le plan de soin pharmaceutique (PSP)

- présenter au patient les solutions envisagées ainsi que les résultats escomptés de façon à obtenir son consentement et sa collaboration,
- recommander, avec assurance professionnelle, le PSP au médecin ou tout autre intervenant de la santé afin d'obtenir son consentement et son engagement,
- mise en oeuvre du PSP au moment approprié.

Etape 6: Réévaluer le plan de soin pharmaceutique (PSP)

Modification du PSP en fonction de l'interprétation des paramètres de surveillance et sur l'évolution clinique du patient

## ORDONNANCES ET DISTRIBUTION

- Ordonnance faxée à la pharmacie
- Vérification et validation par un pharmacien de la prescription en fonction du dossier pharmacologique informatisé
- Edition du formulaire d'administration des médicaments ou FADM (annexe 4)
- Conditionnement unitaire avec identification des médicaments
- Envoie dans les services

## OUTILS DE TRAVAIL

*Exemple du "Drug Information Handbook"*

Les médicaments:

- présentation par DCI
- pour chaque produit, la rubrique commence par des informations d'ordre clinique et pratique

indication AMM, indication hors AMM, effets sur la grossesse et l'allaitement, contre-indications, précautions d'emploi, effets indésirables, surdosage

puis, viennent les informations générales

interactions médicamenteuses, mécanisme d'action, pharmacocinétique, posologie, administration, monitoring, information au patient, indication pour les infirmières.

Les fiches techniques:

- évaluation de la fonction hépatique et rénale,
- tableaux comparatifs de médicaments de la même classe thérapeutique
- interactions avec le CYP 450
- vaccination
- prophylaxie et traitement des maladies infectieuses
- nutrition parentérale

- recommandation de prise en charge thérapeutique: asthme, dépression, hypertension artérielle...

*Exemple du « Guide pratique des soins palliatifs » par l'association des pharmaciens d'établissement (APES)*

Différents thèmes sont abordés :

La douleur – généralités

Les analgésiques

L'administration parentérale des opiacées

Les voies novatrices

Les coanalgésiques

Nausées , vomissements

Les soins de bouches...

Chaque section fait un rappel clinique, étiologique puis aborde le traitement avec les différentes possibilités, des tableaux comparatifs , des protocoles, les voies d'administrations possibles, les effets secondaires à surveiller...

## CONCLUSION

- importance d'être structuré dans ses démarches
- importance de la relation avec le malade et l'équipe médicale
- démarche volontaire, demandant de la disponibilité et un esprit de curiosité

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. « Guide des intervenants et résidents » Maitrise ès sciences (pratique pharmaceutique), université de Montréal
2. « Problèmes pharmacothérapeutiques en pédiatrie » cours de Denis Lebel, pharmacien adjoint, hôpital Ste-Justine
3. « Guide pratique des soins palliatifs » , par l'association des pharmaciens d'établissement de santé
4. « Drug Information Handbook », Lexi-comp's, 11<sup>ème</sup> édition
5. Documents émis par le département de pharmacie de l'Hôpital Ste Justine à Montréal
6. « Programme de perfectionnement professionnel : soins pharmaceutiques, pharmacien – maitre de stage » Université de Montréal
7. Conférence annuelle de la SCPH sur la pratique professionnelle, le 1-5 février 2003, Toronto

## **ANNEXE 6**

## ANNEXE 7

## **ANNEXE 8**

## ANNEXE 9

HÔPITAL  
SAINTE-JUSTINE  
DÉPARTEMENT  
DE PHARMACIE

*Services  
Pharmaceutiques  
de Support  
à la Recherche*

### Description du protocole de recherche

Ajouter un  enregistrement

#### 1. Renseignements généraux

**\_Numéro interne :** 54 

**\_Titre :**  

**\_Code de l'étude chez le promoteur :**  

**\_Acronyme :**  

**\_Nom du promoteur :** 

**\_Type de recherche :**  

**\_Phase :** 

**\_Objectif(s) :** 

**\_Devis :** 

Contact	Nom	Téléphone	Courriel	
---------	-----	-----------	----------	---

**\_Autres collaborateurs :** 

**\_Médecins autorisés à prescrire :** 

**\_Statut :** 

#### 2. Évaluation

Évaluation réalisée le 

### 3. Renseignements détaillés

- \_ Numéro de centre : 
- \_ Nombre de site : 
- \_ Durée de l'étude : 
- \_ Nombre total de patient prévus : 
- \_ Nombre de patients prévus à HSJ : 
- \_ Nombre de dispensation/patient :  
- \_ Modalité de Randomisation : 

#### 3.1 Résumé du protocole

\_ Résumé :  

#### 3.2 Liste des événements

Événement 	Signature	Date	Commentaires 
---	-----------	------	--

#### 3.3 Grille tarifaire

Barème de coût par protocole 	Prix (\$)	Commentaires 
--	-----------	--

Barème de coût par service 	Prix (\$)	Commentaires 
--	-----------	--

Barème de coût pour le suivi 	Prix (\$)	Commentaires 
--	-----------	--

\_ TOTAL (\$) : 

#### 3.4 Les médicaments de l'essai



\_ Modalités d'approvisionnement : 

\_ Commentaires :  

### 3.5 Liste des autres documents



## 4. Cartable

### 1 SPSR

Renseignements additionnels à afficher sur la page :

### 2 Algorithme *(Obligatoire)*

L'algorithme de prise en charge d'un patient doit être inscrit dans ce champ :

### 3 Contacts

Renseignements additionnels à afficher sur la page. Cette section affichera par défaut toutes les informations de contact de la fiche. :

### 4 Randomisation

Renseignements additionnels à afficher sur la page. Cette section affichera par défaut toutes les informations de randomisation de la fiche. :

### 5 Section Services *(Obligatoire)*

Si les services doivent être compilés, les instructions doivent être inscrites ici. :

### 6 Section Inventaire *(Obligatoire)*

Si l'inventaire doit être tenu à la pharmacie, les instructions doivent être inscrites ici. :

### 7 Section Ordonnances

Renseignements additionnels à afficher sur la page :

### 8 Section Protocole

Renseignements additionnels à afficher sur la page :

### 9 Section Évaluation

Renseignements additionnels à afficher sur la page :

### 10 Section Fiches

Renseignements additionnels à afficher sur la page :

### 11 Section Budget

Renseignements additionnels à afficher sur la page :

### 12 Section Correspondance

Renseignements additionnels à afficher sur la page :

### 13 Section Autres

Renseignements additionnels à afficher sur la page :

## ANNEXE 10

**Hôpital Sainte Justine**  
**Département de pharmacie**  
**Unité de recherche en pratique pharmaceutique**

---

### **Quelle est sa mission ?**

L'unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) a pour mission de favoriser l'émergence de pharmaciens-chercheurs et le développement et le rayonnement d'activités novatrices de recherche sur les pratiques pharmaceutiques au pays.

### **A qui s'adresse l'URPP ?**

A tous les pharmaciens et pharmaciens en formation qui désirent réaliser un projet de recherche clinique, évaluative ou économique, en lien avec la pratique pharmaceutique et qui comporte une intervention ou un médicament au sein du réseau de la santé.

### **Quels sont les axes de recherche ?**

Cette unité de recherche s'intéresse particulièrement :

- à l'organisation des activités pharmaceutiques incluant le circuit du médicament, dans le réseau de la santé
- à l'impact des services, des soins, de l'enseignement, de la recherche et de la gestion pharmaceutique dans le réseau de la santé
- à l'impact des technologies liées aux activités pharmaceutiques dans le réseau de la santé
- à l'arrimage pharmaceutique entre les établissements de santé et le milieu communautaire
- à la gestion thérapeutique
- à la gestion des risques et des incidents
- à la pharmacoéconomie

### **Quelle est l'organisation de l'URPP ?**

L'URPP est composée d'un chercheur principal (Jean-François Bussières) et de co-chercheurs, membres actifs du CMDP, du département de pharmacie et de l'Assemblée des chercheurs du Centre de recherche de Sainte Justine (Anick Bérard, Denis Lebel, Ema Ferreira). L'URPP recrute des assistants de recherche parmi les étudiants inscrits aux programmes de Baccalauréat en pharmacie et de Maîtrise en pratique pharmaceutique (M.Sc.) de même que des étudiants provenant d'autres facultés et des étudiants étrangers.

On peut consulter la page Web de l'URPP notamment pour un profil des collaborateurs, des publications, des projets en cours, des subventions de recherche etc ...

- Département de pharmacie – porte 110A
- Téléphone : 345-4931 poste 3636
- Télécopieur : 345-4820
- Courriel : [jf\\_bussieres@ssss.gouv.qc.ca](mailto:jf_bussieres@ssss.gouv.qc.ca)
- Intranet:

### **Quels sont les collaborateurs ?**

L'URPP favorise le développement de projets de recherche multidisciplinaire. Le médicament est une technologie en plein essor, tant au niveau de l'innovation que de l'utilisation. Le circuit du médicament fait appel à divers intervenants notamment les médecins, les infirmières, les assistants-techniques, les inhalothérapeutes et les patients et leur famille. Les pharmaciens-chercheurs sont invités à s'associer à des collaborateurs d'autres disciplines pour favoriser le développement de protocoles de haut niveau. Outre les pharmaciens, l'URPP peut compter sur l'expertise d'une épidémiologiste et d'un bio-statisticien du centre de recherche.

### **Quelles sont les sources de financement ?**

L'URPP gère un fond de recherche distinct qui provient notamment de dons dédiés à ce fond via la Fondation. Il existe un nombre limité de sources de financement au niveau des associations pharmaceutiques; on peut toutefois mentionner des bourses de recherche de l'APES, de la SCPH, de l'ASHP et de l'ACCP. L'URPP a pour objectif de se faire connaître auprès des

organismes subventionnaires au Québec et au Canada et de développer de nouvelles sources de financement pour les pharmaciens-chercheurs.

**Qui peut faire appel à l'URPP ?**

Tout intervenant intéressé à une problématique pharmaceutique peut contacter l'URPP pour discuter de son projet de recherche. L'URPP peut s'impliquer dans des projets multicentriques, le cas échéant.

**Quel sera l'impact de l'URPP ?**

A maturité, cette unité de recherche veut réaliser les objectifs suivants :

- développer une culture de la recherche au sein du département de pharmacie de Sainte Justine, en précisant pour chaque pharmacien, la proportion de son profil de pratique en recherche
- développer une reconnaissance auprès des organismes subventionnaires québécois et canadiens
- développer de nouvelles sources de financement
- développer une structure permettant la réalisation complète des études et la diffusion appropriée des résultats
- de contribuer à l'évolution de la pratique pharmaceutique
- de contribuer à l'utilisation optimale du médicament dans la société

## BIBLIOGRAPHIE

### Sites Internet référencés :

- Site 1 : site de l'International Conference on Harmonisation (ICH) : <http://www.ich.org/>
- Site 2 : Déclaration d'Helsinki : <http://www.wma.net/f/ethicsunit/helsinki.htm>
- Site 3 : site de la US Food and Drug Administration (FDA) : <http://fda.gov/>
- Site 4 : site de Santé Canada : <http://www.hc-sc.gc.ca/>
- Site 5 : site sur la Loi sur les aliments et drogues et le Règlement sur les aliments et drogues : [http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/food\\_drug\\_reg\\_amend\\_1024\\_gcp\\_f.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/food_drug_reg_amend_1024_gcp_f.pdf)
- Site 6: site du Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ) : <http://www.frsq.gouv.qc.ca/administration/mission.htm>
- Site 7: site de l'European Medical Evaluation Agency Agence (EMA) : <http://www.emea.eu.int/>
- Site 8 : site de l'AFSSAPS : <http://agmed.sante.gouv.fr/>
- Site 9 : site du Code de la Santé Publique : <http://ordmed.org/csp98/index.html>
- Site 10 : site de l'Institut de Recherche en Santé du Canada (IRSC) : <http://www.cihr-irsc.gc.ca/>
- Site 11 : site du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) : <http://www.sante.gouv.fr/hm/dossiers/phrc2004/sommaire.htm>
- Site 12 : site de l'Inserm, Institut national de la santé et de la recherche médicale : <http://www.inserm.fr>
- Site 13 : site de l'Université de Montréal : <http://www.etudes.umontreal.ca/programme/index.html>
- Site 14 : site du GEREQ : <http://www.gereq.net/>
- Site 15 : site de l'Internat en Pharmacie – InterRégion Ouest : <http://ead.univ-angers.fr/~pharma/pharmacie/internat/pharmaceutique/UV.htm>
- Site 16 : site du GREPEC : <http://www.adiph.org/grepec/>

- Site 17 : site du Centre René Gauducheau à Nantes :  
<http://www.centregauducheau.fr/centre.php3>

## Textes référencés :

- (1) Tribunal militaire américain, Code de Nuremberg, Nuremberg, 19 octobre 1947.
- (2) Association Médicale Mondiale. Déclaration d'Helsinki. Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains. Adoptée par la 18<sup>ème</sup> Assemblée générale en Juin 1964 et amendée par les 29<sup>ème</sup> Assemblée générale, Tokyo 1975 ; 35<sup>ème</sup> Assemblée générale, Venise 1983 ; 41<sup>ème</sup> Assemblée générale, Hong Kong 1989 ; 48<sup>ème</sup> Assemblée générale, Somerset West 1996 ; 52<sup>ème</sup> Assemblée générale, Edimbourg 2000.
- (3) International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. IHC Harmonised Tripartite Guidelines. Guidelines for Good Clinical Practice. 1<sup>st</sup> may 1996.
- (4) Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, 2002.
- (5) The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report, Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, April 18, 1979.
- (6) Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 (J.o. du 22 décembre 1988) relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (Loi HURIET-SERUSCLAT), modifiée par la loi n°90-86 du 23 janvier 1990 (J.o. du 25 janvier 1990), la loi n°94-630 du 25 juillet 1994 (J.o. du 26 juillet 1994), la loi n°96-452 du 28 mai 1996 (J.o. du 29 mai 1996). Livre II bis, Code de la Santé Publique 1<sup>ère</sup> partie.
- (7) Santé Canada. Lignes directrices à l'intention de l'industrie. Considérations générales relatives aux études cliniques. ICH thème E8, 1997.
- (8) Fergusson D., Glass K.C., Waring D., Shapiro S.. Turning a blind eye: the success of blinding reported in a random sample of randomised, placebo controlled trials. Site web de: BMJ online first bmj.com, January 2004
- (9) Spiriet A., Dupin-Spiriet Th.. Bonne pratique des essais cliniques des médicaments. Secondes édition. Edition Karger, France.1996.
- (10) U.S. Food and Drug Administration. Memorandum of understanding between the Food and Drug Administration department of health and human services of the United States of America and the health products and food branch Health Canada of Canada, November 18, 2003.
- (11) Loi concernant les aliments, drogues, cosmétiques et instruments thérapeutiques, LRC (1985), c.F-27 ; Règlement sur les aliments et drogues, CRC, c.870.

- (12) Santé Canada. Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées (directive tripartite harmonisée de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain), ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux, Ottawa, 1997.
- (13) Conseil de recherches médicales du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et Conseil de recherches en sciences humaines du Canada. Enoncé de politique des trois Conseils : Ethique de la recherche avec les êtres humains, Approvisionnement et Services Canada, 1998.
- (14) Loi sur les services de santé et des services sociaux, L.R. Q., c.S-4.2.
- (15) Code civil du Québec. C.c.Q., art. 10 à 20.
- (16) Gouvernement du Québec. Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique. Gouvernement du Québec, ministère de la Santé et des Services Sociaux, Direction des communications, 1998.
- (17) Le Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ). Les standards de pratique en éthique de la recherche et en intégrité scientifique, 1<sup>ère</sup> édition.
- (18) Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne. Directive européenne 2001/20/CE (J.o. des Communautés européennes 1.5.2001 – L 121/ 34 à L 121/44), 4 avril 2001.
- (19) Conseil de l'Europe. Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine, 4 avril 1997.
- (20) Bouvenot G., Vray M.. Essais cliniques : théorie, pratique et critique. Edition Flammarion Médecine-Sciences, 3<sup>ème</sup> édition, 1999.
- (21) Genest J.. Biomedical research in Quebec: the history of the Fonds de la Recherche en Santé du Québec. Can. Med. Assoc. J., 15, 155(6) ; 639-644, 1996
- (22) Loi 91-748 du 31 juillet 1991 portant sur la réforme hospitalière, publiée au journal officiel du 2 août 1991.
- (23) Bailey E., Pindolia V.. How to obtain funding for clinical research. Am. J. Hosp. Pharm. 51, 15, 2858-60, 1994
- (24) Bassand J.P.. Situation de la recherche clinique en France. Archive des maladies du cœur et des vaisseaux, T 94, 1139-40, novembre 2001.
- (25) Zannad F., Plétan Y. et le participants à la table ronde n°2 de Geins, XVI. Difficultés à la réalisation des essais cliniques en France. Thérapie 2001 ;56 :341-347.

- (26) Bussières J.F., Cardinal G., Pednault L., Lebel D., Combes C.. Perspectives en matière de recherche pour les pharmaciens en établissement de santé. 1<sup>ère</sup> partie. Pharmactuel 36, 1, 14-22, 2003.
- (27) Therrien J.M., Cardinal G., Chessex P.. Statuts du Comité d’Ethique de la Recherche de l’Hôpital Sainte Justine, version modifiée le 13 décembre 2001.
- (28) Centre de Recherche de l’Hôpital Sainte Justine. Politique institutionnelle de la recherche, révisée le 18/12/2001.
- (29) Fauriel I., Moutel G., François I., Montclard L., Hervé C.. Protection des personnes et recherche biomédicale en France. Etude multicentrique de 10 comités (CCPPRB). Presse Méd 2003 ; 32 :1887-1891.
- (30) Delfosse M.L., Les comités de la recherche biomédicale : exigences éthiques et réalités institutionnelles : Belgique-France, Canada et Québec. Travaux de la faculté de droit de Namur. Presse universitaire de Namur, 1997.
- (31) Bussières J.F., Roy P.. Pratique pharmaceutique en France et au Québec : perspectives d’échanges ? J. Pharm. Clin., 21, 1, 9-13, Editorial, 2002.
- (32) Maîtrise ès sciences (pratique pharmaceutique), option : Etablissement de santé. Guide des intervenants et des résidents. Université de Montréal, Faculté de Pharmacie. Mai 2002-Août 2003.
- (33) Comité organisateur : Vanier M.C., Goyette S., Bergeron L.. Programme de la journée annuelle de l’APES du 18 novembre 2002. Le pharmacien d’établissement : initiateur de la recherche clinique, rêve ou réalité ?
- (34) APES Guide et règle de financement des services pharmaceutiques pour les médicaments en recherche clinique (SMEC), 1991.
- (35) CSHP Official Publications 2001. Guidelines for the use of drugs in clinical trials in health care facilities. 2001. site web: [ww.cshp.ca](http://www.cshp.ca)
- (36) ASHP Guidelines: minimum standard for pharmacies in hospitals. Am. J. Health Syst. Pharm., 52:2711-7,1995.
- (37) ASHP Guidelines on Clinical Drug Research. Am. J. Health Syst. Pharm., 55:369-76, 1998.
- (38) Bussières J.F., Cardinal G., Pednault L., Lebel D., Combes C.. Perspectives en matière de recherche pour les pharmaciens en établissement de santé. 2<sup>ème</sup> partie. Pharmactuel, 36, 2, 68-82, 2003.
- (39) ASHP Statement on pharmaceutical research in organized health-care settings. Am J Hosp Pharm. 1991; 48:1781.

- (40) Rodman J.H.. ACCP Strategic planning conference: issue and trends in clinical pharmacy research. *Pharmacotherapy* 17(5), 1068-1072, 1997.
- (41) Mutnik A.H., Miller L.S.. The pharmacist as an active member of the institution review board. *Top.. Hosp Pharm. Manag.*, 13(1): 55-9, 1993.
- (42) Hill D.P., Browning D.A.. A perspective on investigational drug management. *Top. Hosp. Pharm. Manag.*, 13(1), 29-36,1993.
- (43) ACCP. The clinical pharmacist as a principal investigator: a commentary from ACCP. *Pharmacotherapy*, 20(5): 599-608, 2000.
- (44) Kowalsky S.F.. Opportunities for pharmacists in clinical research. *Pharm. Pract. Manag. Q.*, 16(2), 1-3, 1996.
- (45) Phillips M.S.. Clinical research: ASHP guidelines and future directions for pharmacists.
- (46) CSHP Official Publications 2001. Guidelines for institutional pharmacy research. 2001. [www.cshp.ca](http://www.cshp.ca)
- (47) ASHP Guidelines for pharmaceutical research in organized health-care settings. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 46, 129-30, 1989.
- (48) ACCP. Ethical issues related to clinical pharmacy research. *Pharmacotherapy*, 13(5), 523-530, 1993.
- (49) Collectif. La recherche clinique du CHU mère-enfant Sainte Justine. Une culture, une vision, un projet concret. Rapport et plan d'action suite à la journée d'étude du vendredi 31 mai 2002.
- (50) Pediatric final rule: regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drugs and biological products. 1998.  
Site web: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/120298c.txt>
- (51) Combes C. Restructuration de la recherche clinique dans le département de pharmacie de l'Hôpital Sainte Justine, Montréal, CANADA. Compte rendu de stage d'internat en pharmacie, filière PIBM, Novembre 2002-Avril 2003.
- (52) Destrumelle A.S., Essert M., Jacquet M., Woronoff-Lemsi M.C.. Evaluation du service pharmaceutique rendu dans le déroulement et la gestion des essais cliniques *J. Pharm. Clin.*, 16, 199-203. 1997.
- (53) Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité Nationale. Secrétariat d'état chargé de la santé. Direction des hôpitaux. Direction de la pharmacie et du médicament. Circulaire n°666 du 30 janvier 1986 relative à la mise en application des pratiques de bonne dispensation des médicaments en milieu hospitalier. Paris : Direction des Journaux officiels, 1986 : Bulletin officiel n°86-11bis.

- (54) Circulaire n°665 du 06 juin 1986 relative aux raisons objectives des pratiques de bonne dispensation dans le cadre d'un essai clinique. Bulletin officiel SNS n°86-19bis, 1986.
- (55) Ellia-Foeillet S.. Le pharmacien hospitalier et la recherche clinique. Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie spécialisée, le 14 novembre 1994 ; université de Nantes.
- (56) Darne X., Labrude M., Hoffman M.. Pharmacie hospitalière et loi sur les recherches biomédicales. Pharm. Hosp. Fr., 104, 65-82, 1993.
- (57) Authier S., Woronoff-Lemsi M.C., Fievet M.H., Thuillier A.. Activité de gestion et de dispensation dans les essais cliniques : expérience du GH Pitié-Salpêtrière de 1989 à 1992. 14<sup>ème</sup> Journée d'étude de Pharmacie hospitalière.
- (58) Cauet D. Fontan J.E., Huchet J., Larrouturou. Ph.. Informatisation de la gestion et de la dispensation des produits en expérimentation. J. Pharm. Clin. 1991 ; 10 : 203-7.
- (59) Rapport d'activité médicale du Centre René Gauducheau. Bilan d'activité du Centre d'Evaluation Clinique, 2002.
- (60) Langlassé C.. Mise en place d'un système de qualité au sein d'un département de recherche clinique. Thèse de docteur en pharmacie, le 18 juin 2002. Université Paris V, René Descartes.
- (61) Marty J., Piette J.C.. La loi Huriet et la recherche clinique. « Du bon et du moins bon... ». Revue du praticien, 1992 p.2477-79.
- (62) Guérin C., Hazebourcq G.. Essais cliniques des médicaments : loi Huriet. Encyclopédie Med Chir, Ed. Techniques, Paris, 1995.
- (63) Huriet C.. « Rapport d'information au nom de la commission des affaires sociales sur le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale ». N°267 session ordinaire de 2000-2001 (Rattachée pour ordre au procès verbal de la séance du 5 avril 2001. Enregistré à la Présidence du Sénat le 6 avril 2001)
- (64) Ferry S.. Gestion et dispensation du médicament dans les études cliniques. Rôles et obligations du pharmacien hospitalier. La Pharmacie Hospitalière, 98 :17-25, 1989.
- (65) Crenn I., Viano-Fleurot C., El Attaoui K., Pic M.H., Rouleau A., Blanche Cotte H.. Application de la loi Huriet en pharmacie hospitalière. Bilan au CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau. Revue de l'ADPHSO, 19, 17-26, 1994.
- (66) Pons J.M., Peroux E., Collomp R.. Application de la loi Huriet dans une pharmacie d'hôpital universitaire : mode de gestion et de dispensation. Communication affichée. Hopipharm 43<sup>ème</sup> congrès national du Synpreph. Beaune, 30-31 mai et 1<sup>er</sup> juin 1995.
- (67) Marion A.C., Petiteau F., Etienne R., Dulín R., Saux M.C.. Impact économique de la gestion pharmaceutique des essais cliniques. J. Pharm. Clin., 20: 247-251, 2001 ;

- (68) McDonald MS., Miller SA., Naden E. Costs and savings of investigational drugs services. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 57(1), 40-43, 2000.
- (69) Wermeling D.P., Piecoro L.T., Foster T.S.. Financial impact of clinical research on a health system. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 54(1), 1742-51, 1997.
- (70) Manorcha R.M.. Clinical research: business opportunities for pharmacy-based investigational drug services. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 56 (1), 249-252, 1999.
- (71) Rambourg P.. Essais cliniques et accréditation. *EJHP* (9), 3, 3, 2003.
- (72) Miller LG., Pharm D. Research guidelines for the Pharm D practitioner. *Pharmacotherapy*, 14(6), 740-742, 1994.
- (73) Directive 2001/20/CE du 4 avr. 2001, JOCE du 1<sup>er</sup> mai 2001.
- (74) Lacombe D., Rea LA., Meunier F.. La nouvelle législation de l'UE pourrait entraver la recherche clinique et académique sur le cancer. *EJHP* (9), 3, 4-18, 2003.

Vu, le Président du Jury

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Directeur de l'U.E.R

**Nom – Prénoms :** COMBES Cécile, Mathilde, Marie

**Titre de la Thèse :** Le pharmacien hospitalier dans la recherche clinique :  
comparaison France - Québec

---

**Résumé de la Thèse :**

A l'occasion d'un semestre d'internat de pharmacie à l'Hôpital Sainte Justine de Montréal au Québec, un projet de restructuration du secteur de la recherche clinique à la pharmacie a vu le jour. Cette expérience originale a permis de se pencher sur la question des différences franco-québécoises dans la gestion des essais cliniques par les pharmaciens hospitaliers. En effet, les protocoles de recherche dépendent tous des mêmes lois internationales sur l'éthique et des recommandations édictées par les Bonnes Pratiques Cliniques, mais au demeurant, chaque pays va garder une façon propre de fonctionner liée à ses lois et à ses habitudes de pratique. La comparaison se base au départ sur la situation de la pharmacie de l'Hôpital Sainte Justine d'une part, et celle du Centre René Gauducheau à Nantes d'autre part. Après une présentation de l'aspect réglementaire de la recherche clinique ainsi que des différents acteurs impliqués, les rôles du pharmacien hospitalier au Québec et en France sont détaillés et illustrés par des exemples issus des deux hôpitaux. A la suite, une réflexion est faite sur cette comparaison afin de mettre en avant les bénéfices que pourraient en retirer la profession.

---

**MOTS CLES :** Pharmacien hospitalier – Recherche clinique – Québec – France – Internat

---

**JURY**

**PRESIDENT :**

M. J.M. BARD, Professeur de Biochimie Générale et Clinique, Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESEURS :**

M. A. TRUCHAUD, Professeur de Technologie Biomédicale, Faculté de Pharmacie de Nantes

M. A. DUPUIS, Maître de Conférences de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie de Poitiers

Mme G. PERROCHEAU, Pharmacien Praticien des CLCC, Centre René Gauducheau à St Herblain

Mme M. PENNETIER, Pharmacien Praticien Hospitalier, CHU de Nantes

M. J.F. BUSSIERES, Professeur agrégé de linique, Hôpital Ste Justine à Montréal, Qc, CANADA

---

**Adresse de l'auteur :** 3, rue du Dahomey  
Appartement B 124  
75011 Paris