

De la recherche clinique à la pharmacie clinique

Sylvie Hansel-Esteller, Audrey Castet-Nicolas¹

PLAN DU CHAPITRE

Contexte de la recherche clinique	31	Déroulement d'un essai	36
Les différents types de recherches	33	Le pharmacien clinicien et la recherche biomédicale	37
Les différents acteurs de la recherche clinique	34	Conclusion	40
Rôles du Comité de protection des personnes et de l'autorité compétente	35		

La recherche clinique est l'ensemble des recherches biomédicales organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

L'objectif de la recherche clinique est de mieux comprendre les causes et le développement des maladies et d'améliorer les interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques. Les interventions validées et éprouvées doivent être évaluées en permanence par des recherches afin d'en optimiser la sécurité, l'efficacité et la qualité.

La recherche clinique, c'est l'évaluation :

- de nouveaux médicaments;
- de nouveaux produits de santé (ex. dispositifs médicaux);
- de nouvelles stratégies thérapeutiques;
- de nouvelles techniques;
- de nouvelles méthodes diagnostiques, préventives, etc.

La pharmacie clinique est, selon Charles Walton (1961), « l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients ». Cette définition fonde la pharmacie clinique sur l'utilisation optimale « du jugement » et « des connaissances pharmaceutiques et biomédicales » du pharmacien.

C'est à partir des données issues de la recherche préclinique et clinique que s'établissent les bases des connaissances sur les produits de santé. Données acquises tout au long du développement des produits et nécessaires en particulier à la constitution du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché ou AMM (en ce qui concerne le médicament).

Le développement clinique des produits de santé et des médicaments en particulier fait l'objet d'essais chez l'homme menés dans un cadre législatif et réglementaire international, assurant des conditions rigoureuses de sécurité, de qualité et d'éthique.

Par exemple, les essais cliniques portant sur les médicaments ont pour objectif d'établir ou de vérifier des données :

- pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament);
- pharmacodynamiques (mode d'action du médicament notamment);
- thérapeutiques (efficacité et tolérance).

La phase clinique dure plusieurs années et porte sur plusieurs centaines ou milliers de personnes généralement dans plusieurs pays dans le cadre d'essais multicentriques.

Les essais cliniques portent sur l'évaluation de nouvelles molécules ou d'associations de médicaments connus. Ils se déroulent en quatre phases (tableau 4.1) :

- 3 phases avant AMM : phases 1-2-3;
- 1 phase après AMM toute la vie du médicament : phase 4.

Ils sont encadrés par des règles méthodologiques et éthiques strictes et suivent les recommandations des bonnes pratiques cliniques (BPC) [1].

Le pharmacien clinicien fait appel à ses connaissances et à sa capacité de jugement pour interpréter les données issues des recherches afin de les utiliser pour optimiser la prise en charge du patient (fig. 4.1).

La pharmacie clinique est une activité centrée sur le patient. Les soins centrés sur la personne sont plus complexes et plus spécialisés supposant de l'engagement personnel, de la compétence, de l'attention. Le soin est une nécessité relationnelle et ne doit pas être ramené à sa seule dimension

¹ Chapitre rédigé par Cyril Breuker, Audrey Castet-Nicolas et Sylvie Hansel-Esteller dans l'édition précédente.

Tableau 4.1 Schéma des phases de développement des médicaments.

Phase 1	Première administration à l'homme – Volontaires sains indemnisés Centres spécialisés autorisés Études de tolérance : recherche de la dose maximale tolérée (DMT) Études de pharmacocinétique : ADME
Phase 2	Phase de recherche d'efficacité dans une pathologie Études de pharmacocinétique : signification des concentrations plasmatiques/activité Recherche de la dose efficace et des modalités thérapeutiques
Phase 3	Phase de confirmation : groupes importants de patients malades Appréciation de l'effet thérapeutique et de la tolérance/placebo ou produit de référence (traitement standard) Bilan efficacité/tolérance/sécurité d'emploi
Phase 4	Post-AMM : « toute la vie du médicament » Études de pharmacovigilance Modalités d'utilisation dans des groupes de patients à risques Évaluation permanente du rapport bénéfices/risques Plan de gestion des risques (PGR)

technique et thérapeutique. De la même manière que dans la recherche clinique, cela implique de dialoguer avec les patients, de les informer et de respecter leurs besoins, leurs attentes, leurs craintes et leurs espoirs.

La recherche clinique permet aux patients de bénéficier de traitements nouveaux voire innovants, de nouvelles stratégies thérapeutiques, d'exams complémentaires parfois plus poussés, donc d'un suivi très étroit. Cela est particulièrement vrai pour les pathologies où les traitements sont insuffisants ou inexistant. Les patients peuvent voir leurs prises en charge améliorées ainsi que leurs perspectives de guérison. Cependant des patients peuvent accepter de participer à des essais cliniques afin d'améliorer les connaissances sur les médicaments et d'en objectiver le rapport bénéfices/risques, sans en retirer un bénéfice individuel.

En termes de santé publique, la recherche clinique, tout comme la pharmacie clinique, contribue à améliorer la santé de la population.

Comme toute discipline universitaire, la pharmacie clinique recouvre trois domaines d'activité : l'enseignement, le soin ou la pratique, et la recherche. Ces trois domaines ont pour objectif de développer les connaissances et les compétences afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients et d'améliorer leur santé. C'est un objectif commun avec la recherche clinique, sachant que sur le plan éthique, aucune recherche ne peut être effectuée sur la personne humaine, si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition.

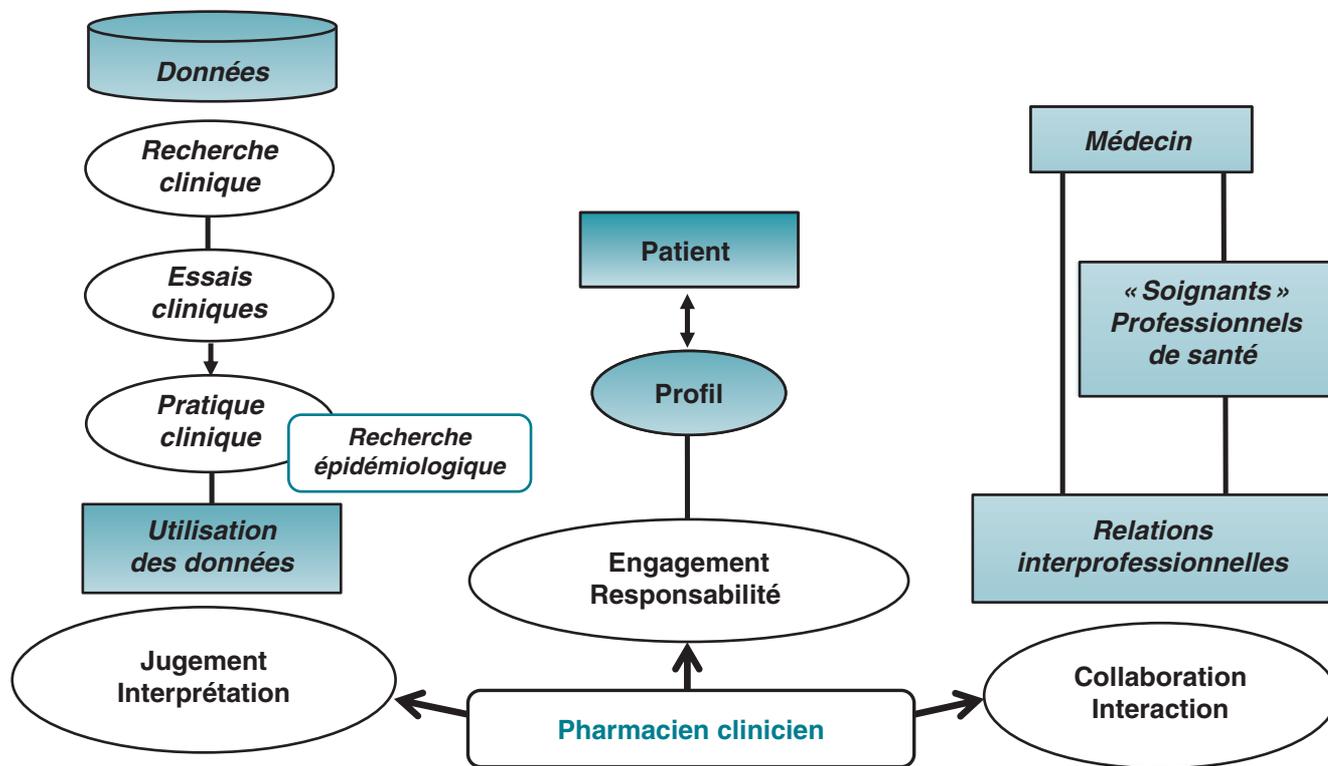


Fig. 4.1 De la recherche clinique à la pharmacie clinique.

Contexte de la recherche clinique

Contexte éthique

Toute recherche impliquant des êtres humains doit être menée selon des principes éthiques universellement reconnus, tels que les principes d'autonomie, de bienfaisance et non-malfaisance, de justice.

Plusieurs recommandations émanant de textes fondamentaux tels que la déclaration d'Helsinki [2] énoncent les principes généraux du respect de l'éthique dans la recherche :

- la primauté de la personne sur la recherche;
- l'évaluation continue du rapport bénéfices/risques;
- la qualité des données précliniques;
- la soumission du protocole à un comité d'éthique indépendant;
- l'examen par le comité d'éthique;
- le consentement libre et éclairé;
- le droit de refuser de participer ou de se retirer à tout moment de la recherche;
- le respect de la vie privée et des données personnelles;
- l'indemnisation des sujets en cas d'accident;
- le droit au bénéfice de la recherche;
- le contrôle éthique *a posteriori* par les éditeurs.

Plusieurs lois ou textes juridiquement contraignants imposent ces mêmes principes, c'est ainsi que la loi française dans l'article L. 1121-2 du Code de la santé publique (CSP) [3] énonce :

« Aucune recherche impliquant la personne humaine ne peut être effectuée :

- si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante;

- si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche;
- si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition;
- si la recherche impliquant la personne humaine n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement;

L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche impliquant la personne humaine prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société.

La recherche impliquant la personne humaine ne peut débuter que si l'ensemble de ces conditions sont remplies. Leur respect doit être constamment maintenu. »

Les principes éthiques dans la prise en charge des personnes et des patients en particulier, tant dans le soin que la recherche, sont du même ordre (fig. 4.2).

Contexte réglementaire

Le terme de recherche sur la personne humaine désigne « les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » [4].

Il existe trois catégories de recherches impliquant la personne humaine :

Pharmacie clinique et recherche clinique → Pratiques éthiques

La pharmacie clinique doit viser à assurer des actes pharmaceutiques justifiés et axés sur le patient :

- dans le cadre desquels l'efficacité, la sécurité et la qualité de la thérapeutique sont optimisées
- par une équipe pluridisciplinaire

La recherche clinique doit viser à réaliser des actes justifiés, protocolés et contrôlés sur le patient :

- dans le cadre desquels l'efficacité, la sécurité et la qualité de la recherche sont assurées
- par une équipe pluridisciplinaire

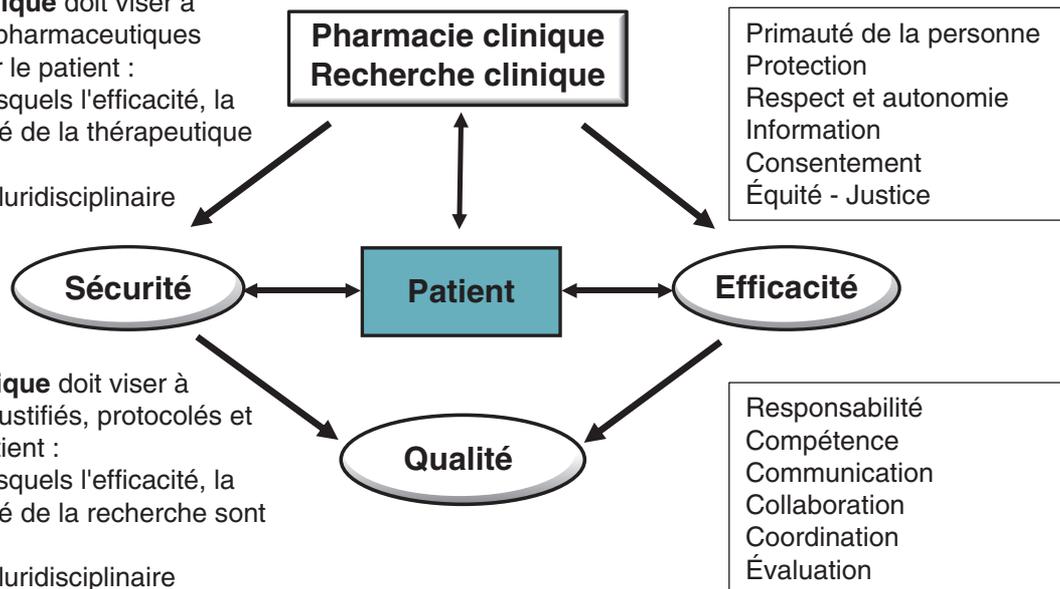


Fig. 4.2 Pharmacie clinique et recherche clinique : pratiques éthiques.

1. les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle;
2. les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la Santé, après avis du directeur général de l'ANSM;
3. les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle [4].

« Les recherches impliquant la personne humaine portant sur un médicament sont entendues comme tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

Les recherches impliquant la personne humaine portant sur un dispositif médical sont entendues comme toute investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif. » [5]

La réglementation actuelle résulte d'une longue évolution des textes (lois et décrets français, directives et règlement européens) :

- la loi Huriet-Serusclat de décembre 1988 relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale [6];
- la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain [7]. Cette directive fortement inspirée de la loi « Huriet » fixe notamment : les dispositions spécifiques concernant la conduite des essais cliniques, le respect des bonnes pratiques cliniques (inspections), la fabrication et l'importation des médicaments expérimentaux, la protection des personnes et le rôle du comité d'éthique. Elle sera abrogée à la mise en œuvre du règlement européen 536/2014 ;
- la loi relative à la politique de santé publique n° 2004-806 du 9 août 2004 [8] et son décret d'application n° 2006-477 du 26 avril 2006 [9], transposant en droit français la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 [7]. Loi modifiée par la loi du 5 mars 2012, elle-même modifiée par l'ordonnance du 16 juin 2016 [10];
- le règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (mise en application fin 2018) [11];
- la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine – JORF n° 0140 du 17 juin 2016 [10];

- le décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine – JORF n° 0267 du 17 novembre 2016 [12].

Remarque

Le règlement européen (UE) n° 536/2014 ne concerne que les recherches sur le médicament et la réglementation française concerne l'ensemble des recherches sur la personne humaine.

À terme fin 2018, les essais cliniques de médicaments relèveront des dispositions du règlement européen n° 536/2014 [11], les essais cliniques d'autres produits de santé et les recherches hors produits de santé seront régis par la loi française relative aux recherches impliquant la personne humaine [10].

Les dispositions du règlement européen sur les essais cliniques de médicaments ne concernent que les recherches interventionnelles avec trois catégories d'essais fondées sur le niveau de risque [11] : les essais à faible intervention, les essais non à faible intervention et les essais de médicaments de thérapie innovante (MTI).

Le règlement prévoit une simplification des demandes d'autorisation d'essai clinique et des procédures en instaurant un dossier de soumission unique en Europe, un portail de l'Union européenne avec accès à la base de données des essais permettant la coopération entre EM et la transparence par mise à disposition d'informations au public.

Le périmètre d'évaluation du dossier composé de deux parties (I et II) comporte deux phases d'évaluation : une phase coordonnée entre tous les États membres (EM) concernés portant sur les aspects scientifiques et techniques (partie I), une phase d'évaluation par chaque EM portant sur les aspects éthiques (partie II). Chaque EM rend une décision nationale d'autorisation unique intégrant les conclusions de l'évaluation des parties I et II.

La répartition des domaines d'évaluation contenus dans les parties I et II, entre autorité compétente et comité d'éthique est laissée à l'appréciation de chaque EM. En France, le législateur a choisi la solution la plus restrictive en limitant le champ d'intervention du comité d'éthique (CPP : Comité de protection des personnes) à l'évaluation de la partie II, à savoir : les modalités de recrutement, l'information des participants et le recueil du consentement, l'aptitude de l'investigateur, l'adéquation des équipements du ou des lieux, la preuve d'affiliation à une assurance ou mécanisme d'indemnisation, la preuve de la conformité réglementaire du traitement des données. L'autorité compétente (ANSM) évalue la partie I comprenant, entre autres, le protocole, la brochure investigateur, la documentation des BPF et les dossiers du médicament expérimental et du médicament auxiliaire, l'avis scientifique, etc.

Remarque

La réglementation française actuelle n'intègre pas les dispositions du nouveau règlement européen (UE) 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux publié le 5 avril 2017 et applicable en Europe en mai 2020.

Bonnes pratiques cliniques

Toutes les recherches sur la personne humaine doivent être conduites selon les principes de BPC, qui sont énoncés dans plusieurs textes :

- l'ICH *Harmonised tripartite guideline. Guideline for good clinical practice E6(R1)* publié en 1996 par l'*International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use* (ICH) qui a pour but d'harmoniser les pratiques en termes de recherche clinique entre l'Union européenne, les États-Unis et le Japon. Ce document a fait l'objet d'une mise à jour publiée en novembre 2016 (E6[R2] EMA/CHMP/ICH/135/95) [13];
- la directive européenne 2005/28/CE du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de BPC en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain [14];
- la décision du 24 novembre 2006 relative aux règles de BPC pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, issue de la transposition en droit français de l'ICH E6(R1) et de la directive européenne 2005/28/CE [1].

Les bonnes pratiques cliniques sont un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthiques et scientifiques, reconnu au plan international, devant être respecté lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des essais cliniques afin de concourir à :

- la protection des droits, la sécurité et la protection des personnes se prêtant à l'essai;
- la crédibilité et la confidentialité des données à caractère personnel et des résultats des essais cliniques.

Les principaux points développés dans les bonnes pratiques cliniques des essais de médicaments concernent les responsabilités du promoteur et de l'investigateur, les aspects éthiques et réglementaires (CPP), les documents essentiels à la recherche biomédicale comme le protocole, l'archivage des documents et des données, les renseignements relatifs aux médicaments expérimentaux (fabrication, qualité, données scientifiques, etc.) et à leur utilisation (brochure pour l'investigateur). Les bonnes pratiques cliniques soulignent l'importance de la compétence du personnel impliqué dans la recherche (investigateurs, moniteurs de recherche clinique, pharmaciens, etc.), de la mise en place d'un système d'assurance qualité (procédures) et de traçabilité des différentes actions relatives à la recherche ainsi que du suivi (monitorage) et d'inspection (audit) de la recherche.

Les différents types de recherches

La recherche clinique est divisée en deux grandes catégories : les études « non interventionnelles » et les études « interventionnelles ».

Recherches non interventionnelles

Les recherches non interventionnelles portant sur des produits de santé sont entendues comme toute recherche dans

le cadre de laquelle le ou les produits sont prescrits ou utilisés de manière habituelle sans procédure inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance [15].

À titre d'exemple, elles se conforment :

- pour les recherches portant sur les médicaments, aux conditions fixées dans l'AMM;
- pour les recherches portant sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, à l'utilisation prévue dans le cadre du marquage CE telle que mentionnée dans la notice d'instruction pour les premiers, dans la notice d'utilisation pour les seconds, ou à défaut sur l'étiquetage.

La décision de prescription ou d'utilisation des produits est indépendante de celle d'inclure dans le champ de la recherche la personne qui s'y prête.

Les recherches non interventionnelles ou observationnelles ont été intégrées dans le champ des dispositions législatives et réglementaires encadrant la recherche clinique en 2016. Ce sont des recherches qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

À titre d'exemple, des études d'observations portant sur l'observance des traitements, la tolérance d'un médicament après sa mise sur le marché, la comparaison de pratiques, les études épidémiologiques de cohortes prospectives, certaines collections d'échantillons biologiques, etc. peuvent entrer dans cette catégorie.

Ces recherches ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable d'un CPP selon l'article L. 1121-4 du CSP [16].

Les recherches portant sur des données rétrospectives sont des études non interventionnelles exclues de ce cadre réglementaire car elles ne portent pas sur des personnes mais sur des données. Elles relèvent du seul avis de la CNIL, qui repose sur un avis préalable du CERES (Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé), ancien CCTIRS (Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé).

Études interventionnelles

Elles comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle dénuée ou non de risques pour celle-ci. Elles sont définies comme toute investigation menée chez l'homme pour laquelle le groupe de traitement, les critères d'inclusion dans l'étude, la durée et les méthodes de suivi, les paramètres à évaluer sont fixés par un protocole. Ce type de recherche comprend les essais cliniques portant sur les médicaments et sur d'autres produits de santé ainsi que des recherches hors produits de santé.

Ces études nécessitent toujours l'avis d'un CPP et en plus, pour les recherches interventionnelles qui sont définies au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP, l'autorisation de l'autorité compétente.

Méthodologie des essais

Lors d'un essai clinique, la prise en charge médicale du patient est fixée par le protocole de l'étude. Celui-ci prévoit notamment les critères d'inclusion, de non-inclusion et de

sortie d'étude des personnes se prêtant à la recherche, la durée et les méthodes de suivi, le rythme et le nombre des visites, les paramètres cliniques et biologiques à évaluer ainsi que le traitement (groupe de traitement, posologie, durée, etc.).

Selon sa méthodologie, un essai clinique peut être décrit comme suit :

- « monocentrique » lorsque la recherche ne se déroule que dans un seul centre ou « multicentrique » lorsqu'elle se déroule sur plusieurs centres ou lieux de recherche;
- « randomisé » lorsque le bras de traitement est attribué au hasard par tirage au sort. Cette répartition aléatoire est indépendante du patient, de la maladie, du médecin ou du traitement. La randomisation peut être équilibrée (un pour un), dans ce cas le patient a autant de chance d'être dans l'un des deux bras de traitement, ou non équilibrée (un pour deux, etc.). L'affectation dans un bras de traitement s'effectue à l'aide d'une liste de randomisation réalisée de telle sorte qu'elle permet une répartition aléatoire des traitements tout en conservant un équilibre entre le nombre de patients inclus dans les différents groupes de traitements. Ceci est rendu possible par la conception de « bloc de randomisation » correspondant en général à l'attribution d'un groupe de traitement pour 4 à 6 patients. Une fois un bloc de randomisation terminé, on est assuré que chaque groupe comporte le même nombre de patients. Les blocs de randomisation peuvent également être « stratifiés » selon une répartition homogène des catégories de patients en termes de sexe (homme/femme), d'âge ou encore de centre d'inclusion entre les groupes de traitement. La randomisation a pour but d'éviter les erreurs d'interprétation ou biais liés à la sélection des patients en permettant la conception de groupes homogènes comparables;
- « randomisé en cross-over » : dans ce cas, les patients sont inclus aléatoirement dans un groupe de traitement pendant une durée précise puis changent de bras de traitement pour une durée identique. Entre les deux périodes, il peut être prévu une période sans traitement ou *wash-out*;
- « en ouvert » lorsque le médecin et le patient connaissent le groupe de traitement;
- « comparatif », lorsque le traitement à l'étude est comparé à un traitement placebo ou de référence;
- « en simple aveugle » lorsque le médecin connaît le groupe de traitement mais pas le patient;
- « en double aveugle » lorsque ni le médecin ni le patient ne connaissent le groupe de traitement attribué;
- « évalué en aveugle » lorsque la personne qui mesure les critères d'évaluation du traitement ne connaît pas le groupe de traitement attribué.

Niveaux de preuve des essais cliniques

Il existe différents schémas méthodologiques pour un essai clinique selon l'objectif de l'étude (non-infériorité, équivalence ou supériorité) ou la population concernée par l'essai (nombre de sujets important, maladie rare, etc.). Il est retrouvé généralement comme type d'étude :

- les essais contrôlés, comparatifs, randomisés en groupes parallèles, dont le but est de prouver et quantifier l'effet d'un traitement;

- les essais randomisés en cross-over, où le patient est son propre contrôle. Cette méthodologie est intéressante dans le cas de maladies rares ou la population cible est très limitée;
- les études non randomisées en groupes parallèles, non comparatives dont l'objectif est de fournir des données descriptives de tolérance et d'efficacité d'un traitement. Ces études sont de réalisation simple mais ne permettent pas de conclusion.

La pertinence, la méthodologie (essai randomisé, comparatif, contrôlé, en double aveugle, etc.) et la puissance (nombre de patients inclus, analyse statistique, etc.) d'un essai clinique sont garantes de la pertinence des résultats. Ces derniers permettent de définir des niveaux de preuve scientifique et des grades de recommandation (tableau 4.2).

Les différents acteurs de la recherche clinique

Promoteur

Le promoteur est la personne physique ou la personne morale qui est responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu.

Celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans l'Union européenne. Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur

Tableau 4.2 Les différents niveaux de preuve scientifique et grades de recommandations en fonction du type d'étude d'après l'HAS.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études cliniques)	Grade de recommandations
Niveau 1 – Essais comparatifs randomisés de forte puissance – Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés – Analyse de décision basée sur des études bien établies	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 – Essais comparatifs randomisés de faible puissance – Études comparatives non randomisées bien menées – Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 – Études cas-témoins	C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4 – Études comparatives comportant des biais importants – Études rétrospectives – Séries de cas	

et assumera les obligations correspondantes. L'initiative de la recherche biomédicale est prise par un promoteur [4].

Il existe deux types de promoteurs :

- le promoteur « commercial » ou « privé » dont l'objectif usuel de la recherche est l'obtention d'une AMM ou d'une modification de l'AMM dans le cas du médicament. Ce sont essentiellement des promoteurs industriels (industrie pharmaceutique, etc.);
- le promoteur « non commercial » ou « institutionnel » ou « académique » ne poursuivant pas un but lucratif mais d'amélioration des connaissances médicales et scientifiques. Il s'agit d'établissements de santé, d'organismes de recherche publique, de sociétés savantes, etc.

Le promoteur peut déléguer tout ou partie de la gestion de l'essai à un prestataire de services.

Selon les BPC [1] et la réglementation en vigueur, le promoteur a notamment la responsabilité :

- de l'assurance qualité et du contrôle de la qualité des documents, données et résultats de la recherche;
- de la conception, du financement et de la gestion de la recherche;
- de la sélection et de la validation des lieux de recherche;
- de la sélection des investigateurs;
- d'indemniser les personnes qui se prêtent à la recherche et leurs ayants droit des conséquences dommageables de la recherche (souscription d'une assurance);
- de l'obtention de l'autorisation par l'autorité compétente et/ou de l'avis favorable d'un CPP;
- de fournir les renseignements concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité des produits expérimentaux;
- de la fabrication (y compris conditionnement, étiquetage, mise en insu), l'importation et la distribution des médicaments expérimentaux;
- de déclarer les effets indésirables et faits nouveaux de sécurité à l'autorité compétente et d'en informer les investigateurs, ainsi que de déclarer les faits nouveaux au CPP;
- de suivre le déroulement de la recherche (monitoring ou monitoring) afin de vérifier la conformité au protocole et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur;
- d'informer l'autorité compétente, le CPP et les investigateurs de la fin, de la suspension, de l'arrêt anticipé, temporaire ou définitif de la recherche;
- de l'établissement du rapport final de la recherche.

Les nouvelles dispositions des recommandations ICH E6(R2) applicables en 2017 préconisent un monitoring de l'essai et un management du système qualité basés sur le risque en procédant d'emblée à l'identification des processus et des données critiques pour assurer la protection des sujets et la crédibilité des résultats.

Il est ainsi recommandé, entre autres, d'identifier les risques, d'en évaluer la nature, d'en contrôler l'impact, de communiquer, de réévaluer périodiquement et enfin de produire un rapport sur le suivi et l'impact des mesures prises [13].

Investigateur

La conduite de la recherche est sous la responsabilité d'un investigateur qui la dirige et en surveille la réalisation.

Dans le cas de recherches sur la personne humaine, l'investigateur doit être un médecin possédant une qualification et une expérience suffisante dans le domaine concerné. Dans le cas des études multicentriques impliquant plusieurs investigateurs, le promoteur désigne un investigateur coordonnateur. Si, sur un lieu, la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et est dénommé investigateur principal.

Des dispositions spécifiques sont énoncées dans le CSP (article L. 1121-3) sur la qualité de l'investigateur selon le domaine de la recherche.

Selon les BPC [1], l'investigateur a l'obligation :

- de respecter les bonnes pratiques cliniques et le protocole de la recherche;
- de remplir les conditions d'exercice de la médecine en France, d'avoir la compétence appropriée et de pouvoir justifier d'une expérience; d'avoir une bonne connaissance du ou des produits expérimentaux ainsi que du protocole;
- de s'assurer que la personne qui se prête à la recherche reçoit des soins médicaux adaptés et un suivi approprié en cas d'événement indésirable lié à la recherche;
- de s'assurer que la recherche a obtenu une autorisation de l'autorité compétente et/ou un avis favorable du CPP;
- de vérifier l'adéquation des produits expérimentaux avec leur utilisation (conditionnement, péremption, etc.) et, dans le cas où l'établissement de santé ne disposerait pas d'une pharmacie à usage intérieur (PUI), d'en assurer la gestion (approvisionnement, détention, dispensation);
- d'informer le patient se prêtant à la recherche et de recueillir son consentement;
- de s'assurer de l'exactitude du recueil des données et des observations cliniques;
- de déclarer sans délai au promoteur tout fait nouveau intéressant la recherche ou les produits expérimentaux et de notifier les événements indésirables graves;
- d'avertir dans les meilleurs délais les patients se prêtant à la recherche en cas d'arrêt temporaire, définitif ou de suspension de la recherche.

Rôles du Comité de protection des personnes et de l'autorité compétente

Selon l'article L. 1123-1-1 du CSP, il est institué auprès du ministre chargé de la Santé une Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH), chargée de la coordination, de l'harmonisation et de l'évaluation des pratiques des comités de protection des personnes [17].

Les conditions d'intervention du CPP et de l'autorité compétente (ANSM) dépendent de la nature interventionnelle ou non de la recherche et de sa catégorie (*cf. supra* « Contexte réglementaire ») :

- la recherche interventionnelle qui comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge, mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable du CPP et autorisation de l'autorité compétente;

- les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 et les recherches non interventionnelles ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable du CPP.

Lorsque les recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 figurent sur une liste fixée par arrêté ministériel, le CPP concerné s'assure auprès de l'ANSM que l'utilisation des produits sur lesquels porte la recherche ne présente que des risques minimaux.

L'analyse et l'expertise des dossiers portent, entre autres, sur la validité de la recherche, la protection des personnes, l'information pour le recueil de consentement, la pertinence de la recherche, la balance bénéfices/risques, la sécurité, la compétence des investigateurs, la conformité des lieux de recherche ainsi que la qualité des produits expérimentaux.

Ces critères sont variables selon la catégorie et la nature de la recherche, et selon l'instance délibérative (CPP ou ANSM). Ils sont définis par voies législative et réglementaire [18].

Exemple

Concernant les recherches interventionnelles mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 :

- l'autorité compétente (ANSM) se prononce au regard de la sécurité des personnes en considérant :
 - la sécurité et la qualité des produits utilisés, les conditions d'utilisation des produits et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées, le suivi des personnes,
 - la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions pour ces recherches **lorsqu'elles portent sur un produit de santé** (article L. 5311-1) ;
- le CPP se prononce sur la protection des personnes, notamment sur :
 - les informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ou, le cas échéant, pour vérifier l'absence d'opposition, les modalités de recrutement des participants, l'adéquation entre les objectifs et les moyens mis en œuvre, la qualification du ou des investigateurs, la pertinence des projets de constitution de collections d'échantillons biologiques au cours des recherches, l'évaluation de la protection des données à caractère personnel,
 - la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions pour ces recherches **lorsqu'elles ne portent pas sur un produit de santé** (article L. 5311-1) et pour les recherches mentionnées aux 2° et 3° de l'article L. 1121-1.

Il est à remarquer qu'en 2016, le législateur a retiré au CPP le pouvoir qu'il lui avait octroyé en 2004, à savoir : de donner un avis sur la pertinence scientifique et méthodologique d'un dossier de recherche sur un produit de santé ainsi que sur l'évaluation initiale et le maintien de la balance bénéfices/risques. De telles dispositions ne suivent pas les recommandations de la déclaration d'Helsinki [2] ni les principes des bonnes pratiques cliniques internationales, en particulier le paragraphe 3 [13].

Cependant, la rigueur scientifique reste la première condition éthique de toute recherche chez l'homme. Principe universel que Jean Bernard avait ainsi énoncé : « Ce qui n'est pas scientifique, n'est pas éthique ».

La composition du dossier de soumission est par conséquent déterminée en fonction du champ de compétence de chaque instance ainsi que de la nature de la recherche et fixée par arrêtés ministériels [19-21]. Les dossiers de soumission pour autorisation et/ou pour avis sont constitués d'un dossier administratif et d'un dossier sur la recherche, comprenant en particulier :

- le protocole, il s'agit d'un document daté, approuvé par le promoteur et l'investigateur, décrivant le ou les objectifs de l'étude, son rationnel, sa conception, sa méthodologie et son organisation, et dont le contenu est fixé par arrêté ministériel [22]. Le protocole peut être à tout moment de la recherche amendé par des modifications substantielles soumises à l'autorité compétente et/ou au CPP ;
- le résumé en français du protocole ;
- le cas échéant, la brochure pour l'investigateur, document daté contenant l'ensemble des données non cliniques et cliniques du médicament expérimental, ou bien le résumé des caractéristiques du produit quand le médicament expérimental possède une AMM et est utilisé conformément à cette autorisation [23] ;
- la note d'information, document écrit remis au patient avant le recueil de son consentement ;
- le formulaire de recueil du consentement éclairé ;
- la copie de l'attestation d'assurance de responsabilité civile du promoteur ;
- le dossier du médicament expérimental comportant les informations relatives à la qualité pharmaceutique et chimique, aux données non cliniques et cliniques, à la pharmacologie et à la toxicité du produit.

Déroulement d'un essai

Après obtention de l'autorisation par l'autorité compétente et/ou de l'avis favorable d'un CPP, les recherches impliquant la personne humaine et leurs résultats sont inscrits dans un répertoire d'accès public, conformément à l'article L. 1121-15 [24].

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle, c'est-à-dire toute modification ayant un impact sur la protection des personnes, sur la validité de la recherche ou encore la sécurité d'utilisation des produits expérimentaux, doit faire l'objet d'une nouvelle demande d'autorisation et/ou d'avis [25] selon les cas. Le promoteur doit également informer le CPP et l'autorité compétente de la date de commencement, qui correspond à la date de signature du consentement éclairé de la première personne se prêtant à la recherche en France, et de fin de la recherche. De plus, pendant tout le déroulement de la recherche, le promoteur doit déclarer à l'autorité compétente tous les effets indésirables graves et inattendus, tous les faits nouveaux, cliniques ou non cliniques, susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes, et produire des rapports annuels de sécurité.

Le pharmacien clinicien et la recherche biomédicale

Le pharmacien occupe une place importante dans la recherche impliquant la personne humaine. Il interagit avec l'ensemble des différents acteurs : CPP, autorité compétente, promoteur, direction hospitalière, investigateurs et patients (fig. 4.3). Ses missions sont définies dans le Code de la santé publique [26-28] ainsi que dans les bonnes pratiques cliniques [1].

Missions définies au CSP ainsi que dans les BPC

Lorsqu'une recherche impliquant la personne humaine et portant sur un médicament est conduite dans un établissement disposant d'une pharmacie à usage intérieur, le pharmacien gérant la PUI assure la gestion, l'approvisionnement, la détention et la dispensation des médicaments expérimentaux ou auxiliaires [1, 27, 28]. Il peut être amené à réaliser des préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine, y compris la préparation des médicaments expérimentaux ou le réétiquetage de ces derniers et pour l'importation de médicaments expérimentaux, à condition d'avoir obtenu une autorisation préalable du directeur de l'ARS (Agence régionale de santé) [29]. Le pharmacien est, dans ce cas, tenu d'appliquer les bonnes pratiques de préparation (BPP) [30]. Il peut également être responsable de la distribution à d'autres PUI en cas d'essais multicentriques ou de l'importation des médicaments expérimentaux [31, 32].

Le pharmacien doit mettre en place un système d'assurance qualité permettant d'assurer l'enregistrement des

réceptions, la traçabilité des médicaments détenus en stock (dispensés, utilisés ou retournés), l'observance des personnes se prêtant à la recherche, des retours de traitements au promoteur ainsi que des destructions. Cette documentation doit comporter notamment : les dates, les quantités, les numéros de lot, les dates de péremption, l'identification des traitements et des personnes se prêtant à la recherche.

Conformément à l'article R. 1123-64 [33] du CSP, le promoteur doit avertir le pharmacien gérant de toute recherche impliquant la personne humaine se déroulant dans son établissement. Le promoteur lui fournit également une liste précise de documents nécessaires à la gestion de l'étude comprenant notamment : la brochure pour l'investigateur, le protocole, l'identité des investigateurs, l'avis favorable du CPP, l'autorisation de l'autorité compétente, l'attestation d'assurance, les certificats d'analyse et de libération des lots de médicaments expérimentaux, ainsi que les instructions concernant leur détention, conditionnement, dispensation et utilisation.

Selon les BPC [1], le pharmacien a pour mission d'expliquer à la personne se prêtant à la recherche les modalités d'utilisation du médicament expérimental et de vérifier à intervalle régulier que les instructions sont bien suivies.

Gestion des essais cliniques par le pharmacien

Mise en place de la recherche impliquant la personne humaine

La gestion pharmaceutique d'une étude débute lors de la réception de la lettre de déclaration d'ouverture de l'essai (comportant le titre, l'objectif et le lieu de la recherche) adressée par le promoteur ou son représentant, ainsi que des

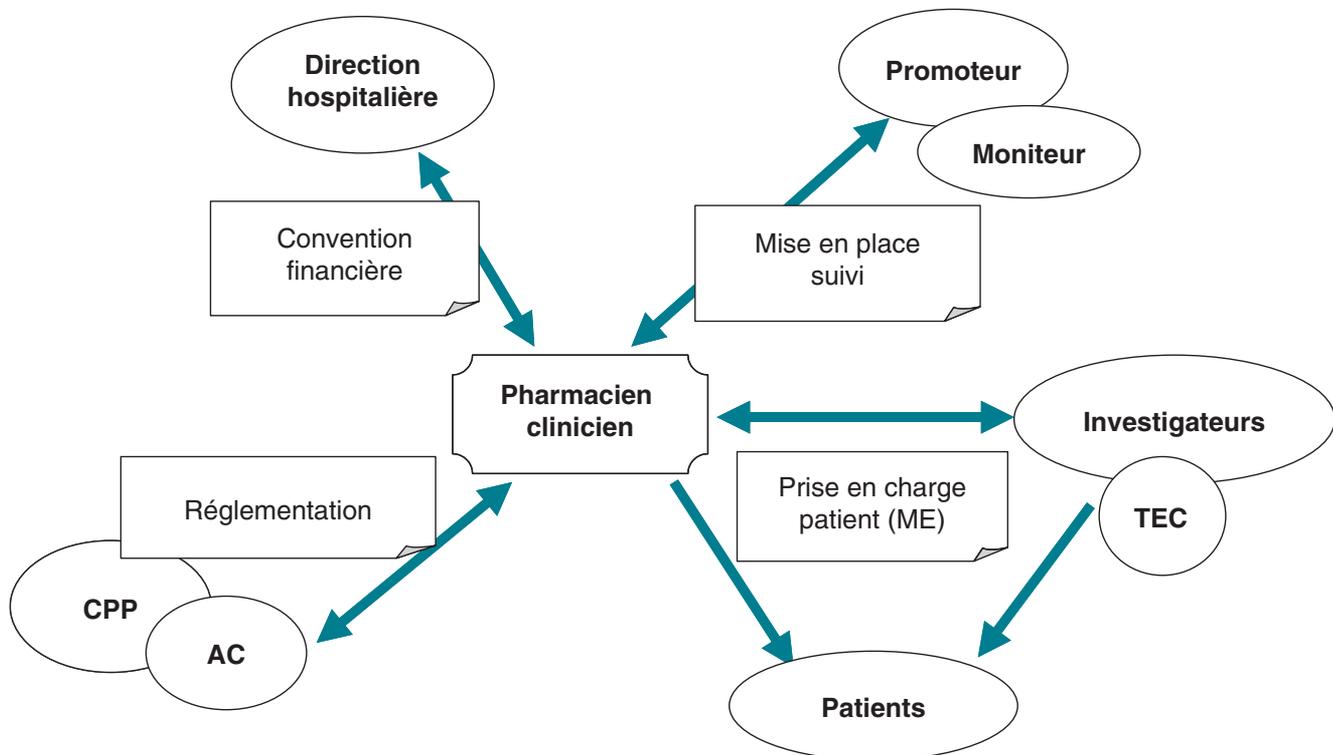


Fig. 4.3 Place du pharmacien dans la recherche impliquant la personne humaine. AC : autorité compétente; CPP : Comité de protection des personnes; ME : médicaments expérimentaux; TEC : technicien d'étude clinique.

documents réglementaires. Le pharmacien constitue le dossier pharmaceutique de l'étude et l'évaluation des surcoûts pharmaceutiques en vue de l'établissement de la convention financière (contrat financier liant l'établissement hospitalier et le promoteur). Les surcoûts pharmaceutiques représentent les coûts financiers liés à la gestion de la recherche par la pharmacie. L'arrêté du 16 novembre 2016 fixe le modèle de convention unique lorsque la recherche impliquant la personne humaine est à finalité commerciale [34].

La recherche impliquant la personne humaine peut débuter une fois la convention financière établie et après la visite de mise en place. Lors de cette visite, le promoteur ou son représentant décrit le protocole ainsi que toutes les données nécessaires à la gestion du ou des médicaments expérimentaux ou auxiliaires (réception, dispensation, stockage, stabilité, procédure de préparation ou de reconstitution, retour, comptabilité, traçabilité, etc.) aux personnes impliquées dans l'étude (investigateurs, techniciens de recherche clinique, pharmaciens, etc.). À partir des informations données par le promoteur lors de la visite de mise en place, du protocole et de la brochure pour l'investigateur, le pharmacien établit un système d'assurance qualité (modes opératoires spécifiques) relatif à la gestion des médicaments expérimentaux ou auxiliaires de l'étude. Ce système documente les modalités de réception, dispensation, préparation, reconstitution, retour, comptabilité et de traçabilité des traitements expérimentaux (document notifiant la date des réceptions/dispensations/retours, l'identification du traitement, l'identifiant du patient se prêtant à la recherche, le numéro de lot, la date de péremption ainsi que le nombre d'unités). Les documents transmis au promoteur ne doivent en aucun cas mentionner les noms des personnes concernées, ni leur adresse ou autre information permettant une identification directe. Le patient est le plus souvent identifié par son numéro d'inclusion dans l'étude ou de randomisation. Le pharmacien, comme toute personne collaborant aux essais, est par ailleurs tenu au secret professionnel conformément à l'article R. 5121-13 [35] du Code de la santé publique.

Gestion des médicaments expérimentaux et auxiliaires

Le pharmacien exerçant en PUI est responsable des réceptions, dispensations, retours et de la comptabilité des traitements expérimentaux et auxiliaires.

Dans le cas de recherche impliquant la personne humaine portant sur un médicament, on désigne comme médicament expérimental tout « principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence ». Le médicament auxiliaire correspond à « un médicament utilisé pour les besoins d'un essai clinique conformément au protocole, mais non comme médicament expérimental » [36].

Le décret du 16 novembre 2016 a rendu possible la dispensation de médicaments expérimentaux ou auxiliaires par le pharmacien d'officine sous certaines conditions, dont une utilisation conforme à celle de l'AMM et la nécessité de mise en place par le promoteur de méthodes spécifiques de suivi de l'observance et de la traçabilité [37].

Réception

Le pharmacien, lors des réceptions, vérifie l'adéquation des produits reçus avec l'accusé de réception, l'intégrité des traitements et si nécessaire les conditions de température pendant le transport. Les médicaments expérimentaux sont stockés conformément au protocole de recherche clinique à température adaptée et contrôlée. Toutes déviations de température durant le stockage ou le transport doivent être notifiées au promoteur et entraînent une mise en quarantaine des traitements.

Dispensation

La dispensation des médicaments expérimentaux et le cas échéant des médicaments auxiliaires s'effectue selon une ordonnance spécifique de l'étude signée par un médecin investigateur. Cette ordonnance mentionne communément le nom de l'étude, du promoteur, l'identifiant du patient et du traitement ainsi que la posologie. Les médicaments sont tracés (quantités, numéros de lot, dates limites d'utilisation) et la dispensation est inscrite à l'ordonnancier de la pharmacie. Différentes dispensations sont possibles selon les études : dispensation nominative ou globale à l'investigateur (dans les cas où les prérequis aux autres types de dispensations ne peuvent être réunis), dotation avancée (pour les médicaments à administrer en phase aiguë ou en urgence) ou nominative au patient. Lors de la dispensation au patient, le pharmacien explique les modalités d'utilisation des traitements expérimentaux. La dispensation nominative est à privilégier.

Comptabilité et retours

Les traitements dispensés aux patients (utilisés, non utilisés ou périmés) doivent être retournés à la pharmacie et comptabilisés, afin d'évaluer et documenter l'observance. Dans certains cas, le pharmacien peut être amené à randomiser les patients et à attribuer des traitements à partir de liste de randomisation, d'un serveur téléphonique (IVRS, *Interactive Voice Response System*) ou internet (IWRS, *Interactive Web Response System*). La destruction des médicaments expérimentaux s'effectue sur demande du promoteur, après vérification de la comptabilité des traitements. Le pharmacien établit pour le promoteur un certificat de mise en destruction stipulant les unités détruites (quantité, numéro de lot, identification des traitements).

Mise en insu

Dans certaines études, il peut être demandé au pharmacien de gérer la mise en aveugle des traitements. Par exemple, lorsqu'il n'est pas possible pour le promoteur de fournir un placebo identique à la molécule étudiée. Le pharmacien peut être également amené sur demande écrite d'un investigateur à lever l'aveugle pour un patient à l'aide d'enveloppes fournies par le promoteur, d'un serveur téléphonique ou internet.

Monitoring et audit

Le suivi de la recherche clinique est effectué par un moniteur ou attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur. Le moniteur va en outre contrôler la comptabilité des

médicaments expérimentaux, les conditions de stockage, le stock, la conformité des dispensations par rapport au protocole (dispensation exclusive aux patients inclus, doses, intervalles entre les visites, etc.), la présence et la mise à jour des documents relatifs à l'étude. Le promoteur peut effectuer un contrôle de qualité (audit) de la recherche biomédicale.

Clôture de la recherche biomédicale

Les documents de la recherche clinique sont archivés après la visite de clôture, visite pendant laquelle le moniteur vérifie la conformité et la mise à jour des documents ainsi que le récapitulatif de la gestion et de la comptabilité des médicaments expérimentaux. Le promoteur adresse par la suite une lettre de clôture au pharmacien gérant la PUI. Les documents de l'étude sont archivés pendant 15 ans. Le pharmacien responsable adresse alors à la direction hospitalière le bilan financier de l'étude.

Place du pharmacien clinicien dans la recherche clinique

Dans la recherche clinique, le pharmacien fait appel à ses compétences et ses connaissances dans les domaines scientifique, clinique, réglementaire et économique. Il est en contact avec l'ensemble des acteurs de la recherche sur la personne humaine et en particulier le patient. Le pharmacien veille notamment à ce que les patients disposent de toutes les informations, traitements et matériels nécessaires à la sécurité de leur prise en charge.

Conseils au patient

Cette mission du pharmacien est ainsi précisée dans les BPC [1] : «le pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur de l'établissement explique à chaque personne qui se prête à la recherche les modalités d'utilisation du ou des médicaments expérimentaux et vérifie, à intervalles appropriés pour cette recherche, que les instructions délivrées sont suivies correctement par chacune des personnes participant à la recherche».

Le pharmacien s'assure lors de chaque dispensation que le patient a compris tous les éléments relatifs à son traitement. Il est important d'insister sur quelques points, notamment lors de la première dispensation.

Respect des posologies et des heures de prise

C'est notamment important lorsque les traitements expérimentaux nécessitent une augmentation progressive des doses (ou phase de titration) et inversement une diminution lors de leur arrêt. De plus, les posologies de certains traitements expérimentaux peuvent être adaptées selon la tolérance ou l'efficacité ou être modifiées conformément au protocole en cours d'étude. Il est également indispensable que le patient comprenne l'intérêt de respecter les recommandations de prise au regard de l'administration concomitante d'aliments (diminution ou augmentation de la biodisponibilité).

Respect des dates de dispensation

Les intervalles de temps entre les visites et les dispensations des patients sont prévus dans le protocole. Le pharmacien

doit être vigilant au respect des dates de dispensation afin d'éviter toutes ruptures de traitements pour le patient. Certaines visites peuvent être considérées comme « charnières » et nécessitent une surveillance accrue, elles se situent souvent entre deux phases de l'étude (passage du double aveugle à l'ouvert ou changement de bras de traitement, etc.). Le pharmacien doit alors vérifier que le patient a bien reçu le traitement pendant la durée adéquate avant de rentrer dans la nouvelle phase d'étude.

Conservation et retour des traitements à la pharmacie

Il est important de sensibiliser les patients à conserver leurs traitements expérimentaux (utilisés et/ou non utilisés) dans leur conditionnement d'origine (flacons, boîtes, blisters, etc.) et à les retourner à la pharmacie pour les comptabiliser. Ceci permet d'une part de documenter l'administration des traitements aux patients et d'autre part de vérifier avec eux, en cas de mauvaise observance, tout problème de compréhension. De plus, une mauvaise observance peut dans certains protocoles être un critère d'exclusion de l'étude et entraîner un biais dans l'analyse des résultats.

Identification des traitements expérimentaux

Les conditionnements primaires et secondaires des médicaments expérimentaux possèdent quelques particularités par rapport aux traitements commerciaux comme notamment leur étiquetage ou l'absence de notice explicative. Ils ont pour la plupart des conditionnements blancs (blisters, flacons, boîtes, etc.) identifiés par un numéro de code ou par un nom de molécule. Afin d'éviter tout risque de confusion, le pharmacien doit identifier avec le patient les différentes unités de traitements expérimentaux dispensées. Ceci est particulièrement important pour les protocoles de recherche clinique en double aveugle double placebo où sont dispensées aux patients plusieurs unités de traitements à différents dosages.

Utilisation de dispositifs d'administration

Certains protocoles nécessitent l'utilisation de nouveaux dispositifs pour l'administration des traitements (inhalateurs, stylos injecteurs, etc.). Le pharmacien, lors de la première dispensation, détaille aux patients les modalités d'utilisation et demande au promoteur dans certains cas un dispositif de démonstration afin de les éduquer correctement.

Modalités de conservation et de stockage des médicaments expérimentaux

Le pharmacien transmet aux patients toutes les informations concernant les modalités de stockage du ou des médicaments expérimentaux (température ambiante, réfrigérée, etc.). Il s'assure notamment du respect de la conservation de la chaîne du froid en demandant au promoteur, lorsque cela est nécessaire, de fournir des glacières calibrées aux patients.

Préparation des médicaments pour essais cliniques

Le pharmacien peut être amené à préparer des médicaments expérimentaux ou des médicaments rendus nécessaires par

la recherche (médicaments de secours, diagnostics ou thérapeutiques), notamment lorsque les produits nécessitent des conditions aseptiques de reconstitution ou lorsque l'aveugle doit être maintenu. Il se doit alors de mettre en place et de respecter les bonnes pratiques de préparation [30, 38] et de fabrication [39]. Conformément à ces bonnes pratiques, le pharmacien doit notamment établir un système d'assurance qualité, s'assurer de la traçabilité des préparations (dossier de lot, registre des préparations) et de leur libération par un pharmacien. Selon les voies d'administration des produits et les modalités du protocole, les préparations peuvent nécessiter une réalisation en zone à atmosphère contrôlée. Les pharmacies à usage intérieur développent de plus en plus d'unités de pharmacotechnie de médicaments expérimentaux.

Le réétiquetage des médicaments expérimentaux peut être réalisé par les PUI sous réserve de disposer de l'autorisation à réaliser les préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine. Il s'agit notamment, sur demande du promoteur, de prolonger la date limite d'utilisation des unités thérapeutiques au vu des études de stabilité. Ces opérations sont documentées et transmises au promoteur.

Le pharmacien membre du CPP

Le CPP est composé de deux collègues : un médical et un sociétal. Le pharmacien hospitalier est membre du collège médical. À ce titre, il participe à l'évaluation des dossiers soumis à l'avis du CPP dans les domaines relevant de sa compétence (pharmacologique, pharmacocinétique, pharmacogénétique, thérapeutique, etc.). Il s'assure de la qualité de la documentation, de l'utilisation et du circuit des médicaments expérimentaux prévus dans le protocole. Il participe à l'évaluation de l'information des patients et en particulier, sur les conditions de bon usage des produits expérimentaux, sur la présentation des risques liés à la recherche et en particulier les effets indésirables, sur le respect des données de la brochure investigateur et/ou des RCP.

Le pharmacien collaborateur d'un projet de recherche

Le pharmacien peut être amené à participer à la réalisation d'un projet de recherche impliquant la personne humaine.

C'est notamment le cas lorsque la PUI est rattachée à un établissement hospitalier promoteur d'un essai clinique. Le pharmacien collabore à la rédaction du protocole, à l'élaboration de la méthodologie de l'étude, il met en place le circuit du médicament ou des produits de santé et évalue le budget pharmaceutique nécessaire. Le pharmacien apporte son expertise sur le choix des traitements (formes galéniques, dosages, sécurité d'emploi, etc.), l'étiquetage, le circuit ou encore la mise en aveugle.

Le pharmacien à l'initiative d'une recherche clinique

Le pharmacien clinicien en collaboration avec un médecin investigateur peut être à l'initiative d'une recherche et en être l'acteur principal. C'est notamment le cas lors d'étude visant à évaluer l'impact d'activités de pharmacie clinique (conciliation médicamenteuse, interventions pharmaceutiques, éducation thérapeutique sur des cohortes ou groupes de patients). Les pharmaciens peuvent également être porteurs d'études visant à évaluer l'iatrogénie médicamenteuse, l'observance ou encore la pharmacocinétique de médicaments. Ils peuvent être associés à des études de comparaison de stratégies thérapeutiques et médicoéconomiques.

Conclusion

De ce qui précède, il apparaît que le contexte réglementaire en France permet au pharmacien d'occuper une place de premier ordre dans la gestion des essais cliniques et dans la prise en charge des patients se prêtant à la recherche sur la personne humaine.

Il appartient au pharmacien clinicien de développer cette activité et de la transposer au plus près du patient. Il pourra ainsi proposer ses compétences et ses connaissances afin de concourir à optimiser le recrutement des patients et à sécuriser leur participation aux études cliniques.

Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse :
<http://www.em-consulte/e-complement/475077>.