



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre :

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

ANALYSES PHARMACEUTIQUES DES PRESCRIPTIONS DE MÉDICAMENTS
EXPÉRIMENTAUX : VERS UNE APPROCHE PLUS PERTINENTE

Présenté par : **Elisa RICHARD**

Soutenu le **27 octobre 2023** devant le jury constitué de

Mme le Professeur Geneviève UBEAUD-SEQUIER,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Pharmacien, Présidente du jury

M. le Docteur Guillaume BECKER,
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Pharmacien, Directeur de thèse

Mme le Docteur Anne-Laure CLAIRET,
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Pharmacien

Mme le Docteur Yasmine NIVOIX,
Praticien Hospitalier, Pharmacien

Mme le Docteur Anne HUTT-CLAUSS,
Praticien Hospitalier, Pharmacien

Approuvé par le doyen et
Par le Président de l'Université de Strasbourg

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR



Doyen	Esther KELLNERBERG
Directeurs adjoints	Julien GODET Maurice HEURTAULT Emilie SCS
Directeur adjoint étudiant	Laë FERREIRA-MOURAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :		Maîtres de Conférences :	
Philippe BOUCHES	Physiologie	Scottie ANTON	Pharmacie biogalénique
Nathalie BOULANGER	Neurotoxicologie	Farouha BATOOL	Stochométrie
Line BOURGEL	Chimie thérapeutique	Martine BERGASTRIE	Chimie analytique
Pascal BUREL	Biotechnologie	Etta BOMBARDI	Biophysique
Said ENNAHAR	Chimie analytique	Aurélie BOURDIBOURG	Pharmacochimie
Valérie GÉOFFROY	Microbiologie	Emmanuel BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Philippe GÉRARD	Bactériologie, virologie	Bluban' BUIBAN	Physiologie et physiopath.
Jean-Marie GRS	Pharmacologie moléculaire	Clotilde CADET	Toxicologie
Séverine HEURTAULT	Pharmacie galénique	Thierry CHATAIGNARD	Pharmacologie
Esther KELLNERBERG	Bio-informatique	Chloé CHIES	Pharmacie biogalénique
Madeine LEHMANN	Biologie cellulaire	Gilles COCKATI	Pharmacie galénique
Eric MARCHON	Chimie analytique	Marcia DE GIORI	Pharmacochimie
François MESSIEN	Droit et économie pharm.	Sébastien DUMONT	Biologie cellulaire
Typhaine MELLY	Physiologie et Biophysique	Hannah ARCHPOFF	Plantes médicinales
Jean-Yves RABET	Droit économie pharm.	Jacques JACODEREAU	Chimie pharmaceutique
François RONS	Toxicologie	Julia KARNERKÖ	Pharmacochimie
Valérie SCHWABER	Pharmacologie	Sonia LORDES	Chimie analytique
Florence TOTTI	Pharmacologie	Clarise MAEDLING	Chimie physique
Thierry VANDAMME	Biogalénique	Rachid MATI-WERTHNER	Pharmacologie
Catherine VONHORN	Pharmacognosie	Merajit MENAÇI	Chimie
Pascal WERLE	Pharmacie galénique	Nathalie NEDDHOFFER	Pharmacologie
		Sergio ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
		Typhaine PEAROTTEY	Parasitologie
		Saman PESTICCI	Chimie en flux
		Frédéric PROYSLA	Biostatistiques
		Patricia SKIDAN	Microbiologie
		Eleonore MAL	Stochométrie
		Andreas BECH	Biophysique
		Ludvine BIFFAUT-VALDES	Analyse du médicament
		Carole ROUSSEAU	Toxicologie
		Emilie SCS	Pharmacologie
		Yveline SILLACOU	Pharmacognosie
		Maria Vittoria SPINOSA	Chimie thérapeutique
		Jérôme TOUSSAINT	Physiopathologie
		Nassera YOUNG	Chimie physique
		Aurélie URBAN	Pharmacognosie
		Bruno VAN DERKOPPE	Physiologie
		Maria ZBUDU	Chimie pharmaceutique
		Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers	
		Julie BRUNET	Parasitologie
		Nelly ETIENNE-CELLIER	Pharmacologie - pharm. clinique
		Assistant hospitalier universitaire	
		Stéphane BETA	Biochimie

SERMENT DE GALIEN



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

À Madame le Professeur Geneviève Ubeaud-Séquier,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse ainsi que pour vos multiples engagements auprès des internes.

À Monsieur le Docteur Guillaume Becker,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour tes conseils, ton écoute, ta disponibilité et ton soutien. J'admire ton habileté et ton aisance à surmonter n'importe quelle difficulté. Travailler avec toi a été un réel plaisir.

À Madame le Docteur Anne-Laure Clairet,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'apporter votre expertise sur le sujet à la relecture de ce manuscrit.

À Madame le Docteur Yasmine Nivoix,

Merci pour votre implication et votre contribution à ce projet. Merci encore pour votre bienveillance, votre douceur et d'avoir accepté de consacrer du temps à la lecture de ce manuscrit.

À Madame le Docteur Anne Hutt-Clauss,

Je vous remercie pour votre participation au projet et pour nos échanges autour de celui-ci.

Je remercie également le Docteur Bénédicte Gourieux de m'avoir encadrée ce semestre et d'avoir permis la réalisation de ce projet dans son service.

Je tiens enfin à exprimer ma gratitude envers mes amis, mes co-internes et ma famille, qui m'ont également apporté tout leur soutien.

TABLE DES MATIERES

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR.....	1
SERMENT DE GALIEN.....	2
REMERCIEMENTS.....	3
TABLE DES MATIERES.....	4
LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	8
INTRODUCTION.....	9
CONTEXTE.....	10
I. La pharmacie clinique.....	10
1. Contexte historique et réglementaire.....	11
2. Bonnes pratiques de pharmacie clinique.....	14
2.1. Étape 1 : le recueil de données.....	14
2.2. Étape 2 : l'organisation et l'analyse des données.....	15
2.3. Étape 3 : le plan d'actions.....	15
2.4. Étape 4 : l'amélioration des pratiques.....	16
3. Processus de pharmacie clinique.....	16
3.1. La dispensation, prestation de type 1.....	17
3.2. Le bilan de médication, prestation de type 2.....	18
3.3. Plan pharmaceutique Personnalisé, prestation de type 3.....	21
3.4. Analyse pharmaceutique.....	22
3.5. Interventions pharmaceutiques.....	24
II. La recherche clinique et la gestion des médicaments expérimentaux.....	25
1. Contexte historique et réglementaire.....	25
1.1. Le Code de Nuremberg.....	26
1.2. La Déclaration d'Helsinki.....	27
1.3. Instauration de l'autorisation de mise sur le marché et création de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.....	28
1.4. La Loi Huriet-Sérusclat.....	28
1.5. La Directive européenne 2001/20/CE.....	29
1.6. La Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.....	30
1.7. La Loi Jardé.....	31
1.8. Le Règlement Européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain.....	33
1.9. Le Règlement général sur la protection des données personnelles.....	34
2. Bonnes pratiques cliniques.....	35
2.1. Définition et champ d'application.....	35
2.2. Origines et évolutions.....	36
2.3. Formation et mise en œuvre.....	36
3. Développement d'un médicament.....	37
3.1. Recherche fondamentale.....	38
3.2. Phase de recherche préclinique.....	39
3.3. Phase de développement clinique.....	39
4. Mise en œuvre d'un essai clinique dans la pharmacie à usage intérieur d'un centre investigateur.....	42
4.1. Visite de sélection.....	42
4.2. Ouverture de la recherche et signature de la convention hospitalière.....	42
4.3. Visite de mise en place ou d'initiation.....	43
4.4. Visites de monitoring.....	43
4.5. Audits et inspections.....	44
4.6. Visite de clôture et archivage.....	44
5. Circuit pharmaceutique du médicament expérimental.....	44
5.1. Commande et réception.....	45
5.2. Stockage.....	46
5.3. Dispensation du médicament expérimental.....	46
5.4. Préparation.....	48
5.5. Retours.....	48

5.6.	Destruction.....	48
III.	Essais cliniques et pharmacie clinique	49
1.	Des médicaments à risques	49
1.1.	Événements indésirables médicamenteux dans les essais cliniques.....	49
1.2.	Causes des risques d'erreurs spécifiques.....	50
1.3.	Contribution du pharmacien à la gestion de ces risques.....	52
2.	Parcours de soins du patient inclus dans un essai clinique	53
2.1.	Visite d'information	54
2.2.	Visite de sélection ou de pré-inclusion.....	54
2.3.	Visite d'inclusion ou visite initiale.....	55
2.4.	Visites de suivi.....	55
2.5.	Hospitalisations	55
2.6.	Visite de fin d'essai	56
3.	Intégration de la pharmacie clinique dans les parcours de soins	56
3.1.	Apports des activités de pharmacie clinique dans la conduite d'essais cliniques	56
3.2.	État des lieux en France.....	59
4.	Organisation générale aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg	61
4.1.	Pharmacie clinique	61
4.2.	Gestion des essais cliniques.....	63
4.3.	Collaboration entre les deux secteurs d'activités	64
	PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS	66
	MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	67
	Partie A : Intégration des médicaments expérimentaux dans les activités de pharmacie clinique	67
I.	Développement d'un support d'aide à l'analyse des prescriptions de médicaments expérimentaux .	67
1.	Élaboration	67
2.	Contenu	68
3.	Test de l'outil et améliorations.....	70
II.	Intégration du médicament expérimental dans les analyses pharmaceutiques	71
1.	Présentation du projet aux pharmaciens cliniciens	71
2.	Approches proposées	71
2.1.	Nouveau système de demande d'information	71
2.2.	Informations des nouvelles mises en place.....	71
2.3.	Critère de priorisation.....	72
2.4.	Enregistrement des interventions pharmaceutiques	72
3.	Période de test	72
4.	Principes organisationnels.....	72
4.1.	Alimentation de l'outil.....	72
4.2.	Organisation du nouveau circuit d'échange d'information	73
4.3.	Aide à la détection des prescriptions pour la période de test.....	74
5.	Évaluation des actions mises en place	74
5.1.	Recueil des échanges d'informations	74
5.2.	Enquêtes de satisfaction.....	75
	Partie B : Évaluation de la pertinence des informations fournies	75
I.	Construction d'une table comparative.....	75
II.	Échantillonnage et relevé des données	76
III.	Test de comparaison	76
	RÉSULTATS	77
	Partie A : Intégration des médicaments expérimentaux dans les activités de pharmacie clinique	77
I.	Création du support d'aide à l'analyse des prescriptions de médicaments expérimentaux.....	77
II.	Développement d'un nouveau circuit de communication pour l'analyse de prescriptions intégrant un médicament expérimental.....	78
1.	Caractéristiques des échanges	78
2.	Type de réponse apportée.....	79
3.	Temps de réponse.....	80
4.	Interactions avec les équipes médicales.....	81
5.	Enquête de satisfaction.....	84
III.	Présentation des nouvelles études mises en place.....	85

1. Présentations réalisées.....	85
2. Enquête de satisfaction.....	85
Partie B : Évaluation de la cohérence et l'exhaustivité des informations fournies par les documents des études	87
I. Élaboration d'une table récapitulative des inducteurs et inhibiteurs des cytochromes P450 et de la glycoprotéine P.....	87
II. Échantillonnage des trente essais cliniques et caractéristiques	87
III. Comparaison des données	88
1. Point communs et types de divergences retrouvées.....	88
2. Exploration des divergences observées.....	89
2.1. Classes pharmacologiques des modulateurs impliquées	89
2.2. Caractérisation des divergences en fonction de l'accessibilité des modulateurs au niveau national 90	
2.3. Caractérisation des mentions manquantes.....	91
2.4. Interactions pharmacocinétiques issues du mode de vie et des compléments alimentaires	92
2.5. Identification des principales substances actives impliquées dans les divergences	93
2.6. Analyses des divergences de classification	94
2.7. Comparaison des références utilisées par les promoteurs	94
2.8. Autres incohérences relevées.....	95
DISCUSSION	96
Partie A : Intégration des médicaments expérimentaux dans les activités de pharmacie clinique	96
Partie B : Évaluation de la cohérence et des informations fournies par les documents des études.....	98
CONCLUSION.....	101
BIBLIOGRAPHIE	102
ANNEXES.....	108
FICHE SIGNALÉTIQUE	117

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ARC : Attaché de Recherche Clinique

BI : Brochure de l'Investigateur

BMO : Bilan Médicamenteux Optimisé

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPCHU : Commission des Pharmaciens de Centres Hospitaliers Universitaires

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSP : Code de la Santé Publique

CTM : Conciliation des Traitements Médicamenteux

CYP : Cytochromes P450

DCI : Dénomination Internationale Commune

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

EMA : *European Medicines Agency* (Agence européenne des médicaments)

EPC : Expertise Pharmaceutique Clinique

FDA : *Food and Drug Administration* (Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux)

GCP : *Good Clinical Practice* (Bonnes Pratiques Cliniques)

HAS : Haute Autorité de Santé

HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève

ICH : *International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use* (Conférence Internationale sur l'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain)

IM : Interaction Médicamenteuse

IP : Intervention Pharmaceutique

IRT : *Interactive Response Technology* (Technologie de Réponse Interactive)

ME : Médicament Expérimental

MEP : Mise en Place (visite)

MR : Méthode de Référence (de la CNIL)

MTI : Médicament de Thérapie Innovante

P-gp : Glycoprotéine P

PLT : Problème Lié à la Thérapeutique

PPP : Plan Pharmaceutique Personnalisé

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données Personnelles

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

TEC : Technicien d'Études Cliniques

UE : Union Européenne

UT : Unité de Traitement

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Liste des figures

Figure 1 - Le modèle intégratif de pharmacie clinique et ses différentes prestations selon la SFPC (d'après (1))	17
Figure 2 - Formulaire d'enregistrement d'une intervention pharmaceutique sur Act-IP® (17)	25
Figure 3 - Catégories de recherches selon la Loi de santé publique de 2004.....	30
Figure 4 - Évolutions des catégories de recherches faisant suite à l'adoption de la Loi Jardé.....	31
Figure 5 - Évolutions des catégories de recherches faisant suite à l'adoption du Règlement européen n° 536/2014..	34
Figure 6 - Parcours du développement d'un médicament	38
Figure 7 - Déroulement chronologique d'un essai clinique au sein d'une PUI (d'après (46)).....	42
Figure 8 - Cycle de vie du médicament expérimental au sein d'une PUI	45
Figure 9 - Parcours de soins du patient engagé dans un essai clinique	54
Figure 10 - Trame suivie pour l'élaboration d'une fiche.....	70
Figure 11 - Stratégie de communication des informations.....	73
Figure 12 - Répartition des disciplines médicales concernées par les essais cliniques	79
Figure 13 - Typologie des réponses apportées selon la stratégie établie.....	80
Figure 14 - Interactions avec les équipes médicales permises par la réalisation des analyses pharmaceutiques.....	81
Figure 15 - Enregistrement de l'intervention pharmaceutique effectuée sur l'outil Act-IP®	82
Figure 16 - Classes pharmacologiques des modulateurs retrouvés comme manquants	89
Figure 17 - Classes pharmacologiques des modulateurs retrouvés comme ajoutés	90

Liste des tableaux

Tableau 1 - Catégories de recherches définies par la Loi Jardé et réglementations correspondantes (d'après (34))...32	
Tableau 2 - Évaluation préliminaire de l'outil d'aide à l'analyse des prescriptions de médicaments expérimentaux.77	
Tableau 3 - Synthèse des communications apportées aux pharmaciens cliniciens	83
Tableau 4 - Résultats du questionnaire de satisfaction relatif au nouveau circuit de demande d'informations.....	84
Tableau 5 - Résultats du questionnaire de satisfaction relatif à la présentation régulière des nouvelles études	86
Tableau 6 - Contribution de chaque source à l'identification des modulateurs des cytochromes P450 et de la glycoprotéine P.....	87
Tableau 7 - Données communes et divergentes issues de la comparaison entre les documents des études échantillonnée et la table récapitulative élaborée	88
Tableau 8 - Divergences observées selon l'accessibilité du modulateur en France	90
Tableau 9 - Absences classifiées par puissance de modulation.....	91
Tableau 10 - Absences classifiées par type de restriction d'utilisation	91
Tableau 11 - Comparaison des similitudes et divergences observées pour les modulateurs enzymatiques d'origine alimentaire ou issus du mode de vie.....	92
Tableau 12 - Principaux modulateurs impliqués dans les divergences relevées	93

INTRODUCTION

La pharmacie clinique est une discipline évolutive qui se concentre sur l'optimisation de l'utilisation des médicaments. Son objectif est de favoriser une utilisation appropriée, sûre et efficace de ces derniers, en mettant l'accent sur une approche individualisée. La pratique de la pharmacie clinique permet un impact plus marqué de l'équipe pharmaceutique sur le parcours de soins des patients, à la recherche d'une prise en charge thérapeutique toujours plus optimale et pertinente.

La conduite d'essais cliniques, très encadrée, participe à l'évolution des stratégies thérapeutiques en suivant de près les progrès de la science. Elle permet aux patients de bénéficier des innovations thérapeutiques, dont la sécurité est notamment garantie par les nombreuses évolutions réglementaires.

Le déploiement des activités de pharmacie clinique et l'intégration des médicaments expérimentaux à ces activités restent très hétérogènes en France. Définis comme médicaments à risque, une collaboration renforcée des pharmaciens cliniciens et du secteur des essais cliniques doit permettre de simplifier et de garantir la sécurisation de la prise en charge thérapeutique associée à la prise de médicaments expérimentaux.

Les activités de pharmacie clinique ont déjà démontré leur pertinence pour l'optimisation des soins des patients se prêtant à la recherche. L'analyse pharmaceutique étant le point central de toute démarche initiée dans cette discipline, il faut que ses pharmaciens disposent des informations les plus justes et complètes pour réaliser leur mission.

La première partie de ce travail a pour objectif d'identifier de nouveaux canaux de communication permettant le partage d'informations sur les médicaments expérimentaux, afin d'assister les pharmaciens cliniciens dans leurs analyses.

Les informations communiquées se basant sur les documents fournis par les promoteurs des études, la deuxième partie de ce travail s'attache à en évaluer la pertinence et l'exhaustivité. Cette évaluation repose sur l'indicateur alors choisi, les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques impliquant des isoformes du cytochrome P450 ou la glycoprotéine P.

CONTEXTE

I. La pharmacie clinique

La pharmacie clinique s'est développée comme une discipline spécialisée, axée sur le bon usage et la minimisation des risques associés aux médicaments. Son objectif principal est d'optimiser les résultats thérapeutiques en partageant ses connaissances et ses compétences avec les autres professionnels de santé et le patient lui-même. Cette discipline permet de réduire l'occurrence des effets indésirables et le taux de mortalité des patients qui bénéficient de ces prestations. Ces activités engendrent un ratio coût-bénéfice positif et sont par conséquent à l'origine d'économies pour le système de santé (1).

Spécialistes de la discipline, les pharmaciens cliniciens sont en étroite collaboration avec les équipes de soins pour accomplir leurs missions. Cette accessibilité permet de créer une relation de proximité avec les médecins, les infirmières et les autres professionnels de la santé travaillant au sein des services médicaux.

Elle contribue à la réalisation des soins pharmaceutiques, qui représentent une philosophie de la pratique dans laquelle le patient est le principal bénéficiaire des actions du pharmacien. D'après la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), ces soins « correspondent à l'ensemble des attentions reçues par le patient, résultant de sa relation avec le pharmacien et son équipe. Ces attentions peuvent être préventives, curatives, palliatives et peuvent concerner les produits de santé et/ou les autres déterminants de santé du patient (contexte biomédical, psychologique et social). Les soins pharmaceutiques sont prodigués en lien avec les autres professionnels de santé et, le cas échéant avec les aidants du patient. L'objectif est d'améliorer la qualité de vie du patient. » (2)

La pharmacie clinique va au-delà de la dispensation de soins pharmaceutiques, ne se limitant pas aux activités ciblant directement les patients, mais s'intéresse également à des activités plus larges, en ciblant les prescripteurs ou la population générale (1).

Diverses instances jouent un rôle de coordination et d'expertise dans le domaine de la pharmacie clinique. La SFPC émet des recommandations et élabore des guides pour orienter la pratique de la pharmacie clinique française, tandis que l'ESCP (*European Society of Clinical Pharmacy*) et la PCNE (*Pharmaceutical Care Network Europe*) œuvrent à l'échelon européen.

1. Contexte historique et réglementaire

L'ajout d'une dimension clinique à la pratique pharmaceutique a été initié en Amérique du Nord dès les années 1950, dans les établissements de santé (3).

À cette époque, la pratique pharmaceutique était principalement axée sur la préparation et la distribution des médicaments. Cependant, avec la constante évolution des connaissances scientifiques, l'augmentation de la complexité, de la pluralité, et du coût des traitements médicamenteux après-guerre, il est devenu évident qu'il fallait progresser vers cette approche pour optimiser les prises en charge.

Les pionniers de la pharmacie clinique aux États-Unis et au Canada identifient rapidement cette nécessité et commencent à décentraliser leurs activités en se rapprochant des équipes de soins dans les unités. Ils participent à la révision des prescriptions, aux visites médicales, s'intéressent à l'historique médicamenteux du patient et en assurent le suivi. Ils fournissent des informations sur les médicaments, notamment par la création de nouveaux canaux de communication comme des bulletins informatifs institutionnels, en plus de prodiguer des conseils et des enseignements sur les thérapeutiques (4).

Malgré l'intérêt manifesté par de nombreux pharmaciens, l'implantation des services cliniques dans les services de pharmacie a été retardée d'au moins une décennie. Cette période a été marquée par plusieurs obstacles entravant son expansion. Le nombre restreint de pharmaciens embauchés dans les hôpitaux, en particulier dans les structures de petite taille, dépourvues de service de pharmacie autonome, en a été un frein majeur. De plus, les pharmaciens ont dû continuer à consacrer une grande partie de leur temps à la distribution des médicaments.

Ce n'est qu'à partir des années 1970 que les services de pharmacie clinique ont commencé à progressivement être mis en place. Au fil du temps, la pharmacie clinique s'est développée pour englober divers domaines, ajoutant aux activités de base de gestion des médicaments, la surveillance thérapeutique, la lutte contre l'iatrogénie, l'éducation des patients et l'apport d'avis pour les prises de décisions thérapeutiques (3).

Précurseurs dans le domaine, les États-Unis et le Canada continuent d'être à la pointe des pratiques de pharmacie clinique de nos jours.

En France, l'intérêt pour la pharmacie clinique s'est manifesté plus tardivement, à partir des années 1980, grâce à l'influence de pharmaciens inspirés par les missions observées au Québec. La création de la cinquième année hospitalo-universitaire dans le cursus des études de pharmacie tient son origine de cet intérêt. Cependant, des obstacles similaires à ceux observés dans les pays pionniers ont rapidement ralenti son développement. Le manque de ressources budgétaires, de personnel, surajouté à la réticence de certaines professions ont été des freins importants à son épanouissement.

Le rôle du pharmacien a évolué en passant de préparateur et fournisseur de produits pharmaceutiques à celui de prestataire de services et d'information, et en définitive de soins aux patients, annonçant le virage pris par la profession (5).

Bien qu'ayant pris du retard, la pharmacie clinique connaît actuellement un nouvel essor en France, porté notamment par la dynamique de la SFPC et des autorités sanitaires. De plus en plus d'établissements de santé mettent en place des activités de conciliation médicamenteuse et d'éducation thérapeutique. La création de formations spécifiques témoigne aussi de la volonté d'accélérer le développement de la discipline en France.

Les institutions françaises contribuent à l'expansion de la pharmacie clinique en valorisant les initiatives de développement. Cela est illustré par l'appel à projet lancé par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) en 2016, renouvelé 2017, encourageant sa mise en œuvre et la collaboration pluridisciplinaire qui doit y être associée. La DGOS souligne dans ses instructions que la pharmacie clinique s'est largement développée, mais que son intégration à la prise en charge des patients reste récente et hétérogène en France (6).

Sur le plan réglementaire, l'ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 est ratifiée. Elle est à l'origine de l'article L.5126-1 du Code de la santé publique (CSP), et marque l'ancrage juridique de l'exercice de la pharmacie clinique, lui donnant une pleine légitimité (7).

D'après cet article : « I.-Les pharmacies à usage intérieur répondent aux besoins pharmaceutiques des personnes prises en charge par l'établissement, service ou organisme dont elles relèvent, ou au sein d'un groupement hospitalier de territoire ou d'un groupement de coopération sanitaire dans lequel elles ont été constituées. A ce titre, elles ont pour missions :

1° D'assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L.4211-1, des dispositifs mentionnés à l'article premier du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 stériles et des médicaments expérimentaux ou auxiliaires définis à l'article L.5121-1-1, et d'en assurer la qualité ;

2° De mener toute action de pharmacie clinique, à savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé mentionnés au 1° et de concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins mentionnée à l'article L.1110-12, et en y associant le patient ;

3° D'entreprendre toute action d'information aux patients et aux professionnels de santé sur les produits de santé mentionnés au 1°, ainsi que toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage [...]»

Ces actions de pharmacie clinique ont été plus précisément définies dans l'article R.5126-10 du CSP, dans lequel sont retrouvées les notions d'expertise pharmaceutique clinique, d'entretiens pharmaceutiques ou encore de plans pharmaceutiques personnalisés (8).

Cette évolution réglementaire reflète la volonté de promouvoir une pratique pharmaceutique axée sur les besoins du patient et de renforcer le rôle du pharmacien dans la prise en charge médicamenteuse en milieu hospitalier.

À la suite de cette inscription dans le CSP, toutes les pharmacies à usage intérieur (PUI) sont donc désormais tenues d'assurer des activités de pharmacie clinique au même titre que leurs autres missions obligatoires (1). À l'heure actuelle, ces soins et ces activités pharmaceutiques ne font cependant pas encore l'objet d'une valorisation financière à travers la tarification à l'activité (T2A), contrairement aux actes médicaux.

Plus récemment, la prévention des risques iatrogènes, objectif porté par les missions de pharmacie clinique, a été valorisée dans les contrats d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES) liant les établissements de santé, les ARS (Agence Régionale de Santé) et l'Assurance Maladie (6).

Le nouveau rôle du pharmacien est aussi mis au-devant de la scène internationale. L'Organisation mondiale de la santé a lancé en mars 2017 le challenge « *medication without arms* » visant à réduire de moitié les erreurs médicamenteuses au cours des 5 prochaines années. Le coût estimé associé aux erreurs médicamenteuses est estimé à 42 milliards de dollars chaque année dans le monde. Ce programme vise à améliorer la qualité et la sécurité de la prise en charge thérapeutique des patients, mais aussi à réaliser des économies en santé (9).

Le pharmacien et plus particulièrement le pharmacien clinicien est un acteur de première ligne dans la réduction des erreurs médicales. L'analyse pharmaceutique, l'optimisation des prescriptions, la réalisation de conciliations médicamenteuses, d'entretiens pharmaceutiques et la participation aux programmes d'éducation thérapeutique sont autant de leviers qui contribuent à la sécurité des patients.

2. Bonnes pratiques de pharmacie clinique

Publiées en mars 2022, les Bonnes pratiques de pharmacie clinique détaillent les étapes du raisonnement à adopter pour chaque action intervenant dans la réalisation des soins pharmaceutiques. Ces recommandations proposent de décliner quatre étapes essentielles pour chaque action de pharmacie clinique. Élaborées par des experts en pharmacie clinique, ces lignes directrices promeuvent des soins pharmaceutiques sûrs et de qualité (10).

2.1. Étape 1 : le recueil de données

Point de départ de toute activité entreprise, la mise en place d'actions pertinentes est dépendante d'une collecte de données adaptée, exhaustive et de qualité.

Les données à collecter varient en fonction des objectifs de la prise en charge et du type de prestation pharmaceutique dont bénéficiera le patient. Cette étape implique la participation de tous les acteurs du système de soins ou toute autre personne possédant des informations utiles pour la prise en charge du patient.

Le pharmacien doit à tout prix réussir à identifier les réels besoins et attentes du patient avant de commencer. Il est recommandé de partir d'une approche neutre, sans hypothèses préconçues.

La collecte des informations est permise par une écoute active de l'autre. L'entretien avec le patient ou les aidants revêt une importance primordiale, permettant de recueillir des informations

sur sa perception de la santé, les produits de santé utilisés, ainsi que ses préférences. Il est essentiel de rechercher la cohérence et la complétude des données par le croisement des sources d'information. Enfin, il est crucial d'appliquer la même méthodologie de recueil lors des renouvellements de traitement, afin de rester vigilant et de s'adapter aux évolutions de l'état de santé du patient.

2.2. Étape 2 : l'organisation et l'analyse des données

Les données finalement collectées, la deuxième étape consiste à les organiser et les analyser en vue d'atteindre les objectifs de soins. L'analyse pharmaceutique, et de façon plus approfondie, l'expertise pharmaceutique clinique, est une démarche intellectuelle personnalisée qui s'appuie sur les dernières avancées scientifiques.

L'organisation et l'analyse des données font partie intégrante des soins pharmaceutiques et engagent la responsabilité individuelle du pharmacien envers son patient. Les objectifs de l'EPC sont d'évaluer de manière structurée la situation médico-pharmaceutique du patient et ses besoins en termes de produits de santé.

Tous les patients bénéficient d'une analyse pharmaceutique clinique ajustée à leur situation, en prenant en compte les données recueillies, les situations médicales et thérapeutiques, les données scientifiques et le contexte familial et social.

La démarche fait suite au recueil structuré des données du patient et permet la construction d'un plan d'actions.

2.3. Étape 3 : le plan d'actions

Le pharmacien clinicien élabore un plan d'actions en collaboration avec les professionnels de santé, le patient et/ou son aidant. Ce plan est basé sur l'analyse des données recueillies précédemment.

Le plan d'actions peut être plus ou moins complexe, selon les problèmes thérapeutiques identifiés. Il s'agit d'un programme d'interventions et d'avis pharmaceutiques qui prend en compte la gravité des problèmes et l'implication nécessaire pour les résoudre.

La mise en œuvre du plan d'actions comprend quatre étapes : hiérarchisation des actions, synthèse et validation du plan, communication du plan, suivi et évaluation des actions réalisées. Le périmètre du plan d'actions dépend des besoins du patient. Les actions peuvent être ponctuelles ou s'étendre dans le temps, et elles sont réalisées à l'hôpital et/ou en ville, dans la continuité de la démarche des soins.

Un suivi et une réévaluation du plan d'actions sont effectués à chaque étape du parcours de soins et le plan est ajusté en fonction de l'évolution de l'état de santé du patient dans un souci d'optimisation perpétuelle.

2.4. Étape 4 : l'amélioration des pratiques

La démarche qualité en pharmacie clinique vise à améliorer en continu les activités pharmaceutiques. Son objectif est d'optimiser les pratiques, d'accroître l'efficacité des actes, de renforcer la pertinence des soins, de satisfaire les parties prenantes et de valoriser la pharmacie clinique.

Cette démarche implique la participation des personnes concernées et des personnes formées à la qualité. Le patient peut également être inclus en tant que partenaire. Elle s'applique à l'ensemble des processus de pharmacie clinique et suit le cycle « *Plan, Do, Check, Act* » de la roue de Deming.

L'amélioration continue implique le respect de plusieurs principes : prévoir la réalisation d'interventions pharmaceutiques, les mettre en œuvre, évaluer les pratiques professionnelles à travers une revue des interventions, et améliorer leur pertinence grâce à un plan d'actions.

L'amélioration continue de la qualité en pharmacie clinique favorise l'anticipation des risques et la valorisation des pratiques professionnelles. Elle profite donc directement au patient.

3. Processus de pharmacie clinique

Le développement de la pharmacie clinique et son intégration dans les établissements de santé est inégal sur le territoire français. Face à ce constat, la SFPC a publié en 2018 un modèle intégratif de pharmacie clinique. Ce modèle vise à harmoniser les pratiques en partant d'un socle commun et promeut l'amélioration de la qualité des soins aux patients grâce à la réalisation de prestations pharmaceutiques (1).

Le modèle établit une classification de trois niveaux de prestations (figure 1), allant de la plus élémentaire à la plus complète en termes de prise en charge pharmaceutique, nécessitant une implication plus prononcée de la part du pharmacien clinicien.



Figure 1 - Le modèle intégratif de pharmacie clinique et ses différentes prestations selon la SFPC (d'après (1))

La sélection du type de prestation à appliquer est déterminée par plusieurs facteurs, tels que le profil du patient, la situation clinique, la disponibilité des informations et les ressources mobilisables, en tenant compte des contraintes organisationnelles, réglementaires et financières.

Il existe trois types de prestations : dispensation, bilan de médication et plan pharmaceutique personnalisé.

3.1. La dispensation, prestation de type 1

La dispensation est une activité pharmaceutique qui englobe plusieurs étapes essentielles, et constitue le premier processus de pharmacie clinique. Cette étape clé concerne tous les patients et s'applique à tous les types d'établissements pouvant les accueillir.

D'après l'Article R.4235-48 du CSP, qui établit les responsabilités associées à la dispensation dans le domaine pharmaceutique :

« Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;
- La préparation éventuelle des doses à administrer ;
- La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. » (11)

Cette prestation peut être réalisée même avec un nombre restreint d'informations cliniques, bien que sa pertinence augmente proportionnellement à la quantité d'informations dont le pharmacien dispose. La dispensation a donc pour intention de mettre en sécurité le patient, à un instant où les seules informations accessibles pourraient se limiter à celles inscrites sur l'ordonnance.

Durant cet acte, le pharmacien s'assure également de la conformité de l'ordonnance aux exigences réglementaires, décrites dans l'Article R5132-3 du CSP (12).

Dans le cas où le pharmacien estime qu'une ordonnance est non réglementaire ou qu'elle présente un risque pour la santé du patient, il est en droit de refuser la délivrance des médicaments. Ce droit de refus est encadré par l'article R4235-61 du CSP (13). Dans une telle situation, le pharmacien doit contacter le prescripteur afin de clarifier la situation, tout en informant le patient des motifs de son refus.

3.2. Le bilan de médication, prestation de type 2

La réalisation préalable d'une conciliation des traitements médicamenteux, suivie d'une analyse de niveau d'expertise pharmaceutique clinique, constituent les prérequis indispensables au bilan de médication, ou bilan partagé de médication. Cette étape peut être mise en œuvre de manière systématique dès l'admission des patients dans l'établissement de soins, ou bien cibler certains profils de patients en fonction de critères de priorisation définis au niveau institutionnel (14).

Ainsi, dans le cas où la prestation ne pourrait être offerte à tous les patients, une sélection peut être réalisée en tenant compte de critères tels que l'âge, le nombre de médicaments pris ou encore le mode de vie du patient. Axée sur un groupe restreint de patients, elle vise à identifier ceux qui sont confrontés à des situations plus risquées, nécessitant une prise en charge spécifique par le

biais du dernier type de prestation défini par la SFPC, le Plan Pharmaceutique Personnalisé. Cette démarche permet d'identifier de manière précise les patients qui requièrent une attention particulière de la part du pharmacien clinicien. Elle demande cependant la mise en œuvre d'un plus grand nombre de moyens et d'implication de la part du pharmacien.

Les réalisations nécessaires à l'élaboration de cette prestation sont définies ci-dessous.

3.2.1. Conciliation des traitements médicamenteux :

Selon la mise à jour de la définition de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2018, la conciliation médicamenteuse (CTM) est « un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluriprofessionnelle. » (15)

La première étape de la CTM consiste en la réalisation d'un bilan médicamenteux optimisé (BMO) qui dresse une liste exhaustive et complète des médicaments habituellement pris par le patient au moment de son admission à l'hôpital. Cette liste inclut aussi bien les médicaments prescrits par son médecin traitant que par les spécialistes qui le suivent, ainsi que ceux utilisés en automédication. Des renseignements relatifs à l'observance du patient sont recueillis à cette occasion, ainsi que ses éventuelles allergies médicamenteuses. Il est également recherché la façon dont le patient assure la gestion de son traitement, à savoir de manière autonome ou avec l'assistance d'un aidant, qu'il soit professionnel ou familial.

Une fois le BMO établi, le pharmacien procède à la CTM qui consiste à comparer ce BMO avec les médicaments prescrits à l'admission du patient dans l'établissement (ordonnance d'admission). Cette étape peut alors mettre en évidence des différences entre les deux listes, appelées divergences. Ces écarts peuvent être intentionnels, justifiés par une adaptation des thérapeutiques au contexte clinique d'admission, ou résultant d'une adaptation au livret thérapeutique. Ils peuvent aussi être non intentionnels, et peuvent, après discussion avec le prescripteur, déclencher un ajustement de la prescription hospitalière.

Lorsque les circonstances le permettent, la réalisation d'un entretien pharmaceutique permet d'acquérir les informations nécessaires à l'établissement du BMO ou à la transmission d'explications suite à la réalisation de la conciliation de sortie. Cet entretien engage activement le patient et/ou son aidant dans la démarche de soins.

Les conciliations médicamenteuses, réalisées à l'entrée ou à la sortie d'hospitalisation du patient, visent à prévenir et à réduire le risque d'erreurs médicamenteuses qui sont plus susceptibles de survenir lors de ces transitions de prise en charge.

3.2.2. Entretien pharmaceutique :

La réalisation d'un entretien pharmaceutique s'avère pertinent à différentes étapes du parcours de soins, permettant ainsi de fournir un accompagnement personnalisé au patient. Ce service pharmaceutique implique un échange entre un membre de l'équipe pharmaceutique et un patient et/ou son aidant.

Pendant l'entretien pharmaceutique, le pharmacien peut interroger le patient afin de compléter son analyse et d'obtenir une meilleure compréhension de ses problèmes de santé, de ses préoccupations et de ses attentes vis-à-vis des médicaments. Cette évaluation approfondie permet au pharmacien de fournir des informations et des conseils personnalisés, notamment en expliquant les prescriptions, les précautions à prendre et les modalités d'utilisation des médicaments. Des recommandations peuvent également être formulées pour améliorer l'observance thérapeutique.

Ces entretiens favorisent une meilleure communication et une compréhension mutuelle entre le pharmacien et le patient.

En fonction du thème abordé par l'entretien, des sujets variés peuvent y être évoqués, tels que la gestion des effets indésirables, l'automédication responsable, les mesures d'hygiène de vie et les conseils pour une utilisation optimale des médicaments. Il peut être réalisé dans le cadre d'une conciliation médicamenteuse, d'un entretien thérapeutique explicatif ciblé ou dans le but d'évaluer l'observance et l'adhésion du patient à son traitement.

3.2.3. Expertise Pharmaceutique Clinique :

L'expertise pharmaceutique clinique (EPC) désigne l'analyse approfondie du pharmacien d'une situation médico-pharmaceutique.

Le pharmacien doit prendre en compte les données scientifiques les plus récentes appliquées à la réalité individuelle de chaque patient. Il doit également considérer les aspects économiques, les compétences et moyens disponibles, ainsi que les préférences du patient. Son analyse doit se baser

sur des paramètres cliniques, biologiques et médico-sociaux du patient, et de toute autre donnée disponible pouvant être jugée pertinente.

Le pharmacien réalise son EPC en adoptant une approche axée sur le patient, en prenant en compte ses plaintes, ses demandes et ses besoins, ainsi qu'en analysant les produits de santé, qu'ils soient prescrits ou non. Les différentes étapes de l'EPC comprennent l'identification et la priorisation des problèmes de santé, la sélection des informations pertinentes, l'analyse approfondie de chaque problème de santé, l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement en cours, l'évaluation de l'adhésion médicamenteuse du patient, l'évaluation du choix du traitement, la détection des produits de santé pris sans indication appropriée, et enfin, la sécurisation et l'optimisation de l'acte de dispensation.

Dans le processus d'EPC, divers facteurs sont pris en compte, tels que l'âge du patient, ses antécédents médicaux, son état physiopathologique, les posologies des médicaments, les interactions médicamenteuses (IM) potentielles, l'adhésion du patient au traitement et les conseils pratiques pour l'utilisation des produits de santé.

Elle peut être initiée à la suite d'une myriade d'éléments déclencheurs, faisant suite à une sollicitation par un professionnel de santé, à une nouvelle prescription ou encore à l'apparition d'un effet indésirable. Elle aboutit à la formulation d'un avis pharmaceutique, pouvant être complété par la réalisation d'une IP auprès des prescripteurs.

3.3. Plan pharmaceutique Personnalisé, prestation de type 3

Le plan pharmaceutique personnalisé (PPP) est un soin pharmaceutique réservé à une sélection restreinte de patients, et ne peut être élaboré qu'à la condition que le patient ait bénéficié d'un bilan de médication. La réalisation du PPP nécessite un investissement important en termes de temps et d'implication de la part du pharmacien clinicien. Il s'agit d'une démarche visant à assurer un suivi thérapeutique étroit par le biais d'une analyse fine et pertinente de la situation vécue par le patient, en s'adaptant à son évolution.

Différents objectifs peuvent être définis, tels que le suivi d'une problématique thérapeutique spécifique, l'observance du traitement ou une meilleure gestion des effets indésirables. Ces objectifs peuvent être d'ordre clinique, organisationnel ou encore financier, cherchant à trouver le meilleur équilibre entre ces trois aspects.

Le PPP débute par l'établissement d'un plan d'action basé sur les résultats du bilan de médication, qui est ensuite mis en œuvre et suivi. Le pharmacien clinicien met en pratique ce plan, veille à son suivi et à l'atteinte des objectifs thérapeutiques. Pour évaluer cette progression, il peut se référer à divers indicateurs. Il peut s'agir de données biologiques, de dosages ou de mesures pertinentes au regard du contexte (par exemple, la pression artérielle). Les actions entreprises dans le cadre du suivi de ce PPP doivent s'intégrer avec les autres actes prodigués au patient.

La mise en place d'un PPP peut reposer sur différents supports tels que les entretiens pharmaceutiques, la participation à un programme d'éducation thérapeutique ou l'élaboration d'un plan de prise qui sera ensuite rediscuté en détail avec le patient et/ou son aidant.

3.4. Analyse pharmaceutique

L'analyse pharmaceutique des prescriptions est le fondement de toute activité de pharmacie clinique. Effectuée aussi bien lors d'une dispensation qu'à l'établissement d'un PPP, cette valeur intellectuelle ajoutée est effectuée pour n'importe quel type de prestation du processus de pharmacie clinique. Elle peut néanmoins être plus ou moins approfondie et ciblée en fonction du niveau de finesse requis par la situation et de la disponibilité des données. Ainsi, l'analyse est dite de niveau « expertise pharmaceutique clinique » à partir du deuxième type de prestation correspondant au modèle de la SFPC.

L'arrêté du 26 février 2021 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, dispose que : « L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance ou l'analyse pharmaceutique liée à une demande de médicament à prescription médicale facultative fait partie intégrante de l'acte de dispensation et permet la vérification des posologies, des doses, des durées de traitement, du mode et des rythmes d'administration, de l'absence de contre-indications, d'interactions et de redondances médicamenteuses. Le pharmacien vérifie la présence d'interactions entre les médicaments délivrés au cours d'un même acte de dispensation mais également avec ceux qui ont pu être dispensés antérieurement (avec ou sans prescription) et dont le pharmacien a connaissance. » (16)

L'analyse pharmaceutique correspond alors à l'analyse traditionnelle des prescriptions, base de tout acte de dispensation. Mais la suite de cette définition laisse cependant une place au développement de la pharmacie clinique et à l'approfondissement de cette analyse via l'EPC : « le

pharmacien peut recueillir dans l'historique du logiciel d'aide à la dispensation mais également auprès du patient les informations nécessaires telles que son âge, son sexe, son poids, sa taille, ses traitements en cours, ses antécédents allergiques, ses contre-indications, son état de grossesse ou d'allaitement. Le pharmacien peut recueillir dans le dossier médical partagé (DMP) mais également auprès du patient et/ ou du prescripteur les résultats des analyses biologiques, les états physiopathologiques, les antécédents pathologiques, le diagnostic établi par le médecin chaque fois qu'il le juge nécessaire et notamment dans l'objectif de détecter d'éventuelles contre-indications aux médicaments prescrits. De plus, le dossier pharmaceutique (lorsqu'il existe) permet au pharmacien d'assurer une analyse pharmaceutique plus exhaustive, prenant en compte l'ensemble des médicaments délivrés avec ou sans prescription médicale, enregistrés dans le dossier pharmaceutique. »

Le nombre et le type de données à prendre en compte pour l'effectuer sont gradués par l'existence de différents niveaux d'analyse. En fonction du niveau d'analyse exigé par la situation, le pharmacien a donc besoin de recueillir des données plus ou moins pertinentes et contextualisées. L'exécution de l'analyse nécessite la réalisation préalable du recueil d'un maximum d'informations. Il pourra y accéder par le biais de la prescription en elle-même, du patient, de ses aidants, du système d'information ou auprès des autres professionnels de santé qui entourent le patient.

Ainsi, le pharmacien s'assure systématiquement de la conformité des prescriptions aux Résumés Caractéristiques des Produits (RCP), puis procède à une analyse plus détaillée, prenant en compte divers éléments, y compris ceux mentionnés dans l'Arrêté du 26 février 2021.

L'analyse pharmaceutique de ces différents éléments a pour objectif de détecter d'éventuels Problèmes Liés à la Thérapeutique (PLT), qui regroupent les incohérences concernant la prise en charge médicamenteuse du patient, selon les points précédemment détaillés.

Le pharmacien élabore ensuite une synthèse de ses observations et réflexions, exprimant un avis pharmaceutique qui propose des solutions issues de son EPC pour résoudre les PLT identifiés. Cet avis est consigné dans le dossier médical du patient et propose des alternatives thérapeutiques appropriées, en tenant compte des données disponibles et de la balance bénéfico-risque. La pertinence de cet avis dépend de l'exactitude et de l'exhaustivité des informations collectées préalablement. Le partage de cet avis et l'échange qui en découle avec le prescripteur permettent

au pharmacien d'effectuer une ou plusieurs IP pour ajuster la prise en charge. Le pharmacien peut ainsi conseiller le prescripteur sur des aspects sensibles de la prise en charge ou proposer un suivi spécifique.

3.5. Interventions pharmaceutiques

L'intervention pharmaceutique (IP) est le terme qui désigne la proposition de modification de la thérapeutique initiée par le pharmacien à la suite de l'analyse pharmaceutique d'une prescription ou d'une situation clinico-biologique. Le pharmacien expose son avis pharmaceutique et le PLT identifié au prescripteur, il lui propose ensuite une solution thérapeutique via son IP.

Par cette IP, l'objectif du pharmacien est d'amener le prescripteur sur une réflexion thérapeutique commune afin d'améliorer la prise en charge du patient. La communication des PLT identifiés au prescripteur permet aux différents professionnels de santé de mêler leurs connaissances, en vue de prendre la meilleure décision.

Les IP font l'objet d'une traçabilité dans le dossier médical, ou a minima sur l'ordonnance de chaque patient qui en bénéficie.

Pour compléter cette traçabilité, la SFPC a développé une base de données nationale en ligne, accessible à tout pharmacien. Cette initiative vise à valoriser les actions entreprises par les pharmaciens, en permettant un enregistrement détaillé des IP effectuées (17).

En utilisant cette base de données, les pharmaciens peuvent consigner leurs IP, en y incluant des informations clés telles que le contexte spécifique dans lequel l'intervention a eu lieu, les problèmes identifiés, ainsi que les solutions proposées aux prescripteurs (figure 2). Cette approche permet de documenter de manière précise les actions réalisées.

Figure 2 - Formulaire d'enregistrement d'une intervention pharmaceutique sur Act-IP® (17)

Cette base de données constitue une ressource précieuse pour les pharmaciens travaillant dans les établissements de santé. Chaque pharmacien a accès à la partie de la base de données correspondant à son établissement, ce qui facilite la consultation de l'ensemble des IP qui y sont réalisées.

Le site propose d'évaluer l'impact de l'IP effectuée par le biais d'une échelle de cotation, nommée CLÉO, également développée par la SFPC. Tridimensionnelle, celle-ci prend en compte le bénéfice clinique (CL) pour le patient, les aspects économiques (É) ainsi qu'organisationnels (O) apportés par l'IP (18). Cette échelle est présentée en annexe 1.

II. La recherche clinique et la gestion des médicaments expérimentaux

1. Contexte historique et réglementaire

Les premières traces d'expérimentations humaines documentées, visant à vérifier l'innocuité et l'efficacité d'un traitement, remontent au début du XVIII^e siècle avec la « variolisation » de condamnés à mort en Grande-Bretagne. Bien qu'il soit populairement admis que le premier essai clinique comparatif de l'Histoire ait été l'œuvre de James Lind en 1747 dans la lutte contre le scorbut malgré son erreur d'interprétation, les premières réflexions sur les conditions de réalisation de ces recherches n'ont émergé qu'un siècle plus tard aux États-Unis (19).

Les premiers textes juridiques régissant ces pratiques apparaissent au XX^e siècle, apportant un cadre à leur mise en œuvre. Précurseur de cette évolution, et dès le début du siècle, l'Allemagne

publie des directives traitant des nouveaux traitements et de l'expérimentation scientifique humaine (19). La conduite d'études cliniques devient un élément essentiel à l'acquisition de connaissances biomédicales, et constitue ainsi le pilier central du modèle de la médecine basée sur les preuves (*Evidence-Based Medicine*).

Au fil du temps, les textes juridiques connaissent d'importantes avancées et remaniements. Les exigences réglementaires sont variables d'un pays à l'autre, mais l'objectif commun demeure d'assurer la protection des participants et la fiabilité des données collectées. Leur révision continue est essentielle à la garantie de la sécurité et de l'efficacité des nouvelles thérapies.

1.1. Le Code de Nuremberg

Le Code de Nuremberg, rédigé en 1947 après la Seconde Guerre mondiale, pose les bases des futurs textes réglementaires. Il est issu du « procès des médecins » nazis, qui visait à condamner les auteurs des expérimentations menées dans les camps de concentration. Le régime totalitaire avait en effet rayé la réglementation alors en vigueur, mettant en avant la primauté de l'être communautaire sur l'individu.

Ce code est un texte de jurisprudence pénale internationale pour les accusés étant jugés, entre autres, pour « crime contre l'humanité » (20).

Première pierre de l'édifice réglementaire actuel encadrant les recherches sur l'Homme, ce code introduit le principe de consentement volontaire pour toute personne envisageant de participer à une étude. La protection de l'intégrité physique et morale des participants doit primer sur les intérêts de la science. Ce code liste dix critères fondamentaux qui servent à évaluer le caractère « acceptable » de la recherche :

- 1 - Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel.
- 2 - L'expérience doit produire des résultats avantageux pour le bien de la société, impossibles à obtenir par d'autres moyens.
- 3 - L'expérimentation doit se justifier sur les résultats de l'expérimentation animale et de la connaissance de la maladie.
- 4 - Toutes souffrances et toutes atteintes, physiques et mentales, non nécessaires doivent être évitées.
- 5 - Aucune expérience ne doit être conduite lorsqu'il y a une raison *a priori* de croire que la mort ou des blessures invalidantes surviendront.

6 - Le niveau de risque pris ne doit jamais excéder celui de l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience.

7 - Les dispositions nécessaires doivent être prises pour protéger le sujet d'expérience contre les éventualités de blessure, d'infirmité ou de décès.

8 - Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes scientifiquement qualifiées.

9 - Dans le déroulement de l'expérience, le sujet humain doit être libre de mettre un terme à l'expérience s'il a atteint l'état physique ou mental où la poursuite de l'expérience lui semble impossible.

10 - Le scientifique qui en a la charge doit l'interrompre à tout moment, s'il croit qu'une poursuite de l'expérience pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet (21).

1.2. La Déclaration d'Helsinki

C'est plus d'une décennie plus tard, en 1964, et inspirée par ce code, que la Déclaration d'Helsinki est prononcée. Plusieurs amendements sont ensuite venus élargir et préciser ses principes éthiques (22).

Elle accentue la nécessité d'obtention du consentement éclairé comme prérequis fondamental à l'initiation de toute recherche sur une personne humaine. Cette dernière doit avoir la possibilité de se retirer de l'étude à tout moment sans craindre de préjudice.

La déclaration reconnaît que le progrès médical et scientifique implique des expériences sur les humains et que « dans la pratique médicale et la recherche médicale, la plupart des interventions comprennent des risques et des inconvénients ». Cependant, les médecins ne peuvent s'engager dans ces recherches qu'à condition d'avoir correctement estimé et mis en place des mesures pour gérer ces risques. Ils doivent être inférieurs aux bénéfices recherchés selon le principe de la balance bénéfice/risque.

Toutes les recherches impliquant la personne humaine doivent être clairement définies et justifiées dans un protocole de recherche. Avant de débiter la recherche, ce protocole doit être soumis à l'évaluation minutieuse et à l'approbation d'un comité d'éthique de la recherche compétent, indépendant, et composé de membres qualifiés.

1.3. Instauration de l'autorisation de mise sur le marché et création de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

En France, un engouement croissant pour la recherche clinique se manifeste entre les années 1960 et 1970, mais les textes réglementaires nationaux tardent à être publiés. Les recherches ne sont pas toujours basées sur des protocoles rigoureux, et les niveaux de preuves apportés ainsi que leurs conditions de réalisation restent discutables.

Dans ce contexte et en réponse à une directive européenne, l'Ordonnance du 23 septembre 1967 a remplacé la précédente procédure de validation des médicaments par des cliniciens-experts en place depuis 1941. Elle a introduit en France une nouvelle démarche de validation par le biais de l'institution de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), qui n'est accordée que lorsque le fabricant justifie la vérification de l'innocuité et de l'intérêt thérapeutique du produit (23).

Pendant cette période, plusieurs directives, décrets et arrêtés sont publiés successivement pour exiger la présentation de résultats d'analyses pharmaco-toxicologiques, de données de tolérance et d'efficacité pour prétendre à l'obtention de cette AMM (24).

La création de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en 1978 fait suite à l'adoption de la Loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, qui joue un rôle essentiel en renforçant la protection des droits des participants aux essais cliniques (25).

En garantissant une meilleure protection de leurs données personnelles dans le contexte de la recherche biomédicale, la CNIL revêt une importance considérable face au déploiement croissant de l'utilisation du numérique.

1.4. La Loi Huriet-Sérusclat

En France, les années 1980 marquent le début d'une réelle évolution réglementaire concernant les conditions de réalisation des recherches biomédicales.

La Loi n° 88-1138, dite « Huriet-Sérusclat », dénommée ainsi en référence aux sénateurs qui l'ont proposée, est issue des réflexions inspirées par la Déclaration d'Helsinki. Elle a été adoptée en France en 1988 après des débats prolongés pour entériner les principes énoncés par celle-ci. Elle s'intègre dans le CSP en tant que livre II bis intitulé « Protection des personnes qui se prêtent à la Recherche biomédicale » (26).

La Loi Huriet-Sérusclat représente la première réglementation nationale engagée dans la protection des participants aux recherches biomédicales interventionnelles, comblant ainsi le néant juridique existant et préoccupant l'opinion publique. Elle s'applique à tout projet de recherche interventionnelle, quel que soit le participant.

Elle impose aux investigateurs de recueillir le consentement éclairé par écrit du participant et d'obtenir une assurance pour le promoteur. Les projets de recherches interventionnelles doivent être communiqués au Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) à titre informatif (24).

Mettant en avant l'éthique dans les recherches biomédicales comme priorité, l'adoption de ce cadre juridique permet en réalité d'affirmer leur légitimité (27).

1.5. La Directive européenne 2001/20/CE

Facilité par la mise en place d'un premier cadre juridique, la Directive européenne 2001/20/CE, « directive essais cliniques », est transposée en France en 2004 par la Loi relative à la politique de santé publique (n° 2004-806) (28).

Cette loi introduit les Comités de Protection des Personnes (CPP) qui se substituent aux anciens CCPPRB. Désormais, les promoteurs sont tenus d'obtenir une autorisation préalable de ces CPP en plus d'un avis favorable de l'autorité sanitaire compétente avant de débiter toute étude.

La directive européenne distingue les recherches interventionnelles des recherches non interventionnelles, représentées dans la figure 3. Elle s'applique aux recherches impliquant un médicament et son objectif est d'harmoniser la réglementation au sein de l'Union Européenne (UE).

En outre, cette directive exige la création d'une base de données européenne recensant les essais cliniques autorisés, qui prendra forme sous le nom d'EudraCT. Les pays membres ont l'obligation de notifier toute occurrence d'effet indésirable grave et inattendu, désigné par l'acronyme EIGI ou SUSAR (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*), aux autorités compétentes concernées.

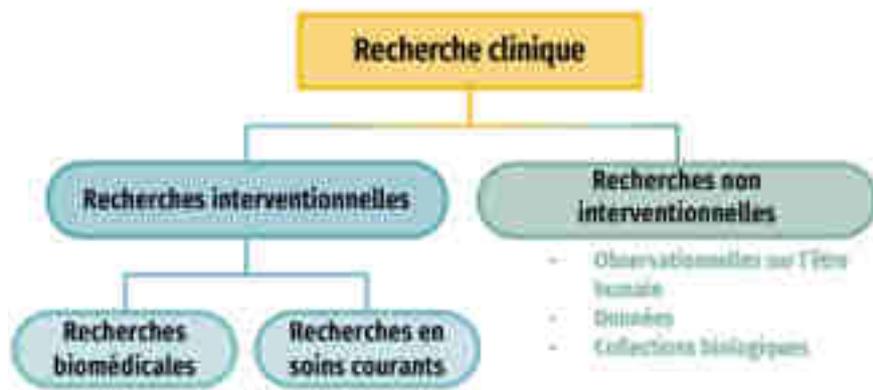


Figure 3 - Catégories de recherches selon la Loi de santé publique de 2004

Dans le souci d'assurer la fiabilité et l'intégrité des résultats, des contrôles qualité des recherches sont instaurés. Ces contrôles sont effectués par des attachés de recherche clinique (ARC), dont le rôle est de vérifier la conformité avec les bonnes pratiques cliniques.

Une révision de la loi s'avère cependant rapidement nécessaire. Les dispositions relatives à la recherche sur les soins courants se révèlent inadaptées et donnent lieu à différentes interprétations, notamment de la part des CPP. Les recherches non interventionnelles en sont de plus, exclues.

La France fait alors face à une perte d'attractivité croissante et à un ralentissement des démarches administratives. Enfin, bien que la directive ait eu pour objectif de mutualiser les pratiques et les réglementations au niveau européen, elle est traduite de différentes manières au sein des États Membres, entraînant la persistance de points de discordance entre eux. L'harmonisation alors partielle, est un échec (29).

1.6. La Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique

En 2004, une révision majeure du cadre bioéthique national voit le jour avec la loi du 6 août. Cette loi vise à encadrer des sujets sensibles liés à la biomédecine. Elle énonce des dispositions majeures sur des sujets tels que la recherche embryonnaire, dont les conditions seront d'ailleurs assouplies par une révision ultérieure en 2017 (30).

Afin de renforcer les aspects éthiques et les réflexions liées à ces questions, la loi crée l'Agence de la biomédecine et des espaces de réflexion éthique. Une clause de révision régulière des dispositions bioéthiques est prévue, permettant ainsi d'ajuster les mesures en fonction des avancées scientifiques.

Par cette loi, la CNIL détient désormais un pouvoir de sanction. Elle dispose alors de divers moyens pour réagir en cas de non-respect des dispositions de la loi par les organismes concernés. Elle peut ainsi émettre des avertissements, des ordres d’effacement, ainsi que des amendes administratives, si nécessaire.

1.7. La Loi Jardé

La mise en œuvre de la Directive européenne 2001/20/CE est suivie par l’adoption de la Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (RIPH), plus connue sous le nom de « Loi Jardé » (31).

Définies dans l’Article L1121-1 du CSP, les RIPH sont : « Les recherches organisées et pratiquées sur l’être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » (32).

Amendée rapidement à la suite du décès d’un volontaire sain participant à une recherche, la Loi Jardé entre alors tardivement en application par décret en novembre 2016 (33).

En élargissant son champ d’application aux recherches non interventionnelles, elle permet d’unifier la législation inhérente à l’ensemble des études impliquant des sujets humains (figure 4).

Cette loi a apporté un changement majeur en divisant les RIPH en trois catégories distinctes. Les promoteurs doivent se plier à différentes obligations qui dépendent du type de recherche menée. La distinction se joue sur la nature et le degré de l’intervention, le niveau de risque et les contraintes que le protocole de recherche impose aux participants.

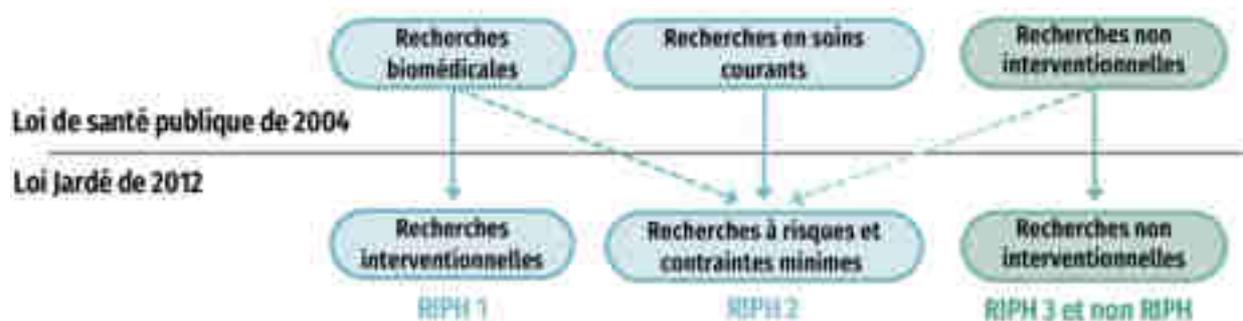


Figure 4 - Évolutions des catégories de recherches faisant suite à l’adoption de la Loi Jardé

D'après le CSP, les recherches interventionnelles de type RIPH 1 sont les « recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ». Il s'agit de recherches qui impliquent une intervention significative et qui ne sont pas dénuées de risques. Auparavant appelées « recherches biomédicales », elles sont couramment désignées désormais par le terme « essai clinique ». Ces recherches englobent principalement les études sur les médicaments, mais peuvent aussi concerner des dispositifs médicaux ou des actes chirurgicaux.

Sauf exception, l'obtention préalable d'un consentement éclairé individuel est indispensable. Une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) et l'avis favorable d'un CPP sont exigés avant de débiter la recherche. Un engagement du promoteur à la méthode de référence MR-001 de la CNIL est également requise. Le promoteur doit souscrire une assurance spécifique à la recherche (34).

Les autres catégories de recherche définies par cette loi sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 - Catégories de recherches définies par la Loi Jardé et réglementations correspondantes (d'après (34))

Recherches impliquant la Personne Humaine (RIPH)				Recherches non RIPH
Recherches interventionnelles		Recherches non interventionnelles		Recherches non interventionnelles
RIPH de Catégorie 1		RIPH de Catégorie 2		RIPH de Catégorie 3
	Intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle	Intervention qui ne comporte que des risques et contraintes minimales, dont la liste est faite par arrêté	Tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédures supplémentaires ou inhabituelles de diagnostic, de traitement ou de surveillance, liste faite par arrêté	Recherches dans le domaine de la santé relevant du chapitre III de la loi Informatique et Libertés et n'appartenant pas aux RIPH. Sont en particulier visés les projets reposant sur la réutilisation de données de santé à caractère personnel
Autorité compétente	Obtention d'une autorisation de l'ANSM	Information de l'ANSM de l'étude et de l'avis favorable du CPP	Information de l'ANSM de l'étude et de l'avis favorable du CPP	Information et autorisation de l'ANSM non exigée
Éthique et protection	Obtention de l'avis favorable d'un CPP. Assurance spécifique obligatoire	Obtention de l'avis favorable d'un CPP. Assurance spécifique obligatoire	Obtention de l'avis favorable d'un CPP	Avis favorable d'un CPP non exigé (sauf pour certains d'entre eux soumis aux modalités d'application)
Participant	Information Obtention du consentement libre, éclairé et écrit	Information Obtention du consentement libre, éclairé et écrit	Information Non opposition des participants	Information Non opposition des participants
Traitement des données	Engagement MR-001 ou Obtention avis CNIL	Engagement MR-001 ou Obtention avis CNIL	Engagement MR-001 ou Obtention avis CNIL	Engagement MR-004, MR-002 ou MR-003 ou Obtention avis CNIL

Conformément à la Loi Jardé et quel que soit le type de RIPH, l'obtention de l'avis favorable d'un CPP est rendue obligatoire. Après sa mise en application, le CPP est désormais désigné de

manière aléatoire une fois le dossier déposé auprès d'un guichet unique. Par ailleurs, les exigences en matière de vigilance des essais cliniques sont de nouveau renforcées.

1.8. Le Règlement Européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain

En 2014, le Règlement européen n° 536/2014, relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, vient abroger la Directive européenne 2001/20/CE, tenue responsable d'une baisse d'attractivité de l'Europe. Contrairement à cette dernière, le règlement présente l'avantage de ne pas nécessiter de transposition nationale pour être applicable dans chacun de ses pays membres, avec pour conséquence une réduction de leur marge d'autonomie réglementaire (35).

Cette nouvelle réglementation concerne toutes les études interventionnelles portant sur un médicament. Initialement prévue pour application en 2016, sa mise en œuvre est retardée par la nécessité de créer un portail unique européen pour le dépôt des dossiers soumis pour autorisation. En raison de ce prérequis, ainsi que du Brexit entraînant le déménagement de *l'European Medicines Agency* (EMA), le règlement n'est entré en application qu'au 31 janvier 2022. C'est à cette date qu'a alors débuté la période de transition en cours, pour une durée de trois ans.

Le promoteur désirant mener un essai clinique dans plusieurs États membres était auparavant contraint de soumettre un dossier auprès de chaque pays. Chacun d'entre eux exigeait alors des modalités propres. Il suffira désormais de déposer le dossier à évaluer sur le portail commun.

Un État membre rapporteur unique est désigné pour évaluer l'essai pour l'ensemble des pays concernés sur son aspect scientifique et dispose de 45 jours pour rendre sa décision. En revanche, l'évaluation éthique, reste de responsabilité nationale. En France, la décision est prise par les CPP et doit être également rendue dans un délai de 45 jours. La décision finale, comprenant la décision éthique et le bienfondé scientifique, est ensuite rendue par chaque membre concerné via le portail unique, dans un délai maximal de soixante jours.

En parallèle, pour compléter ce projet, l'EMA a mis en place une base de données destinée à recueillir des informations sur l'ensemble des essais en cours sur le territoire européen, facilitant ainsi les échanges d'informations et la transparence entre les différents pays impliqués. Cette base de données nommée CTIS (*Clinical Trial Information System*), remplacera Eudra-CT qui sera définitivement fermée au 1er janvier 2025.

Le règlement introduit une nouvelle sous-catégorie de recherches, dénommée « essais cliniques de faible niveau d'intervention », qui correspond uniquement à des essais portant sur des médicaments disposant déjà d'une AMM (36). L'évolution des catégories de recherche est synthétisée dans la figure 5.

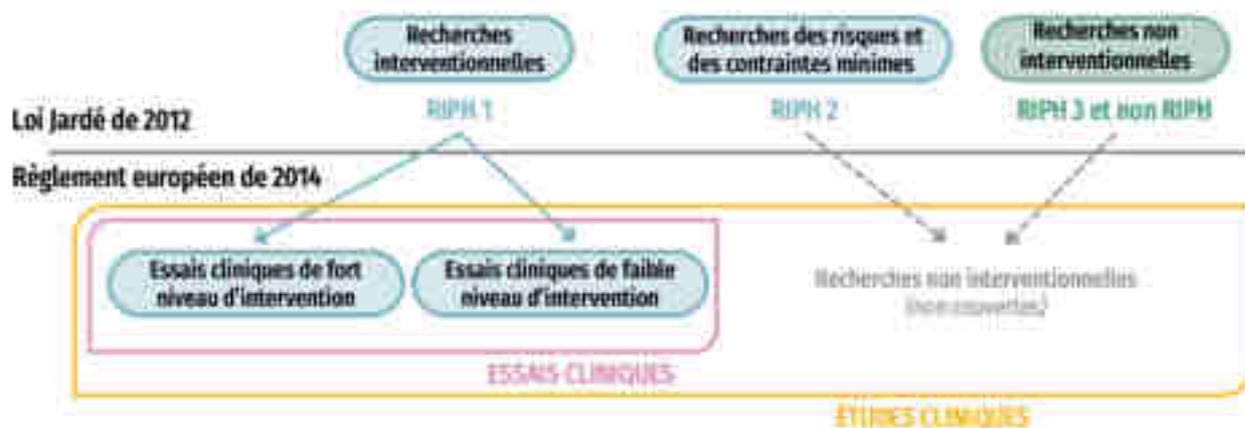


Figure 5 - Évolutions des catégories de recherches faisant suite à l'adoption du Règlement européen n° 536/2014

1.9. Le Règlement général sur la protection des données personnelles

C'est également avec cette ambition que le Règlement général sur la protection des données personnelles (RGPD ou règlement UE 2016/679) entre en vigueur le 25 mai 2018, et vient mettre à jour la loi CNIL de 1978 au regard des évolutions numériques. Celui-ci s'applique au domaine de la santé et au domaine de la recherche clinique (37).

Les données personnelles sont d'après la CNIL : « toute information se rapportant à une personne identifiée ou identifiable ». Le RGPD s'inscrit dans la continuité des méthodologies de référence déjà établies par la CNIL, en renforçant certains aspects. Son objectif est de promouvoir l'innovation en simplifiant certaines formalités administratives.

Il repose sur trois grands principes : la transparence, la responsabilité des acteurs et la confiance des utilisateurs. La mise en application de ce règlement requiert que chaque établissement désigne un délégué à la protection des données (DPO), qui joue un rôle central dans le contrôle de sa mise en œuvre. En France, la CNIL est l'autorité chargée de veiller au respect du RGPD (38).

Les évolutions réglementaires encadrant la conduite des recherches biomédicales ont été progressivement intégrées au CSP. Son livre premier aborde spécifiquement la protection des individus en matière de santé. Ces dispositions, présentées plus précisément dans le titre II, intitulé

« recherches impliquant la personne humaine », définissent et détaillent les essais cliniques et leurs conditions d'autorisations dans les articles L.1121-1 à L.1128-12.

Les différents cadres réglementaires coexistent et contribuent chacun à la protection des participants aux essais cliniques et à la régulation de la recherche clinique.

La France a une position leader en oncologie et dans les recherches portant sur les maladies rares. Elle est reconnue comme l'un des principaux acteurs mondiaux en matière de recherche médicale. Cette détermination à préserver ce statut dans le domaine est notamment soutenue par des initiatives gouvernementales telles que la mise en œuvre du plan Innovation santé 2030, qui vise à faire de la France « la première nation européenne innovante et souveraine en santé » (39).

2. Bonnes pratiques cliniques

2.1. Définition et champ d'application

Reconnues à l'échelle internationale, les bonnes pratiques cliniques (BPC) sont un ensemble d'exigences de qualité. Elles doivent être appliquées aux différentes étapes clés du circuit impliquant un médicament en essai clinique, destiné à être utilisé chez l'Homme.

Les BPC concernent, entre autres, l'élaboration et la mise en œuvre du protocole, le recueil des données ou encore la communication des résultats. Ces recommandations évoluent au fil du temps en fonction des progrès du domaine médical.

Bien que quelques différences puissent être observées entre pays, les BPC poursuivent toujours les mêmes objectifs. Elles englobent des aspects éthiques et scientifiques, garantissant ainsi l'intégrité, la fiabilité et la confidentialité des données en préservant les droits et la sécurité des participants, en accord avec les principes énoncés dans la Déclaration d'Helsinki. Ce référentiel joue un rôle crucial pour assurer la qualité de la recherche.

Les BPC sont la version française des « GCP » (*Good Clinical Practices*), retranscrites dans le droit français. Elles fixent les responsabilités des principaux acteurs de la recherche clinique, tels que les promoteurs, les investigateurs et les comités d'éthique. Elles précisent également le rôle des autres intervenants, tels que les moniteurs, en fournissant des détails sur le contenu du protocole et la liste des documents essentiels de la recherche.

2.2. Origines et évolutions

En 1985, un groupe de travail composé d'institutionnels et d'industriels s'engage dans l'élaboration des BPC pour la recherche biomédicale en Europe. L'objectif étant de formuler des recommandations pour les investigateurs et les promoteurs (24).

En septembre 1987, ces travaux ont abouti à la première publication d'un avis sur les BPC françaises dans le Bulletin Officiel du ministère des Affaires sociales et de l'emploi. Le guide européen des BPC est entré en vigueur dans l'UE en 1991. Une nouvelle version du guide français a alors été publiée en 1995, intégrant les textes législatifs et réglementaires français et européens en vigueur.

L'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), est une structure résultant de la coopération entre les représentants de l'industrie pharmaceutique et les autorités réglementaires des États-Unis, du Japon et de l'Europe. Les groupes de travail de l'ICH ont formulé diverses recommandations, dont les GCP. Ces lignes directrices sont publiées pour la première fois en 1997 sous la forme des « *ICH Guidelines for GCP* » E6.

Les GCP représentent un standard unifié international en matière de BPC, et possèdent une portée éthique et scientifique. Elles sont régulièrement mises à jour, la version en vigueur date de novembre 2016 (ICH E6 R2). Celle-ci est actuellement en révision, une nouvelle est version en est donc prochainement attendue (ICH E6 R3).

La décision fixant les règles de BPC en France a été promulguée le 24 novembre 2006, et implémente les normes internationales définies par les ICH E6.

Ces BPC sont intégrées au CSP, prévues par l'Article L.1121-3, et sont opposables (40).

2.3. Formation et mise en œuvre

Avant de débiter un essai clinique, les investigateurs s'engagent à suivre les BPC, la réglementation en vigueur et le protocole d'étude. Les promoteurs sont responsables de la sélection des investigateurs et doivent contrôler leurs compétences. En France, chaque professionnel impliqué doit être formé aux spécificités de chaque protocole, ainsi qu'aux BPC. Les promoteurs

peuvent exiger des documents témoignant du suivi de cette formation, tels que des *curriculum vitae* et des attestations BPC. Les ARC veillent au respect de ces BPC.

La formation aux BPC est principalement assurée par des organismes académiques français (Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation, GIRCI) ou américains via des méthodes telles que l'*e-learning* (41).

Les pharmaciens en charge de la gestion d'essais cliniques doivent s'assurer d'exercer dans le respect des autres bonnes pratiques régissant la profession pharmaceutique et s'appliquant également dans ce cadre (bonnes pratiques de pharmacie hospitalière, de préparation, etc.).

3. Développement d'un médicament

Historiquement découverts par empirisme ou sérendipité, les médicaments sont, depuis la seconde moitié du XX^e siècle, plutôt issus d'une logique cognitive structurée.

Ce n'est qu'au bout d'un parcours complexe et très encadré qu'un nouveau médicament peut espérer voir le jour. Il ne faudra pas moins de quinze ans et un investissement moyen de plus d'un milliard d'euros pour qu'un nouveau traitement soit mis à disposition du marché.

Ainsi, et pour plus de dix mille molécules criblées aux prémices du projet, une seule parviendra à franchir avec succès les nombreuses étapes qui la conduiront à sa commercialisation, laissant derrière elle de nombreux candidats.

La Directive européenne 2001/20/CE définit les essais comme « toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité.» (42)

Exigés par la réglementation, les essais cliniques constituent la phase de test d'un nouveau traitement effectuée chez l'Homme. Ils permettent d'évaluer la sécurité et l'efficacité du produit de santé envisagé, qu'il s'agisse d'un médicament (dont médicaments de thérapie innovante ou MTI tels que les thérapies géniques) ou d'un dispositif médical.

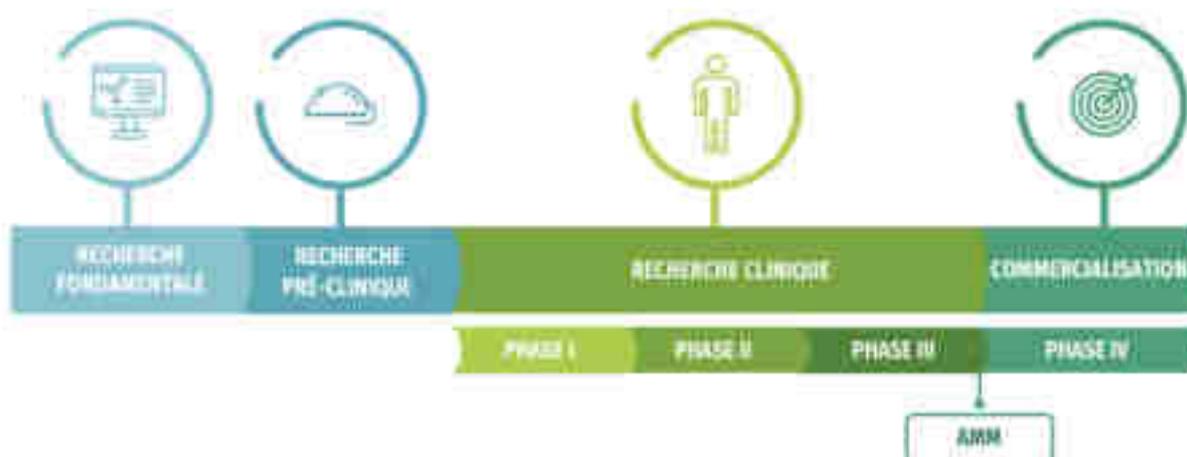


Figure 6 - Parcours du développement d'un médicament

3.1. Recherche fondamentale

Une fois la pathologie à traiter définie, le premier défi consiste à identifier les cibles spécifiques de la maladie sur lesquelles les composés pourront agir. Ces cibles peuvent être des récepteurs, des enzymes ou autres protéines impliquées dans le mécanisme physiopathologique de la maladie.

La découverte d'une substance active repose, entre autres, sur les avancées de la chimie médicinale. Une banque de molécules est testée sur les cibles d'intérêt par criblage. Cette étape du processus est facilitée par l'utilisation de systèmes de modélisation informatique de structuration chimique. Les molécules ressortant comme les plus encourageantes de ces étapes sont appelées « *hits* », et sont ensuite optimisées par génie chimique en s'appuyant sur les relations structure-activité.

Seulement 1 % environ des *hits* se qualifient pour des analyses plus approfondies à ce stade très précoce de la recherche. Les plus prometteuses sont appelées les « *leads* ». Elles font l'objet d'une énième sélection pour retenir exclusivement les molécules les plus sûres et efficaces d'entre elles, les « candidats médicaments ». Elles seront ensuite soumises à des tests lors du développement préclinique.

Cette première phase de recherche fondamentale qui se déroule en laboratoire est entreprise pour une durée moyenne de trois à cinq ans (43).

3.2. Phase de recherche préclinique

La phase de recherche préclinique permet de s'assurer de l'innocuité des candidats médicaments avant administration chez l'Homme. Cette phase s'appuie sur des tests réalisés sur des animaux *in vivo* et sur des modèles cellulaires *in vitro*. Elle est principalement axée sur des essais toxicologiques variés. Des tests recherchant les propriétés reprotoxiques, mutagènes et cancérigènes y sont spécifiquement effectués.

Les premiers effets bénéfiques ou défavorables sur les organes, tissus, cellules ou fonctions physiologiques sont identifiés durant cette phase. Elle permet également l'acquisition de données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, ainsi que l'optimisation des propriétés physico-chimiques du candidat médicament.

La première dose administrée à l'homme est établie en se basant sur les doses observées sans effets nocifs et ayant une réponse biologique, déterminées chez les rongeurs au cours de cette phase qui dure de un à deux ans, puis adaptées à l'être humain (44).

3.3. Phase de développement clinique

La phase de développement clinique est synonyme d'administration du nouveau médicament à l'Homme et se déroule en quatre étapes successives.

Correspondant aux essais cliniques de phase I, II et III, à partir desquels se constitue le dossier d'AMM, elle en comprend également une quatrième qui succède à son obtention. Le candidat médicament n'accède à cette phase que si ses profils de tolérance et d'efficacité sont favorables à l'issue de la phase préclinique.

3.3.1. Essais cliniques de phase I

C'est au cours de cette phase qu'a lieu la toute première administration chez l'être humain, elle dure généralement quelques mois.

Les principaux objectifs sont d'explorer la tolérance et la pharmacocinétique de la substance active chez un petit échantillon de volontaires sains (moins d'une centaine). Elle peut néanmoins, dans certains cas, être administrée d'emblée chez des patients atteints de la pathologie intéressée par la recherche, comme en oncologie.

L'administration de la substance active selon divers schémas, tels que des doses uniques, répétées ou par escalades de doses, permet de préciser les types de toxicités provoquées par la substance. La dose maximale tolérée (DMT), dose qui provoque un effet toxique mais qui n'affecte pas la survie, est déterminée. Les systèmes et organes identifiés comme de potentielles cibles d'effets indésirables chez l'animal sont alors particulièrement surveillés.

Les résultats toxicologiques et pharmacocinétiques obtenus permettent de définir des doses et des schémas posologiques appropriés pour une administration sécurisée. Ils permettent également d'entrevoir les potentielles IM (45).

3.3.2. *Essais cliniques de phase II ou études « pilotes » :*

Cette étape de développement se focalise sur l'évaluation de l'efficacité du produit au sein d'une population de petite taille atteinte de la pathologie en question (généralement jusqu'à trois cents sujets).

L'objectif est de démontrer une activité thérapeutique suffisante qui justifie son utilisation. Dans un premier temps (phase IIA), l'efficacité du médicament est évaluée vis-à-vis de la pathologie ciblée, la dose optimale est déterminée en fonction de l'estimation du rapport bénéfice-risque (phase IIB). Ces études sont souvent comparatives, un groupe de patients reçoit le candidat médicament tandis qu'un autre groupe reçoit un placebo.

Elle permet de préciser les connaissances déjà acquises lors de la phase I, et dure de quelques mois à deux ans (45).

3.3.3. *Essais cliniques de phase III ou études « pivot » :*

L'objectif principal de cette phase est de confirmer l'efficacité thérapeutique et le profil de sécurité souhaité acceptable du médicament étudié au cours des phases précédentes.

Elle implique l'administration du médicament à un grand nombre de patients atteints de la pathologie d'intérêt (de plusieurs centaines à plusieurs milliers), représentant la population qui bénéficiera du médicament après sa commercialisation. Ces essais de grande envergure sont souvent multicentriques et internationaux, avec un suivi des patients sur une période suffisante, parfois jusqu'à plusieurs années, afin de valider les données antérieures et d'évaluer la balance bénéfice-risque sur une administration à moyen et long terme.

À son terme, un dossier de demande d'AMM est soumis aux autorités de santé compétentes (ANSM ou EMA).

Dans la plupart des cas, ces études sont comparatives, impliquant une comparaison du candidat médicament avec un traitement de référence ou un placebo. Pour garantir le plus haut niveau de preuve et la meilleure rigueur scientifique, ces études sont souvent menées en double aveugle, contrôlées et randomisées. Cela signifie que les patients sont répartis de manière aléatoire dans les différents bras de l'étude (traitement de référence, placebo ou ME), sans que ni le patient ni le médecin investigateur ne connaissent l'issue de la randomisation, afin d'éviter toute influence biaisée dans la prise en charge (45).

3.3.4. Essais cliniques de phase IV, post-AMM

La phase IV débute avec la commercialisation de la substance active, désormais considérée comme un médicament au sens populaire du terme, et se poursuit jusqu'au retrait éventuel du produit du marché. Elle vise à surveiller le médicament dans les conditions de vie réelle, à très grande échelle (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers). Cette étape permet de recueillir des données sur des effets indésirables rares ou chroniques qui n'avaient pas pu être observés lors des phases précédentes.

Cette phase dite de « pharmacovigilance » permet de mieux préciser l'incidence des effets indésirables dans la population réelle, ainsi que chez des patients qui auraient pu être exclus des phases précédentes.

Le brevet déposé protège alors l'innovation pendant vingt ans. Après cette période, la molécule devient accessible au domaine public, permettant ainsi à d'autres laboratoires de la produire sous forme de médicaments génériques (45).

4. Mise en œuvre d'un essai clinique dans la pharmacie à usage intérieur d'un centre investigateur

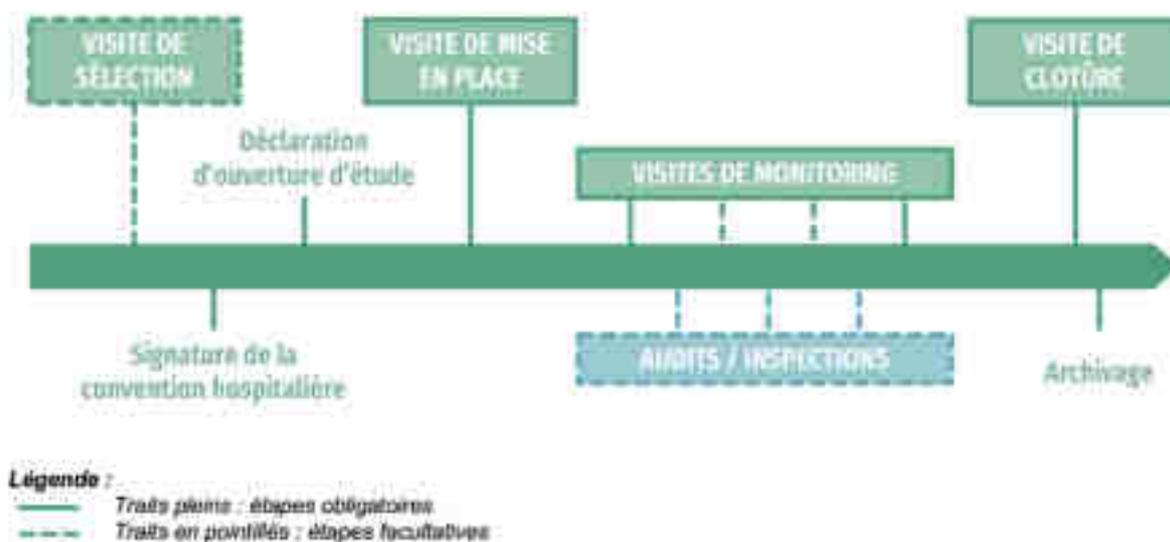


Figure 7 - Déroulement chronologique d'un essai clinique au sein d'une PUI (d'après (46))

4.1. Visite de sélection

Bien que facultative, la première étape permettant d'initier un essai clinique dans un établissement de santé est la réalisation d'une visite de sélection. Cette visite est réalisée par un ARC ou le chef de projet, représentants du promoteur qui est l'entité physique ou morale responsable de la recherche (industriel ou institutionnel). Son objectif est de vérifier si le centre investigateur prévu pour l'essai dispose des capacités organisationnelles et des équipements nécessaires (46).

4.2. Ouverture de la recherche et signature de la convention hospitalière

Le pharmacien reçoit par la suite une lettre de déclaration d'ouverture de l'étude de la part du promoteur. Cette lettre doit être accompagnée d'un dossier comprenant le protocole, la brochure de l'investigateur (BI), les avis et autorisations favorables d'un CPP et de l'ANSM, l'attestation d'assurance souscrite, ainsi que la convention et la grille budgétaire.

Cette grille financière, standardisée, est divisée en plusieurs parties, chacune devant être validée par les services concernés (PUI, laboratoires, services d'imagerie, ...). Le pharmacien examine et approuve ou non les compensations financières prévues par le promoteur. Ces surcoûts seront

facturés au promoteur et devront permettre de couvrir les coûts engagés par la PUI pour la mise en application du protocole.

Une fois que toutes les parties sont en accord, la convention unique hospitalière peut être signée. Ce document lie officiellement le promoteur et l'établissement de santé, officiellement centre investigateur de l'étude (46).

4.3. Visite de mise en place ou d'initiation

Une fois la convention signée, le mandataire du promoteur entre en contact avec les équipes investigatrices pour organiser la visite de mise en place (MEP) de l'essai clinique. Cette visite est obligatoire et concerne tous les services impliqués dans le déroulement de la recherche. En présence du pharmacien, il peut ainsi axer sa présentation sur le ME. Les spécificités de son circuit, de son éventuelle préparation, de ses conditions de stockage, la gestion des réceptions, des attributions et des retours, ainsi que les conditions de levée d'aveugle sont alors fixées durant cette réunion (46).

Enfin, le pharmacien remet plusieurs documents au promoteur, dont son *curriculum vitae*, le formulaire de délégation des tâches signé, ainsi que les attestations de formation des membres du personnel de l'équipe pharmaceutique qui seront impliqués dans l'essai clinique. En fonction du fonctionnement du centre, un modèle d'ordonnance et des procédures spécifiques de l'étude, comme des instructions de travail, pourront être utilisés pour les besoins de l'étude.

4.4. Visites de monitoring

Tout au long de la recherche et dans le but de garantir la qualité des données et de veiller au respect des bonnes pratiques au sein des centres investigateurs, le promoteur organise régulièrement des visites de suivi, également appelées « monitoring » dans chacun d'entre eux.

Au cours de ces contrôles qualité, l'ARC moniteur ou le prestataire délégué, vérifie la conformité des éléments suivants : dossier de l'étude, ordonnances, fiches de fabrication le cas échéant, preuves de bonnes conditions de conservation (comme les courbes de température), procédures qualité du service ainsi que les unités de traitement (UT).

À la suite de cette visite, l'ARC rédige un compte-rendu qui liste les éventuelles problématiques relevées, que l'équipe pharmaceutique doit résoudre ou justifier (46).

4.5. Audits et inspections

En parallèle, des audits et des inspections peuvent être demandés et réalisés respectivement par le promoteur ou les autorités compétentes (ANSM, EMA). Ces contrôles qualité sont plus ponctuels, et ne sont pas effectués par l'ARC moniteur en charge de l'étude.

Les audits sont menés par des auditeurs externes ou par le département d'assurance qualité du promoteur. Les inspections sont réalisées par des inspecteurs des autorités de santé.

Bien que les deux types de procédures visent à suivre la qualité, à contrôler le respect du protocole et des bonnes pratiques, les inspections peuvent entraîner l'invalidation des résultats de l'étude (46).

4.6. Visite de clôture et archivage

La visite de clôture se déroule sur site une fois que la dernière visite de suivi du dernier patient a été effectuée. Elle a lieu à la fois dans le service investigateur et à la pharmacie.

L'ARC moniteur vérifie la présence de tous les documents dans le dossier de l'étude, notamment les dernières versions en vigueur des protocoles, des BI et des documents de traçabilité. Il procède également à la dernière comptabilité des traitements expérimentaux (réconciliation finale). Les UT restantes sont soit détruites à la PUI, soit retournées au promoteur.

Une fois ces visites terminées, une lettre de clôture est envoyée à la Direction de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI) du centre investigateur, officialisant ainsi la fermeture de celui-ci. Tous les documents sont ensuite archivés pour une durée variable en fonction de la nature du produit expérimental. Le promoteur dispose alors d'un délai d'un an pour publier les résultats une fois l'essai terminé.

5. Circuit pharmaceutique du médicament expérimental

Le pharmacien est responsable du circuit pharmaceutique des médicaments expérimentaux et des produits auxiliaires dans les établissements disposant d'une PUI, qu'ils soient fournis par le promoteur ou non (figure 8). Une traçabilité minutieuse est effectuée à chacune de ces étapes du cycle de vie du médicament expérimental (ME) suivant le principe que « ce qui n'est pas écrit n'existe pas ».

D'après l'Article L5121-1-1 du CSP, un ME est « un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris comme placebo, lors d'un essai clinique » (47).



Figure 8 - Cycle de vie du médicament expérimental au sein d'une PUI

5.1. Commande et réception

Les modalités de commande et de réception des UT sont spécifiques à chaque essai et sont définies à l'avance, suivant l'accord passé entre le représentant du promoteur et le pharmacien lors de la MEP.

Le premier envoi des UT par le promoteur peut être effectué après la visite de MEP ou déclenché par l'inclusion du premier patient. Par la suite, il incombe à l'équipe pharmaceutique de surveiller le stock des UT qui diminue au fur et à mesure des dispensations, pour repasser commande auprès du promoteur. Le réapprovisionnement peut également être assuré par le promoteur de manière automatique, grâce à des systèmes informatiques tels que l'IRT (*Interactive Response Technology*), qui permettent également de suivre les dispensations et les stocks.

Les produits expérimentaux sont réceptionnés dans une zone dédiée de la PUI. La réception suit un protocole préalablement établi. Dans tous les cas, il est important de vérifier l'adéquation du contenu du colis avec le bon de livraison et l'essai clinique concerné. Lorsque toutes les vérifications ont été effectuées, les UT peuvent être rangées dans les emplacements préalablement préparés et enregistrées informatiquement (46).

5.2. Stockage

Pour assurer le stockage des ME, un lieu dédié est choisi avec des emplacements spécifiques et clairement identifiés pour chaque essai, par dosage et par conditionnement si nécessaire. Ce lieu doit être adapté aux conditions de conservation prévues pour chaque ME, à température ambiante, réfrigérée ou congelée. Certains produits, comme les stupéfiants ou les MTI, peuvent nécessiter des conditions de stockage spécifiques. L'accès à ces locaux est sécurisé.

Le stock de ME peut parfois être délocalisé au niveau des unités de soins, notamment pour les essais nécessitant une prise en charge en urgence ou une dispensation en dehors des horaires de fonctionnement habituels de la PUI (46).

5.3. Dispensation du médicament expérimental

La première délivrance des ME intervient après les premières inclusions de volontaires dans le protocole et la mise en stock des ME.

En règle générale, le patient consulte son médecin investigateur qui lui prescrit le ME approprié sur une ordonnance spécifique à l'essai clinique. Cette ordonnance doit inclure les éléments réglementaires classiquement requis, en plus des éléments spécifiques au protocole. Le modèle d'ordonnance peut être proposé par le promoteur, mais il est également possible que le pharmacien du centre investigateur en crée une. Cette ordonnance suit alors la même trame que celles utilisées pour d'autres études menées sur le site. Cette harmonisation des supports de dispensation facilite l'analyse des prescriptions, réduit le temps de dispensation et diminue le risque d'erreurs. L'ordonnance créée doit être soumise au promoteur pour validation avant la première délivrance.

Lorsque le patient se rend lui-même au guichet de la PUI, il est accueilli par un membre de l'équipe pharmaceutique en charge des essais cliniques. Cette personne, formée à l'étude, procède à la dispensation. Cet acte relève de la responsabilité du pharmacien.

Une analyse pharmaceutique de l'ordonnance est donc effectuée conformément à la définition de la SFPC. Cette analyse est principalement dirigée sur le ME et éventuellement ses produits auxiliaires.

Les éléments suivants sont alors vérifiés :

- Protocole d'inclusion et bras de traitement,

- Identité du patient et numéro d'inclusion,
- Date de prescription,
- Numéro de visite,
- Dénomination internationale commune (DCI), dose et posologie, nombre d'unités de conditionnement et modalités d'emploi,
- Paramètres biométriques nécessaires si les posologies en sont dépendantes (taille, surface corporelle, débit de filtration glomérulaire),
- Durée de traitement,
- Adéquation entre le support d'attribution et les numéros de traitement se trouvant sur l'ordonnance, si applicable,
- Cohérence avec les précédentes ordonnances du patient le cas échéant,
- Respect de la durée entre 2 dispensations,
- Reprise des adaptations de dose.

Les boîtes ou flacons de ME sont préparés en suivant les numéros de kits attribués et en vérifiant leur date de péremption. Le double contrôle par une personne n'ayant pas pris part aux étapes précédentes est recommandé. Il faut veiller à compléter l'étiquetage réglementaire du conditionnement, si nécessaire.

Des conseils pharmaceutiques spécifiques accompagnent chaque dispensation et particulièrement la première. Un entretien pharmaceutique ciblé peut être effectué à cette occasion. Il doit prendre place dans une pièce dédiée à cet effet. Les mesures à prendre en cas d'oubli ou de vomissements, les heures de prise, le rythme des dispensations, les conditions de conservations du ME, ainsi que les aliments et médicaments interdits par le protocole, sont clairement expliqués au patient.

Le rythme des délivrances est défini en fonction du schéma de l'essai. Le patient doit rapporter les UT restantes ou les boîtes vides à chacune des dispensations suivantes. Cela permet de réaliser une comptabilité des traitements et une vérification de l'observance (46).

Lorsque le patient est hospitalisé, l'ARC de l'investigateur peut éventuellement récupérer les UT à la place du patient à la PUI. La prescription peut être informatisée sur un logiciel si elle contient les éléments réglementaires requis.

5.4. Préparation

Le circuit devient un peu plus complexe lorsqu'une préparation magistrale du ME est requise. Cette situation concerne plus fréquemment les essais cliniques en oncologie. Cette production peut être aussi nécessaire pour la mise en aveugle des traitements, la préparation de médicaments toxiques ou nécessitant des conditions de préparation stériles, des opérations de conditionnement ou d'étiquetage.

Les informations requises à la réalisation de la préparation se trouvent principalement dans le manuel pharmacie et le protocole de l'étude, fournis par le promoteur. Une procédure ou fiche de fabrication spécifique à l'essai clinique doit être créée au préalable.

Les opérations respectent les Bonnes pratiques de préparation, les locaux sont qualifiés et répondent aux exigences réglementaires. La PUI doit détenir une autorisation spécifique décrite dans l'Article R.5126-9.-I. comme autorisation de : « préparation des médicaments expérimentaux [...] et de réalisation des préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine » (48).

Le transport de la préparation finie au service clinique ou auprès du patient est assuré par l'équipe des essais cliniques, et est sous sa responsabilité (46).

5.5. Retours

Comme évoqué plus tôt, le patient doit ramener les conditionnements vides, entamés ou pleins délivrés précédemment lors de chaque visite.

Une zone de la réserve distincte de celle destinée à la dispensation et la quarantaine est réservée pour ce stockage. La conservation des conditionnements peut être exigée pour leur vérification lors des visites de monitoring. C'est au promoteur qu'incombe la responsabilité d'organiser les retours. Ce processus s'applique également aux UT périmées.

5.6. Destruction

La fin du cycle de vie du ME se traduit par la destruction des UT, ou de leur conditionnement le cas échéant. La destruction des UT périmées, des emballages vides ou résultant de la réconciliation finale faisant suite à la clôture de l'étude, ne peut être réalisée qu'avec l'accord

explicite écrit du promoteur. Ce dernier est responsable de cette opération. Elle est généralement entreprise à la suite des visites de monitoring des ARC promoteur. La mise en destruction peut avoir lieu au dépôt du promoteur après réalisation d'un retour, ou directement à la PUI (46).

III. Essais cliniques et pharmacie clinique

1. Des médicaments à risques

Les médicaments expérimentaux entrent dans la définition des médicaments à risque, énoncée dans l'Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé (49).

Ils doivent, en ce sens, être visés par les actions de pharmacie clinique définies dans l'article R5126-10 du CSP (8).

1.1. Événements indésirables médicamenteux dans les essais cliniques

Les événements indésirables médicamenteux peuvent survenir à chaque étape du circuit du médicament expérimental et concernent tous les acteurs de recherche clinique.

Il existe actuellement peu de données disponibles sur la fréquence de survenue des erreurs médicamenteuses, relativement peu déclarées par les investigateurs. La quantité limitée d'informations connues concernant les ME en phase de développement précoce se traduit par un risque accru. Diverses erreurs peuvent déclencher ou faciliter la survenue de ces événements (50).

En 2006, une étude effectuée aux États-Unis dans un centre de lutte contre le cancer a analysé la typologie des erreurs retrouvées à l'origine de ces événements indésirables. L'étape de prescription en est la source la plus fréquente (47 %), suivie par les erreurs survenues au moment de l'administration (10 %), puis de délivrance du ME (6 %). Un tiers des erreurs sont parvenues jusqu'au patient. Elles étaient donc interceptées et corrigées avant d'atteindre le patient dans la majorité des cas. Des dommages consécutifs à ces erreurs se sont produits dans 1 % des cas (51).

Bien qu'atteignant peu fréquemment les patients, les erreurs médicamenteuses ont la capacité d'engendrer des effets indésirables graves. Des cas d'hospitalisations, aboutissant parfois jusqu'au décès des patients, ont déjà été rapportés. Soulignant la gravité des erreurs pouvant survenir dans

le domaine, deux incidents de surdosage survenus en 2019 dans le cadre d'un essai clinique mené en France illustrent cette réalité (52).

À ces constats s'ajoute une vulnérabilité spécifique des patients engagés dans les essais cliniques. Ils sont fréquemment concernés par des prises en charge complexes, impliquant polymédication et administration de médicaments à risque, constituant des facteurs de risque iatrogènes supplémentaires.

Plus récemment, en 2019, un autre centre de lutte contre le cancer en Corée, s'est concentré sur l'analyse des erreurs touchant les prescriptions de ME. L'analyse montre que 6,1 % des prescriptions étudiées sont erronées. Le taux d'erreur habituellement observé en cancérologie, de 1 à 3 %, est alors dépassé. Les erreurs retrouvées observées concernent : le numéro de traitement attribué (38,48 %), la dose (19,75 %), la quantité d'UT à délivrer (12,66 %), la nature du solvant (9,11 %), la durée du traitement (7,09 %), l'omission d'une information (numéro de randomisation, de visite d'étude ou de cycle, 6,58 %), la forme galénique (1,52 %), ou le schéma d'administration (0,76 %). Les essais de phase III présentent un taux d'erreurs plus élevé, en rapport avec leur méthodologie. Ils sont généralement menés en double aveugle avec une randomisation, ce qui les rend plus complexes et plus longs que les essais des phases I et II. De plus, le risque d'erreur de prescription est quatre fois plus élevé dans les essais sponsorisés par l'industrie que par les institutions. Les auteurs de l'étude expliquent cette observation par le fait que les essais industriels portent plus fréquemment sur de nouvelles molécules non commercialisées, peu connues des prescripteurs, et sont désignées par des numéros plutôt que par des noms familiers (53).

1.2. Causes des risques d'erreurs spécifiques

Il existe un risque spécifique et accru d'erreurs médicamenteuses liées au circuit particulier du ME. Les particularités de prescription, d'approvisionnement, de détention, de conservation, de préparation et de dispensation des médicaments expérimentaux sont autant d'étapes à risque de survenue de ces erreurs.

En effet, en comparaison au circuit classique, la prescription de ME exige la présence de mentions supplémentaires sur une ordonnance spécifique avec l'identification du protocole, le numéro d'inclusion, de visite et d'attribution de traitement. Les posologies sont parfois mal maîtrisées avec des exigences d'arrondis de dose et des conditionnements très hétéroclites d'un

essai à l'autre. Les protocoles sont complexes, surtout pour les études de phase III, avec de multiples bras de randomisation, qui peuvent d'ailleurs faire l'objet de modifications en cours d'étude par le jeu des amendements. Les documents de l'étude, protocole et BI sont souvent rédigés en anglais et sont sources d'interprétations diverses voire d'incompréhensions.

La singularité et l'hétérogénéité du conditionnement des ME contribuent fortement au risque d'évènements indésirables.

Les UT sont souvent identifiées par des dénominations alphanumériques sur leurs étiquettes, ne mentionnant pas systématiquement de DCI. Cet étiquetage, prenant la forme d'un dépliant souvent anglophone, voire multilingue en caractères de petite taille, ne mentionne régulièrement pas les informations nécessaires à l'identification du produit sur sa face visible et nécessite de la déplier. L'interprétation n'en est pas aisée et demande patience et minutie au personnel. La date d'expiration du produit manque parfois à cette étiquette, bien qu'elle puisse être retrouvée à partir du numéro de traitement après investigation.

De plus, les conditionnements et formulations fournis par les promoteurs ne sont pas toujours adaptés à l'usage prévu. Ainsi, certains ME administrés par voie parentérale nécessitent une préparation pharmaceutique centralisée qui sollicite parfois l'usage d'une dizaine de flacons pour la reconstitution d'une unique poche. À l'inverse, les formes orales sèches sont parfois fournies dans un seul flacon contenant une centaine d'unités, augmentant le risque de mésusage et de surdosage. Des conditionnements sous forme de blister, précisant la date d'administration prévue pour chaque unité de prise, sont parfois élaborés par les promoteurs.

Une similarité des conditionnements est très souvent observée entre les différentes études, avec des boîtes blanches affublées d'inscriptions noires, présentes uniquement sur l'étiquette, ajoutant de la difficulté à l'identification du ME. Ces similitudes sont souvent rendues nécessaires par les schémas de recherche en aveugle. Pour autant, ces conditionnements ne contiennent pas nécessairement la même substance active, ni le même nombre d'UT (54).

La complexité liée à l'étiquetage des UT, parfois confusiogène, est également source d'erreur d'utilisation par les participants.

L'enquête COMQUEST, réalisée en France sur 236 patients et publiée en 2019, avait pour objectif d'évaluer la compréhension du traitement par les participants. Le questionnaire utilisé

porte sur l'indication thérapeutique, le nom du médicament, la forme pharmaceutique, la voie d'administration, sa fréquence, la dose quotidienne, la durée du traitement et les conditions de stockage du ME. Cette étude observe que seul un quart des patients répond juste à l'ensemble de ces huit questions. Elle arrive aussi à la conclusion que près de 60 % d'entre eux ne pensent à lire ni l'étiquette du ME, ni l'ordonnance dédiée à l'essai clinique, malgré leur disponibilité. Ce constat est attribué en grande partie à la difficulté de compréhension résultant du manque de lisibilité de ces documents. L'âge et le niveau d'éducation sont des sources indépendantes de vulnérabilité face à cette problématique. Il est aussi important de prendre en compte que ces facteurs de risque sont influencés par la qualité et la quantité des informations dispensées par les professionnels de santé au préalable. Elles peuvent ainsi compromettre le niveau de compréhension requis à la mise en sécurité des patients. Ce contexte augmente directement le risque de mauvaise appréhension des modalités de prise du traitement et d'inobservance (55).

Face à ces particularités, le manque de formation des professionnels intervenant ponctuellement dans la prise en charge de patients inclus dans des essais est régulièrement décrit comme un frein à la sécurité des patients et à leur compréhension du traitement. Un manque de communication entre l'équipe de soin et le patient peut également empêcher de rendre ce dernier acteur de sa propre prise en charge.

1.3. Contribution du pharmacien à la gestion de ces risques

Devant ces constats, plusieurs solutions peuvent être imaginées et mises en œuvre par les acteurs impliqués dans ces parcours de soins (figure 9).

Il est conseillé de protocoliser toutes les étapes du circuit expérimental par des procédures institutionnelles écrites. Les supports de prescriptions doivent être harmonisés, créés de telle sorte qu'aucune mention ne soit oubliée lors de sa rédaction, tout en essayant de rester accessibles pour le patient. Pour améliorer ces supports, ordonnances comme étiquettes des ME, il est important d'adopter une réflexion centrée sur l'utilisateur en favorisant l'implication des patients. La conciliation de ces exigences doit permettre d'accroître la compréhension des informations complexes par toutes les parties.

La formation des professionnels et la transmission d'informations claires par l'éducation des patients est un élément essentiel pour surmonter les éventuelles barrières liées à une méconnaissance des essais cliniques et des ME.

Le pharmacien responsable de la gestion des essais cliniques joue un rôle crucial dans la conduite de ces recherches. Son inclusion dans le processus d'élaboration et de mise en œuvre de ces études est essentielle pour maintenir des normes élevées en matière de sécurité des médicaments.

Grâce à leur formation et à leur expérience dans l'utilisation sûre et efficace des médicaments, les pharmaciens contribuent à assurer la qualité des résultats de l'étude. Leur expertise permet de guider les investigateurs tout au long du processus, en garantissant la conformité aux réglementations et en identifiant les potentiels risques liés aux ME. En travaillant en collaboration avec l'équipe de recherche, les pharmaciens peuvent également contribuer à mieux informer et éduquer les patients sur leurs traitements. Cette coopération favorise une meilleure compréhension et un respect accru du protocole, réduisant ainsi les risques médicamenteux pour les participants.

Le but de la pharmacie clinique étant de sécuriser et d'optimiser les thérapeutiques par une approche centrée sur le patient, l'intégration des ME dans ses activités y trouve naturellement sa place.

2. Parcours de soins du patient inclus dans un essai clinique

En raison de l'allongement de l'espérance de vie, le nombre de patients atteints d'une ou plusieurs pathologies ne cesse de croître. Ces patients nécessitent une prise en charge complexe nécessitant la collaboration de divers professionnels de santé aux compétences variées.

Les actions de ces professionnels sont coordonnées tout au long de la prise en charge des patients selon la démarche du parcours de soins. Cette démarche consiste à organiser et à imbriquer logiquement les compétences de chaque intervenant pour obtenir une efficacité optimisée des soins.

Elle s'appuie sur la coopération et l'échange d'informations interprofessionnel, et s'applique aux patients de recherche clinique (56).

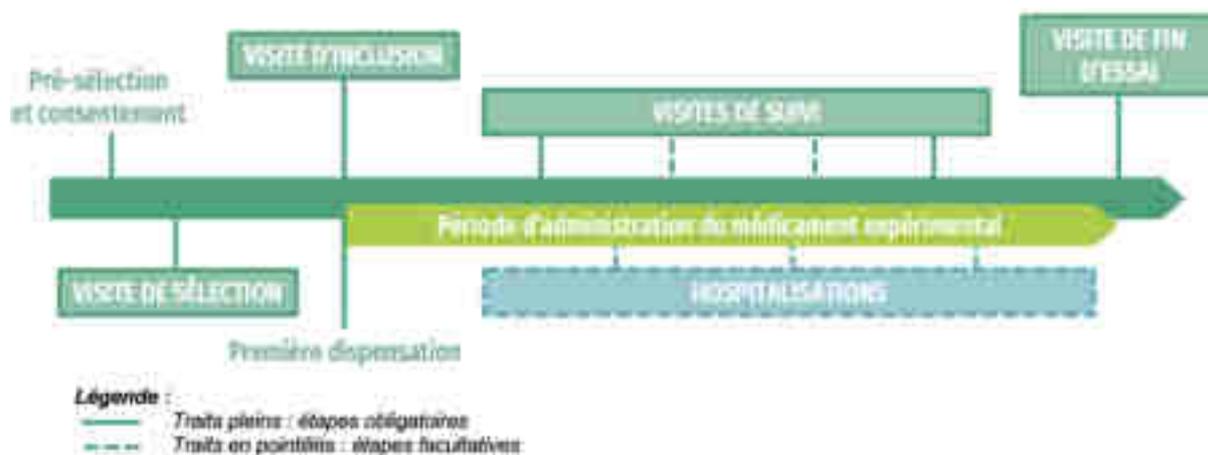


Figure 9 - Parcours de soins du patient engagé dans un essai clinique

2.1. Visite d'information

Le patient peut être informé de l'existence d'un essai clinique par son médecin lors d'une consultation classique. Il peut aussi s'être renseigné par ses propres moyens et solliciter un rendez-vous pour en discuter avec celui-ci. Durant cette entrevue, le médecin investigateur fournit les informations concernant l'organisation de cet essai, le ME, les contraintes et les risques engagés pour le bénéfice attendu. Cette première visite est dite d'information ou de présélection, car elle permet de repérer les participants potentiels à l'étude. L'investigateur remet alors une brochure d'informations écrite au patient avec les procédures et investigations prévues. Il laisse ensuite un temps de réflexion au patient qui pourra le questionner pour mieux appréhender le protocole. À l'issue de cette période, il pourra, s'il le souhaite, signer le formulaire de consentement éclairé remis en même temps que la brochure (57).

2.2. Visite de sélection ou de pré-inclusion

Durant ce rendez-vous, le technicien d'études cliniques (TEC) vérifie plus précisément que le patient correspond aux critères d'éligibilité ou de sélection de l'essai clinique. Le patient doit posséder les critères d'inclusion et ne pas présenter de critères d'exclusion. Les investigateurs doivent notamment s'assurer de l'absence de traitement concomitant prohibé par le protocole. Ces critères sont très dépendants des essais et propres à chacun. Ces vérifications s'effectuent à l'aide d'investigations cliniques, paracliniques et biologiques plus approfondies qui permettent également de recueillir les paramètres de base du patient, qui serviront de références pour la suite.

2.3. Visite d'inclusion ou visite initiale

En cas d'étude comparative, la randomisation dans un des bras de l'étude est souvent effectuée lors de ce rendez-vous, généralement par le biais d'un IRT. Dans ce cas le patient pourra alors être affecté au groupe recevant le ME, un placebo ou le traitement de référence utilisé dans la prise en charge classique de la pathologie, en fonction du schéma de l'étude. C'est généralement pendant cette visite que l'investigateur réalise la première prescription du ME au nouveau participant.

Si l'essai est comparatif et mené en simple aveugle, le participant ne sait pas quel traitement il reçoit. En cas d'essai réalisé en double aveugle, ni l'investigateur ni le patient ne le savent. Cela permet de limiter les biais de l'étude. S'ensuit alors la première dispensation par la PUI et la première administration. Tous les patients inclus dans l'étude ne font pas cette visite en même temps et sont recrutés sur plusieurs mois, voire plusieurs années.

2.4. Visites de suivi

Le calendrier des visites de suivi est réalisé à l'avance et décrit dans le protocole avec les investigations associées. La vérification de l'aptitude du patient à poursuivre l'étude s'accompagne de l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité du traitement. Les renouvellements de prescriptions des ME se font à cette occasion. Les observations et les résultats des examens réalisés sont consignés dans le cahier d'observation du patient.

Des visites de suivi sont ainsi planifiées pendant la durée d'administration du médicament de manière régulière. Certaines de ces visites peuvent être programmées après cette période, dans le but de surveiller l'état clinico-biologique du patient une fois le traitement expérimental terminé.

2.5. Hospitalisations

En dehors de ces visites, le patient continue son parcours de soins classique hors de l'essai clinique. Il peut alors être hospitalisé à tout moment de celui-ci pour un motif en relation ou non à la pathologie pour laquelle il est suivi dans l'étude. Si son état ne remet pas en question la poursuite de l'étude, la continuité du traitement expérimental doit être assurée.

2.6. Visite de fin d'essai

Une fois la période de surveillance terminée, en cas d'arrêt précoce ou de retrait du patient de l'étude, le patient revoit une dernière fois son médecin investigateur. Celui-ci réalise les derniers examens nécessaires. Il propose au patient une nouvelle stratégie pour la poursuite de sa prise en charge. Elle peut alors parfois se poursuivre par la participation à l'extension de l'essai clinique initial, jusqu'à commercialisation du médicament. L'étude se termine lorsque tous les patients ont effectué leur dernière visite (58).

3. Intégration de la pharmacie clinique dans les parcours de soins

À l'heure actuelle, il n'existe pas de lignes directrices spécifiques concernant la pratique de la pharmacie clinique appliquée au contexte de recherche clinique. Néanmoins, le guide professionnel de la Commission des pharmaciens de centres hospitaliers universitaires (CPCHU) préconise l'adaptation du modèle de pharmacie clinique intégratif, élaboré par la SFPC, aux ME et aux particularités de la recherche clinique (46).

3.1. Apports des activités de pharmacie clinique dans la conduite d'essais cliniques

Les pharmaciens cliniciens peuvent jouer un rôle dans la réduction des erreurs médicamenteuses en recherche clinique par le biais de plusieurs actions.

Parmi les rares recommandations nationales, la HAS mentionne qu'une attention particulière doit être portée aux médicaments faisant l'objet d'un protocole de recherche. Cette précision peut être retrouvée dans son guide pour la mise en œuvre des CTM dans les établissements de santé (15).

En 2015, la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) souligne l'importance de réaliser des activités de « pharmacie clinique oncologique », comprenant notamment des consultations lors de la dispensation de traitements anticancéreux oraux dans le cadre d'essais cliniques (59).

Les conseils prodigués par les pharmaciens lors de ces entretiens, tels que les informations sur les modalités d'administration, contribuent à la sécurité des participants. La participation active des pharmaciens à la dispensation des ME est alors indispensable.

Quelques recommandations récentes issues des ateliers de la SFPC en 2023 renforcent l'idée que les activités de pharmacie clinique trouvent parfaitement leur place dans la gestion des traitements expérimentaux. Ces recommandations préconisent la réalisation de bilans médicamenteux, d'entretiens pharmaceutiques et de PPP pour les patients participant à des essais cliniques, en particulier pour les essais décentralisés qui présentent un niveau de risque plus élevé (60).

Des formations visant à optimiser les connaissances des équipes investigatrices, dispensées par les pharmaciens, pourraient également s'avérer très bénéfiques. La communication fluide entre le pharmacien et l'équipe investigatrice doit permettre de garantir une continuité des informations transmises aux patients, en insistant sur les messages clés.

Les analyses pharmaceutiques des prescriptions de ME permettent de limiter les risques iatrogènes et de contrôler l'absence de médication prohibée par le protocole, tout au long du parcours du patient. Le pharmacien clinicien participe à la détection et la gestion des effets indésirables.

Cette implication, en permettant l'intégration des ME dans les activités de pharmacie clinique, contribue à l'amélioration de la qualité des soins.

L'intérêt de ces activités dans ce contexte particulier a été démontré par les observations d'un groupe de travail formé au sein d'un établissement de cancérologie français. Cette équipe a étudié l'impact de la mise en place de BMO et d'entretiens pharmaceutiques. L'importance de ces activités est mise en évidence par le nombre considérable d'apports et d'IP qui ont été réalisées, touchant respectivement 69 et 71 % des patients qui ont bénéficié de ces prestations. Parmi les informations nouvellement apportées, 16 % sont estimées comme majeures ou potentiellement majeures, remettant en cause la participation du patient à l'étude (présence de critères d'exclusion) ou impliquant une modification importante de la prise en charge du patient.

Les IP formulées concernent principalement la présence d'IM, et représentent 58 % d'entre elles. Les interactions avec des produits de phytothérapie ou avec l'alimentation concernent 35 % des cas. La majorité des IM trouvent leur nature dans l'addition d'effets indésirables potentiellement nuisibles pour le patient, et 28 % concernent des problématiques liées à une modulation des activités enzymatiques (inhibitions ou inductions). Dans 27 % des cas, des

toxicités possiblement corrélées aux co-médications, anticipées par le pharmacien lors du BMO, ont été constatées.

Les équipes investigatrices ainsi que les patients ont tous exprimé un avis positif quant à la mise en place de ces mesures, soulignant leur satisfaction envers les actions entreprises (61).

Une autre étude menée entre 2015 et 2020, a également corroboré les effets bénéfiques de l'intégration de la conciliation médicamenteuse (CTM) dans le contexte de la recherche clinique oncologique. Une priorisation des patients a été effectuée en prenant en compte le risque d'interaction du ME ainsi que de la phase de développement de celui-ci, favorisant les essais cliniques de phase précoce. Au moins un traitement non répertorié dans le dossier médical a été découvert par cette méthode pour près de 74 % des patients. Un tiers des médicaments listés dans les CTM a finalement été nouvellement identifié par ce biais. La majorité des traitements pris par ces patients et passés inaperçus des investigateurs (60,9 %) correspondent à de l'automédication ou à des médecines alternatives (curcuma, levure de riz rouge). Par ailleurs, 93,9 % de ces types de traitements ont été détectés par la réalisation d'une CTM.

Parmi les IP effectuées, 37,7 % ont été jugées cliniquement pertinentes. La majorité est de nature pharmacocinétique (45,3 %). Les interactions pharmacodynamiques représentent 20,6 % des cas. Les médecines alternatives sont impliquées dans 32,8 % des situations. Une IM a été identifiée pour plus de la moitié des participants ayant l'habitude d'utiliser ces types de traitements (55,2 %).

La présence d'au moins un traitement prohibé par le protocole concerne 18,8 % des patients. Parmi les traitements interdits, 71,5 % ont été identifiés grâce à la conciliation médicamenteuse (62).

Un apport critique apporté par l'EPC est d'autant plus important que les protocoles ne sont pas forcément exhaustifs dans le relevé des IM potentielles, malgré l'existence de recommandations pour les rechercher.

Lors d'une étude menée en 2018, des pharmaciens parviennent à identifier que 24,2 % des prescriptions comprenant un ME antitumoral qu'ils étudient sont concernées par au moins une IM, aidés d'outils de détection informatique. Les informations contenues dans les protocoles des essais cliniques correspondants n'ont permis, quant à elles, de n'en détecter que 10,2 %. Ces interactions

sont principalement liées à l'implication des cytochromes P450 (CYP) dans le métabolisme des médicaments à l'étude. Parmi les IM jugées cliniquement pertinentes, c'est toujours l'isoforme 3A4 qui est impliquée. De plus, 70 % des associations médicamenteuses engendrant une IM identifiées par les pharmaciens n'avaient pas été mentionnées dans les protocoles (63).

Au regard de ces données, l'incorporation des médicaments expérimentaux (ME) au sein des pratiques de la pharmacie clinique se révèle particulièrement pertinente. Malgré les obstacles existants, plusieurs établissements en France ont déjà réussi à concilier ces deux domaines avec succès.

3.2. État des lieux en France

Le faible nombre de publications actuelles est le témoin d'une intégration encore modeste de la pharmacie clinique dans le domaine des essais cliniques en France, et est plutôt centré sur la cancérologie, premier domaine en termes de développement de nouvelles thérapeutiques. Cette intégration est pourtant directement corrélée à une sécurisation de la prise en charge des patients engagés dans la recherche clinique.

Une enquête nationale française réalisée en 2022 à évaluer le niveau d'intégration des activités de pharmacie clinique dans les secteurs ou unités d'essais cliniques des PUI en France. Parmi les 42 établissements répondants, figurent : 32 centres hospitaliers universitaires (CHU), 7 centres de lutte contre le cancer (64).

Seulement 24 % des établissements inclus dans l'étude effectuent des conciliations médicamenteuses, ou sont en cours de déploiement pour les patients de recherche clinique. Ces résultats ne sont pas corrélés avec le nombre d'essais cliniques en cours dans l'établissement ou l'effectif de leur personnel.

Le recueil des traitements habituels est effectué le plus souvent lors de l'inclusion du patient dans le protocole. Il peut aussi l'être entre le screening et l'inclusion, ou lors du renouvellement du traitement expérimental. Les informations collectées sont toujours portées à la connaissance de l'équipe investigatrice.

Parmi les pharmaciens répondants, 81 % supposent que l'équipe investigatrice mène systématiquement une recherche des traitements concomitants interdits lors de la sélection des

patients, conformément au protocole. Les 19 % restants estiment que cette étape n'est pas accomplie de manière systématique. Parmi les problèmes soulevés par les pharmaciens, une collecte insuffisamment exhaustive d'informations, incluant un manque de données sur les "médecines alternatives" telles que la phytothérapie et les compléments alimentaires, est évoquée. De plus, une méconnaissance des médicaments ainsi qu'un doute quant à la capacité des ARC et TEC à identifier les traitements interdits mentionnés par classes pharmacologiques ou classes d'interactions dans les protocoles sont soulignés. Ce problème est attribué à une formation initiale hétérogène de ces acteurs, et insuffisamment portée sur les thérapeutiques.

Bien qu'il soit recommandé d'intégrer l'ensemble des prescriptions en cours dans les analyses pharmaceutiques, 74 % des établissements en pratiquent une analyse partielle en se concentrant exclusivement sur le ME à l'étude (46). L'examen de l'ensemble des traitements pris simultanément n'est effectué que par 12 % des pharmaciens, et ce processus est parfois conditionnel. Ainsi, l'analyse exhaustive est plus fréquemment menée pour les patients hospitalisés et pour des médicaments expérimentaux administrés par voie orale.

L'analyse se concentre principalement sur les données de l'ordonnance pour 74 % des analyses effectuées. Les données clinico-biologiques ne sont utilisées que dans 19 % des cas, malgré leur disponibilité. Le niveau d'analyse le plus approfondi, impliquant le suivi des objectifs thérapeutiques, la réalisation de bilans médicamenteux ou d'éducation thérapeutique, est appliqué dans seulement 7 % des cas.

Dans la majorité des cas, les données qui pourraient être utiles à la réalisation de ces analyses, comme les IM ou les modalités d'adaptation de posologie, ne sont pas regroupées dans un document spécifique (57 %). Les IP ne sont pas systématiquement tracées dans un document de suivi.

Des entretiens pharmaceutiques avec les patients inclus dans les essais cliniques sont effectués par 31 % des établissements. Ils sont majoritairement conduits lors des dispensations du ME et des produits auxiliaires, mais aussi pour les besoins des conciliations médicamenteuses, ou lors des visites de suivi. Ces entretiens sont le plus souvent réalisés dans un lieu dédié de la PUI, et des documents spécifiques peuvent être remis au patient lors de ceux-ci. Une priorisation, fonction du profil des patients ou des essais, a été mise en place dans 29 % des établissements pour guider les activités de pharmacie clinique.

La grande majorité des établissements rencontrent des difficultés dans la mise en œuvre de ces activités (71 %). Ces difficultés sont en majeure partie dues à un manque d'effectif et de temps dédié.

Le manque d'outils spécifiques, aidant la réalisation de ces activités, et la complexité d'intégration de celles-ci dans le circuit spécifique des ME, sont aussi cités. En effet, en comparaison avec les activités liées aux traitements conventionnels, il existe peu d'outils spécifiques et de supports adaptés aux ME. Au regard de la spécificité du circuit et de la protocolisation du parcours patient, la création de supports dédiés s'avère nécessaire pour mener à bien ces actions.

Dans cette enquête, seulement 12 établissements interrogés (29 %) possèdent des outils adaptés aux essais cliniques. Environ 30 % estiment que ce manque entrave le développement des activités de pharmacie clinique dans leurs secteurs, tandis que plus de 50 % estiment que l'introduction de tels outils faciliterait leur déploiement. La littérature française traite peu de ce sujet, mais il existe tout de même quelques documents spécifiques. Certains centres ont élaboré des fiches d'aide à la conciliation pour les patients inclus dans un essai clinique, ou des grilles d'enregistrement d'IP dédiées aux ME (46).

La réalisation de ces activités supplémentaires n'est à ce jour pas encouragée par une valorisation financière spécifique. La gestion centralisée des essais cliniques et le cloisonnement avec les autres secteurs est un autre frein identifié, bien que non développé dans cette enquête.

4. Organisation générale aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

4.1. Pharmacie clinique

Chaque pharmacien clinicien des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg est référent d'un ou plusieurs services médicaux. Il est en conséquence aussi référent de certaines classes thérapeutiques, en rapport avec ces disciplines. Souvent organisé en binôme avec un interne en pharmacie, il assure l'analyse pharmaceutique des prescriptions des patients hospitalisés et la validation informatique de celles-ci sur un logiciel de prescription selon un planning établi. Deux logiciels de prescriptions sont utilisés dans l'établissement, le premier concerne les services de soins critiques et de réanimation (ICCA[®]), le deuxième est utilisé par les services de médecine, chirurgie et d'obstétrique (DxCare[®]). La validation informatique, de responsabilité

pharmaceutique, autorise l'approvisionnement des médicaments à prescription nominative dans les services par les préparateurs en pharmacie.

La pratique de la pharmacie clinique est développée et guidée par un nombre conséquent de procédures et de supports institutionnels.

Les prestations de pharmacie clinique sont réalisées de façon hétérogène dans les différents services de l'établissement. Leur réalisation dépend de divers facteurs, tels que le profil du service, la durée moyenne de séjour des patients, de la typologie des pathologies prises en charge, des moyens disponibles.

Ainsi, la réalisation de BMO et de conciliations médicamenteuses est systématiquement réalisée dans certaines unités, lorsqu'elle n'est réalisée que ponctuellement pour des cas ciblés dans d'autres. De la même façon, certaines situations pathologiques (syndromes coronariens aigus) ou des prescriptions spécifiques (première administration de chimiothérapie) déclenchent la réalisation d'entretiens pharmaceutiques ciblés, parfaitement intégrés dans certains parcours de soins. Plusieurs pharmaciens participent à des programmes d'éducation thérapeutique en collaboration étroite avec d'autres professionnels de santé, touchant certaines populations de patients (greffe rénale).

L'analyse pharmaceutique est appliquée systématiquement à l'ensemble des patients dont la prise en charge nécessite une dispensation de médicament. Le niveau d'analyse pharmaceutique appliqué est dépendant du type de dispensation. Elle constitue la base de toute réflexion sur une prise en charge thérapeutique et aboutit à la formulation d'avis pharmaceutiques. Les patients ambulatoires bénéficient du niveau d'analyse pharmaceutique le plus simple, sur la base des informations disponibles sur leurs ordonnances, ceci concerne par exemple, la rétrocession. L'EPC est systématiquement appliquée aux prescriptions des patients hospitalisés. Elle prend en compte le maximum d'informations clinico-biologiques dont le pharmacien dispose, et dépend donc en partie des prestations réalisées en amont. Cette expertise peut aussi être sollicitée directement par d'autres professionnels formulant des demandes d'informations diverses sur des prises en charge médicamenteuses. Les IP résultant de ces analyses sont tracées en routine sur l'outil de la SFPC, Act-IP®.

4.2. *Gestion des essais cliniques*

Le pharmacien en charge du secteur participe aux étapes précédant l'implantation d'un essai clinique dans l'établissement. Après la signature de la convention, il est contacté par les ARC promoteurs en vue d'organiser la visite de MEP. Sur la base des documents remis par l'ARC, l'équipe pharmaceutique crée une instruction relative à la gestion logistique du ME concerné, un dossier et un modèle d'ordonnance spécifiques à l'essai clinique. Cette ordonnance suit une trame utilisée pour toutes les études en cours dans l'établissement, adaptée aux spécificités de chaque essai. La création de ces supports prend en compte les données retrouvées dans le protocole, la BI, le manuel pharmacie et les informations discutées pendant la MEP de l'essai. Ces divers documents sont consultables sous format papier, et ne sont qu'exceptionnellement disponibles sous format numérique. Une check-list permet de vérifier l'avancement des actions à mener avant la première inclusion d'un patient dans un protocole. Un mail d'information rappelant les principales modalités de gestion du ME, auquel est joint le modèle d'ordonnance finalisé, est envoyé à l'équipe investigatrice une fois que toutes ces actions ont été réalisées.

L'équipe pharmaceutique est alors prête à effectuer la première dispensation dans le cadre du nouvel essai. Suivant les spécificités de l'étude, l'envoi des traitements peut avoir été effectué à l'avance ou déclenché par la première inclusion.

Les patients ambulatoires se présentent au guichet de la PUI pour se voir dispenser le ME prescrit. Dans le cas le plus fréquent, le préparateur en pharmacie prépare les UT à dispenser en suivant l'ordonnance rédigée par l'investigateur. Le pharmacien ou son interne, par délégation, valide la dispensation en y associant un double contrôle des boîtes attribuées. L'analyse pharmaceutique effectuée ne se concentre que sur le ME et ses produits auxiliaires, d'après les données retranscrites sur l'ordonnance. Un local est dédié à la réalisation d'entretiens pharmaceutiques pour accompagner les patients lors des premières dispensations et leur délivrer les conseils nécessaires. Actuellement, il n'y a pas de bilan médicamenteux ou de conciliation réalisés à ces occasions.

Pour les patients hospitalisés, les UT sont acheminés directement dans le service de soins auprès du patient. Dans le cadre du partenariat avec un centre d'investigation clinique, les traitements peuvent également y être acheminés par l'équipe pharmaceutique, dans le but de délivrer les conseils associés lors de la délivrance s'effectuant directement sur place.

L'observance est calculée par la PUI pour certaines études, en accord avec le promoteur. Des dispensations se font tout au long de la durée de l'étude, tout comme les visites de monitoring. À la fin de l'étude, et de la même façon que lors de la MEP, une check-list est suivie pour vérifier que toutes les actions nécessaires ont été réalisées. Les documents sont archivés selon la procédure à compter de la date de réception de la lettre de clôture.

4.3. Collaboration entre les deux secteurs d'activités

Bien que définis comme médicaments à risque, les ME ne font pas partie des critères de priorisation énoncés dans les procédures guidant la réalisation des activités de pharmacie clinique (âge du patient, nombre de médicaments, présence de traitements à risque). En ambulatoire, les participants ne bénéficient actuellement pas de BMO, de CTM, ou d'évaluation pharmaceutique clinique approfondie. L'analyse pharmaceutique appliquée pour la dispensation du ME est centrée sur celui-ci. Un entretien pharmaceutique est organisé pour la première dispensation, dans le but de sensibiliser le patient aux modalités d'administration et de gestion du ME.

Les documents relatifs aux ME sont disponibles uniquement au format papier, rangés dans le secteur des essais cliniques, suivant une organisation spécifique et rarement consultés par les pharmaciens cliniciens. Par ailleurs, il n'existe, avant la réalisation de ce travail, aucun canal de communication dédié au partage d'informations concernant les ME aux pharmaciens cliniciens. Les conséquences immédiates de ces lacunes comprennent une analyse pharmaceutique superficielle des prescriptions de ME, malgré la disponibilité des données à la PUI, une sécurité thérapeutique réduite et une perte de chance pour ces patients par extension.

Les pharmaciens cliniciens sont pourtant confrontés, dans l'exercice de leur discipline, à des prescriptions de ME pour les patients hospitalisés dans les services dont ils sont responsables. La quantité de ces prescriptions est cependant limitée.

À ce titre, ces praticiens sont ponctuellement amenés à intervenir dans le parcours de soins de ces patients, par l'analyse de leurs prescriptions, de la réalisation de CTM ou d'entretiens pharmaceutiques. Comme évoqué précédemment, l'apport d'une EPC est bénéfique pour la sécurisation des participants de recherche clinique, et sa place parfaitement justifiée.

En dehors de conditions médicales particulières contre-indiquant la poursuite du traitement expérimental, son administration doit être poursuivie, même en cas d'hospitalisation du patient.

À cet effet, il doit donc être prescrit. Un libellé générique « médicament en essai clinique » existe dans les logiciels de prescription utilisés dans l'établissement, et est utilisé par les prescripteurs à ces fins. En effet, il existe deux logiciels de prescription utilisés pour la validation des prescriptions. Le premier est dédié aux services de médecine intensive et de réanimation, le deuxième est usité pour les services de médecine, chirurgie et d'obstétrique. Le motif d'hospitalisation du patient peut, ou non, être lié à la pathologie étudiée dans le cadre de l'essai clinique. Le médecin responsable du patient, travaillant dans l'unité où il est pris en charge, n'est pas nécessairement un investigateur de l'étude. Cependant, c'est lui qui précise, par le biais d'un commentaire dans la prescription, le ME ou l'essai clinique concerné le cas échéant. Ainsi, le pharmacien clinicien effectue l'analyse de l'ensemble des prescriptions des patients, y compris celles des ME.

La prise en charge de ces patients implique souvent des ajustements thérapeutiques, particulièrement fréquents lors des hospitalisations. Ces modifications sont effectuées par un prescripteur qui peut ne pas être familier avec le protocole de recherche clinique. Le risque est que ces nouvelles prescriptions se traduisent par de nouvelles IM non détectées, le besoin d'un ajustement de dose protocolaire consécutif à la situation clinico-biologique et un risque iatrogène accru. De plus, et bien que théoriquement vérifiée à l'inclusion, la prescription de médicaments concomitants prohibés par le protocole peut alors être observée à ces occasions. Le rôle du pharmacien clinicien est alors d'évaluer et de réduire ces risques en optimisant la prise en charge.

PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS

Le parcours de soins du patient de recherche clinique est très encadré et protocolisé. La réglementation qui l'entoure, en perpétuelle évolution, vise à assurer la protection et les droits des individus se prêtant à la recherche, tout en facilitant l'accès aux avancées thérapeutiques. Certains de ces objectifs sont partagés avec l'exercice de la pharmacie clinique, centré sur le patient, en vue de garantir sa sécurité et d'optimiser sa prise en charge médicamenteuse. Bien que leur intégration soit hétérogène, les activités de pharmacie clinique trouvent parfaitement leur place dans les parcours de soins des participants aux essais cliniques. Les premières actions déployées dans le domaine montrent un bénéfice et une pertinence dans ce contexte particulier.

L'analyse pharmaceutique est la base de toute réflexion initiée dans le processus de pharmacie clinique. Pour mener à bien leurs missions, les pharmaciens cliniciens ont besoin de disposer de toutes les données qui pourraient leur être utiles concernant les traitements expérimentaux.

Dans ce contexte, la première partie de ce travail vise à chercher des solutions en vue de combler le besoin d'information des pharmaciens cliniciens sur les médicaments expérimentaux. L'apport de connaissances sur ces traitements à statut particulier leur permettrait alors d'intégrer les ME dans leurs analyses, et d'ajouter plus de finesse et de précision aux actions entreprises.

Les protocoles et les BI étant les ressources d'informations principales sur les ME, la deuxième partie du travail se concentre sur l'évaluation de l'exhaustivité et de la pertinence des informations qui y sont fournies. L'objectif est de déterminer si ces ressources offrent un niveau d'information fiable et suffisamment exhaustif pour les utiliser comme support lors de la réalisation des activités de pharmacie clinique. Les IP les plus fréquemment formulées sur les prescriptions contenant un ME concernent la présence d'IM, plus précisément de nature pharmacocinétique enzymatique (61,62). L'indicateur choisi pour répondre à cet objectif est l'exhaustivité des informations les concernant dans les documents de l'étude.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Partie A : Intégration des médicaments expérimentaux dans les activités de pharmacie clinique

I. Développement d'un support d'aide à l'analyse des prescriptions de médicaments expérimentaux

1. *Élaboration*

Un outil à destination des pharmaciens cliniciens a été créé en vue de réunir les informations et données nécessaires à l'analyse pharmaceutique des prescriptions de ME.

Il a été décidé que ce support ne concernerait que les médicaments expérimentaux n'ayant pas encore obtenu une AMM en France. En effet, puisque leurs RCP ne sont pas consultables sur les bases de données habituellement utilisées, ce sont les molécules pour lesquelles les pharmaciens cliniciens disposent de la plus faible quantité d'informations. Ils apparaissent donc comme prioritaires.

Ce support a été créé sous le format d'un tableau informatisé Excel®. Dans un premier temps, il a été structuré de façon à synthétiser les informations nécessaires à l'analyse pharmaceutique. Il a ensuite été complété et testé à partir des données retrouvées dans les protocoles et les BI d'un panel de dix essais cliniques menés dans l'établissement. Ces dix études ont été sélectionnées pour leur hétérogénéité. Leur diversité devait porter sur :

- Le type d'étude (ouvert ou double aveugle),
- La voie d'administration,
- La nature du promoteur,
- Le mécanisme d'action,
- La spécialité médicale concernée,
- Le recours à une préparation centralisée,
- La fréquence d'administration,
- Les conditions de conservation.

Ces essais sont menés par neuf promoteurs privés. Les profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des ME varient considérablement. Le panel intègre un essai de thérapie génique. Pour les neuf indications identifiées, il existe trois voies d'administration différentes : *per*

os, intraveineuse et sous-cutanée, sans qu'aucun de ces médicaments ne partage le même mécanisme d'action. Ils couvrent différentes spécialités médicales telles que la neurologie, la rhumatologie, la médecine interne, l'hématologie et la pédiatrie.

Trois de ces ME nécessitent une préparation centralisée préalable à leur administration. Les rythmes d'administration retrouvés varient de la prise unique à la prise quotidienne ou encore trimestrielle. Les conditions de conservation sont également différentes, avec des températures ambiantes, réfrigérées et congelées. Le panel des essais sélectionnés intègre des essais en ouvert et des essais en double aveugle (dont des essais avec une phase d'extension en ouvert).

2. Contenu

Ce support est destiné à une utilisation par les pharmaciens cliniciens. Il doit recueillir toutes les informations nécessaires à la réalisation pertinente des prestations de pharmacie clinique. Chaque onglet de l'outil constitue une fiche « spécifique » à un duo essai clinique/médicament expérimental. La première page est un sommaire qui permet de retrouver chaque ME répertorié dans le tableur. Des liens hypertextes sont insérés pour naviguer plus rapidement dans l'outil.

Chacune de ces fiches reprend brièvement les principaux aspects organisationnels : identification de l'essai, qualité de l'insu, responsable du réapprovisionnement, rythme de dispensation et conditions de conservation du ME. La trame standardisée suivie par chaque fiche est présentée dans la figure 10.

A l'image des catégories d'informations classiquement retrouvées dans les RCP, les fiches fournissent ensuite des données centrées sur le ME :

- Identification,
- Forme et présentation,
- Composition et excipients,
- Indication dans le cadre de l'essai,
- Posologie et durée de traitement,
- Voie et conseils d'administration,
- Pharmacodynamie,
- Éléments de pharmacocinétique (dépendance du pH pour l'absorption, temps de demi-vie, type de métabolisme et d'élimination),
- Précautions d'emploi, contre-indications,

- Médicaments prohibés par le protocole,
- Interactions médicamenteuses,
- Effets indésirables fréquents et/ou graves.

Le mode d'administration, la durée de perfusion, les incompatibilités et la nécessité d'une préparation centralisée peuvent également être renseignées le cas échéant. Un encart est prévu pour renseigner la date de création et/ou de mise à jour de chaque fiche et en identifier le rédacteur.

Nom de l'essai			
Principeur :		N° ELIPS :	
Service :			
DCI du produit à l'étude :			
		Lien vers IT	
Quatre de l'essai :			
Responsabilité :			
Formes et présentations :			
Composition et excipients :			
Indication dans l'essai :			
Posologie :			
Conseils d'administration pour le patient :			
Durée du traitement :			
Rythme de dispensation :			
Administration :			
Voie :			
Mode d'administration / durée de porteur :			
Incompatibilités :			
Préparation à l'UCR :		D- D-	
Contre-indications :			
Médicaments consommables prohibés par le protocole :			
Mise en garde et précautions d'emploi :			
Interactions :			
Effets indésirables fréquents :			
Surdosage :			
Pharmacodynamie :			
Pharmacocinétique :			
Absorption :			
Distribution :			
Métabolisme :			
Élimination :			
Modalités de conservation :			
Remarques :			
Synthèse des modifications :			
Date	Supports (version de protocole et de)	Rédigé par	Modifications apportées

Figure 10 - Trame suivie pour l'élaboration d'une fiche

3. Test de l'outil et améliorations

Une première appréciation de cet outil est ensuite réalisée. Il est présenté à cinq pharmaciens cliniciens, accompagné d'une grille composée de cinq questions. L'objectif est d'obtenir une évaluation de la pertinence, de l'exhaustivité et de la présentation de l'outil. La grille d'évaluation est présentée en annexe 2.

II. Intégration du médicament expérimental dans les analyses pharmaceutiques

1. Présentation du projet aux pharmaciens cliniciens

Diverses mesures ont été proposées aux pharmaciens cliniciens pour améliorer la qualité de la prise en charge médicamenteuse des patients de recherche clinique. Cet ensemble de mesures constitue un dispositif global favorisant l'intégration des médicaments expérimentaux dans les analyses de pharmacie clinique. Ces propositions ont été discutées lors d'une réunion rassemblant les pharmaciens cliniciens du service et sont décrites dans le paragraphe suivant.

2. Approches proposées

2.1. Nouveau système de demande d'information

Le pharmacien clinicien est encouragé à contacter le personnel des essais cliniques lorsqu'il repère une prescription d'un ME afin d'obtenir des informations sur ce dernier. Ce partage d'informations est destiné, dans ce travail, à l'analyse des prescriptions de patients hospitalisés. La réponse à ces demandes est assurée par le pharmacien ou l'interne en pharmacie en charge de la gestion des essais cliniques. Un délai maximal de réponse de 24 heures est convenu pour s'assurer d'une communication efficace, en accord avec les contraintes imposées par les activités de pharmacie clinique.

2.2. Informations des nouvelles mises en place

Après chaque MEP, un support visuel est réalisé afin de former rapidement les préparateurs en pharmacie du secteur des essais cliniques aux modalités des nouvelles études. Ce même support est désormais également partagé avec le pharmacien clinicien référent du service médical, ou de la classe thérapeutique concernée, favorisant la diffusion continue des informations. Ces présentations synthétisent de manière concise le design, les objectifs et les critères d'évaluation de l'étude, en plus de décrire le mécanisme d'action et la procédure d'approvisionnement du ME. Le but recherché est de les tenir informés des actualités thérapeutiques dans la discipline qu'ils exercent au quotidien. Ce système n'est cependant mis en place que sur un seul des deux sites du CHU.

2.3. Critère de priorisation

Validé collégialement, le critère de priorisation « patient inclus dans un essai clinique » est ajouté pour les actes pharmaceutiques de type bilans médicamenteux et conciliations.

2.4. Enregistrement des interventions pharmaceutiques

Les IP effectuées par les pharmaciens cliniciens sont enregistrées sur Act-IP[®]. Déjà utilisé par tous les pharmaciens et internes en pharmacie de l'établissement ayant une activité de pharmacie clinique en routine, cette base de données est alimentée au quotidien. De fait, le libellé générique « médicament en essai clinique » est créé, et est à utiliser pour enregistrer ces IP. La multiplicité des problèmes rencontrés qui peuvent être renseignés dans Act-IP[®] et les champs libres qui existent permettent d'utiliser cette base pour les ME. L'impact de ces interventions, critère composite, est alors coté par l'échelle CLÉO (annexe 1).

3. Période de test

Le dispositif a été testé sur une période de 4,5 mois (du 1^{er} mars au 15 juillet 2023). L'objectif est de le tester en conditions d'utilisations réelles sur cette période.

4. Principes organisationnels

4.1. Alimentation de l'outil

Le support d'aide à l'analyse est complété au fur et à mesure des nouvelles mises en place impliquant un ME non commercialisé durant la période de test.

Cependant, étant donné l'impossibilité de compléter le support de façon rétrospective pour tous les essais déjà en cours (environ 600 études en place), et l'existence de ME déjà présents sur le marché, plusieurs options ont été définies et sont présentées dans la section suivante et la figure 11.

4.2. Organisation du nouveau circuit d'échange d'information

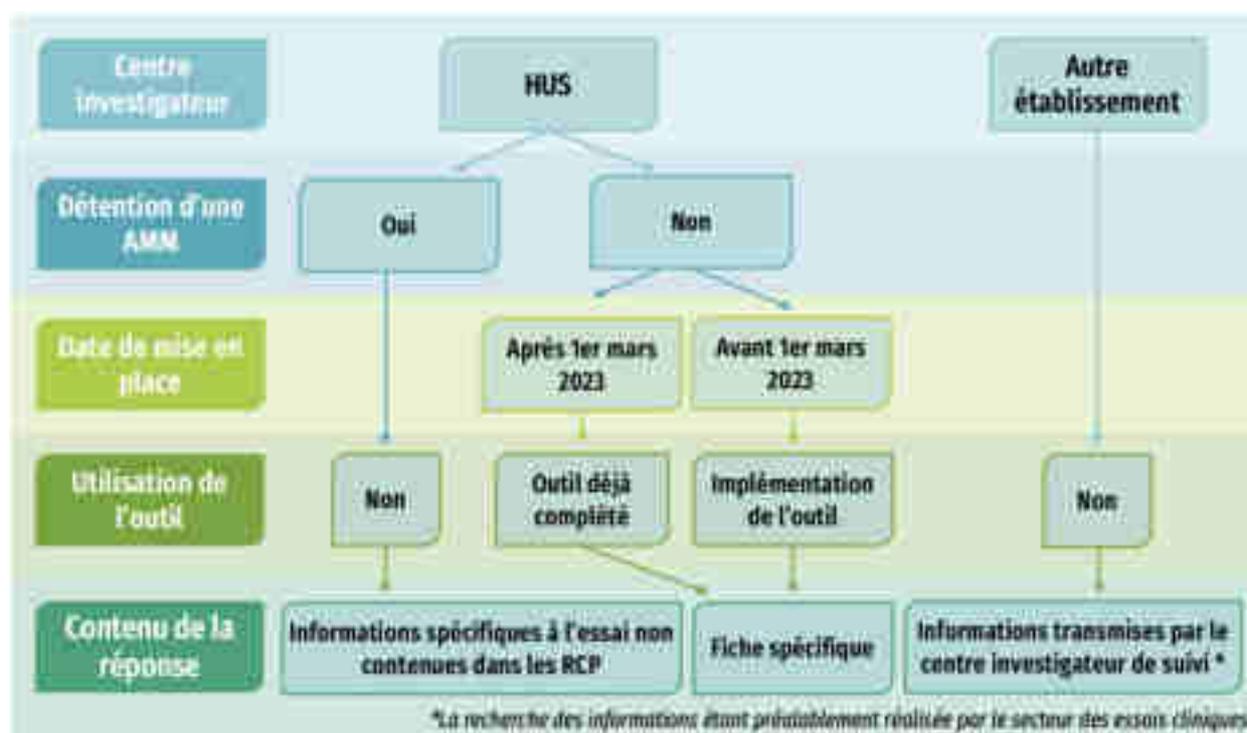


Figure 11 - Stratégie de communication des informations

Dans le cas de figure le plus simple, le pharmacien clinicien a besoin d'informations sur un ME non commercialisé et dont l'essai clinique a été mis en place après le 1^{er} mars. L'outil a été complété au moment de cette MEP, et il ne reste alors qu'à lui partager la fiche spécifique du ME.

Le second cas de figure concerne toujours un ME non commercialisé, mais qui aurait été mis en place avant la date du 1^{er} mars 2023. La fiche spécifique à l'essai clinique est alors envoyée après implémentation de l'outil *a posteriori*.

Pour un médicament possédant déjà une AMM, la réponse permet d'apporter les informations du ME non retrouvées dans les RCP et spécifiques à la mise en œuvre du protocole. L'objectif, le design de l'étude, le critère de jugement principal, l'indication, le schéma posologique et les médicaments prohibés sont communiqués au pharmacien, directement par mail. Il peut être nécessaire d'apporter des précisions supplémentaires en fonction du profil de l'essai et/ou de son ME. Le nombre de cycles de chimiothérapie pour certains protocoles peut, par exemple être précisé.

Enfin, dans le cas où un patient serait inclus et, ou, suivi dans un autre centre investigateur, le secteur essai clinique se charge de contacter cet établissement afin d'obtenir les renseignements nécessaires à la réalisation de l'analyse pharmaceutique des prescriptions de ce patient.

4.3. Aide à la détection des prescriptions pour la période de test

Les cas de figures ci-dessus nécessitent que le pharmacien identifie les prescriptions des ME. Or, pour certains services, l'analyse des prescriptions des patients qui y sont hospitalisés ne s'effectue pas tous les jours, et suit le planning de validation hebdomadaire établi. Pour pallier cette difficulté, la détection des prescriptions de médicaments expérimentaux est complétée grâce à une requête régulière (au minimum une fois par semaine) sur les deux logiciels de prescription de l'établissement. La requête est rendue possible par l'existence du libellé accessible à la prescription sous « médicament en essai clinique ». Les résultats de ces extractions provoquent l'envoi des informations sur les ME prescrits par le secteur des essais cliniques, sans sollicitation préalable de la part du pharmacien clinicien, de façon anticipée. Le contenu de ces communications dépendant encore une fois de la nature du ME, suivant la logique précédemment décrite.

5. Évaluation des actions mises en place

5.1. Recueil des échanges d'informations

Les réponses aux demandes d'informations des pharmaciens cliniciens sont recensées dans un recueil exposant les données telles que l'essai concerné, la DCI du ME, la spécialité médicale dans laquelle s'inscrit l'essai et l'éventuelle existence d'une IP réalisée. Pour les demandes formulées directement par les pharmaciens cliniciens, le délai de réponse y est également renseigné. Ce délai est calculé en tenant compte des horaires de présence des pharmaciens assurant la gestion des essais cliniques, soit de 8 heures 30 à 18 heures 30, en excluant les week-ends. Ces données sont alors utilisées pour établir le nombre de prescriptions analysées à l'aide des informations apportées, la typologie, des essais concernés. Ce recensement permet également d'analyser les délais de réponse et de les comparer aux contraintes imposées par les activités de pharmacie clinique.

5.2. Enquêtes de satisfaction

Une enquête de satisfaction est envoyée aux pharmaciens cliniciens et internes ayant bénéficié du dispositif, en vue de recueillir leur retour d'expérience. Ce sondage a été réalisé à l'aide de deux formulaires Google Forms[®], présentés en annexes 3 et 4.

Le premier est à destination des pharmaciens et des internes ayant reçu des informations à la suite du relevé d'une prescription de ME sur l'un des logiciels de prescription. Le deuxième est à destination des pharmaciens ayant reçu les présentations des études nouvellement mises en place dans leur service, ou dans la classe thérapeutique dont ils sont référents. Les pharmaciens concernés par les deux types de prestations sont invités à répondre aux deux évaluations.

Partie B : Évaluation de la pertinence des informations fournies

I. Construction d'une table comparative

La deuxième partie de ce travail est d'évaluer la pertinence et l'exhaustivité des informations fournies par les promoteurs d'essais cliniques.

Pour cette deuxième partie du travail, un tableur répertoriant les listes d'inducteurs et d'inhibiteurs des cytochromes P450 et de la glycoprotéine P (P-gp) est construit. Ces molécules sont classées en fonction de leur potentiel d'inhibition/induction enzymatique (puissant ou modéré). Celles-ci seront, dans la suite de ce travail, régulièrement regroupées sous le terme de « modulateurs », par souci de lisibilité.

La liste des inducteurs et inhibiteurs des cytochromes P450, isoformes 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ainsi que de la P-gp, est extraite des ressources mises à disposition par la *Food and Drug Administration* (FDA) (65), l'EMA (66), et les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) (67). La combinaison de ces différentes sources permet une approche à la fois réglementaire et clinique. Le tableur est spécifiquement conçu pour permettre de comparer ces informations à celles fournies dans les protocoles d'essais cliniques.

L'objectif principal est de mettre en lumière les écarts potentiels entre ces différentes sources d'informations, cruciales en matière de sécurité des traitements.

II. Échantillonnage et relevé des données

Un échantillonnage de 30 protocoles parmi les essais cliniques en cours dans l'établissement est alors entrepris. Les essais qui portent sur l'administration de médicaments expérimentaux par voie orale et non commercialisés sont majoritaires. Chaque protocole a fait l'objet d'une analyse minutieuse, relevant les IM qui y sont mentionnées.

Ces données sont minutieusement consignées pour permettre une future comparaison entre les IM répertoriées dans les protocoles d'essais cliniques de celles prévues par la table de comparaison élaborée.

III. Test de comparaison

Les données pharmacocinétiques de chaque ME sont étudiées dès ses premières phases de développement *in vitro* puis *in vivo*. L'objectif est de décrire leur métabolisme, de déterminer les enzymes impliquées et d'évaluer l'influence d'inhibiteurs ou d'inducteurs sur celles-ci. Les investigations antérieures et leurs résultats permettent aux promoteurs d'établir une ou plusieurs catégories de modulateurs contre-indiqués, ou à éviter et à utiliser avec précaution, en fonction des enzymes impliquées dans le métabolisme.

En fonction de ces catégories, une liste de substances actives dont l'utilisation concomitante avec le ME doit être restreinte est généralement dressée. Ces listes, plus ou moins précises, peuvent être retrouvées dans les documents de l'étude concernée (protocole et BI). Ce sont ces listes qui sont comparées à la table récapitulative des modulateurs des cytochromes P450 et de la P-gp élaborée.

Cette analyse comparative a été menée en vue de quantifier et de qualifier les divergences entre ces différentes sources d'informations. Les interactions qui intéressent ce travail sont celles qui placent le ME en tant que victime des modulations qui modifient son métabolisme, et non celles qu'il pourrait lui-même engendrer.

Les résultats de cette comparaison ont été examinés, mettant en lumière les similitudes et les disparités entre les informations fournies dans les protocoles d'essais cliniques et celles fournies par les autorités sanitaires et les HUG.

RÉSULTATS

Partie A : Intégration des médicaments expérimentaux dans les activités de pharmacie clinique

I. Création du support d'aide à l'analyse des prescriptions de médicaments expérimentaux

Avant qu'il ne soit testé en situation réelle, cinq pharmaciens cliniciens ont évalué la pertinence, la forme et le contenu de l'outil développé. Le questionnaire utilisé et les résultats de cette évaluation sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 2 - Évaluation préliminaire de l'outil d'aide à l'analyse des prescriptions de médicaments expérimentaux

Un outil a été développé pour permettre aux pharmaciens cliniciens d'analyser les prescriptions intégrant des médicaments expérimentaux. Son but est de faciliter l'accès aux informations nécessaires à la réalisation des activités de pharmacie clinique. L'objectif sous-jacent est de favoriser le partage d'informations entre les secteurs de pharmacie clinique et d'essais cliniques, en vue de garantir la sécurité de la prise en charge médicamenteuse du patient tout au long de son parcours de soins. Dix premières études ont déjà été intégrées à cet outil. Afin d'en effectuer une première évaluation et d'y apporter d'éventuels ajustements, pourriez-vous s'il vous plaît répondre aux questions suivantes ?	
A. Avez-vous déjà fait face à une prescription de médicament expérimental pour un patient hospitalisé dans un de vos services ?	
<i>Oui</i>	5 (100 %)
<i>Non</i>	0
B. Si oui, aviez-vous eu accès facilement aux données nécessaires pour en réaliser l'analyse pharmaceutique ?	
<i>Oui</i>	0
<i>Non</i>	5 (100 %)
L'élaboration d'un tel outil vous paraît-elle pertinente ?	
<i>Très pertinent</i>	4 (80 %)
<i>Pertinent</i>	1 (20 %)
<i>Peu pertinent</i>	0
<i>Non pertinent</i>	0
Les informations présentées dans cet outil vous paraissent-elles appropriées pour répondre à la problématique ?	
<i>Très satisfaisant</i>	5 (100 %)
<i>Satisfaisant</i>	0
<i>Peu satisfaisant</i>	0
<i>Non satisfaisant</i>	0

L'exhaustivité de l'outil est-elle satisfaisante ?	
<i>Très satisfaisante</i>	3 (60 %)
<i>Satisfaisante</i>	2 (40 %)
<i>Peu satisfaisante</i>	0
<i>Non satisfaisante</i>	0
La présentation de l'outil sous cette forme est-elle satisfaisante ?	
<i>Très satisfaisante</i>	2 (40 %)
<i>Satisfaisante</i>	3 (60 %)
<i>Peu satisfaisante</i>	0
<i>Non satisfaisante</i>	0

Les retours des pharmaciens ont conduit à des ajustements mineurs de l'outil. En accord avec leurs suggestions, la mention de la classe anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) a été retirée. Le classement des onglets du tableur a également été modifié. Il se fait désormais selon l'ordre alphanumérique des DCI et codes des ME, et non plus selon le numéro d'essai attribué en interne.

II. Développement d'un nouveau circuit de communication pour l'analyse de prescriptions intégrant un médicament expérimental

Du 1^{er} mars au 15 juillet 2023, période de test du nouveau circuit de demande d'information, 15 échanges d'informations concernant un ME ont eu lieu. Ce sont autrement dit, 15 prescriptions de patients hospitalisés qui ont été analysées à l'aide de ce dispositif. Aucun patient n'a fait l'objet de plusieurs analyses pharmaceutiques avec ce dispositif.

1. Caractéristiques des échanges

Les pharmaciens du secteur essais cliniques ont été contactés de manière spontanée à onze reprises par leurs homologues cliniciens. Ces demandes d'informations ont été formulées par 11 pharmaciens et internes en pharmacie différents. Avec la réalisation régulière de requêtes sur les logiciels de prescription, ce sont 4 partages d'informations qui s'y ajoutent.

Une de ces demandes d'information émane d'ailleurs de la réalisation d'une CTM, ayant été effectuée suivant le critère de priorisation nouvellement ajouté.

Ces 15 échanges concernent 12 essais cliniques distincts, organisés par huit promoteurs différents. Dans cette observation, 7 études sont de promotion industrielle et 5 sont de promotion institutionnelle. Parmi ces dernières, une est de promotion interne.

Les disciplines médicales intéressant ces études sont présentées dans la figure 12.

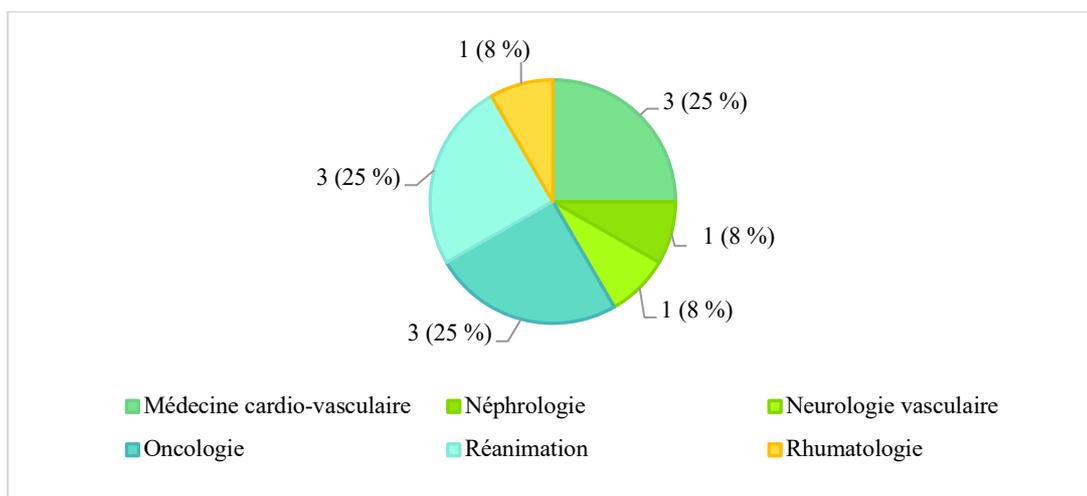


Figure 12 - Répartition des disciplines médicales concernées par les essais cliniques

Les patients qui bénéficient de ces analyses sont hospitalisés dans 9 services de soins différents. La discipline médicale exercée dans le service de soins d'hospitalisation correspondait à la spécialité concernée par l'essai clinique pour 11 (73 %) d'entre eux. La discipline médicale ne concordait pas avec celle de l'étude pour 4 (27 %) de ces patients.

Dans la majorité des cas, le centre investigateur réalisant le suivi des patients dans le cadre de leur participation à la recherche est le CHU de Strasbourg (n=13), à l'exception de 2 patients.

2. Type de réponse apportée

La répartition des différentes situations rencontrées est synthétisée dans la figure 13.

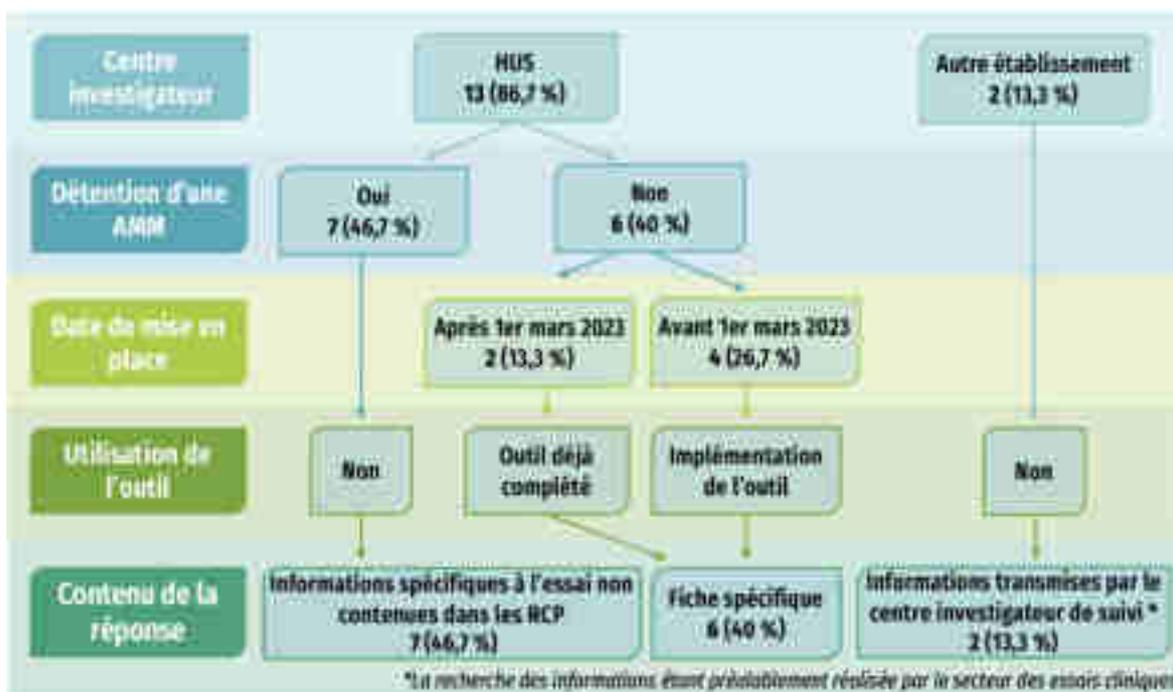


Figure 13 - Typologie des réponses apportées selon la stratégie établie

Les pharmaciens des autres établissements ont été contactés pour les deux patients suivis en dehors du CHU de Strasbourg. Les renseignements obtenus par leur intermédiaire ont ensuite été communiqués au pharmacien clinicien par voie électronique.

Parmi les 13 prescriptions restantes, 7 concernent un ME qui possède une AMM. Les informations partagées sont consignées dans le corps du mail envoyé, tenant lieu de réponse.

Les 6 autres prescriptions concernent des ME sans AMM, et ont entraîné la transmission d'une fiche de l'outil spécifique à un duo essai clinique/ME. L'une d'entre elles ayant été réutilisée à deux autres occasions, ce sont plus précisément 4 fiches de l'outil qui ont été utilisées.

Deux d'entre elles concernaient un essai mis en place après le 1^{er} mars 2023 et étaient donc déjà créés au moment des premières demandes d'informations sur ce ME. Les 2 autres fiches réalisées le sont à la suite de sollicitations qui concernent des essais mis en place avant le 1^{er} mars 2023, et ont été complétées spécifiquement à l'occasion de ces demandes.

3. Temps de réponse

Le temps de réponse est calculé à partir du délai de réponse aux sollicitations des pharmaciens cliniciens, en excluant les échanges créés par les prescriptions repérées via les requêtes sur les logiciels.

Le temps de réponse moyen est de 473 minutes, soit environ 7 heures et 53 minutes. Les temps de réponse minimal et maximal observés sont respectivement de 30 minutes et de 25 heures et 19 minutes. Le délai maximal théorique de réponse fixé à 24 heures, décidé avant la mise en place du dispositif, a été dépassé une seule fois, de 1 heure et 19 minutes.

4. Interactions avec les équipes médicales

En se basant sur les informations fournies, les pharmaciens cliniciens ont eu par 4 occasions, l'occasion d'interagir avec les prescripteurs sur la prise en charge thérapeutique des patients. Un de ces échanges a permis la réalisation d'une IP.

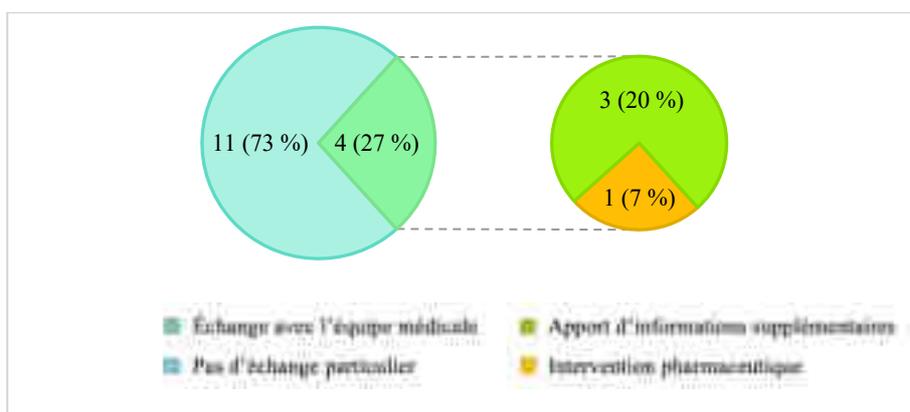


Figure 14 - Interactions avec les équipes médicales permises par la réalisation des analyses pharmaceutiques

Cette IP a été formulée sur une prescription émise dans le cadre d'un essai clinique évaluant une molécule aux propriétés anticoagulantes menée en neurologie vasculaire. Lors de la réalisation de son analyse pharmaceutique, le pharmacien constate que la période d'anticoagulation prophylactique prescrite excède celle tolérée par le protocole. Il contacte alors le médecin, qui met fin à la ligne de prescription correspondante. Les détails de cette intervention sont enregistrés dans Act-IP® et sont illustrés dans la figure 15.

The screenshot displays the Act-IP software interface for recording a pharmaceutical intervention. The form is organized into several sections:

- Informations pharmaceutiques:** Contains fields for 'Présentation', 'Date', 'Dose', 'Voie', 'Statut d'ordonnance', and 'N° d'avis de la commission'.
- Informations patient:** Contains fields for 'Nom', 'Prénom', 'Sexe', 'N° de naissance', and 'N° de dossier'.
- Détails de l'intervention:** Includes 'Problème pharmaceutique', 'Cause de l'intervention', and 'Action'.
- Détails de l'ordonnance:** Includes 'Précisions de l'ordonnance' and 'Calcul de l'ordonnance'.
- Mode de transmission:** Includes 'Transmission' and 'Mode de transmission'.

Figure 15 - Enregistrement de l'intervention pharmaceutique effectuée sur l'outil Act-IP®

Les apports d'informations ont, par exemple, porté sur une demande de précision concernant la spécialité d'immunoglobulines à prescrire, dont l'équipe médicale n'avait pas connaissance.

5. Enquête de satisfaction

L'enquête de satisfaction est alors envoyée à 13 pharmaciens et internes en pharmacie clinique ayant formulé une demande d'informations ou ayant reçu des données sans en avoir émis la demande, à la suite des requêtes sur les logiciels.

Les réponses des 11 pharmaciens répondants sont exposées dans le tableau 3.

Tableau 4 - Résultats du questionnaire de satisfaction relatif au nouveau circuit de demande d'informations

Dans le but d'analyser la prescription d'un médicament expérimental, vous avez reçu des informations à la suite d'une sollicitation du secteur des essais cliniques, ou de façon spontanée :	
La réponse apportée vous a-t-elle permis d'apporter une information complémentaire à l'équipe médicale ou de formuler une intervention pharmaceutique ?	
<i>Oui, un apport d'informations</i>	3 (27,3 %)
<i>Oui, une intervention pharmaceutique</i>	1 (9,1 %)
<i>Non</i>	7 (63,6 %)
Les informations qui vous ont été communiquées étaient-elles suffisamment claires et compréhensibles pour la réalisation de l'analyse de la prescription ?	
<i>Très claires</i>	10 (90,9 %)
<i>Claires</i>	1 (9,1 %)
<i>Peu claires</i>	0
<i>Difficilement compréhensibles</i>	0
La réponse était-elle suffisamment exhaustive pour réaliser l'analyse de la prescription ?	
<i>Trop détaillée</i>	0
<i>Suffisamment exhaustive</i>	11 (100 %)
<i>Pas assez détaillée</i>	0
Le temps de réponse vous a-t-il paru satisfaisant et compatible avec les activités de pharmacie clinique ?	
<i>Très satisfaisant</i>	8 (72,7 %)
<i>Satisfaisant</i>	3 (27,3 %)
<i>Peu satisfaisant</i>	0
<i>Non satisfaisant</i>	0
Selon vous, la mise en place d'un tel circuit apporte-t-elle un bénéfice pour la pratique de la pharmacie clinique ?	
<i>Très bénéfique</i>	8 (72,7 %)
<i>Bénéfique</i>	3 (27,3 %)
<i>Peu bénéfique</i>	0
<i>Pas de bénéfice</i>	0

L'existence du circuit vous incite-t-elle à demander ou à chercher les informations dont vous auriez pu manquer initialement pour réaliser l'analyse des prescriptions ? <i>Oui</i> <i>Non</i>	11 (100 %) 0
Les informations sur les essais cliniques vous paraissent-elles plus accessibles ? <i>Oui</i> <i>Non</i>	10 (90,9 %) 1 (9,1 %)
Vous tourneriez-vous plus facilement vers le secteur des essais cliniques pour obtenir une information qu'auparavant ? <i>Oui</i> <i>Non</i>	11 (100 %) 0
Pensez-vous que la mise en place de ce circuit de partage d'informations permet de sécuriser le parcours de soins des patients ? <i>Oui</i> <i>Non</i>	11 (100 %) 0
L'organisation du circuit vous paraît-elle appropriée ? <i>Oui</i> <i>Non</i>	11 (100 %) 0
La communication de la mise en place du circuit vous a-t-elle paru suffisante ? <i>Très satisfaisante</i> <i>Satisfaisante</i> <i>Peu satisfaisante</i> <i>Non satisfaisante</i>	4 (36,4 %) 6 (54,5 %) 1 (9,1 %) 0

III. Présentation des nouvelles études mises en place

1. Présentations réalisées

Douze présentations ont été réalisées entre le 01/03/23 et le 15/07/23 sur le site où cette mesure a pu être mise en place. Un créneau hebdomadaire est réservé à la présentation des nouvelles études au personnel du secteur essais cliniques. L'envoi des diaporamas aux pharmaciens cliniciens se fait alors à la suite de ce temps, au fur et à mesure des nouvelles mises en place.

2. Enquête de satisfaction

Le questionnaire a été utilisé pour interroger les pharmaciens sur le degré d'intérêt qu'ils portaient aux données présentées, ainsi que sur leur exhaustivité. Ils ont également été invités à donner leur avis sur le format de présentation et l'utilité de leur contenu dans la pratique de la pharmacie clinique.

Sur la période d'observation, 5 pharmaciens ont été destinataires de ce type de présentation. Le questionnaire de satisfaction leur est envoyé. Les réponses des 4 pharmaciens répondants sont consignées dans le tableau 4.

Tableau 5 - Résultats du questionnaire de satisfaction relatif à la présentation régulière des nouvelles études

A propos de la diffusion des diaporamas présentant les nouvelles études récemment mises en place, envoyés aux pharmaciens référents du service ou référents de la classe thérapeutique concernés :	
Les informations qui vont ont été communiquées dans ces présentations vous semblent-elles :	
<i>Très intéressantes</i>	2 (50 %)
<i>Intéressantes</i>	2 (50 %)
<i>Peu intéressantes</i>	0
<i>Sans intérêt</i>	0
Les informations qui vont ont été communiquées sont :	
<i>Trop détaillées</i>	0
<i>Suffisamment exhaustives</i>	3 (75 %)
<i>Pas assez détaillées</i>	1 (25 %)
La présentation de ces informations, prenant la forme d'un diaporama succinct, vous paraît-elle :	
<i>Très satisfaisante</i>	1 (25 %)
<i>Satisfaisante</i>	3 (75 %)
<i>Peu satisfaisante</i>	0
<i>Non satisfaisante</i>	0
L'apport de ces informations trouve-t-elle une utilité dans l'exercice professionnel du pharmacien clinicien ?	
<i>Très utile</i>	2 (50 %)
<i>Utile</i>	2 (50 %)
<i>Peu utile</i>	0
<i>Inutile</i>	0

Chaque pharmacien consulté a exprimé de l'intérêt envers les informations fournies. Trois répondants jugent les données présentées comme suffisamment exhaustives, lorsqu'un les juge insuffisantes. La présentation sous forme d'un diaporama est considérée comme satisfaisante. Enfin, les pharmaciens répondants sont unanimes sur l'utilité de ces informations pour l'exercice de la pharmacie clinique.

Partie B : Évaluation de la cohérence et l'exhaustivité des informations fournies par les documents des études

I. Élaboration d'une table récapitulative des inducteurs et inhibiteurs des cytochromes P450 et de la glycoprotéine P

Trois sources distinctes ont été exploitées pour la création de ce tableau. Un extrait de la table récapitulative des modulateurs puissants et modérés est disponible en annexe 5. L'origine de chaque modulateur identifié a été enregistrée dans le but d'effectuer une analyse comparative des contenus de ces trois ressources.

Tableau 6 - Contribution de chaque source à l'identification des modulateurs des cytochromes P450 et de la glycoprotéine P

	Identification unique par l'une des sources			Identifications communes				Total
	FDA	EMA	HUG	FDA, EMA	FDA, HUG	EMA, HUG	FDA, EMA et HUG	
CYP1A2	7	1	19	0	3	0	0	30
CYP2B6	2	1	14	0	1	0	0	18
CYP2C8	3	0	7	0	1	0	1	12
CYP2C9	4	0	30	0	1	0	1	36
CYP2C19	6	0	19	0	6	0	0	31
CYP2D6	5	0	30	0	3	0	3	41
CYP2E1	0	0	4	0	0	0	0	4
CYP3A4/5	34	0	38	0	13	0	4	89
P-gp	2	0	36	0	14	0	0	52
Total	63 (20,1 %)	2 (0,6 %)	197 (63 %)	0	42 (13,4 %)	0	9 (2,9 %)	313 (100 %)

En cas de désaccord sur la puissance de modulation exercée par une molécule, seules les données issues de la source réglementaire sont retenues. Les désaccords constatés se limitent à ceux existants entre la liste établie par la FDA et celle des HUG. La liste de l'EMA ne présente aucune incohérence avec ces deux autres sources. La dernière révision de celles-ci est datée de 2015 pour l'EMA, de mars 2020 pour les HUG et de mai 2023 pour la FDA.

II. Échantillonnage des trente essais cliniques et caractéristiques

Les essais cliniques échantillonnés portent principalement sur les domaines de la neurologie (50 %) et de l'oncologie (36,7 %). Ces études sont principalement des projets industriels,

représentant 90 % des cas. Parmi les 30 médicaments expérimentaux, la plupart sont destinés à une administration par voie orale, à l'exception d'un qui requiert une administration par voie intraveineuse. Sur le plan pharmacologique, un tiers des médicaments expérimentaux sont des inhibiteurs de tyrosine kinase, catégorie alors prédominante dans cet échantillon.

Les isoformes de cytochromes impliquées dans le métabolisme des médicaments expérimentaux et dont les modulateurs sont soumis à des restrictions d'usage sont les CYP3A4 (86,6 %), CYP2C9 (6,7 %), CYP2C8 (6,7 %), CYP2D6 (3,3 %) et le CYP1A2 (3,3 %). L'utilisation de modulateurs de la P-gp est restreinte dans six essais cliniques, soit pour 20 % de l'échantillon. Les protocoles émettent des restrictions d'utilisation de modulateurs d'une ou de plusieurs isoformes de cytochromes et transporteurs à la fois. Enfin, certains protocoles font la distinction entre les modulateurs strictement interdits et ceux qui peuvent être utilisés mais avec précaution (n=5), tandis que d'autres ne mentionnent que des substances prohibées (n=16) ou, à l'inverse, à éviter (n=9). Les caractéristiques plus détaillées des 30 études sont disponibles en annexe 6.

III. Comparaison des données

1. Point communs et types de divergences retrouvées

Le tableau 7 décrit les données communes et divergentes issues de cette comparaison.

Tableau 7 - Données communes et divergentes issues de la comparaison entre les documents des études échantillonnées et la table récapitulative élaborée (les « substances modulatrices manquantes » désignent le nombre de modulateurs attendus par la table récapitulative et dont la mention n'est pas retrouvée dans le protocole de l'étude ou la BI du ME. À l'inverse, les « substances modulatrices supplémentaires » désignent le nombre de modulateurs non attendus par la table récapitulative mais qui sont renseignés dans les documents de l'étude)

	Points communs	Divergences				Total Nombre de modulateurs attendus
		Substances modulatrices manquantes		Substances modulatrices supplémentaires		
		Omission	Divergence de classification de la puissance modulatrice	Ajout	Divergence de classification de la puissance modulatrice	
Nombre de modulateurs concernés	619 (37,8 %)	990 (60,4 %)	29 (1,8 %)	215 (+ 13,1 %)	25 (+1,5 %)	1638

Le nombre de divergences observées entre la table récapitulative et les documents des études est supérieur au nombre de mentions communes. Dans ce tableau, les « substances modulatrices

manquantes » désignent le nombre de modulateurs attendus par la table récapitulative et dont la mention n'est pas retrouvée dans le protocole de l'étude ou la BI du ME. À l'inverse, les « substances modulatrices supplémentaires » désignent le nombre de modulateurs non attendus par la table récapitulative mais qui sont renseignés dans les documents de l'étude. Les « divergences de classification de la puissance modulatrice » désignent les substances classées dans les modulateurs puissants par le protocole mais modérés dans la table établie ou inversement. Ces désaccords sur la puissance de modulation peuvent entraîner des divergences à types d'ajout ou de manque, et sont repris plus en détails dans la section 1.6.

2. Exploration des divergences observées

2.1. Classes pharmacologiques des modulateurs impliqués

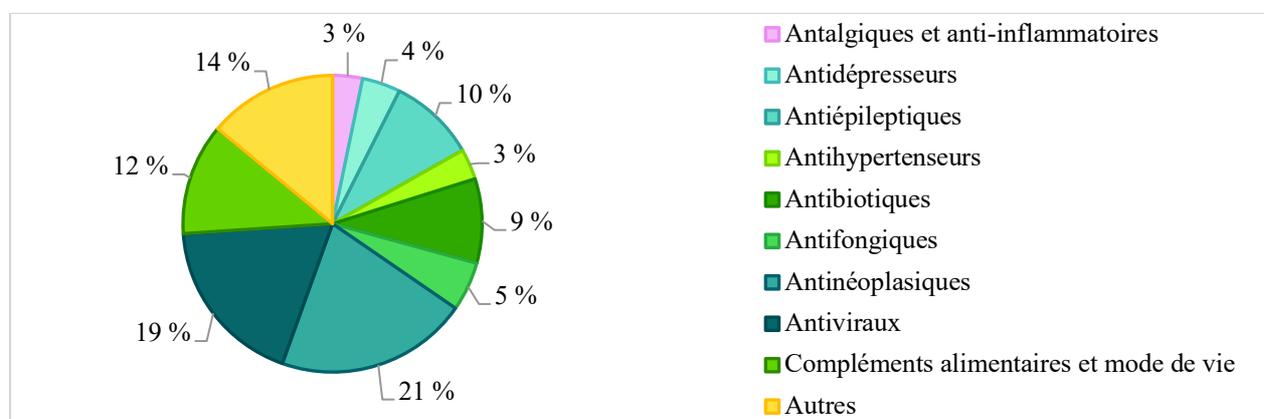


Figure 16 - Classes pharmacologiques des modulateurs retrouvés comme manquants

La figure 5 illustre les principales classes pharmacologiques des modulateurs absents des documents de l'étude à la suite de la comparaison. Les antiviraux et les agents antinéoplasiques sont les plus fréquemment concernés. La figure 6 met en lumière les classes les plus fréquemment associées aux ajouts. Les antiviraux sont particulièrement impliqués dans cette catégorie, suivis par les antibiotiques.

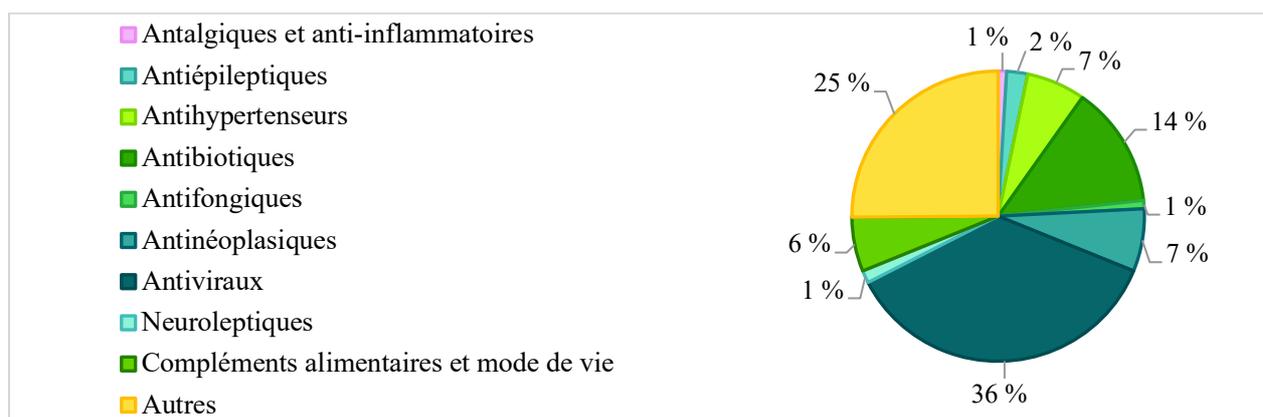


Figure 17 - Classes pharmacologiques des modulateurs retrouvés comme ajoutés

2.2. Caractérisation des divergences en fonction de l'accessibilité des modulateurs au niveau national

Tableau 8 - Divergences observées selon l'accessibilité du modulateur en France

Type de divergence	Manque			Ajout		
	Médicaments		Mode de vie et compléments alimentaires	Médicaments		Mode de vie et compléments alimentaires
Disponibilité sur le marché français actuel	Disponibles	Non disponibles		Disponibles	Non disponibles	
Nombre de modulateurs concernés	802	68	120	36	166	13
	(81 %)	(6,9 %)	(12,1 %)	(+16,7 %)	(+77,2 %)	(+6,1 %)
Total	990			215		

Les modulateurs dits « disponibles » représentent les médicaments commercialisés en France ou nécessitant des autorisations d'accès précoces ou compassionnels.

Ces constatations mettent en évidence que la plupart des modulateurs absents correspondent à des médicaments actuellement disponibles en France, tandis que ceux ajoutés dans les protocoles sont principalement des molécules qui ne sont pas disponibles.

Étant donné qu'ils ne sont pas directement liés à la classification basée sur la disponibilité en France, les potentiels modulateurs enzymatiques issus des compléments alimentaires ou en rapport avec le mode de vie des patients ont été regroupés dans une catégorie spécifique. Cette catégorie fait l'objet d'une analyse plus précise dans la section 1.4. Les modulateurs d'origine alimentaire ou liés aux habitudes de vie constituent une part non négligeable des modulateurs absents.

Les divergences engendrées par des erreurs de classification en fonction de la puissance des modulateurs sont approfondies dans la section 1.6. Ces deux catégories, traitées à part, ne sont pas comptabilisées dans la section suivante.

2.3. Caractérisation des mentions manquantes

Les tableaux 9 et 10 présentent respectivement les proportions de modulateurs manquants en fonction de leur force de modulation enzymatique puis, selon les restrictions d'utilisation des modulateurs prévues dans les protocoles, à savoir, puissante ou modérée.

Tableau 9 - Absences classifiées par puissance de modulation

Modulateurs disponibles manquants				
Puissance	Puissants		Modérés	
	Modulateurs puissants manquants	Nombre de modulateurs attendus	Médicaments	Nombre de modulateurs attendus
Nombre de modulateurs concernés	420 (56 %)	751	382 (70,7 %)	540

Les proportions de modulateurs manquants puissants et modérés sont respectivement de 56 % et 71 %.

Tableau 10 - Absences classifiées par type de restriction d'utilisation

Modulateurs disponibles manquants				
Puissance	Prohibés		A éviter	
Nature	Médicaments	Nombre de modulateurs attendus	Médicaments	Nombre de modulateurs attendus
Nombre de modulateurs concernés	417 (60 %)	696	385 (64,7 %)	595

Parmi les 30 études examinées, les proportions de modulateurs manquants prohibés et à éviter sont respectivement de 60 % et 65 %.

2.4. Interactions pharmacocinétiques issues du mode de vie et des compléments alimentaires

Certains modulateurs enzymatiques peuvent être présents dans l'alimentation ou être liés aux habitudes de vie des patients. Cette section se focalise de manière plus approfondie sur ces interactions.

Ainsi, parmi les molécules recensées précédemment se trouvent le tabac, l'alcool, et certaines drogues comme le cannabis. Du côté alimentation, on retrouve classiquement le pamplemousse et le millepertuis, mais aussi les préparations contenant de la pipérine, du curcuma ou certains légumes. Toutes ces substances ont été identifiées comme ayant un effet inducteur ou inhibiteur enzymatique.

Tableau 11 - Comparaison des similitudes et divergences observées pour les modulateurs enzymatiques d'origine alimentaire ou issus du mode de vie

	Mentions communes	Divergences				Total Nombre de modulateurs attendus
		Substances modulatrices manquantes		Substances modulatrices supplémentaires		
		Omission	Divergence de classification de la puissance modulatrice	Ajout	Divergence de classification de la puissance modulatrice	
Nombre de modulateurs	33 (21,1 %)	120 (76,4 %)	4 (2,5 %)	13 (+8,3 %)	10 (+6,4 %)	157 (100 %)

Dans ces catégories de modulateurs, 21 % des mentions prévues par la table de comparaison sont effectivement présentes. De plus, ces mentions portent sur six des douze substances attendues. Le millepertuis est le modulateur le mieux renseigné.

Cas du pamplemousse :

Les 14 occurrences de divergence de classification concernent le pamplemousse. Dans ces mentions, le pamplemousse est classé en tant qu'inhibiteur puissant du CYP3A4, en contradiction avec l'attente d'une classification en tant qu'inhibiteur modéré selon la table de comparaison. La FDA, source ayant été priorisée pour orienter l'élaboration de la table, le catégorise effectivement comme un inhibiteur modéré (65). La FDA précise cependant que la force de la modulation exercée est fortement influencée par la concentration et les doses des préparations à base de

pamplemousse utilisées. Les HUG le place ainsi comme un inhibiteur puissant (67). Cette divergence de classification a donc conduit à la considération du pamplemousse en tant qu'inhibiteur puissant à 14 reprises.

Malgré cette divergence de classification, le pamplemousse est mentionné dans tous les protocoles où il était attendu, soit à neuf occasions. En raison de cette incohérence de classification, il a été mentionné de manière inattendue dans 10 protocoles supplémentaires.

Les documents des études font mention d'inducteurs et d'inhibiteurs d'origine alimentaire non prévus par la table de comparaison établie. Ainsi, parmi ces ajouts, la carambole est citée à quatre reprises comme un inhibiteur enzymatique puissant du CYP3A4. Des références au Ginkgo biloba, à l'Hydrastis canadensis, à la Schisandra sphenanthera, aux Échinacées, à la quercétine et à la papaye ont également été retrouvées.

2.5. Identification des principales substances actives impliquées dans les divergences

Les DCI les plus fréquentes, selon le type de divergence et leur disponibilité (inhibiteurs modérés et forts confondus), sont présentées dans le tableau 13 par ordre décroissant.

Tableau 12 - Principaux modulateurs impliqués dans les divergences relevées

Type de divergence	Manquantes (Nombre de mentions)		Ajoutés (Nombre de mentions)	
	Disponible	Non disponible	Disponible	Non disponible
Disponibilité				
DCI	Acide fusidique (27)	Paritaprévir (13)	Amprenavir (6)	Télaprévir (19)
	Felbamate (22)	Pexidartinib (11)	Fosamprenavir (3)	Bocéprévir (15)
	Ivosidenib (21)	Grazoprévir (9)	Cimétidine (3)	Troléandomycine (10)
	Miconazole (21)	Saquinavir (7)	Tucatinib (2)	Mibéfradil (9)
	Roxithromycine (21)	Néfazodone (5)	/	Danoprévir (9)

Différentes sources sont à l'origine de la présence de ces molécules dans la table de comparaison. Parmi les 19 molécules attendues mentionnées dans le tableau 13, 5 proviennent de la liste de la FDA, 4 sont issues des HUG et 1 est mentionnée dans les deux sources.

2.6. Analyses des divergences de classification

Énoncés comme présentant une « divergence de classification » dans le tableau 7, ces modulateurs sont associés à une puissance de modulation différente entre les documents de l'étude et la table de comparaison élaborée.

Ce type de divergence peut entraîner une catégorisation des molécules concernées comme ajoutées ou manquantes en fonction des listes comparées. Elles peuvent également se retrouver dans les deux catégories si les modulateurs puissants et modérés font simultanément l'objet de restrictions d'utilisation. Ces dernières ne sont comptabilisées qu'une fois, n'étant à l'origine que d'une seule différence de classification.

Ce type divergence de classification représente 10 % des ajouts et 1,8 % des omissions totales.

2.7. Comparaison des références utilisées par les promoteurs

Les promoteurs des trente essais cliniques ont consulté diverses références pour établir les listes de modulateurs enzymatiques qu'ils ont placés dans les protocoles.

Une mention des références utilisées a pu être retrouvée pour deux tiers des cas. La table des substrats, inhibiteurs et inducteurs enzymatiques, disponible sur le site de la FDA, est la base de données la plus fréquemment citée. Il s'agit de l'une des trois sources utilisées pour construire le tableau de référence des comparaisons effectuées plus tôt.

Lorsqu'elle existe, une note accompagne très souvent la liste des modulateurs présentée dans le protocole et attire les investigateurs sur la non-exhaustivité des molécules qui y sont citées. Les promoteurs proposent alors de prendre contact avec eux en cas d'interrogations, et invitent parfois l'investigateur à consulter d'autres sources de données, vers lesquelles ils les redirigent.

Parmi ces bases, celle de la FDA est retrouvée en premier lieu. Les bases de données traitant des IM des Universités de Washington et de l'Indiana sont également nommées à plusieurs occurrences. Ces sources possèdent l'avantage d'être plus complètes, bien que la dernière ne mentionne pas les modulateurs agissant sur les transporteurs.

2.8. *Autres incohérences relevées*

D'autres types d'incohérences, concernant des situations plus particulières, ont également été relevées.

Pour l'un des protocoles, les modulateurs modérés du CYP2C9 sont à éviter mais aucune mesure n'est précisée concernant l'utilisation des modulateurs puissants, qui ne sont d'ailleurs pas mentionnés.

Dans un autre cas, bien que le métabolisme du ME soit médié par les CYP3A4 et CYP2B6, ce sont les modulateurs des CYP3A4 et CYP1A2 qui font l'objet de recommandations.

Un des protocoles suggère d'éviter les modulateurs des cytochromes P450 sans apporter la précision de l'isoforme concernée. Cette information est seulement retrouvée dans la BI du ME.

Enfin, trois protocoles ne proposent aucune liste ou d'exemples de modulateurs des modulateurs concernés par les restrictions, se contentant de mentionner la puissance du modulateur et le cytochrome concerné par les recommandations d'utilisation. L'utilisation de certains modulateurs est pourtant prohibée dans l'un des protocoles, les deux autres concernant des précautions d'emploi.

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une incohérence, il peut être intéressant de noter que deux protocoles proposent des listes de modulateurs autorisés. L'investigateur peut se tourner vers le promoteur pour éviter l'utilisation des molécules prohibées qui pourraient être à l'origine de variations trop importantes des valeurs plasmatiques des médicaments expérimentaux.

DISCUSSION

Ce travail a atteint ses objectifs primaires qui consistaient à renforcer la communication avec les pharmaciens cliniciens et à mettre à leur disposition des informations sur les médicaments expérimentaux. De plus, il a permis d'évaluer l'exhaustivité et la pertinence des données contenues dans les documents relatifs aux essais cliniques, répondant ainsi à l'objectif secondaire.

Partie A : Intégration des médicaments expérimentaux dans les activités de pharmacie clinique

L'outil d'aide à analyse des prescriptions a été bien accueilli par les pharmaciens cliniciens. Tous les pharmaciens ayant évalué le support avaient déjà été confrontés à des prescriptions de médicaments expérimentaux, mais aucun d'entre eux n'avait pu accéder facilement aux données nécessaires à la réalisation de leur activité. La pertinence, l'exhaustivité et la présentation de l'outil ont été estimées satisfaisantes à très satisfaisantes.

Au cours de sa période de test de quatre mois et demi, quinze prescriptions ont pu être analysées à l'aide du nouveau circuit de communication. Le partage d'information émanait dans la plupart des cas de demandes directes formulées par les pharmaciens cliniciens (n=11 ; 73,3 %). Les quatre autres prescriptions analysées résultaient des extractions de données réalisées sur les logiciels de prescription (26,7 %). Ce nombre limité de résultats est à mettre en relation avec le caractère peu fréquent des prescriptions de médicaments expérimentaux rencontrées.

L'appartenance du service de soins à une discipline médicale différente de celle de l'essai clinique n'a pas influencé le nombre d'interactions avec les prescripteurs. Il n'y a pas eu davantage de communication d'informations ou d'IP dans ces situations.

Les échanges ont porté sur des médicaments expérimentaux non commercialisés pour lesquels le CHU de Strasbourg est investigateur dans 40% des cas. Autrement dit, l'outil d'aide à l'analyse des prescriptions a été transmis à 6 reprises. Sur ces occurrences, seules 4 fiches uniques ont été utilisées.

Le temps de réponse moyen était d'environ 7 heures et 53 minutes, satisfaisant la limite fixée de 24 heures. Ce délai permettait au pharmacien clinicien d'intervenir avant la prochaine prise d'un médicament administré deux fois par jour. Il est à noter que ce délai était raccourci lorsque les fiches étaient déjà préalablement complétées.

Se pose alors la question de savoir s'il est plus avantageux de compléter les fiches à la suite des nouvelles mises en place, ou bien, lors des demandes d'informations émanant des pharmaciens cliniciens. D'une part, les fiches préparées à l'avance permettent une réponse rapide et plus efficace, et elles n'interfèrent pas avec la routine du pharmacien en charge des essais cliniques qui doit prendre le temps de formuler la réponse. Le délai de réponse moyen risque de s'allonger si les fiches ne sont plus remplies au fur et à mesure des nouvelles MEP. En cas d'arrivée simultanée de plusieurs demandes d'informations, il pourrait rapidement devenir difficile de les traiter dans les délais impartis. Cela pourrait nécessiter la mise en place d'une hiérarchisation des demandes. D'autre part, compléter ces fiches prend du temps sans nécessairement en garantir leur utilisation. Sur la période de test, seules 4 fiches ont été utilisées alors qu'il y a eu presque 50 MEP sur la même période. Ces dernières ne concernaient cependant pas autant de médicaments expérimentaux non commercialisés. Il convient également de considérer la nécessité de mettre à jour régulièrement ces fiches, notamment en cas d'amendements, ce qui pourrait être difficile à tenir en pratique.

Pour des raisons de confidentialité, l'accès direct à l'outil contenant l'ensemble des fiches déjà remplies n'est pas directement disponible pour les pharmaciens cliniciens. Les fiches seront envoyées après une sollicitation spécifique de la part des pharmaciens cliniciens.

Par ailleurs, en France, chaque professionnel impliqué doit être formé aux particularités de chaque protocole, ainsi qu'aux BPC. Dans ce contexte, les pharmaciens seront ultérieurement invités à signer une délégation des tâches attestant de leur prise d'information pour se conformer à cette exigence.

Une seule IP a été formulée durant la phase de test du nouveau circuit d'échange d'informations. Cette IP a été considérée comme d'impact clinique mineur. D'un point de vue organisationnel et économique, il a été estimé que l'IP augmentait la qualité du processus des soins et permettait de diminuer le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient. Les trois autres échanges avec l'équipe médicale ont permis d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients.

Les résultats du questionnaire de satisfaction font état de réponses qui ont été suffisamment claires, utiles et exhaustives dans l'ensemble. La création du circuit a permis à l'unanimité de sécuriser le parcours de soins des patients inclus dans un protocole de recherche clinique. L'effort de communication autour de l'existence de ce nouveau circuit doit être poursuivi afin de le

pérenniser et de le fluidifier. Une précision quant aux interlocuteurs à contacter est également à prévoir. Actuellement, les demandes sont adressées personnellement aux pharmaciens et aux internes en pharmacie du secteur des essais cliniques. Il serait alors intéressant de créer une adresse mail générique par laquelle les demandes pourraient transiter et d'ainsi centraliser toutes les informations déjà transmises. Ceci pourrait permettre d'assurer une continuité dans la gestion des demandes, et ce même en l'absence de l'un des interlocuteurs.

La dispensation des ME étant actuellement centrée sur le ME et ses produits auxiliaires au CHU, et la vérification des médicaments concomitants par les équipes investigatrices pouvant parfois être remise en question (64), l'intégration des ME dans les analyses approfondie de pharmacie clinique prend d'autant plus d'importance.

Au regard des évaluations transmises par les pharmaciens cliniciens, la présentation succincte des nouvelles études a suscité un intérêt de la part de chacun des pharmaciens interrogés. Trois d'entre eux estiment que les informations fournies sont suffisamment exhaustives, tandis qu'un autre juge qu'elles sont insuffisantes pour analyser les prescriptions : à noter que la vocation de cette présentation est plutôt d'informer sur l'existence de nouvelles études en mettant en avant quelques points clés à retenir. La présentation sous forme de diaporama est considérée comme satisfaisante. Ce format permet une diffusion efficace des informations tout en conservant également sa fonction initiale, à savoir la formation du personnel en charge des essais cliniques sur ces nouvelles études. De plus, les pharmaciens interrogés sont unanimes quant à l'utilité de ces informations dans l'exercice de la pharmacie clinique.

Partie B : Évaluation de la cohérence et des informations fournies par les documents des études

L'utilisation de plusieurs sources, incluant la FDA, l'EMA et les HUG, offre une approche à la fois réglementaire et clinique pour la comparaison. La liste publiée par les HUG se distingue par son niveau d'exhaustivité supérieur, la positionnant comme principale origine des modulateurs répertoriés dans la table construite. La liste de la FDA fournit également une contribution significative. En revanche, celle de l'EMA apporte une quantité relativement limitée d'informations. Toutefois, chacune d'entre elles apporte sa part de nouvelles données, sans jamais se recouper complètement. Ce constat démontre l'importance de croiser différentes sources pour la réalisation d'analyses pharmaceutiques, aucune liste n'étant parfaitement exhaustive.

Les trente médicaments expérimentaux échantillonnés sont principalement à administrer par voie orale et métabolisés par le CYP450 3A4. Moins de la moitié des modulateurs attendus dans les protocoles y sont effectivement mentionnés (37,8 %), et 60,4 % d'entre eux n'y sont alors pas retrouvés (1,8 % font l'objet d'une divergence de classification). Ce résultat est cohérent avec l'étude de Marcat et al. qui retrouvait que 70 % des associations à l'origine d'IM n'avaient pas pu être identifiées par les protocoles (63). Il est observé également 13 % de modulateurs non prévus par la table de comparaison. Il est toutefois important de souligner que cette comparaison dépend des mises à jour des sources utilisées pour la construction de la table comparative. Ainsi, les proportions observées peuvent varier en fonction de ces actualisations.

Les modulateurs absents sont principalement des antinéoplasiques et des antiviraux. Les antiviraux sont également en tête des modulateurs non anticipés et ajoutés dans les protocoles. Cette tendance s'explique par une recherche scientifique plus active dans ces domaines thérapeutiques, la découverte de nouvelles cibles, ainsi que la nécessité de s'adapter aux résistances et aux mutations, entraînant des modifications dans les stratégies de prise en charge. Certains des modulateurs absents proviennent des HUG, tandis que d'autres ont été relevés depuis la table de la FDA. Selon les références citées dans les protocoles, la source majoritairement utilisée par les promoteurs est la FDA.

La comparaison révèle que la majorité des modulateurs manquants correspondent à des médicaments actuellement disponibles en France. En se basant uniquement sur les molécules mentionnées dans les protocoles, l'investigateur pourrait potentiellement ne pas détecter un modulateur puissant susceptible d'entraîner une toxicité ou une inefficacité du ME. En revanche, la plupart des molécules ajoutées ne sont pas disponibles sur le marché.

Il est observé que les modulateurs modérés bénéficient d'une documentation moindre que les modulateurs puissants. Il apparaît que le caractère prohibé ou à utiliser avec précaution n'a pas d'incidence sur le niveau d'information disponible. En effet, les proportions de modulateurs manquants selon ces critères sont similaires.

Les modulateurs issus de l'alimentation ou des habitudes de vie sont peu documentés dans les protocoles et BI des études, avec seulement 21 % des mentions prévues effectivement présentes. La proportion d'omission est supérieure aux médicaments modulateurs, dont les DCI prévues par

la table ne sont pas retrouvées dans 60 % des cas. De plus, ces mentions ne portent que sur six des douze substances attendues.

Les divergences de classification peuvent, dans certains cas, conduire à une interdiction d'utilisation de certaines molécules qui seraient autorisées par notre table de comparaison. Dans le sens inverse, ils peuvent entraîner l'utilisation de molécules qui pourraient être considérées comme à proscrire, voire qui constitueraient un critère d'exclusion de l'étude. Bien que représentant une part minoritaire des divergences, ils peuvent alors orienter la prise en charge thérapeutique des patients.

Les différentes incohérences relevées dans les protocoles mettent en exergue l'hétérogénéité de leur contenu.

Si ces observations s'intéressent particulièrement aux interactions pharmacocinétiques impliquant les cytochromes et la P-gp, il pourrait être bénéfique de les compléter par une analyse de l'exhaustivité des protocoles concernant d'autres informations potentiellement utiles dans la pratique de la pharmacie clinique. L'exhaustivité des données relatives à l'influence du pH sur l'absorption, les mesures à prendre en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, ou encore en cas d'oubli de prise, pourraient aussi être évaluées.

La méthode employée dans la première partie de ce travail suppose que les informations nécessaires à l'analyse pharmaceutique soient fournies dans les BI et les protocoles des essais cliniques. Néanmoins, la deuxième partie montre que ces données ne sont pas toujours exhaustives. Le pharmacien clinicien doit donc continuer à examiner les données qui lui sont exposées avec un esprit critique.

CONCLUSION

L'intégration des médicaments expérimentaux dans les activités de pharmacie clinique est essentielle pour assurer une prise en charge thérapeutique sécurisée tout au long du parcours de soins des patients engagés dans la recherche clinique. Pour mener à bien leurs activités, les pharmaciens cliniciens ont besoin de supports sur lesquels appuyer leurs analyses. Cependant, les bases de données habituellement utilisées ne contiennent pas d'informations sur le médicament expérimental. La mise en place des canaux de partage d'information permet ainsi de répondre à ce besoin. L'outil d'aide à l'analyse des prescriptions des médicaments expérimentaux centralise les données relatives aux médicaments expérimentaux non commercialisés dans des fiches dédiées. Étant donné son alimentation plutôt chronophage, la décision prise à la fin de la période de test est de le remplir en fonction des demandes d'informations reçues et non plus au fil des mises en place. Pour des besoins d'analyses récurrentes, l'extension de son utilisation pourrait être envisagée pour les patients de recherche clinique suivis en hôpitaux de jour, dont certains bénéficient, déjà à l'heure actuelle, d'entretiens pharmaceutiques dans l'établissement.

Les projets mis en place ont reçu des retours positifs de la part des pharmaciens cliniciens les ayant testés en situation réelle, et ont déjà conduit à une optimisation de la prise en charge de plusieurs patients. Les réponses aux demandes d'informations des pharmaciens cliniciens sont formulées sur la base des informations retrouvées dans les protocoles et les BI des études. L'exhaustivité et la pertinence de ces documents, évaluées ici à travers le niveau d'information sur les interactions pharmacocinétiques, ne sont cependant pas toujours suffisantes, ni parfaitement cohérentes. Le partage d'informations et la collaboration renforcée avec les pharmaciens cliniciens permettent d'ajouter un verrou supplémentaire pour la prévention du risque iatrogénique, mais ne peuvent pas se substituer à l'expertise du pharmacien clinicien. Ce dernier doit garder un regard critique sur les données fournies, dont une partie peut rester lacunaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin.* mars 2019;54(1):56-63.
2. Allenet B, Roux-Marson C, Juste M, Honoré S. Lexique de la Pharmacie Clinique 2021. *Pharm Hosp Clin.* juin 2021;56(2):119-23.
3. Buissières JF, Marando N. De l'apothicaire au spécialiste, Histoire de la pharmacie hospitalière au Québec. Montréal, Québec: Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec; 2011. 549p.
4. Garon G. Le Bulletin de pharmacie. Bulletin officiel d'information de la SPPH. sept1970;2(9)
5. Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AGS, Everard M, Tromp D, et al. Developing pharmacy practice : a focus on patient care : handbook [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69399>
6. Légifrance. Instruction N° DGOS/PF2/2017/295 du 17 octobre 2017 relative au second appel à projets de mise en œuvre de la pharmacie clinique en établissements de santé [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/circulaire/id/42706>
7. Légifrance. Chapitre VI : Pharmacies à usage intérieur (Articles L5126-1 à L5126-11) [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000046812038>
8. Légifrance. Article R5126-10 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038598051
9. World Health Organization. Medication Without Harm [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255263/WHO-HIS-SDS-2017.6-eng.pdf?sequence=1>
10. Société Française de Pharmacie Clinique. Bonnes pratiques de pharmacie clinique. *Pharm Clin.* juin 2022;57(2):108-24.
11. Légifrance. Article R4235-48 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913703
12. Légifrance. Article R5132-3 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041579588
13. Légifrance. Article R4235-61 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913718
14. Société Française de Pharmacie Clinique. Fiche mémo - Préconisations pour la pratique de conciliation des traitements médicamenteux [Internet]. [cité 1 sept 2023]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/08/FicheMemoConciliationMedicamentouseSFPC.pdf>

15. Haute Autorité de santé. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_etablissement_de_sante.pdf
16. Légifrance. Arrêté du 26 février 2021 modifiant l'arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L. 5125-5 du code de la santé publique [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000043189686/>
17. Société Française de Pharmacie Clinique. Act-IP [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <http://www.actip.sfpc.eu/actip>
18. Vo HT, Charpiat B, Chanoine S, Juste M, Roubille R, Rose FX, et al. CLEO: a multidimensional tool to assess clinical, economic and organisational impacts of pharmacists' interventions. *Eur J Hosp Pharm.* juill 2021;28(4):193-200.
19. Amiel P. Expérimentation sur l'être humain [Internet]. [cité 11 août 2023]. Disponible sur: <https://hal.science/hal-00867312>
20. Amiel P. La vérité perdue du "code de Nuremberg": réception et déformations du "code de Nuremberg" en France. *Rev Droit Sanit Soc.* janv 2009;673-87.
21. Amiel P. "Code de Nuremberg": traductions et adaptations en français » [Internet]. [cité 11 août 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/inserm-codenuremberg-tradamiel.pdf>
22. World Medical Association. Déclaration d'Helsinki de l'AMM - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. [cité 11 août 2023]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
23. Légifrance. Ordonnance n°67-827 du 23 septembre 1967 [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000699941>
24. Jaillon P, Demarez JP. L'histoire de la genèse de la loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988 - Loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. *Med Sci.* mars 2008;24(3):323-7.
25. Légifrance. Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGISCTA000006095896>
26. Légifrance. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent

- à des recherches biomédicales [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000508831>
27. Léchopier N. L'émergence de normes pour la recherche biomédicale : À l'origine de la loi Huriet (1975-1988). *Med Sci.* 1 mars 2004;20(3):377-81.
 28. Légifrance. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (1) [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000787078>
 29. Frairrot M. Les @évolutions réglementaires en recherche clinique [Thèse d'exercice]. [Rouen, France]: Université de Rouen Normandie. Faculté de pharmacie; 2019.
 30. Légifrance. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (1) [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000441469>
 31. Légifrance. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (1) [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025441587>
 32. Légifrance. Article L1121-1 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046125746
 33. Vanseymortier M, Thery J, Penel N. Évolution du cadre réglementaire de la recherche clinique. *Bull Cancer.* avr 2019;106(4):389-94.
 34. Bazin JE. Recherche clinique en anesthésie réanimation : la loi Jardé en pratique. *Anesth Réanimation.* nov 2018;4(6):479-85.
 35. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement européen (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 [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>
 36. Pamphile E. Une nouvelle ère pour la recherche clinique en Europe: le règlement européen n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, analyse comparative et prospective. [Thèse d'exercice]. [Bordeaux, France]: Université de Bordeaux. Faculté de pharmacie; 2018.
 37. Commission nationale de l'informatique et des libertés. Le règlement général sur la protection des données - RGPD [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees>
 38. Commission nationale de l'informatique et des libertés. Protéger les données personnelles - Accompagner l'innovation - Préserver les libertés individuelles [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: https://www.cnil.fr/sites/cnil/files/attachment_496_102.pdf

39. Ministère des Solidarités et de la Santé. Innovation santé 2030 - Faire de la France la 1^{re} nation européenne innovante et souveraine en santé [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/06/sante_innov30_a4_07_vdefdp.pdf
40. Légifrance. Article L1121-3 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032722865
41. Fougerou-Leurent C, Chesnais J, Nekomouche S, Veislinger A, Le Saux M, Joumard C, et al. Enquête sur la certification aux bonnes pratiques cliniques en recherche académique. *Thérapies*. nov 2020;75(6):537-42.
42. Journal officiel de l'Union européenne. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/dir_2001_20_fr_0.pdf
43. Vilain C. De la molécule au médicament - Un parcours semé d'embûches [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-organique/chimie-pharmaceutique/de-la-molecule-au-medicament>
44. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Valeurs toxicologiques de référence [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2017SA0016Ra.pdf>
45. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Développement du médicament, de l'éprouvette à la pharmacie [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/medicament-developpement/>
46. Commission Pharmaciens de Centres Hospitaliers universitaires. Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments et de dispositifs médicaux réalisés au sein des établissements de santé - Guide professionnel [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/nouveaute-guide-des-essais-cliniques-cpchu-XU>
47. Légifrance. Article L5121-1-1 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032723055
48. Légifrance. Article R5126-9 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038598073
49. Légifrance. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000023865866>
50. Delavoipière E, Fourage C, Macro M, Olivier-Abbal P, Fleck C, Mouchel C, et al. Déclaration des erreurs médicamenteuses dans les recherches portant sur le médicament : place du pharmacien des essais cliniques ? *Thérapies*. févr 2021;76(6):735-42.
51. Kane MP, Fessele K, Gordilis-Perez J, Schwartz S, Lisi S, Nishioka J, et al. Medication safety in

- cancer clinical trials: An analysis of medication error reports at a comprehensive cancer center. *J Clin Oncol.* juin 2007;25(18_suppl):6547-6547.
52. Association mieux prescrire. Erreurs médicamenteuses au cours des essais cliniques : à notifier et à étudier pour mieux sécuriser les soins. *Rev. Prescr.* avr 2022;42(462):277-8.
 53. Moon JY, Lee Y, Han JM, Lee MH, Yee J, Song MK, et al. Effects of pharmacist interventions on reducing prescribing errors of investigational drugs in oncology clinical trials. *J Oncol Pharm Pract.* janv 2020;26(1):29-35.
 54. Brown JN, Britnell SR, Stivers AP, Cruz JL. Medication Safety in Clinical Trials: Role of the Pharmacist in Optimizing Practice, Collaboration, and Education to Reduce Errors. *Yale J Biol Med.* mars 2017;90(1):125-33.
 55. Fronteau C, Paré M, Benoit P, Tollec S, Hamon C, Schwiertz V, et al. What do adult outpatients included in clinical trials know about the investigational drugs being assessed: A cross-sectional study in France. *PloS One.* 2019;14(8):e0220383.
 56. Migeot V, Duclos A, Vidal-Trécan G. L'organisation de l'exercice clinique et les méthodes qui permettent de sécuriser le parcours du patient. In: Collège universitaire des enseignants de santé publique. Santé publique. 3e éd. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2015. p. 106-110.
 57. Fondation Recherche Alzheimer. Votre parcours dans une étude clinique [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/3201/votre-parcours-dans-une-etude-clinique/>
 58. Pierre Fabre. Le parcours du participant [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.pierre-fabre.com/fr/outils/Le-parcours-du-participant>
 59. Société Française de Pharmacie Oncologique. Recommandations S.F.P.O. - Essais cliniques en cancérologie [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: <https://sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/SFPO-Recommandations-EC-vfx3.pdf>
 60. Bernard L, Honoré S. Essais cliniques décentralisés : quelle place pour la pharmacie clinique ? *Le Pharmacien Clinicien.* sept 2023;58(3):271-3.
 61. Becheras Q, Honore S, Deluca-Bosc B. Intérêt des activités de pharmacie clinique au sein d'un centre d'essais cliniques de phase précoce en cancérologie et satisfaction des participants. *Pharm Hosp Clin.* sept 2021;56(3):258-66.
 62. Malifarge L. Étude rétrospective de l'impact de la conciliation médicamenteuses dans les essais cliniques en oncologie [Thèse d'exercice]. [Bordeaux, France]: Université de Bordeaux. Faculté de pharmacie; 2020.
 63. Marcath LA, Coe TD, Hoylman EK, Redman BG, Hertz DL. Prevalence of drug-drug interactions in oncology patients enrolled on National Clinical Trials Network oncology clinical trials. *BMC Cancer.* nov 2018;18:1155.
 64. Boureau B. Essais cliniques et pharmacie clinique : état des lieux des pratiques dans les établissements

de santé [Thèse d'exercice]. [Caen, France]: Université de Caen Normandie. Faculté de pharmacie; 2020.

65. Food and Drug Administration. Drug Development and Drug Interactions - Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. FDA [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>
66. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions. [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/investigation-drug-interactions-scientific-guideline>
67. Hôpitaux Universitaires de Genève. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-Glycoprotéine (Pgp) [Internet]. [cité 18 oct 2023]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/images/carte_des_cytochromes_2020.pdf

ANNEXES

Annexe 1 - Échelle de cotation des interventions pharmaceutiques « CLÉO » de la SFPC

EVALUATION DES IMPACTS D'UNE INTERVENTION PHARMACEUTIQUE PAR L'ECHELLE CLEO v3

1. IMPACT CLINIQUE (CL)

Score	Impact	Définition: L'impact clinique est évalué selon <u>le scénario prévu le plus probable</u> et non pas le pire/meilleur scénario
-1C	Nuisible	L'IP peut conduire à des résultats défavorables concernant l'état clinique, la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse et/ou la qualité de vie du patient.
0C	Nul	L'IP n'a pas d'influence sur le patient concernant l'état clinique, la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse et/ou la qualité de vie du patient.
1C	Mineur	L'IP peut améliorer la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse, et/ou la qualité de vie OU l'IP peut empêcher un dommage qui ne requiert pas de surveillance/traitement
2C	Moyen	L'IP peut empêcher un dommage qui requiert une surveillance accrue ou un traitement, mais n'entraîne pas ou n'allonge pas un séjour hospitalier du patient.
3C	Majeur	L'IP peut empêcher un dommage qui entraîne ou allonge un séjour hospitalier OU entraîne une incapacité permanente ou un handicap.
4C	Vital	L'IP peut empêcher un accident qui entraîne potentiellement un soin intensif ou le décès du patient.
ND	Non-déterminé	Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact clinique.

- 📌 L'impact clinique est évalué du point de vue **clinique chez le patient**.
- 📌 **Dommage:** dommage corporel - altération des *capacités physiques* et *psychiques* survenant au décours d'un accident ou d'une maladie.
- 📌 **Qualité de vie:** fonction *physique* (autonomie, capacités physiques, capacités à réaliser les tâches de la vie quotidienne...), *psychologique* (anxiété, dépression, émotivité...), *sociale* (rapport à l'environnement familial, amical ou professionnel, engagement dans des relations personnelles, participation aux activités sociales et de loisirs...) et *somatique* (symptômes liés à la maladie).
- 📌 **Surveillance:** *Suivi clinique (physiologique ou psychologique)*, *biologique* pertinent.
- 📌 **Traitement:** *Changement de thérapie ou ajout d'un traitement médical/chirurgical supplémentaire.*

2. IMPACT ECONOMIQUE (E)

Score	Impact	Définition
-1E	Augmentation du coût	L'IP augmente le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient.
0E	Pas de changement	L'IP ne modifie pas le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient.
1E	Réduction du coût	L'IP économise le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient.
ND	Non-déterminé	Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact économique.

- 📌 Le **coût de la prise en charge médicamenteuse** contient deux éléments principaux :
 - *Le coût des médicaments*
 - *Le coût de surveillance de la prise en charge médicamenteuse (par exemple, suivi clinique, cinétique, biologique...).*
- 📌 Le **coût de la prise en charge médicamenteuse** se base sur le **coût financier de l'hôpital**.

3. IMPACT ORGANISATIONNEL (O)

Score	Impact	Définition
-1O	Défavorable	L'IP diminue la qualité du processus des soins.
0O	Nul	L'IP ne change pas la qualité du processus des soins.
1O	Favorable	L'IP augmente la qualité du processus des soins.
ND	Non-déterminé	Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact organisationnel.

- 📌 L'impact organisationnel est codé selon l'**impact global sur la qualité du processus des soins selon la perspective des personnels soignants** (eg, *économies de temps ; amélioration de connaissance, de satisfaction au travail ou de sécurité des personnels soignants ; facilitation des tâches professionnelles ou du travail d'équipe, de continuité des soins ; etc.*)

Annexe 2 - Grille d'évaluation de la construction l'outil d'aide à l'analyse des prescriptions de médicaments expérimentaux non commercialisés

Question 1.	A. Avez-vous déjà fait face à une prescription de médicament expérimental pour un patient hospitalisé dans un de vos services ?
	OUI NON
	B. Si oui, aviez-vous eu accès facilement aux données nécessaires pour l'analyse pharmaceutique ?
	OUI NON
	Si oui, par quel moyen ?
Question 2.	L'élaboration d'un tel outil vous paraît-elle pertinente ? Non pertinent / Peu pertinent / pertinent / Très pertinent
Question 3.	Les informations présentées dans cet outil vous paraissent-elles appropriées pour répondre à la problématique ? Non satisfaisant / Peu satisfaisant / Satisfaisant / Très satisfaisant
Question 4.	Exhaustivité de l'outil : Non satisfaisant / Peu satisfaisant / Satisfaisant / Très satisfaisant
Question 5.	La présentation de l'outil sous cette forme est-elle satisfaisante ? Non satisfaisant / Peu satisfaisant / Satisfaisant / Très satisfaisant
	Avez-vous des suggestions d'améliorations ?

Annexe 3 - Questionnaire de satisfaction sur la mise en œuvre de transmission d'informations pour l'analyse des prescriptions de médicaments expérimentaux

Nouvelles modalités de communication d'informations concernant les médicaments expérimentaux en pharmacie clinique

** Indiquez une question obligatoire*

Dans le but d'analyser une prescription en cours d'un médicament expérimental, vous avez reçu des informations à la suite d'une sollicitation du secteur des essais cliniques ou de façon spontanée

La réponse apportée vous a-t-elle permis d'apporter une information complémentaire à l'équipe médicale ou de formuler une intervention pharmaceutique ?

Oui, apport d'une information complémentaire

Oui, réalisation d'une intervention pharmaceutique

Non

Autre : _____

Quelle était la nature de l'information complémentaire apportée ou de l'intervention pharmaceutique ?

Les informations qui vous ont été communiquées étaient-elles suffisamment claires et compréhensibles pour la réalisation de l'analyse de la prescription ?

Difficilement compréhensibles 1 2 3 4 Très claires

La réponse était-elle suffisamment exhaustive pour réaliser l'analyse de la prescription ?

- Très détaillée
- Suffisamment exhaustive
- Pas assez détaillée
- Autre : _____

Le temps de réponse vous a-t-il paru satisfaisant et compatible avec les activités de pharmacien clinique ?

- | | | | | | |
|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Non satisfaisant | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Très satisfaisant |

Selon vous, la mise en place d'un tel circuit apporte-t-elle un bénéfice pour la pratique de la pharmacie clinique ?

- | | | | | | |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Pas de bénéfice | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Très bénéfique |

Existence du circuit vous incite-t-elle à demander ou à chercher les informations dont vous auriez pu manquer initialement pour réaliser l'analyse des prescriptions ?

- Oui
- Non

Les informations sur les essais cliniques vous paraissent-elles plus accessibles ?

- Oui
- Non

Vous tourneriez-vous plus facilement vers le secteur des essais cliniques pour obtenir une information qu'auparavant ?

- Oui
- Non

Pensez-vous que la mise en place de ce circuit de partage d'informations permet de sécuriser le parcours de soins des patients ? *

Oui

Non

L'organisation du circuit vous paraît-elle appropriée ? *

Oui

Non

(L'organisation du circuit vous paraît-elle appropriée ?) *

Si non, pourquoi ?

Votre réponse

La communication de la mise en place du circuit vous a-t-elle paru suffisante ? *

1

2

3

4

Non satisfaisante

Très satisfaisante

Avez-vous des suggestions d'amélioration ou commentaires ?

Votre réponse

Annexe 4 - Questionnaire de satisfaction concernant les diaporamas de présentation réalisés après la mise en place des nouvelles études

Nouvelles modalités de communication d'informations concernant les médicaments expérimentaux en pharmacie clinique

A propos de la diffusion des diaporamas présentant les nouvelles études récemment mises en place, envoyés aux pharmaciens référents du service ou référents de la classe thérapeutique concernés

*** Indique une question obligatoire**

Les informations qui vont ont été communiquées dans ces présentations vous semblent-elles ... *

Sans intérêt 1 2 3 4 Très intéressantes

Les informations qui vont ont été communiquées sont : *

Trop détaillées

Suffisamment exhaustives

Pas assez détaillées

La présentation de ces informations, prenant la forme d'un diaporama succinct, vous paraît-elle ... *

Non satisfaisante 1 2 3 4 Très satisfaisante

L'apport de ces informations trouve-t-elle une utilité dans l'exercice professionnel du pharmacien clinicien ? *

Inutile 1 2 3 4 Très utile

Annexe 5 - Extrait de la table de comparaison élaborée pour le CYP 3A4

CYP 3A4/5			
Inducteurs modérés	Inducteurs puissants	Inhibiteurs modérés	Inhibiteurs puissants
<p><i>FDA :</i></p> <p>Bosentan* Cénobamate Dabrafénib Éfavirenz* Lorlatinib (Pexidartinib) Phénobarbital* Primidone* Sotorasib</p> <p><i>HUG :</i></p> <p>Cyclophosphamide Dexaméthasone Éthanol Ifosfamide Modafinil Névirapine Oxcarbazépine Pérampanel Rifabutine Vinblastine</p> <p><i>FDA et HUG :</i></p> <p>Étravirine</p>	<p><i>FDA :</i></p> <p>Apalutamide Ivosidenib Lumacaftor (avec ivacaftor) Mitotane</p> <p><i>HUG :</i></p> <p>Felbamate Métamizole</p> <p><i>FDA et HUG :</i></p> <p>Carbamazépine Enzalutamide Millepertuis Phénytoïne Rifampicine</p>	<p><i>FDA :</i></p> <p>Aprépitant Ciclosporine* (Conivaptan) Crizotinib Diltiazem* Érythromycine* Fluconazole* Imatinib* Isavocunazole Pamplemousse* Vérapamil*</p> <p><i>HUG :</i></p> <p>Amiodarone Ciprofloxacine Clobazam Curcuma Dasatinib Désogestrel Doxycycline Éthinylestradiol Fluoxétine Gestodène (Grazoprévir) Isoniazide Nifédipine Nilotinib Nitrendipine Quétiapine Sorafénib</p> <p><i>FDA et HUG :</i></p> <p>Ciprofloxacine Dronédarone Fluvoxamine</p>	<p><i>FDA :</i></p> <p>Céritinib Elvitégravir* (avec ritonavir) Idélalisib (Indinavir) (avec ritonavir) Lopinavir* (avec ritonavir) (Néfazodone) (Nelfinavir) (Paritaprévir) (avec ritonavir) (Saquinavir)* (avec ritonavir) (Télithromycine)</p> <p><i>HUG :</i></p> <p>Acide fusidique Atazanavir Cannabidiol Chardon-marie Darunavir Orange de Séville Miconazole Réglisse Roxithromycine</p> <p><i>FDA et HUG :</i></p> <p>Cobisistat Posaconazole Tipranavir (avec ritonavir) Voriconazole</p> <p><i>FDA, EMA et HUG :</i></p> <p>Clarithromycine Itraconazole Kétoconazole Ritonavir</p>

Légende :

- * : Existence d'une divergence sur la puissance de l'inducteur/inhibiteur entre la FDA et les HUG
- () : Non commercialisé à ce jour en France

Annexe 5 – Caractéristiques des essais cliniques échantillonnés pour l'évaluation de la cohérence et l'exhaustivité des informations fournies par les documents des études

Essai clinique n°	Vie d'administration	Classe pharmacologique	Indication dans l'essai clinique	Cytochromes et transporteurs impliqués dans le métabolisme du MDC et dont les modulateurs sont prohibés ou à éviter avec précaution
1	Pur Os	Antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes	Maladie rénale chronique	CYP3A4
2	Pur Os	Inhibiteur des récepteurs Toll-like	Lupus érythémateux systémique	CYP3A4 / P-gp
3	Pur Os	Inhibiteur de Tyrosine kinase	Gliomes	P-gp
4	Pur Os	Inhibiteur enzymatique antioxydant cellulaire	Maladies mitochondriales associées à des crises d'épilepsie	CYP3A4
5	Pur Os	Inhibiteur de Tyrosine kinase	Sclérose en plaques	CYP3C8
6	Pur Os	Modulateur d'épaisseur	Maladie de Huntington	CYP3A4
7	Pur Os	Agoniste dopaminergique	Maladie de Parkinson	CYP3A4
8	Pur Os	β-bloquant, inhibiteur de VMAT (Vesicular Monoamine Transporter)	Maladie de Huntington	CYP2D6
9	Pur Os	Modulateur de l'expression génique	Maladies mitochondriales	P-gp
10	Pur Os	Inhibiteur du métabolisme énergétique cellulaire	Gliomes	CYP3A4
11	Pur Os	Inhibiteur de Tyrosine kinase	Sclérose en plaques	CYP3A4
12	Pur Os	Modulateur des récepteurs gabaérgiques	Sclérose tubéreuse associée à des crises d'épilepsie	CYP3A4
13	Pur Os	Anticoagulant oral, inhibiteur du facteur Xa	Maladies cardiovasculaires	CYP3A4 / P-gp
14	Pur Os	Inhibiteur de Tyrosine kinase	Carcinome épithélial	CYP3C9 / CYP3A4
15	Pur Os	Inhibiteur de Tyrosine kinase	Leucémie myéloïde chronique	CYP3A4

16	Per Os	Autofongique	Aspergilloses	CYP3A4 / CYP2C9
17	Per Os	Inhibiteur enzymatique, diminue la biosynthèse oestrogénique	Algues sévères associées à l'endométriase	CYP3A4
18	Per Os	Inhibiteur de l'angiogénèse	Tumeurs neuroendocrines	CYP3A4
19	Per Os	Agoniste rétinéide	Syndromes myélotodysplasiques	CYP3A4
20	Per Os	Inhibiteur de tyrosine kinase	Lymphomes à cellules B	CYP3A4
21	Per Os	Modulateur de ligase	Myélome multiple	CYP3A4
22	Per Os	Inhibiteur protéique pro-apoptotique	Myélofibrose	CYP3A5 / P-gp
23	Per Os	Inhibiteur de l'agrégation de l'α-synucléine	Maladie de Parkinson	CYP3A4
24	Per Os	Antagoniste sérotoninergique	Maladie de Parkinson associée à des troubles du contrôle des pulsions	CYP3A4
25	Per Os	Inhibiteur de tyrosine kinase	Leucémie myéloïde aigüe	CYP3A4
26	Per Os	Inhibiteur de tyrosine kinase	Sclérose en plaques	CYP2C8 CYP3A4
27	Intraveineuse	Inhibiteur protéique antiviral	Infection par le virus SARS-CoV-2	CYP3A4
28	Per Os	Immunomodulateur	Cancer de la vessie	CYP1A2 / CYP3A4
29	Per Os	Inhibiteur de tyrosine kinase	Lupus érythémateux	CYP3A4 / P-gp
30	Per Os	Inhibiteur de tyrosine kinase	Sclérose en plaques	CYP3A4

Nom : **RICHARD**

Prénom : **Elisa**

Née le : 11 Mars 1997 à Charleville-Mézières

TITRE DE LA THÈSE :

**ANALYSES PHARMACEUTIQUES DES PRESCRIPTIONS DE MÉDICAMENTS
EXPÉRIMENTAUX : VERS UNE APPROCHE PLUS PERTINENTE**

Date et lieu de la soutenance : 27 Octobre 2023 à ILLKIRCH-GRAFFENSTADEN

N° d'ordre : _____

RÉSUMÉ :

La pharmacie clinique est une discipline en pleine évolution qui se concentre sur l'optimisation de l'utilisation des médicaments. L'intégration des médicaments expérimentaux aux activités de pharmacie clinique est hétérogène en France et dépend de l'accès aux données présentes dans les documents relatifs aux études. Le recueil de données a été réalisé sur une période de quatre mois et demi durant laquelle l'objectif a été de fournir aux pharmaciens cliniciens des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg les informations nécessaires à la réalisation de leurs analyses pharmaceutiques et de sécuriser le parcours de soin des patients engagés dans la recherche clinique. L'exhaustivité et la pertinence des informations extraites des protocoles et des brochures des investigateurs d'études ont été évaluées à l'aide d'un indicateur spécifique. Le partage des informations et la collaboration renforcée avec les pharmaciens cliniciens ont été considérés comme un verrou supplémentaire pour la prévention du risque iatrogénique, et ce malgré des données fournies parfois incomplètes.

ABSTRACT :

Clinical pharmacy is an evolving discipline that focuses on the optimized use of medicines. The integration of investigational medicinal products into clinical pharmacy activities is heterogeneous in France and depends on access to data in clinical trials' documents. The data were collected over a period of four and a half months, during which time the aim was to provide clinical pharmacists at Strasbourg University Hospitals with the information they needed to carry out their pharmaceutical analyses and to ensure the safety of patients involved in clinical research. The completeness and relevance of information extracted from studies protocols and investigator's brochures were assessed using a specific indicator. The sharing of information and closer collaboration with clinical pharmacists were seen as an additional means of preventing iatrogenic risk, despite the incomplete data.

MOTS CLÉS :

**MÉDICAMENTS EXPÉRIMENTAUX | PHARMACIE CLINIQUE | ANALYSE
PHARMACEUTIQUE | SUPPORTS D'INFORMATION | ESSAIS CLINIQUES**

Nom du Directeur de Thèse : Dr Guillaume BECKER