UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE III

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Année : 2013 Thèse : 2013 TOU3 2045

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue par Madame

Guilaine CORALIE

LA RECHERCHE CLINIQUE ET LE RÔLE DU PHARMACIEN : COMPARAISON FRANCE – QUÉBEC SUITE À UNE EXPÉRIENCE

Le 12 Juin 2013

Directeur de thèse : M. Jean Bernadou

Membres du Jury

Président : M. Jean Bernadou, Professeur Émérite, Université Paul Sabatier, Toulouse III

1^{er} assesseur : Mme Anne Roussin, Professeure, Université Paul Sabatier, Toulouse III

2^{ème} assesseur : Mme Carole Adounkpe, Assistante de Recherche Clinique, CRPV, Angers

Remerciements

A mon président et directeur de thèse,

Monsieur Jean Bernadou, Professeur Émérite, Université Paul Sabatier, Toulouse III

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger et de présider le jury de cette thèse.

Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre disponibilité, vos conseils, vos encouragements et votre aide qui ont permis son aboutissement.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Sincères remerciements.

A mes assesseurs,

Madame Anne Roussin, Professeure, Université Paul Sabatier, Toulouse III

Merci pour avoir accepté avec grand intérêt de juger cette thèse.

Pour m'avoir sélectionné pour la bourse universitaire de mobilité qui m'a permis de réaliser cette riche expérience de recherche clinique au Québec.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et des mes sincères remerciements.

Madame Carole Adounkpe, Assistance de Recherche Clinique, CRPV, Angers

Pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury de thèse. Soyez assurée de l'honneur que vous me faites.

Veuillez trouvez dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.

A mes parents

Merci de m'avoir toujours encouragé à poursuivre mes études malgré le fait que vous n'aviez pas toujours les moyens financiers pour m'aider. Même si vous n'êtes pas présent ce jour, je garde dans mon cœur votre amour et vos précieux conseils.

A ma sœur

Merci pour tes conseils, tes encouragements et surtout ta présence morale durant mes études.

Abréviations

Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AFCRO: l'Association Française des CROs (Organisations de recherche sous contrat)

AFGSU: Attestation de Formation aux Gestes et Soins d'Urgence

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANR : Agence Nationale de la Recherche

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARC : Assistant de Recherche Clinique

ARH : Agence Régionale de l'Hospitalisation

BPC: Bonnes Pratiques Cliniques

CE: Communauté Européenne

CER : Comité d'Ethique de la Recherche

CeNGEPS: Centre National de Gestion des Produits de Santé

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CHUL: Centre Hospitalier Universitaire de Laval

CHUQ : Centre Hospitalier Universitaire de Québec

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CIC: Centre d'Investigation Clinique

CME: Centre Mère Enfant

CMDMS: Commissions du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

CNRC: Comité National de Recherches du Canada

CNIL : Commission National de l'Informatique et des Libertés

CNRS: Centre National de la Recherche Scientifique

CONNECCKT-T: Collaborative National Network for Critical Care Knowledge Translation

CPP: Comité de Protection de Personnes

CRCHUQ : Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Québec

CRHSCM : Centre de Recherche de l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal

CRCQ: Club de Recherches Cliniques du Québec

CRO: Contract Research Organization (Organisation de recherche sous contrat)

CRM: Conseil de Recherches Médicales

DGS: Direction Générale de la Santé

DGOS: Direction Générale de l'Offre des Soins

DIRRC: Délégations Inter-Régionales de Recherche Clinique

DIU: Diplôme Inter-Universitaire

DIU-FARC : Diplôme Inter-Universitaire – Formation d'Assistant de Recherche Clinique

DU: Diplôme Universitaire

ECRIN: European Clinical Research Infrastructures Network

ERIC: European Research Infrastructure Consortium

F-CRIN: French- Clinical Research Infrastructure Network

FRSQ: Fonds de Recherche en Santé du Québec

GEREQ : Gestion Electronique des données Réseau de sites cliniques du Québec

GIRCI : Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation

HAHSO: Hamilton Academic Health Sciences Organization

HGJ: Hôpital Général Juif

HSCM: Hôpital Sacré-Cœur de Montréal

ICH : International Conference Harmonisation (Conférence International sur

l'Harmonisation)

IRSC: Institut de Recherche en Santé du Canada

IRCM : Institut de Recherche Clinique de Montréal

INSERM : L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

LEEM: Les Entreprises du Médicament

LIR: Les Laboratoires Internationaux de Recherche

MERRI: Missions d'Enseignement, de Référence, de Recherche et d'Innovation

MON: Modes Opératoires Normalisés

PAES: Première Année des Etudes de Santé

PHRC: Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PRC: Plateforme de Recherche Clinique

PROTECT: Prophylaxis for Thromboembolism in Critical Care

TVP: Thromboses Veineuses Profondes

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SOAP : Subjective Objective Assessment Plan

Table des matières

| Remerciements | iii |
|---|-----|
| Table des matières | iv |
| Abréviations | V |
| Résumé | vi |
| 1. Introduction | |
| 2. La recherche clinique | |
| 2.1 Définition de la recherche clinique et présentation des différentes phases d'u clinique | |
| 2.2 Histoire et évolution de la recherche clinique en France et au Québec | 3 |
| 3. Les acteurs de recherche | 6 |
| 3.1 Les acteurs de recherche en France | 6 |
| 3.2 Les acteurs de recherche au Québec | 7 |
| 3.3 Les étapes administratives en France et au Québec | 8 |
| 3.4 Le financement de la recherche clinique en France et au Québec | 10 |
| 3.4.1 Les moyens de financement de la France | 10 |
| 3.4.2 Les moyens de financement du Québec | 11 |
| 3.4.3 Analyse des systèmes de financement entre les deux pays | 12 |
| 3.5 Les avantages et inconvénients du système de recherche clinique França Québécois | |
| 4. La place du pharmacien dans la recherche clinique | 16 |
| 4.1 Formations en recherche clinique adaptées au Pharmacien en France | 16 |
| 4.1.1 Doctorat en Pharmacie | 16 |
| 4.1.2 Les autres formations axées sur la recherche clinique | 17 |
| 4.2 Formations en recherche clinique adaptées au Pharmacien au Québec | |
| 4.2.1 Doctorat de premier cycle en pharmacie (Pharm. D.) | |
| 4.2.2 Maîtrise en pharmacothérapie avancée | |
| 4.3 Analyse et comparaison des systèmes de formation France – Québec | |
| 4.4 Rôles et responsabilités du pharmacien hospitalier dans la recherche clinique | |
| 4.5 Rôles et responsabilités du pharmacien industriel dans la recherche clinique | 22 |
| 4.5.1 Une place confirmée en France | 22 |

| 5. Expérience en recherche clinique | 25 |
|--|----|
| 5.1 Expérience personnelle en recherche clinique Québécoise | 25 |
| 5.1.1 Présentation de l'Institut de santé et des différents secteurs d'activités | 25 |
| 5.1.2 Thématique d'une recherche clinique | 27 |
| 5.1.3 Protocole de recherche clinique et formation interne | 28 |
| 5.1.4 Procédures administratives | 29 |
| 5.1.5 Procédure de recueil des données | 29 |
| 5.1.6 Exploitation des données | 30 |
| 5.1.7 Interprétation des résultats | 31 |
| 5.1.8 Rédaction scientifique | 31 |
| 5.2 Comparaison avec un cas de recherche clinique en France | 31 |
| 5.3 La stratégie de recrutement des patients au Québec | 33 |
| 6. Discussion | 35 |
| 7. Conclusions et perspectives | 38 |
| 8. Bibliographie | 40 |
| 9. Annexes | 44 |
| Annexe 1 | 44 |
| Annexe 2 | 46 |
| Annexe 3. | 47 |
| Annexe 4. | 48 |
| Annexe 5. | 50 |
| Annexe 6. | 51 |
| Annexe 7. | 51 |
| Annexe 8. | 52 |
| Annexe 9. | 53 |

Résumé

Ce travail a pour objectif de présenter l'expérience personnelle de l'auteur en recherche clinique au Québec. Ce domaine d'activité du développement du médicament a pour objectif principal de faire bénéficier les malades des meilleurs traitements en termes d'efficacité, sécurité et rapport bénéfice/risque. La France et le Québec possèdent certaines spécificités en matière de recherche en santé mais la manière de procéder reste la même. Les différences marquantes entre les deux pays sont principalement basées sur le statut des acteurs de recherche, les étapes administratives, et le mode de financement de la recherche. Au Québec les acteurs de recherche clinique sont principalement le promoteur (médecin et/ou pharmacien), l'assistante de recherche clinique (ARC), le personnel infirmier spécialisé en recherche clinique, et autres. Au Québec le médecin peut être investigateur au même titre que le pharmacien, ce qui n'est pas toujours le cas en France où le médecin garde toujours le monopole du rôle de promoteur. L'expérience personnelle de l'auteur permet de faire état de l'importance du pharmacien en recherche clinique hospitalière, et met en évidence les possibilités de carrière dans ce secteur pour les pharmaciens issus des filières Industrie ou Internat.

A partir de la méthodologie acquise au cours de l'expérience de l'auteur au Québec, une comparaison a été effectuée avec une étude clinique française tirée de la littérature. Cette confrontation a permis de comprendre que l'organisation de la recherche clinique est similaire entre la France et le Québec. Toutefois, la place du pharmacien en recherche clinique n'est pas encore confirmée en France contrairement au Québec et des ouvertures stratégiques inspirées de cette expérience sont présentées dans ce manuscrit. Pour optimiser la transparence en recherche clinique, il est important de revoir l'implication et le statut du pharmacien (ARC, clinicien, hospitalier, ...), les stratégies de recrutements des patients ainsi que développer la qualité du partenariat médecin/pharmacien/autres professionnels de santé.

Mots clés: recherche clinique hospitalière, expérience personnelle, Québec, France, promoteur, pharmacien, acteurs de recherche, étapes administratives, financement, stratégies de recrutement, méthodologie.

1. Introduction

La recherche clinique a pour objectif majeur de développer, optimiser et innover les traitements déjà à disposition du patient. Elle vise à mieux connaître les maladies, mais aussi à mieux dépister ou les contrôler.

La recherche biomédicale est une activité en pleine expansion dans le monde et plus particulièrement aux Etats – Unis et au Canada. Une expérience de 6 mois a été réalisée au Québec dans l'objectif de faire connaissance avec les pratiques de recherche clinique Nord-Américaine. Cette expérience Canadienne permettra de mettre en évidence différents aspects de la recherche clinique, mais surtout de s'intéresser au rôle du pharmacien dans ce domaine. Cette activité est réalisée par une équipe pluridisciplinaire constituée de médecins, Assistants de recherche clinique (ARC), infirmiers, pharmaciens, et autres. Le pharmacien paraît bien intégré. Par contre, en France, la place du pharmacien dans la recherche clinique reste encore « floue » dans beaucoup de situations.

Ce travail a pour objectif d'une part de présenter la recherche clinique en France et au Québec, puis de présenter une expérience personnelle vécu au Québec, et enfin de comparer cette expérience avec celle d'une étude clinique réalisée en France. En complément, les différents problèmes que rencontre la recherche clinique en France seront évoqués, et des solutions seront proposées en fonction de cette expérience professionnelle.

2. La recherche clinique

2.1 Définition de la recherche clinique et présentation des différentes phases d'une étude clinique

D'après la définition du Ministère des affaires sociales et de la santé, la recherche clinique, ou encore recherche clinique médicale appliquée aux soins, est l'activité de génération et de validation scientifique d'une activité médicale innovante préalable à sa diffusion¹. Il s'agit d'une recherche effectuée chez l'homme malade ou non, dont la finalité est l'amélioration de la santé humaine et le progrès des techniques de soins dans le respect de la personnalité et de l'intégrité de chaque individu. Centrée sur l'hôpital et gérée par lui, elle constitue une recherche au lit du patient qui vient en complément des recherches institutionnelles,

fondamentales, ou expérimentales. Située en aval de la recherche fondamentale qui lui est totalement indispensable, elle utilise les nouveaux concepts et les nouveaux outils que cette dernière aura développés².

La recherche clinique a pour objectif principal de faire bénéficier les malades des avancées de la recherche fondamentale³. Elle se compose de 4 phases majeures qui constituent la clé du progrès médical (voir figure 1). Dans un premier temps, on distingue la phase I (ou phase préliminaire) où l'on étudie la tolérance en fonction de la dose et le métabolisme. En général, ces études durent quelques jours à quelques semaines, et s'appliquent à un petit nombre de volontaires sains (c'est-à-dire des personnes ne souffrant pas de pathologies pouvant influencer l'étude). Pendant cette étape, ces derniers sont hospitalisés pour être rigoureusement suivis. Dans un deuxième temps, les études cliniques de phase II, de quelques mois à 2 ans, s'adressent généralement à des personnes malades et permettent de mettre en évidence l'efficacité du médicament. Lors de cette phase la toxicité est minutieusement étudiée, ainsi que les éventuels effets secondaires du médicament dans le but d'évaluer le meilleur compromis efficacité/tolérance pour le patient. Une randomisation est nécessaire lors de ces études thérapeutiques pilotes. Il s'agit d'attribuer un numéro de traitement pour chaque patient donné afin de contrôler avec précision les effets du médicament étudié. Lors de cette phase, il est également possible de comparer le médicament étudié par rapport aux traitements habituellement utilisés.

Par ailleurs, la phase III regroupe plusieurs centaines à plusieurs milliers de malades (le groupe de malades étant moins homogène que les phases précédentes). Ces études, dites études thérapeutiques, permettent de recueillir un maximum d'informations sur l'efficacité et la tolérance du médicament en développement, tout en le comparant aux médicaments habituellement utilisés, ou s'ils n'existent pas, à un placebo (c'est-à-dire un médicament semblable au médicament de l'étude mais qui ne contient pas la substance active étudiée). Cette étude se déroule généralement sur une longue période, voire une à plusieurs années⁴.

| | Objectif | Durée | Nombre de volontaires | Résultat |
|-----------|---|-----------------------------------|--|--|
| Phase I | Sécurité du médicament Connaissance de sa pharmacocinétique (son devenir dans le corps humain) | De quelques jours à quelques mois | Petit nombre de volontaires sains | 70 % des médicaments expérimentés franchissent le cap des essaís de phase l |
| Phase II | Efficacité du produit Détermination de la posologie optimale | Quelques mois à 2 ans | Petit groupe homogène de patients atteints de la maladie (10 à 100 malades) | Un tiers des substances testées franchissent le cap des essais de phase I et II |
| Phase III | Etude du rapport bénéfice/ risque du médicament | Une ou plusieurs années | Plusieurs centaines à plusieurs milliers de malades | 70 à 90 % des médicaments entrant en phase III sont retenus comme candidats à une demande d'AMM |

Figure 1. Présentation des différentes phases du développement clinique d'un médicament (Source⁵ : Leem.org)

Dans un dernier temps, les études de phase IV sont initiées une fois que le médicament étudié est commercialisé. Les études cliniques post-AMM respectent la loi Huriet-Sérusclat du 20 Décembre 1988^{6,7}. Les médicaments utilisés lors de la phase IV sont déjà commercialisés et ne peuvent être utilisés que pour l'indication prévue dans l'AMM. Un grand nombre de patients participent à l'étude, et cela dans différents pays. Les informations récoltées concernent les effets secondaires, l'efficacité du médicament, le choix de la dose, la forme galénique, et autres⁹. Suite aux études cliniques post-AMM, viennent les études observationnelles post-AMM non basées sur la loi Huriet. Ces enquêtes ont pour intérêt majeur d'observer et de documenter les pratiques médicales, mais aussi d'évaluer dans la pratique courante le rapport efficacité/tolérance du médicament commercialisé. En outre elles permettent de documenter l'efficacité, le risque, et l'usage des médicaments lors de la constitution des dossiers de renouvellement AMM¹⁰.

Les différentes études en recherche clinique ont des critères d'inclusion et d'exclusion permettant de savoir si oui ou non un volontaire peut y participer¹².

2.2 Histoire et évolution de la recherche clinique en France et au Québec

France

En 1988, la loi de Huriet-Sérusclat, une loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales a été votée. Cette loi ne répondant pas à la demande de l'industrie pharmaceutique et de bon nombre de secteurs disciplinaires tels que chirurgie,

pédiatrie, radiologie..., elle fut ainsi révisée une 1^{ère} fois en 1994. Dans le cadre de cette évolution, la recherche clinique Française était en plein essor grâce à la création du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) par Félix Reyes et Bernard Kouchner en 1993⁸. Mais il a été nécessaire d'établir une directive « Recherche clinique » 2001/20/CE pour obtenir une modification effective de la loi Huriet-Sérusclat en 2004. La loi de santé publique datant du 9 Août 2004 apporta une disposition nouvelle sur les recherches portant sur les soins courants⁸. Par la suite, la loi bioéthique a été révisée la même année et portait sur les prélèvements et produits du corps humain. Par la même occasion, la loi de l'informatique et des libertés humaines a été révisée, ce qui a simplifié le régime des déclarations de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). La nouvelle disposition des « méthodologies de référence » a été finalisée en Janvier 2006⁸.

Enfin, le 5 Mars 2012 a été votée la loi Jardé^{10,11}. Cette loi impliquant la personne humaine ne concerne que les recherches portant sur l'être humain, ce qui en exclut les recherches portant sur les données (rétrospectives) qui restent du ressort de la CNIL et celles qui portent sur des échantillons biologiques déjà collectés (loi bioéthique).

Au sein de cet ensemble, la loi identifie désormais trois catégories de recherches distinctes qui sont les recherches interventionnelles avec un risque supérieur au risque minime, les recherches interventionnelles ayant un risque minime et qui ne portent pas sur un médicament, et les recherches non interventionnelles ¹³ (voir figure 2).

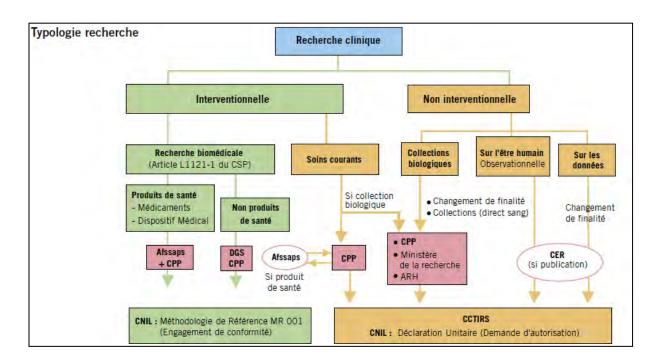


Figure 2. Typologie de recherche clinique (Source 8 : Lettre de la DRC 2007, $n^\circ 2$)

Cette loi a permis de coordonner les Comités de Protection des Personnes (CPP) et de créer une commission nationale placée auprès du ministère de la santé.

Canada

Créé en 1916, le Conseil National de Recherches du Canada (CNRC) établit en 1936 le comité associé de la recherche médicale¹⁴. Le CNRC se réunit trois fois par an et possède deux comités permanents : le Comité Exécutif et le Comité des ressources humaines. Le CNRC rend régulièrement des comptes au Parlement Canadien sur la recherche scientifique. Durant la seconde guerre mondiale, le CNRC a connu une croissance rapide et a participé en partie à l'expansion de la recherche biomédicale. En 1978, le Conseil de Recherches Médicales (CRM) publie les lignes directrices concernant la recherche sur des sujets humains¹⁴. Par la suite en 1998 a été mis en place l'énoncé des trois conseils « Ethique de la recherche avec des êtres humains » 15; Il s'agit des Conseils de recherches médicales du Canada, du Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, et du Conseil de recherches en sciences humaines du Canada. Le but principal de cet énoncé était de promouvoir une éthique irréprochable en matière de recherche avec des sujets humains afin d'étudier et pallier plusieurs besoins en matière de recherche en santé. Par la même occasion, les normes éthiques ont été structurées à travers toutes les disciplines touchant la santé de l'être humain. En 2000, le Parlement adopte la loi sur les Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC) et transforme la recherche en santé au Canada. Le Docteur Alan Bernstein devient le premier président des IRSC, et les directeurs scientifiques de chacun de leurs 13 instituts ont été nommés¹⁴. En 2004, les IRSC publient « Investir dans l'avenir du Canada » qui établit un plan stratégique pour l'innovation et la recherche en santé. La même année, les IRSC exigent que tous les essais cliniques qu'ils financent soient répertoriés dans un registre international, par souci de transparence et d'accessibilité, quels qu'en soient les résultats¹⁴. Le 15 Mars 2012, Leona Aglukkaq, ministre de la santé sous le gouvernement Harper, a annoncé le renouvellement du partenariat entre le gouvernement du Canada et les compagnies de recherche pharmaceutique Canadiennes dans le but de promouvoir le financement de la recherche clinique au Canada¹⁶.

Québec

De 1939 à 1945 le Québec a connu une riche période de développement en matière de recherche biomédicale. Dr Armand Frappier a réalisé un grand nombre de projets de

recherches grâce à l'appui des subventions gouvernementales Canadiennes. En 1947, Louis-Charles Simard a fondé l'Institut du cancer de Montréal. Puis en 1952, Jacques Genest considéré comme le père fondateur de la recherche clinique au Québec, a créé à l'Hôtel Dieu de Montréal le premier département de recherches cliniques du Québec. Ce lieu était également un lieu de rassemblement pour les chercheurs Québécois. Par la suite, en 1954, Paul David fondait pour sa part l'Institut de cardiologie de Montréal qui a connu son premier succès de transplantation cardiaque en 1968. En 1961, André Barbeau a mis en place le premier laboratoire de Neurobiologie de l'Université de Montréal. Cette année marque également la création du département de la génétique clinique en collaboration avec les Facultés de médecine (domaine qui compte aujourd'hui 2 pharmaciens cliniciens en pharmacogénétique au Québec : Laval et Montréal) ¹⁷.

La recherche clinique s'est développée au Québec au fil des années par la création de diverses institutions de recherches, et cela majoritairement par des médecins. Dr Jacques Genest constitue le maillon fondateur du Centre médical Claude-Bernard dont la création a été financée par le Ministère de la Santé du Québec en 1964¹⁷. En 1965, ce centre fut officiellement appelé Institut de Recherche Clinique de Montréal (IRCM). Aujourd'hui, cet institut est affilié à l'Université de Montréal, et regroupe régulièrement les chercheurs cliniciens pour des activités de recherche clinique. Durant toutes ces années de progrès, les recherches étaient suivies lors des réunions du Club de Recherches Cliniques du Québec (CRCQ) que Jaques Genest a fondé en parallèle à l'IRCM. Aujourd'hui, le Québec abrite un nombre important d'unités de recherche clinique, et cela dans presque tous les hôpitaux de la province Canadienne¹⁸.

3. Les acteurs de recherche

3.1 Les acteurs de recherche en France

En France, le promoteur de recherche est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche biomédicale, et qui en assure la gestion et le financement.

Il peut s'agir d'une industrie pharmaceutique ou d'un centre hospitalier¹⁹.

Avant d'entamer une étude clinique, le promoteur de l'étude devra obligatoirement obtenir l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP). L'avis du CPP est rarement favorable

d'emblée, et il faut le plus souvent fournir des éléments supplémentaires sur le protocole, et des précisions sur les informations qui seront fournies aux patients. L'avis du CPP sera favorable seulement si les informations complémentaires sont apportées par le promoteur de l'étude.

L'interlocuteur principal du promoteur est obligatoirement un médecin-investigateur qui dirigera et surveillera l'essai clinique. Son souci principal est le bien-être et la santé des volontaires sains ou des patients inclus dans l'essai clinique. Le médecin-investigateur peut être à l'origine du projet de recherche et mettre en place le protocole de l'essai clinique. Il devra veiller à ce que le médicament de l'étude soit utilisé conformément au protocole approuvé. Il est garant du respect des exigences réglementaires du 24 Novembre 2006, des Bonnes pratiques Cliniques (BPC) et des principes éthiques en vigueur⁵⁷.

Si une étude multicentrique ou internationale doit être réalisée, il peut être choisi afin de diriger les recherches.

Mise à part l'investigateur, d'autres acteurs de recherche interviennent dans le projet de recherche clinique. L'ARC est la personne mandatée par le promoteur et est chargée d'assurer le suivi de l'étude clinique et le contrôle de sa qualité selon les BPC. L'ARC hospitalier est généralement un infirmier hospitalier qui se spécialise en recherche clinique via une formation de pointe. Accompagné du médecin investigateur et de l'équipe clinique, l'ARC hospitalier s'assure du bon déroulement de l'essai clinique et de sa mise en place jusqu'à sa clôture : procédures administratives et logistiques, respect des BPC au sein de l'hôpital, recueil des données, suivi des patients inclus dans l'étude.

Le patient est une personne malade volontaire choisie selon les critères d'inclusion et d'exclusion du protocole de l'étude. Une fois que le patient a choisi de participer à l'étude, le médecin l'informe oralement sur le contenu de l'étude et sur la procédure de consentement éclairé. A tout moment de l'essai, le médecin peut interrompre sa participation ou le patient à son initiative peut retirer son consentement⁴.

3.2 Les acteurs de recherche au Québec

Au Québec, le groupe d'acteurs de recherche clinique est similaire à la France. Les promoteurs possibles peuvent être une industrie pharmaceutique, un regroupement d'associations ou fondations ayant souvent une autonomie financière. Le médecin peut être investigateur au même titre que le pharmacien. Médecins et Pharmaciens s'associent en général pour établir un protocole de recherche clinique en adéquation avec les activités de l'hôpital où ils exercent. Tous deux doivent être expérimentés, dûment qualifiés et compétents

pour mener cette recherche. Cependant le Collège des Médecins du Québec n'attribue pas de statut particulier de chercheurs à ses membres. En effet, la reconnaissance du médecin chercheur repose essentiellement sur son « background » dans son domaine d'activités de recherche. Cette compétence sera démontrée par ses publications scientifiques, son expérience professionnelle dans la recherche clinique et également ses partenariats antérieurs²⁰. Avant d'entreprendre toute recherche, l'investigateur doit obtenir l'avis favorable du Comité d'Ethique de la Recherche (CER). Cependant, lorsque la recherche clinique inclut des mineurs ou des majeurs inaptes, l'investigateur doit présenter son projet de recherche auprès du Comité d'éthique de la recherche du Ministère de la Santé et des Services Sociaux. Comme pour le CPP en France, le CER a le pouvoir d'approuver le projet, d'exiger sa modification, ou encore de refuser l'ensemble de tout ou partie du protocole de recherche²⁰. Seul le CER peut donner son avis sur le protocole de recherche clinique conformément à la loi Division 5 de la *Loi et du règlement sur les aliments et drogues*. Toutefois, les normes ICH (*International Conference Harmonisation*) et BPC sont respectées tout au long du projet de recherche²¹.

Par ailleurs, la sélection des patients et le consentement éclairé sont semblables aux pratiques en France. En effet selon les pratiques au Québec, il est dit que « Le sujet doit également être informé qu'il ne pourra recevoir de contrepartie financière, hormis une compensation pour les pertes et les inconvénients subis. De plus, le sujet doit être informé du caractère volontaire de sa participation, que son consentement doit être donné par écrit et que celui-ci peut être révoqué à tout moment, même verbalement. »²⁰.

En ce qui concerne les clauses de limitation ou d'exclusion des responsabilités des acteurs du projet de recherche, elles doivent être refusées par l'investigateur si elles sont obscures, mais également si elles sont mentionnées dans le formulaire d'information et de consentement²⁰.

Il existe des différences majeures au sein de l'organisation du CER au Québec et de la CPP en France. Une différence notoire est que chaque CER est propre à son établissement de santé, contrairement à la France où il existe un CPP dans chaque région²².

3.3 Les étapes administratives en France et au Québec

France

Afin de faciliter les démarches administratives du promoteur de la recherche, une plateforme internet a été mise en place par l'ANSM et le Ministère de la Santé, incluant un guide pratique sur l'encadrement de la recherche biomédicale (Loi du 9 Août 2004)²³. Il est également mis à disposition une section de démarches en ligne lui permettant d'obtenir un numéro

d'enregistrement pour une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, ou tout autre recherche relevant de l'ANSM ou Ministère de la Santé, ou encore pour une recherche visant à évaluer les soins courants. Ce numéro est un numéro unique attribué dans la base de données Européenne des essais cliniques de médicaments dénommés EudraCT²³. Le promoteur du projet a également la possibilité de payer les taxes en lien avec sa demande d'autorisation conformément à la *Loi L.1123-8 du code de la santé publique*. Une demande d'autorisation de recherche initiale peut être accordée conformément à l'article *L.5311-1 du code de santé publique*, ainsi que l'enregistrement des dates et la nature des avis rendus par la CPP²³. Avant toutes ces démarches, il est essentiel que le promoteur de l'étude s'assure que son projet de recherche est conforme au répertoire des recherches biomédicales autorisées par l'ANSM et le Ministère de la Santé (*Article L.1121-15 du code de la santé publique* introduit par la loi du 9 Août 2004).

Québec

Au Québec, Santé Canada n'est pas l'autorité compétente de premier abord pour évaluer l'admissibilité d'un projet de recherche clinique. Par contre, il peut intervenir si et seulement si le CER a donné son avis favorable sur le projet²². Son intervention sera basée sur le contenu de l'étude et surtout sur la réglementation. Une étude clinique menée dans un hôpital sera évaluée par un triple comité : administratif, scientifique et éthique²².

Pour information, il existe également en France un dispositif d'assurance pour les essais cliniques. Selon la compagnie d'assurance CEMO-BIOMEDIC INSURE, le pays compte très peu d'intervenants (GERLING, SHAM, ZURICH, AXA), car les risques des essais cliniques sont souvent méconnus par les compagnies d'assurance. De plus, elles ne disposent généralement pas de médecins ou techniciens susceptibles d'évaluer les risques des protocoles. D'où la nécessité de passer par un courtier, notamment pour les essais cliniques multicentriques internationaux²⁴. Par ailleurs, pendant l'étude un suivi est exigé de la part des autorités de santé. Le promoteur a l'obligation de déclarer auprès des autorités tous effets indésirables graves répertoriés durant l'étude²². De plus, toute modification relative à l'étude doit être transmise auprès des autorités, y compris toute interruption prématurée de recherche en indiquant clairement le motif de cet arrêt. Au Québec, toute modification du protocole de recherche doit être approuvé auprès de Santé Canada. De même, Santé Canada et le triple comité d'éthique doivent être avisés de l'interruption de l'essai²².

3.4 Le financement de la recherche clinique en France et au Québec

3.4.1 Les moyens de financement de la France

En France, un soutien financier pour la recherche clinique a été mis en œuvre en 1992 sous le nom de Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC). Instauré par le Ministère de la Santé, les objectifs de la PHRC sont les suivants²⁵:

- ✓ Dynamiser la recherche clinique hospitalière en vue de promouvoir le progrès médical
- ✓ Participer à l'amélioration de la qualité des soins par l'évaluation de nouvelles méthodes diagnostiques et thérapeutiques
- √ Valider scientifiquement les nouvelles connaissances médicales en vue d'un repérage des innovations thérapeutiques et de la mise en œuvre de stratégies de diffusion dans le système de santé

Seul l'investigateur du projet peut s'inscrire et soumettre sa demande de financement sur le site de la soumission des lettres d'intention du PHRC interrégional géré par le GIRCI (Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation). Toutefois, les règles dictées dans la circulaire N°DGOS/PF4/2011/420 devront être suivies dans l'attente de la circulaire relative à l'API 2013²⁵.

En adéquation avec l'objectif du PHRC, le Centre d'Investigation Clinique (CIC) apporte aux investigateurs des moyens humains, logistiques, et techniques importants qui seuls permettent de répondre aux exigences actuelles de la recherche clinique²⁶. Il dispose de locaux adéquats, des lits d'investigations cliniques, et d'une base de volontaires sains. Les CIC sont encadrés scientifiquement et médicalement. En effet, tous les 4 ans une évaluation est réalisée par un comité technique composés de médecins et de chercheurs dans le but d'examiner chaque projet de recherche, d'évaluer sa faisabilité, sa qualité méthodologique, et enfin de s'assurer de l'application des BPC²⁶.

Il existe 41 CIC organisés sur 54 modules (pluri-thématiques, spécialisés en biothérapie, épidémiologie clinique...) et d'une dizaine de réseaux nationaux que nous envient bien des pays. En 2011, 28 CIC ont été créés par un appel d'offre de la DGOS s'adressant à tous les établissements de santé²⁷.

Après le PHRC et le CIC, vient l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) ²². Ce dernier est une structure de financement sur projets au service de la recherche. Contrairement à la PHRC,

sa particularité c'est de financer les projets des investigateurs quelle que soit l'institution d'origine.

En outre, la France possède également un autre moyen de financement de la recherche clinique qui est géré par le Centre National de Gestion des Produits de Santé (CeNGEPS). Suite à la constatation en 2006 de la faible proportion de patients inclus dans les essais cliniques en France (8%), le CeNGEPS a décidé d'accélérer la vitesse de recrutement des patients. En effet, cette baisse correspondait à 25% sur la période de 1998 à 2006, et la priorité était de renforcer le processus de recrutement des patients dans l'immédiat. En conséquence, 9 millions d'euros ont été distribué aux 7 Délégations Inter-Régionales de Recherche Clinique (DIRRC) dans le but de pallier ce problème²⁸.

Par ailleurs, en ce qui concerne les essais internationaux, l'Europe s'est doté d'un dispositif dédié à la recherche clinique inscrit sur la feuille de route des grandes infrastructures de recherche: European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) ²⁹. Financé par les programmes cadres européens, ECRIN est devenu une des premières ERIC (European Research Infrastructure Consortium) dont les membres fondateurs sont la France, l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne. Composé d'un réseau de 23 pays, ECRIN a pour objectif de soutenir les investigateurs Européens dans leur projet de recherche. ²⁹ F-CRIN (French-Clinical Research Infrastructure Network) dont le siège est basé à Toulouse, reste la composante Française qui soutient l'attractivité et l'efficacité des investigateurs et promoteurs Français intervenant dans le domaine des essais cliniques. Par ce biais, face à la concurrence internationale, la France peut valoriser ses compétences en matière de recherche clinique au niveau Européen, et renforcer un partenariat de qualité avec les industries de santé.

3.4.2 Les moyens de financement du Québec

Les sources de financement de la recherche clinique au Québec sont tirées principalement des Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ) ²², mais également de l'industrie pharmaceutique, de l'Hôpital, de l'Université, des bourses d'excellence provenant d'associations et autres.

Les missions du FRSQ sont les suivantes ³⁰:

- ✓ L'appui des chercheurs et des étudiants performants
- ✓ Le soutien aux regroupements des chercheurs (centres, groupes, réseaux)
- ✓ La valorisation de l'excellence, de l'innovation et la diffusion des connaissances

- ✓ La responsabilité sociale et les pratiques éthiques
- ✓ La synergie et le partenariat

La FRSQ attribue près 100 millions de dollars canadiens chaque année en bourses et en subventions à la recherche en santé qu'elle soit fondamentale, clinique, épidémiologique ou autre. Cependant, la FRSQ favorise la participation des chercheurs en santé Québécois à des activités de projets de recherche dans les autres provinces Canadiennes et à l'international. De plus, sur le plan national, le Canada possède un organisme appelé l'IRSC qui finance les projets de recherche en santé. Cet organisme attribue des bourses et subventions aux investigateurs de recherche. Parmi les possibilités de financement, on distingue une bourse d'étudiant de premier cycle, une bourse de formation clinicien-chercheur, une bourse de recherche au doctorat, des prix pour chercheurs en santé, et bien d'autres subventions³⁰. Les IRSC se fondent sur les recommandations pour prendre des décisions et les dossiers sont évalués par des spécialistes dans le domaine de la recherche.

Dans la littérature, on dispose de peu de données concernant les procédures de financement des industries pharmaceutiques dans la recherche clinique. Cependant, l'exemple de Sanofi Canada témoigne de la contribution des industries pharmaceutiques aux financements de la recherche clinique Québécoise. Dans un communiqué datant du 26 Avril 2012, Sanofi Canada a ainsi annoncé avoir investi dans la recherche sur le cancer de la prostate, en collaboration avec le Groupe de radio-oncologie génito-urinaire du Québec et le Centre du cancer Segal de l'Hôpital Général Juif (HGJ) ³¹.

3.4.3 Analyse des systèmes de financement entre les deux pays

La France et le Québec possèdent tous deux des systèmes de financement de la recherche clinique qui leur sont propres. Cependant, il semble que le Québec met en œuvre de nombreux moyens pour financer la recherche en santé. Les moyens financiers dans la recherche Canadienne sont comparables aux pays voisins comme par exemple les Etats-Unis.

En France, le Pr Philippe Even, Président de l'Institut Necker, déclarait que « la recherche biomédicale est en danger ». En effet, entre 2004 et 2009 les publications scientifiques Françaises dans les 15 plus grandes revues de médecine et de biologie ont chuté de 42%. Ces résultats sont souvent expliqués par le fait que de nombreuses publications des chercheurs français sont réalisées en français, ce qui limite leur diffusion à l'international où la plupart

des articles sont rédigés en anglais³². Toutefois les causes réelles du déclin de la recherche clinique en France ne s'arrêtent pas seulement à la barrière linguistique des publications scientifiques. En effet, dans l'enquête menée en 2012 par le LEEM (Les Entreprises du Médicament) l'attractivité de la France en recherche clinique a été évaluée. Cette étude a porté sur 420 études internationales (avec participation française) de phases 2 et 3 (contre 328 pour l'enquête 2010), incluant 247 000 patients³³.

Il en ressort qu'au sein de la compétition internationale, la France parvient à maintenir globalement son rang international (voir annexes 5 et 6):

- ✓ 6,5% des patients recrutés (contre 7,6% en 2010)
- ✓ 33% des études de phases 2 et 3 proposées et réalisées en France, un retour au niveau 2008 après les 28% en 2010
- ✓ 3,9 patients recrutés par centre actif en cancérologie conforme aux moyennes mondiales et européennes
- ✓ 4,2 patients recrutés par centre actif dans le domaine des maladies rares, chiffre supérieur aux moyennes Monde et Europe, respectivement de 3,7 et 3,9.

Ces chiffres confirment l'attractivité de la recherche clinique en France pour la cancérologie et les maladies rares. En 2012, la France a pu compenser sa perte d'attractivité en diabétologie et en cardiologie³³.

Il est important de noter que le fond du problème de la recherche clinique en France n'est pas essentiellement dû au déclin du financement des essais cliniques (perte de 3 milliards d'euros par année²⁷) mais repose également sur un autre aspect. Pour preuve, dans un dossier de presse datant du 27 Avril 2010³⁴, le CeNGEPS a souligné que la France avait des faiblesses qui portaient sur son organisation et un déficit d'image auprès du grand public. Tous ces facteurs se sont traduits par une baisse du nombre d'essais cliniques réalisés en France. Ainsi, le nombre d'essais cliniques est passé de 1333 en 2000 à 1000 en 2008³⁴ puis à 930 en 2010 (voir annexe 7); soit une diminution de 25% en 2008 et de 30% en 2010. Mais ce décrochage ne concerne pas seulement la France, mais l'ensemble de l'Europe à l'exception de l'Allemagne. Si l'on s'intéresse à l'indicateur de performance « nombre de patients recrutés », il a été constaté une baisse du poids de l'Europe en 2012 par rapport à l'année 2010. En effet, 52,9% de patients ont été recrutés en Europe en 2012 versus 60,8% en 2010. Par contre, l'Allemagne maintient ses performances avec 8,9% de patients recrutés en 2012 contre 9% en 2010 (voir annexe 8). En ce qui concerne la position de la France par rapport à l'Europe, il a

été constaté que le nombre de patients recrutés pour les pays de l'Est et la Scandinavie a diminué alors que la France maintient sa part de patients recrutés (voir annexe 9). De l'autre côté, le marché de la recherche clinique Nord-Américain et asiatique est en concurrence féroce avec l'Europe. Par exemple, on peut observer une augmentation du poids des Etats-Unis avec 19,2% de patients recrutés en 2012 contre 15,4% en 2010. En Asie 10,3% de patients recrutés en 2012 contre 7,8% en 2010 (voir annexe 8). D'après le LEEM, si la France veut améliorer sa compétitivité en recherche clinique sur le plan international, elle doit améliorer la productivité de sa recherche clinique, mais aussi capitaliser son expertise et l'étendre à d'autres champs thérapeutiques³³.

De l'autre côté, au Québec depuis la crise financière mondiale de 2009, la province Canadienne connait un début de diminution de financement de la recherche en santé par la FRSQ. D'après l'éditorial 2012 de Pierre Boyle, président – directeur général intérimaire du FRSQ, « la FRSQ a subi une compression de 6 millions de dollars canadiens. Ce montant représente près de 5,75% du budget total. En près de 40 ans c'est la première fois que la FRSQ vit une telle situation ». Il a également précisé que « 75% de la recherche en santé se concentre dans les 19 centres de recherches hospitalo-universitaires du Québec [...] Les 19 centres de recherche connaissent aussi une crise financière, ce qui a des répercussions sur les établissements qui les abritent. ». Cette coupure financière touche non seulement le CHUQ, mais également d'autres centres publics impliqués dans la recherche clinique³⁵.

3.5 Les avantages et inconvénients du système de recherche clinique en France et au Québec Le système Québécois a l'avantage d'avoir un CER proche des investigateurs et des patients des hôpitaux. En effet, lors de sa campagne de recrutement, le médecin a l'occasion d'expliquer son étude au futur participant. Prenons l'exemple du CME du CHUQ, le médecin devra s'adapter au niveau de compréhension des parents, à l'âge de l'enfant, prévoir des formulaires de consentement adéquat...Le CER sera donc composé de médecins, pédopsychiatres, et d'infirmières spécialisées en pédiatrie²⁰.

L'autre point fort, est le suivi de l'étude par des CER, ce qui évite des dysfonctionnements dans le protocole, la pertinence de l'étude, et une certaine sécurité pour le patient.

A l'opposé, en France un seul avis sera demandé pour la validation du protocole de recherche clinique. En effet, la plupart des recherches sont confiés à plusieurs centres différents. Un avis de chacun aurait vraisemblablement entraîné des divergences d'opinions. En somme, cela

expliquerait pourquoi un seul avis de la CPP est maintenu pour l'acceptation ou le refus du protocole de recherche clinique.

Une autre différence marque les deux pays, c'est l'importance de la sous-traitance en recherche clinique en France. En 2007, le marché mondial de la recherche sous contrat était de quelque 12 milliards d'euros³⁶. Les Organisations de Recherche Clinique par contrat, communément appelées CROs sont des entreprises privées prestataires de l'industrie pharmaceutique, spécialisée dans la gestion des essais cliniques (mise en place, suivi, analyse, et parfois conception du protocole et résultats). Mais depuis la crise financière de 2009, l'évolution des Contrat Research Organisation (CROs) a connu une régression importante. Certaines CROs françaises ont été pénalisées par de nombreux reports dans les programmes de recherche. Mis à part les CROs nationaux (Porsolt, Iris Pharma, ANS, Biotech, etc.), les autres CROs françaises tels que Mapi, Biotral, ou encore Avogadro, ont choisi de s'implanter sur le marché international et en particulier les Etats-Unis afin de se rapprocher des centres de décisions de la recherche clinique mondiale.

Cependant, les CROs étrangères sont mieux armées. Selon Précepta, 21 filiales étrangères ont réalisées 56% des ventes totales en France, soit 343 millions d'euros³⁶. Du côté Québécois, il existe un panel de CROs tels qu'Anapharm, Algorithme Pharma, InnovaDerm, Clinicar et autres. La stratégie de lancement de la recherche contractuelle est bien visible sur le terrain. Les CROs n'hésitent pas à diffuser des publicités télévisées, et dans les journaux quotidiens (exemples: Métro, 24 Heure...). Les hôpitaux et les espaces de santé sont aussi en partenariat avec ces CROs et n'hésitent pas à diffuser l'information par voie d'affichage ou oralement via les médecins. La population Québécoise est une base de patients potentiels d'origine européenne, asiatique, latine, et sud-américaine. Sur cette base, la province encourage les CROs étrangers à investir chez eux tout en leur présentant des arguments attrayants et des avantages. Cette stratégie a déjà permis une forte expansion des recherches contractuelles au Québec, voire sur tout le sol Canadien.

Toutefois, la France a des atouts forts dans la recherche contractuelle. Depuis 2002, l'Association Française des CROs (AFCRO) fédère et représente les sociétés prestataires de services en recherche clinique et épidémiologique³⁷. Aujourd'hui l'association se concentre pour attirer le maximum de CROs afin de relancer la croissance de la recherche clinique en France. Dans un article, l'association parle de « nouveaux relais de croissance » et présente les dispositifs médicaux, la nutrition et la cosmétique comme un nouvel espoir. De même, elle compte amplement sur le durcissement des obligations relatives à la pharmacovigilance et du post-AMM. Cette disposition de révision de la réglementation permettra vraisemblablement

aux CROs d'être compétitif sur le marché grâce à une méthodologie de pointe. Le président de l'AFCRO, Gérard Sorba, précise surtout que « de nouveaux territoires s'ouvrent aux CROs françaises, notamment sur le terrain de la pharmaco-épidémiologie et les études post-AMM ». Cependant ces nouveaux relais de croissance ne produiront pas un effet immédiat, et cela conduit les 70 membres de l'AFCRO à anticiper une « très faible croissance, voire une stagnation du marché en 2013 »³⁸.

4. La place du pharmacien dans la recherche clinique

4.1 Formations en recherche clinique adaptées au Pharmacien en France

4.1.1 Doctorat en Pharmacie

L'enseignement de la pharmacie en France est proposé dans 24 facultés de pharmacie. Les étudiants ayant un baccalauréat scientifique s'inscrivent en première année de pharmacie communément appelée PAES (Première Année des Etudes de Santé). Nouvellement réformée en 2010-2011, la PAES a pour objectif d'offrir une culture commune aux étudiants (médecine, odontologie, pharmacie et maïeutique). Elle permet surtout de favoriser la réorientation des étudiants en situation d'échec et d'instaurer, à terme, de nouvelles passerelles, entrantes et sortantes. Lors du premier semestre universitaire, le programme comporte des sciences fondamentales (biologie, physique, chimie, pharmacologie, etc.), des sciences médicales (anatomie, histologie, embryologie, physiologie, etc.), et des sciences humaines et sociales. A l'issue du premier semestre, les étudiants subissent la première partie du concours. Par la suite, à la fin du 2^{ème} semestre ils passent la deuxième partie du concours. La particularité de cette première année c'est qu'un étudiant a la possibilité de concourir pour plusieurs filières si sa formation antérieure le lui permet.

Une fois l'obtention de la première année de PAES, les étudiants qui choisissent la filière Pharmacie poursuivent comme suit ³⁹:

- ✓ en 2^{ème} année, un stage officinal de 6 semaines, et une attestation de formation aux gestions et soins d'urgence (AFGSU niveau 1)
- ✓ en 3^{ème} année, un stage d'application officinal de 2 semaines
- ✓ en 4^{ème} année, AFCGU niveau 2, et le choix de la filière de spécialisation (officine, industrie/recherche ou internat/recherche)

- ✓ en 5^{ème} année hospitalo-universitaire, stages d'externat en pharmacie avec un enseignement spécifique par filière choisie
- ✓ en 6^{ème} année :
 - pour la filière officine, un stage de 6 mois en officine et des enseignements à visée officinale
 - pour la filière industrie, un stage professionnel de 6 mois en industrie et un
 Master 2 professionnel spécialisé ou de recherche.

Les études se terminent par l'obtention d'un Diplôme d'état de Docteur en pharmacie après la soutenance de la thèse d'exercice en pharmacie et la prononciation du Serment de Galien.

Par la suite, ce cursus pourra être poursuivi par un doctorat universitaire à visée recherche réparti sur 3 ans.

En ce qui concerne l'internat en pharmacie, il se prépare à partir de la 4^{ème} et/ou 5^{ème} année universitaire de pharmacie. Une fois ce concours réussi, l'étudiant poursuit en 6^{ème} année dans une des 3 filières en fonction de son classement au concours d'internat. Il s'agit des filières suivantes :

- ✓ Pharmacie hospitalière ou Pharmacie industrielle et biomédicale
- ✓ Innovation pharmaceutique et recherche
- ✓ Biologie médicale spécialisée ou polyvalente.

A noter que chaque université organise sa formation de manière indépendante.

4.1.2 Les autres formations axées sur la recherche clinique

Le Centre National de Gestion des Produits de Santé (CeNGEPS) possède en ligne une liste de formations en recherche clinique proposées en France⁴⁰. Ces formations sont gérées par les universités, centres de formations privés ou autres. Pour exemple, l'université de Toulouse propose le DIU de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie, ainsi que le Master professionnel de pharmacologie et Métiers du médicament. Il existe également un panel de formations à distance comme le Diplôme Inter-Universitaire Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale, le Diplôme Universitaire Méthodes en recherche clinique, ou encore le Diplôme Universitaire Méthodes et pratique en épidémiologie.

4.2 Formations en recherche clinique adaptés au Pharmacien au Québec

4.2.1 Doctorat de premier cycle en pharmacie (Pharm. D.)

Ce programme est offert au Québec par la Faculté de pharmacie de Montréal et la Faculté de pharmacie de Laval.

Une fois le Diplôme d'Etude Collégiale (DEC : équivalent du Baccalauréat en France) obtenu, le Pharm. D. (164 crédits) se prépare en 4 ans et offre une formation complète sur les soins pharmaceutiques et le médicament.

La formation est divisée en 4 parties majeures⁴¹:

- ✓ Connaissances en sciences biologiques, pharmaceutiques et cliniques fondées sur l'étude des systèmes physiologiques humaines.
- ✓ Sciences de la communication, des populations et de la gestion
- ✓ Mise en pratiques des connaissances dans des laboratoires de simulation pharmaceutique (encore appelée officine de simulation)
- ✓ Un projet de recherche en communauté pharmaceutique
- ✓ Stages pratiques en milieu communautaire ou institutionnel, et possibilité d'un stage à l'étranger en complément.
- ✓ Cours à option (3 crédits) et un stage (16 crédits) durant le trimestre d'hiver de la 3^{ème} année du Pharm. D.

4.2.2 Maîtrise en pharmacothérapie avancée

Anciennement appelée Maîtrise en pratique pharmaceutique, la Maîtrise en pharmacothérapie avancée est spécifique à la faculté de pharmacie de Montréal.

Le programme comporte 60 crédits répartis sur 16 mois 41. La formation commence au milieu du mois de Mai, et les cours théoriques sont offerts au 1 er trimestre. Par la suite, l'étudiant entame une année complète à temps plein de stages en milieu agréé. Il est important de préciser que chaque mois l'étudiant choisit une discipline donnée (cardiologie, pédiatrie, néonatalogie, médecine interne, etc.), puis, à l'issue de chaque mois, il devra organiser un séminaire durant lequel il présentera un cours sur la discipline choisie et un cas clinique commenté. Il devra également participer aux activités scientifiques de l'équipe pharmaceutique de l'Institut d'accueil telles que des réunions scientifiques hebdomadaires (communément appelées « Midi scientifique »). Enfin, au cours de son résidanat en

pharmacie, l'étudiant devra réaliser un travail de recherche clinique qui sera supervisé par un Professeur titulaire en pharmacie.

A Laval, une maîtrise similaire est enseignée pour les diplômés du Pharm. D. Il s'agit de la Maîtrise en pharmacie d'Hôpital (48 crédits) ⁴².

Pour avoir accès à ces Maîtrises, il faut avoir acquis au préalable le Pharm. D.

Bien qu'elles soient différentes par leur appellation, ces 2 Maîtrises permettent d'accéder au grade de pharmacien hospitalier et se déroulent de même façon.

4.3 Analyse et comparaison des systèmes de formation France – Québec

Les formations pharmaceutiques en France et au Québec sont différentes par leur organisation, mais également par leur contenu. Par exemple, au Québec l'homéopathie, la pharmacognosie, les cosmétiques ou autres disciplines connexes ne sont pas enseignées. Ces dernières font l'originalité du domaine de la pharmacie et donnent une valeur ajoutée à la profession de Pharmacien en France, mais aussi dans les pays Européens y compris en Suisse. Le Québec suit la tendance de formation Américaine ce qui explique pourquoi il n'y a pas la même diversité de matières proposées comme en Europe.

La France possède un panel de formations qualifiantes pour le Pharmacien, ce qui lui permet une certaine liberté de choix de filières et de spécialisations (officine, pharmacie hospitalière, Analyses biologiques, industrie pharmaceutique, etc.) ³⁹.

Cette richesse enseignante est un atout majeur pour le rayonnement de la France dans la recherche clinique nationale mais surtout internationale, et il est essentiel de la conserver tout en l'optimisant d'année en année. Cependant, si on observe la population Québécoise et Française, on constate que la population Française est 8 fois plus importante que la population Québécoise. Autrement dit la diversité de formation serait plus importante en France qu'au Québec. Mais cela n'explique pas tout, puisque d'autres pays de population comparable à celle du Québec (exemples Belgique, Suisse...) possèdent une diversité de formation compétitive en matière de recherche clinique mais aussi dans les sciences pharmaceutiques. Cette particularité du Québec est une tendance qui se retrouve au Canada, mais aussi sur tout le territoire Nord-Américain.

En ce qui concerne la Maîtrise pharmaceutique (2 ans) donnant accès au métier de pharmacien hospitalier au Québec, elle semblerait être de même niveau que l'Internat de pharmacie hospitalière Français (3 ans) ⁴³. En effet, chaque année les hôpitaux et autres

instituts de soins du Québec recrutent des étudiants français en pharmacie. En général, les étudiants sont recrutés à partir de la 5^{ème} année de pharmacie car cette année représente le moment clé où l'étudiant français commence à se spécialiser et à effectuer un panel de stages hospitalo-universitaires dans différentes disciplines (exemples médecine interne, diabétologie, urgences, etc.). Les activités qui sont proposés aux étudiants français sont majoritairement la recherche clinique et la pharmacie clinique qui représentent une part importante dans la recherche en santé mise à part l'épidémiologie et autres⁴⁴.

Le point fort des formations Québécoises sont non seulement la qualité de la formation, mais surtout la qualité de la pratique. Ces points seront développés lors de la présentation de mon expérience Québécoise en recherche clinique.

4.4 Rôles et responsabilités du pharmacien hospitalier dans la recherche clinique

■ En France

Le livre blanc de la pharmacie hospitalière à l'horizon 2012 publié par le Syndicat National des Pharmaciens des Etablissements Publics de Santé (SYNPREFH) recadre les 12 missions principales du pharmacien hospitalier Français. Il s'agit des missions suivantes ⁴⁵:

- Favoriser le bon usage des médicaments et dispositifs médicaux stériles par l'aide à la prescription en lien avec les Commissions du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (CMDMS), l'analyse des ordonnances, l'intervention et l'observation pharmaceutique, et la réalisation d'historiques médicamenteux.
- 2. Sécuriser le circuit des produits de santé entre les unités de soins et la pharmacie en développant leur délivrance nominative et leur traçabilité.
- 3. Répondre aux attentes du malade et des professionnels de santé en matière d'information sur les produits de santé et participer à l'éducation thérapeutique.
- 4. Favoriser le bon usage des produits de santé par l'analyse pharmaco-économique en relation avec la CMDMS, le département d'information médicale et les responsables de pôle d'activité.
- 5. Confirmer la dimension d'expert en médicaments et en dispositifs médicaux stériles du pharmacien.
- 6. Apporter l'expertise pharmaceutique dans les procédures d'achat et la logistique de santé et optimiser l'approvisionnement et la gestion des stocks.

- 7. S'engager dans une démarche continue de formation professionnelle : perfectionnement des connaissances et évaluation des pratiques professionnelles.
- 8. Assurer les missions d'enseignement pharmaceutique auprès des internes, étudiants et autres professionnels de santé.

9. Participer à la recherche biomédicale sur les produits de santé.

- 10. Optimiser la performance des activités pharmaceutiques en s'inscrivant dans un management participatif des équipes et dans le management de projet.
- 11. Répondre aux attentes des malades et des autres professionnels de santé en concevant la pratique pharmaceutique comme transversale et intégrée dans la politique de santé publique.
- 12. Assurer la qualité et l'évaluation de toutes les pratiques pharmaceutiques.

Parmi la richesse des fonctions du pharmacien hospitalier, la principale mission qui nous intéresse dans le cadre ce travail serait la mission numéro 9.

Cette mission indique que le pharmacien hospitalier participe aux activités de recherche biomédicale au sein de l'établissement de santé. En effet, le pharmacien hospitalier participe non seulement à ces activités mais peut également conduire un projet de recherche clinique notamment via les appels d'offres internes, le PHRC, et autres. Autrement dit, le pharmacien hospitalier français peut tout à fait être investigateur ou promoteur d'un projet de recherche clinique. De plus, il a la responsabilité de communiquer ses travaux de recherche par l'intermédiaire d'articles scientifiques, réunions scientifiques (INSERM, CRNS, etc.) ou affichage⁴⁵. Toute la diversité disciplinaire (pharmacovigilance, matériovigilance, pharmacotechnie industrielle, pharmacie clinique, etc.) que présente la pharmacie hospitalière permet au pharmacien hospitalier de valoriser ses activités de recherche clinique au niveau national mais aussi international. En effet, le pharmacien hospitalier français établit souvent des échanges avec les pays Européens, ce qui lui permet d'avoir une autre vision de la recherche clinique à l'étranger. Cet atout essentiel consolide et optimise les méthodes de recherches biomédicales aux seins des établissements de soins, mais aussi améliore les partenariats pharmaceutiques.

Au Québec

L'exercice professionnel du pharmacien hospitalier au Québec se décline en 5 axes 46 :

- 1. Les soins pharmaceutiques destinés aux patients hospitalisés, de l'urgence, ou encore en clinique ambulatoire (exemples cliniques de diabète, d'insuffisance cardiaque ou rénale, et autres).
- 2. La distribution des médicaments.
- 3. L'enseignement aux patients, étudiants et résidents en pharmacie, ainsi qu'aux autres professionnels de la santé.
- 4. La recherche clinique.
- 5. La gestion des ressources et services en lien avec l'usage des médicaments et la prestation des soins pharmaceutiques.

A partir de Juillet 2013 de nouvelles responsabilités seront attribuées au pharmacien en établissement de santé :

- ✓ Prolonger une prescription de contraceptifs, mais avec l'obligation d'un suivi médical ;
- ✓ Ajuster une ordonnance (dose, posologie);
- ✓ Prescrire certains médicaments préventifs ;
- ✓ Prescrire des médicaments quand le diagnostic et le traitement sont déjà connus;
- ✓ Prescrire et interpréter certaines analyses de laboratoire.

Au Québec, certains pharmaciens en établissement de santé choisissent d'initier ou collaborer à des projets de recherche clinique en relation avec leurs activités pharmaceutiques. De plus, ils évaluent les protocoles et ont la responsabilité d'organiser les services pharmaceutiques à offrir dans le cadre d'études cliniques. Une autre partie des pharmaciens en établissement de santé choisissent de consacrer une partie de leurs activités à la recherche clinique et à la pharmacie clinique. D'autres partagent leur temps entre l'enseignement à l'université et la recherche clinique. En conséquence, on constate bien que le pharmacien en établissement de santé à une certaine liberté et flexibilité dans l'exercice de ses fonctions.

4.5 Rôles et responsabilités du pharmacien industriel dans la recherche clinique

4.5.1 Une place confirmée en France

Par sa formation, un large éventail de possibilités de carrière est ouvert au pharmacien de la filière Industrie en secteur industriel mais aussi dans la recherche clinique⁴⁷:

- 1. Chargé de recherche
- 2. Chargé de pharmacovigilance
- 3. Chargés d'affaires réglementaires
- 4. Galéniste
- 5. A.R.C (Assistant de Recherche Clinique)
- 6. Responsable transparence/prix (Pharmaco-économiste)
- 7. Responsable d'un secteur de production
- 8. Auditeur qualité (Pharmacien Assurance qualité)
- 9. Chef de produit
- 10. Responsable de laboratoire de contrôle
- 11. Assureur qualité
- 12. Chargé d'études marketing

Ainsi, le pharmacien industriel peut choisir d'exercer dans le domaine de la recherche clinique. De ce fait, il devra mettre en place et suivre les essais cliniques d'un projet donné dans les différents sites d'investigation en garantissant la qualité des données.

En règle général, une fois sur le marché du travail, les pharmaciens industriels choisissent de travailler pour une CRO afin d'acquérir beaucoup plus d'expérience professionnelle et évoluer vers le statut d'ARC sénior, ou encore vers un poste à haute responsabilité. Les CRO représentent un premier objectif pour les pharmaciens industriels, mais les autres institutions de santé proposent également des ouvertures de carrières à ces derniers. En effet, certains centres hospitaliers universitaires en France recrutent de plus en plus d'ARC et leur proposent un panel de responsabilités. Les postes proposés en milieu hospitalier demandent le plus souvent un DIU-FARC, un DU, un Master, ou autres formations professionnelles qualifiantes en recherche clinique (exemple Clinact, ...). Toutefois, ces propositions d'emploi n'attirent pas les pharmaciens industriels. Ces derniers proposent le plus souvent leurs services auprès des CROs. Ce phénomène s'expliquerait par le fait que les CROs possèdent une part importante du marché de la recherche clinique et proposent des salaires compétitifs. Afin de bien comprendre la situation, il serait intéressant de comparer les missions proposées par un centre hospitalier et une CRO (voir tableau 1). Pour cela, deux offres d'emploi ont été sélectionnées et un tableau comparatif a été réalisé. On peut constater que les missions confiées aux ARC en milieu hospitaliers sont semblables aux missions proposées aux Pharmaciens/ARC dans les CROs. Compte tenu de la formation en 6 années du pharmacien comparé à la formation en 1 année de l'ARC, il paraîtrait logique d'impliquer le pharmacien dans la pharmacie clinique hospitalière. En effet, l'affaire Médiator, les autorités de santé sont extrêmement vigilantes et sévères sur la réglementation pharmaceutique. La logique voudrait que ce soit le Pharmacien qui en collaboration avec le médecin, les ARCs, et autres acteurs de recherche réalisent le travail de recherche clinique au sein des établissements de santé. Malheureusement aucune obligation légale n'a été imposée par les autorités de santé françaises. La place du Pharmacien sur le terrain hospitalier est essentielle afin d'assurer la fiabilité des données recueillies et ainsi la qualité de l'étude clinique.

| ARC (CHU) | Pharmacien/ARC (CRO) |
|---|--|
| - Etre l'interface entre le promoteur d'étude, l'investigateur coordinateur, les investigateurs associés et les pharmaciens d'essais cliniques - Vérifier le bon déroulement du protocole et veiller à la qualité des données recueillies dans les centres investigateurs associés répartis à l'échelon national - Favoriser les inclusions par la mise en place d'actions en collaboration avec l'investigateur coordonnateur - Réaliser le suivi du projet grâce à des tableaux de bord et des rapports de projet - Assurer le suivi logistique de l'étude et en particulier la gestion des traitements de l'étude - Former les intervenants de l'étude aux techniques et procédés de la recherche, et à leur application - Organiser les réunions, visites, conférences, évènements liés à l'étude - Vérifier l'exhaustivité des déclarations des évènements indésirables de l'étude et assurer leur suivi en lien avec le pharmacologue référent - Clôturer les centres investigateurs en fin d'étude - Aider à l'élaboration et la mise en place du plan d'archivage des documents de l'étude auprès de l'ARC coordonnateur | Autorisation temporaire d'utilisation Implications sur les essais cliniques de phase II et IV Assurer les visites sur sites de la sélection à la clôture Maintenir un lien privilégié avec les investisseurs Création et mise à jour des outils de suivi des centres Gestion des queries Travailler dans le respect des délais Maintenir un reporting régulier avec le chef de projet |

Tableau 1. Missions proposées dans les CHU et les CROs : à gauche pour les ARCs ; à droite pour les Pharmaciens/ARC

La filière industrie, ou encore Internat en pharmacie paraît particulièrement adaptée à la recherche clinique. Par contre la filière officine pourrait être utile dans le recrutement des patients dans des situations bien particulières qui seront évoqués dans le paragraphe 5.3.

5. Expérience en recherche clinique

5.1 Expérience personnelle en recherche clinique Québécoise

Dans ce paragraphe la méthodologie de mon expérience personnelle en recherche clinique Québécoise sera présentée, mais les résultats obtenus ne seront pas évoquée dans ce manuscrit pour cause de confidentialité.

5.1.1 Présentation de l'Institut de santé et des différents secteurs d'activités

Les expériences de recherche clinique qui seront présentées dans le cadre ce travail ont principalement eu lieu lors de 2 stages de 3 mois dans deux centres hospitaliers différents. Il s'agit du Centre Mère Enfant (CME) rattaché au Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ) et à l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal (HSCM). Ces deux centres de soins ont tous deux des thèmes de recherche clinique différents, mais les procédures restent toujours les mêmes dans tous les instituts de santé du Québec.

a) Présentation du CME et de ses activités en recherche clinique

Le CME a deux niveaux d'activité. D'une part, le 1^{er} niveau qui correspond à la pédiatrie. D'autre part, le 2^{ème} niveau qui gère les activités obstétricales et périnatales. Le 1^{er} niveau possède 88 lits d'hospitalisation regroupés en 3 unités de soins établies en fonction de l'âge des patients, des cycles d'occupation et des expertises. En période de pointe, 6 lits supplémentaires peuvent être ajoutés. Les chambres sont dotées d'installations qui permettent la présence des parents auprès de l'enfant (banquettes transformables et lits pliants). Et enfin, on compte des services ambulatoires complets, ainsi qu'une unité de soins intensifs dédiée exclusivement à la clientèle. Le 2^{ème} niveau contient 20 chambres uniques de séjour, 24 lits postnatals, et une pouponnière. 15 lits sont réservés à la clientèle de grossesse à risques élevés. On compte également 3 salles de césarienne et un service de guichet unique accessible 24 heures sur 24 pour la clientèle obstétricale. Il existe également une unité néonatale comprenant 51 lits d'hospitalisation⁴⁸.

En ce qui concerne la recherche clinique au CHUQ, 26 modes opératoires ont été normalisés afin d'assurer la qualité des BPC au sein de l'hôpital. Le Centre de Recherche du CHUQ (CRCHUQ) possède une plateforme de recherche clinique (PRC).

Les services offerts au sein de cette plateforme sont très divers :

- ✓ Services méthodologiques : soutien à l'élaboration de devis d'étude, de protocoles, support à la rédaction d'articles ou de présentations.
- ✓ Gestion de bases de données : élaboration, saisie, validation, archivage.
- ✓ Services cliniques et phase de préparation de projet : suivi de contrat, évaluation de la faisabilité de l'étude, préparation pour le guichet unique, suivi de dossier, budget, logistique, aide au recrutement des patients.
- ✓ Services de biostatistiques : évaluation biostatistique du protocole, planification des analyses, rédaction de plan d'analyses, calcul de la taille d'échantillon, préparation de la liste de randomisation etc.
 - ✓ Assurance qualité : conformément aux BPC, elle soutient l'application des modes opératoires normalisés (MON), une formation du personnel impliquée dans le projet de recherche, la mise à jour des MON.
 - ✓ Partenariat avec l'industrie pharmaceutique (AstraZeneca inc.) : soutien dans le développement et la réalisation des partenariats avec l'industrie, communication avec l'industrie etc.
 - Actuellement, les thèmes d'études actives au PRC sont la diabétologie, les nouvelles thérapies et le vaccin contre le VIH, les effets secondaires des statines sur les muscles et autres.
- b) Présentation de l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal et de ses activités en recherche clinique

L'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal (HSCM) compte 440 lits de courte durée entre la médecine (50%), la chirurgie (25%) et les services spécialisés (25%), 25 lits d'attente de soins de longue durée et 80 lits en santé mentale, pour un total de 554 lits au permis⁴⁹.

Le Centre de Recherche de l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal (CRHSCM) possède également une plateforme de recherche clinique – épidémiologie qui lui est propre. Celle-ci a pour objectifs principale de favoriser la recherche clinique au sein de l'hôpital et ainsi d'offrir un guichet unique pour supporter ses chercheurs. Ses missions sont les suivantes⁵⁰:

✓ Recueil d'informations et statistiques sur les chercheurs et les thématiques de recherche

- ✓ Révision complète des Modes Opératoires Normalisés (MON)
- ✓ Elaboration et mise en place d'un programme de formation pour les MON et les BPC
- ✓ Elaboration d'un logiciel de gestion des projets de recherche clinique pour la gestion des budgets et la facturation des projets
- ✓ Coordination de certaines activités communes (par exemple calibration des instruments de recherche et archivage).

Renommé pour l'excellence de ses activités de recherche en santé et en formation, le CRHSCM s'intéresse aujourd'hui spécifiquement aux thématiques suivantes :

- 1. Génétique et épidémiologie dans les maladies rénales
- 2. Neurosciences santé mentale
- 3. Santé cardiovasculaire
- 4. Traumatologie orthopédie soins intensifs médecine d'urgence

Actuellement, les projets de recherche actifs concernent l'asthme et l'exercice physique, l'amélioration continue des soins en Traumatologie, et de nombreuses recherches sur la neurophysiologie du sommeil.

5.1.2 Thématiques de recherche clinique abordées

Avant de débuter un protocole de recherche clinique, il est indispensable d'avoir un thème de recherche précis et également d'avoir rédigé au préalable un protocole de recherche. Le plus souvent, les praticiens hospitaliers se basent sur les pratiques de soins pharmaceutiques pour établir un sujet de recherche.

Dans le cadre de mon expérience personnelle au CME et au HSCM, les sujets de recherche ont été imposés par les pharmaciens responsables de chaque projet. Les thématiques abordées ont été les suivantes :

- 1. L'évaluation de l'efficacité aux analgésiques opiacés suite à l'introduction d'une ordonnance pour le contrôle de la douleur aiguë pour la clientèle pédiatrique. (Investigatrice: Carine Cloutier, Université de Laval; organisme subventionnaire: FRSQ)
- 2. Pharmacocinétique des aminosides chez les nouveaux-nés à moins de 7 jours et à 7 jours de vie et plus. (*Investigatrice: Annie Pellerin*)

- 3. CONNECCKT-T Research Program: Collaborative National Network for Critical Care Knowledge Translation: Thromboprophylaxis. (Investigatrice: Cook Deborah., Mc Master University); Organisme subventionnaire: Hamilton Academic Health Sciences Organization HAHSO)
- 4. Evaluation de la thromboprophylaxie au sein de l'HSCM (Investigateur : David Williamson)
- 5. Optimisation of antibiotic regimen using pharmacodynamic and pharmacokinetic data in the critically ill patient: Current state analysis. (Investigateur: Clarence Chant, St Michael's Hospital)

Parmi toutes ces thématiques, intéressons nous plus particulièrement aux projets numéro 3 et 4. Ces deux projets sont centrés sur la même thématique, c'est-à-dire la thromboprophylaxie aux soins intensifs. De plus, le projet 4 est une extrapolation du projet 3 qui a été réalisé en interne au HSCM.

5.1.3 Protocole de recherche clinique et formation interne

Durant cette expérience de recherche, les protocoles étaient déjà rédigés par les investigateurs.

Le projet CONNECCKT-T est une étude multicentrique qui a pour objectif principal d'améliorer la qualité de la thromboprophylaxie des patients chirurgicaux et médicaux. Elle est composée de 3 phases différentes. La phase 1 correspond à une recherche systématique sur la thromboprophylaxie en soins intensifs utilisée comme base de pratique rigoureuse. Elle a pour but de générer une Evidence-based practice guidelines pour la thromboprophylaxie. Les outils utilisés sont CINAHL, EMBASE, MEDLINE, HealthSTAR, PaperFirst, ProceedingsFirt, clinicaltrials.gov et Cochrane Library. La phase 2 a permis d'identifier le taux de thromboprophylaxie conforme dans les unités de soins intensifs du Canada, d'analyser les déterminants pour une thromboprophylaxie appropriée, et de comprendre les barrières et les faciliteurs pour une thromboprophylaxie adéquate. Enfin, la phase 3 a permis de conduire une étude pilote sous forme d'essai randomisé en cluster.

Bien que cette étude fût composée de 3 phases, l'HSCM a participé à la phase 2 de l'essai comme bon nombre d'autres instituts du Canada.

En parallèle, le protocole de recherche du projet CONNECCKT-T auquel nous avons activement participé a permis de réaliser un protocole propre à l'HSCM, ainsi qu'un outil de collecte (voir annexe 1). La mise en place du protocole de recherche a été simple à mettre en place. Tout d'abord, il a fallu se former à la thématique de la thromboprophylaxie via les ressources bibliographiques fourni par le co-investigateur. La plupart de ces ressources étaient des articles scientifiques et des ouvrages destinés aux sciences pharmaceutiques. De plus, pour comprendre la logique du projet CONNECCKT-T, il a fallu comprendre les études déjà réalisées dans le même concept (par exemple l'essai randomisé PROTECT⁵¹ – *Prophylaxis for Thromboembolism in Critical Care* publié dans le *New England Journal of Medicine*). Afin d'être efficace pour la collecte des données, il a également été demandé de maîtriser la pharmacothérapie en thromboprophylaxie. Cette étape de formation a permis d'obtenir une connaissance spécifique dans le domaine, mais également de comprendre chacun des projets.

5.1.4 Procédures administratives

Avant d'entamer la recherche, il est important de s'engager à ne pas divulguer les informations relatives aux projets réalisés en interne. Cette démarche de confidentialité est la règle pour tous les étudiants admis au département de pharmacie de l'HSCM. Pour cela, un document d'engagement a été lu et signé. Par ailleurs, les démarches administratives auprès du Comité d'Ethique de Recherche de l'hôpital ont été entreprises par le co-investigateur. Cependant, au CHUL, il a été enseigné comment réaliser les démarches administratives dans le cadre d'une recherche clinique hospitalière au Québec. Une lettre de demande d'autorisation doit être rédigée, puis adressée au Comité d'Ethique de Recherche de l'hôpital dans un délai raisonnable avant le début de l'étude. Il faut également joindre au dossier le protocole de recherche, ainsi que la liste des personnes qui y participent. Les documents joints au dossier de demande sont signés par toutes les parties concernées, c'est-à-dire l'étudiant en pharmacie, le Pharmacien responsable co-investigateur du projet, et ainsi que la direction du département de pharmacie.

5.1.5 Procédure de recueil des données

Les expériences de recueil de données enseignées dans les deux établissements étaient toutes deux similaires. Avant de collecter les données, il est impératif que le service d'archivage des

dossiers patients soit au courant de l'enclenchement de l'étude. Pour cela, si le CER autorise l'étude au sein de l'hôpital, un avis est transmis automatiquement au service d'archivage de l'hôpital. Cet avis donne le nombre de patients qui participent à l'étude, mais également leur nom. De l'autre côté, le service des archives demande également la signature d'un engagement. Ce document engage le co-investigateur et l'étudiant en pharmacie à sécuriser les données du patient lors de la consultation des dossiers. De plus, toute sortie de dossiers hors du service de l'archivage est interdit, ainsi que la copie et la divulgation des données récoltées. Cette démarche assure donc la protection des informations concernant le patient au cours de la collecte des données cliniques.

Concernant, la procédure de recueil des données, il peut se faire via un formulaire papier ou via un logiciel information de recueil de données (exemple iDataFax 4.2). Avant le recueil des données, il est impératif de se familiariser avec les formulaires de soins conformes à l'établissement de santé, mais aussi avec l'outil de collecte de données. Au Québec, les formulaires de soins ont été uniformisés; C'est-à-dire que tous les établissements de santé utilisent le même système de présentation des dossiers patients. Cette familiarisation s'effectue avec le co-investigateur, car lui seul peut former l'étudiant à la méthode de recueil des données. Cette étape cruciale du processus de recherche permet d'assurer l'efficacité et la qualité de la collecte de données. Cependant, lors de la collecte de données, il est important de signaler toutes difficultés rencontrées auprès du co-investigateur. Ces dernières peuvent être par exemple des données cliniques manquantes au dossier patient qui devraient être impérativement récoltés.

5.1.6 Exploitation des données

Afin de pouvoir exploiter les données récoltées au cours de la recherche, l'étudiant en pharmacie doit maîtriser au préalable les outils statistiques de base. Il s'agit des logiciels Excel® et SPSS®. Une fois que le codage des données des patients est effectué, l'étudiant devra créer un tableau informatisé et structuré en fonction des paramètres d'intérêt à l'étude. Des calculs statistiques seront directement réalisés sur logiciel afin de permettre une meilleure interprétation des résultats. La seule difficulté de cette étape, est de s'assurer que toutes les données recueillies soient correctes. Au vu de cette difficulté, la plupart des investigateurs préfèrent que les données soient collectées directement sur système informatique et non sur papier. Lors cette expérience, cette étape a durée 2 semaines vu qu'il y avait au total 100

patients inclus, mais ce délai peut varier selon la quantité de données à exploiter et le nombre de patients inclus. Par exemple, concernant le projet numéro 2, la collecte a été beaucoup plus longue et demandait une organisation efficace dans la manière d'aborder la collecte.

5.1.7 Interprétation des résultats

L'interprétation des résultats a été réalisée avec le co-investigateur. Une expérience solide dans le domaine de recherche est demandé afin d'aborder dans le meilleur des cas l'interprétation des données. En effet, cette étape nécessite impérativement des chercheurs qualifiés dans la thématique de recherche de l'étude. Dans le cadre de cette expérience, l'étudiant en pharmacie, les médecins qualifiés en recherche clinique, les pharmaciens, et les infirmiers collaborateurs à l'étude ont donné leur avis sur les résultats autour d'une table ronde. Ce n'est qu'après ce consensus que l'étudiant peut entamer le processus de rédaction.

5.1.8 Rédaction scientifique

La rédaction du rapport de l'étude est réalisée par l'étudiant, et s'appuie sur l'interprétation des données et les ressources bibliographiques trouvés dans la littérature scientifique. Ce rapport devra respecter la forme de présentation d'un article scientifique conventionnel. Les moteurs de recherche utilisés pour les recherches de publications sont Pubmed – NCBI, Sciences direct, et autres sources pertinentes. De nombreuses revues Québécoises ont été consultées au Centre d'Information Pharmaceutique (CPI) de l'HSCM, et plus particulièrement Pharmactuel. D'autres outils de base également indispensables (par exemples eCPS, Lexi-Comp[®], Micromedex[®], UptoDate[®], etc.).

5.2 Comparaison avec un cas de recherche clinique en France

L'objectif de cette comparaison est de confronter les méthodes de recherche clinique au Canada avec celles de la France. Il a été choisi une étude clinique tirée de la bibliographie en rapport avec la thématique de l'expérience vécue au Québec. La thématique abordée par cette étude concerne la mise en place d'une stratégie standardisée pour le diagnostic des thromboses veineuses profondes (TVP) des membres inférieurs au CHU de Toulouse. Pour

cela, les performances du score de Wells et du score de Wells modifié ont été étudiées pour les TVP proximales et distales⁵².

Globalement, les 2 études respectent les BPC et le même ordre procédural.

Dans un premier temps, il est important de constater que les promoteurs du projet diffèrent par leur statut (voir tableau 2). D'un côté on a affaire à une groupe de recherche CLARITY Research (alliance de chercheurs) et de l'autre à un centre hospitalier universitaire (CHU de Toulouse).

Dans un deuxième temps, la diversité professionnelle des acteurs de recherche du côté Canadien et du côté Français doit être souligné (voir tableau 2). Ceci s'explique par le fait qu'en France, les Médecins détiennent le plus souvent le monopole de la recherche clinique en milieu hospitalier. Ceci dit, il serait prudent de ne pas généraliser cette observation, et d'en faire juste une constatation pour en discuter par la suite. En France, l'intervention d'un comité d'éthique propre à l'hôpital n'est pas nécessaire pour obtenir un avis contrairement au Canada qui l'exige.

| Paramètres | Canada | France | | |
|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|--|--|
| de comparaison | | | | |
| Promoteurs | CLARITY Research | CHU de Toulouse, | | |
| | | Université de Toulouse III | | |
| Acteurs de recherche | 1 Chercheur principal | 1 Médecin (vasculaire) | | |
| | 6 Co-investigateurs (Médecins, | 5 Médecins | | |
| | Pharmaciens,) | | | |
| | 24 Hôpitaux collaborateurs | | | |
| Domaine de recherche | Médecine vasculaire | Médecine vasculaire | | |
| Type de recherche | Rétrospective multicentrique | Cohorte observationnelle | | |
| Décision/avis | CER | CPP | | |
| Collecteurs de données | 1 étudiant en pharmacie | 1 Médecin (vasculaire) | | |
| Interprétation des données | Statisticiens | - | | |
| | Chercheurs principales | | | |
| | Co-investigateurs | | | |

Tableau 2. Tableau de comparaison entre les procédures de recherche clinique hospitalières en France et au Québec

Par contre, pour déclencher cette recherche, le CHU de Toulouse a obligatoirement transmis un dossier de demande auprès de la CPP de Toulouse afin d'obtenir un avis.

En ce qui concerne la collecte de données au CHU de Toulouse, un professionnel de santé spécialisé dans le domaine de la Médecine vasculaire a été choisi pour le recueil des données ; Tandis que dans l'étude Canadienne la collecte de l'HSCM a été réalisée par un étudiant en pharmacie préalablement formé en médecine vasculaire. Toutefois, le médecin reste tout de même le spécialiste majeur en médecine vasculaire et apte à effectuer ce type de collecte. Toutes ces différences nous amènent à poser certaines questions : Est-il est nécessaire que les acteurs de recherche constituent une équipe pluridisciplinaire ? La collecte de données doit telle se faire obligatoirement par un spécialiste ? En France, sommes-nous certains de mettre tous les moyens à disposition pour que la recherche clinique soit attractive ? Comment y parvenir ? Et enfin, quel devrait être la place du pharmacien au sein des projets de recherche clinique hospitaliers ?

5.3 La stratégie de recrutement des patients au Québec

Optimiser l'organisation de la recherche clinique en milieu hospitalier au niveau des acteurs de recherche est essentiel, mais il faut également investir du temps dans la publicité pharmaceutique. La publicité pharmaceutique est un domaine en pleine expansion au Québec et permet de faire savoir au public que la recherche clinique fait partie de l'amélioration de leurs soins. Régulièrement dans les journaux quotidiens d'accès facile pour le public, on trouve des rubriques de publicité pour la recherche clinique. Il s'agit le plus souvent d'annonces de recrutement de patients (voir annexe 4). Sur ces annonces, il est précisé la thématique de l'étude, le nom de l'organisme qui organise la recherche, et surtout le montant de l'indemnité que le patient recevra s'il participe à l'étude. En complément des publicités via les journaux ou les affiches publiques, la publicité se fait également via les médias télévisés. Cependant, au cours de cette expérience il a été étonnant de retrouver un autre concept publicitaire au profit de la recherche clinique qu'il serait important de mentionner. Un certain nombre de médecins au Québec ouvre leur propre clinique médicale privée, et s'installe obligatoirement auprès d'une pharmacie indépendante (figure 3).



Figure 3. Exemple photographique de l'organisation des cliniques médicales privés au Québec (Illustration de la Clinique Médical Berger)

Le médecin titulaire de sa clinique va conclure un accord avec le pharmacien d'officine responsable. Ce dernier possédant déjà une vaste clientèle fidèle à sa pharmacie va cibler les patients ayant une maladie chronique notoire et les référer pour un suivi auprès de la clinique en question. Le médecin prend en charge le patient pour un suivi et peut lui proposer des soins moins coûteux s'il participe à la recherche clinique. Ce système est devenu un monopole propre aux médecins et leur fait gagner un bénéfice irréprochable via la recherche clinique et les soins médicaux. L'avantage dans ce système, c'est que ces médecins collaborent avec les industries pharmaceutiques afin de mettre en place des protocoles de recherche en médecine de ville. Ce système de recrutement des patients est également pratiqué en France mais n'est pas organisé de la même façon qu'au Québec.

En France, il existe déjà un système de publicité pour les études cliniques en cours mais celuici n'est malheureusement pas très actif sur tout le territoire français. Concernant les médecins investigateurs associés aux industries pharmaceutiques, il en existe un bon nombre aujourd'hui. De plus, les médecins non ou peu formés à la méthodologie des essais cliniques ont accès aux formations mis à disposition de l'AMIPS (Association des Médecins de l'industrie Pharmaceutique, fondée en 1972). Depuis 1996, l'association est ouverte aux non médecins et aux personnes travaillant pour l'industrie pharmaceutique (CRO, conseils en recrutement, juristes spécialisés etc.). Cette association possède également un groupe de travail de bonnes pratiques en matière de communication et de sollicitation de patients participant à des études cliniques. L'AMIPS pourrait être une voie de partenariat médecins – pharmaciens pour une investigation de qualité en recherche clinique.

6. Discussion

Cette expérience de recherche Québécoise a permis d'avoir une autre vision de la recherche clinique en milieu hospitalier. Il n'est pas simple de comparer les pratiques cliniques entre la France et le Québec, juste par l'illustration d'un seul exemple. Cependant, cette confrontation permet de comprendre le mode d'organisation de chacun, les problèmes liés à cette organisation, et d'en ressortir des perspectives de solutions dans l'optique d'améliorer la recherche clinique en France.

Lors de cette expérience, il a été bénéfique de constater que l'étudiant en 5ème année de pharmacie Français est tout à fait capable de participer activement à une recherche clinique. A cette étape de ses études universitaires, l'étudiant est capable de faire de la pharmacie clinique, de proposer un protocole de recherche, et d'en tirer un travail d'analyses de données. Il est à noter que, le corps enseignants français a souvent eu la volonté de changer cette situation afin d'apporter une plus-value dans la formation de l'étudiant en pharmacie. Ainsi, Jean Calop, Professeur en Pharmacie Clinique de la Faculté de pharmacie de Grenoble en parlait déjà en 2009 dans Pharmactuel⁵³ (revue Québécoise spécialisée dans l'actualité pharmaceutique en établissement de santé) et concluait : « en France, et plus généralement en Europe, il reste à convaincre les administrations hospitalières de l'efficience de toutes les activités pharmaceutiques au sein de l'unité de soins et à régler la question de la formation en développant une maîtrise professionnelle et de recherche en pharmacie clinique au sein de quelques facultés. La nécessité de démontrer la valeur ajoutée pharmaceutique dans cette collaboration de proximité est claire et demande le rapprochement, en matière de méthodologies, avec nos collègues Québécois. Nous avons besoin d'échanger nos expériences pour construire une des branches de la pharmacie hospitalière à notre sens la plus prometteuse, celle de la pharmacie clinique ».

D'après l'analyse du Pr Jean Calop, et l'expérience vécue au Québec, il est évident que la France doit envisager sérieusement d'établir des échanges interuniversitaires avec le Québec. Concernant les étudiants en pharmacie, il est plus simple d'envisager l'incorporation des étudiants en créant des partenariats avec des établissements de santé au Québec afin de les intégrer au moins 3 mois durant la 5^{ème} année de pharmacie dans une activité de pharmacie clinique et de recherche clinique. Aujourd'hui, la situation est sur le point de changer, car le 7 mars 2013, le Ministère de la Santé a communiqué un rapport concernant « les conditions de travail des étudiants, internes, assistants ». Outre les conditions de travail, la prévention des

risques professionnels et la garantie de la qualité du dialogue social, l'objectif de « renforcer la formation et le temps consacré à la recherche » ce qui est un tournant majeur dans le rôle de l'étudiant dans la recherche en santé. Ceci est valable pour l'étudiant en pharmacie, mais aussi en médecine.

Par ailleurs, concernant les procédures d'organisation de la recherche clinique dans les 2 pays, elles restent similaires mais quelques différences notoires peuvent être soulignées et discutées. Cependant, le but n'est pas de calquer le modèle Québécois, mais d'apporter une plus-value à l'organisation de la recherche clinique en France à partir du système déjà existant. En établissement de santé français, le personnel mis à disposition pour réaliser le travail de recherche clinique est principalement l'ARC, et le médecin sera le plus souvent investigateur. Bien que l'ARC possède déjà la formation requise pour effectuer la collecte de données sur le terrain et autres, il ne possède pas la formation technique des soins hospitaliers et ne peut en aucun cas assurer le suivi du patient inclus dans l'étude clinique. C'est pour cette raison que les Techniciens d'Etude Clinique (TEC) et les Study nurse sont nécessaire et représentent un gage de qualité et de sécurité supplémentaires⁵⁴. Ils sont très impliqués dans un suivi personnalisé du patient, ce qui faciliterait un meilleur recrutement des patients pour l'étude clinique. De plus, en s'intégrant dans les équipes soignantes, ils facilitent la réalisation des protocoles, ce qui permet d'assurer la qualité des résultats. Cependant, entre l'ARC, les TEC, les nurses, et le médecin investigateur, il manque un maillon fort à la recherche clinique en milieu hospitalier : le pharmacien clinicien. Le pharmacien hospitalier a également son rôle dans les activités de recherche clinique hospitalière, mais il est important de comprendre que pour valoriser les soins pharmaceutiques dans un centre hospitalier, il faut avant tout garder une « action vive » dans chaque unité de soins de l'hôpital. En conséquence, le pharmacien clinicien serait formé par le pharmacien hospitalier responsable sur une période d'une année et pourrait alors exercer dans une ou plusieurs unités de soins de son choix. Au Québec, le pharmacien exerce à l'hôpital sur le statut de pharmacien hospitalier, cependant il se dit « pharmacien clinicien » lorsqu'il se retrouve de garde dans une unité de soins. Au moment de sa garde, il effectue la visite médicale quotidienne avec l'équipe soignante (médecins, étudiants en médecine et en pharmacie, infirmiers, etc.). A ce moment clé, il est proche du patient, il a en permanence la main sur le dossier patient, et maîtrise les données pharmaceutiques du patient en fonction de sa pathologie. D'après l'expérience vécue, il a été important de constater que le pharmacien clinicien possède une fiche d'intervention pharmaceutique qui fait partie intégrante du dossier patient. Ces fiches pharmaceutiques (intitulées au Québec : « requêtes de services professionnels ») se remplissent uniquement lorsqu'il aura fait la visite médicale avec l'équipe médicale et discuté avec le médecin sur les possibles changements dans la médication hospitalière du patient. Le remplissage de ces requêtes de services professionnelles est simple et abordable pour un étudiant externe en pharmacie, et un pharmacien clinicien également (voir annexe 3). Par l'intermédiaire de cette fiche, le pharmacien clinicien, prend connaissance du dossier et présente par écrit les motifs de la requête (diagnostic et renseignements utiles), et donne sa réponse professionnelle concernant la médication du patient. Cette réponse professionnelle se base sur la méthode SOAP (Subjective, Objective, Assessment, Plan). Selon la définition de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), la méthode SOAP est un outil qui permet « de relever les éléments subjectifs liés à la situation clinique du patient, les éléments objectifs, de réaliser une évaluation en tenant compte de ces éléments puis de planifier la mise en place et le suivi des solutions proposées et des préventions nécessaires ». En somme, le rôle clé du Pharmacien clinicien sera d'avancer les arguments pour permettre au médecin de choisir le meilleur médicament. Sa participation active dans la recherche clinique est déjà très appréciée au Canada, mais également aux Etats – Unis. Cependant, il y a-t-il une place en recherche clinique hospitalière pour un pharmacien clinicien en France?

Le médecin investigateur au Québec et en France n'est pas très impliqué sur le terrain, puisqu'il a une charge de travail très importante pour les soins du malade. Ce fut une des difficultés qui a été récemment évoqué dans un rapport d'enquête réalisé par les ARCs et les TECs⁵⁵. La recherche clinique lui demanderait un temps supplémentaire qu'il ne saurait gérer au mieux tout seul. C'est la même situation pour les infirmières qui ont-elles aussi, une charge de travail surdimensionnée dans les soins du patient. Cependant, l'unique relai ayant les compétences du monitoring de sélection des patients et du « pharmaceutical care » serait le pharmacien clinicien. En effet, au Québec, à l'issue de sa visite médicale avec l'équipe médicale, du consensus médecin/pharmacien sur la médication du patient et également de l'acte pharmaceutique porté sur le dossier patient; le pharmacien clinicien fait des visites individuelles avec le patient afin de lui expliquer le déroulement de l'étude clinique, et lui donne toutes les informations nécessaires. La fidélité pharmaceutique au chevet du patient est incontournable et doit permettre non seulement l'éducation thérapeutique du patient, mais aussi de responsabiliser le patient dans son traitement, et ainsi de réduire les risques et les coûts.

A ce stade, il paraît essentiel d'insister sur le fait que l'activité du pharmacien clinicien n'a absolument pas pour but d'empiéter sur le travail des autres professionnels de santé, et encore moins sur celui des médecins. Il s'agirait au contraire d'une activité tout à fait complémentaire, notamment à celle des médecins, infirmiers, ARCs, et autres professionnels de santé impliqués (voir figure 4).

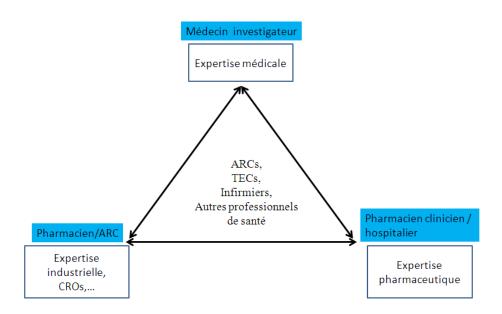


Figure 4. Une alliance Médecin-Pharmacien pour une meilleure transparence en recherche clinique hospitalière

7. Conclusions et perspectives

Cette expérience Québécoise nous a permis de comprendre l'importance de la recherche clinique dans le monde de la recherche. La France doit innover et reconquérir le marché de la recherche clinique en utilisant ces atouts. En effet, elle possède un panel de formations qualifiantes de qualité en recherche clinique, des étudiants en pharmacie motivés pour la recherche et également des organismes de qualité qui assurent sa survie en matière de recherche. L'enquête 2012 du LEEM concernant la place de la France dans la recherche clinique internationale devrait nous encourager à faire le levier sur les avantages spécifiques de la France c'est-à-dire l'oncologie, les vaccins, et le domaine cardiovasculaire/métabolisme.

Même si la position de la France s'érode en termes de recherche clinique, il est important de se mobiliser et d'utiliser nos ressources sur le terrain.

Pour une amélioration de la recherche clinique en milieu hospitalier, il a été rapporté que nous devions revoir l'organisation des acteurs de recherche, et implanter le pharmacien clinicien dans les activités de recherche clinique⁵⁵. Les externes en pharmacie devrait également participer à des activités de recherche clinique durant leur 5^{ème} année hospitalo-universitaire afin de permettre une vocation nouvelle chez certains en recherche clinique et/ou pharmacie clinique. Une filière destinée à la pharmacie clinique devrait être également envisagé dans toutes les Facultés de pharmacie française, et non seulement à Grenoble.

Par ailleurs, d'après le rapport du LEEM il semblerait que le financement ne représente pas un problème majeur pour la France. A l'opposé, le Québec connaît aujourd'hui une régression sévère depuis les coupures de financement annoncé par la FRSQ. Cependant, elle reste en compétition avec les autres pays.

En 2011, le Ministère de la santé a mis en place la circulaire N° DGOS/PF4/2011/329 du 29 Juillet 2011⁵⁶. Cette circulaire a pour objectif de favoriser le développement de la recherche clinique et l'innovation dans les établissements de santé. Pour cela, deux actions ont été menées :

- « La Mise en place d'une organisation renouvelée bénéficiant de financements importants à travers les crédits relatifs aux missions d'enseignement, de référence, de recherche et d'innovation (MERRI) permettant la poursuite de professionnalisation des personnels dédiés à cette activité; »
- 2. « La création et le financement de nouveaux outils de recherche clinique recevant des missions spécifiques qui font l'objet de appels à projets. »

Ces mesures prises par le gouvernement sont encourageantes et devraient faire émerger la promotion de la recherche clinique en France mais également de gérer efficacement les données cliniques (gestion de bases de données, traitement des données et statistiques). A noter qu'au Québec, il existe déjà une plateforme nationale de Gestion Electronique des données Réseau de sites cliniques (GEREQ). En France, des sociétés privées le proposent (exemple groupe SGS), mais une base de données nationale serait préférable, et permettrait un accès plus simple.

8. Bibliographie

- ¹ http://www.sante.gouv.fr/le-programme-hospitalier-de-recherche-clinique-phrc-qu-est-ce-que-c-est.html
- ² http://www.reseau-chu.org/les-articles/article/article/phrc-2011-lappel-a-projets-national-est-lance/
- ³ www.leem.org/sites/default/files/import/presse/dossiers/70_101.pdf
- ⁴ http://www.rechercheclinique.com/participer/index.php?z=exp&quid=consentement
- ⁵ http://www.leem.org/sites/default/files/100questions Leem Fiche-46.pdf
- ⁶ Philippe Chaumet-Riffaud, Solange Solbes Latourette. La loi Huriet. Hépato-Gastro. Volume 7, Numéro 4, 291-7, Juillet Août 2000.
- ⁷ Culine Laurence. Mémento de la recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain. Springer, 2^{ème} édition, VI, 144 pages.
- 8 www.sfctcv.net/ftp/documents/doc JL 2010 0003.pdf
- ⁹ http://uvindustrie.free.fr/Fichiers/Conferences/0708/ConfIndustrie281107.pdf
- ¹⁰ Loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relatives aux recherches impliquant la personne humaine, Journal Officiel de la République Française, 6 Mars 2012.
- 11 http://www.olivierjarde.info/actualite/view.php?id=758
- 12 http://www.rechercheclinique.com/participer/index.php?z=exp&quid=phase&ph=4
- 13 http://rechercheclinique.aphp.fr/IMG/pdf/Lettre_Juin_2012_DEF.pdf
- 14 http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/flash/38214.html
- 15 www.frsq.gouv.qc.ca/fr/ethique/pdfs_ethique/3C_ethics-f.pdf
- 16 http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/45053.html

- ¹⁷ Guy Grenier. 100 ans de médecine francophone : Histoire de l'Association des Médecins de langue française du Canada. Editions MultiMondes, 2002, 444 pages.
- 18 http://www.ircm.qc.ca/IRCM
- ¹⁹ C. Manaouil, A. Werbrouck, A. Cordier, O. Jarde. La recherche biomédicale en France : cadre législatif et réglementaire. Ethique et Santé, Volume 4, Issue 3, Septembre 2007, pages 159-164.
- ²⁰ Le médecin et la recherche clinique. Guide d'exercice du Collège des médecins du Québec. Juillet 2007
- ²¹ http://www.hc-sc.gc.ca/sr-sr/advice-avis/reb-cer/pol/clini-reg-fra.php
- ²² Cécile Combes. Le pharmacien hospitalier dans la recherche clinique : comparaison France
 Québec. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Faculté de pharmacie de
 l'Université de Nantes, 22 Avril 2004 ; pages 42-46.
- ²³ http://www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/pro/guide/accueil.htm
- www.cemo.fr/files/cemo_2004_n-9.pdf
- 25 http://www.dirc-hugo.org/appel_offres_phrc/phrc_interregional_api.php
- $^{\mathbf{26}} \ http://rechercheclinique.aphp.fr/Les-centres-d-investigation-clinique-CIC.html? article$
- ²⁷ Financement public de la recherche clinique en France. Proposition du groupe d'experts Inter-Instituts Thématiques Multi-organismes de recherche clinique Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé). http://www.assises-esr.fr/var
- ²⁸ Jonathan Icart. 9 Millions d'Euros pour la recherche clinique. Pharmaceutiques ; Juin/Juillet 2007 ; pages 33-35.
- 29 http://www.fcrin.org/
- ³⁰ http://www.frsq.gouv.qc.ca/fr/a_propos/qui_sommes_nous.shtml
- ³¹ http://www.sanofi.ca; Communiqués 2012.
- ³² La recherche médicale est-elle en retard en France ? http://www.mutuelle-conseil.com
- LEEM. Place de la France dans la recherche clinique internationale. Enquête 2012; Rapport complet, Publicis Healthcare Consulting, Novembre 2012 : www.leem.org.
- ³⁴ Stéphanie de la Rivière, Céline Dupré. Lancement d'un nouveau site internet pour s'engager dans les essais cliniques. Dossier de presse. Mardi 27 Avril 2010. 29 pages.

- $http://www.cengeps.fr/sites/default/files/fichiers-pages/Dossier_de_Presse_www.notre-recherche-clinique.fr 0.pdf$
- ³⁵ Mae Drolet-Giroux. Essais cliniques : volontaires recherchés. Publiés le 16 mars 2011. www.lapresse.ca.
- 36 http://www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq163 58 industrie.pdf
- www.afcros.com
- ³⁸ Les CROs entament une nouvelle phase. Actulabo, le magazine de la pharmacie industrielle, N° 7, Mai 2012.
- 39 http://www.ordre.pharmacien.fr
- 40 http://www.cengeps.fr/-Formation-a-la-recherche-clinique
- ⁴¹ http://pharm.umontreal.ca/etudes/cycle-superieur/maitrise-en-pharmacotherapie-avancee/
- 42 http://www.pha.ulaval.ca/sgc/pid/4622
- ⁴³ J.F. Bussières, et al. Pratique pharmaceutique en France et au Québec : perspectives d'échanges ? Journal de Pharmacie Clinique, Volume 21, N° 1, 9-13, Mars 2002, Editorial
- ⁴⁴ J.F. Bussières, et al. Descriptif d'un programme de stages hospitaliers de 3, 6 et 12 mois, pour les étudiants en pharmacie français au CHU Sainte-Justine (Montréal, Québec). J Pharm Clin 2008; 27(1): 53-60.
- www.synprefh.org/.../livre-blanc pharmacie-hospitaliere 2008.pdf
- ⁴⁶ Le pharmacien en établissement de santé : une expertise de pointe. www.opq.org
- 47 http://www.leem.org/article/pharmacien-dans-lindustrie
- 48 http://www.chuq.qc.ca/fr/le_chuq/nos_etablissements/centre_mere_enfant
- 49 www.hscm.ca/fileadmin/contenu/.../Rapport_annuel_2012HSCM.pdf
- ⁵⁰ http://www.crhscm.ca/index.php/la-recherche/les-axes-de-recherche
- ⁵¹ D. Cook et al. Prophylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial protocol and analysis plan. Journal of Critical Care, Volume 26, Issue 2, Pages 223.e1-223.e9, April 2011
- ⁵² C. Ambid-Lacombe et al. Excellentes performances du score de Wells et du score de Wells modifié dans le diagnostic de thrombose veineuse profonde proximale ou distale chez des patients hospitalisés ou ambulatoires au CHU de Toulouse : étude TVP-PREDICT. Journal des Maladies Vasculaires (2009) 34, 211-217.

- ⁵³ Jean Calop et al. La pharmacie clinique en France : contexte de développement à l'hôpital et état des lieux. Pharmactuel, Vol. 42 Supplément 1 Juin 2009, Pages 34-39.
- ⁵⁴ Jonathan Icart. Recherche clinique Améliorer le recrutement. Pharmaceutiques, Juin/Juillet 2007, Pages 75-77.
- ⁵⁵ LEEM. Résultats de l'enquête 2012 : Attractivité de la France pour les essais cliniques. Communiqué de presse « Essais cliniques » 4 Décembre 2012.
- ⁵⁶ www.circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2011/08/cir 33608.pdf
- 57 http://www.legifrance.gouv.fr ; JORF n° 227 du 30 novembre 2006 page 18033 texte n° 64
- $^{\bf 58}~{\rm http://www.lir.asso.fr/solutions-pour-demain/item/attractivite-de-la-france-pour-les-essais-cliniques}$

9. Annexes

<u>Annexe 1 :</u> Outil de collecte pour l'évaluation de la thromboprophylaxie à l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal

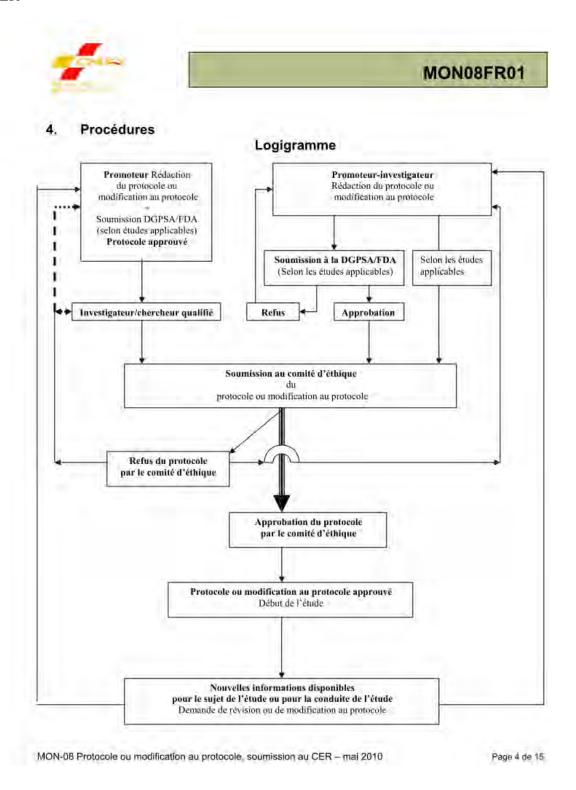


Outil de collecte de données pour l'évaluation de la thrombopronbylaxie

| Date de naissance : | Données démographiques du | patient : | | | | | | |
|--|---|------------------------|------------------------|----------------|-----------|-------|---------|------|
| Sexe: M F Date d'admission à l'hôpital : / Poids Kg Date d'admission à l'hôpital : / Diagnostic d'admission : Service d'admission à l'hôpital : / Diagnostic d'admission : Service d'admission à l'hôpital : / Diagnostic d'admission : Service d'admission à l'unité de soins : | 1D Patient | | | | | | | |
| Date d'admission à l'unité de soms : | | | Date de | naissance : | 1 | - 5 | (| |
| Date d'admission à l'unité de soms : | Åge : ans | | Date d'a | dmission à l'h | ôpital : | 1 | 1 | |
| Diagnostic d'admission ; Service d'admission : Service d'admission | Poids: Kg | | Date d'a | dmission à l'u | nité de s | soms | 7 7 | 1 |
| Diagnostic d'admission : Service d'admission: Topologie du patient: Chirurgicale, si oui spécifier le nom de la chirurgie : A son arrivée à l'hôpital, le patient est admis directement : OR/Recovery Urgence Autre hôpital Admission élective (du domicile directement sur l'étage) Spécifier : Spécifier : Clinique externe Conditions pouvant influencer la thromboprophylaxie: Facteurs de risque majeurs Immobilité ou alitement > 72 heures Paralysie des membres inférieurs MPOC décompensée Antécédents de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) Thrombophilie congénitale ou acquise O Efficience en antithrombine, protéine C et S Facteur V de Leiden O Muation de la prothrombine O Dysfibrinogénémie Syndrome antiphospholipidique Neoplasie active ou en traitement (hormonothérapie, chuniothérapie, radiothérapie) Infartus aigu du myocarde AVC non hémorragique aigu Sepsis ou infection sévère Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier moi Spécifier : Facteurs de risque mineurs Mobilité réduite à 72 heures Insutfisance cardiaque ou respiratoire compensée Chirurgie mineure dans le dernier mois Grossesse ou post-partum < 6 semaines Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes Prise de co | | | Unité de | soms (US): | | | | |
| Médical Chirurgicale, si oui spécifier le nom de la chirurgie : | Diagnostic d'admission : | | Service | d'admission: | | | | _ |
| A son arrivée à l'hôpital, le patient est admis directement : OR/Recovery Urgence Autre hôpital Admission élective (du domicile directement sur l'étage) Spécifier : Clinique extérne Conditions pouvant influencer la thromboprophylaxie: Facteurs de risque majeurs Interest Facteurs de risque majeurs Interest Facteurs de risque majeurs Interest Facteurs de membres inférieurs Facteurs de membres inférieurs Facteurs de membres inférieurs Facteurs de hromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) Thrombophilie congénitale ou acquise O Déficience en antithrombine, protéine C et S Facteur V de Leiden O Mutation de la prothrombine O Dysfibrinogenémie Syndrome antiphospholipidique Néoplasie active ou en traitement (hormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) Infartus aigu du myocarde AVC non hémorragique aigu Sepsis ou infection sévère Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée Chirargie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier : Facteurs de risque mineurs Mobilité réduite à 72 heures Syndrome myéloprolifératif Insuttisance cardiaque ou respiratoire compensée Chirargie mineure dans le dernier mois Grossesse ou post-partum < 6 semaines Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'estrogènes Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'estrogènes Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'estrogènes Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'estrogènes Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'estrogènes Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'estrogènes Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'estrogènes Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'estrogènes Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'estrogènes Prise de modulateurs des récepteurs oestrogéniques (Tamoxifène, Raloxifène, Torémifène) Varices sur les membres inférie | Topologie du patient: | | | | | | | |
| OR/Recovery Urgence Autre hôpital Admission élective (du domicile directement sur l'étage) Spécifier : Clinique extérne Conditions pouvant influencer la thromboprophylaxie: | ☐ Médical ☐ Chirur | gicale, si oui spécifi | ier le nom de la chiro | rgie : | | | | |
| Clinique externe | A son arrivée à l'hôpital, le pati | ent est admis direc | tement : | | | | | |
| Conditions pouvant influencer la thromboprophylaxie: Facueurs de risque majeurs Immôbilité ou alitement > 72 heures Paralysie des membres inférieurs MPOC décompensée Antécédents de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) Thrombophilie congénitale ou acquise O Déficience en antithrombine, protéine C et S Facteur V de Leiden O Mutation de la prothrombine O Dysfibrinogénémie Syndrome antiphospholipidique Néoplasie active ou en traitement (hormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) Infartus aigu du myocarde AVC non hémorragique aigu Sepsis ou infection sévère Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier : Facteurs de risque mineurs Age > 60 ans | □ OR/Recovery □ Urgence | ☐ Autre hôpital | | | | | | |
| Facteurs de risque majeurs | ☐ Clinique externe | | | | | | | |
| Immóbilité ou alitement > 72 heures Paralysie des membres inférieurs MPOC décompensée Antécédents de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) Thrombophilie congénitale ou acquise O Déficience en antithrombine, protéine C et S Facteur V de Leiden O Mutation de la prothrombine O Dysfibrinogenémie Syndrome antiphospholipidique Néoplasie active ou en traitement (hormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) Infartus aigu du myocarde AVC non hémorragique aigu Sepsis ou infection sévère Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier : Facteurs de risque mineurs Age > 60 ans | Conditions pouvant influence | er la thrombopro | phylaxie: | | | | | |
| Immóbilité ou alitement > 72 heures Paralysie des membres inférieurs MPOC décompensée Antécédents de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) Thrombophilie congénitale ou acquise O Déficience en antithrombine, protéine C et S Facteur V de Leiden O Mutation de la prothrombine O Dysfibrinogenémie Syndrome antiphospholipidique Néoplasie active ou en traitement (hormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) Infartus aigu du myocarde AVC non hémorragique aigu Sepsis ou infection sévère Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier : Facteurs de risque mineurs Age > 60 ans | 4 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 | | | | | | | |
| □ Paralysie des membres inférieurs □ MPOC décompensée □ Antécédents de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) □ Thrombophilie congénitale ou acquise □ Déficience en antithrombine, protéine C et S □ Facteur V de Leiden □ Mutation de la prothrombine □ Dysfibrinogénémic □ Syndrome antiphospholipidique □ Néoplasie active ou en traitement (hormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) □ Infartus aigu du myocarde □ AVC non hémorragique aigu □ Sepsis ou infection sévère □ Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée □ Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier : Facteurs de risque mineurs □ Âge > 60 ans □ □ Mobilité réduite à 72 heures □ Syndrome myéloprolifératif □ Insuffisance cardiaque ou respiratoire compensée □ Chirurgie mineure dans le dernier mois □ Grossesse ou post-partum < 6 semaines □ Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes □ Prise de modulateurs des récepteurs oestrogéniques (Tamoxifène, Raloxifène, Torémifène) □ Varices sur les membres inférieurs □ Obésité (IMC > 30) □ Syndrome néphrotique | | | | | | | | |
| □ MPOC décompensée □ Antécédents de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) □ Thrombophilie congénitale ou acquise ○ Déficience en antithrombine, protéine C et S ○ Facteur V de Leiden ○ Mutation de la prothrombine ○ Dysfibrinogenémic □ Syndrome antiphospholipidique □ Néoplasie active ou en traitement (hormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) □ Infartus aigu du myocarde □ AVC non hémorragique aigu □ Sepsis ou infection sévère □ Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée □ Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier : Facteurs de risque mineurs □ Age > 60 ans □ Mobilité réduite à 72 heures □ Syndrome myéloprolifératif □ Insuffisance cardiaque ou respiratoire compensée □ Chirurgie mineure dans le dernier mois □ Grossesse ou post-partum < 6 semaines | | | | | | | | |
| □ Antécédents de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) □ Thrombophilie congénitale ou acquise □ Déficience en antithrombine, protéine C et S □ Facteur V de Leiden □ Mutation de la prothrombine □ Dysfibrinogénémic □ Syndrome antiphospholipidique □ Néoplasie active ou en traitement (hormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) □ Infartus aigu du myocarde □ AVC non hémorragique aigu □ Sepsis ou infection sévère □ Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée □ Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier : Facteurs de risque mineurs □ Âge > 60 ans □ Mobilité réduite à 72 heures □ Syndrome myéloprolifératif □ Insuffisance cardiaque ou respiratoire compensée □ Chirurgie mineure dans le dernier mois □ Grossesse ou post-partum < 6 semaines □ Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes □ Prise de modulateurs des récepteurs oestrogéniques (Tamoxifène, Raloxifène, Torémifène) □ Varices sur les membres inférieurs □ Obésité (IMC > 30) □ Syndrome néphrotique | | its | | | | | | |
| □ Thrombophilie congénitale ou acquise ○ Déficience en antithrombine, protéine C et S ○ Facteur V de Leiden ○ Mutation de la prothrombine ○ Dysfibrinogénémic □ Syndrome antiphospholipidique □ Néoplasie active ou en traitement (hormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) □ Infartus aigu du myocarde □ AVC non hémorragique aigu □ Sepsis ou infection sévère □ Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée □ Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier : Facteurs de risque mineurs □ Age > 60 ans □ Mobilité réduite à 72 heures □ Syndrome myéloprolifératif □ Insuffisance cardiaque ou respiratoire compensée □ Chirurgie mineure dans le dernier mois □ Grossesse ou post-partum < 6 semaines □ Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes □ Prise de modulateurs des récepteurs oestrogéniques (Tamoxifène, Raloxifène, Torémifène) □ Varices sur les membres inférieurs □ Obésité (IMC > 30) □ Syndrome néphrotique | | C. C. Corres de Corre | | 12.5. 3. 3. 4. | Arica | 147-4 | | |
| O Déficience en antithrombine, protèine C et S O Facteur V de Leiden O Mutation de la prothrombine O Dysfibrinogénémie Syndrome antiphospholipidique Néoplasie active ou en traitement (hormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) Infartus aïgu du myocarde AVC non hémorragique aïgu Sepsis ou infection sévère Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier : Facteurs de risque mineurs Age > 60 ans Mobilité réduite à 72 heures Syndrome myéloprolifératif Insuffisance cardiaque ou respiratoire compensée Chirurgie mineure dans le dernier mois □ Grossesse ou post-partum < 6 semaines Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes Prise de modulateurs des récepteurs oestrogéniques (Tamoxífène, Raloxífène, Torémifène) Varices sur les membres inférieurs □ Obésité (IMC > 30) □ Syndrome néphrotique | | | ose veineuse proton | de ou embolie | pulmon | aire) | VI. | |
| O Facteur V de Leiden O Mutation de la prothrombiné O Dysfibrinogénémie Syndrome antiphospholipidique Néoplasie active ou en traitement (bormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) Infartus aigu du myocarde AVC non hémorragique aigu Sepsis ou infection sévère Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier : Facteurs de risque mineurs Age > 60 ans Mobilité réduite à 72 heures Syndrome myéloprolifératif Insuffisance cardiaque ou respiratoire compensée Chirurgie mineure dans le dernier mois Grossesse ou post-partum < 6 semaines Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes Prise de modulateurs des récepteurs ocstrogéniques (Tamoxifène, Raloxifène, Torémifène) Varices sur les membres inférieurs Obésité (IMC > 30) Syndrome néphrotique | Li I brombophitie congenitale ou | acquise | 1. 2786 | | | | | |
| O Mutation de la prothrombine O Dysfibrinogénémie Syndrome antiphospholipidique Néoplasie active ou en traitement (bormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) Infartus aigu du myocarde AVC non hémorragique aigu Sepsis ou infection sévère Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier : Mobilité réduite à 72 heures Syndrome myéloprolifératif Insuffisance cardiaque ou respiratoire compensée Chirurgie mineure dans le dernier mois Grossesse ou post-partum < 6 semaines Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes Prise de modulateurs des récepteurs oestrogéniques (Tamoxifène, Raloxifène, Torémifène) Varices sur les membres inférieurs Obésité (IMC > 30) Syndrome néphrotique | | | ers | | | | | |
| O Dysfibrinogénémie Syndrome antiphospholipidique Néoplasie active ou en traitement (hormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) Infartus aigu du myocarde AVC non hémorragique aigu Sepsis ou infection sévère Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier : Facteurs de risque mineurs Age > 60 ans Mobilité réduite à 72 heures Syndrome myéloprolifératif Insuffisance cardiaque ou respiratoire compensée Chirurgie mineure dans le dernier mois ☐ Grossesse ou post-partum < 6 semaines Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes Prise de modulateurs des récepteurs oestrogéniques (Tamoxifène, Raloxifène, Torémifène) Varices sur les membres inférieurs Obésité (IMC > 30) Syndrome néphrotique | | | | | | | | |
| Syndrome antiphospholipidique Néoplasie active ou en traitement (hormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) Infartus aigu du myocarde AVC non hémorragique aigu Sepsis ou infection sévère Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier : Facteurs de risque mineurs Àge > 60 ans Mobilité réduite à 72 heures Syndrome myéloprolifératif Insuffisance cardiaque ou respiratoire compensée Chirurgie mineure dans le dernier mois Grossesse ou post-partum < 6 semaines Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes Prise de modulateurs des récepteurs oestrogéniques (Tamoxifène, Raloxifène, Torémifène) Varices sur les membres inférieurs Obésité (IMC >30) Syndrome néphrotique | | Tomoine | | | | | | |
| Néoplasie active ou en traitement (hormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) Infartus aigu du myocarde AVC non hémorragique aigu Sepsis ou infection sévère Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier : Facteurs de risque mineurs Age > 60 ans Mobilité réduite à 72 heures Syndrome myéloprolifératif Insuffisance cardiaque ou respiratoire compensée Chirurgie mineure dans le dernier mois Crossesse ou post-partum < 6 semaines Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes Prise de modulateurs des récepteurs oestrogéniques (Tamoxifène, Raloxifène, Torémifène) Varices sur les membres inférieurs Obésité (IMC > 30) Syndrome néphrotique | | c. | | | | | | |
| □ Infartus aigu du myocarde □ AVC non hémorragique aigu □ Sepsis ou infection sévère □ Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée □ Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier : Facteurs de risque mineurs □ Âge > 60 ans □ Mobilité réduite à 72 heures □ Syndrome myéloprolifératif □ Insuffisance cardiaque ou respiratoire compensée □ Chirurgie mineure dans le dernier mois □ Grossesse ou post-partum < 6 semaines □ Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes □ Prise de modulateurs des récepteurs oestrogéniques (Tamoxifène, Raloxifène, Torémifène) □ Varices sur les membres inférieurs □ Obésité (IMC > 30) □ Syndrome néphrotique | | | ie chimiothéranie ra | (diothéranie) | | | | |
| □ AVC non hémorragique aigu □ Sepsis ou infection sévère □ Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée □ Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier : Facteurs de risque mineurs | | an (nonnouomerap) | ie, chianometapie, i | idioine apic) | | | | |
| □ Sepsis ou infection sévère □ Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée □ Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier : Facteurs de risque mineurs □ Âge > 60 ans □ Mobilité réduite à 72 heures □ Syndrome myéloprolifératif □ Insuffisance cardiaque ou respiratoire compensée □ Chirurgie mineure dans le dernier mois □ Grossesse ou post-partum < 6 semaines □ Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes □ Prise de modulateurs des récepteurs oestrogéniques (Tamoxifène, Raloxifène, Torémifène) □ Varices sur les membres inférieurs □ Obésité (IMC > 30) □ Syndrome néphrotique | THE REPORT OF THE PARTY OF THE | | | | | | | |
| □ Maladie inflammatoire intestinale active ou décompensée □ Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier: Facteurs de risque mineurs | | | | | | | | |
| □ Chirurgie majeure ou trauma (majeur ou des membres inférieurs) dans le dernier mois Spécifier : Facteurs de risque mineurs □ Âge > 60 ans □ Mobilité réduite à 72 heures □ Syndrome myéloprolifératif □ Insuffisance cardiaque ou respiratoire compensee □ Chirurgic mineure dans le dernier mois □ Crossesse ou post-partum < 6 semaines □ Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes □ Prise de modulateurs des récepteurs oestrogéniques (Tamoxifène, Raloxifène, Torémifène) □ Varices sur les membres inférieurs □ Obésité (IMC > 30) □ Syndrome néphrotique | | ale active ou décon- | mensée | | | | | |
| Facteurs de risque mineurs □ Âge > 60 ans □ Insuffisance cardiaque ou respiratoire compensee □ Chirurgic mineure dans le dernier mois □ Grossesse ou post-partum < 6 semaines □ Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes □ Prise de modulateurs des récepteurs oestrogéniques (Tamoxifène, Raloxifène, Torémifène) □ Varices sur les membres inférieurs □ Obésité (IMC > 30) □ Syndrome néphrotique | ☐ Chirurgie majeure ou t | rauma (majeur | ou des membres | inférieurs) | dans | le. | dernier | mois |
| □ Âge > 60 ans □ Mobilité réduite à 72 heures □ Syndrome myéloprolifératif □ Insuffisance cardiaque ou respiratoire compensée □ Chirurgic mineure dans le dernier mois □ Crossesse ou post-partum < 6 semaines | | | | 70 | | | 04:000 | |
| □ Âge > 60 ans □ Mobilité réduite à 72 heures □ Syndrome myéloprolifératif □ Insuffisance cardiaque ou respiratoire compensée □ Chirurgic mineure dans le dernier mois □ Crossesse ou post-partum < 6 semaines | Facteurs de risque mineurs | | | | | | | |
| □ Chirurgic mineure dans le demier mois □ Crossesse ou post-partum < 6 semaines □ Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes □ Prise de modulateurs des récepteurs oestrogéniques (Tamoxifène, Raloxifène, Torémifène) □ Varices sur les membres inférieurs □ Obésité (IMC >30) □ Syndrome néphrotique | □ Aoe > 60 ans | ☐ Mobili | té réduite à 72 heure | S | | | | |
| □ Chirurgic mineure dans le demier mois □ Crossesse ou post-partum < 6 semaines □ Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes □ Prise de modulateurs des récepteurs oestrogéniques (Tamoxifène, Raloxifène, Torémifène) □ Varices sur les membres inférieurs □ Obésité (IMC >30) □ Syndrome néphrotique | ☐ Syndrome myéloprolifératif | ☐ Insuffi | sance cardiaque ou i | espiratoire co | mpense | e e | | |
| □ Prise de contraceptifs oraux ou hormonothérapie à base d'œstrogènes □ Prise de modulateurs des récepteurs oestrogéniques (Tamoxifène, Raloxifène, Torémifène) □ Varices sur les membres inférieurs □ Obésité (IMC >30) □ Syndrome néphrotique | | | | | | | | |
| □ Prise de modulateurs des récepteurs oestrogéniques (Tamoxifène, Raloxifène, Torémifène) □ Varices sur les membres inférieurs □ Obésité (IMC >30) □ Syndrome néphrotique | | | | | | | | |
| ☐ Varices sur les membres intérieurs ☐ Obésité (IMC >30) ☐ Syndrome néphrotique | ☐ Prise de modulateurs des récep | teurs oestrogénique | s (Tamoxifene, Rale | oxifene, Toren | nifene) | | | |
| | | | | ☐ Syndron | ne néphi | rotiq | ue | |

| ☐ Cathétérisme veineux central ☐ Insuffisance cardiaque décompensée | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| Procédure de thromboprophylaxie lors de la prise en charge du patient à l'unité de soins | | | | | | |
| $\hfill \square$ Ordonnance de thromboprophylaxie présente dans le dossier patient. Si oui, spécifier laquelle : | | | | | | |
| O Ordonnance pour patient médical Date d'inclusion de l'ordonnance :/_/ Heure débuté : O Ordonnance pour patient chirurgical Date d'inclusion de l'ordonnance :/_/ Heure débuté : | | | | | | |
| Intervention pharmacologique dans les dernières 24 heures : | | | | | | |
| Prophylaxie selon ordonnance: | | | | | | |
| Date d'admin : / / Heure : Durée : Date d'admin : / / Heure : Date d'ad | | | | | | |
| <u>Prophylaxie non médicamenteuse</u> : ☐ Bas de compression intermittente ☐ Bas anti-embolique | | | | | | |
| Anticoagulation thérapeutique : Indication : □ IM □ FA □ TVP □ CRRT □ Autre : ○ Traitement nouveau anticoagulants oraux (Dabigatran, Rivaroxaban) ○ Traitement à l'HBPM ○ Traitement à l'HNF (ex : bolus d'héparine IV, héparine utilisé avec CRRT) ○ Coumadin ○ Danaparoid (Orgaran MD) / Argatroban (Argatroban MD) ○ Pas de thromboprophylaxie ou anticoagulation thérapeutique. Spécifier la raison de la contre-indication à la thrombophylaxie : | | | | | | |
| □ Procédure/chirurgie prévue □ Saignement □ Haut risque de saignement □ HIT/Suspicion HIT □ Lésions à risque de saignement □ Cathéter épidural ou périnerveux □ Thrombocytopénie (< 50x10° plq/L) | | | | | | |
| ☐ Surveillance FSC jour 0 et 2 puis lundi et jeudi pour 2 semaines (suivi périodique jusqu'à 2 semaines) | | | | | | |
| Données biologiques à l'admission : O INR (le plus haut) O Hb (g/L) le plus bas O Plaquettes (x10 ⁹ /L) le plus bas O Créatinine (umol/L) le plus haut O PTT (le plus haut) | | | | | | |
| Evénements T.E ce jour : O Thrombus à la jambe OThrombus dans un autre site : OEP OHIT : Non suspicion prouvé | | | | | | |
| Validation de l'évaluation de la thromboprophylaxie | | | | | | |
| Procédure conforme au protocole? ☐ Oui ☐ Non | | | | | | |

<u>Annexe 2 :</u> Procédures pour la soumission d'un protocole ou modification au protocole au CER



Source: http://www.chuq.qc.ca/fr/la_recherche/recherche_clinique/modes_operatoires_normalises.htm

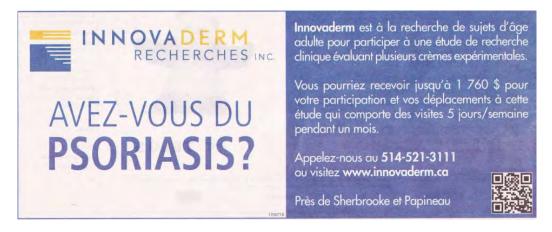
Annexe 3 : Formulaire de requêtes de services professionnels

| | REQUÊTE DE SERVICES PROFESSIONNELS | |
|--------|--|--|
| | Only the Water of Program is a name of the Control | 11.4 |
| | Nom de l'établissement | 02 N 1949-10-19 |
| | Demande d'opinion URGENT oui non Demande d'intervention Mois Jour | g maintain |
| | Date d'admission MOTIFS DE LA REQUÊTE (Diagnostics et renseignements utiles) | |
| | Hater was communic | |
| 1 | Signature du médecin traitant ou du requérant N° de permis Date Année | Mois Jour Heure |
| | RÉPONSE DU PROFESSIONNEL (Si la réponse est dictée, le professionnel doit consigner son opinion et les recommandations qui sont nécessaires, de façon immédiate.) | |
| 1_ | anunkras Al-frança - 1986 - 1945 | |
| | Autor Lynique Senier deplepalement 1910 - Accord Senier - Leave express | |
| | An Z Transfer and Ar Z Transfe | Hirms 170 |
| | Brownian and the area of the matter of | Androving W |
| | LINE POHS | Alexandra Alexan |
| | Bomb with the Xnowledge of Impos | mount of |
| | Man Maryore Junga Arisa in mariner (T Exanti ischenique un tighx | Vialitie of |
| 64 (2) | Signature du professionnal Separature du professionnal Report page Clauce con 15 mo HS Nº de permis Date Année | Mois Jour Heure |
| | Audiologie | alle Tegnet E/ Zocca Creston langth |
| | AH-248 DT (riv. 04-10) REQUÊTE DE SERVICES PROFESSIONNELS | MÉDECIN TRAITANT OU AUTRE REQUERANT |

Annexe 4 : Exemples d'annonces publicitaires repérés au Québec dans les médias



Source: Journal 24 heures Montréal, 11 Mars 2013, Page 16

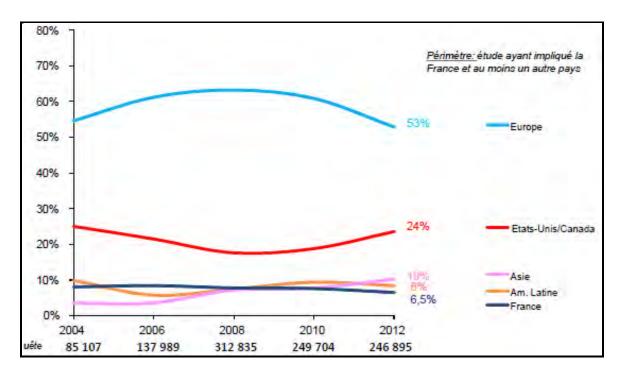


Source: Journal 24 heures Montréal, 11 Mars 2013, Page 14



Source: Journal Métro Montréal, 12 Mars 2013, Page 27

<u>Annexe 5:</u> Nombre moyen de patients recrutés par centre actif sur les 5 enquêtes (2004-2006-2008-2010-2012)



Source: Place de la France dans le recherche clinique internationale; Enquête 2012, LEEM

<u>Annexe 6 :</u> Pourcentage de participation aux études par zone géographique sur les 5 enquêtes (2004-2006-2008-2010-2012)



Source : Place de la France dans le recherche clinique internationale ; Enquête 2012, LEEM

Annexe 7: Nombres d'essais cliniques sur les médicaments en France depuis 2007

| Date | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|--|------|------|------|------|------|
| Nombre d'essais cliniques sur le médicament en France | 1000 | 1000 | 920 | 903 | 871 |
| Promoteurs industriels | 76% | 74% | 74% | 73% | 69% |

Source⁵⁸ : Attractivité de la France pour les essais cliniques : Résultats de l'enquête 2012 ; Publication du LIR

<u>Annexe 8 :</u> Nombre de patients recrutés et nombre d'études réalisées en France et dans le monde

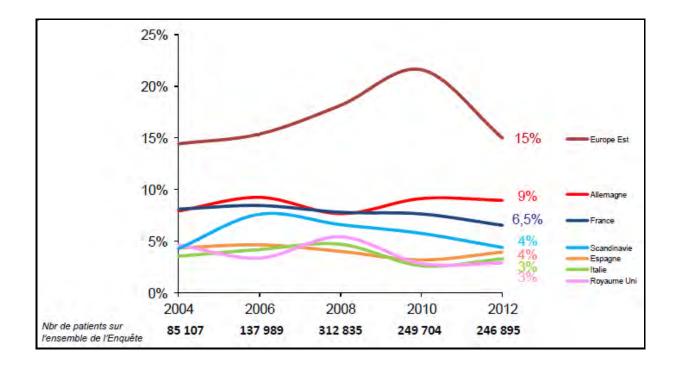
| | Nombre d'études | | Nombre de patients | | Ratio Patients recrutés/ | |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|-----------------------------|--|
| | | | Nombre | % | 1 000 000 hab | |
| | | | | | | |
| France | 420 | Etats-Unis | 47 333 | 19,2% | 152,7 | |
| Allemagne | 310 | Europe Est | 36 970 | 15,0% | 112,8 | |
| Autres Eur . Ouest | 301 | Asie | 25 368 | 10,3% | 7,5 | |
| Etats-Unis | 293 | Allemagne | 22 047 | 8,9% | 269,7 | |
| Europe Est | 280 | Am. Latine | 20 743 | 8,4% | 292,6 | |
| Espagne | 258 | Autres Eur . Ouest | 19 930 | 8,1% | 38,8 | |
| Italie | 258 | France | 16 092 | 6,5% | 245,9 | |
| Canada | 237 | Canada | 10 847 | 4,4% | 317,1 | |
| Australasie | 215 | Scandinavie | 10 770 | 4,4% | 422,6 | |
| Royaume Uni | 208 | Espagne | 9 672 | 3,9% | 206,0 | |
| Asie | 191 | Australasie | 8 761 | 3,5% | 114,1 | |
| Scandinavie | 188 | Italie | 8 029 | 3,3% | 133,1 | |
| Am. Latine | 166 | Royaume Uni | 7 048 | 2,9% | 16,9 | |
| Afr. Moyen Or. | 119 | Afr. Moyen Or. | 3 285 | 1,3% | 54,7 | |
| | | | | | | |
| Europe | 420 | | 130 558 | 52,9% | 177 | |
| Monde | 420 | | 246 895 | 100% | 45 | |

^{*}Autres Pays de l'Europe de l'Ouest : Autriche, Belgique, Grèce, Irlande, Malte, Pays-Bas, Portugal et Suisse

Source : Place de la France dans le recherche clinique internationale ; Enquête 2012, LEEM

^{**}Pays de l'Est : Biélorussie, Bosnie Herzégovine, Bulgarie, Chypre, Croatie, Estonie, Géorgie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Macédoine, Pologne, République Tchèque, Roumanie, Russie, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Ukraine

Annexe 9 : Evolution de la répartition en pourcentage pour les pays Européens des patients recrutés sur les 5 enquêtes (2004-2006-2008-2010-2012)



Auteur: Guilaine CORALIE

Titre : La recherche clinique et le rôle du pharmacien : comparaison France – Québec suite à une expérience

Directeur de thèse : Jean Bernadou

Lieu et date de soutenance : Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul

Sabatier III, le 12 Juin 2013

Résumé: Ce travail a pour objectif de présenter l'expérience personnelle de l'auteur en recherche clinique au Québec. Ce domaine d'activité du développement du médicament a pour objectif principal de faire bénéficier les malades des meilleurs traitements en termes d'efficacité, sécurité et rapport bénéfice/risque. La France et le Québec possèdent certaines spécificités en matière de recherche en santé mais la manière de procéder reste la même. Les différences marquantes entre les deux pays sont principalement basées sur le statut des acteurs de recherche, les étapes administratives, et le mode de financement de la recherche. Au Québec les acteurs de recherche clinique sont principalement le promoteur (médecin et/ou pharmacien), l'assistante de recherche clinique (ARC), le personnel infirmier spécialisé en recherche clinique, et autres. Au Québec le médecin peut être investigateur au même titre que le pharmacien, ce qui n'est pas toujours le cas en France où le médecin garde toujours le monopole du rôle de promoteur. L'expérience personnelle de l'auteur permet de faire état de l'importance du pharmacien en recherche clinique hospitalière, et met en évidence les possibilités de carrière dans ce secteur pour les pharmaciens issus des filières Industrie ou Internat.

A partir de la méthodologie acquise au cours de l'expérience de l'auteur au Québec, une comparaison a été effectuée avec une étude clinique française tirée de la littérature. Cette confrontation a permis de comprendre que l'organisation de la recherche clinique est similaire entre la France et le Québec. Toutefois, la place du pharmacien en recherche clinique n'est pas encore confirmée en France contrairement au Québec et des ouvertures stratégiques inspirées de cette expérience sont présentées dans ce manuscrit. Pour optimiser la transparence en recherche clinique, il est important de revoir l'implication et le statut du pharmacien (ARC, clinicien, hospitalier, ...), les stratégies de recrutements des patients ainsi que développer la qualité du partenariat médecin/pharmacien/autres professionnels de santé.

Mots clés: recherche clinique hospitalière, expérience personnelle, Québec, France, promoteur, pharmacien, acteurs de recherche, étapes administratives, financement, stratégies de recrutement, méthodologie.

Discipline: Pharmacie

Adresse de l'UFR: Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 35 chemin des Maraîchers, Toulouse