

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DE SANTE**  
**DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2023

THESE 2023/TOU3/2083

# **THESE D'EXERCICE**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

***PHASE D'APPROFONDISSEMENT***

**Interne en PHARMACIE HOSPITALIERE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Florence LEGRAND**

Née le 21/02/1997 à Levallois-Perret (92)

**CONCILIATION MEDICAMENTEUSE LORS DE L'INCLUSION DES PATIENTS  
DANS LES ESSAIS CLINIQUES : PRATIQUES ACTUELLES EN REGION  
OCCITANIE ET ETUDE DE FAISABILITE PAR L'EQUIPE PHARMACEUTIQUE AU  
CHU DE TOULOUSE**

Le Mercredi 11 octobre 2023

Directeur de thèse : Docteur Sonia Caroline SORLI

## **JURY**

Président : Docteur Laure ROUCH  
1er assesseur : Docteur Isabelle QUELVEN-BERTIN  
2ème assesseur : Professeur Grégory PUGNET  
3ème assesseur : Docteur Sonia Caroline SORLI  
4ème assesseur : Docteur Véronique DUHALDE

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques**  
**de la Faculté de santé**  
**au 08 mars 2023**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie -
Mme ROUSSIN A.	Virologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacologie
M. VALENTIN A.	Pharmacie Clinique
	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-	Chimie thérapeutique
GENISSON V.	Toxicologie -
Mme BOUTET E.	Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-	Physiologie
directeur)	Chimie Thérapeutique
Mme DERAËVE C.	Pharmacognosie
M. FABRE N.	Pharmacie Galénique
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacologie
M. GUIARD B.	Chimie
M. LETISSE F.	pharmaceutique
Mme MULLER-STAU-MONT	Toxicologie -
C.	Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX	Chimie analytique
K.	Biologie Cellulaire
M. SEGUI B.	Biochimie
Mme SIXOU S.	Chimie analytique
M. SOUCHARD J-P.	Droit Pharmaceutique
Mme TABOULET F.	Mathématiques
Mme WHITE-KONING M.	

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Biochimie	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Pharmacie Clinique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biophysique	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Biochimie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
	Pharmacologie	Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
		Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie	Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique	M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire,		
Mme STRUMIA M.	Immunologie		
	Pharmacie Clinique		

## Remerciements

### **Aux membres de mon jury**

Au Docteur Laure Rouch, merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse malgré toutes vos obligations. Merci également pour les différents enseignements que vous nous avez donné dans le cadre de l'internat. Je vous exprime toute mon estime et ma gratitude.

Au Professeur Grégory Pugnet, merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Merci d'apporter votre regard médical et clinique sur le travail que nous avons réalisé. J'espère de tout cœur que la collaboration entre pharmaciens et médecins continuera afin de toujours améliorer la prise en charge des patients. Je vous exprime tout mon profond respect et ma reconnaissance.

Au Docteur Isabelle Quelven-Bertin, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Cela a été un réel plaisir de travailler avec toi dès mon premier semestre. Ta bienveillance et ton investissement dans tous tes différents projets sont des exemples pour moi.

Au Docteur Véronique Duhalde, merci de participer à ce jury de thèse. Merci également pour tous les conseils que tu m'as donnés dans le cadre de ce projet ou de mes différents stages. Ta gentillesse et tes encouragements m'ont accompagnée tout mon internat et m'ont permis de m'épanouir pleinement en tant que future pharmacienne. Tu as toujours su trouver le temps pour tes internes malgré toutes tes missions au sein du CHU. C'était très agréable de travailler avec toi.

Au Docteur Caroline Sorli, un immense merci pour ton aide et ton encadrement pour cette thèse. Merci pour toutes les heures passées sur ce travail depuis plus de deux ans maintenant. De l'élaboration du projet, à sa réalisation et jusqu'aux nombreuses relectures de ce manuscrit, ton soutien a toujours été présent. Merci pour la confiance que tu m'as donnée, au cours de mon stage et de ma thèse.

## **A toutes les personnes qui nous ont aidé à la réalisation de ce projet**

Aux Docteurs Frédéric Eyvrard et Laetitia Caturla pour vos conseils aux différents questionnements que nous avons pu avoir avec Caroline. Merci Fred pour tous les articles et revues que tu m'as envoyés sur le sujet de la pharmacie clinique aux essais. Merci Laetitia pour ton aide dans les démarches administratives de notre étude.

A Annick et Oléane, les 2 meilleures externes. Merci pour votre investissement, votre travail de qualité tout au long du projet. Sans vous, cela n'aurait pas pu avoir lieu. Merci d'y avoir mis toute votre rigueur et votre sérieux pour que nous puissions aboutir à ce résultat final. Vous avez été force de proposition et avez permis d'améliorer encore le projet. Un immense merci à toutes les 2.

A Olaia Irazusta et Sylvie Roques qui m'ont aidé pour la diffusion des deux enquêtes Sphinx®. Merci Olaia pour tout le temps passé à concevoir les moindres détails du questionnaire état des lieux et tout le temps à mettre en valeur ses résultats. Merci Sylvie d'avoir pris son relais pour l'enquête de satisfaction. Votre aide à toutes les deux a été très précieuse.

A tous les ARC du CHU avec qui nous avons travaillé pour le projet COMEDEC. A tous les médecins investigateurs qui nous ont aidé au cours du projet en répondant aux différentes enquêtes et en participant à l'étude. Merci de nous avoir fait confiance en nous confiant vos patients pour évaluer cette nouvelle activité. J'espère que nous pourrons tous ensemble améliorer leur prise en charge et faciliter le travail de chacun.

## **A tous les pharmaciens et préparateurs avec qui j'ai partagé un bout de mon internat**

A Zoubeir, Camille et Fanny. A Marie et Isabelle. Merci pour votre accueil au sein du préparatoire de Lavoisier et au sein du (petit) bureau de TMF de Lefebvre. Merci à l'équipe PPH, toujours motivés et toujours compétents, votre expertise m'a toujours bluffée. Un merci tout particulier à Célia, Fanny et Pres, je garde toujours la poche à poissons-paillettes au-dessus de mon bureau.

A Caroline, Anne-Laure et Maryse. Mon semestre aux rétros/essais cliniques était riche en émotions mais surtout riche en formation. Merci d'avoir été là tant au niveau professionnel que personnel. J'ai sincèrement apprécié travailler avec toute l'équipe. Céline, Bado, Charlotte, les PPH de Ranguel. A Carole et Stéphane pendant vos passages sur la coline.

A Véronique et Isabelle, expertes du DM. C'était très enrichissant de travailler à vos côtés tant par vos compétences techniques sur les dispositifs médicaux en eux-mêmes que par votre capacité à jongler entre les dossiers médicaments et DM. Un merci supplémentaire à Isa pour nous avoir encadrés lors de notre atelier au congrès de l'ADPHSO. Au bureau DM : Edwige, Anne, Cécile, Marie-Lou (avec Tony) et Leslie (tu finissais par faire partie du bureau). Travailler dans une bonne ambiance c'est toujours plus agréable.

A Peggy, Michel, Thomas et Sarah. Merci de m'avoir accueilli au sein du labo de pharmaco-toxicologie. Je suis très heureuse d'avoir ouvert la voie de ce stage, très complémentaire à notre formation. Je garde toujours sur mon poste de travail la tasse « Florines » qui me rappelle de très bons souvenirs. Merci de m'avoir fait confiance.

A Elodie, ton expertise et ton charisme m'ont toujours impressionnée. A Brigitte, merci pour ce semestre en cardiologie et pour tout ce que tu fais pour les internes en tant que coordinatrice de DES. A la team Bisounours : Khevin, Pauline et Jo. Je suis très heureuse d'avoir été l'une de vos 2 premières internes. J'espère vous rendre fière. A tous les PPH de Ranguel.

A tous les pharmaciens de l'Oncopole, Florent, Sophie, Sylvain, Elina, Camille, Corentin, Coline, Anaïs, Cécilia, Pauline et Coralie. Vos compétences et votre rigueur sont un exemple. Je tiens à remercier toute l'équipe des préparateurs en commençant par Paupau, Sandrine et Clément. A Marie (meilleure binôme de robot, je te souhaite le meilleur pour l'heureux événement que tu attends), Laeti Pou, Elsa, Kate, Marion, Océane, JeeBee, Gaudot, Leslie, Lucie, Chacha, Chacha et Chacha, Silvia, Raph, Marie Blue, Florine, Anaïs et Sarah.

### **A ma famille**

Bien évidemment je souhaite à remercier mes parents. Vous avez toujours cru en moi depuis le début et m'avez soutenue pendant toutes ces années de concours, d'examens et de stress. Merci pour tout ce que vous êtes et ce que vous avez fait pour moi, j'ai grandi dans un environnement riche en amour et en sérénité. Merci de m'avoir montré l'importance de l'esprit de famille. Votre chemin de vie et de vie de couple est un exemple. J'espère continuer à vous rendre fière. Merci Papa, merci Maman d'avoir toujours été là, dans les bons comme dans les mauvais moments.

A mon frère Bruno, des embrouilles de frères et sœurs à notre complicité de maintenant, il s'en est passé du temps ! Merci pour ton soutien indéfectible, ton humour parfois douteux mais toujours présent mais surtout ta bonne humeur (bon sauf quand on te parle de cartons ...). Merci de partager mon grain de folie et tous ces délires et merci de m'avoir transmis ta passion pour les jeux de société. Et puis un dernier merci pour me laisser garder chachat de temps en temps. Miaou Orion ! Tes ronronnements sont la meilleure thérapie pour garder le moral malgré la fatigue de la thèse.

A mes grands-parents. Mamie Denise et Papi Robert, j'ai pu hériter de votre détermination pour le travail qui m'a poussée à en être ici aujourd'hui. Merci de m'avoir légué ça. A mon Papy Jean-Louis, j'aimerais te dédier cette thèse. Tu as été la personne la plus fière de ma réussite dans ces études de pharmacie. Ta présence me manque énormément, en particulier en ce jour. Je suis sûre que tu continues de veiller sur moi où que tu sois. Mamie Annette, tu seras leur fière représentante. Je te sais si forte et combattive, merci pour tout l'amour que tu m'as donné et toutes les valeurs que vous avez véhiculées.

A Marie-Françoise et François. Merci énormément pour votre soutien toutes ces dernières années. Merci à Pierre et Louis pour nos parties de cartes post-repas de famille, à nos parties de belotte.

A Yves et Anne pour tous ces moments familiaux partagés. Le nombre de pharmaciens de cette famille va grandir encore ! Merci à Vincent, Olivier et Laure, pour nos cousinades et bons moments partagés. Il me tarde de pouvoir tous nous retrouver à nouveau.

A tout le reste de la famille plus élargie, Aline et Gérard, Anne-Marie et Jeannot, Laurence, Marion, Julien et Antoine, la famille parisienne et le grand cousin montpelliérain. J'ai pu grandir et m'épanouir aussi grâce à vous tous.

Un merci tout particulier à Céline et Christine, le trio de cousines aka les Rastakines. Je suis si heureuse de vous avoir retrouvées.

### **A mes amis**

A mes amis de la fac pour toutes ces années passées dans la maison des Télétubbies. A ma binôme, coloc et surtout amie Justine. Merci pour toutes ces années d'amitié, ton écoute toujours bienveillante, tes conseils toujours rassurants et ton soutien si précieux. A Marie, avec qui on a passé tant d'heures à la BU. A Camille, tu nous as rejoint en cours de route mais c'était un plaisir de te redécouvrir. A Auré, Fabinho, Guillaume, Julie, Chloé, Elodie, Mylan et Yoan, merci pour toutes ces soirées et nos déhanchés sur Just Dance.

Aux plus belles, Laura, Laurie, Coco, Marie et Stellou. La PACES nous a fait nous rencontrer mais elle a surtout permis de créer une amitié très forte. Je sais que je pourrais toujours compter sur vous. Merci d'être là, vous êtes les meilleures.

Au Crazy Paradise. Amies de fac mais bien plus encore. Merci de partager ma folie et mes délires. Notre amitié s'est consolidée pendant la préparation du concours et elle n'est pas prête de s'arrêter. Je vous aime fort bande de folles !

A mes compagnons de jeux de société. Baptiste T, Antoine B, Marine. Merci pour toutes ces soirées endiablées.

A la guilde Infusion, pour toutes ces soirées partagées à distance et ces retrouvailles aux quatre coins de la France.

A tous mes amis de longue date. Charles, Alexis, Jacques, Baptiste L. Merci pour votre soutien depuis toutes ces années. Je vais enfin pouvoir être plus disponible pour se retrouver.

A mon groupe de spammeurs de l'extrême. Juju, Nico, Benji, Rox, Camille, Antoine, Bryan, Marion, Rima, Matthieu, Blandine, Jo. Vous êtes là quand il le faut avec les mots justes. Un immense merci.

## **A mes cointernes, amis et collègues à la fois**

A la team prep, ce premier semestre à vos côtés était top. Coach Max à la rescousse, Paupau le jellyfish, Selim notre Jul national, Carole la maman de l'ICP. L'ambiance était toujours présente malgré les heures supplémentaires, le COVID (la dexa 6 à gogo), l'hygrométrie jamais dans les normes...

Au Ranguel game, toujours bienveillants les uns envers les autres, c'était si agréable comme semestre. Fabian et Mathilde, Laura et Agla, Julye, Guillaume, Selim et Dr Lulu. On n'oublie pas Nico des rétros. Et enfin ma babe Marie-Lou avec petit Tony. J'ai découvert une fille extraordinaire, avec qui travailler est aussi sympathique que rigoler. J'ai hâte de te retrouver dans le Tarn ! Merci à toute la team pour ce magnifique semestre, c'était si agréable tous ensemble !

Aux Florines aka les toxicopines, quand tes cointernes deviennent des amies en or. Justikacine, Blandivudine, Josémycine. Je ne peux pas vous citer sans citer Sarah, certes tu n'es plus interne mais en te trouvant un surnom adéquat tu fais aussi partie du groupe. Sarapénème ? Merci pour tous ces bons moments.

A la confrérie jubilatoire des chevaliers de Ranguel, ce semestre en pharmacie clinique n'aurait pas pu être aussi enrichissant sans vous. Eva et Paul, Maureen, Baptiste, Audrey et Julye, Clément et Agla, Léa et Cyrielle. Et le meilleur pour la fin, parce que 6 mois ne m'avaient pas suffi, j'ai nommé Josie ! Notre duo Bigflo et Josie restera gravé à tout jamais. Merci pour tous ces verres ensemble et que l'on continuera de prendre, autour d'un burger ou de bons tapas.

Et enfin, à la team Oncopole. Je n'aurais jamais autant rigolé malgré tout le stress de ce semestre. Merci d'avoir été si gentils avec moi, vous m'avez soutenue dans cette épreuve et remonté le moral tant de fois. Sam, Eni, Nico, Luc, Clara, Léa. Je suis sûre que l'oncopole n'aura pas vu de team UPCO aussi soudée. Merci pour ce merveilleux stage ! A tous les autres oncopolitains de ce semestre, Emilie, Agla et Val, Clara et Léna, Chloé et Alice.

A tous les autres internes que j'ai pu rencontrer au cours de mon parcours. Mathilde, Geoffrey, Leïla, Laure, Chloé, Gaël et à tous ceux que j'oublie sûrement de citer j'en suis désolée.

## **A Vincent, qui pourrait être dans la plupart des catégories ci-dessus**

Merci d'être là avec moi, grâce à toi j'ai pu me sortir de toutes les difficultés que j'ai pu traverser. Avec toi à mes côtés tout est possible et je me sens sereine. Tu es mon âme sœur, j'en suis maintenant certaine. Merci de m'avoir soutenue une fois encore dans cette aventure qu'est la thèse. Tu ne comprenais pas tout au début mais tu as toujours été là pour m'encourager, me soutenir quand le moral flanchait et surtout tu prends si bien soin de moi. Il me tarde de vivre les prochaines aventures qui nous attendent à Albi. Merci. Je t'aime.

## Table des matières

Table des matières.....	9
Abréviations.....	14
Liste des figures.....	16
Liste des tableaux.....	18
Introduction.....	19
Partie 1 : Généralités et contexte du projet.....	20
I.    La pharmacie clinique à l'hôpital.....	20
A.    Définition de la pharmacie clinique.....	20
B.    Activités de pharmacie clinique.....	21
1.    Différents niveaux de prestations de pharmacie clinique.....	21
2.    Lien entre la ville et l'hôpital.....	23
C.    La conciliation médicamenteuse à l'hôpital.....	24
1.    Définition de la conciliation médicamenteuse.....	24
2.    Etapes de la conciliation médicamenteuse d'entrée.....	25
a.    Recueil des informations.....	25
b.    Synthèse des informations.....	26
c.    Validation du bilan médicamenteux optimisé.....	26
d.    Transmission du bilan médicamenteux et optimisation de la prescription....	26
3.    Objectifs de la conciliation médicamenteuse d'entrée.....	27
II.    Les essais cliniques médicamenteux.....	30
A.    Définitions.....	30
1.    Encadrement par la loi Jardé.....	30
2.    Changements apportés par le règlement européen EU 536/2014.....	32
3.    Acteurs impliqués dans la recherche clinique.....	33

B.	Différentes phases d'essais cliniques .....	34
C.	Statut de commercialisation des médicaments expérimentaux.....	35
III.	Place de la pharmacie clinique dans les essais cliniques .....	36
A.	Rôle de la pharmacie dans les essais cliniques .....	36
1.	Missions déléguées au pharmacien de la PUI.....	36
2.	Visites du promoteur.....	37
3.	Convention hospitalière et surcoûts .....	39
a.	Promoteur industriel .....	39
b.	Promoteur institutionnel .....	40
B.	Développement de la pharmacie clinique dans les essais cliniques au niveau national	40
C.	Pharmacie clinique dans le cadre des essais cliniques en oncologie .....	41
D.	Pharmacie clinique dans les essais cliniques au CHU de Toulouse hors oncologie .	43
IV.	Objectifs du travail.....	43
Partie 2 : Matériel et Méthodes .....		45
I.	Recueil auprès des promoteurs sur les moyens actuels pour vérifier la compatibilité des traitements concomitants avec le protocole .....	45
II.	Etat des lieux sur les pratiques de recueil des traitements médicamenteux dans les services investigateurs en Occitanie .....	45
III.	Etude de faisabilité : COMEDEC .....	46
A.	Patients.....	46
B.	Méthode.....	47
1.	Ressources humaines .....	47
2.	Durée de l'étude .....	48
3.	Objectifs et critères de jugement .....	48
4.	Communication avec les services investigateurs du CHU de Toulouse.....	48

5.	Recueil des traitements médicamenteux et réalisation du BMO .....	48
6.	Analyse pharmaceutique du BMO .....	50
7.	Méthode statistique d'analyse des résultats.....	51
a.	Test de Student .....	51
b.	Test du Chi-deux .....	52
C.	Questionnaire de satisfaction patient .....	52
D.	Questionnaire de satisfaction des services .....	53
Partie 3 : Résultats.....		54
I.	Recueil auprès des promoteurs sur les moyens actuels pour vérifier la compatibilité des traitements concomitants avec le protocole .....	54
II.	Etat des lieux sur les pratiques de recueil des traitements médicamenteux dans les services investigateurs en Occitanie .....	56
A.	Personnels investigateurs ayant répondu .....	56
B.	Méthodologie du recueil des traitements médicamenteux.....	58
C.	Analyse pharmaceutique.....	62
D.	Collaboration avec la pharmacie .....	63
III.	Etude de faisabilité : étude COMEDEC .....	64
A.	Screening .....	65
B.	Caractéristiques de la population.....	65
1.	Présentation générale de la population .....	65
2.	Allergies et intolérances .....	66
3.	Dispositifs médicaux implantables .....	67
4.	Gestion des traitements au domicile .....	67
C.	Services cliniques ayant participé à l'étude.....	67
1.	Services cliniques participants .....	67

2.	Essais cliniques concernés.....	68
D.	Description des produits expérimentaux étudiés .....	70
E.	Conciliation médicamenteuse .....	71
1.	Sources de la conciliation médicamenteuse .....	71
2.	Comparaison du recueil réalisé par la pharmacie avec celui réalisé par le service 72	
F.	Analyse pharmaceutique.....	77
1.	Compatibilité avec le produit expérimental .....	77
2.	Analyse pharmaceutique globale .....	78
G.	Transmission du BMO et de l'analyse pharmaceutique à l'équipe médicale .....	78
H.	Temps nécessaire à cette nouvelle activité .....	79
I.	Satisfaction des patients et des services ayant participé à l'étude .....	80
1.	Satisfaction des patients.....	80
2.	Satisfaction des services .....	81
	Partie 4 : Discussion.....	83
I.	Etat des lieux des pratiques en Occitanie.....	83
II.	Conciliation médicamenteuse et analyse des divergences .....	84
III.	Identification de produits prohibés par les protocoles .....	88
IV.	Analyse pharmaceutique.....	89
V.	Satisfaction des participants.....	92
	Partie 5 : Perspectives et conclusions .....	93
	Bibliographie.....	97
	Liste des annexes.....	103
	Annexe 1 : Grille de coûts et surcoûts partie pharmacie selon la convention unique .....	104
	Annexe 2 : Grille de coûts et surcoûts partie pharmacie pour un essai institutionnel .....	106

Annexe 3 : Grille de recueil de l'enquête auprès des promoteurs .....	107
Annexe 4 : Questionnaire état des lieux sur les pratiques de recueil des traitements médicamenteux dans les services investigateurs en Occitanie .....	108
Annexe 5 : Synopsis de l'étude COMEDEC.....	111
Annexe 6 : Notice d'information des patients de l'étude COMEDEC .....	117
Annexe 7 : Note d'information ajoutée le DPI après inclusion dans l'étude COMEDEC ....	120
Annexe 8 : Recueil des données pour l'étude COMEDEC (extrait) .....	121
Annexe 9 : Mail d'annonce aux services .....	122
Annexe 10 : Newsletters .....	124
Annexe 11 : Fiche de conciliation médicamenteuse utilisée au CHU.....	132
Annexe 12 : Compte-rendu d'entretien pharmaceutique type .....	134
Annexe 13 : Questionnaire de satisfaction patient.....	136
Annexe 14 : Questionnaire de satisfaction service.....	137

## Abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARC : Attaché de recherche clinique

BMO : Bilan médicamenteux optimisé

BPC : Bonnes pratiques cliniques

CAQES : Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CHUT : Centre hospitalo-universitaire de Toulouse

CM : Conciliation médicamenteuse

CPP : Comité de protection des personnes

DCI : Dénomination commune internationale

DM : Dispositif médical

DMI : Dispositif médical implantable

DNI : Divergence non intentionnelle

DMP : Dossier médical partagé

DP : Dossier pharmaceutique

DPI : Dossier patient informatisé

DRCI : Direction de la recherche et de l'innovation

e-CRF : *Electronical case report form*

EHPAD : Etablissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

FOP : Foramen ovale perméable

FPHU : Fédération pharmaceutique hospitalo-universitaire

HAS : Haute autorité de santé

IDE : Infirmier(ère) diplômé(e) d'état

IUCT : Institut universitaire du cancer de Toulouse

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

MTI : Médicament de thérapie innovante

PE : Produit expérimental

PI : *Principal investigator* ou Investigateur principal

PTG : Prothèse totale de genou

PTH : Prothèse totale de hanche

PUI : Pharmacie à usage intérieur

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RIPH : Recherche impliquant la personne humaine

RnIPH : Recherche n'impliquant pas la personne humaine

SFPC : Société française de pharmacie clinique

TEC : Technicien d'étude clinique

## Liste des figures

Figure 1 : Les différents niveaux de prestation de pharmacie clinique et les données nécessaires (7) .....	22
Figure 2 : Les différentes étapes de la conciliation médicamenteuses décrites dans le guide HAS sur la conciliation médicamenteuse en 2018 (8) .....	27
Figure 3 : Cadre réglementaire pour un essai clinique selon sa catégorie (22) .....	32
Figure 4 : Les différences entre les 4 phases d'essais cliniques (23) .....	35
Figure 5 : Chronologie de l'organisation générale d'un essai clinique au sein d'une PUI (24). 38	
Figure 6 : Chronologie de l'enquête sur les pratiques actuelles en région Occitanie .....	46
Figure 7 : Acteurs de la vérification de la compatibilité des traitements concomitants avec le protocole expérimental .....	55
Figure 8 : Outils de vérification de la compatibilité des traitements concomitants avec le protocole expérimental .....	55
Figure 9 : Etablissement d'exercice des répondants .....	56
Figure 10 : Fonction des répondants (tout CHU confondu) .....	57
Figure 11 : Pôle clinique d'exercice des répondants sur l'ensemble des 3 CHU .....	57
Figure 12 : Personne effectuant le recueil des traitements médicamenteux (tout CHU confondus).....	58
Figure 13 : Temps du recueil (A) et son importance pour les répondants (B) .....	59
Figure 14A : Utilisation d'un formulaire pour faciliter le recueil des traitements médicamenteux ; Figure 14B : type de formulaire utilisé .....	59
Figure 15 : Sources utilisées en pratique courante pour le recueil des traitements médicamenteux.....	60
Figure 16 : Produits de santé recherchés lors du recueil des traitements médicamenteux....	61
Figure 17 : Difficultés rencontrées lors de la réalisation du recueil médicamenteux .....	61
Figure 18 : Type d'interactions médicamenteuses recherchées .....	62
Figure 19 : Aide potentielle de la pharmacie pour l'exhaustivité du recueil des traitements médicamenteux à droite et pour l'identification des interactions médicamenteuses et contre-indications à gauche .....	64

Figure 20 : Accord pour prévoir un entretien pharmaceutique lors de screening des patients .....	64
Figure 21 : Répartition du nombre de patient par service clinique d'origine de l'essai cliniques .....	68
Figure 22 : Systèmes anatomiques des traitements relevés par la pharmacie mais non relevés par le service clinique.....	74
Figure 23 : Classes médicamenteuses des traitements relevés par la pharmacie mais non relevés par le service clinique .....	75
Figure 24 : Systèmes anatomiques des traitements relevés par le service clinique mais non relevés par la pharmacie .....	76
Figure 25 : Classes médicamenteuses des traitements relevés par le service clinique mais non relevés par la pharmacie .....	76
Figure 26 : Satisfaction des patients. A : satisfaction concernant l’amabilité du personnel pharmaceutique. B : satisfaction sur la longueur de l’entretien. C : Utilité de l’entretien pharmaceutique. D : Satisfaction sur la clarté des informations données. ....	80
Figure 27 : Satisfaction des services concernant les entretiens pharmaceutiques .....	81
Figure 28 : Satisfaction des services concernant les comptes rendus des entretiens pharmaceutiques.....	82
Figure 29 : Satisfaction globale des services sur la conciliation médicamenteuse réalisée par la pharmacie .....	82

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Raisons des échecs d'inclusion dans l'étude COMEDEC.....	65
Tableau 2 : Caractéristiques de la population de l'étude COMEDEC .....	66
Tableau 3 : DMI retrouvés dans la population COMEDEC.....	67
Tableau 4 : Répartition des patients COMEDEC par bras et par études au sein de leur service clinique .....	69
Tableau 5 : Répartition des produits expérimentaux étudiés selon leur statut de commercialisation .....	70
Tableau 6 : Sources utilisées lors de la conciliation médicamenteuse.....	71
Tableau 7 : Comparaison des recueils faits par la pharmacie et ceux fait par les services cliniques. (P-value (test de student) : comparaison du bras prospectif et rétrospectif. P-value (student apparié) : comparaison du nombre de médicament relevé par le BMO et du nombre de médicament relevé par le service pour un patient donné).....	73
Tableau 8 : Analyse de la compatibilité du produit expérimental avec le reste de l'ordonnance du patient .....	78
Tableau 9 : Analyse pharmaceutique réalisée au cours de COMEDEC.....	78
Tableau 10 : Délais de transmission des comptes rendus d'entretien pharmaceutique .....	79
Tableau 11 : Temps nécessaire pour les différentes étapes de conciliation médicamenteuse et d'analyse pharmaceutique .....	80

## Introduction

La pharmacie clinique est un domaine en plein essor depuis plusieurs dizaines d'années. Elle se développe en milieu hospitalier mais également en ville avec un lien ville-hôpital et hôpital-ville se renforçant dans un but d'optimisation et de sécurisation de la prise en charge des patients.

Les essais cliniques permettent d'évaluer chez l'homme de nouveaux produits de santé ou de nouvelles indications pour des médicaments déjà commercialisés. Ils sont réalisés majoritairement dans des établissements hospitaliers. La pharmacie gère essentiellement le circuit des produits de santé dans les essais cliniques. Récemment, la pharmacie clinique se développe progressivement dans le cadre de protocoles avec médicaments expérimentaux. En effet, son bénéfice a pu être montré dans plusieurs études réalisées en oncologie. Cependant, hors oncologie, la pharmacie clinique est assez peu développée en France. L'objectif du travail présenté ici, est d'étudier les bénéfices et les limites de la mise en place d'activités de pharmacie clinique au centre hospitalo-universitaire de Toulouse (CHUT) dans les essais cliniques hors oncologie.

Pour ce faire, nous avons tout d'abord réalisé un état des lieux des pratiques actuelles en Occitanie concernant le recueil des traitements médicamenteux à l'inclusion des patients dans des essais cliniques. Nous avons ensuite réalisé une étude de faisabilité de la conciliation médicamenteuse par l'équipe pharmaceutique lors de l'inclusion de patients dans un essai clinique hors oncologie.

## Partie 1 : Généralités et contexte du projet

### I. La pharmacie clinique à l'hôpital

#### A. Définition de la pharmacie clinique

L'une des premières définitions de la pharmacie clinique datant de 1961 par le Docteur Charles Walton, un pharmacien américain, est la suivante : il s'agit de « l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients ».

La société française de pharmacie clinique (SFPC), créée en 1984, a actualisé sa définition en 2016 indiquant qu'il s'agit d'« une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé » (1).

Cette définition s'appuie notamment sur plusieurs études réalisées aux Etats-Unis par Bond *et al.* (2–4) ayant montré les apports de la pharmacie clinique dans la prise en charge globale des patients. Ils se sont intéressés à différentes activités pharmaceutiques en évaluant l'apport sur les coûts de santé, les effets indésirables et la morbi-mortalité. Ils ont comparé des hôpitaux bénéficiant de ces activités de pharmacie clinique avec d'autres n'ayant pas développé ces activités. Tout d'abord, la recherche de l'historique médicamenteux par les pharmaciens cliniciens a permis de diminuer de presque de 7 millions de dollars par an et par hôpital les coûts en santé (2). En présence d'un recueil de l'historique médicamenteux à l'admission par l'équipe pharmaceutique, une diminution statistiquement significative du nombre d'effets indésirables par 1.864 a été observée par rapport à des services sans cette prestation pharmaceutique. Ce résultat a été obtenu par analyse des données sur un an sur près de 2 millions de patients (3). Enfin, l'élaboration de ce recueil par les pharmaciens a permis d'éviter en moyenne 100 morts par an par établissements d'après l'analyse réalisée sur plus de 2.8 millions de patients issus de 37 établissements (4).

Les missions de pharmacie clinique font partie des missions socles des pharmacies à usage intérieur (PUI) définies dans le code de la santé publique à l'article L5126-1 (5). Elles sont définies dans l'article R5126-10 comme :

« l'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions faisant intervenir des médicaments, des dispositifs médicaux stériles ainsi que tous les produits faisant partie du monopole pharmaceutique aux fins d'assurer le suivi thérapeutique des patients, la réalisation de bilans de médication, l'élaboration de plans pharmaceutiques personnalisés en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins, le patient, et, le cas échéant, son entourage, les entretiens pharmaceutiques et les autres actions d'éducation thérapeutique auprès des patients ainsi que l'élaboration de la stratégie thérapeutique permettant d'assurer la pertinence et l'efficacité des prescriptions et d'améliorer l'administration des médicaments » (6).

## B. Activités de pharmacie clinique

Ainsi, en lien avec les autres professions médicales et paramédicales, le pharmacien clinicien participe à la prise en charge thérapeutique des patients à travers différentes activités. Celles-ci sont catégorisées en prestations de niveau 1 à 3 (7).

### *1. Différents niveaux de prestations de pharmacie clinique*

Les prestations de niveau 1 correspondent à des activités pharmaceutiques liées à des données de prescription sans information clinique associée. Cela correspond à la dispensation d'une ordonnance avec une analyse des interactions médicamenteuses et une vérification des posologies et durée de traitement selon les recommandations scientifiques en vigueur. On peut y associer également la préparation des doses à administrer sous forme de pilulier et des conseils pharmaceutiques généraux sur le bon usage du médicament.

Les prestations de niveau 2 nécessitent de connaître le contexte clinique et son évolution avec notamment des bilans biologiques, l'historique médicamenteux et un entretien avec le patient. Cela correspond aux bilans de médication. Le pharmacien pourra réaliser des

interventions pharmaceutiques en lien avec les données biologiques, les effets indésirables relevés par le patient ou son aidant. Ce type de prestation comprend également un dialogue avec le prescripteur afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique en fonction du contexte clinico-biologique du patient. Les interventions pharmaceutiques pourraient être l'adaptation d'une posologie à la fonction rénale, l'arrêt d'un traitement non pertinent, la mise en place d'un traitement correcteur d'un effet indésirable.

Les prestations de pharmacie clinique de niveau 3 découlent des situations à risque relevées lors d'analyse de niveau 2. Elles permettent de mettre en place des indicateurs de suivi pharmaceutique dans lequel le patient est impliqué. Le pharmacien élabore autour d'un deuxième entretien avec le patient un plan pharmaceutique personnalisé en fonction des problématiques liés aux thérapeutiques identifiées. En concertation avec le médecin responsable du patient, que cela soit en ville ou à l'hôpital, ce plan permet de suivre l'arrêt de traitements, le suivi des effets indésirables ou la mise en place de nouvelles thérapeutiques.

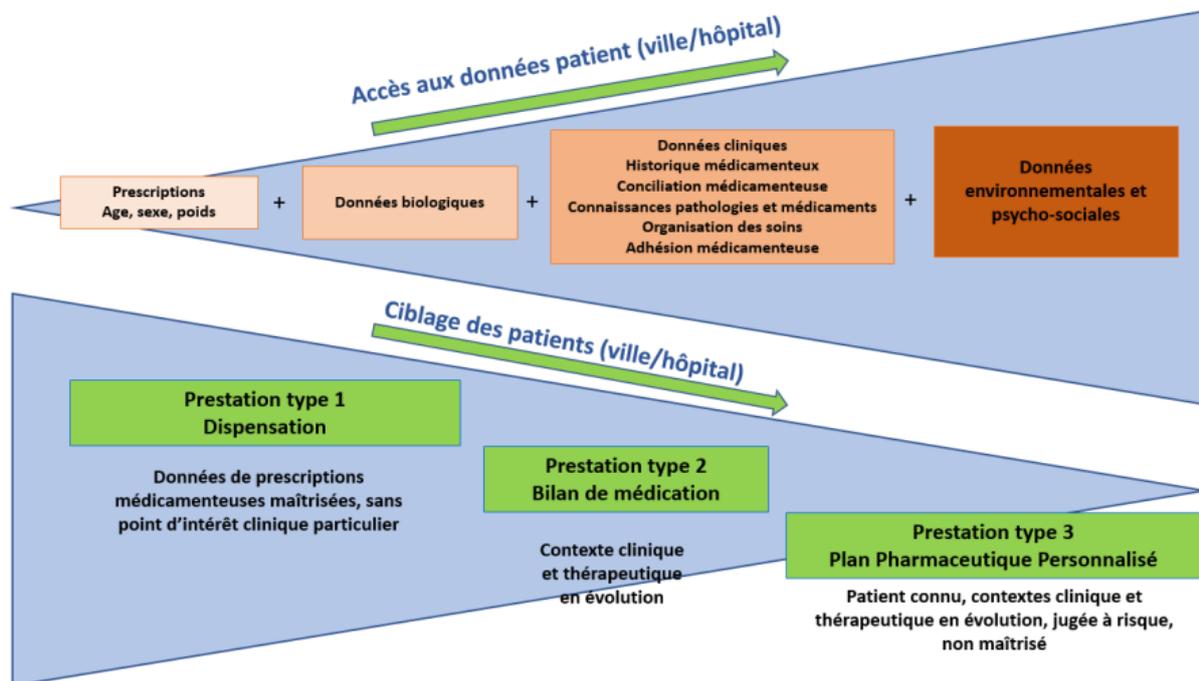


Figure 1 : Les différents niveaux de prestation de pharmacie clinique et les données nécessaires (7)

## *2. Lien entre la ville et l'hôpital*

Un lien étroit est réalisé entre la ville et l'hôpital afin d'assurer la continuité des soins et de limiter le risque iatrogène lors de l'hospitalisation et de la sortie du patient. Cette coordination pluriprofessionnelle implique donc les professionnels libéraux et hospitaliers.

Au niveau de la pharmacie clinique, le lien est surtout réalisé entre les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers mais peut également impliquer d'autres intervenants comme le médecin généraliste, l'infirmière à domicile ou les professionnels d'établissements de santé dont le patient dépendrait, par exemple : établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), foyers d'accueil, maisons d'accueil spécialisées ou autre institution.

Lors de l'hospitalisation d'un patient au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Toulouse dans un service de soin où la conciliation médicamenteuse est développée, les pharmaciens de ville sont contactés afin de recueillir des informations sur les traitements actuels du patient et leur éventuelle automédication. Cette étape est souvent réalisée par l'externe en pharmacie et encadrée par un interne en pharmacie ou un pharmacien.

Au cours de l'hospitalisation, une coordination hôpital-ville peut être mise en place notamment lors d'instauration de traitements spécialisés, tels que le Gilenya® ou les anticoagulants oraux directs en neurologie. Dans ce cas, les pharmaciens hospitaliers réalisent un entretien pharmaceutique avec le patient pour lui présenter l'indication, l'administration et le bon usage de son nouveau traitement et les éléments à surveiller.

Au moment de la sortie du patient, l'équipe pharmaceutique de l'hôpital contacte la pharmacie habituelle du patient afin d'informer le pharmacien sur les particularités de suivi du médicament et de commande afin de s'assurer de l'approvisionnement du médicament et éviter toute rupture de traitement. De même, une activité similaire est réalisée à l'Institut universitaire du cancer de Toulouse (IUCT) lors de l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux par voie orale qui est disponible à l'officine. Les préparateurs coordinateurs appellent les pharmaciens officinaux pour les informer de cette instauration et des modalités de commande.

Enfin, de façon plus large, le suivi d'un plan pharmaceutique personnalisé débuté à l'hôpital peut être poursuivi par les professionnels de soins primaires et inversement. Cela peut être facilité par la réalisation de conciliation médicamenteuse à l'entrée et à la sortie d'hospitalisation des patients.

De même, pour des patients ambulatoires, lors d'un passage en ville d'un médicament anciennement réservé aux rétrocessions hospitalières, les pharmacies de ville sont appelées par les pharmaciens hospitaliers afin d'assurer le relais d'approvisionnement et par conséquent éviter la rupture de traitement du patient. Cela peut être le cas lors d'un changement de statut ou suite à la fixation d'un prix d'un médicament anciennement en accès précoce.

### C. La conciliation médicamenteuse à l'hôpital

La validation pharmaceutique des ordonnances hospitalières reste la mission de pharmacie clinique la plus réalisée par les pharmaciens hospitaliers. Néanmoins, la conciliation médicamenteuse pour des patients hospitalisés est de plus en plus présente au sein des établissements de santé, notamment depuis la création d'un indicateur au sein du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES).

#### 1. Définition de la conciliation médicamenteuse

La conciliation des traitements médicamenteux ou conciliation médicamenteuse (CM) est définie par le collège de la haute autorité de santé (HAS) en 2018 comme étant « un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluri-professionnelle » (8).

Ainsi, lors d'une hospitalisation, une conciliation d'entrée peut être réalisée. Cette dernière peut être faite de façon proactive (avant toute prescription hospitalière) ou de façon rétroactive (après la prescription hospitalière), ce qui est plus fréquemment le cas.

La conciliation médicamenteuse de sortie correspond à la comparaison du bilan médicamenteux optimisé à l'ordonnance de sortie. Un entretien avec le patient peut être réalisé au décours de cette conciliation pour lui expliquer les modifications thérapeutiques réalisées au cours de l'hospitalisation. Une fiche de liaison à l'adresse du médecin généraliste

est également rédigée et contient un volet médicament justifiant les modifications de posologie, les arrêts ou ajouts de traitements et les recommandations d'adaptation pour la suite de la prise en charge. La conciliation de sortie permet de faciliter la complétion du volet médicament et de sécuriser la prise en charge médicamenteuse et d'éviter la iatrogénie (8).

Nous nous concentrerons par la suite sur la conciliation médicamenteuse d'entrée en hospitalisation car notre travail porte sur le recueil médicamenteux réalisé à l'inclusion de patients dans des essais cliniques. Cela s'assimile donc à une conciliation médicamenteuse d'entrée proactive où le bilan médicamenteux optimisé est transmis au médecin investigateur afin d'implémenter le dossier d'essais clinique du patient.

## *2. Etapes de la conciliation médicamenteuse d'entrée*

Pour un patient hospitalisé, ce qui est le plus décrit dans la littérature et le plus souvent réalisé en pratique, la conciliation médicamenteuse s'organise en 4 phases distinctes (Figure 2) (8,9) : le recueil d'informations, la synthèse de ces informations, la validation de ce bilan médicamenteux et le partage à l'équipe médicale hospitalière.

### *a. Recueil des informations*

Tout d'abord, une recherche d'informations sur les médicaments pris par le patient est effectuée. Cela comprend les médicaments sur prescriptions médicales mais également l'automédication et les médecines alternatives comme la phytothérapie, l'aromathérapie et l'homéopathie, ainsi que les autres produits pouvant interagir avec les médicaments (pamplemousse, alcool, cannabis et autres substances récréatives).

Il est également nécessaire d'évaluer l'adhésion thérapeutique du patient lors de son entretien et de recenser les allergies. Au même titre, les antécédents médicaux sont vérifiés auprès du patient afin de s'assurer qu'ils sont tous pris en compte dans la stratégie thérapeutique si nécessaire.

Un minimum de trois sources est nécessaire et autant que de besoin pour arriver à synthétiser les informations de façon certaine et exhaustive. Ces sources peuvent être d'ordre matériel, telles que le dossier patient informatisé (DPI), les lettres de consultation ou de liaison, le dossier pharmaceutique, les ordonnances ou les boîtes de médicaments apportées par le patient. Les sources peuvent également reposer sur l'entretien avec le patient et/ou son

entourage et l'entretien avec un professionnel de santé de premier recours, tels que le pharmacien d'officine, le médecin traitant, le médecin spécialiste, ou des personnels d'établissements spécialisés.

Le recueil des traitements médicamenteux peut être réalisé par tout professionnel de santé qu'il soit médecin ou pharmacien, sage-femme, chirurgien-dentiste, infirmier, préparateur en pharmacie.

#### b. Synthèse des informations

Ensuite, la deuxième étape de la conciliation médicamenteuse est la réalisation d'un bilan médicamenteux optimisé (BMO). Il s'agit d'une synthèse des données recueillies d'après les différentes sources des médicaments prescrits ou pris en automédication par le patient ainsi que les autres produits type phytothérapie et aromathérapie. Les notions d'observance thérapeutique et d'allergies retrouvées lors du recueil sont associées au BMO, comme précisé précédemment (cf. Partie 1.I.C.2.a).

La synthèse des informations est généralement réalisée par un membre de l'équipe pharmaceutique comme recommandé par l'HAS (8) mais peut également être réalisé par le prescripteur qu'il soit médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme.

#### c. Validation du bilan médicamenteux optimisé

Ce bilan doit ensuite être validé pour attester du bon déroulement des étapes précédentes. Une fois validé, lorsque cela est possible il est intégré dans le DPI du patient ou dans le dossier papier.

Cette étape de validation est généralement réalisée par le pharmacien hospitalier, mais le bilan peut également être validé par tout prescripteur selon l'HAS (8).

#### d. Transmission du bilan médicamenteux et optimisation de la prescription

Enfin, la dernière étape consiste à transmettre la synthèse réalisée à l'équipe médicale hospitalière dont relève le patient afin de discuter des éventuelles divergences repérées et corriger si nécessaire les potentielles erreurs médicamenteuses relevées. Le partage du bilan médicamenteux concerne l'ensemble des professionnels de santé prenant en charge le patient

mais nécessairement le pharmacien et le médecin car cet échange peut aboutir sur une modification de la prescription.

Afin d'éviter tout risque d'erreur et d'améliorer l'adhérence thérapeutique du patient, ce dernier sera informé des changements réalisés au sein de sa prescription s'il y a lieu par le prescripteur.

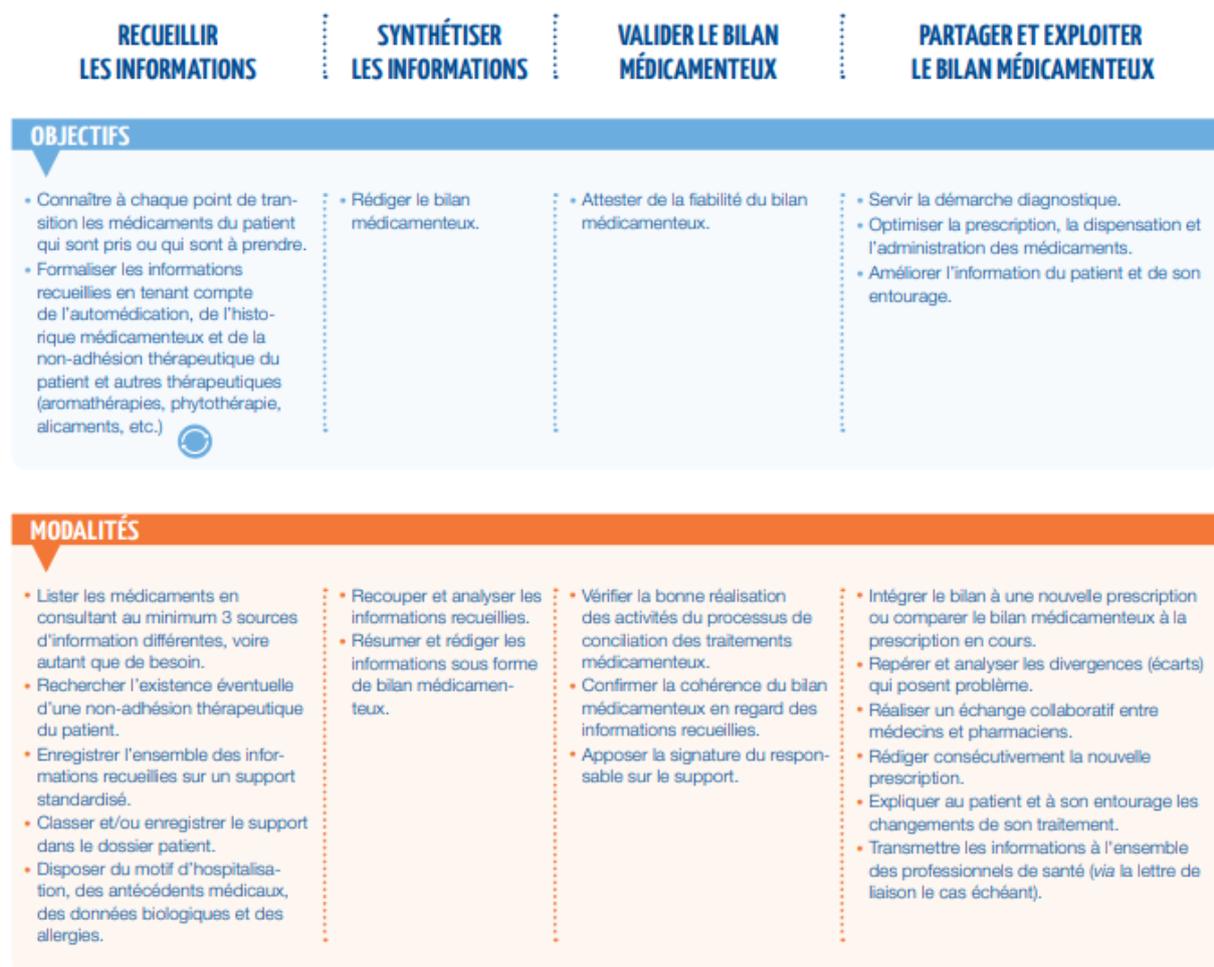


Figure 2 : Les différentes étapes de la conciliation médicamenteuse décrites dans le guide HAS sur la conciliation médicamenteuse en 2018 (8)

### 3. Objectifs de la conciliation médicamenteuse d'entrée

La conciliation médicamenteuse permet ainsi de repérer les divergences entre les médicaments pris et à prendre par le patient à domicile et la prescription initiale hospitalière.

Dans une étude française réalisée de janvier 2011 à septembre 2012, près de 45 % des 1670 patients conciliés avaient au moins une erreur médicamenteuse et la conciliation a permis d'intercepter près de 1800 erreurs au total (10). Dans une autre étude réalisée à Laon, 52% des 442 patients conciliés avaient au moins une divergence non intentionnelle (DNI) (11). La gravité potentielle des DNI a été évaluée et retrouve 12% de DNI potentiellement majeure et 37% potentiellement significative (11). Gleason *et al.* retrouvent 35% de leurs 651 patients avec au moins une erreur médicamenteuse (12). Un pourcentage non négligeable (11.7%) de ces erreurs étaient potentiellement sévères. Dans l'étude de Rouault et Lefeuvre réalisée à Clermont-Ferrand, 59% des 49 patients conciliés présentaient une divergence par rapport à leur traitement avant hospitalisation (13). Soixante pourcents de ces divergences étaient des DNI. Ainsi, les études ont montré que la conciliation médicamenteuse permettait de diminuer les erreurs médicamenteuses et donc la iatrogénie.

Dans l'étude de Dufay *et al.*, sur les 87 erreurs médicamenteuses graves, 62 étaient des oublis de médicaments (71%), 15 des erreurs de dosage (17%), 9 des erreurs de substitution (10%) et 1 une mauvaise voie d'administration (1%) (10). Dans l'étude de Harang *et al.* réalisée à Laon, 66% des DNI étaient des omissions d'un médicament, 21% une modification de la posologie, 9% l'ajout d'un traitement, 3% une substitution non voulue et 1% une modification de la voie d'administration (11). De même, Gleason *et al.* trouvent que près de la moitié des erreurs sont des omissions de traitements (12). Ainsi, les principales divergences retrouvées sont les oublis de dénominations communes internationales (DCI) et les erreurs de posologie et/ou de dosage. On peut également retrouver des médicaments prescrits à tort, des changements de voie d'administration ou des substitutions non intentionnelles.

La conciliation permet également une réévaluation des thérapeutiques. En effet, la discussion pluri-professionnelle est propice à l'optimisation thérapeutique de l'ordonnance du patient en adaptant les posologies et les prescriptions au contexte clinico-biologique. Certaines divergences seront ainsi souhaitables, par exemple l'arrêt de médicaments ayant un service médical attendu insuffisant ou la mise en place d'une stratégie préventive de l'ostéoporose (15).

L'effet de la conciliation d'entrée sur le devenir des patients en sortie d'hospitalisation est toutefois discuté. Une méta-analyse a été publiée en 2016 rassemblant 17 études dont 8

essais contrôlés randomisés et incluant plus de 21000 patients. Le risque relatif mutualisé a montré que la conciliation médicamenteuse réalisée par l'équipe pharmaceutique réduisait de 67% les visites à l'hôpital liées à des effets indésirables médicamenteux, de 28% les admissions dans des services d'urgence et de 19% les ré-hospitalisations comparée à des patients qui n'ont pas bénéficié de conciliation (16). Par ailleurs, il n'y a pas de différence statistiquement significative sur les ré-hospitalisations toutes causes confondues (16). La méta-analyse mentionne ainsi des données discordantes. Ainsi, les résultats de la conciliation sur le devenir des patients après hospitalisation sont hétérogènes et pourraient dépendre des comorbidités ou de l'âge des patients.

La méta-analyse de 2016 s'est également intéressée à la mortalité des patients suite à la réalisation de la conciliation médicamenteuse par l'équipe pharmaceutique. Les données mutualisées de mortalité n'ont pas montré de différence significative (16).

En termes financiers, l'étude de Harang *et al.* retrouve un gain financier théorique de plus de 430 000 euros annuels grâce à la conciliation (11). Le calcul a été basé sur le coût d'une erreur médicamenteuse multiplié par le nombre de DNI majeures en enlevant le coût en personnel pharmaceutique.

En conclusion, les études tendent à montrer que la conciliation médicamenteuse permet de sécuriser la prise en charge des patients en réduisant les erreurs médicamenteuses lors de l'admission, du transfert ou de la sortie d'hospitalisation des patients, de diminuer les coûts en santé et les ré-hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux. Par ailleurs, la conciliation n'a pas d'impact clairement prouvé dans la diminution des ré-hospitalisations toutes causes confondues ni sur la mortalité des patients.

La conciliation médicamenteuse fait partie dès 2018 des objectifs du CAQES (17) en tant qu'indicateur national du volet obligatoire relatif au bon usage des médicaments, des produits et des prestations, indicateur nommé « Déploiement de la conciliation médicamenteuse chez les patients priorités sur la base d'une analyse des risques ». Il consistait à évaluer le nombre de patients priorités et bénéficiant d'une conciliation médicamenteuse d'entrée et/ou de sortie sur le nombre de patients priorités hospitalisés. Il est repris dans le CAQES 2022 (18) en tant qu'indicateur régional du volet « produits de santé » dans le cadre du

bon usage du médicament et est évalué par le nombre de conciliations d'entrée ou de sortie réalisées sur le nombre de séjour conciliables. Ce nombre est représenté par le nombre de séjours en hospitalisation complète de médecine et de chirurgie avec une durée de plus de 3 jours dans 13 domaines d'activité ciblés.

## II. Les essais cliniques médicamenteux

Les essais cliniques concernent entre autres la recherche d'effets thérapeutiques à une bonne dose chez l'homme. Ils sont très encadrés sur les plans réglementaires et éthiques car ils sont menés chez des personnes saines ou malades. La pharmacie clinique ne prend pour l'instant que peu de place dans les essais chez l'homme. Dans cette partie, nous allons rappeler quelques définitions et le cadre réglementaire des essais cliniques.

### A. Définitions

Un essai clinique est une recherche organisée sur la personne humaine afin de développer les connaissances scientifiques. Les essais cliniques peuvent porter sur des médicaments ou des dispositifs médicaux (DM), dits expérimentaux. Lorsqu'ils impliquent des médicaments, ils sont effectués dans le but d'obtenir des informations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et/ou thérapeutiques sur cette molécule. Nous nous concentrerons sur les essais cliniques médicamenteux.

Les essais cliniques médicamenteux impliquant la personne humaine étaient jusqu'à présent encadré par la loi Jardé du 5 mars 2012 (19). Depuis le 31 janvier 2022, le règlement européen EU 536/2014 est entré en vigueur et apporte quelques modifications notamment au niveau de l'autorisation de mise en place en France (20). Pendant 3 ans, les 2 réglementations vont coexister afin de faire une transition plus fluide. Le nouveau règlement devra s'appliquer à tous les essais à partir du 31 janvier 2025. Ainsi les essais validés selon l'ancienne réglementation et toujours en cours devront avoir été mis en conformité à cette date.

#### 1. Encadrement par la loi Jardé

La loi Jardé du 5 mars 2012 (19) définit 3 catégories de recherche clinique impliquant la personne humaine (RIPH) comme suit :

« 1° Les recherches interventionnelles c'est-à-dire les recherches comportant une intervention non justifiée par la prise en charge médicale habituelle de la personne [dits RIPH1];

2° Les recherches interventionnelles ne comportant que des risques et des contraintes négligeables et ne portant pas sur des médicaments [dits RIPH2];

3° Les recherches non interventionnelles c'est-à-dire les recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance [dits RIPH3] »

Des études peuvent être dites hors loi Jardé par opposition à la définition des recherches impliquant la personne humaine (RIPH). Cela correspond à des recherches sur des données collectées dans le cadre du soin courant sans but d'obtenir des informations biologiques ou médicales. Par exemple, ces études sont réalisées pour évaluer des nouvelles pratiques (sauf si elle entraîne une meilleure connaissance médicale), évaluer une organisation ou une structure de service. Elles concernent également des questionnaires et entretiens auprès des personnes (sauf si cela concerne leur état de santé) par exemple sur des pratiques ou leur satisfaction. Ces études sont également appelées RnIPH (recherche n'impliquant pas la personne humaine).

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) doit autoriser toute recherche impliquant la personne humaine si elle comporte des risques non négligeables pour les participants (recherche de catégorie 1) et doit être informée pour les recherches de catégorie 2 et 3.

Pour toutes les RIPH, d'après l'article L1123-7 du code de la santé publique (21), l'avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP) doit être obtenu afin de s'assurer que la recherche réalisée ne nuit pas à la personne participant à l'étude. Il doit s'assurer notamment que l'information donnée au participant sur la recherche est claire, intelligible et exhaustive afin qu'il puisse donner un consentement éclairé. La recherche doit être pertinente et avec un rapport bénéfice-risque favorable.

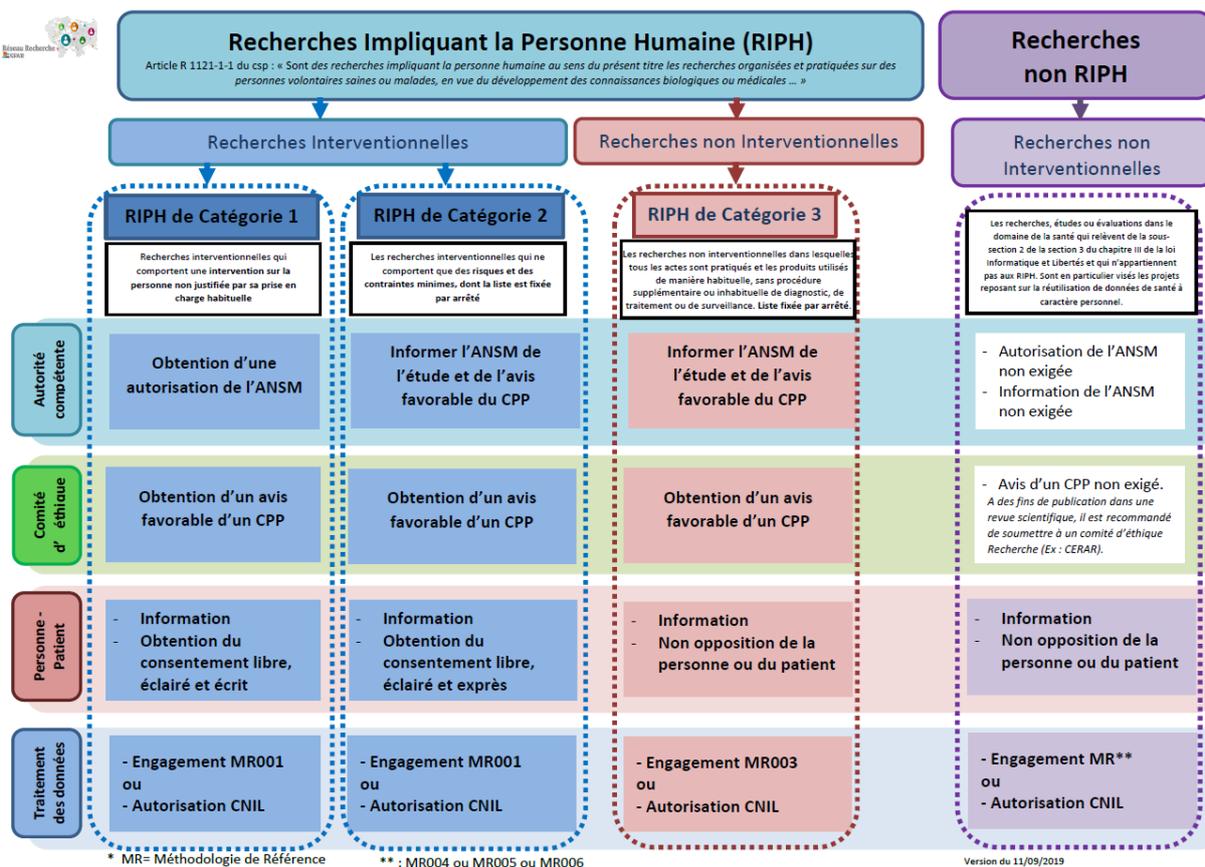


Figure 3 : Cadre réglementaire pour un essai clinique selon sa catégorie (22)

## 2. Changements apportés par le règlement européen EU 536/2014

Le nouveau règlement européen sur les essais cliniques n°536/2014 modifie notamment les autorisations nécessaires à la mise en place d'un essai clinique médicamenteux en France (20).

Le dossier d'essai clinique devra comporter 2 parties distinctes nécessitant chacune des autorisations. La partie 1 sera la partie commune aux différents pays européens participant à la recherche si l'essai est international. Il contient les aspects scientifiques de l'essai : le protocole de recherche clinique et les documents relatifs à celui-ci. Cette partie devra être validée par l'ANSM si l'essai est mis en place uniquement en France ou par l'agence sanitaire compétente d'un autre état membre si l'essai est international. L'état membre dont l'agence doit valider la conformité de cette partie est appelé état rapporteur. Les autres états participants devront valider leur contribution à l'essai. L'éthique de cette partie devra être évaluée par les CPP sous forme d'un avis consultatif à l'ANSM. Elle en tiendra compte lors de la décision ou de la contribution de validation de cette partie.

La partie 2 doit être élaboré pour chaque pays participant spécifiquement. Elle comprend les documents relatifs aux aspects éthiques de l'essai : modalités de recrutement, d'information, d'indemnisation et de recueil du consentement des participants, aptitudes des investigateurs et des centres ouverts (équipements et lieux de recherche), attestation d'assurance du promoteur et l'attestation du respect du règlement général sur la protection des données. Cette partie devra être validée par un CPP qui, comme dit précédemment est en charge de l'examen éthique des essais cliniques en France.

Ainsi, pour qu'un essai clinique puisse avoir lieu en France, la partie 1 du dossier d'essai clinique concernant l'aspect scientifique devra être validé par l'ANSM si l'essai a lieu en France uniquement ou par une agence sanitaire compétente de l'état rapporteur s'il est international. La partie 2 concernant l'aspect éthique de l'essai devra quant à elle être validée par un CPP.

La demande d'essai clinique devra être déposée par le promoteur qu'il soit industriel ou institutionnel sur le portail européen du CTIS (*Clinical trial information system*). Ce portail concerne les 27 pays membres de l'Union Européenne ainsi que l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège. La demande d'autorisation d'essai clinique enregistrée par le promoteur sera accessible *via* ce portail aux autorités sanitaires compétentes de chaque pays.

### *3. Acteurs impliqués dans la recherche clinique*

Les essais cliniques impliquent différents acteurs :

- Le promoteur : personne physique ou morale à l'origine de l'essai clinique. Le promoteur peut être industriel lorsque c'est un laboratoire pharmaceutique par exemple ou institutionnel lorsqu'un établissement de santé est à l'origine du projet.
- L'investigateur : personne physique en charge du bon déroulement de l'essai clinique au niveau du centre de recherche. Il s'agit d'un médecin ayant une habilitation à la recherche clinique. Un investigateur principal (PI) est responsable de la recherche dans chaque centre et peut avoir recours à des co-investigateurs. Ils doivent tous être mentionnés dans les documents de l'étude.
- Les attachés de recherche clinique (ARC) : il existe des ARC promoteur affectés par le promoteur de l'étude à un centre d'étude afin de s'assurer du bon déroulé de

l'essai. Il peut également y avoir des ARC investigateurs réalisant certaines tâches déléguées par le PI.

En cas d'essai multicentrique, il est défini un centre coordonnateur par pays dont l'investigateur principal est l'investigateur coordonnateur. Les autres centres participants à l'étude dans ce pays sont appelés centres associés.

## B. Différentes phases d'essais cliniques

Les essais cliniques sont classés en quatre phases selon s'ils étudient la non-toxicité, la tolérance ou bien l'efficacité du médicament, et selon le nombre de patients inclus.

Les essais cliniques de phase I correspondent aux premières études d'une molécule sur l'homme. Ils sont réalisés généralement dans des centres d'investigation clinique sur des volontaires sains pour évaluer la tolérance et l'innocuité de la molécule. La pharmacocinétique du médicament est également évaluée afin de constituer un premier profil pharmacocinétique-pharmacodynamique qui sera approfondi dans les autres phases.

Les essais de phase II sont conduits chez des volontaires sains (phase IIa ou précoce) puis malades (phase IIb) afin de déterminer la dose optimale du traitement à partir de la dose minimale efficace et la dose à partir de laquelle on peut observer des effets indésirables. Les études pharmacocinétiques sont approfondies au cours de cette phase.

Les essais de phase III sont conduits sur un nombre beaucoup plus important de sujets malades pour évaluer l'intérêt thérapeutique du médicament. Il est généralement comparé à un placebo ou à la stratégie thérapeutique de référence de la pathologie. Les essais de phase III vont pouvoir appuyer la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) faite auprès de l'ANSM.

Enfin, les essais de phase IV sont ceux réalisés après la mise sur le marché afin d'étudier le bénéfice du nouveau médicament en vie réelle sur la population générale. Ils permettent d'étudier son utilisation sur le long terme et de surveiller la survenue d'effets secondaires graves inattendus. Il s'agit notamment de la pharmacovigilance.



Figure 4 : Les différences entre les 4 phases d'essais cliniques (23)

### C. Statut de commercialisation des médicaments expérimentaux

Les médicaments expérimentaux (ME) ou produits expérimentaux (PE) peuvent être des molécules qui n'ont pas encore d'AMM ou bien des médicaments déjà commercialisés. Les médicaments déjà commercialisés sont ceux utilisés dans les essais de phase IV mais aussi dans les phases précédentes dans le cadre d'une nouvelle indication thérapeutique différente de l'AMM ou d'un nouveau schéma d'administration. Les molécules déjà commercialisées peuvent également être évaluées dans une formulation différente de celles déjà commercialisées.

Les informations concernant les ME peuvent être présentes dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) s'il est commercialisé. Lorsque le produit expérimental n'est pas encore commercialisé, le promoteur de l'étude met à disposition de l'équipe investigatrice, dont fait partie la pharmacie en charge de l'essai, une brochure investigateur (BI). Cette brochure contient les données déjà connues sur le PE évaluées dans les études in vitro, les

études sur l'animal ou les essais de phases précoces. Ces documents doivent être présents dans le dossier d'essai clinique avec le protocole.

### III. Place de la pharmacie clinique dans les essais cliniques

Dans le cadre des essais cliniques, la pharmacie est impliquée en tant qu'investigateur délégué par le PI pour la gestion du circuit des PE. Récemment, de nouvelles activités de pharmacie clinique sont proposées au sein des essais cliniques en France afin d'améliorer la qualité des études et la prise en charge du patient.

#### A. Rôle de la pharmacie dans les essais cliniques

L'équipe pharmaceutique intervenant dans le cadre d'un essai clinique est déléguée par le PI du centre de recherche pour réaliser certaines actions précisées sur une fiche de délégation des tâches obligatoirement présente dans le dossier de l'étude.

Le rôle et le cadre réglementaire du pharmacien dans les essais cliniques sont détaillés par un guide professionnel réalisé par le groupe de travail de la Commission des pharmaciens de centres hospitaliers universitaires des essais cliniques (CPCHU EC) (24).

##### 1. Missions déléguées au pharmacien de la PUI

Le pharmacien est responsable de la gestion du PE de l'étude que ce soit un médicament, un dispositif médical mais également des autres produits de santé liés à l'étude. Le pharmacien d'essais cliniques sera par exemple amené à dispenser l'acide folique associé au méthotrexate lors d'un essai sur le méthotrexate. Cela est convenu avec le promoteur lors de la visite de mise en place (cf. ci-après). Le pharmacien est ainsi en charge de la réception, du stockage, de la préparation et de la dispensation du produit expérimental. Il gère également la comptabilité et le stockage des retours des traitements expérimentaux par les patients et le retour éventuel au promoteur ou leur destruction (sur demande du promoteur). Une traçabilité du PE doit être réalisée à chaque étape dans le dossier de l'essai. Les différentes étapes peuvent être réalisées par un préparateur en pharmacie ou un interne. Tout le personnel prenant part aux différentes activités du circuit des PE a été préalablement formé

spécifiquement à la gestion des essais cliniques et est inscrit sur la liste de délégation des tâches interne de la pharmacie.

Après clôture de l'étude, le pharmacien est responsable de l'archivage du dossier pharmacie de l'essai. Celui-ci doit être archivé dans un endroit dédié dont le promoteur est informé. Il est possible d'y revenir si une inspection est demandée notamment en cas d'évènements indésirables inattendus en phase IV. Le temps d'archivage dépend du produit à l'essai. Lorsqu'il s'agit d'un médicament de thérapie innovante (MTI), le dossier doit être conservé pendant 30 ans. Pour un médicament dérivé du sang (MDS), la durée d'archivage s'élève à 40 ans. Pour le reste des médicaments et pour les dispositifs médicaux (DM), le dossier est conservé 15 ans, et dorénavant 25 ans selon le nouveau règlement européen.

## *2. Visites du promoteur*

De part toutes ces missions, le pharmacien doit participer à différentes visites avec le promoteur :

- **Visite de sélection** : elle est facultative et a pour but d'évaluer si le centre peut être sélectionné pour participer à l'étude. Le promoteur présente l'essai clinique à l'équipe investigatrice (dont l'équipe pharmaceutique) et vérifie que la qualité de l'essai peut être assurée. L'investigateur principal doit montrer que le recrutement pourra être réalisé dans sa file active de patients, et que les contraintes imposées par le promoteur seront respectées. Concernant la pharmacie, cela correspond à la conformité des locaux de stockage, du suivi des températures de stockage, des procédures qualités, de la formation du personnel et du circuit général des PE dont sa préparation ou reconstitution si nécessaire et sa dispensation.
- **Visite de mise en place** : elle a lieu après autorisation de l'ANSM, avis favorable du CPP et signature de la convention financière (cf. ci-après). Le promoteur doit prendre un rendez-vous avec le centre investigateur et tous les autres services impliqués dans la recherche dont la pharmacie. L'ARC promoteur ou le chef de projet présente au pharmacien l'essai clinique, le(s) PE et le circuit du médicament : approvisionnement, stockage et suivi de température, préparation si nécessaire, dispensation nominative, mise en dotation d'urgence si besoin, transport inter-sites selon la distance entre la pharmacie et le site investigateur et

les retours patients. C'est lors de cette visite que sont décidés les modalités de retours au promoteur ou de destruction des produits expérimentaux retournés par les patients. Les documents réglementaires sont échangés entre le promoteur et les investigateurs dont la pharmacie.

- **Visites de monitoring** : tout au long de l'étude, l'ARC promoteur se rend sur site pour s'assurer du bon déroulé de l'essai clinique. Pour la pharmacie, il doit mettre à jour les documents protocolaires et qualité de l'étude. Il contrôle les traçabilités réalisées par la pharmacie depuis le dernier rendez-vous (réception, suivi de température du stockage, dispensation, comptabilité des retours patient). Les unités rendues par les patients sont retournées au promoteur ou mises en destruction selon les modalités convenues lors de la mise en place à l'issue de la visite de monitoring.
- **Visites de clôture** : elle a lieu lorsque l'essai clinique prend fin soit parce que les patients sont arrivés à la fin de la période de suivi soit par un arrêt anticipé décidé par le promoteur après accord des autorités compétentes. L'ARC promoteur vérifie alors que le dossier pharmacie est complet avec les documents présents à la mise en place et mis à jour au cours du temps, la fiche de suivi des visites et la traçabilité complète de la gestion des PE.

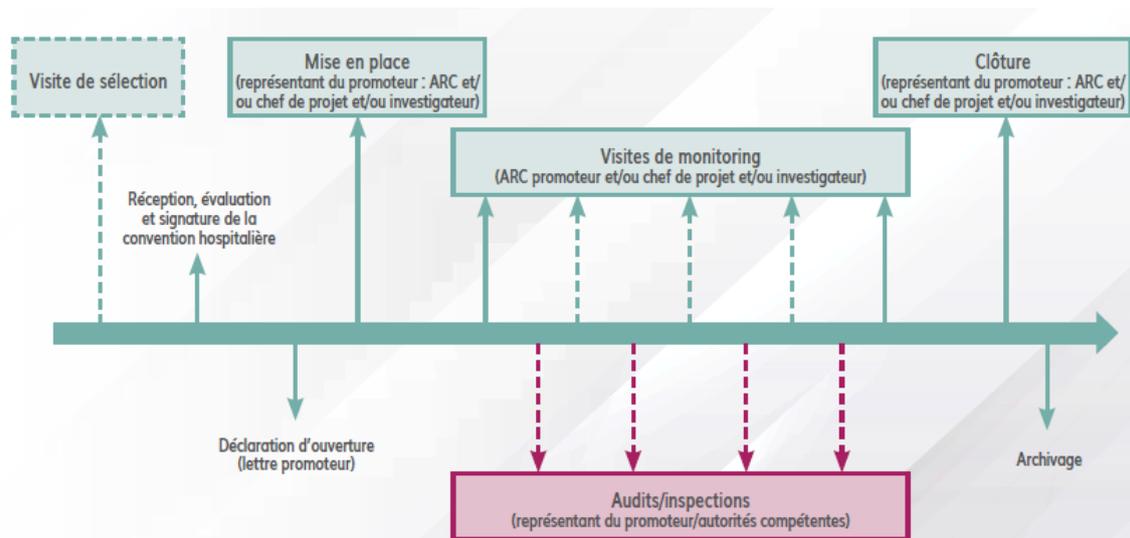


Figure 5 : Chronologie de l'organisation générale d'un essai clinique au sein d'une PUI (24)

### 3. *Convention hospitalière et surcoûts*

Le promoteur d'un essai clinique doit envoyer une lettre d'intention au pharmacien accompagnée du protocole de l'essai clinique, de la BI ou du RCP du médicament expérimental, l'avis du CPP et l'autorisation ANSM, une attestation d'assurance et la grille financière proposée par le promoteur.

La convention financière est un contrat engageant le promoteur, l'investigateur principal et le directeur général de l'hôpital. Elle correspond aux engagements des deux parties concernant l'essai en termes de confidentialité, d'éthique et de financement pour l'implication du centre investigateur. En annexe de cette convention est présente la grille de coûts et surcoûts générés par la recherche que le promoteur reversera à l'hôpital pour les activités listées et accomplies dans le cadre de l'étude.

#### a. *Promoteur industriel*

Lorsque le promoteur est industriel, une convention unique a été établie par un consensus entre le LEEM (Les entreprises du médicament), l'organisation professionnelle des laboratoires pharmaceutiques notamment, le CNCR (Comité national de coordination de la recherche) et le groupe CPCHU EC. Elle est décrite dans le décret n°2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé (25). Une première version est proposée dans l'arrêté du 16 novembre 2016 fixant le modèle de convention unique prévue à l'article R1121-4 du code de la santé publique (26). Le modèle a été revu par l'arrêté du 28 mars 2022 fixant le nouveau modèle de convention unique (27) (Annexe 1).

La grille des coûts et surcoûts concernant les prestations pharmaceutiques est présent en annexe 2.1 de cette convention unique. Une grille supplémentaire de contreparties est présente en annexe 3 de la convention. Cette annexe deviendra l'annexe 4 dans la nouvelle convention en cours d'écriture. Tandis que l'annexe 2.1 est unique et standardisé pour tous les essais cliniques industriels, l'annexe 3 (ou 4) est libre et adaptée par chaque centre investigateur selon ses spécificités comme la valorisation de la certification ISO 9001 par exemple.

Lorsqu'un essai est multicentrique, le centre coordonnateur national est chargé d'adapter les items de la grille des surcoûts à l'essai clinique en envisageant les différentes organisations des autres centres. Cela permet de diminuer le délai administratif avant la mise en place de l'étude. Les centres associés peuvent modifier les contreparties de l'annexe 3 spécifiques à chaque centre.

L'établissement a un délai défini par le décret du 16 novembre 2016 (25) pour émettre son avis sur la convention unique proposée. Il est de 45 jours si le centre est coordonnateur et de 15 jours s'il s'agit d'un centre associé. En cas de désaccord sur la grille financière proposée, la direction de la recherche et de l'innovation (DRCI) de l'établissement prend contact avec le promoteur afin de discuter des éléments discordants.

#### b. Promoteur institutionnel

Lorsque le promoteur est institutionnel, il existe une grille pharmacie harmonisée pour faciliter les démarches administratives. Les engagements concernant la confidentialité et l'éthiques sont identiques mais une différence au niveau du financement existe. En effet, les contreparties demandées sont généralement moins onéreuses du fait de la gestion par un établissement public de santé ayant un budget alloué souvent moindre que les budgets des promoteurs industriels. Cette grille harmonisée a été proposée par le groupe de travail des DRCI en 2012 (Annexe 2).

#### B. Développement de la pharmacie clinique dans les essais cliniques au niveau national

Dans le cadre des essais cliniques portant sur un médicament expérimental (ME), certains critères d'inclusion et d'exclusion reposent sur les co-traitements. Aussi, un recueil des co-médications du patient est nécessaire. En effet, les traitements associés peuvent interagir avec le ME. L'interaction peut être d'ordre pharmacocinétique en augmentant ou diminuant le métabolisme du PE, son absorption ou bien son élimination. Elle peut également être d'ordre pharmacodynamique avec une synergie d'action ou au contraire un antagonisme induisant ainsi un biais dans l'étude. Cela explique que certains médicaments associés fassent partie des critères d'exclusion de l'essai clinique. De plus, dans le cadre de certains essais cliniques, il peut exister des périodes de « wash-out », c'est-à-dire que le médicament

concerné ne doit pas être pris dans un intervalle de temps défini avant l'inclusion du patient dans l'essai. D'un autre côté, certains médicaments associés peuvent être demandés comme critère d'inclusion et doivent être pris tout au long de l'essai.

De ce fait, il est nécessaire de réaliser un recueil des traitements médicamenteux pris par le patient, comprenant l'automédication, au moment de l'inclusion du patient dans l'essai afin d'en vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion concernant les traitements médicamenteux associés. Ce recueil est demandé régulièrement dans le protocole pour s'assurer que de nouveaux médicaments ne soient pas introduits ou arrêtés à tort créant des déviations au protocole. Ces collectes sont souvent mentionnées dans les *flow-chart* ou logigrammes à suivre lors de chaque visite de l'étude.

Habituellement ce sont des tâches dévolues aux services investigateurs en charge de recruter et de *screener* les patients. Aucun surcoût n'est associé à cette tâche dans la grille des surcoûts. Nous venons de voir la spécificité pharmaceutique de la CM avec ses bénéfices qualitatifs et sécuritaires dans la prise en charge des patients. Aussi, il semble logique d'imaginer que cette mission soit confiée en totalité ou en partie à l'équipe pharmaceutique.

Actuellement, les activités de pharmacie clinique sont assez peu développées dans le cadre des essais cliniques (28). Cependant, certains établissements comme des centres de lutte contre le cancer ont mis en place la conciliation médicamenteuse pour des patients entrants dans des essais cliniques en oncologie à Bordeaux notamment (29,30). Pareillement, à l'IUCT, pour les anticancéreux par voie orale une analyse des interactions entre le PE et les co-médications est réalisée si possible à l'inclusion du patient dans un essai clinique. De plus le centre de phase précoce en cancérologie du CHU de la Timone à Marseille a également mis en place des entretiens pharmaceutiques (28,30).

### C. Pharmacie clinique dans le cadre des essais cliniques en oncologie

Des études menées dans le cadre d'essais cliniques oncologiques ont montré l'apport que peut avoir la conciliation médicamenteuse. Une étude américaine conduite chez 95 patients inclus dans des essais cliniques sur 2 mois a montré que seulement 20.6% des DCI étaient correctement listées dans le dossier électronique du patient (31). Seulement 40%

avaient le bon dosage et 50% la bonne fréquence d'administration. Vingt médicaments potentiellement contre-indiqués avec le protocole ont été identifiés.

Dans l'étude de Marcath *et al.* qui s'est concentrée sur les interactions médicamenteuses, 24.2% des patients présentaient des interactions modérées à majeures au sein de leur prescription dont 9.4% étaient cliniquement significatives (32).

Une autre étude réalisée à Marseille a montré que le bilan médicamenteux réalisé lors de la première dispensation d'un PE par voie orale apportait des informations nouvelles pour 69% des 43 patients de l'étude (30).

Dans le travail réalisé à Bordeaux sur 501 patients entre septembre 2015 et février 2020, la conciliation médicamenteuse a permis de découvrir des traitements pour 73.7% des patients avec un nombre médian de 2 par patient (29). En termes d'interactions médicamenteuses, 37.7% avaient des interactions cliniquement pertinentes dont 158 traitements qui étaient interdits par le protocole. Au moins un traitement interdit a été identifié pour 18.8% des patients dont 71.5% découvert par la conciliation médicamenteuse.

Dans l'étude réalisée à Marseille lors de la mise en place de la réalisation de BMO et d'entretiens pharmaceutiques personnalisés dans des essais de phase précoce en oncologie, les BMO ont permis d'apporter des informations nouvelles chez 69% des 35 patients (30). La conciliation a permis d'identifier une prise de phytothérapie interdite dans le cadre du protocole d'essai clinique dans lequel le patient allait être inclus. Sur l'ensemble des patients, 43 interventions pharmaceutiques ont été réalisées qui concernaient pour 35% des précautions d'emploi, 60% une utilisation déconseillée et 5% une contre-indication au sein de la prescription globale dont faisait partie le médicament expérimental.

Ainsi la conciliation médicamenteuse dans le cadre des essais cliniques permet de corriger de posologies erronées, d'identifier des co-médications non connues par le service, d'identifier des médicaments prohibés par le protocole expérimental, et d'identifier des interactions médicamenteuses dont certaines cliniquement significatives.

Hors oncologie très peu d'études ont été réalisées. Un groupe de travail de la SFPC a été constitué pour élaborer de nouvelles recommandations concernant les essais cliniques

décentralisés. Ces études permettent aux patients de participer à des études cliniques sans venir à l'hôpital aussi régulièrement que dans les essais cliniques centralisés. Ces essais se sont développés suite aux difficultés de recrutement des patients. Les rendez-vous médicaux sont réalisés à distance permettant l'envoi d'information sans rendez-vous physique. Cela limite les trajets et permet à des patients plus isolés géographiquement de participer aux études. Dans ce contexte, un bilan de médication comportant une conciliation médicamenteuse et une analyse pharmaceutique de l'ordonnance est recommandée à l'inclusion d'un nouveau patient dans un essai clinique (33). D'autres activités de pharmacie clinique étaient également recommandées : entretien pharmaceutique de primo-prescription, plan pharmaceutique personnalisé et renouvellement et adaptation des prescriptions par le pharmacien hospitalier. Le groupe de travail s'est réuni du fait de l'essor de ce nouveau type d'essai clinique mais les recommandations faites peuvent s'appliquer à l'ensemble des essais cliniques et pas uniquement aux essais décentralisés (33).

#### D. Pharmacie clinique dans les essais cliniques au CHU de Toulouse hors oncologie

A l'heure actuelle au CHU de Toulouse, les patients peuvent bénéficier d'une conciliation médicamenteuse lors d'une hospitalisation dans certains services cliniques où ce dispositif est instauré grâce à la présence d'externes en pharmacie encadrés par les internes en pharmacie et les pharmaciens hospitaliers. A titre d'exemple, l'organisation actuelle repose sur le recueil et la synthèse des informations par l'externe en pharmacie. Le bilan est ensuite validé par l'interne en pharmacie ou le pharmacien. Les divergences sont alors rapportées au prescripteur.

Hors hospitalisation, les patients inclus dans des essais cliniques ne bénéficient pas d'un bilan médicamenteux optimisé ni d'une conciliation médicamenteuse. Ils représentent pourtant la majorité des patients entrant en essais cliniques.

#### IV. Objectifs du travail

Comme nous l'avons vu précédemment, des études réalisées dans le cadre d'essais clinique en oncologie ont montré que la conciliation médicamenteuse réalisée par l'équipe

pharmaceutique permet d'améliorer l'exhaustivité du recueil médicamenteux et d'identifier des interactions médicamenteuses. Celles-ci peuvent nécessiter des adaptations de posologie ou des surveillances spécifiques.

Actuellement, au CHU de Toulouse, aucune conciliation médicamenteuse n'est mise en place lors de l'inclusion des patients ambulatoires dans des essais cliniques.

L'objectif de notre travail était triple :

- 1- Identifier les moyens mis en place par les promoteurs pour s'assurer de la compatibilité du produit expérimental avec les co-médications.
- 2- Evaluer les pratiques actuelles de recueil médicamenteux pour les patients inclus dans des essais cliniques en Occitanie et les besoins éventuels des services cliniques quant à cette activité et l'aide potentielle de la pharmacie.
- 3- Etudier la faisabilité de la conciliation médicamenteuse par la pharmacie pour des patients inclus ou allant être inclus dans un protocole d'essai clinique hors oncologie au CHU de Toulouse pour évaluer les bénéfices, la satisfaction des patients et des services ainsi que les limites de cette nouvelle activité.

## Partie 2 : Matériel et Méthodes

### I. Recueil auprès des promoteurs sur les moyens actuels pour vérifier la compatibilité des traitements concomitants avec le protocole

Un recueil des moyens fournis aux investigateurs par les promoteurs pour s'assurer de la compatibilité du produit expérimental avec les co-médications a été mené. Les pharmaciens responsables des essais cliniques au CHU de Toulouse ont collecté les données lors des visites de mise en place à la pharmacie de l'hôpital Purpan ou de l'hôpital Rangueil entre octobre 2021 et mars 2023. Les données collectées sur ces moyens auprès des promoteurs sont présentées en Annexe 3.

### II. Etat des lieux sur les pratiques de recueil des traitements médicamenteux dans les services investigateurs en Occitanie

Le questionnaire « état des lieux sur les pratiques de recueil médicamenteux », présent en Annexe 4, a été envoyé au personnel impliqué dans la recherche clinique (médecins, pharmaciens, ARC et infirmiers diplômé d'état (IDE) notamment) des CHU de Toulouse, Montpellier et Nîmes. Le contact s'est fait par le biais de la fédération pharmaceutique hospitalo-universitaire (FPHU) entre les pharmaciens responsables des essais cliniques des différents sites. Il a pu être diffusé *via* un lien internet diffusé par mail vers le logiciel d'enquête et d'analyse données Sphinx®.

L'enquête des pratiques contenait une vingtaine de questions divisées en 4 parties :

- Identification des répondants et de leur pôle d'exercice
- Pratiques actuelles pour la réalisation du recueil médicamenteux à l'inclusion de patients en essais cliniques
- Difficultés éventuellement rencontrées
- Ouverture à une collaboration avec la pharmacie

Le questionnaire est resté disponible pendant 3 mois de mai à juillet 2022. Une relance a été envoyée par mail début juillet soit un mois avant la fin de l'enquête. Le temps de complétion estimé était de 5 minutes.

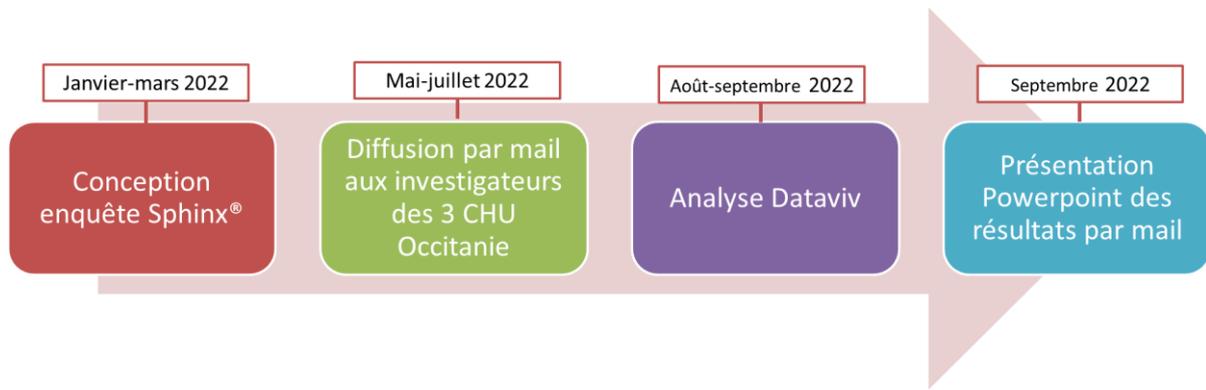


Figure 6 : Chronologie de l'enquête sur les pratiques actuelles en région Occitanie

Les données ont été analysées avec le logiciel Dataviv® d'analyse, de traitement et de présentation de données associé à Sphinx®. Le diaporama interactif des résultats a été envoyé via un lien internet en septembre 2022 de la même façon que l'enquête Sphinx® : via les pharmaciens responsables des essais cliniques des différents CHU aux mêmes destinataires ciblés par l'étude.

### III. Etude de faisabilité : COMEDEC

Après avoir recueilli les modalités de recueil dans les services et confirmé grâce à l'enquête Sphinx® qu'ils n'étaient pas contre recevoir la pharmacie dans leur service, nous avons étudié la faisabilité de la Conciliation Médicamenteuse réalisée par l'équipe pharmaceutique lors de l'inclusion des patients dans des Essais Cliniques au CHU de Toulouse (COMEDEC). Le synopsis et la notice d'information patient sont disponibles en Annexe 5 et 6 respectivement. Il s'agit d'une étude hors loi Jardé enregistrée au niveau de la DRCl du CHU de Toulouse sous le numéro RnIPH 2022-011.

#### A. Patients

Le recrutement de l'étude COMEDEC a été réalisé parmi les patients du CHU de Toulouse inclus ou incluables dans des études de recherche interventionnelle de catégorie 1 avec traitement médicamenteux expérimental (RIPH 1). Les patients ont été répartis en 2 bras en fonction de leur date d'entrée dans le protocole de RIPH 1. Les patients du bras rétrospectif étaient déjà inclus dans une RIPH 1 tandis que les patients du bras prospectif étaient en période de screening. Nous avons choisi de créer ces deux bras afin de s'assurer que l'action

prospective que nous menions ne biaise pas les recueils effectués par le service. Cela a également permis d'augmenter le nombre de patients pouvant participer à COMEDEC durant notre période d'étude.

Les patients n'étaient pas inclus si l'essai clinique interventionnel dans lequel ils étaient inclus ou incluables n'avait pas de médicament expérimental, mais un dispositif médical par exemple.

Les patients venaient des différents pôles cliniques hors oncologie ayant une activité de recherche. Ils ont été pris en charge sur les 3 sites du CHU : l'hôpital de Purpan, Rangueil et Larrey.

Le schéma de notre étude se composait de 2 bras rétrospectif et prospectif, répartis en un ratio identique. Une extraction du logiciel PharmEssai des primo-dispensations nominatives hors dispositifs médicaux qu'environ 700 patients ont été inclus dans une RIPH1 avec un médicament au CHU de Toulouse en 2021. Ce nombre rapporté au temps de travail d'un externe en pharmacie présent sur ce projet pendant 3 mois à temps partiel, nous amène à 90 patients potentiellement incluables dans notre étude. En sachant que l'externe ne pouvait pas être présent sur les différents sites du CHUT en même temps, notre objectif d'inclusion dans COMEDEC a été arrondi à la baisse à 70 patients.

Après recueil de sa non-opposition, une note d'information concernant la participation du patient à l'étude COMEDEC a été intégrée au sein du DPI Orbis. Nous avons ainsi créé une note standardisée (Annexe 7).

## B. Méthode

### 1. Ressources humaines

Le personnel pharmaceutique mobilisé était un pharmacien, une interne en pharmacie et une externe en pharmacie. Un stage d'externe multi-site été ouvert pour cette activité dédiée. Ce nouveau stage a été promu en prenant contact avec les délégués de promotion.

## *2. Durée de l'étude*

La durée de l'étude initialement prévue était de 3 mois : de septembre 2022 à décembre 2022. Finalement, une deuxième externe en pharmacie a pu être rattachée à COMEDEC. Cela a permis de prolonger la durée d'étude de 3 mois supplémentaires, soit jusqu'à fin mars 2023.

## *3. Objectifs et critères de jugement*

L'objectif principal de l'étude était d'identifier les traitements pris par le patient et incompatibles avec leur inclusion dans un essai clinique. Comme décrit dans le synopsis (Annexe 5), sept objectifs secondaires étaient associés.

Le tableur Excel® présent en Annexe 8 a été créé pour le recueil de données afin d'analyser le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires.

## *4. Communication avec les services investigateurs du CHU de Toulouse*

Les services cliniques du CHU de Toulouse ont été contactés via les ARC et/ou les médecins investigateurs par mail (Annexe 9) et par appel téléphonique. Le listing des intervenant a pu être obtenu via la DRCl.

Lors d'une rendez-vous pris avec les services intéressés, une présentation de l'étude COMEDEC d'une dizaine de minutes a été réalisée à l'aide de diapositives par l'externe en pharmacie accompagnée de l'interne ou de la pharmacienne. Le synopsis et la notice d'information des patients ont été remis aux ARC des services afin qu'ils puissent informer leur patient de cette étude et leur proposer un rendez-vous avec la pharmacie.

Des newsletters ont été édités de façon mensuelle afin de communiquer aux services investigateurs le taux d'inclusion de l'étude dans les différents services et pour encourager la poursuite des inclusions (Annexe 10).

## *5. Recueil des traitements médicamenteux et réalisation du BMO*

Le recueil des traitements médicamenteux du patient était réalisé par le personnel pharmaceutique (externe en pharmacie, interne en pharmacie ou pharmacienne) selon le processus standardisé de l'HAS (cf. Partie1.I.C.2) grâce à la fiche de recueil standardisé utilisée au CHU pour les patients hospitalisés (Annexe 11).

La confrontation d'au moins 3 sources est nécessaire parmi les sources suivantes : entretien du patient et/ou aidant présentiel ou téléphonique, consultation du dossier médical informatisé (DPI) Orbis dont les lettres de consultation, comptes rendus d'hospitalisation, documents médicaux, ou de courriers médicaux apportés par le patient, ordonnances des médecins généralistes et/ou spécialistes, appel à la pharmacie de ville. Cela a permis de réaliser un bilan médicamenteux optimisé.

L'entretien du patient avec la pharmacie était planifié par l'ARC du service lors de la venue du patient en consultation, en accord avec l'externe en pharmacie, l'interne en pharmacie ou la pharmacienne. Pour le bras rétrospectif, après accord de l'ARC en charge de l'étude, l'équipe pharmaceutique appelait les patients déjà inclus pour leur proposer de participer à l'étude COMEDEC via un entretien téléphonique ou lors d'une prochaine visite.

Avant de réaliser l'entretien avec le patient, une recherche au sein du DPI de sources pour le recueil des traitements médicamenteux était réalisée : comptes rendus d'hospitalisation, lettre de consultation, ordonnances spécialisées et autres notes médicales.

Ensuite, l'entretien avec le patient se déroulait de la façon suivante :

- Présentation de l'étude COMEDEC et de son contexte avec confirmation de la non-opposition à la participation du patient
- Recueil des traitements médicamenteux et du mode de gestion au domicile
- Photocopie des ordonnances en cours du patient, si apportées
- Recueil des comorbidités (antécédents médicaux, stent, dialyse)
- Recueil de données biologiques si apportées par le patient
- Recueil des allergies éventuelles
- Recueil des coordonnées de la pharmacie habituelle et accord pour appel, ainsi que du médecin traitant
- Explications si nécessaire de la prise en charge globale et conseils pharmaceutiques
- Remise du questionnaire de satisfaction (Annexe 13)

Selon l'accord lors du patient, la pharmacie habituelle de ce dernier était contactée par téléphone afin de compléter et confirmer le recueil des traitements médicamenteux. Un envoi

des ordonnances par fax ou messagerie sécurisée était alors demandé afin de constituer une nouvelle source.

La synthèse des informations récoltées par ces différentes sources était réalisée sur la même fiche que le recueil des traitements (Annexe 11).

#### 6. Analyse pharmaceutique du BMO

Afin d'identifier les interactions médicamenteuses au sein de la prescription, l'analyse des interactions a été réalisée à l'aide de différents outils. Tout d'abord, nous avons utilisé le logiciel Synapse® après accord de la société. Cette dernière nous a concédé un accès limité gratuit dans le cadre de l'étude. Nous utilisons pour compléter cette analyse d'autres sources d'informations : l'outil « analyse d'ordonnance » du Vidal (34), l'outil *Drug Interaction Checker* (vérification des interactions médicamenteuses) du site internet drugs.com (35), la fiche « Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) » produite par les HUG (hôpitaux universitaires de Genève) (36). En cas d'interactions au niveau des cytochromes, nous avons utilisé le site internet DDI predictor (37) pour quantifier si possible cette interaction.

Lorsque le médicament expérimental n'était pas commercialisé, nous avons utilisé la brochure investigateur pour analyser le profil pharmacocinétique notamment en lien avec les cytochromes P450 pour se rapprocher d'un modèle de médicament déjà existant en utilisant la fiche mentionnée ci-dessus des HUG (36). Les informations concernant les effets indésirables fréquents sont également présentes dans la BI.

Afin d'identifier des conduites à tenir en cas d'interactions et les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés pour les médicaments déjà commercialisés, le RCP du médicament concerné a été utilisé. Au fur et à mesure de l'étude, nous avons recensés l'ensemble des interactions et recommandations de surveillance des effets indésirables sur un document Word® afin de faciliter les analyses pharmaceutiques ultérieures.

Un compte-rendu d'entretien pharmaceutique, selon le modèle type que nous avons réalisé (Annexe 12) était rédigé par l'équipe pharmaceutique, puis validé par l'interne en pharmacie ou la pharmacienne. Ensuite il était envoyé à l'équipe investigatrice par mail (ARC en charge de l'étude, investigateur principal et co-investigateur si nécessaire). Il comportait la

synthèse des antécédents médicaux, les éléments clinico-biologiques pertinents à l'analyse pharmaceutique si disponibles, la synthèse des traitements médicamenteux à l'inclusion du patient (dont le produit expérimental de l'étude clinique et l'automédication rapportée par le patient et/ou la pharmacie de ville), la prise de phytothérapie et/ou d'homéopathie, la consommation alcool-tabagique et autres toxiques éventuels, l'analyse des interactions médicamenteuses avec le produit expérimental (compatibilité, période de wash-out et interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques) et l'analyse pharmaceutique globale de la prise en charge thérapeutique du patient (interactions médicamenteuses au sein du reste de la prescription ou avec la phytothérapie, effets indésirables clinico-biologiques à surveiller et conseils pharmaceutiques).

### *7. Méthode statistique d'analyse des résultats*

Après anonymisation sur un tableur Excel® séparé, les données recueillies dans le cadre de l'étude ont été incrémentées dans le tableur de recueil mentionné plus haut (Annexe 8). Des tests statistiques ont alors pu être réalisés à l'aide du site internet BiostaTGV (38).

#### *a. Test de Student*

Le test de Student est utilisé pour comparer des moyennes entre 2 populations dont les effectifs sont supérieurs à 30.

Les effectifs étant de 35 patients par bras, nous avons utilisé le test de Student pour les données non appariées dans le cadre de notre travail pour comparer :

- La moyenne d'âge des patients dans le bras rétrospectif et dans le bras prospectif
- Le nombre de produits de santé prescrits et le nombre d'automédication retrouvés par la pharmacie entre les 2 bras
- Le nombre de divergences entre le BMO et le recueil du service investigateur entre les 2 bras

L'hypothèse H0 utilisée était que les moyennes de population étaient égales dans les 2 populations. Le risque d'erreur alpha était de 0.05.

Afin de comparer les divergences du nombre de traitements retrouvés selon la pharmacie et selon le service clinique, un test de Student pour données appariées a été utilisé.

L'hypothèse H0 était que la moyenne de population des différences est égale à 0. Le risque d'erreur alpha était de 0.05.

#### b. Test du Chi-deux

Le test du Chi-deux est utilisé pour comparer des proportions dans deux populations. Il s'intéresse à l'indépendance de variables qualitatives. Le test est utilisable uniquement si les effectifs attendus calculés sont supérieurs ou égaux à 5.

Nous avons utilisé le test du Chi-deux dans notre travail afin de comparer la population dans les 2 bras :

- La proportion d'hommes et de femmes dans les 2 bras
- La proportion de patients présentant une allergie dans les 2 bras
- La proportion de patients porteurs d'un dispositif médical implantable (DMI) dans les 2 bras

L'hypothèse nulle était que les variables étaient indépendantes. Le risque d'erreur alpha était de 0.05.

#### C. Questionnaire de satisfaction patient

Un des objectifs secondaires était d'évaluer la satisfaction des patients sur la mise en place de cette nouvelle activité. Ainsi, un questionnaire de satisfaction (Annexe 13) a été remis à la fin de l'entretien pharmaceutique, soit en mains propres lorsque l'entretien était réalisé à l'hôpital, soit par mail en cas d'entretien téléphonique.

Le questionnaire portait sur 3 grands thèmes : le personnel pharmaceutique, l'entretien pharmaceutique en lui-même et la clarté des informations données. Les questions concernant le personnel pharmaceutique, la durée de l'entretien et la clarté des informations étaient notées de la façon suivante : mauvais, passable, satisfait, très satisfait correspondant lors de l'analyse des résultats à une note respective de 1, 2, 3 et 4 permettant d'obtenir un résultat numérique. La moyenne a pu être ainsi calculée pour attribuer une note de satisfaction sur un total de 4.

Les questions sur l'apport de l'entretien pharmaceutique ont été analysées de façon qualitative.

#### D. Questionnaire de satisfaction des services

Enfin, la satisfaction des services cliniques quant à cette nouvelle activité a été évaluée par un questionnaire de satisfaction en ligne (Annexe 14). L'enquête a été réalisée à l'aide du logiciel Sphinx®. Le lien a été communiqué à l'ensemble des intervenants dans la recherche clinique du CHU de Toulouse via la dernière newsletter de l'enquête COMEDEC.

Les questions posées portaient sur 4 grandes thématiques :

- La satisfaction des entretiens pharmaceutiques
- La satisfaction des comptes rendus des entretiens pharmaceutiques
- La satisfaction des interventions pharmaceutiques réalisées
- Une collaboration éventuelle avec la pharmacie et ses modalités

L'enquête est restée ouverte deux mois, de fin avril 2023 à fin juin 2023. Le temps de complétion estimé était de 5 minutes.

## Partie 3 : Résultats

Dans un premier temps, nous avons sondé les promoteurs d'essais cliniques lors de la mise en place de nouveaux essais sur les pratiques actuelles de vérification de la compatibilité des co-médications avec le protocole d'essai. Nous avons ensuite interrogé les trois CHU d'Occitanie afin de réaliser un état des lieux des pratiques du recueil des traitements médicamenteux pour les patients entrant en essais cliniques avec médicament expérimental. Dans un troisième temps, nous avons réalisé une étude de faisabilité de la conciliation médicamenteuse par l'équipe pharmaceutique dans notre établissement.

### I. Recueil auprès des promoteurs sur les moyens actuels pour vérifier la compatibilité des traitements concomitants avec le protocole

Au cours des rendez-vous de mise en place pendant 18 mois, soixante-quatre réponses de promoteurs ont été enregistrées par l'équipe pharmaceutique sur les moyens de la vérification de la compatibilité des co-médications avec l'inclusion du patient dans l'essai. Dix réponses émanaient de Purpan et 54 de Rangueil. Quarante-trois promoteurs étaient représentés dont 7 promoteurs institutionnels et 36 promoteurs industriels.

La compatibilité des traitements concomitants vis-à-vis de l'inclusion du patient dans l'essai clinique est évaluée par différents acteurs (Figure 7). Dans le quart des cas (27%) elle est évaluée par le service investigateur en association avec le promoteur. Elle peut être vérifiée en plus du médecin investigateur par le promoteur *via* un ARC promoteur (17%), ou bien par une vérification automatique lors de l'entrée des informations dans l'*electronic case report form* (e-CRF) (10%). Dans tous les autres essais, soit près de trois-quarts des essais enregistrés, la compatibilité des co-médication est assurée uniquement par le service investigateur.

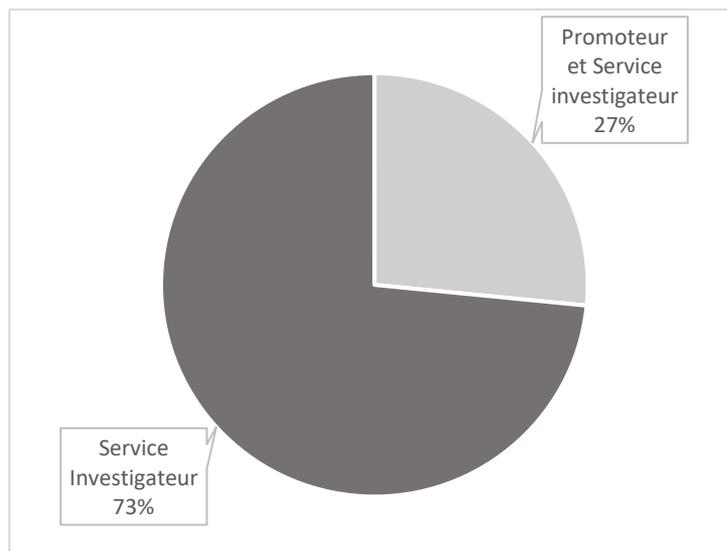


Figure 7 : Acteurs de la vérification de la compatibilité des traitements concomitants avec le protocole expérimental

Par ailleurs, l'évaluation de la compatibilité se base sur une liste de médicaments fournis par le promoteur et les données du protocole pour 31 essais soit 48% des essais (Figure 8). Cette liste n'est pas toujours exhaustive et peut parfois se limiter aux classes médicamenteuses et non aux DCI. Pour 29 essais (46%), les données du protocole uniquement sont utilisées pour s'assurer que les co-médications du patient ne l'exclut pas de l'étude. Enfin, pour 4 études (6%) la vérification est automatisée par l'e-CRF qui bloque l'inclusion s'il reconnaît la présence de médicaments prohibés par le protocole.

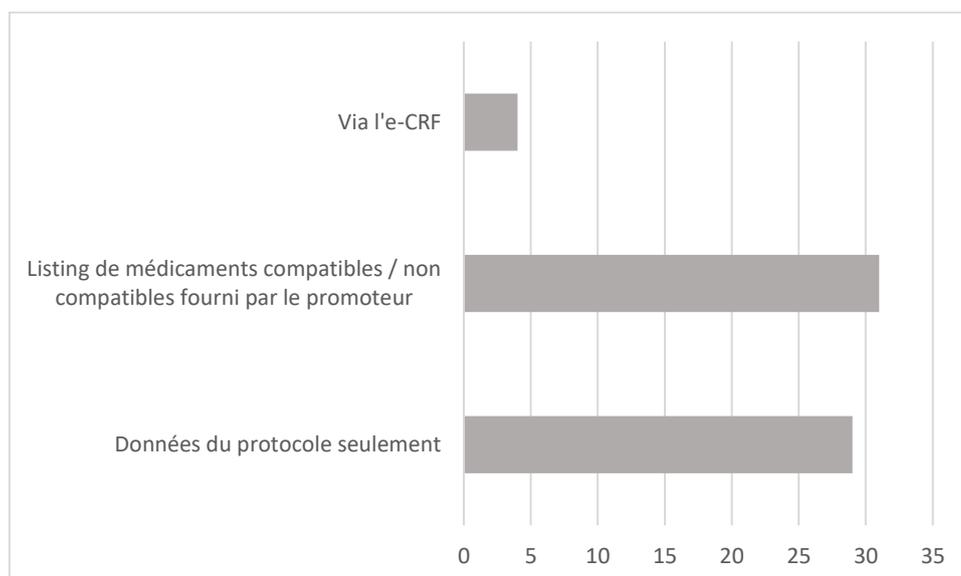


Figure 8 : Outils de vérification de la compatibilité des traitements concomitants avec le protocole expérimental

## II. Etat des lieux sur les pratiques de recueil des traitements médicamenteux dans les services investigateurs en Occitanie

Par le biais de la FPHU (Fédération pharmaceutique hospitalo-universitaire), nous avons interrogé les services investigateurs des trois CHU de la région Occitanie sur leur pratique de recueil des traitements concomitants de leur patients d'essais cliniques. Sur l'ensemble des 3 CHU de Nîmes, Montpellier et Toulouse, 93 réponses de services investigateurs ont été recueillies. Les figures de ce chapitre ne montreront que les résultats globaux, ceux par site seront décrits uniquement dans le texte.

### A. Personnels investigateurs ayant répondu

La majorité des répondants exerçaient au CHU de Toulouse (61%) et les personnes exerçant au sein des CHU de Montpellier et de Nîmes représentaient 19% chacun (Figure 9).

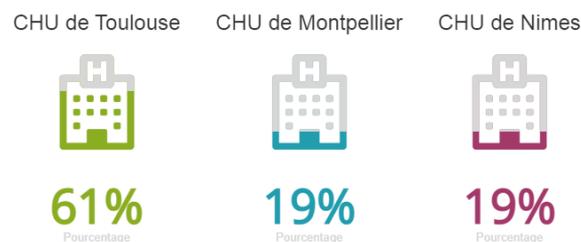


Figure 9 : Etablissement d'exercice des répondants

Sur la population totale, la moitié des répondants étaient des médecins (52%), 41% des ARC ou des techniciens d'études cliniques (TEC), 2% des IDE et les 5% restants étaient des pharmaciens, des sages-femmes ou des biostatisticiens (Figure 10). Au CHU de Toulouse, la grande majorité des répondants étaient médecins (75%) tandis qu'aux CHU de Montpellier et de Nîmes, la majorité étaient ARC ou TEC.

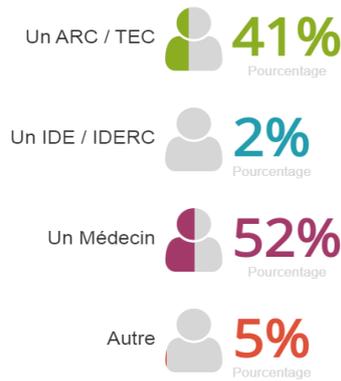


Figure 10 : Fonction des répondants (tout CHU confondu)

Vingt pôles cliniques différents étaient représentés (Figure 11). Les pôles cliniques les plus représentés au CHU de Toulouse étaient la cardiologie, l'oncologie, les voies respiratoires/dermatologie, la pédiatrie et l'anesthésie-réanimation. Au CHU de Montpellier, les pôles ayant le plus répondu étaient le pôle digestif, le pôle neurosciences, l'oncologie, le pôle enfant et le pôle spécialités médicales. Enfin au CHU de Nîmes, les pôles les plus représentés étaient la cardiologie, les neurosciences et l'oncologie.

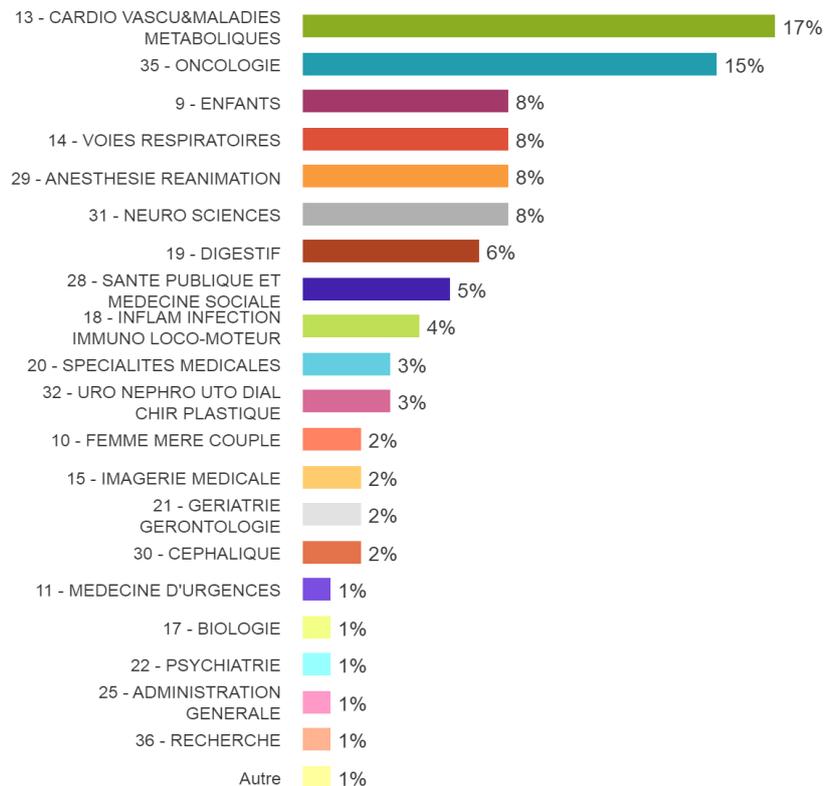


Figure 11 : Pôle clinique d'exercice des répondants sur l'ensemble des 3 CHU

## B. Méthodologie du recueil des traitements médicamenteux

Comme vu en introduction, la conciliation médicamenteuse débute par le recueil de l'historique des traitements médicamenteux. Il est la matière première de l'activité. Aussi, nous avons d'abord questionné la façon dont ce recueil est effectué.

Les pratiques actuelles sont similaires au sein des 3 CHU. Le recueil est majoritairement réalisé conjointement par le médecin investigateur et l'ARC de l'étude (Figure 12). Le patient peut également être sollicité via des questionnaires. Cette pratique est notamment plus développée sur le CHU de Nîmes.

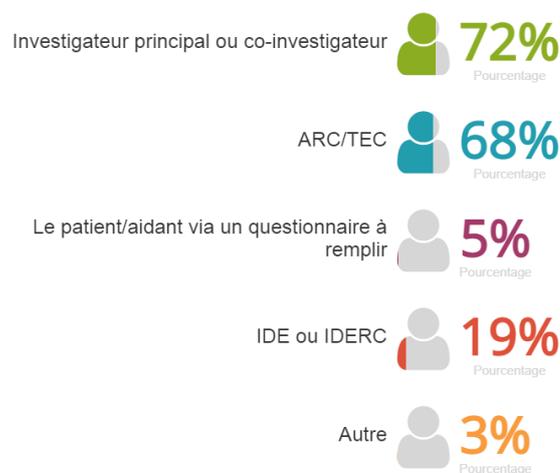


Figure 12 : Personne effectuant le recueil des traitements médicamenteux (tout CHU confondus)

Le temps consacré au recueil des traitements médicamenteux a ensuite été questionné (Figure 13). Celui-ci prend généralement moins de 30 minutes et dépasse rarement l'heure. La répartition varie selon les CHU mais reste similaire dans l'ensemble à part sur le CHU de Nîmes où le temps consacré est légèrement plus important.

Pour 53% des répondants le temps consacré est suffisant mais lorsque celui-ci dure moins de 30 minutes, la durée est jugée majoritairement insuffisante.

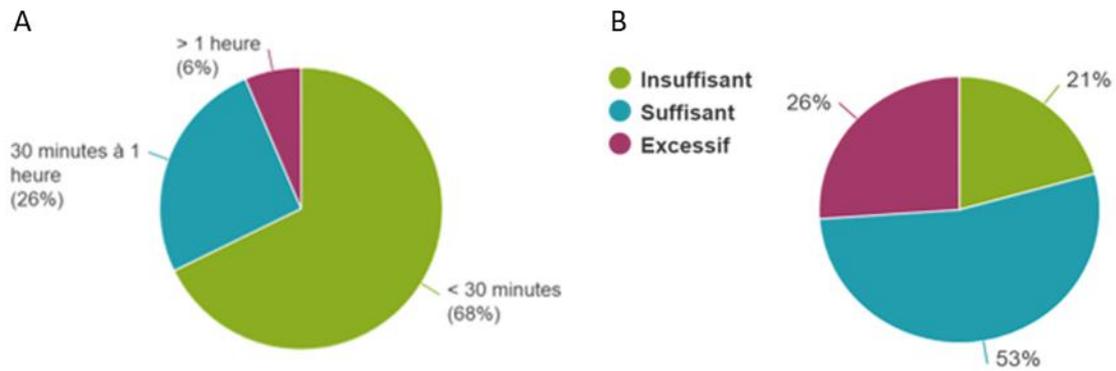


Figure 13 : Temps du recueil (A) et son importance pour les répondants (B)

L'utilisation d'un formulaire pour le recueil des traitements médicamenteux n'est pas systématique dans les pratiques actuelles (Figure 14) : 57 % des répondants en utilisent un. Parmi eux, la moitié utilisent un formulaire type quel que soit l'essai clinique, la proportion étant plus importante sur le CHU de Montpellier, 40% utilisent un formulaire fourni par le promoteur de l'essai concerné et une faible partie (11%) crée un formulaire adapté à l'étude lors de la visite de mise en place.

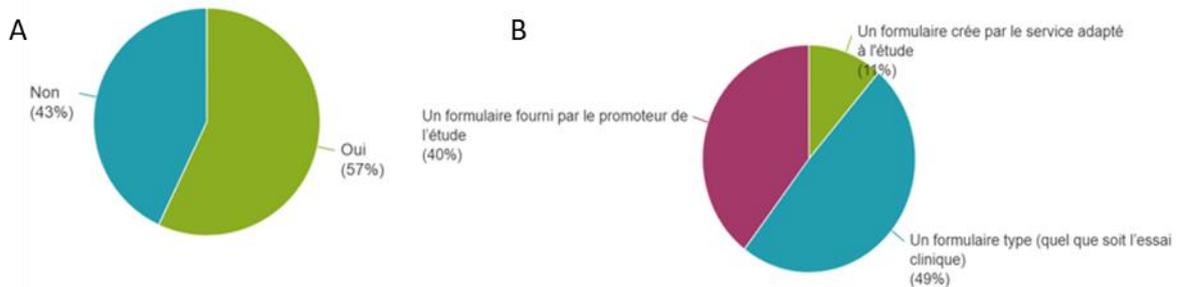


Figure 14A : Utilisation d'un formulaire pour faciliter le recueil des traitements médicamenteux ; Figure 14B : type de formulaire utilisé

Les sources les plus utilisées par les répondants en pratique courantes (Figure 15) sont les entretiens patients et/ou avec les aidants, les ordonnances médicales et les courriers médicaux. La moyenne du nombre de sources par répondants est de 2,6. En fonction du type de séjour du patient (hospitalisation complète, hospitalisation de jour, consultations) les sources utilisées peuvent varier.

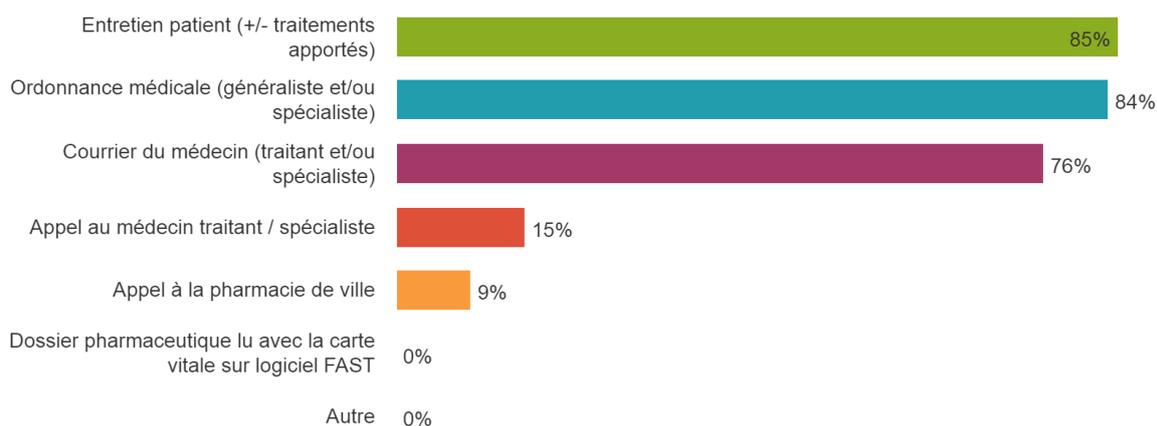


Figure 15 : Sources utilisées en pratique courante pour le recueil des traitements médicamenteux

A plus de 71% les médicaments sur prescription médicale sont pris en compte quelle que soit la voie d'administration (Figure 16). Les médicaments sur prescriptions médicales pouvant être omis sont les médicaments à action locale (18%) et la contraception médicamenteuse (29%). Concernant les produits hors prescription, l'automédication est prise en compte dans la plupart des cas (80%), les substances récréatives et les compléments vitaminiques à 55% et 53% respectivement. Seuls 28% des répondants recherchent la phytothérapie et 9% la prise d'aromathérapie et huiles essentielles pouvant être cependant responsables d'interactions médicamenteuses. De plus, 10% des répondants ne recherchent aucun produit hors prescription.

L'ensemble de ces résultats indique que l'exhaustivité du recueil pourrait être améliorée. En effet le nombre de source moyen utilisé est inférieur aux 3 recommandées. De plus, le recueil est souvent partiel car toutes les substances qui pourraient influencer les traitements médicamenteux ne sont pas systématiquement prises en compte.

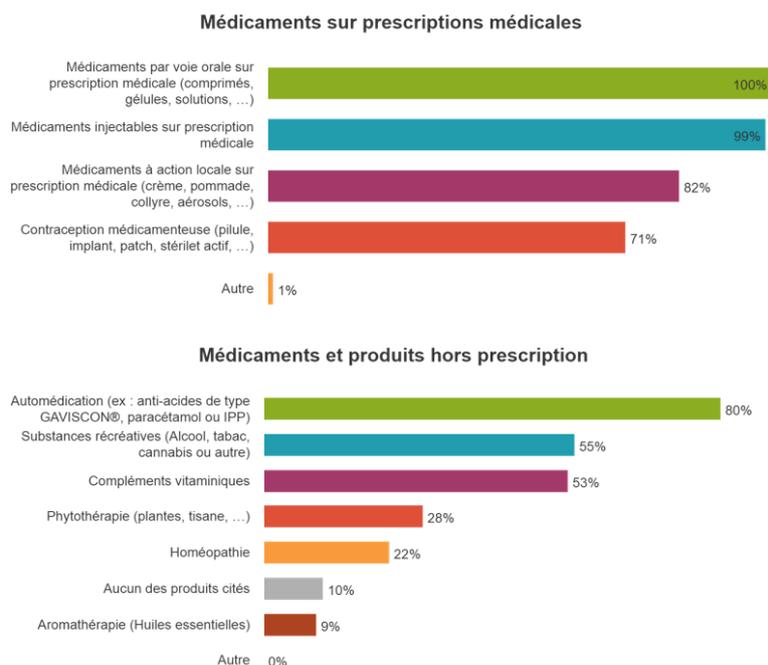


Figure 16 : Produits de santé recherchés lors du recueil des traitements médicamenteux

D'autre part, le recueil des traitements médicamenteux pris par le patient est jugé indispensable pour 62% des répondants. Pour les 38% restants, l'apport dépend de l'essai clinique ou du produit expérimental (résultats non montrés en figure).

Concernant le ressenti des équipes investigatrices sur cette activités, le recueil des traitements médicamenteux pose des difficultés à 94% des répondants (Figure 17). Les résultats sont assez similaires entre les 3 CHU. Seuls 30% des répondants n'avaient aucune difficulté pour identifier les familles médicamenteuses. En conséquence, bien qu'il soit nécessaire, le recueil de ces traitements semble constituer une activité laborieuse pour le service.

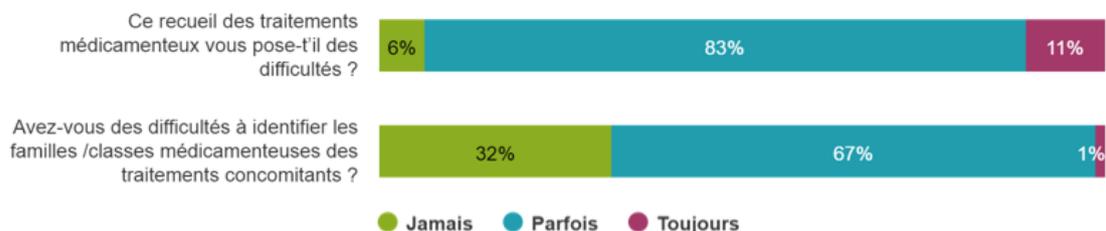


Figure 17 : Difficultés rencontrées lors de la réalisation du recueil médicamenteux

### C. Analyse pharmaceutique

Souvent, les patients inclus dans des essais cliniques sont des patients ambulatoires et une activité de pharmacie clinique hospitalière minimale est mise en place voire pas du tout. De ce fait, il paraît intéressant d'associer la prise en charge hospitalière dans le cadre de l'essai clinique à une analyse pharmaceutique de l'ordonnance globale. De plus, dans le cadre d'un essai clinique, il est intéressant de rechercher les interactions médicamenteuses avec le médicament expérimental introduit mais aussi au sein même de la prescription. La vérification de la comptabilité avec le produit expérimental est requise par le protocole de l'essai ou bien peut être mis en place de façon systématique par le centre investigateur comme le fait l'IUCT lors d'instauration d'un traitement anticancéreux par voie orale.

L'état des lieux réalisé montre que lors de l'inclusion d'un patient dans un essai clinique, les interactions médicamenteuses ne sont pas systématiquement recherchées (Figure 18). En effet, seuls 19% des répondants les recherchaient systématiquement, 29% les recherchaient parfois et 52% ne les recherchaient jamais. Les interactions les plus souvent recherchées sont celles en lien avec les cytochromes hépatiques puis celles en lien avec l'absorption et l'élimination. La recherche de ces interactions est largement favorisée par la présence d'une liste fournie par le promoteur de l'essai clinique concerné.

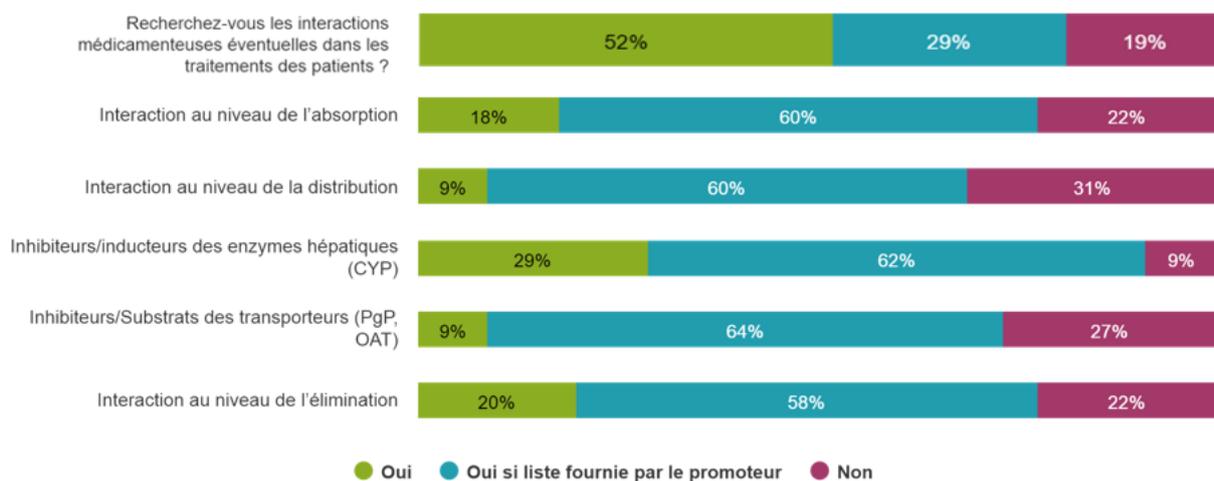


Figure 18 : Type d'interactions médicamenteuses recherchées

#### D. Collaboration avec la pharmacie

Enfin, notre projet étant d'évaluer la réalisation de la conciliation médicamenteuse par la pharmacie pour les services investigateurs, nous voulions valider le fait que nous serions bien accueillis dans les services avant de leur proposer notre intervention. Aussi, nous avons questionné l'intérêt pour les services investigateurs d'une conciliation menée par la pharmacie dans le cadre d'une collaboration future (Figure 19).

De façon intéressante, plus de 90% des répondants ont indiqué être favorables à une aide de la pharmacie pour le recueil des traitements médicamenteux ou pour une analyse des interactions médicamenteuses. Cela présageait un accueil favorable à un changement de pratique avec développement d'interventions pharmaceutiques dans le cadre des essais cliniques.

Ensuite, nous avons souhaité évaluer si l'aide à proposer pouvait être réduite à certains patients ou à certaines études afin d'identifier des priorités de situation dans lesquelles nous aurions une plus-value à intervenir.

Concernant le recueil des traitements médicamenteux, les réponses sont disparates. Pour un quart des répondants, une aide systématique serait requise. Des priorités pourront probablement être définies pour déterminer quand l'intervention pharmaceutique serait préférable. La moitié des services investigateurs (47%) se sont prononcés en faveur de notre intervention selon les essais et 18% selon les patients, montrant que la difficulté du recueil dépend de ces 2 paramètres essais et patients.

De façon similaire à l'aide pour le recueil, une collaboration pour l'analyse des interactions médicamenteuses est souhaitée de façon systématique pour 36% des répondants, selon les essais pour 46% et selon les patients pour 13%. Une priorisation sera donc nécessaire selon les besoins des services investigateurs.

Il sera ainsi nécessaire de définir avec les médecins investigateurs les patients ou les essais à prioriser.

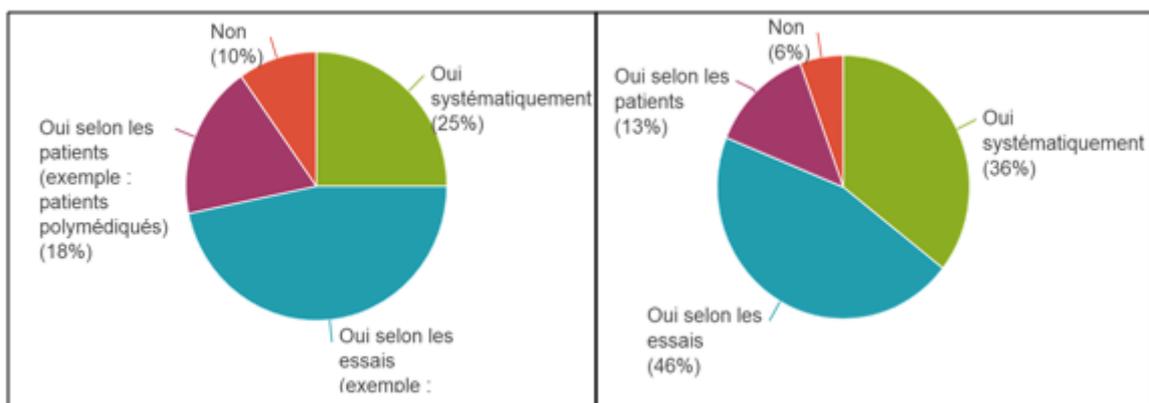


Figure 19 : Aide potentielle de la pharmacie pour l'exhaustivité du recueil des traitements médicamenteux à droite et pour l'identification des interactions médicamenteuses et contre-indications à gauche

La plupart des services étaient prêts à expérimenter l'intervention pharmaceutique dans le cadre du recueil des traitements médicamenteux des patients en cours d'inclusion dans un essai clinique que nous avons pu proposer dans un premier temps grâce à l'étude COMEDEC (Figure 20).

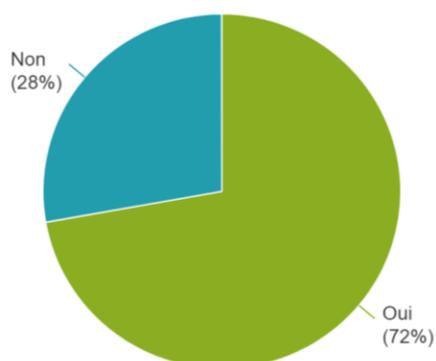


Figure 20 : Accord pour prévoir un entretien pharmaceutique lors de screening des patients

### III. Etude de faisabilité : étude COMEDEC

La conciliation médicamenteuse est un outil de sécurisation de la prise en charge des patients reconnu et promu par l'OMS et l'HAS (cf. Partie 1.I.C.3). Cette activité est surtout mise en place par les pharmaciens dans les établissements de santé aux points de transition car ils présentent un risque accru d'erreur médicamenteuse. Cette activité est naissante dans le cadre d'essais cliniques en oncologie du fait de nombreuses interactions médicamenteuses

potentielles entre les traitements anti-cancéreux et les autres médicaments. Notre étude visait à étudier la possibilité de réaliser des conciliations médicamenteuses pour des patients inclus en essais cliniques hors oncologie. A notre connaissance, aucune étude similaire n'a déjà été menée.

#### A. Screening

Durant la période de criblage des patients dite *screening*, 97 patients ont été sélectionnés afin d'atteindre l'objectif d'inclusion de 70 patients. Ainsi, 27 patients dit *screenfails* ou en échec d'inclusion n'ont finalement pas pu être inclus dans l'étude COMEDEC.

Les raisons de non inclusion sont présentées dans le Tableau 1. Initialement, l'inclusion dans l'essai interventionnel depuis plus d'un an n'avait pas été identifié comme critère d'exclusion. Cependant, c'est un critère que nous avons appliqué dès le deuxième mois de la période d'inclusion après avoir été confrontés plusieurs fois à la problématique.

Raisons de non inclusion	Effectif
Pas de réponse pour entretien téléphonique	9
Inclusion > 1an	6
Pas de traitements concomitants	4
Non consentement	3
Inclusion = 1 an et ne se souvenait pas de traitements	2
Patient non inclus dans essai après screening	1
Entretien incomplet	1
Hors étude interventionnelle avec médicament	1
<b>Total général</b>	<b>27</b>

Tableau 1 : Raisons des échecs d'inclusion dans l'étude COMEDEC

#### B. Caractéristiques de la population

##### 1. Présentation générale de la population

L'effectif total de la population étudiée dans notre étude COMEDEC était de 70 patients répartis en 2 groupes égaux de 35 patients. Les caractéristiques de la population recrutée dans l'étude COMEDEC sont résumées dans le Tableau 2.

Les patients recrutés avaient un âge moyen de 58,4 ans. Les deux bras comportaient une proportion équivalente de femmes et d'hommes. Ainsi, les 2 groupes de notre étude sont comparables en termes de répartition des sexes ( $p=0.0934$ ) et d'âge ( $p=0,662$ ).

Seul un patient recruté parmi les 70 patients de l'étude, dans le bras prospectif était dialysé, la significativité n'a donc pas été évaluée, l'effectif théorique calculé n'étant pas supérieur à 5.

	Bras prospectif			Bras rétrospectif			Effectif général	P-value (Test du Chi-2)	P-value (Test de student)
	F	H	Total	F	H	Total			
<b>Effectif</b>	13	22	<b>35</b>	20	15	<b>35</b>	70	0,094	/
<b>Age moyen (années)</b>	61,2	58,4	<b>59,4</b>	54,7	62,2	<b>57,9</b>	58,7	/	0,662
<b>Patient avec allergie ou intolérance</b>	8	8	<b>16</b>	11	5	<b>16</b>	32	1,000	/
<b>Nombre de grossesse/allaitement</b>	0	0	<b>0</b>	0	0	<b>0</b>	0	/	/
<b>Patient porteur DMI</b>	1	7	<b>8</b>	1	9	<b>10</b>	18	0,584	/
<b>Patient dialysé</b>	0	1	<b>1</b>	0	0	<b>0</b>	1	/	/

Tableau 2 : Caractéristiques de la population de l'étude COMEDEC

## 2. Allergies et intolérances

Presque la moitié des patients présentaient une allergie ou intolérance dans chaque bras (Tableau 2). Certains patients présentaient plusieurs allergies. Le nombre total d'allergie retrouvées était de 44. Elles portaient pour la moitié d'entre elles sur des médicaments (22 allergies sur 44 relevées) dont 7 sur des antibiotiques. Douze allergies étaient de type environnementales (pollens, poils d'animaux, acariens, ...) et 9 d'entre elles étaient des allergies alimentaires. Enfin, un patient se savait allergique mais ne se souvenait plus à quel élément.

Les services qui avaient proportionnellement plus de patients allergiques sont la dermatologie (9 patients présentent une allergie sur 10 patients issus de ce service) et la pneumologie (3 patients sur 4), la réanimation (3 patients sur 4). Cela peut s'expliquer par le fait que les pathologies étudiées dans les services de dermatologie et pneumologie sont souvent en lien avec des syndromes dysimmunitaires.

On peut également noter qu'au sein de la population étudiée, 14 patients présentaient une seule allergie sur les 32 patients allergiques, 5 patients en présentaient 2, 3 patients en présentaient 3 et 10 patients en présentaient 4 ou plus. On retrouve ici la notion de terrain allergique, à savoir qu'un patient allergique a plus de risques de développer d'autres allergies.

### 3. Dispositifs médicaux implantables

Environ un quart des patients de chaque bras étaient porteur d'un dispositif médical implantable (DMI). La différence n'est pas significative entre le bras prospectif et rétrospectif de l'étude ( $p = 0.584$ ).

Les DMI majoritaires dans notre population recrutée sont des stents cardiovasculaires (Tableau 3), essentiellement chez des hommes. On retrouve également quatre prothèses totales de hanche (PTH), une prothèse totale de genou (PTG), un DMI pour un foramen ovale perméable (FOP) et un stimulateur du nerf vague.

Type de DMI porté par le patient	Homme	Femme	Effectif total
Stent	15	1	16
DMI pour Foramen ovale perméable	1	0	1
Prothèse totale de genou	0	1	1
Prothèse totale de hanche	3	1	4
Stimulateur du nerf vague	0	1	1

Tableau 3 : DMI retrouvés dans la population COMEDEC

### 4. Gestion des traitements au domicile

Enfin, la gestion des médicaments au domicile se faisait majoritairement par les patients eux-mêmes en autonomie (68 patients sur les 70). Deux patients ont mentionné une aide de la part de leur conjoint. Certains traitements injectables nécessitaient un passage infirmier mais les patients restent considérés comme autonomes.

## C. Services cliniques ayant participé à l'étude

### 1. Services cliniques participants

Sur les 15 pôles cliniques concernés par la recherche clinique au CHU de Toulouse (hors imagerie, biologie et oncologie), la pharmacie a pu travailler avec 6 d'entre eux dans le cadre

de l'étude COMEDEC : le pôle Cardiologie vasculaire et maladies métaboliques (CVM) regroupant la cardiologie, la diabétologie et l'endocrinologie, le pôle digestif regroupant l'hépatologie, la médecine interne et la chirurgie digestive, le pôle des voies respiratoires (CVR) regroupant la pneumologie et la dermatologie, le pôle Inflammation, infection, immunologie et appareil locomoteur (I3LM) comprenant la rhumatologie, le pôle Neurosciences comprenant la neurologie, et le pôle Anesthésie-réanimation, (Figure 21).

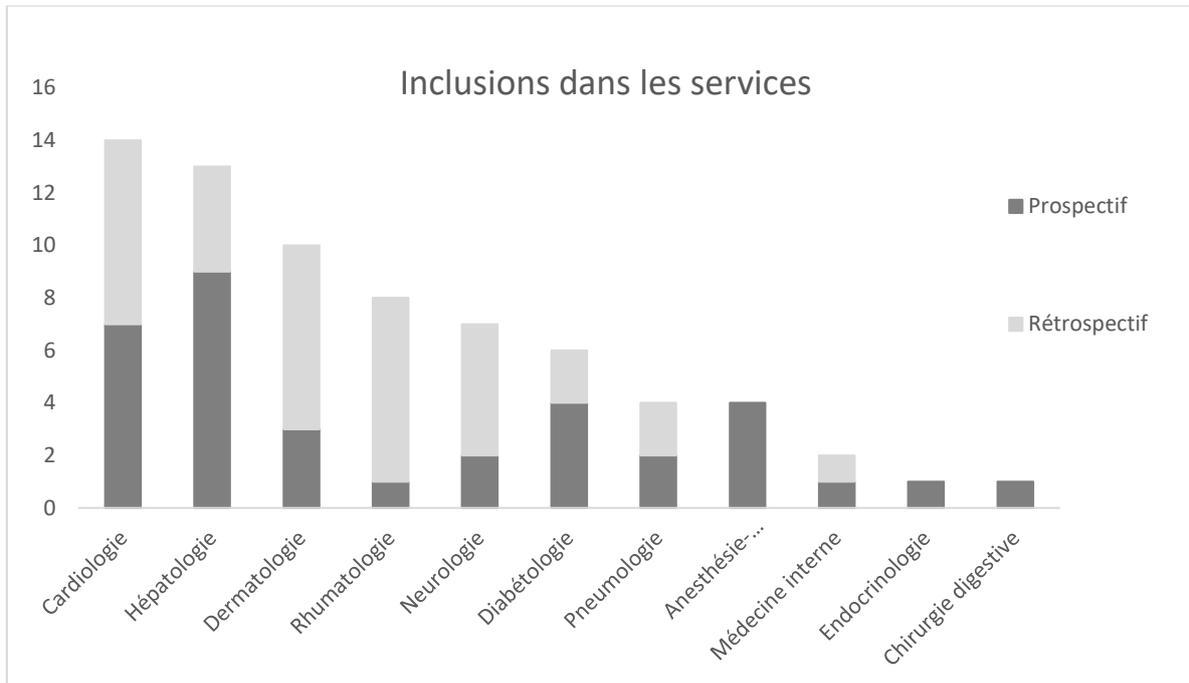


Figure 21 : Répartition du nombre de patient par service clinique d'origine de l'essai cliniques

## 2. Essais cliniques concernés

Au sein de ces services cliniques, les patients proviennent de 31 études cliniques différentes (Tableau 4). Lors de la clôture de l'étude COMEDEC nous avons 253 études interventionnelles en cours au CHU de Toulouse. Cela représente donc 12% des études en cours et 40 % des pôles impliqués dans la recherche clinique au CHU de Toulouse.

	Bras prospectif	Bras rétrospectif	Echantillon global
<b>CARDIOLOGIE</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>14</b>
Aegis II		1	1
ANDAMAN	1	3	4
APERITIF	3	2	5
HORIZON		1	1
MK-1242-035 VICTOR	2		2
SOS-AMI	1		1
<b>CHIRURGIE DIGESTIVE</b>	<b>1</b>		<b>1</b>
BEZASCLER	1		1
<b>DERMATOLOGIE</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>10</b>
CGT9486-20-201 (APEX)	1		1
HARBOR	2	4	6
HCQMa		2	2
OLYMPIA 2		1	1
<b>DIABETOLOGIE</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>6</b>
COMBINE 2	3	1	4
DIABOUT P170901J		1	1
I8F-MC-GPIJ-SURMOUNT	1		1
<b>ENDOCRINOLOGIE</b>	<b>1</b>		<b>1</b>
DIUR014	1		1
<b>HEPATOLOGIE</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>13</b>
CEC 11 NAS	6	4	10
GS-US-454-6075	1		1
1366-0021-BI685509	1		1
B-WELL1 202009	1		1
<b>MEDECINE INTERNE</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
ABBVIE M16-852		1	1
SCLERITA	1		1
<b>NEUROLOGIE</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>7</b>
INVOKE		2	2
NBI-921352-FOS2022		2	2
PADOVA		1	1
RESOLUTION	2		2
<b>PNEUMOLOGIE</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
IMPACT	1	1	2
VX 21-445-124 VERTEX	1	1	2
<b>ANESTHESIE-REANIMATION</b>	<b>4</b>		<b>4</b>
DELIRLESS	4		4
<b>RHUMATOLOGIE</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
BMS IM101-863		2	2
MET or MET <sup>2</sup>	1	4	5
REPAIR2		1	1

Tableau 4 : Répartition des patients COMEDEC par bras et par études au sein de leur service clinique

#### D. Description des produits expérimentaux étudiés

Au sein de l'étude COMEDec nous avons pu étudier 30 produits expérimentaux différents dont 12 médicaments expérimentaux commercialisés et 18 non commercialisés (Tableau 5). Quatre PE étaient une association de plusieurs molécules.

	Bras prospectif	Bras rétrospectif	Echantillon global
<b>Produit non commercialisé</b>	<b>22</b>	<b>17</b>	<b>39</b>
AL002		2	2
Bepirovirsen	1		1
Bezafibrate	1		1
BI685509	1		1
BLUE 263	2	4	6
CGT9486	1		1
CSL112		1	1
Insuline icodec / Sémaglutide	3	1	4
Itacitinib	1		1
Macitentan	1	1	2
NBI-921352		2	2
Pelacarsen		1	1
Prasinezumab		1	1
Selatogrel	1		1
Semaglutide + Cilofexor/Firsocostat	1		1
Tirzepatide	1		1
Vericiguat	2		2
ZED 1227	6	4	10
<b>Produit commercialisé</b>	<b>13</b>	<b>18</b>	<b>31</b>
Abatacept		3	3
Acide acétylsalicylique	1	3	4
Cortisol	1		1
Eptinezumab	2		2
Hydroxychloroquine		2	2
Mélatonine	4		4
Metformine	1	4	5
Nemolizumab		1	1
Rivaroxaban	3	2	5
Tocilizumab		1	1
Upadacitinib et Prednisolone		1	1
Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor	1	1	2

Tableau 5 : Répartition des produits expérimentaux étudiés selon leur statut de commercialisation

Pour la totalité des études une liste était fournie par le promoteur concernant les interactions et les médicaments proscrits durant l'étude. Cependant le promoteur ne spécifiait pas forcément la conduite à tenir en cas d'interactions médicamenteuses connues.

#### E. Conciliation médicamenteuse

##### 1. Sources de la conciliation médicamenteuse

Pour rappel, la conciliation médicamenteuse est un processus formalisé dont la première étape est de rechercher l'information sur les produits de santé pris par le patient avec l'utilisation d'au moins trois sources. Aussi, une moyenne de 3.27 sources a été utilisée pour la réalisation de la CM d'un patient par notre équipe pharmaceutique dans COMEDec (Tableau 6).

Sources de la conciliation	Bras prospectif	Bras rétrospectif	Total général
Entretien avec le patient	35	35	70
Boîtes de médicaments	0	0	0
Ordonnance(s)	16	11	27
Appel à la pharmacie d'officine	33	29	62
Dossier patient informatisé (lettre de consultation, compte-rendu d'hospitalisation, ...)	35	35	70
Nombre moyen de sources par patient	3,40	3,14	3,27

Tableau 6 : Sources utilisées lors de la conciliation médicamenteuse

Premièrement, l'entretien avec le patient a toujours pu avoir lieu. Celui-ci a été mené soit par l'externe en pharmacie, soit par l'interne en pharmacie soit par la pharmacienne. Il a été présentiel dans la mesure du possible ou bien téléphonique.

Deuxièmement, l'accès au DPI pour tous les patients de l'étude nous a permis de retrouver des courriers médicaux, des comptes rendus d'hospitalisation et des ordonnances antérieures à la date d'inclusion du patient dans l'essai clinique.

Troisièmement, pour 62 patients des 70 inclus, nous avons pu interroger leur pharmacien d'officine habituelle par téléphone. Lorsque nous n'avons pas pu les contacter cela était du fait d'un défaut de réponse de la part des officines, d'un refus de transmission des informations ou bien d'une erreur dans la retranscription des informations données par le patient ne permettant pas de retrouver sa pharmacie habituelle.

Enfin, nous avons également pu avoir accès aux ordonnances de 27 patients. Par contre, aucun patient vu à l'hôpital n'avait apporté avec lui ses boîtes de traitements.

## *2. Comparaison du recueil réalisé par la pharmacie avec celui réalisé par le service*

La deuxième étape de la conciliation médicamenteuse est la synthèse des sources retrouvées afin de valider le bilan médicamenteux optimisé (BMO). Une fois validé, le BMO doit être comparé à la prescription hospitalière en cas d'hospitalisation du patient. Dans le contexte de COMEDDEC où nous avons réalisé la conciliation médicamenteuse à l'inclusion des patients dans un essai clinique, notre BMO a été comparé au recueil réalisé par l'équipe investigatrice (Tableau 7).

Le nombre moyen de produits de santé relevés par la pharmacie pour un patient est de 8.0 (comprenant les médicaments sur prescription médicale, l'automédication, la phytothérapie, l'aromathérapie et les compléments alimentaires) avec un nombre minimal de 2 et un nombre maximal de 19. Concernant l'automédication, la pharmacie a relevé un nombre moyen de 1 médicament par patient avec un minimum à 0 et un maximum à 5 traitements.

Quant aux services cliniques, ils ont relevé un nombre moyen de produits de santé par patient de 6.7 (automédication comprise) avec un nombre minimal de 2 et un nombre maximal de 15.

Sur les 70 patients de l'étude, 50 présentaient une divergence entre le bilan médicamenteux optimisé réalisé par la pharmacie et le recueil des traitements transmis par les services cliniques, soit 71% des patients. Le nombre total de divergence est de 132. Le nombre moyen de divergences entre le recueil fait par la pharmacie et celui réalisé par le service clinique était de 1,89 par patient. La différence entre le nombre de médicaments relevé par le service et le nombre de médicaments retrouvé dans le BMO réalisé par la pharmacie est statistiquement significative ( $p\text{-value} = 1.75e-8$ ). De plus, le nombre de divergences observées dans chaque bras n'est pas statistiquement différent entre les 2 bras. En conséquence, il apparaît que le bilan médicamenteux optimisé est plus exhaustif que le recueil réalisé par le service investigateur que la conciliation ait été réalisée en prospectif ou en rétrospectif. Par ailleurs, notre présence auprès des investigateurs pour l'étude COMEDDEC n'a pas influencé le service sur le recueil effectué en prospectif. Ainsi, le BMO a été réalisé de façon similaire pour

les patients prospectifs et rétrospectifs et le service a fait de même avec ou sans nous dans leur entourage.

Nombre moyen [minimum-maximum]	Bras prospectif	Bras rétrospectif	Echantillon global	P-value (test de student entre bras prospectif et rétrospectif)	P-value (student apparié entre BMO et recueil du service)
Produits de santé sur prescription selon la pharmacie	8,3 [2-19]	7,8 [3-15]	8,0 [2-19]		
Automédication selon la pharmacie	1,2 [0-5]	0,8 [0-3]	1,0 [0-5]		
Produits de santé pris par le patient selon le service clinique	6,6 [2-15]	6,9 [2-15]	6,7 [2-15]		
Divergences entre le recueil pharmacie et le recueil service clinique	1,9 [0-7]	1,8 [0-7]	1,9 [0-7]	0,791	1,75E-08

Tableau 7 : Comparaison des recueils faits par la pharmacie et ceux fait par les services cliniques. (P-value (test de student) : comparaison du bras prospectif et rétrospectif. P-value (student apparié) : comparaison du nombre de médicament relevé par le BMO et du nombre de médicament relevé par le service pour un patient donné).

En analysant plus en détails les divergences, nous avons pu noter les classes médicamenteuses et systèmes anatomiques des produits omis ou ajoutés par le service investigateur par rapport au recueil effectué par la pharmacie. Le nombre total de produits de santé relevés par la pharmacie et non relevés par le service est de 111 (Figure 22). Cela représente 19.7% du nombre total de médicaments relevés par la pharmacie et 84% des divergences relevées. Les grands systèmes anatomiques concernés sont principalement le système nerveux (32%), les voies digestives et métabolisme (22%), et le système respiratoire (9%).

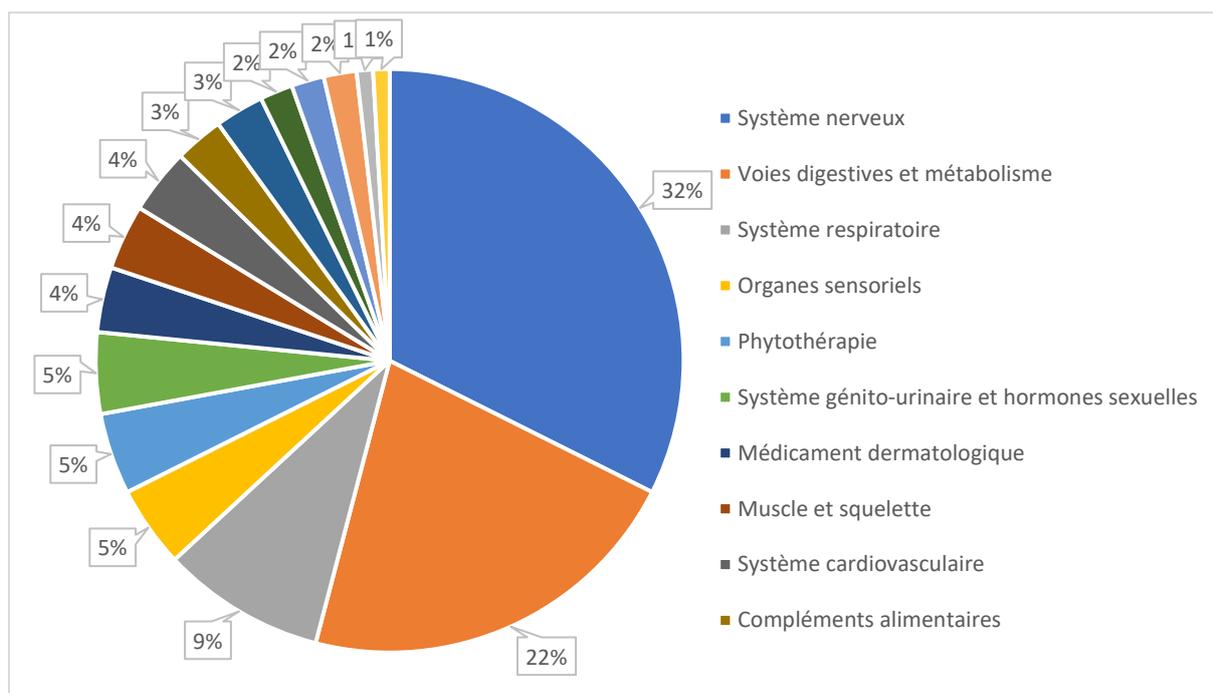


Figure 22 : Systèmes anatomiques des traitements relevés par la pharmacie mais non relevés par le service clinique

Lorsqu'on les regroupe par classes thérapeutiques (Figure 23), les produits de santé les plus fréquemment oubliés par les services sont les analgésiques (25/111), notamment le paracétamol, les psycholéptiques (9/111) avec les benzodiazépines, les vitamines (9/111) notamment la vitamine D, les antihistaminiques à usage systémique (6/111) avec les antiallergiques type ébastine ou desloratadine, les médicaments de l'acidité gastrique (6/111) avec les inhibiteurs de la pompe à protons, les probiotiques (6/111) et la phytothérapie (5/111). On retrouve donc souvent des principes actifs pris en automédication que le patient pourrait oublier de mentionner lors de l'entretien d'inclusion avec l'équipe investigatrice.

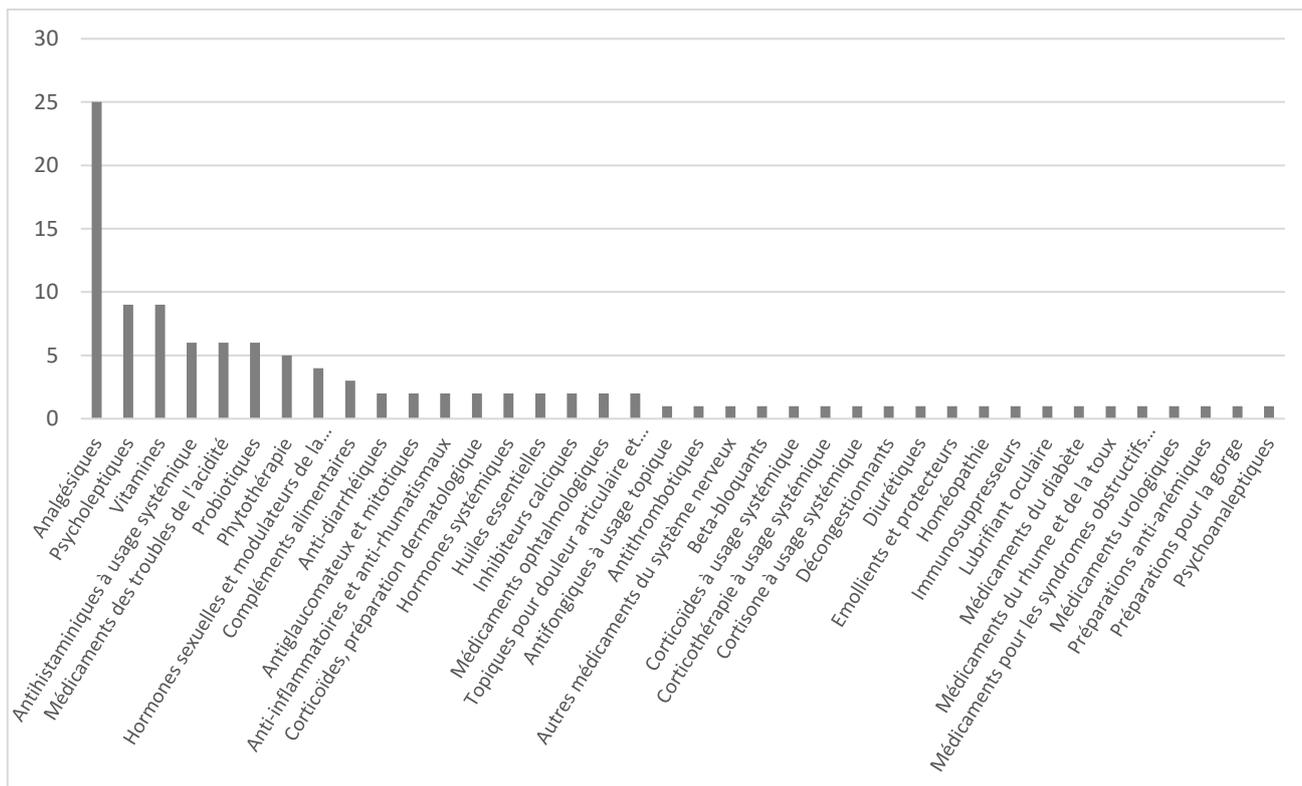


Figure 23 : Classes médicamenteuses des traitements relevés par la pharmacie mais non relevés par le service clinique

La situation inverse s'est également présentée. En effet, le nombre de produits relevés par le service clinique et non relevés par la pharmacie est de 21 soit 4% du nombre total de médicaments relevés par le service (Figure 24). Cela concerne le système nerveux pour 7 molécules, les voies digestives et métabolismes pour 6 spécialités, les muscles et squelette, le système génito-urinaire et hormones sexuelles ainsi que le système respiratoire pour 2 produits chacun.

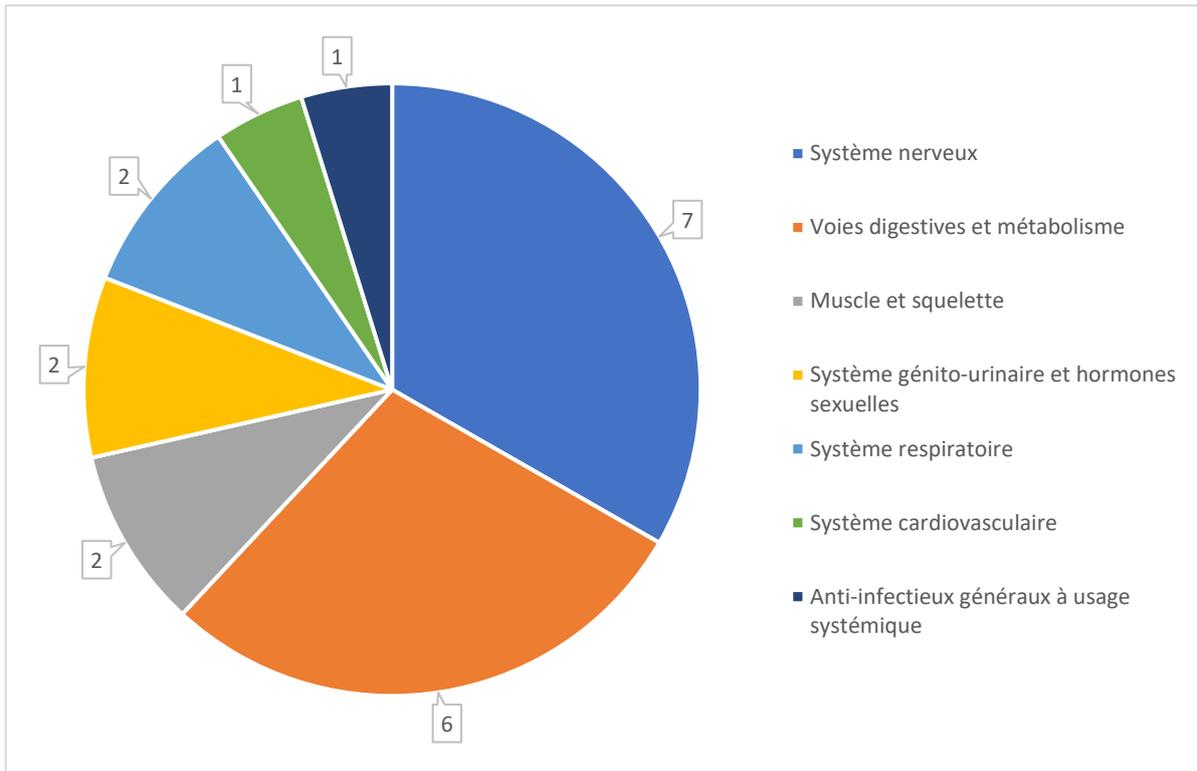


Figure 24 : Systèmes anatomiques des traitements relevés par le service clinique mais non relevés par la pharmacie

Les classes médicamenteuses concernées sont les vitamines (6/21) avec la vitamine D, les analgésiques (5/21) avec le paracétamol principalement et les antihistaminiques à usage systémique (2/21) avec la cétirizine et l'ébastine (Figure 25).

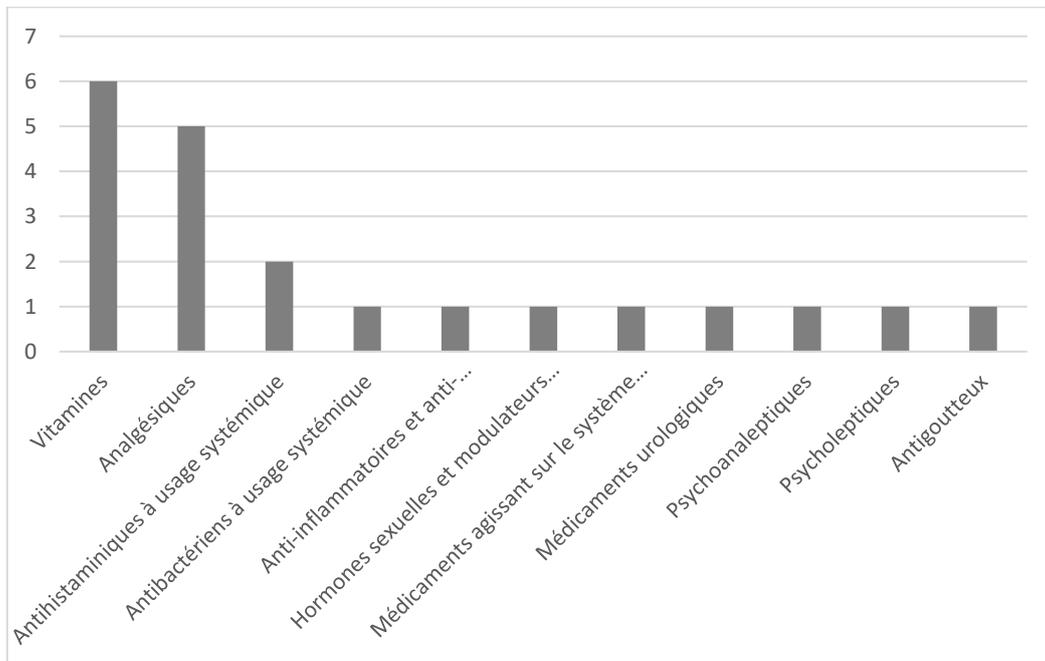


Figure 25 : Classes médicamenteuses des traitements relevés par le service clinique mais non relevés par la pharmacie

## F. Analyse pharmaceutique

Pour chaque patient inclus, nous avons réalisé en plus de la conciliation médicamenteuse, une analyse pharmaceutique de l'ordonnance et transmis au médecin les interactions médicamenteuses associées à des conduites à tenir, les effets indésirables à surveiller et les conseils pharmaceutiques.

### 1. *Compatibilité avec le produit expérimental*

Outre la faisabilité de la conciliation médicamenteuse par l'équipe pharmaceutique, l'objectif principal de COMEDDEC était d'identifier des traitements prohibés par l'essai clinique dans lequel le patient était ou allait être inclus. Nous avons ainsi examiné la compatibilité du produit expérimental avec le reste de la prescription médicale (Tableau 8). Pour cela nous avons regardé si des critères d'exclusion étaient présents ou s'il y avait une interaction médicamenteuse nécessitant d'adapter le traitement expérimental.

Pour la majorité des patients (65/70), il n'y avait aucune modification à apporter. Pour 3 patients, nous avons retrouvé une interaction médicamenteuse avec un inhibiteur enzymatique présent dans les co-médications. Cela pouvait entraîner une augmentation de la concentration du produit expérimental. Une surveillance rapprochée des effets indésirables était alors recommandée ou une substitution du produit inhibiteur lorsque cela était possible. Nous avons proposé pour un patient d'adapter les modalités d'administration. En effet, le produit expérimental avait une absorption dépendante du pH et la prescription comportait également un inhibiteur de la pompe à proton. Il est recommandé dans ces cas-là, d'administrer le produit expérimental en même temps que l'IPP afin de limiter l'effet de celui-ci sur l'absorption. La concentration en IPP et par conséquent son activité sont plus faibles à l'heure de sa prise journalière à cause de l'effet de fin de dose). Enfin, pour le dernier patient qui se trouvait dans le bras rétrospectif, un médicament incompatible avec le protocole a été introduit au cours de l'étude. Cette information était déjà connue par le service lorsque nous avons réalisé la conciliation médicamenteuse.

	Bras prospectif	Bras rétrospectif	Echantillon global
Absence d'interaction	35	30	65
Adaptation des modalités d'administration		1	1
Instauration d'un médicament interdit pendant le protocole		1	1
Augmentation concentration du PE possible		3	3

Tableau 8 : Analyse de la compatibilité du produit expérimental avec le reste de l'ordonnance du patient

## 2. Analyse pharmaceutique globale

D'autre part, les interactions médicamenteuses et les effets indésirables (EI) à surveiller sur l'ensemble de la prescription ont été étudiés (Tableau 9).

Quatre-vingt-cinq interactions médicamenteuses ont été relevées parmi les 70 analyses pharmaceutiques réalisées, allant de 0 à 6 par patient. La moyenne était de 1.2 interactions par ordonnance.

Pour un patient, entre 1 et 7 effets indésirables (EI) à surveiller et/ou conseils pharmaceutiques ont été relevés. La moyenne était de 3.6 EI par patient. Un total de 254 conseils a été remonté à l'équipe investigatrice portant sur des adaptations de posologie, des révisions de prise en charge ou recommandations pour l'administration du produit.

Nombre moyen [minimum-maximum]/par patient	Bras prospectif	Bras rétrospectif	Echantillon global
Interactions médicamenteuses relevées	1,3 [0-4]	1,1 [0-6]	1,2 [0-6]
EI et conseils pharmaceutiques relevés	3,5 [1-7]	3,7 [1-7]	3,6 [1-7]

Tableau 9 : Analyse pharmaceutique réalisée au cours de COMEDDEC

### G. Transmission du BMO et de l'analyse pharmaceutique à l'équipe médicale

La troisième étape de la conciliation médicamenteuse consiste à transmettre à l'équipe médicale le bilan médicamenteux optimisé (BMO) et les potentielles divergences avec la prescription médicale hospitalière. Pour les patients ambulatoires inclus dans des essais interventionnels, la prescription médicale hospitalière n'existe pas, mais l'intérêt est de fournir aux investigateurs un recueil le plus exhaustif des traitements médicamenteux à l'inclusion de leurs patients afin qu'il soit transmis au promoteur pour validation de l'inclusion et étude des interactions potentielles.

Le BMO a été transmis par mail à l'aide d'un compte-rendu d'entretien pharmaceutique standardisé (Annexe 12). Sur l'ensemble de l'étude, 71 comptes rendus ont été envoyés : 70 patients de l'étude et 1 patient *screenfail* pour lequel nous avons réalisé le compte-rendu mais qui n'a finalement pas été inclus dans l'essai clinique. Le compte-rendu d'entretien pharmaceutique était transmis dans une moyenne de 6.6 jours après l'entretien avec le patient (Tableau 10).

	Bras prospectif	Bras rétrospectif	Echantillon global
Délais moyen de transmission du compte-rendu (jours)	6,2	6,9	6,6

Tableau 10 : Délais de transmission des comptes rendus d'entretien pharmaceutique

#### H. Temps nécessaire à cette nouvelle activité

Le temps nécessaire pour réaliser cette nouvelle activité a été ensuite évalué. Premièrement, l'entretien patient avec le personnel pharmaceutique durait en moyenne 10 minutes. Concernant les autres sources du BMO, le temps de recueil n'a pas été précisément évalué pour chaque patient, mais il a été estimé à 7 min pour le temps consacré à l'appel à la pharmacie de ville du patient et 10 minutes consacré à la consultation du DPI. Ainsi la constitution du BMO pour un patient prenait en moyenne 27 minutes.

Deuxièmement, l'analyse pharmaceutique du BMO comprenant l'analyse des interactions médicamenteuses et la recherche des effets indésirables principaux à surveiller durait en moyenne 23 minutes pour un patient.

Troisièmement, la relecture des comptes rendus avant l'envoi aux investigateurs prenait en moyenne 19 minutes.

Au total, le temps global pour un patient, entretien, constitution du BMO, analyse et relecture du compte-rendu, était en moyenne de 69 minutes (Tableau 11).

	Moyenne pour un patient (min)	Temps total pour les 70 patients (min)
Entretien pharmaceutique	10	686
Consultation du DPI	10	700
Appel à la pharmacie	7	490
Analyse pharmaceutique du BMO	23	1640
Relecture du compte-rendu pharmaceutique	19	1300
<b>Total</b>	<b>69</b>	<b>4816</b>

Tableau 11 : Temps nécessaire pour les différentes étapes de conciliation médicamenteuse et d'analyse pharmaceutique

## I. Satisfaction des patients et des services ayant participé à l'étude

### 1. Satisfaction des patients

Au cours de l'étude COMEDec, la satisfaction des patients a été évaluée (Figure 26) à l'aide d'un questionnaire présent en Annexe 13. Sur les 70 patients inclus, 35 questionnaires de satisfaction ont pu être récupérés. Les retours sur la satisfaction sont globalement positifs.

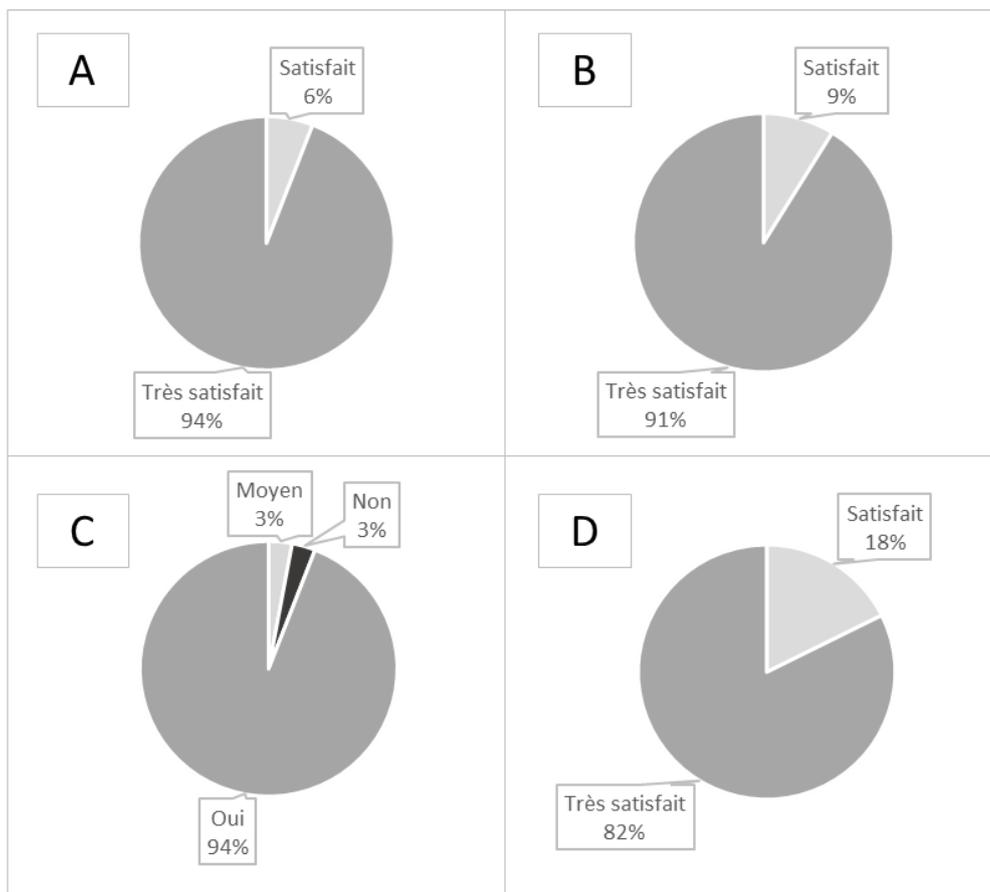


Figure 26 : Satisfaction des patients. A : satisfaction concernant l'amabilité du personnel pharmaceutique. B : satisfaction sur la longueur de l'entretien. C : Utilité de l'entretien pharmaceutique. D : Satisfaction sur la clarté des informations données.

Ces résultats ont été transformés en résultats numériques sous forme de moyenne (cf. Partie 2.II.C). Ainsi, une note moyenne de 3,94/4 peut être attribuée à l'amabilité du personnel, 3.83/4 à la longueur de l'entretien pharmaceutique et 3.91/4 à la clarté des informations données

Aucun des 35 patients n'avait de difficulté concernant sa prise en charge médicamenteuse avant notre entretien. De manière intéressante, 8 patients sur 35 ont rapporté qu'ils avaient une meilleure compréhension à la suite de l'entretien.

## 2. Satisfaction des services

La satisfaction des services a été évaluée à l'aide d'un questionnaire en ligne (Annexe 14). Nous avons collecté 6 réponses de 5 ARC et une infirmière.

Tout d'abord, nous avons évalué la satisfaction concernant l'organisation des entretiens pharmaceutiques (Figure 27). Cinq répondus ont été tout à fait satisfaits de la disponibilité de la pharmacie pour la prise de rendez-vous soit 83%, le dernier était plutôt satisfait. Quatre personnes ont été tout à fait satisfaites de la disponibilité des salles pour les entretiens pharmaceutiques, 2 étaient plutôt satisfaites. La durée des entretiens a été jugée très satisfaisantes par 5 personnes, et plutôt satisfaisant pour 1 personne.

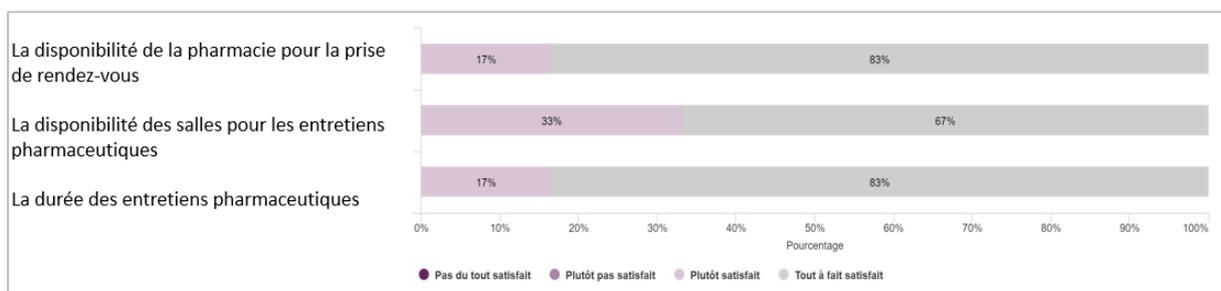


Figure 27 : Satisfaction des services concernant les entretiens pharmaceutiques

Nous avons ensuite évalué la satisfaction concernant les comptes rendus des entretiens pharmaceutiques (Figure 28). La totalité a été tout fait satisfaite de la clarté et de la précision des comptes rendus. Le délai de transmission du compte-rendu a été jugé tout à fait satisfaisant pour 2 répondus et plutôt satisfaisant pour les 4 autres répondus.

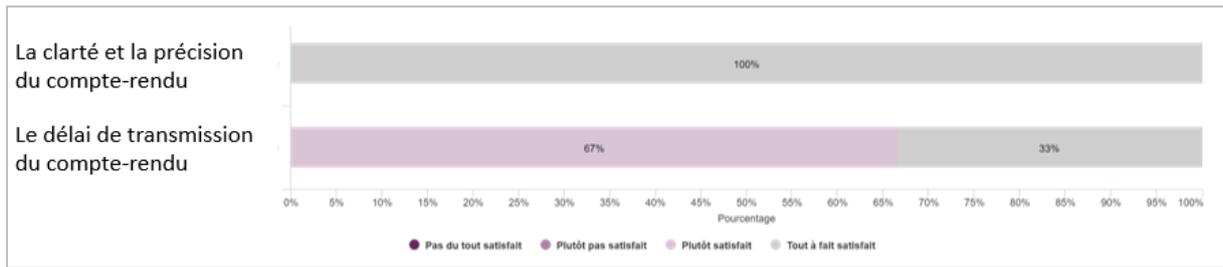


Figure 28 : Satisfaction des services concernant les comptes rendus des entretiens pharmaceutiques

Concernant l'intervention pharmaceutiques, 5 personnes ont été tout à fait satisfaites de l'exhaustivité du recueil des traitements médicamenteux et 1 personne plutôt satisfaite. L'ensemble des répondeurs a été satisfait de l'identification des interactions médicamenteuses que ce soit avec le traitement expérimental ou au sein du reste de la prescription ainsi que de l'identification des effets indésirables à surveiller et les conseils pharmaceutiques associés.

La satisfaction globale de la conciliation médicamenteuse par la pharmacie est très bonne pour 5 répondeurs et plutôt bonne pour 1 personne (Figure 29).

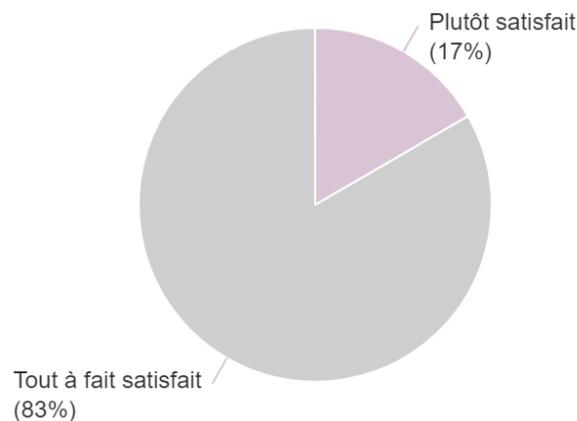


Figure 29 : Satisfaction globale des services sur la conciliation médicamenteuse réalisée par la pharmacie

Concernant une collaboration future entre la pharmacie et les services investigateurs, le format proposé dans COMEDEC convenait à 5 répondeurs sur les 6. Pour la personne ayant répondu non, elle était intéressée plutôt par l'analyse pharmaceutique avec un compte-rendu écrit comportant les interactions médicamenteuses, les effets indésirables à surveiller et les conseils pharmaceutiques associés. L'ensemble des répondeurs souhaitaient solliciter la pharmacie de façon ponctuelle selon l'étude et/ou selon les patients.

## Partie 4 : Discussion

Comme vu en introduction (partie 1.I.C.3.), le rôle du pharmacien clinicien est important aux points de transitions, notamment via la conciliation médicamenteuse, afin de limiter la iatrogénie médicamenteuse. L'institut américain pour l'amélioration de la santé ou *Institute for Health Improvement* a rapporté qu'en 2009 46% des erreurs médicamenteuses survenaient à ces points de transition (39).

Des études menées chez des patients entrant dans des essais cliniques en oncologie ont montré que la conciliation médicamenteuse à l'inclusion permettait de corriger des erreurs dans le recueil médicamenteux et d'intercepter des interactions médicamenteuses (cf. partie 1.III.C.). Le travail réalisé ici dans des essais cliniques hors oncologie montre également une plus-value à la réalisation de la conciliation médicamenteuse à l'inclusion de patients dans des essais cliniques.

### I. Etat des lieux des pratiques en Occitanie

Notre enquête régionale sur les pratiques des services investigateurs a montré que le recueil médicamenteux à l'inclusion des patients dans un essai clinique est un processus jugé chronophage mais essentiel par l'ensemble des personnes impliquées (Figure 13). Le nombre de sources utilisées en pratique courante est insuffisant par rapport aux recommandations de l'HAS pour réaliser un recueil exhaustif (Figure 15).

De plus, l'ensemble des produits de santé n'est pas pris en compte (Figure 16) notamment les médicaments à action locale, les substances récréatives, les compléments vitaminiques, la phytothérapie et l'aromathérapie qui peuvent être sources d'interactions médicamenteuses, notamment au niveau des cytochromes hépatiques (induction ou inhibition enzymatiques). La phytothérapie notamment est très pourvoyeuse d'interactions médicamenteuses (40). Les médicaments les plus à risques sont les médicaments à marge thérapeutique étroite. Les mécanismes ne sont pas toujours bien définis mais l'interaction sur les cytochromes hépatiques notamment le CYP3A4 est la plus souvent retrouvée dans les études (40). Dans le cadre des essais cliniques, il est important de prendre en compte ces interactions du fait de leur action sur le produit expérimental. Par exemple, l'utilisation de

phytothérapie induisant une activation des cytochromes hépatiques pourraient limiter l'effet thérapeutique du PE et induire un biais dans l'étude.

## II. Conciliation médicamenteuse et analyse des divergences

Au cours de notre étude, nous avons travaillé avec des services cliniques de 6 pôles cliniques sur les 15 exerçant une activité de recherche clinique au CHU de Toulouse. Certains pôles pourtant intéressés par le projet n'ont finalement pas pu être représentés, tels que la gériatrie et la maternité. En effet, la gériatrie qui est un pôle de recherche assez actif avec 10 essais actuellement en cours, se trouve sur le site de La Grave, site différent des principaux hôpitaux de Toulouse. L'externe se déplaçant déjà sur 3 sites distincts (Purpan, Rangueil, Larrey), cela entraînait des difficultés d'organisation. De plus, l'activité du gérontopole était trop dense et ne permettait pas d'ajouter un entretien pharmaceutique dans le planning des salles de consultations sur la matinée. Les patients âgés sont pourtant particulièrement à risque de présenter des erreurs médicamenteuses notamment des omissions de traitement du fait de la polymédication fréquente dans cette population. Selon une étude réalisée par l'IRDES, l'institut de recherche et documentation en économie de la santé en 2014, la polymédication chez les personnes âgées de plus de 75 ans est retrouvée chez 14 à 49 % d'entre eux selon les indicateurs utilisés (41). Aussi, il aurait été intéressant d'inclure cette population dans notre étude. Par ailleurs, la maternité n'a été que peu concernée car les patientes n'avaient pas de traitements concomitants, qui était un critère d'exclusion de COMEDEC.

Concernant les BMO réalisés dans le cadre de COMEDEC, le nombre de sources recommandé par l'HAS était respecté (Tableau 6). Dans le futur, si cette pratique est mise en place pour le compte des services investigateurs, les patients pourront être sollicités par avance pour amener les ordonnances en cours en prévision de l'entretien pharmaceutique. Cela permettrait d'ajouter une source fiable supplémentaire, par exemple. L'appel à la pharmacie de ville permettra ainsi de se concentrer sur la confirmation de délivrance et l'éventuelle automédication des patients. En effet, actuellement, l'envoi des ordonnances par les pharmacies de ville peut être chronophage pour les équipes de ville. Cela a été illustré par

un refus de transmission de leur part, un délai d'envoi conséquent ou une nécessité de relance de notre part.

Par ailleurs, l'entretien pharmaceutique réalisé dans le cadre du BMO nous a permis de discuter avec le patient des modalités de prise des différents traitements en leur rappelant le bon usage pour chaque molécule. Nous avons également pu répondre à leurs éventuels questionnements sur leur prise en charge médicamenteuse ou leur réexpliquer l'action des produits qu'ils consommaient. En effet, les patients ont rapporté qu'ils comprenaient mieux leur prise en charge thérapeutique suite à notre intervention même s'ils n'avaient pas de difficultés particulières avant l'entretien (Figure 26). Cela renforce l'adhésion thérapeutique à leur traitement et ainsi leur observance. En effet, une meilleure compréhension du traitement favorise une meilleure observance et ainsi l'efficacité thérapeutique (42). De plus, l'observance est un critère important à vérifier lors de l'inclusion du patient dans un essai clinique. En effet, si le patient n'est pas observant pour le produit à l'étude cela pourrait fausser l'analyse des résultats. Elle est vérifiée par le médecin au moment de l'inclusion et fait également partie des éléments recherchés dans la conciliation médicamenteuse.

Concernant les traitements concomitants des patients, lorsque les services investigateurs nous ont transmis leur recueil réalisé à l'inclusion, la plupart était une capture d'écran de l'e-CRF (*electronical case report form*) transmis au promoteur. Le promoteur contrôle l'ensemble des informations fournies par les services investigateurs afin de vérifier l'absence de traitements interdits. L'aide de la pharmacie permettrait de fournir un BMO plus exhaustif et d'intercepter des éventuels traitements interdits au plus tôt limitant ainsi les déviations au protocole voire les inclusions à tort. Des déviations peuvent avoir lieu lorsqu'un traitement concomitant est introduit en cours de traitement ou alors qu'il est identifié à *posteriori* mais n'entraîne pas la sortie d'étude du patient. L'analyse des résultats de ce patient sera traitée différemment par le promoteur de l'étude.

Par ailleurs, même si le traitement est connu pour ne pas avoir d'interaction médicamenteuse notable ou peu d'effets indésirables, la co-prescription avec un nouveau médicament pourrait faire découvrir de nouvelles données pharmacologiques ou pharmacodynamiques. Il est donc nécessaire de prendre en considération toute automédication.

L'idée d'inclure des patients rétrospectivement en plus des prospectifs était de vérifier si le service investigateur n'allait pas être plus alerte dans son recueil en sachant que nous réalisons le recueil en parallèle. Aucune différence n'ayant été relevée entre les 2 bras, cela indique que les services n'ont pas été influencés dans leurs pratiques par notre présence. Par ailleurs, l'étude sur les patients rétrospectifs a permis d'augmenter la cohorte de recueil qui aurait été trop faible si nous avions inclus que des nouveaux patients sur la durée de notre étude.

De plus, la comparaison des recueils transmis par les services et le BMO réalisé par la pharmacie a pu montrer que le BMO était plus exhaustif (Tableau 7). Au sein de l'étude COMEDDEC, 71% des patients présentaient au moins une divergence entre le bilan médicamenteux optimisé réalisé par la pharmacie et le recueil des traitements réalisé par le service à l'inclusion du patient dans l'essai. Les données de la littérature sont assez similaires. Les études de Harang *et al.* de Pérennes *et al.*, et celle de Dufay *et al.* retrouvent des divergences respectivement chez 52% des 442 patients (11), 41% des 61 patients (43) et 44,6% des 1670 patients (10). L'étude américaine de Gleason *et al.* retrouve quant à elle 85% des patients qui avaient au moins une divergence non intentionnelle sur les 651 patients conciliés (12). Dans l'étude réalisée à Clermont-Ferrand en 2014, 59% des patients entrant présentaient une divergence entre la prescription hospitalière et le bilan médicamenteux optimisé réalisé (13). De même dans les études réalisées à l'inclusion dans des essais cliniques oncologiques, on retrouvait des divergences chez 79.4% (31), 69% (30) et 73.7% (29) selon les différents travaux. L'ensemble de ces résultats montrent que la conciliation médicamenteuse a une plus-value pour l'identification des traitements pris par le patient.

Comme vu en introduction, les DNI le plus souvent retrouvées sont les omissions de traitement (à 71% (10), 66% (11), 76% (43) ou près de la moitié (12) selon les études). Nous avons trouvé ici 111 omissions de traitement soit 84% de nos divergences. Cependant nous n'avons pas pu analyser les divergences de posologie car les protocoles expérimentaux ne demandent pas systématiquement cette information. Les posologies n'étaient donc pas systématiquement renseignées dans les recueils transmis par les ARC.

Dans l'étude de Gleason, les médicaments cardiovasculaires étaient les traitements les plus souvent retrouvés dans les divergences non intentionnelles retrouvées à l'admission

(29%) (12). Les médicaments cardiovasculaires et les anticoagulants représentaient également les molécules les plus souvent en cause dans les erreurs médicamenteuses graves dans l'étude de Dufay avec 37% et 20% respectivement (10). Les oublis de collyres ophtalmiques anti-glaucomeux étaient la troisième famille pourvoyeuse d'erreur avec un total de 15% des erreurs médicamenteuses graves. Dans l'étude de Rouault *et al.*, les médicaments de gastrologie, cardiologie et d'analgésie étaient les plus représentés dans les divergences non intentionnelles représentant au total 52% des cas. Enfin, Andreoli *et al.* retrouvent principalement dans les DNI les médicaments agissant sur les voies digestives et le métabolisme (25.7%), les médicaments cardiovasculaires (24%) et ceux agissant sur le système nerveux (19.4%) (44).

De façon intéressante, nous retrouvons que les molécules les plus omises sont les médicaments agissant sur le système nerveux (32%), avec les analgésiques (23%), les psychotropes (8%) notamment et les médicaments impliqués dans les voies digestives (22%). Le fait que notre étude retrouve les médicaments agissant sur le système nerveux, spécifiquement le paracétamol, comme classe la plus représentée dans les médicaments omis peut s'expliquer par la prise en charge ambulatoire du patient. En étant hospitalisé, la prescription de paracétamol en « si besoin » est très fréquente même s'il n'est pas noté dans les traitements habituels du patient. Cela n'apparaît donc pas comme divergence non intentionnelle lors de la comparaison du BMO avec la prescription hospitalière. Par ailleurs, nous avons pu rappeler au cours de l'entretien avec le patient les doses maximales à respecter en adaptant à la fonction hépatique ou au poids du patient, cela étant facilement oubliées par les professionnels de santé.

Nous retrouvons également dans les divergences l'omission de la prise de vitamines, avec notamment la vitamine D. Cela peut s'expliquer par la prise saisonnière et mensuelle de cette vitamine. Les patients ont donc tendance à ne pas la mentionner. L'oubli a peu d'impact clinique car la molécule n'a que peu d'interactions médicamenteuses mais cela montre que l'automédication de façon générale n'est pas toujours prise en compte.

De plus, l'automédication était souvent omise par les investigateurs. La phytothérapie et l'aromathérapie était également très peu mentionnée dans les recueils. Cela correspond aux résultats de l'enquête des pratiques mentionnant que ces catégories de produits n'étaient

pas systématiquement recherchées. Les médecines alternatives (phytothérapie, aromathérapie, compléments alimentaires) sont de plus en plus utilisées par les patients. Pourtant de nombreuses interactions existent avec les médicaments. Il est donc important de les prendre en compte lors du recueil et de l'analyse de l'ordonnance dans sa globalité.

### III. Identification de produits prohibés par les protocoles

D'autre part, l'objectif principal de l'étude COMEDDEC était d'identifier des produits de santé prohibés par le protocole au sein des produits consommés par le patient. Un seul patient, sur les 70 étudiés, a pris un traitement contre-indiqué au cours du protocole. En comparaison, le travail réalisé par l'équipe pharmaceutique de Bordeaux a permis d'identifier 158 traitements interdits chez 18.8% des 501 patients (29). Certains traitements étaient déjà connus par les investigateurs mais 71.5% de ces traitements interdits ont été découverts par le travail de conciliation médicamenteuse. Dans l'étude américaine de Redic *et al.*, 20 médicaments potentiellement interdits ont été identifiés chez les 95 patients étudiés (31). Nous pouvons expliquer la divergence de notre résultat avec ceux de la littérature par le fait que les médicaments anticancéreux par voie orale sont à risque d'interactions médicamenteuses. En effet, leur marge thérapeutique est étroite et ils sont souvent métabolisés par les cytochromes hépatiques et eux-mêmes inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques. Nous avons dans notre panel de PE peu de médicaments inducteurs ou inhibiteurs des cytochromes. De plus, lorsqu'ils étaient présents, peu de co-médications étaient associées.

Enfin, notre étude a permis de répondre favorablement sur la faisabilité opérationnelle de la mise en place d'une conciliation médicamenteuse par la pharmacie pour les patients entrants dans une étude interventionnelle avec médicament expérimental. Cependant, l'objectif principal fixé de déterminer si l'action pharmaceutique permettait d'identifier à des inclusions à tort était relativement ambitieux, compte tenu des 2 éléments suivants :

- 1- Faible nombre de patients inclus sur la base des patients inclus au CHU de Toulouse au cours de l'année 2021 et le temps imparti à la recherche.

- 2- Les promoteurs cadrent d'emblée avec les équipes investigatrices les médicaments « interdits » dans leur protocole.

Cela signifie que nous avons recherché des rares cas où un recrutement potentiel à tort serait lié à un médicament non clairement identifié par le promoteur ou omis par le patient lors de son entretien avec le service et qu'il aurait pensé à signaler lors de l'entretien avec la pharmacie par exemple. Cependant, nous avons pu proposer des adaptations de modalités d'administration et une surveillance rapprochée pour certains traitements pour lesquels il y avait un risque d'interaction.

#### IV. Analyse pharmaceutique

De plus, notre étude a pu répondre aux objectifs secondaires en proposant des interventions pharmaceutiques aux prescripteurs concernant les médicaments et produits utilisés en dehors de l'étude. De nombreuses interactions médicamenteuses ont été retrouvées au sein des prescriptions et des révisions de traitement ont été proposées.

Nous avons noté un gain de temps sur l'analyse pharmaceutique au cours de notre étude du fait de l'expérience acquise pendant l'étude. En effet, les entretiens étaient mieux construits et les sources d'informations étaient plus facilement synthétisées au cours du temps. De plus, nous avons pu constituer une banque de données sur les interactions fréquemment rencontrées ainsi que sur les effets indésirables des principes actifs retrouvés régulièrement rendant l'analyse pharmaceutique plus rapide et complète. Cela renforce l'idée que le personnel doit suivre une formation initiale et continue pour exercer cette activité, d'autant plus si l'activité n'est pas réalisée systématiquement par les mêmes intervenants.

Concernant la transmission des comptes rendus des entretiens pharmaceutiques, nous avons constaté que leur écriture et leur relecture était une activité chronophage. Nous avons essayé de prioriser les patients du bras prospectif afin que les médecins puissent avoir le résultat de notre analyse au plus tôt et puissent compléter les recueils qu'ils avaient effectués selon leur souhait. Au final, le temps de transmission était disparate et dépendait plutôt de la disponibilité du pharmacien ou de l'interne et de la charge d'activité de l'unité.

De même, le temps nécessaire à la réalisation du bilan médicamenteux optimisé et à l'analyse pharmaceutique dépendait de la complexité du bilan retrouvé. Le nombre

d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables étaient plus importants chez les patients polypathologiques et polymédiqués.

Le temps moyen estimé pour l'entretien avec le patient, l'analyse pharmaceutique et la relecture du compte-rendu d'entretien pharmaceutique était de 10, 23 et 19 minutes respectivement. Au total, on estimait à 69 minutes le temps de conciliation médicamenteuse et d'analyse pharmaceutique au cours de notre étude (Tableau 11). Ce temps peut s'allonger pour des patients entrant dans des essais cliniques dont le ME n'est pas commercialisé. Pérennes *et al.* avaient trouvé une moyenne de 16 minutes pour l'entretien avec le patient ou un membre de son entourage et de 46 minutes au total pour établir le BMO (43). Dans l'étude d'Andreoli *et al.*, la conciliation médicamenteuse prenaient en moyenne 110 minutes avec en moyenne 60 minutes pour la constitution du BMO, 38 min pour l'analyse pharmaceutique et 11 minute pour la relecture du travail par le pharmacien (44). Enfin dans l'étude de Rouault *et al.*, le temps total de la conciliation était estimé à 63 minutes dont 23 minutes en moyenne pour l'entretien avec le patient, 19 minutes pour l'analyse pharmaceutique et 19 minutes pour rédiger le compte-rendu (13). Ainsi, les temps d'entretien et d'analyse sont assez similaires dans notre étude et quelques soient les centres.

L'ensemble de ces données montre que cette activité est chronophage et demande d'organiser le temps pharmacien en ajoutant cette nouvelle activité. Aussi, il paraîtrait intéressant de prioriser en premier les patients à concilier et/ou les études où la pharmacie devrait intervenir en priorité. La sélection des essais cliniques peut se faire sur la présence de critères d'inclusion ou d'exclusion qui concernent des médicaments concomitants ou d'autres substances actives consommées par le patient. En parallèle, les patients devront être priorisés selon leur risque d'erreur médicamenteuse. Des études se sont intéressées aux facteurs de risque d'erreurs médicamenteuses. L'étude SCOREM réalisée à Montpellier a identifié via une analyse de régression linéaire sur 1884 patients différents paramètres associés à un taux significativement plus élevés d'erreurs médicamenteuses : le sexe féminin, la prescription de plus de 7 traitements, une entrée via le service des urgences et une entrée sur un service de garde la nuit ou le week-end (45). De plus, en attribuant un score de 1 pour chacun de ces critères, l'analyse a montré un odd-ratio statistiquement significatif à partir de 3 critères sur 5. L'étude PRIOMER réalisée en Norvège a montré chez leurs 276 patients que le sexe féminin,

un âge supérieur ou égal à 60 ans, une hospitalisation dans les 12 derniers mois et l'admission dans un service de chirurgie ou d'oncologie augmentaient significativement le risque de présenter une divergence médicamenteuse cliniquement significative (46). Une autre étude réalisée sur 635 patients a montré que la polymédication (plus de 5 traitements), un âge supérieur ou égal à 65 ans et la polyopathologies étaient des facteurs associés à un risque statistiquement plus élevé d'avoir des divergences non intentionnelles (47). L'étude de Masse *et al.* (n=1157 patients) retrouvait également comme facteurs favorisant les erreurs médicamenteuses de façon significative l'âge supérieur à 60 ans, la polymédication et la gestion des traitements par une tierce personne au domicile (48). Dans l'étude de Gleason, l'âge supérieur à 65 ans et une polymédication étaient associés à un risque plus élevé d'erreurs médicamenteuses cliniquement significative (12). Ainsi, nous pouvons retenir comme critère de priorisation : un âge de plus de 60 ans, une polymédication (plus de 5 traitements de fond) et une hospitalisation dans l'année précédente. De plus, nous avons pu voir que les médicaments les plus retrouvés dans la littérature dans les DNI sont les médicaments cardiovasculaires. Ainsi nous pourrions identifier comme critère supplémentaire la présence d'une comorbidité cardiovasculaire. Ces critères seraient éventuellement à valider avec les médecins investigateurs, leur adhésion au projet étant nécessaire à sa bonne mise en place. En dehors de toute priorisation, la proposition de cette activité pharmaceutique au service des investigateurs pourrait être effectuée sur la base de la validation des surcoûts dans la grille des essais cliniques.

Enfin, au cours de cette étude nous avons relevé quelques difficultés pour le déploiement plus large de la conciliation médicamenteuse à l'inclusion de patients dans un essai clinique. Nous avons pu bénéficier d'un externe en pharmacie dédié à l'activité mais en pratique sans ce personnel supplémentaire, l'activité n'aurait pas pu être réalisée dans les mêmes délais. Nous retrouvons les conclusions du travail réalisé à Caen concernant le déploiement de la pharmacie clinique dans les essais cliniques au sein des établissements de santé français. Ils relevaient un manque de ressources humaines, un manque de temps et d'outils spécifiques aux essais cliniques limitant la mise en place d'activités comme la conciliation médicamenteuse (28).

## V. Satisfaction des participants

Concernant la satisfaction des services, les avis bien que favorables (Figure 27Figure 28 et Figure 29), sont difficiles à généraliser car un trop faible nombre de réponses a été collecté. La période d'enquête aurait peut-être un lien avec ce manque de réponses, car elle a été envoyée au moment de l'arrivée des nouveaux internes.

A propos de la satisfaction des patients recueillie au cours de l'étude, celle-ci était relativement correcte (Figure 26). Toutefois, lorsque nous avons récupéré le questionnaire au décours de l'entretien, nous pouvons imaginer un biais d'objectivité, les patients se disant plus satisfaits car nous étions présents. De plus, nous n'avons pu récupérer que peu de questionnaires lorsque les entretiens n'étaient pas en présentiel ou lorsque les patients ne le transmettaient pas directement à la fin de l'entretien. Cela pourrait signifier une insatisfaction, un manque d'intérêt ou un oubli. L'interprétation en est donc difficile. Dans une autre étude réalisée à Marseille ayant évalué la satisfaction des patients suite à la mise en place de conciliation médicamenteuse et d'entretien pharmaceutique (30), la satisfaction globale était également très bonne avec une note moyenne de 8,8/10 (n=30).

Les patients rencontrés sont des patients ambulatoires qui ne bénéficient pas des activités de pharmacie clinique dans le cadre d'hospitalisation. Ainsi, notre étude COMEDDEC a permis de faire bénéficier les patients d'essais cliniques interventionnels du rôle du pharmacien clinicien, dont la plus-value a été décrite hors essai clinique. Du fait du caractère non interventionnel de l'étude, nous ne savons pas si les interventions pharmaceutiques ont été prises en compte par les investigateurs. De plus, au vu du faible nombre de réponses sur la satisfaction des services cliniques, nous n'avons pas eu plus de retours de leur part sur le travail réalisé. Néanmoins, les patients ont pu mieux comprendre leurs traitements à l'issue des entretiens pharmaceutiques, ce qui rejoint l'objectif d'éducation thérapeutique du pharmacien clinicien. De plus, la satisfaction globale reste très encourageante pour la suite du déploiement de la conciliation dans les essais cliniques.

## Partie 5 : Perspectives et conclusions

De nouveaux outils se développent afin de faciliter le déploiement de la conciliation médicamenteuse. C'est le cas des outils numériques permettant de synthétiser les données de plusieurs sources fiables afin de permettre une analyse plus rapide et sûre des BMO réalisés par les pharmaciens. L'entreprise Synapse Medecine développe ces outils et a notamment travaillé avec les hôpitaux de la Pitié-Salpêtrière à Paris (49). Les retours ont été satisfaisants et l'outil a été déployé au sein du groupement hospitalo-universitaire dont cet hôpital dépendait. La collecte des données était plus rapide et facilitée par une complétion directement sur des tablettes numériques. L'analyse des interactions médicamenteuses est réalisée en recoupant plusieurs sources fiables dont Thériaque® et LeVidal®. La formation nécessaire est courte et la prise en main a été rapide. Enfin, l'outil permet de partager des données de façon sécurisée et d'éditer des documents complémentaires : plan de prise, informations à destination des patients ou documents de sortie. Une commission orale présentée au congrès Hopipharm en 2021 relatait le développement d'un outil d'intelligence artificielle adaptée aux patients en essais cliniques (50). En lien avec l'entreprise Synapse Medecine®, ils ont adapté l'outil existant en y codifiant des groupes de produits interdits ou à surveiller selon l'essai clinique pour lesquels le logiciel proposait des alternatives thérapeutiques. De plus, la phytothérapie était intégrée dans la recherche d'interactions. Un projet en développement serait de pouvoir enrichir la base de données avec des nouvelles molécules pour lesquelles nous pourrions indiquer les profils pharmacocinétiques (substrats, inducteurs ou inhibiteurs des cytochromes hépatiques notamment). Cela permettrait de créer une nouvelle molécule lors de la mise en place d'un nouvel essai en codant les données à partir de celles fournies par la BI.

De plus, l'utilisation de messageries sécurisées par tous les professionnels de santé permettrait de pouvoir transmettre des données médicales en toute confiance. Cela améliorerait les échanges entre pharmaciens hospitaliers et pharmaciens de ville pour les ordonnances ou les conciliations de sortie. Le développement du dossier pharmaceutique (DP) et du dossier médical partagé (DMP) permettrait également de faciliter les transitions ville-hôpital. Ces 2 services sont actuellement disponibles mais peinent à être utilisés. Le décret n° 2023-251 du 3 avril 2023 relatif au dossier pharmaceutique a acté l'ouverture automatique du

DP pour tout bénéficiaire de l'assurance maladie sauf opposition de leur part (51). Le DP contient l'historique médicamenteux sur la dernière année de tous les médicaments dispensés sur prescription médicale ou non. La durée remonte à 3 ans pour les médicaments biologiques et 21 ans pour les vaccins. La consultation par le pharmacien hospitalier va permettre d'améliorer la fiabilité du BMO réalisé. De plus, la création et le déploiement du DMP (ou Mon espace santé) va permettre de partager des informations médicales en y intégrant des documents médicaux par les professionnels de santé ou les patients eux-mêmes. Ce dispositif a été généralisé à l'ensemble de la population française depuis fin 2018 après avoir été étudié dans quelques départements. Les données de l'assurance maladie rapportent qu'en 2021, 10% de la population adulte avaient ouvert un DMP (52). Le DP et le DMP sont accessibles aux pharmaciens exerçant en PUI via leur carte professionnelle de santé (CPS) et la carte vitale du patient.

Suite aux résultats de notre enquête sur les pratiques actuelles en région Occitanie, il est apparu que les équipes investigatrices des centres hospitaliers de Nîmes et de Montpellier seraient intéressées par le développement de la conciliation médicamenteuse faite par la pharmacie pour leurs patients, probablement car cela les déchargerait d'une activité chronophage. En effet, plus de 90% des répondants étaient ouverts à une aide de la pharmacie pour le recueil des traitements médicamenteux à l'inclusion et pour une analyse des interactions. Après discussions avec les pharmaciens de la FPHU de la région Occitanie, la volonté de développer ces activités de pharmacie clinique ressortait et avait déjà été abordée avec leurs équipes médicales. De plus, nous nous étions rapprochés des pharmaciens du centre Bergonié qui avaient réalisé une étude similaire dans le cadre des essais cliniques en oncologie (29) et qui aimerait développer de nouveaux outils notamment informatiques pour la réalisation de ces conciliations et analyses pharmaceutiques. Dans la continuité de l'étude COMEDDEC, un projet de plus grande envergure financé pourrait être mené en lien avec les autres centres d'essais cliniques alentours.

Le bénéfice sur les erreurs médicamenteuses et la diminution des effets indésirables médicamenteux de la conciliation médicamenteuse est indiscutable. Cependant, les optimisations thérapeutiques et les adaptations de posologies ne sont pas toujours pérennes. L'étude de cohorte réalisée sur 105 patients en 2012 en Norvège par Viktil *et al.* a montré que

85% des patients voyaient des changements dans leur ordonnance dans les 4 mois suivant leur sortie sans savoir si cela était voulu ou non (53). Les médecins généralistes étaient relativement peu informés des modifications effectuées vu que 35% des notes de sortie ne contenaient pas la liste exhaustive des traitements de sortie du patient. Sept jours après la sortie, une large majorité (77%) des lettres de sortie n'avaient pas été reçues. De même, le rapport HAS publié en mars 2020 sur l'évaluation de l'implémentation de la conciliation médicamenteuse en établissement de santé indique que près de 25% des médecins traitants ne sont pas informés du traitement du patient à sa sortie d'hospitalisation (54). Près de 84% des pharmaciens officinaux ne sont pas informés des changements dans l'ordonnance du patient suite à son hospitalisation. Ainsi, la conciliation de sortie intégrée aux comptes rendus médicaux et notamment au volet médicament de la lettre de liaison à la sortie du patient permettrait d'améliorer la transmission des informations concernant la prise en charge médicamenteuse des patients de façon pérenne. Un exemplaire pourrait également être inséré dans le DMP par le pharmacien hospitalier ou envoyé au pharmacien d'officine afin qu'il puisse intercepter des erreurs éventuelles lors du renouvellement de l'ordonnance par le médecin traitant et expliquer les modifications au patient.

Dans le cadre des essais cliniques et de la conciliation médicamenteuse à l'inclusion des patients, le compte-rendu de l'analyse pharmaceutique réalisée pourrait être envoyé au médecin traitant des patients en plus du médecin en charge de l'essai clinique. Cela permettrait de renforcer le lien hôpital-ville et d'optimiser sur le long terme la prise en charge des patients. En effet, les médecins hospitaliers nous avaient mentionné que la prise en charge hors essai clinique était majoritairement coordonnée par le médecin traitant.

Enfin, les missions pharmaceutiques dans les essais cliniques sont financées via la convention hospitalière signée par le promoteur et le centre investigateur. Il pourrait être intéressant d'intégrer les activités de pharmacie clinique à la grille des surcoûts de la convention unique pour les promoteurs industriels. Cela permettrait d'aider au financement de temps pharmaceutique pour ces activités très chronophages et pourtant essentielles à l'amélioration de la qualité des essais cliniques dans notre centre.

En conclusion, nous avons montré que la conciliation médicamenteuse est réalisable par l'équipe pharmaceutique pour les patients inclus dans des essais cliniques interventionnels

et qu'elle améliore l'exhaustivité des recueils médicamenteux. D'autre part, la CM permet d'intercepter des interactions médicamenteuses ou des effets indésirables à surveiller. Enfin, l'entretien pharmaceutique réalisé à cette occasion permet d'aider le patient à mieux comprendre et appréhender son traitement dans sa globalité. Le développement de cette nouvelle activité au sein du CHU de Toulouse serait d'autant plus facilité que les services investigateurs sont intéressés par une collaboration de la pharmacie pour ces patients. Aussi, un projet de déploiement de plus grande envergure au sein de la région Occitanie semblerait être bien accueilli. Par ailleurs, le déploiement de la conciliation pourrait être favorisé par l'utilisation d'une intelligence artificielle, notamment pour gagner du temps d'analyse. Cependant, les pharmaciens restent indispensables au recueil exhaustif des traitements (BMO) et aux conseils dispensés aux patients.

## Bibliographie

1. Présentation [Internet]. SFPC. [cité 16 août 2023]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/presentation/>
2. Bond C, Raehl C, Franke T. Clinical Pharmacy Services, Pharmacy Staffing, and the Total Cost of Care in United States Hospitals. *Pharmacotherapy*. 1 juill 2000;20:609-21.
3. Bond CA, Raehl CL. Clinical Pharmacy Services, Pharmacy Staffing, and Adverse Drug Reactions in United States Hospitals. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2006;26(6):735-47.
4. Bond CA, Raehl CL. Clinical Pharmacy Services, Pharmacy Staffing, and Hospital Mortality Rates. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2007;27(4):481-93.
5. Chapitre VI : Pharmacies à usage intérieur. (Articles L5126-1 à L5126-11 du Code de la santé publique).
6. Section 1 : Dispositions générales relatives aux pharmacies à usage intérieur (Articles R5126-1 à R5126-17 du Code de la santé publique).
7. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin*. mars 2019;54(1):56-63.
8. Haute Autorité de Santé (HAS). Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. 2018.
9. Société française de pharmacie clinique (SFPC). Préconisations pour la pratique des bilans partagés de médication. 2017.
10. Dufay E, Morice S, Dony A, Baum T, Doerper S, Rauss A, et al. The clinical impact of medication reconciliation on admission to a French hospital: a prospective observational study. *Eur J Hosp Pharm*. 1 juill 2016;23(4):207-12.
11. Harang C, Martin S, Belmenouar O, Perrine P, Olivia K, Hamon R, et al. Conciliation médicamenteuse à l'admission : un réel impact sur la qualité de notre prise en charge. *Rev Médecine Interne*. 1 déc 2018;39:A202.

12. Gleason KM, McDaniel MR, Feinglass J, Baker DW, Lindquist L, Liss D, et al. Results of the Medications At Transitions and Clinical Handoffs (MATCH) Study: An Analysis of Medication Reconciliation Errors and Risk Factors at Hospital Admission. *J Gen Intern Med.* 1 mai 2010;25(5):441-7.
13. Rouault M, Lefevre L. Conciliation médicamenteuse à l'admission des patients : une plus value pharmaceutique - SFPC 2014.
14. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 août 2023]. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-etablissement-de-sante](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-etablissement-de-sante)
15. Correard F, Arcani R, Montaleytang M, Nakache J, Berard C, Couderc AL, et al. Conciliation médicamenteuse : intérêts et limites. *Rev Médecine Interne.* 24 févr 2023;
16. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JAE. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 23 févr 2016;6(2):e010003.
17. Arrêté du 27 avril 2017 relatif au contrat type d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins mentionné à l'article L. 162-30-2 du code de la sécurité sociale. avr 30, 2017.
18. Agence Régionale de Santé (ARS) Occitanie. Présentation du nouveau CAQES 2022 Réalisée en webinaire au mois de novembre 2021 Modifiée en février 2023. 2023.
19. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (1). 2012-300, SASX0901817L mars 5, 2012.
20. Règlement (UE) n ° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. OJ L avr 16, 2014.
21. Chapitre III : Comités de protection des personnes et autorité compétente (Articles L1123-1 à L1123-14) - Légifrance.

22. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Réglementation études Cliniques - La SFAR. Disponible sur: <https://sfar.org/la-recherche/reseau-recherche/reglementation/>
23. Quel est le rôle de la recherche clinique ? [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/quel-est-le-role-de-la-recherche-clinique>
24. Bernard L. Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments et de dispositifs médicaux réalisés au sein des établissements de santé - Guide professionnel 2020. 2020.
25. Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé - Légifrance. AFSH1622629D nov 17, 2016.
26. Arrêté du 16 novembre 2016 fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R1121-4 du code de la santé publique. AFSH1631347A nov 17, 2016.
27. Arrêté du 28 mars 2022 fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R. 1121-3-1 du code de la santé publique. SSAH2209990A avr 9, 2022.
28. Boureau B, Alix A, Jourdan JP. Essais cliniques et pharmacie clinique: état des lieux des pratiques dans les établissements de santé. 2022.
29. Malifarge L, Lortal B. Étude rétrospective de l'impact de la conciliation médicamenteuse dans les essais cliniques en oncologie. 2022.
30. Becheras Q, Honore S, Deluca-Bosc B. Intérêt des activités de pharmacie clinique au sein d'un centre d'essais cliniques de phase précoce en cancérologie et satisfaction des participants. Pharm Hosp Clin. 1 sept 2021;56(3):258-66.
31. Redic KA, Skyles A, Zaccardelli J. Potential role of a pharmacist to enhance medication-related aspects of clinical trials conducted in a dedicated clinical research unit. Contemp Clin Trials Commun. juin 2017;6:55-7.

32. Marcath LA, Coe TD, Hoylman EK, Redman BG, Hertz DL. Prevalence of drug-drug interactions in oncology patients enrolled on National Clinical Trials Network oncology clinical trials. *BMC Cancer*. 22 nov 2018;18(1):1155.
33. Bernard L, Honoré S. Essais cliniques décentralisés : quelle place pour la pharmacie clinique ? *Pharm Clin*. 7 juin 2023;
34. VIDAL [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Analyse d'ordonnance. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/analyse-ordonnance.html>
35. Drugs.com [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Drug Interaction Checker - For Drugs, Food, and Alcohol. Disponible sur: [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html)
36. Hôpitaux universitaires de Genève (HUG). Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et p-glycoprotéine (Pgp). 2020.
37. Estimation of the variation of exposure due to a drug-drug interaction - DDI-Predictor Academic version [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ddi-predictor.org/predictor/ddi>
38. BiostaTGV - Statistiques en ligne [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <http://biostatgv.sentiweb.fr/?module=tests>
39. Joint Commission Resources Inc, American Society of Health-System Pharmacists. Medication Reconciliation Handbook, 2nd edition. 7 sept 2005;
40. Breger B. Interactions entre produits de phytothérapie et médicaments allopathiques en médecine générale: identification des médicaments d'intérêt, évaluation des risques cliniques et conseils en usage courant. 2023.
41. Monégat M, Sermet C. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. 2014;
42. Cottin Y, Lorgis L, Gudjoncik A, Buffet P, Brulliard C, Hachet O, et al. Observance aux traitements : concepts et déterminants. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. 1 déc 2012;4(4):291-8.
43. Pérennes M, Carde A, Nicolas X, Dolz M, Bihannic R, Grimont P, et al. Conciliation médicamenteuse : une expérience innovante dans un service de médecine interne pour

diminuer les erreurs d'anamnèse médicamenteuses. *Presse Médicale*. 1 mars 2012;41(3, Part 1):e77-86.

44. Andreoli L, Alexandra JF, Tesmoingt C, Eerdeken C, Macrez A, Papo T, et al. Medication Reconciliation: A Prospective Study in an Internal Medicine Unit. *Drugs Aging*. 1 mai 2014;31(5):387-93.

45. Audurier Y, Roubille C, Manna F, Zerkowski L, Faucanie M, Macioce V, et al. Development and validation of a score to assess risk of medication errors detected during medication reconciliation process at admission in internal medicine unit: SCOREM study. *Int J Clin Pract*. févr 2021;75(2):e13663.

46. Damlien L, Davidsen N, Nilsen M, Godø A, Moger TA, Viktil KK. Drug safety at admission to emergency department: an innovative model for PRIOritizing patients for MEducation Reconciliation (PRIOMER). *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med*. oct 2017;24(5):333-9.

47. Moges TA, Akalu TY, Sema FD. Unintended medication discrepancies and associated factors upon patient admission to the internal medicine wards: identified through medication reconciliation. *BMC Health Serv Res*. 15 oct 2022;22(1):1251.

48. Masse M, Yelnik C, Labreuche J, André L, Bakhache E, Décaudin B, et al. Risk factors associated with unintentional medication discrepancies at admission in an internal medicine department. *Intern Emerg Med*. nov 2021;16(8):2213-20.

49. Synapse Medicine, Theriaque. Conciliation médicamenteuse la comprendre, l'implémenter et l'optimiser grâce aux solutions numériques. 2021.

50. Développement d'un outil d'intelligence artificielle (IA) pour la conciliation médicamenteuse des patients en essais cliniques : collaboration avec la start-up Synapse Medicine®.

51. Décret n° 2023-251 du 3 avril 2023 relatif au dossier pharmaceutique. 2023-251, SPRD2130512D avr 3, 2023.

52. Le DMP en pratique [Internet]. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/dossier-medical-partage/dmp-en-pratique>

53. Viktil KK, Blix HS, Eek AK, Davies MN, Moger TA, Reikvam A. How are drug regimen changes during hospitalisation handled after discharge: a cohort study. *BMJ Open*. 1 janv 2012;2(6):e001461.
54. HAS. « Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé » : Évaluation de son implémentation. 2020;

## Liste des annexes

Annexe 1 : Grille de coûts et surcoûts partie pharmacie selon la convention unique

Annexe 2 : Grille de coûts et surcoûts partie pharmacie pour un essai institutionnel

Annexe 3 : Grille de recueil de l'enquête auprès des promoteurs

Annexe 4 : Questionnaire état des lieux sur les pratiques de recueil des traitements médicamenteux dans les services investigateurs en Occitanie

Annexe 5 : Synopsis de l'étude COMEDEC

Annexe 6 : Notice d'information patient

Annexe 7 : Note d'information ajoutée le DPI après inclusion dans l'étude COMEDEC

Annexe 8 : Recueil des données pour l'étude COMEDEC (extrait)

Annexe 9 : Mail d'annonce aux services

Annexe 10 : Newsletters

Annexe 11 : Fiche de conciliation médicamenteuse utilisée au CHU

Annexe 12 : Compte-rendu d'entretien pharmaceutique type

Annexe 13 : Enquête de satisfaction service

Annexe 14 : Enquête de satisfaction patient

Annexe 1 : Grille de coûts et surcoûts partie pharmacie selon la convention unique

Désignation des actes et prestations réalisés :	Limite d'occurrence	Coût ou surcoût	Montant unitaire € (Hors Taxe)	Nombre d'items par patient ou pour le centre	Total des frais pour un patient ou pour le centre € (H.T.)	Total pour le nombre des patients du centre ou pour le centre € (H.T.)
<b>PHARMACIE - RADIOPHARMACIE - DISPOSITIF MEDICAL</b>						
<b>Forfait pharmaceutique ou radiopharmaceutique 1<sup>ère</sup> année</b>	Par centre	coût	500,00 €	1	500,00 €	500,00 €
<b>Forfait pharmaceutique ou radiopharmaceutique année supplémentaire</b> Au prorata du nombre d'années supplémentaires.	Par centre	coût	200,00 €		0,00 €	0,00 €
<b>Forfait dispensation nominative</b> <i>Lister les visites</i>	Par ligne de dispensation	coût	28,00 €		0,00 €	0,00 €
<b>Destruction</b>	Fil de l'eau	coût	8,00 €		0,00 €	Au prorata
<b>Mise en destruction</b>	Par campagne	coût	80,00 €		0,00 €	Au prorata
<b>Conditions particulières de conservation</b>	Par zone de stockage	coût	50,00 €		0,00 €	0,00 €
<b>Etiquetage ou ré-étiquetage</b>	<10 unités	coût	15,00 €		0,00 €	Au prorata
<b>Etiquetage ou ré-étiquetage</b>	entre 10 et 50	coût	25,00 €		0,00 €	Au prorata
<b>Etiquetage ou ré-étiquetage</b>	>50	coût	50,00 €		0,00 €	Au prorata
<b>Visite de suivi de monitoring</b>	Par visite	coût	30,00 €		0,00 €	Au prorata
<b>Actes IVRS ou @VRS</b> Tous les actes : réception, dispensation, retours et autres actes validés par ce mode sont concernés, notamment l'attribution du traitement au patient.).	Par acte	coût	10,00 €		0,00 €	0,00 €
<b>Réception/livraison</b>	Par réception/livraison	coût	20,00 €		0,00 €	Au prorata
<b>Attribution d'un traitement au patient</b> (appel d'un serveur vocal - IVRS).	Par appel	coût	10,00 €		0,00 €	0,00 €
<b>Reconstitution/préparation de médicaments/assemblage de DM conditions non stériles MED et/ou DM</b> <i>Lister les visites</i>	Par acte	coût	20,00 €		0,00 €	0,00 €
<b>Reconstitution/préparation de médicaments/assemblage de DM conditions stériles MED et/ou DM</b> <i>Lister les visites</i>	Par acte	coût	60,00 €		0,00 €	0,00 €

<b>Constitution + stérilisation d'un plateau normalisé (DM)</b> <i>Lister les visites</i>	Par plateau	coût	60,00 €		0,00 €	0,00 €
<b>Audits (y compris temps de préparation)</b> Ne sont pas concernées les inspections des autorités compétentes. Non applicable pour les DM.	Par audits	coût	300,00 €		0,00 €	Si applicable
<b>Traçabilité spécifique</b> Un seul forfait à 70 € pour la totalité de la recherche: MDS, DMI et stupéfiants.	Par centre	coût	70,00 €		0,00 €	0,00 €
<b>Référencement et saisie d'un protocole dans un logiciel de prescription</b> (uniquement au cas par cas sur justificatif si reconstitution complexe de produits à la recherche (par ex. : cytotoxiques, anticorps monoclonaux).	Par centre	coût	150,00 €		0,00 €	0,00 €
<b>Fourniture de produit de santé</b> Achat de produit pharmaceutique : prix d'achat et temps pharmacien (achat, approvisionnement, gestion pharmaceutique du médicament ou DM expérimental ou non expérimental).	Par ligne de commande ou par système complet pour un DM	surcoût			0,00 €	0,00 €
<b>Pharmacie - actes non nomenclaturés</b>						
<b>Formation</b> (basée sur le temps pharmacien ou le temps TEC/PPH).	Par personnel formé	coût			0,00 €	0,00 €
<b>Stockage/archivage pour PUI</b> (10€/année réglementaire).		coût			0,00 €	0,00 €
<b>TOTAL</b>						<b>0,00 €</b>

Annexe 2 : Grille de coûts et surcoûts partie pharmacie pour un essai institutionnel

Grille pharmacie - projets institutionnels Proposition DRCI GT5 applicable à compter 13/12/2012 (pour les appels à projets DGOS 2013 notamment)*			Frais fixes forfaitaires par protocole		Frais variables par patient			Total pour X patients
			Nombre d'actes	Cotations des actes	Nombre d'actes par patient	Cotations des actes ou montant des frais	Total des frais par inclusion	
Prestation standard	Forfait pharmaceutique	Première année		150 €				0 €
	Forfait dispensation (yc décompte des retours, contrôle d'observance)	Première ordonnance				10 €	0 €	0 €
		Renouvellement				10 €	0 €	
Actes pharmaceutiques supplémentaires	Destruction			80 €				0 €
	Reconstitution	quelle que soit les conditions (stériles ou non)				10 €	0 €	0 €
	Ré-étiquetage	<10 unités			15 €			0 €
		entre 10 et 50 unités			25 €			
		>50 unités			50 €			
Valorisation d'actions spécifiques inhérentes au protocole Exemples : reconstitutions très particulières nécessitant des moyens et/ou un effectif très supérieur aux reconstitutions "habituelles"; nécessité d'IVRS particulièrement nombreux; distribution de nuit ou le WE (astreintes)		Frais réels à argumenter et définir un coût acceptable par tous en regard du protocole						
Achat de produits pharmaceutiques ou dispositifs médicaux supplémentaires demandés par le promoteur de l'essai			Prix d'achat + 15€ par ligne de commande					
<b>TOTAL</b>								<b>0 €</b>

\* Le financement imputable au budget du projet vient en complément des ressources structurelles recherche mises en place au niveau des PUI

Annexe 3 : Grille de recueil de l'enquête auprès des promoteurs

Date de MEP	Site	N° PHARMessai	NOM ESSAI	PROMOTEUR	Qui évalue la compatibilité des traitements concomitants par rapport au protocole ?	Commentaires / Précisions	Sur quels critères se base l'évaluation de la compatibilité en pratique ?	Commentaires / Précisions

## **Objectif : Etat des lieux du recueil des antécédents médicamenteux lors du screening des patients incluables dans un essai clinique**

Dans le cadre des essais cliniques, les critères d'inclusion et d'exclusion nécessitent souvent le recueil de l'historique médicamenteux et/ou des traitements en cours du patient.

Ce questionnaire nous permettra d'établir un état des lieux des pratiques du recueil des antécédents médicamenteux pour les patients en essais cliniques, où l'équipe pharmacie des essais cliniques ne participe pas. Une collaboration pourrait en découler en fonction de vos pratiques et besoins dans le but améliorer la qualité aux essais cliniques du CHU de Toulouse. Votre avis nous intéresse et cela ne vous prendra que 5 minutes !

### Qui êtes vous ?

- Un ARC ou un TEC                       Un Médecin                       Un IDE  
 Autre

Si 'Autre' précisez :

### Dans quel pôle clinique exercez-vous ?

Si 'Autre' précisez :

## Connaître vos Pratiques

### Qui effectue le recueil des traitements médicamenteux des patients ?

- Investigateur principal ou co-investigateur                       Le patient/aidant via un questionnaire à remplir  
 ARC/TEC                       IDE  
 Autre

Si "Autre" préciser

### Quelles sources utilisez-vous pour le recueil des traitements en cours ?

- Entretien patient (+/- traitements apportés)                       Ordonnance médicale (généraliste et/ou spécialiste)                       Courrier du médecin (traitant et/ou spécialiste)  
 Appel à la pharmacie de ville                       Appel au médecin traitant / spécialiste                       Dossier pharmaceutique lu avec la carte vitale sur logiciel FAST  
 Autre

Si 'Autre' précisez :

### Quels types de produits sont pris en compte dans le recueil ?

Sur prescription médicale

Médicaments par voie orale sur prescription médicale (comprimés, gélules, solutions, ...)

Médicaments à action locale sur prescription médicale (crème, pommade, collyre, aérosols, ...)

Médicaments injectables sur prescription médicale

Contraception médicamenteuse (pilule, implant, patch, stérilet actif, ...)

Autres produits

Automédication (ex : anti-acides de type GAVISCON®, paracétamol ou IPP)

Homéopathie

Phytothérapie (plantes, tisane, ...)

Aromathérapie (Huiles essentielles)

Substances récréatives (Alcool, tabac, cannabis ou autre)

Compléments vitaminiques

Autre

Si 'Autre' précisez :

### Utilisez-vous un formulaire pour réaliser ce recueil ?

Oui

Non

#### Si oui, quel type de formulaire utilisez-vous?

Une fiche type quel que soit l'essai clinique

Une fiche spécifiquement établie par le promoteur

Si 'Autre' précisez :

Une fiche spécifiquement établie pour chaque étude faite par votre service

Autre

## Concernant le temps de recueil des traitements concomitants des patients

### Combien de temps par patient nécessite en moyenne le recueil des traitements médicamenteux du patient ?

≤ 30 minutes

30 minutes à 1 heure

≥ 1 heure

### Selon vous, quel est l'apport de ce recueil dans le cadre du screening d'un patient ?

Négligeable

Indispensable

Ça dépend de l'essai ou du produit expérimental

### Selon vous, comment considérez-vous le temps que vous pouvez consacrer à ce recueil ?

Insuffisant

Suffisant

Excessif

## Identification des difficultés éventuelles

### Ce recueil des traitements médicamenteux vous pose-t-il des difficultés ?

Non (jamais)

Parfois

Oui (toujours)

### Avez-vous des difficultés à identifier les familles /classes médicamenteuses des traitements concomitants ?

Non (jamais)

Parfois

Oui (toujours)

### Recherchez vous les interactions médicamenteuses éventuelles dans les traitements des patients ?

Non (jamais)

Parfois

Oui (toujours)

**Si oui ou parfois : Recherchez vous les types d'interactions médicamenteuses ci-dessous ?**

	Non	Oui	Oui si liste fournie par le promoteur
Interaction au niveau de l'absorption	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interaction au niveau de la distribution	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inhibiteurs/inducteurs des enzymes hépatiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inhibiteurs/Substrats des transporteurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interaction au niveau de l'élimination	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Besoins éventuels

**Pensez-vous qu'une intervention de la pharmacie vous aiderait à faire un recueil exhaustif des traitements médicamenteux ?**

- Non
- Oui, ponctuellement selon les essais (car nombreuses interactions du PE par exemple)
- Oui, ponctuellement selon les patients (patients polymédiqués par exemple)
- Oui systématiquement

**Pensez-vous qu'une intervention de la pharmacie vous aiderait à identifier les interactions médicamenteuses et les associations contraindiqués dans l'essai ?**

- Non
- Oui, ponctuellement selon les essais
- Oui, ponctuellement selon les patients
- Oui systématiquement

**Dans le cadre d'une thèse en pharmacie, serait-il possible d'organiser un entretien patient/pharmacien (30minutes) lors de l'inclusion de patient dans un EC ?**

- Oui
- Non

**Vos remarques concernant la conciliation médicamenteuse\* ou le rôle de la pharmacie dans les essais cliniques de tout ordre sont les bienvenues.**

\*La conciliation médicamenteuse est un processus formalisé consistant à prendre en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Cela permet d'assurer la continuité des soins et de prévenir ou corriger les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations sur les médicaments du patient aux points de transition du patient que sont l'admission, la sortie ou les transferts entre services ou hôpitaux.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire et pour vos remarques. Nous vous communiquerons les résultats sous peu.

**FICHE SIGNALITIQUE DU TRAITEMENT DE DONNEES**

<b>INTITULE DE LA RECHERCHE</b>	Faisabilité de la COnciliation MEDicamenteuse réalisée par l'équipe pharmaceutique lors de l'inclusion des patients dans des Essais Cliniques au CHU de Toulouse
<b>ACRONYME DE LA RECHERCHE</b>	COMEDEC
<b>ORGANISME RESPONSABLE DE TRAITEMENT**</b>	CHU de Toulouse
<b>RESPONSABLE DE TRAITEMENT</b>	Nom, Prénom : LEFEBVRE Jean-François
	Fonction : Directeur général
	E-mail : drci.toulouse@chu-toulouse.fr
<b>RESPONSABLE DE LA MISE EN ŒUVRE</b>	Nom, Prénom : SORLI Sonia Caroline
	Fonction : Pharmacienne
	E-mail : sorli.c@chu-toulouse.fr
<b>NOM DE LA PERSONNE QUI REALISE LA RECHERCHE</b> (Interne, master, DESS, DESC..)	Nom, Prénom : Legrand Florence
	Fonction : Interne en pharmacie
	E-mail : legrand.f@chu-toulouse.fr
<b>CONTEXTE DE LA DEMANDE</b> (CHOIX MULTIPLES POSSIBLES)	<input checked="" type="checkbox"/> Thèse ou mémoire <input type="checkbox"/> Recherche hors thèse ou mémoire <input type="checkbox"/> Collaboration avec un organisme extérieur au CHU <i>(INSERM, CNRS, INRA, IRT, industriel, structure institutionnelle...)</i> <input type="checkbox"/> Projet collaboratif encours de montage (AAP : ANR/RHU/Europe...) <input type="checkbox"/> Financement prévu
<b>INFORMATION DU PRODUCTEUR DE LA DONNEES</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Information du/des Chef(s) de(s) Service(s) dont émanent les Données <input type="checkbox"/> Attestation sur l'Honneur de la non opposition dudit/desdits Chefs de services (voir formulaire en annexe 2)
<b>INFORMATION DES PERSONNES CONCERNEES PAR L'ETUDE</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Information générale : livret d'accueil et/ou affichage et /ou flyers et/ou information pied de page dans CR de consultation

	<input checked="" type="checkbox"/> Information individuelle : envoi ou remise en main propre de la notice d'information spécifique à la recherche
TYPE DE TRANSFERT	<input checked="" type="checkbox"/> Transfert des données en interne au CHU <input type="checkbox"/> Transfert des données hors CHU <input checked="" type="checkbox"/> Données brutes <input checked="" type="checkbox"/> Données codifiées <input type="checkbox"/> Données agrégées et/ou rapport
Types de données (choix multiples possibles)	<input checked="" type="checkbox"/> Données rétrospectives <input checked="" type="checkbox"/> Données prospectives <input type="checkbox"/> Réutilisation d'échantillons biologiques préalablement collectés
Sources de données utilisées (choix multiples possibles)	<input type="checkbox"/> Données issues uniquement de votre service <input checked="" type="checkbox"/> Données issues de plusieurs services de soin du CHU de Toulouse <input type="checkbox"/> Enquête / Cohorte / Registre incluant des données du SNDS <input checked="" type="checkbox"/> Enquête / Cohorte / Registre n'incluant pas des données du SNDS <input type="checkbox"/> PMSI national: <input type="checkbox"/> MCO <input type="checkbox"/> SSR <input type="checkbox"/> HAD <input type="checkbox"/> Psy <input type="checkbox"/> RSA <input type="checkbox"/> Fichier ANO <input type="checkbox"/> FichComp <input type="checkbox"/> MED <input type="checkbox"/> Autres données : Préciser :
MR utilisée	<input checked="" type="checkbox"/> MR-004 <input type="checkbox"/> MR-005 <input type="checkbox"/> MR-006
Faisabilité opérationnelle (le cas échéant)	<input type="checkbox"/> Faisabilité technique (solliciter DSIO ou DIM si nécessaire)

## SYNOPSIS DE LA RECHERCHE

<p><b>JUSTIFICATION / CONTEXTE</b></p>	<p>Dans le cadre des essais cliniques, les critères d'inclusion et d'exclusion nécessitent souvent le recueil des traitements médicamenteux en cours du patient. En effet, certains traitements peuvent interférer avec le traitement expérimental aux plans pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique. Certains traitements habituels font partie des critères d'exclusion. Parfois, des périodes de <i>wash out</i> sont à prévoir. Ou encore, certains traitements doivent obligatoirement être pris de manière concomitante. Mal informés, les patients peuvent également prendre des traitements en automédication, augmentant le nombre potentiel de déviations au protocole.</p> <p>La conciliation médicamenteuse (CM) est une des missions principales du pharmacien clinicien pour les patients hospitalisés au CHU de Toulouse et cette activité est bien développée au sein de notre établissement.</p> <p>L'activité de recueil des co-médications des patients inclus dans des protocoles d'essais cliniques est habituellement réservée aux investigateurs. Depuis peu, la conciliation médicamenteuse est effectuée par la pharmacie dans les essais cliniques en oncologie au Centre de Lutte Contre le cancer de Bordeaux (1) et à l'Oncopole de Toulouse. Peu de données ont été rapportées sur cette activité dans les essais cliniques hors oncologie (2-3-4-6). Elle permettrait de prévenir l'inclusion à tort du patient dans un essai clinique ou une erreur d'interprétation dans les résultats d'analyse (2). Les visites d'essais cliniques étant très encadrées, une consultation pharmaceutique pour réaliser une conciliation médicamenteuse pourrait être envisagée dans le parcours des patients inclus (2).</p>
<p><b>OBJECTIFS PRINCIPAL ET SECONDAIRES</b></p>	<p><b>Principal :</b> Identifier des traitements pris par le patient incompatibles avec leur inclusion dans un essai clinique.</p> <p><b>Secondaires :</b> Identifier des interactions médicamenteuses avec le(s) médicament(s) expérimental(aux) Analyse de l'ordonnance globale : nombre d'interventions pharmaceutiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adaptation posologique,</li> <li>- Interactions médicamenteuses,</li> <li>- Effets indésirables à surveiller</li> </ul> <p>Evaluer la satisfaction des patients Evaluer la satisfaction des services investigateurs Evaluer le temps nécessaire pour réaliser cette activité (conciliation et analyse)</p>
<p><b>CRITERES D'INCLUSION</b></p>	<p>Patients inclus (bras rétrospectif) et incluables (bras prospectif) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans des études de recherche interventionnelle de catégorie 1 avec traitement médicamenteux expérimental</li> <li>- Avec un risque potentiel d'interactions médicamenteuses : du point de vue du produit expérimental et des traitements pris par le patient</li> <li>- Dans les services investigateurs du CHU de Toulouse ayant répondu favorablement à notre intervention via le questionnaire « pratiques de recueil des traitements pris par les patients ».</li> </ul>

<b>CRITERES DE NON INCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients inclus ou incluables dans des essais cliniques sans médicament expérimental.</li> </ul>
<b>TRAITEMENTS/STRATEGIES/PROCEDURES DE LA RECHERCHE</b>	<p>Un questionnaire « Etat des lieux sur les pratiques de recueil médicamenteux » sera diffusé à tous les services investigateurs du CHU de Toulouse afin de connaître leurs pratiques et de savoir s'ils seraient prêts à accueillir la pharmacie pour les aider dans le recueil des traitements médicamenteux et l'analyse d'ordonnance.</p> <p>Au sein des pôles identifiés, un étudiant en pharmacie ira dans les services sur rendez-vous pour consulter les dossiers des patients et le recueil des traitements fait le service :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bras rétrospectif : patients déjà inclus dans les essais cliniques avec médicament expérimental et entretien patient sur RDV par téléphone ou sur place</li> <li>- Bras prospectif : patients en cours de screening pour un essai clinique et entretien patient sur RDV par téléphone ou sur place.</li> </ul> <p>L'analyse d'ordonnance sera réalisée par Florence Legrand, l'interne en pharmacie ou un pharmacien.</p> <p>Le recueil rétrospectif sera effectué sur des dossiers de patients inclus avant la date de début de recherche. Le nombre de dossiers sera équivalent à celui des dossiers prospectifs.</p> <p>Les conciliations médicamenteuses prospectives auront lieu sur une période de 3.5 mois selon la méthode utilisée dans les soins courants pour les patients hospitalisés. Un entretien patient/équipe pharmaceutique lors de la visite d'inclusion du patient sera programmé par l'équipe investigatrice. Le bilan médicamenteux et analyse pharmaceutique des ordonnances avec le produit expérimental sera ensuite réalisé par l'interne. Un compte rendu de cette analyse sera remis au médecin pour information.</p> <p>Les nombres de traitements prohibés, d'interactions médicamenteuses, d'adaptation posologique et d'effets indésirables à surveiller identifiés seront comparés dans les 2 populations.</p> <p>Enfin, des enquêtes de satisfaction des interventions pharmaceutiques seront réalisées auprès des patients et des services investigateurs.</p> <p>Nous nous concentrerons sur les essais cliniques présentant des traitements concomitants prohibés ou avec des interactions médicamenteuses ou des effets indésirables à surveiller. Cette sélection sera faite par l'interne sur la base des protocoles de recherche clinique des études concernées.</p>
<b>CRITERES DE JUGEMENT</b>	<p>Critère de jugement principal : Nombre de traitements prohibés identifiés dans les 2 populations</p> <p>Critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Nombre d'intervention pharmaceutique réalisées ou que l'on aurait pu réaliser sur le : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre d'interactions médicamenteuses identifiées avec le produit expérimental et</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre d'interactions médicamenteuses au sein de la prescription globale</li> <li>- Nombre d'effets indésirables à surveiller identifiés</li> </ul> <p>-Taux de satisfaction des patients sur l'entretien patient et l'intervention de la pharmacie -Taux de satisfaction des équipes investigatrices sur la mise en place de cette activité</p>
<b>TAILLE D'ETUDE</b>	Nombre de cas estimés : Environ 700 patients ont été inclus dans une RIPH1 au CHU de Toulouse en 2021 (primo-dispensation nominative à partir du logiciel Pharmessai hors DM) : Nous estimons entre 35 et 70 patients sur les 6 mois dans chaque bras soit entre 70 et 140 patients au total (ratio 1 :1).
<b>NOMBRE PREVU DE CENTRES</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Monocentrique CHU Toulouse <input type="checkbox"/> Multicentrique
<b>DUREE TOTALE DE LA RECHERCHE</b>	15 mois
<b>CALENDRIER DE L'ETUDE ET PLANNING PREVISIONNEL DE COMMUNICATION DES RESULTATS</b>	<p>Le questionnaire d'évaluation des pratiques de recueil médicamenteux dans les services investigateurs du CHU de Toulouse sera diffusé pendant une période de 2 mois sur mai-juin 2022.</p> <p>Les réponses seront analysées en juillet-août 2022 pour identifier les pôles cliniques prêts à accueillir la pharmacie.</p> <p>Les recueils des dossiers de patients et les conciliations médicamenteuses et les questionnaires de satisfaction patient seront effectués de septembre à décembre 2022. Les analyses pharmaceutiques du bras prospectif seront réalisées en temps réels pour fournir un compte rendu à l'équipe médicale. Les analyses pharmaceutiques des dossiers rétrospectifs seront exécutées durant cette même période de 6 mois.</p> <p>Des questionnaires satisfactions des services investigateurs seront fournis en janvier et février 2023.</p> <p>Les analyses comparatives et des questionnaires de satisfaction patients et services seront effectuées de janvier à avril 2023. Le manuscrit de thèse sera rédigé entre mars et juin 2023.</p> <p>Publication et/ou rapport/thèse : septembre 2023 Durée d'archivage des données après valorisation : 2 ans</p>
<b>ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES</b>	Les comparaisons du nombre d'interventions pharmaceutiques potentielles seront comparées par test de student si $n < 30$ . Si les échantillons à comparer sont $> 30$ , un test du $\chi^2$ sera utilisé.
<b>RETOMBES ATTENDUES</b>	La conciliation médicamenteuse dans le cadre du soin courant réalisée chaque jour par les équipes pharmaceutiques a montré l'apport de celle-ci en termes d'informations médicales notamment sur les traitements médicamenteux en cours chez les patients hospitalisés. Elle permet d'avoir une synthèse exhaustive des traitements pris à l'entrée du patient et constitue une aide pour l'équipe médicale en améliorant sa prise en charge.

	<p>Concernant sa place lors de l'inclusion des patients dans un essai clinique, cela devrait permettre d'avoir des recueils des traitements en cours et historique médicamenteux plus exhaustifs. L'identification des traitements prohibés d'une part, mais surtout des interactions médicamenteuses avec le traitement expérimental devrait être facilitée avec l'aide de la pharmacie. L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance globale pourrait également être l'occasion d'identifier les interactions médicamenteuses au sein de la prescription du patient et d'être plus attentif aux effets indésirables à surveiller des médicaments pris par le patient.</p> <p>Enfin, nous espérons aider les services investigateurs pour cette étape du recueil médicamenteux en apportant nos compétences en complément des leurs, dans l'analyse des prescriptions et des interactions médicamenteuses.</p>
<p><b>JUSTIFICATION DU CARACTERE D'INTERET PUBLIC DE L'ETUDE</b></p>	<p>Cette étude s'inscrit dans le cadre d'un mémoire de diplôme d'étude spécialisé de pharmacie hospitalière en vue d'obtenir le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie.</p> <p>Les résultats serviront de base à une recherche multicentrique sur l'intérêt de la conciliation médicamenteuse et de l'analyse pharmaceutique des ordonnances de patients entrant dans un essai clinique à faible ou fort niveau d'intervention, de catégorie médicament.</p> <p><i>Ce traitement des données a pour fondement juridique l'article 6 du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) à savoir l'exécution d'une mission d'intérêt public dont est investi le responsable de traitement et les intérêts légitimes poursuivis par lui. De plus, au titre de l'article 9 du RGPD le responsable de traitement peut de manière exceptionnelle traiter des catégories particulières de données, incluant des données de santé notamment à des fins de recherche scientifique.</i></p>



*Notice d'information des patients*

**Titre de la recherche** : Faisabilité de la **CO**nciliation **MED**icamenteuse réalisée par l'équipe pharmaceutique lors de l'inclusion des patients dans des **Essais Cliniques** au CHU de Toulouse (COMEDEC).

Personne qualifiée pour délivrer l'information : externe ou interne en pharmacie ou pharmacien hospitalier

Etablissement OU Personne responsable du traitement des données : CHU de Toulouse Hôtel Dieu 2 rue Viguerie TSA 80035 31059 Toulouse cedex 9

Madame, Monsieur,

Nous organisons une étude de recherche sur la mise en place d'un entretien pharmaceutique permettant de recueillir l'ensemble des traitements des patients avant une inclusion dans un essai clinique.

Nous souhaitons vous solliciter pour participer à cette recherche et nous vous présentons ici les modalités de cette recherche afin que vous puissiez vous décider en toute connaissance de cause.

Cette recherche n'a pas d'influence sur la prescription médicale et la prise en charge dont vous bénéficiez. Elle est basée sur l'exploitation de vos données obtenues au cours d'un entretien pharmaceutique et au cours de votre suivi dans le cadre de l'essai clinique.

**Quel est le but de la recherche** : Identifier des traitements pris par le patient incompatibles avec leur inclusion dans un essai clinique. Identifier des interactions médicamenteuses avec le(s) médicament(s) expérimental(aux) et réaliser une analyse globale de vos traitements en cours.

**Comment va se dérouler la recherche ?** : Entretien avec une personne de l'équipe pharmaceutique sur rendez-vous en présentiel ou en distanciel. Certaines données seront extraites du dossier médical du CHU de Toulouse.

**Sur quelle durée ?** : La recherche s'effectue du 15/09/2022 au 30/12/2022.

**Quelles sont les contraintes ?** : Si vous acceptez de participer à l'enquête, vous serez sollicité pour un entretien concernant vos médicaments d'une trentaine de minutes et pour compléter un questionnaire de satisfaction de cinq minutes.

**Quels sont les bénéfices ?** : Obtenir des conseils de bon usage de vos traitements habituels et aider le médecin investigateur pour l'inclusion de patients dans des essais cliniques. Votre participation permettra de valider une nouvelle pratique de collaboration entre la pharmacie et le médecin dans les essais cliniques, dans le but d'améliorer la prise en charge des patients entrant en essais cliniques.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Si vous refusez de participer, il vous suffit d'en informer le pharmacien dont les coordonnées se trouvent en bas de ce document. Cela n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge habituelle.

Vous pourrez si vous le désirez interrompre votre participation à l'étude à tout moment sans avoir à en préciser les raisons et sans compromettre la qualité des soins qui vous seront dispensés.

Si vous acceptez de participer à cette recherche, les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le responsable du traitement des données, ainsi qu'éventuellement le représentant de la Commission Nationale Informatique et Liberté, auront accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

### **Information concernant le traitement de vos données**

Dans le cadre de la recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard des objectifs qui vous ont été présentés.

Le responsable du traitement des données est le CHU de Toulouse.

Seules les informations strictement nécessaires au traitement et à la finalité de la recherche seront recueillies et ces données seront conservées pendant la durée de l'étude puis archivées pendant une durée de 2 ans après publication éventuelle des résultats. **Afin d'assurer la confidentialité de vos informations personnelles, cette enquête restera totalement anonyme : ni votre nom ni aucune autre information qui permettrait de vous identifier directement ne seront traités.** Vous serez uniquement identifié(e) par un code.

Vous acceptez que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé sous la responsabilité de la personne responsable du traitement des données.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée) et au règlement général sur la protection des données (règlement UE 2016/679), vous avez un droit d'accès et de rectification sur vos informations personnelles. Vous pouvez aussi demander la restriction du traitement de vos informations personnelles, vous opposer à certains types de traitement de vos informations personnelles, demander que vos informations personnelles soient effacées. Cependant certaines données préalablement collectées ne pourront peut-être pas être effacées, au titre des Articles 17.3.c et 17.3.d. du RGPD si cette suppression est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des objectifs de la recherche. Vous pouvez exercer ces droits en le demandant par écrit auprès du pharmacien de l'étude. Le promoteur répondra à vos demandes dans la mesure du possible conformément à ses autres obligations légales et réglementaires et lorsque la loi l'exige.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder par l'intermédiaire du pharmacien responsable du traitement des données de l'étude à l'ensemble de vos données en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique.

Vos informations personnelles codées pourront être utilisées pour d'autres recherches scientifiques sur votre maladie ou sur d'autres maladies toujours conformément aux lois et aux règlements applicables.

Si vous avez d'autres questions au sujet du recueil, de l'utilisation de vos informations personnelles ou des droits associés à ces informations, veuillez contacter Monsieur le Délégué à la Protection des données du CHU de *Toulouse* ([dpo@chu-toulouse.fr](mailto:dpo@chu-toulouse.fr)) ou le Docteur Sonia-Caroline SORLI, pharmacien responsable de l'étude ([sorli.c@chu-toulouse.fr](mailto:sorli.c@chu-toulouse.fr)).

Si malgré les mesures mises en place par le responsable du traitement des données vous estimez que vos droits ne sont pas respectés, vous pouvez déposer une plainte auprès de l'autorité de surveillance de la protection des données compétente dans votre pays de résidence (la CNIL pour la France sur le site <https://www.cnil.fr/fr/donnees-personnelles/plaintes-en-ligne>).

Vous avez de droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant votre santé, détenues par ou la personne qualifiée en charge de votre suivi.

Votre non opposition ne décharge en rien le responsable de la recherche de ses responsabilités à votre égard.

Madame Florence LEGRAND, interne en pharmacie responsable du suivi de cette recherche ([legrand.f@chu-toulouse.fr](mailto:legrand.f@chu-toulouse.fr)) est à votre disposition pour vous apporter toutes les précisions complémentaires que vous souhaitez.

Date d'information et de remise ou envoi de la présente notice au patient :     /     /2022

## Annexe 7 : Note d'information ajoutée le DPI après inclusion dans l'étude COMEDEC

Dans le cadre de la thèse en pharmacie de Mme Florence LEGRAND, l'étude COMEDEC (étude Hors loi Jardé) a été mise en place au sein des différents services investigateurs du CHU de Toulouse :

« Faisabilité de la conciliation médicamenteuse réalisée par l'équipe pharmaceutique lors de l'inclusion de patients dans des essais cliniques ».

Cette recherche non interventionnelle a été enregistrée auprès de la Direction de la Recherche et de l'Innovation sous le numéro RnIPH 2022-011. L'investigateur principal de cette étude, le Dr SORLI, Pharmacienne, est responsable de la mise en œuvre d'entretiens pharmaceutiques auprès des patients, réalisés par l'externe en Pharmacie.

La réglementation en vigueur prévoit que les données recueillies dans le dossier informatique du patient et au cours des entretiens puissent être secondairement utilisées et partagées pour la recherche, sauf opposition expresse de la part du patient. A ce titre, ces données font l'objet de traitements informatiques sécurisés et sont codés de façon à garantir leur confidentialité.

M/Mme ..... a accepté l'inclusion dans le protocole COMEDEC, suite au recueil de sa non opposition orale lors d'un entretien réalisé le .....

....., externe en Pharmacie

LEGRAND Florence, interne en Pharmacie

SORLI Caroline, Pharmacienne

Essais cliniques – Autorisation d'accès précoces et compassionnels – Rétrocessions

Hôpital Rangueil CHU Toulouse

Mèl : sorli.c@chu-toulouse.fr - Tél : 42741 ou 22461- Fax : 2 20 81

Annexe 8 : Recueil des données pour l'étude COMEDEC (extrait)

Identité patient		Informations patient						Service investigateur	Essai clinique			Conciliation médicamenteuse sources					Bilan médicamenteux optimisé		Analyse pharmaceutique			Analyse du temps passé			Comparaison au recueil service										
N° patient	Bras	Age (ans)	Sexe (M/F)	Dialysé	grossesse/allaitement	porteur DMI/stent	Type DMI et date de pose	allergie/intolérance	Elément allergisant	Gestion des traitements (Autonome/tierce personne)	Pole concerné	Essai clinique	Produit expérimental (PE)	PE commercialisé ou non	Liste de médicaments avec interactions fournies	Entretien patient	Boîtes de médicaments	Ordonnance	Appel officine	Dossier patient informatisé (compte rendu médical)	Nombre de sources	Nombre de médicaments pris par le patient (phcic dt PE)	Somme pharmacie	Nombre d'OTC	NB d'interactions médicamenteuses	Nb d'EI à surveiller	Compatibilité avec le PE	Temps requis pour l'entretien patient (min)	Temps requis pour l'analyse d'ordo (min)	Temps requis pour relecture du compte-rendu (min)	Temps requis pour l'analyse d'ordo (min)	Délai rendu CR	Nombre de mts pris par le patient (mv)	Nb de PE	Différence
001	R	38	F	0	0	0	1	0	Er el zi	Auto nome	RHUMATO	MET or MET 2	Metformine	1	1	1	0	0	1	1	3	4	0	4	0	3	OK	15	15	10	9	2	1	2	
002	R	66	F	0	0	0	0	0	Auto nome	MED INTERNE	ABB VIE M16-852	Upadacitinib et Prednisolone	1	1	1	0	0	1	1	3	4	1	5	1	1	Adaptation des modalités d'administration	15	15	10	7	6	2	-1		
005	R	70	H	0	0	1	St ent	0	Auto nome	RHUMATO	BMS IM1 01-863	Abatacept	1	1	1	0	1	1	1	4	14	1	15	4	2	OK	15	45	30	3	12	1	3		

**Objet :** Conciliation médicamenteuse aux essais cliniques

Bonjour,

Nous vous remercions d'avoir répondu à l'enquête sur les pratiques de recueil des traitements médicamenteux pris par le patient avant inclusion dans un essai clinique. Les résultats de cette enquête sont consultables en ligne : <https://s1.sphinxonline.net/tiny/v/WKoHOJph3Z>. La présentation est dynamique : un tri par établissement, en cliquant sur l'icône correspondant, permet de voir les résultats propres à chacun.

Suite à cette enquête, nous lançons une étude hors loi Jardé dans le cadre d'une thèse en pharmacie au CHU de Toulouse, **hors oncologie, intitulée** « Faisabilité de la COnciliation MEDicamenteuse réalisée par l'équipe pharmaceutique lors de l'inclusion des patients dans des Essais Cliniques » (COMEDec). Elle est enregistrée au niveau du CHU sous le numéro RnIPH 2022-011. Le synopsis et la notice d'information patient sont en pièces jointes. Elle a pour but de définir l'intérêt d'une intervention pharmaceutique pour les patients éligibles à un essai clinique et pour les investigateurs (exhaustivité du recueil des traitements, interactions médicamenteuses).

L'étude se compose de 2 bras avec consultation des dossiers patients dans vos services et entretien patient-pharmacie de 30 minutes sur place ou par téléphone, les recueils effectués par les services et par la pharmacie seront comparés :

- Bras prospectif : patients non encore inclus
- Bras rétrospectif : patient déjà inclus dans un essai

Du 15/09/22 au 30/12/22, une étudiante en pharmacie, Annick Alario, sera dédiée aux conciliations médicamenteuses de vos patients éligibles à un essai clinique interventionnel avec médicament expérimental. Elle se déplacera sur Purpan, Rangueil, Larrey et travaille les matins. Aussi, les services qui le souhaitent peuvent prendre RDV avec les patients pour un

entretien pharmaceutique en présentiel ou en distanciel (téléphone) si la réalisation d'un entretien sur place n'est pas possible.

Les analyses pharmaceutiques seront réalisées par un interne en pharmacie et/ou un pharmacien des essais cliniques et le compte rendu sera adressé à l'investigateur pour information.

Vous pouvez nous contacter par téléphone au 22461 ou par mail ([legrand.f@chu-toulouse.fr](mailto:legrand.f@chu-toulouse.fr); [sorli.c@chu-toulouse.fr](mailto:sorli.c@chu-toulouse.fr)) afin d'organiser notre venue ou la mise en contact avec les patients qui souhaitent participer à COMEDEC.

Merci de votre attention et collaboration.

Signature

07/10/2022

## COMEDDEC - NEWSLETTER N°1

Bonjour,

Nous avons le plaisir de vous annoncer que l'étude **COMEDDEC** (Faisabilité de la conciliation médicamenteuse réalisée par l'équipe pharmaceutique lors de l'inclusion dans des essais cliniques) a débuté et que nous avons commencé à réaliser les entretiens auprès de vos patients.

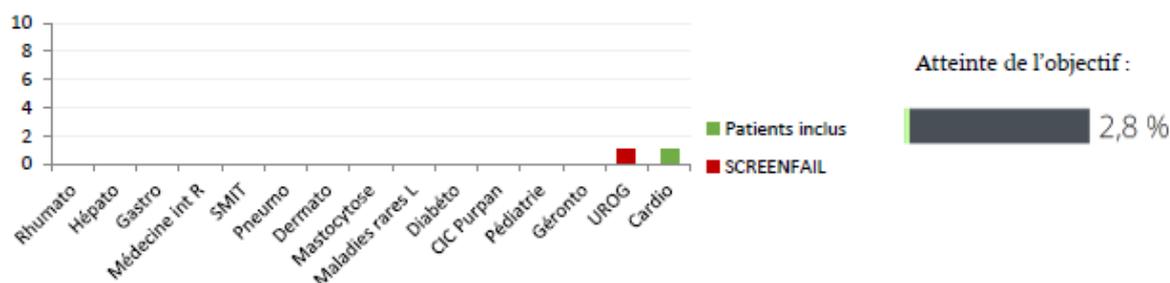
Vous pouvez toujours nous contacter si vous un patient est en cours de screening ou déjà inclus dans un essai clinique avec traitement expérimental. Votre soutien nous est précieux au 22461 ou 71080

**Date de fin d'inclusion des patients :**  
31/12/2022

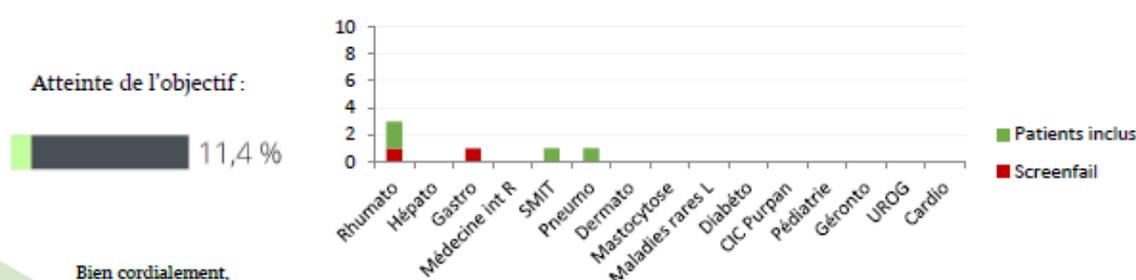
### Rappel des critères d'inclusion :

- Patient avant ou après inclusion dans un essai clinique avec médicament expérimental
- Tout type de médicament expérimental sauf oncologie
- Profils avec traitements concomitants pour permettre l'analyse pharmaceutique

Nombre total de patients dans le **bras prospectif** (à ce jour) : **1/35**



Nombre total de patients dans le **bras rétrospectif** (à ce jour) : **/35**



Bien cordialement,  
Alario Annick, externe en Pharmacie  
Legrand Florence, interne en Pharmacie  
Caroline Sorli, Pharmacienne  
Essais cliniques - Autorisation d'accès précoces  
et compassionnels - Rétrocessions  
Hôpital Rangueil CHU Toulouse - Tel : 2 22 95 ou 22 44 61

**On compte sur  
vous !**



## COMEDDEC - NEWSLETTER N°2

Bonjour,

L'étude **COMEDDEC** (Faisabilité de la conciliation médicamenteuse réalisée par l'équipe pharmaceutique lors de l'inclusion dans des essais cliniques) poursuit son objectif grâce à vous. Nous sommes à 2 mois de la fin des inclusions, votre aide compte toujours.

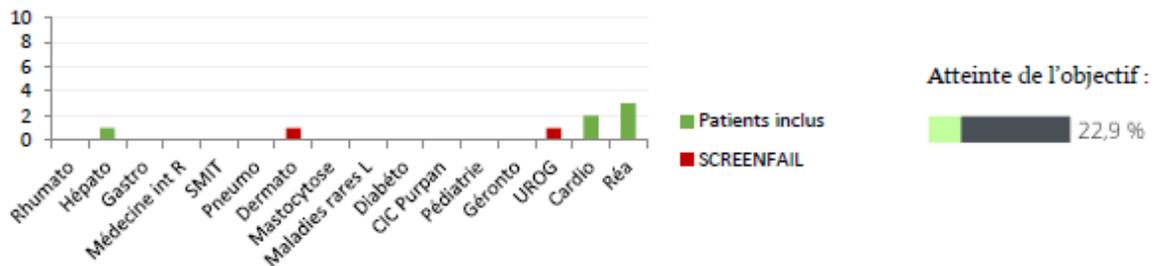
Vous pouvez toujours nous contacter si l'un de vos patients est en cours de screening ou déjà inclus dans un essai clinique avec traitement expérimental. Votre soutien nous est précieux au 22461.

**Date de fin d'inclusion des patients :**  
**31/12/2022**

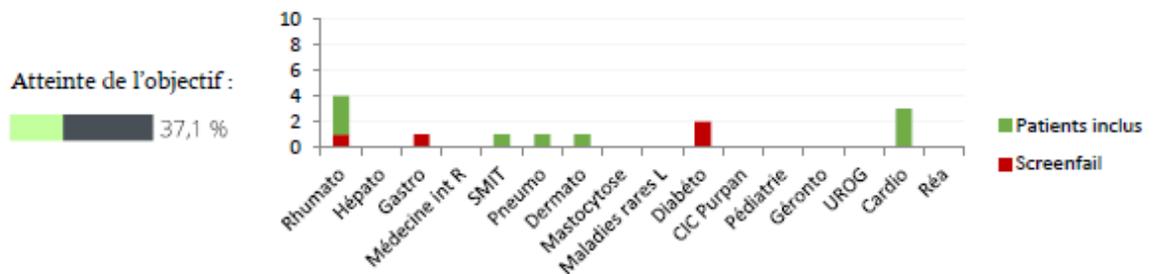
### Rappel des critères d'inclusion :

- Patient avant ou après inclusion dans un essai clinique avec médicament expérimental
- Tout type de médicament expérimental sauf oncologie
- Profils avec traitements concomitants pour permettre l'analyse pharmaceutique

Nombre total de patients dans le **bras prospectif** (à ce jour) : **8/35**



Nombre total de patients dans le **bras rétrospectif** (à ce jour) : **13/35**



Bien cordialement,  
Alario Annick, externe en Pharmacie  
Legrand Florence, interne en Pharmacie  
Caroline Sorli, Pharmacienne  
Essais cliniques - Autorisation d'accès précoces  
et compassionnels - Rétrocessions  
Hôpital Rangueil CHU Toulouse - Tel : 22461 ou 42741

**On compte sur  
vous !**



## COMEDDEC - NEWSLETTER N°3

Bonjour,

Dernière ligne droite pour l'étude **COMEDDEC** (Faisabilité de la conciliation médicamenteuse réalisée par l'équipe pharmaceutique lors de l'inclusion dans des essais cliniques). Nous sommes à 1 mois de la fin des inclusions, votre aide compte toujours.

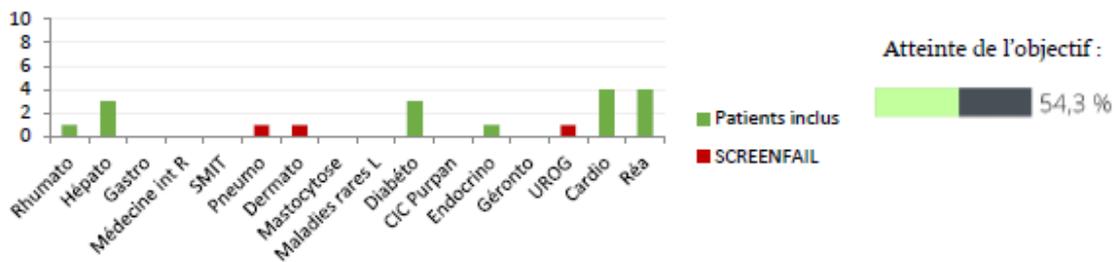
Vous pouvez toujours nous contacter si l'un de vos patients est en cours de screening ou déjà inclus dans un essai clinique avec traitement expérimental. Votre soutien nous est précieux au 22461 ou au 42741.

**Date de fin d'inclusion des patients :**  
31/12/2022

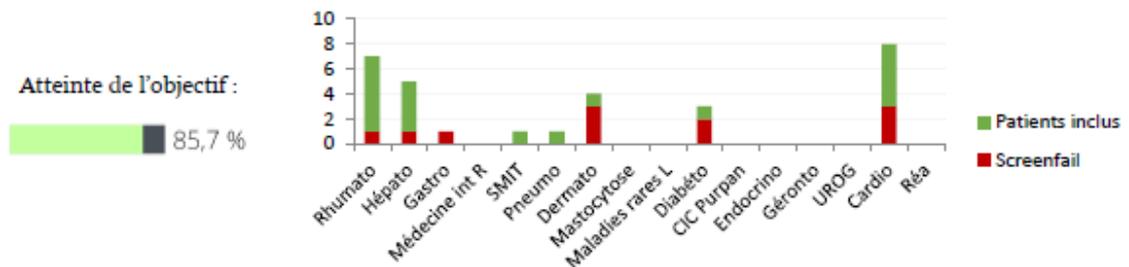
### Rappel des critères d'inclusion :

- Patient avant ou après inclusion dans un essai clinique avec médicament expérimental
- Tout type de médicament expérimental sauf oncologie
- Profils avec traitements concomitants pour permettre l'analyse pharmaceutique

Nombre total de patients dans le **bras prospectif** (à ce jour) : **19/35**



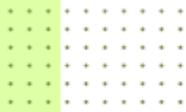
Nombre total de patients dans le **bras rétrospectif** (à ce jour) : **30/35**



Bien cordialement,  
Alario Annick, externe en Pharmacie  
Legrand Florence, interne en Pharmacie  
Caroline Sorli, Pharmacienne  
Essais cliniques – Autorisation d'accès précoces  
et compassionnels – Rétrocessions  
Hôpital Rangueil CHU Toulouse – Tel : 22461 ou 42741

**On compte sur  
vous !**





# COMEDec : NEWSLETTER N°4

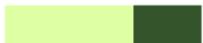
16/12/2022

**Nous avons le plaisir de vous annoncer que l'étude COMEDec est prolongée !**

Nous souhaitons la bienvenue à **Oléane Lignier**, notre externe en pharmacie du 02/01/23 au 24/03/23 et qui réalisera les entretiens avec les patients, les analyses pharmaceutiques et compte-rendus. Vous pouvez toujours nous contacter si l'un de vos patients est en cours de screening ou déjà inclus dans un essai clinique avec traitement expérimental. Votre soutien nous est précieux au **22461** ou au **42741**.

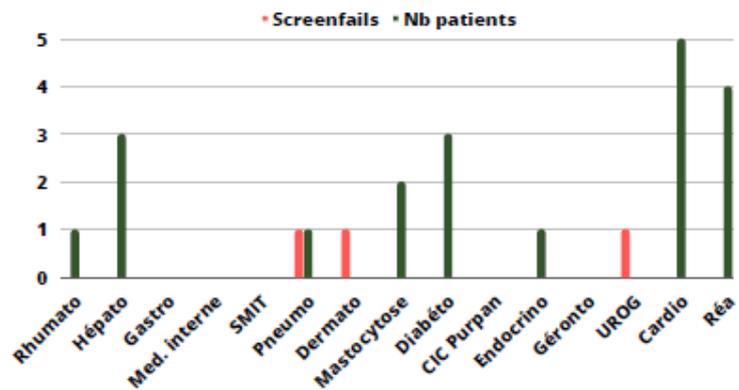


**Nombre total de patients à ce jour (Bras Prospectif) : 20/35**

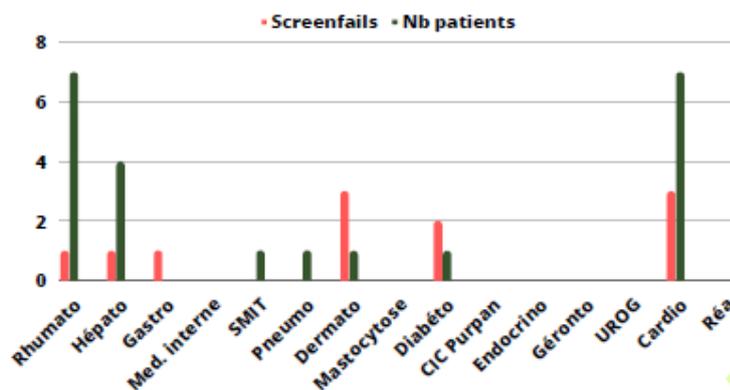
 65,7 %

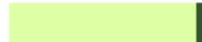
#### Point sur les Screenfails :

- Refus du patient de participer à COMEDec
- Pas de traitements concomitants : pas d'analyse d'interactions



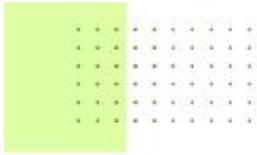
**Nombre total de patients à ce jour (Bras Rétrospectif) : 33/35**



 94,3 %

#### Point sur les Screenfails :

- Inclusion >1 an : le patient ne se souvient pas des traitements qu'il prenait
- Pas de traitements concomitants : pas d'analyse d'interactions



# COMEDec : NEWSLETTER N°5

06/01/2023

Toute l'équipe de COMEDec vous souhaite une excellente année 2023 !



Nous vous rappelons que les inclusions sont prolongées grâce à notre nouvelle externe en pharmacie, **Oléane**, qui réalisera les entretiens avec les patients, les analyses pharmaceutiques et comptes-rendus. Ainsi, vous pouvez toujours nous contacter (au **22461** ou au **42741**) si l'un de vos patients est en cours de screening ou déjà inclus dans un essai clinique avec traitement expérimental. Votre soutien nous est précieux !

## Evolution des inclusions



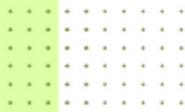
## Objectif bras Prospectif :



Il nous manque 15 inclusions pour atteindre l'objectif du bras Prospectif. N'hésitez pas à nous à contacter dès que l'un de vos patients est en période de screening.

On compte sur vous !





# COMEDDEC NEWSLETTER N°6

13/02/2023

## L'étude COMEDDEC est toujours en cours !

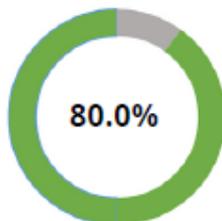
Nous souhaitons tout d'abord vous **remercier pour le soutien** que vous apportez à l'étude COMEDDEC. Nous sommes bientôt arrivés à notre objectif total d'inclusion, mais nous avons encore besoin de votre aide !

Ainsi, vous pouvez toujours nous contacter (au **22461** ou au **42741**) si l'un de vos patients est en cours de screening ou déjà inclus dans un essai clinique avec traitement expérimental.

**On compte sur vous !**



*Merçi*

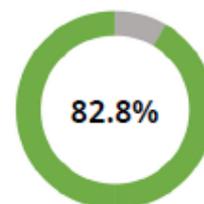


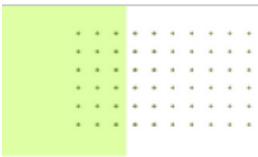
### Bras Prospectif

Il nous reste **7** inclusions à réaliser pour atteindre l'objectif du bras prospectif

### Bras Rétrospectif

Après avoir soustrait les screenfails, il nous reste **6** inclusions à réaliser pour atteindre l'objectif du bras rétrospectif





# COMEDDEC NEWSLETTER N°7

13/03/2023

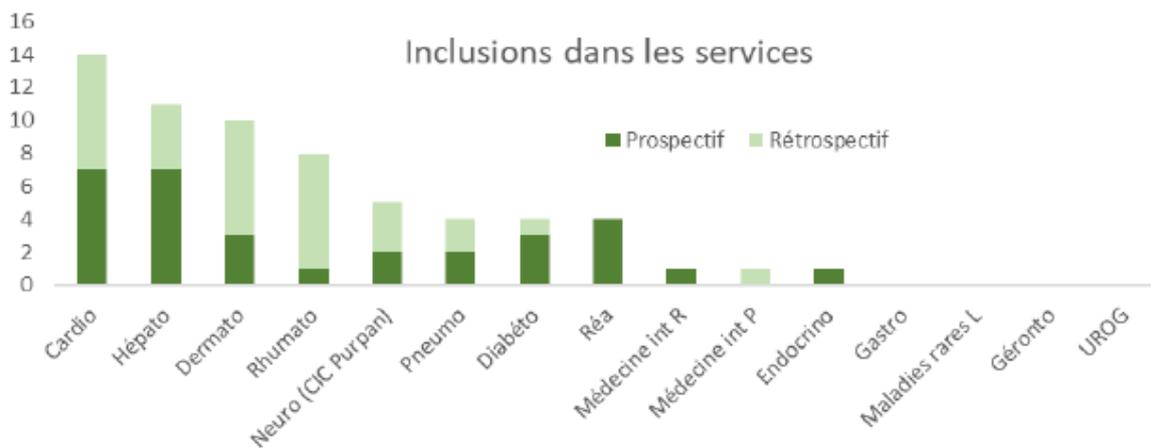
## Dernière ligne droite pour l'étude COMEDDEC!

Les inclusions pour l'étude COMEDDEC se terminent le **31 Mars**. Il ne nous reste plus que quelques patients à inclure pour atteindre notre objectif, nous avons encore besoin de vous !

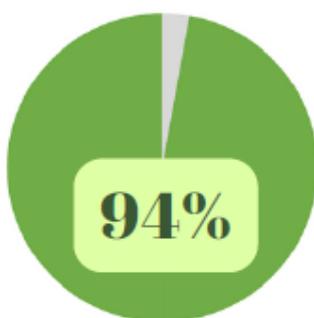
Nous remercions toutes les équipes pour leur **soutien indéfectible**, ainsi que les patients pour leur participation.

Nous restons joignable au **22461** ou au **42741** si l'un de vos patients est en cours de screening ou déjà inclus dans un essai clinique avec traitement expérimental.

### On compte sur vous !



## Nous y sommes presque !



**Bras Prospectif**

**31/35  
inclusions**

**Bras Rétrospectif**

**32/35  
inclusions**

# COMEDec NEWSLETTER N°8

20/04/2023

## Objectif atteint !

Grâce à vous, 70 patients ont été inclus dans l'étude COMEDec.



La réalisation du recueil des traitements médicamenteux par la pharmacie lors du screening de patients en essais cliniques est une pratique émergente. Elle commence à être adoptée dans certaines études en oncologie avec une ligne de surcoût dédiée à cette activité pharmaceutique.

COMEDec visait à évaluer la faisabilité d'une telle intervention dans notre établissement.



**Qu'avez-vous pensé du format de cette collaboration avec la pharmacie ? Etes-vous satisfait de l'intervention pharmaceutique réalisée ?**

**Prenez 5 minutes pour nous le dire en cliquant [ici](#) !**

**Enquête disponible jusqu'au 28/05/2023**

**Merci à tous pour votre aide !**

ETIQUETTE PATIENT	 <p><b>Hôpitaux de Toulouse</b></p>	N° de CHAMBRE : _____ Date d'ENTREE : _____ 
<b>FICHE DE CONCILIATION DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX À L'ADMISSION</b>		
PHARMACIE : _____ Téléphone :		
MEDECIN TRAITANT : _____ Téléphone :		
IDE A DOMICILE : _____ Téléphone :		
<b>ENTRETIEN AVEC LE PATIENT</b>		
<b>DONNEES PATIENT</b>		
Patient dialysé : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si Oui précisez les jours de dialyse : _____		
Grossesse : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si Oui précisez les semaines d'aménorrhées : _____		
Allaitement : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
Porteur dmi/stent : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si Oui précisez la date de pose :		
Allergie - Intolérance : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si Oui (la ou lesquelles) : _____		
Les traitements (les traitements sont à renoter dans le BMO) Usage externe : collyre, aérosol, crème... <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Phytothérapie <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> non Traitement ponctuel ou automédication <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> non		
<b>COMMENTAIRES</b>		
Gestion des traitements : <input type="checkbox"/> Patient autonome <input type="checkbox"/> Gestion par une tierce personne (famille, IDE,.....)		
Autres (connaissance du traitement, évaluation de l'observance...): _____ _____		
Effectué le :                     Par (nom, prénom, fonction) : _____		Signature



## Annexe 12 : Compte-rendu d'entretien pharmaceutique type

 <b>Hôpitaux de Toulouse</b>	<b>Compte rendu d'entretien pharmaceutique</b>	Indexation : FO-PHEC-RnIP01 Version : 1 Date d'application : 26/09/22
<b>Formulaire</b> Pôle Pharmacie Essais cliniques	Nom de l'étude :	Page n°1 sur 2
		Usage : interne
		Destinataires : tous

**N° de version : 1**

**Applicable à partir du : 26/09/22**

Date : Le .../.../20..

Bonjour,

Dans le cadre de l'étude COMEDec l'équipe pharmaceutique a rencontré votre patient Mr/Mme ..... (né(e) le .../.../....., protocole : .....) lors d'un entretien pharmaceutique. Nous avons réalisé une conciliation médicamenteuse au cours de cet entretien et avons effectué l'analyse pharmaceutique des traitements pris par le patient et vérifié la compatibilité avec le produit expérimental, ..... Les sources que nous avons croisées sont l'entretien avec le patient, le dossier médical ORBIS du patient et l'appel à sa pharmacie de ville pour recueillir ses ordonnances et médicaments ou autres produits hors prescription.

**Antécédents médicaux et chirurgicaux du patient :**

-

**Information sur la fonction rénale du patient :**

-

**Allergies/Intolérance présentées par le patient :**

**Traitement lors de l'inclusion du patient :**

Médicament / Dosage / Forme	Voie administration	Posologie	Indication(s)

**Automédication ?**

**Prise de phytothérapie ou d'aromathérapie ?**

**Prise d'homéopathie ?**

**Consommation alcool-tabagique ?**

Seule la version informatique fait foi

 <p>Hôpitaux de Toulouse</p>	<b>Compte rendu d'entretien pharmaceutique</b>	Indexation : FO-PHEC-RnIP01 Version : 1 Date d'application : 26/09/22
<b>Formulaire</b>	Nom de l'étude :	Page n°2 sur 2
Pôle Pharmacie Essais cliniques		<i>Usage : interne</i>
		<i>Destinataires : tous</i>

Prise de toxiques ?

Le patient est autonome / aidé pour la prise de ses médicaments.

Médicaments incompatibles ou avec période de wash-out identifiés pour cette étude :

-

Interactions médicamenteuses identifiées :

-

Effets indésirables à surveiller :

-

Nous restons à votre disposition et à celle du patient pour tout complément d'information.

Cordialement,

Entretien réalisé par : ....., externe en Pharmacie

Encadré par : Florence Legrand, interne en Pharmacie et Caroline Sorli, Pharmacienne

Essais cliniques – Autorisation d'accès précoces et compassionnels – Rétrocessions

Hôpital Rangueil CHU Toulouse

Tél : 05 61 32 24 61 - Fax : 05 61 32 20 81 - Mèl : [legrand.f@chu-toulouse.fr](mailto:legrand.f@chu-toulouse.fr); [sorli.c@chu-toulouse.fr](mailto:sorli.c@chu-toulouse.fr)



N° inclusion : .....01.....

### Questionnaire de satisfaction Entretien Pharmaceutique

	Très satisfait	Satisfait	Passable	Mauvais
Comment jugez-vous l'amabilité du personnel pharmaceutique ?				
Comment jugez-vous la longueur de l'entretien ?				

	Oui	Non	Non concerné(e)
Aviez-vous des difficultés concernant votre prise en charge médicamenteuse avant cet entretien ?			
Si oui, est-ce que cet entretien vous a permis de mieux la comprendre ?			

	Oui	Moyen	Non
Avez-vous trouvé cet entretien pharmaceutique utile ?			

	Très satisfait	Satisfait	Passable	Mauvais
Comment jugez-vous la clarté des informations données ?				

Vos remarques positives ou négatives sur cet entretien sont les bienvenues :

Merci beaucoup de votre réponse !



## Annexe 14 : Questionnaire de satisfaction service

### Satisfaction étude COMEDEC

Saisissez votre code UA (4 chiffres) ? \_\_\_\_\_

Quelle est votre fonction ?

ARC/TEC

IDE/IDERC

Médecin

Autre

#### Satisfaction vis-à-vis des entretiens pharmaceutiques

Quel est votre niveau de satisfaction vis-à-vis de :

	Pas du tout satisfait	Plutôt pas satisfait	Plutôt satisfait	Tout à fait satisfait
La disponibilité de la pharmacie pour la prise de RDV ?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
La disponibilité des salles pour les entretiens pharmaceutiques ?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
La durée des entretiens pharmaceutiques ?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Suivant →

Powered by Sphinx

### Satisfaction étude COMEDEC

#### Satisfaction vis-à-vis des comptes-rendus de consultation pharmaceutique

Quel est votre niveau de satisfaction concernant :

	Pas du tout satisfait	Plutôt pas satisfait	Plutôt satisfait	Tout à fait satisfait
La clarté et de la précision du compte-rendu	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input checked="" type="text"/>
Le délai de transmission du compte-rendu	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input checked="" type="text"/>

#### Satisfaction vis-à-vis de l'intervention pharmaceutique

Etes-vous satisfait du recueil des traitements médicamenteux / exhaustivité du bilan médicamenteux ?

← Précédent

Suivant →

Powered by Sphinx

## Satisfaction étude COMEDec

Etes-vous satisfait de l'analyse pharmaceutique des traitements pour :

	Pas du tout satisfait	Plutôt pas satisfait	Plutôt satisfait	Tout à fait satisfait
L'identification des interactions médicamenteuses avec le produit expérimental ?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
L'identification des interactions médicamenteuses au sein des traitements du patient ?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
L'identification des effets indésirables clinico-biologiques à surveiller et les précautions d'emploi (conseils pharmaceutiques) ?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Etes-vous satisfait dans l'ensemble par la conciliation médicamenteuse et l'analyse réalisée par la pharmacie ?

<input type="text" value="Pas du tout satisfait"/>	<input type="text" value="Plutôt pas satisfait"/>	<input type="text" value="Plutôt satisfait"/>	<input type="text" value="Tout à fait satisfait"/>
--	---	---	--

Powered by Sphinx

## Satisfaction étude COMEDec

### Concernant une collaboration future

La réalisation du recueil des traitements médicamenteux par la pharmacie lors du screening de patients en essais cliniques est une pratique émergente. Elle commence à être adoptée dans certaines études en oncologie avec une ligne de surcoût dédiée à cette activité pharmaceutique.

Souhaiteriez-vous pouvoir solliciter la pharmacie ?

<input type="text" value="Oui, systématiquement"/>	<input type="text" value="Oui, selon les études ou les patients"/>	<input type="text" value="Non merci, jamais"/>
--	--	--

Le format proposé vous conviendrait-il : 1- RDV avec recueil des traitements et 2- analyse pharmaceutique avec compte-rendu écrit ?

<input type="text" value="Oui"/>	<input type="text" value="Non"/>
----------------------------------	----------------------------------

Si non, souhaiteriez-vous solliciter la pharmacie plutôt pour :

	Pas du tout	Plutôt non	Cela dépend	Plutôt oui	Tout à fait
Le recueil des traitements pris par le patient sur RDV	<input type="text"/>				
L'analyse pharmaceutique avec compte-rendu écrit (interactions médicamenteuses, effets indésirables)	<input type="text"/>				

Powered by Sphinx

## Satisfaction étude COMEDec

Tout commentaire, critique ou suggestion sur la forme et le fond de l'entretien pharmaceutique dans le cadre d'essais cliniques interventionnels sont bienvenus :

Tapez votre texte ici

← Précédent

✓ Enregistrer

Powered by Sphinx

**Titre en Anglais :**

Medication reconciliation during patient inclusion in clinical trials: current practices in the occitanie region and feasibility study by the pharmaceutical team at chu de toulouse

**Résumé en anglais :**

Investigational products are managed by the hospital Pharmacy in clinical trials. Recent studies showed the potential value of clinical pharmacy activities in clinical trials in Oncology. Our work aimed to study medication reconciliation when including patients in clinical trials. Firstly, we conducted a survey in the Occitanie region in order to assess the current state of drug collection practices. This survey revealed that the data collected by investigators were potentially incomplete and felt to be time-consuming, despite their importance for clinical trials quality. Secondly, we assessed the feasibility of medication reconciliation by the pharmacy team combined with pharmaceutical analysis (COMEDDEC) for patients included in interventional drug studies at our hospital in all fields but Oncology. Seventy patients were included in our study. The time required for reconciliation and pharmaceutical analysis was evaluated at 69 minutes per patient. Seventy-one percent of the data collected showed discrepancies between the medication reconciliation and the data collected by the investigators. Omissions of treatments by the investigating department represented 84% of these discrepancies, demonstrating that the medication review carried out by the pharmacy was more accurate than the review carried out by the investigators. In addition, pharmaceutical analysis of the prescriptions led to 254 pharmaceutical interventions, including adverse events to monitor, pharmaceutical advices on administration and dosage adjustments. Patients expressed a better understanding of their treatment following the pharmaceutical interview, indicating a potential better therapeutic adherence. This activity could improve the quality of clinical trials managed at the Toulouse University Hospital, by making data collection more exhaustive and reducing the risk of medication errors. This activity held by pharmaceutical teams could be considered with appropriate funding in the context of industrially promoted clinical trials.

AUTEUR : Florence LEGRAND

TITRE : CONCILIATION MEDICAMENTEUSE LORS DE L'INCLUSION DES PATIENTS DANS LES  
ESSAIS CLINIQUES : PRATIQUES ACTUELLES EN REGION OCCITANIE ET ETUDE DE  
FAISABILITE PAR L'EQUIPE PHARMACEUTIQUE AU CHU DE TOULOUSE

DIRECTEUR DE THESE : Dr Sonia Caroline SORLI

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Hôpital Rangueil, TOULOUSE, le 11 Octobre 2023

---

### **RESUME en français**

La pharmacie est responsable de la sécurisation du circuit des produits de santé expérimentaux, une mission déléguée par l'investigateur principal. De récents travaux ont montré un bénéfice des activités de pharmacie clinique dans la prise en charge de patients d'essais cliniques en oncologie. Notre travail visait à étudier la conciliation médicamenteuse lors de l'inclusion des patients dans les essais cliniques. Nous avons d'abord dressé un état des lieux sur les pratiques actuelles de recueil des traitements médicamenteux en Occitanie. Cette enquête a révélé que les recueils réalisés par les investigateurs étaient potentiellement incomplets et ressentis comme chronophages bien que jugés importants. Ensuite, nous avons évalué la faisabilité de la conciliation médicamenteuse réalisée par la pharmacie associée à une analyse pharmaceutique (COMEDec) pour les patients inclus dans des études interventionnelles médicamenteuses hors oncologie dans notre établissement. Soixante-dix patients ont été inclus dans notre étude. Le temps nécessaire à la conciliation et à l'analyse pharmaceutique a été évalué à 69 minutes par patient. Soixante-et-onze pourcents des recueils présentaient des divergences entre la conciliation médicamenteuse et le recueil réalisé par les services. Les omissions de traitements par le service investigateur représentaient 84% de ces divergences, montrant que le bilan médicamenteux réalisé par la pharmacie était plus exhaustif que celui des services. De plus, l'analyse pharmaceutique des prescriptions a permis de rapporter 254 interventions pharmaceutiques, telles que des effets indésirables à surveiller, des conseils pharmaceutiques de prises et des adaptations de posologie. Les patients ont exprimé une meilleure compréhension de leur traitement suite à l'entretien pharmaceutique, promettant une potentielle meilleure adhésion thérapeutique. Ainsi, cette activité pourrait améliorer la qualité des essais cliniques réalisés au CHU de Toulouse avec un recueil plus exhaustif et en diminuant le risque d'erreurs médicamenteuses. Cette activité pourrait être proposée par les équipes pharmaceutiques moyennant une valorisation dans le cadre des essais cliniques à promotion industrielle.

---

**Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse**

---

**DISCIPLINE administrative : Pharmacie hospitalière**

---

**MOTS-CLES : Conciliation des médicaments – Médicaments en essais cliniques – Erreurs de médication**

**KEYWORDS : Medication Reconciliation – Investigational Drugs – Medication Error**

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Département des sciences  
pharmaceutiques  
35, chemin des Maraîchers 31062 TOULOUSE cedex 9**

**Directeur de thèse : Dr Sonia Caroline SORLI**