

## Perspectives en matière de recherche pour les pharmaciens en établissement de santé – 1<sup>re</sup> partie

Jean-François Bussières, B.Pharm., M.Sc., Chef du département de pharmacie  
Professeur agr eg e de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Geneviève Cardinal, ll.b., ll.m., avocate  
Agente de recherche, Centre de recherche en droit public  
Membre du comité d'éthique de la recherche

Lyne Pedneault, B.Pharm., M.Sc.  
Pharmacienne, département de pharmacie

Denis Lebel, B.Pharm., M.Sc.  
Adjoint aux soins pharmaceutiques, département de pharmacie  
Hôpital Sainte-Justine

Cécile Combes  
Interne en pharmacie, 5<sup>e</sup> semestre  
Université de Nantes, France

### Résumé

La pratique pharmaceutique en établissement de santé comporte cinq secteurs d'activité, soit les services, les soins, l'enseignement, la gestion et la recherche. L'objectif de la première partie du présent article est de situer la terminologie des types de recherche, l'organisation de la recherche au Canada et le cadre normatif de la recherche clinique. Une bonne connaissance de la terminologie des types de recherche, de l'organisation de la recherche au Canada et du cadre normatif de la recherche clinique est préalable à l'implication efficace du pharmacien en recherche. Compte tenu des changements récents apport es à la réglementation des essais cliniques, à la création de nouvelles structures d'encadrement et de financement de la recherche, de même qu'aux enjeux identifi es au niveau de la gestion des activités de recherche, le pharmacien peut contribuer activement à développer cet axe de pratique, au niveau non seulement du département de pharmacie, mais aussi de son institution.

### Terminologie des types de recherche

Il existe plusieurs définitions des types de recherche applicables en santé, selon les différents auteurs. La recherche et le développement d'un médicament sont définis comme un travail créatif ex ecut e systématiquement en vue d'étendre le champ des connaissances scientifiques et techniques et de trouver de nouvelles applications de ce savoir<sup>1</sup>. Nous présentons des définitions énoncées par le FRSQ et reprises dans le Rapport Deschamps publié en 1995 et portant sur les

mécanismes de contrôle en matière de recherche clinique. Nous apportons toutefois quelques précisions à ces définitions<sup>2</sup>.

La **recherche fondamentale**, aussi appelée biomédicale, est l'étude à l'aide de la méthode expérimentale des processus et des mécanismes biologiques et biochimiques de l'organisme humain.

La **recherche clinique**, de type expérimental, est l'étude chez l'humain des processus physiopathologiques, de l'étiologie d'une maladie ou d'une anomalie, mais aussi des méthodes diagnostiques et des moyens thérapeutiques dans le but de les améliorer, de préciser le pronostic et de favoriser l'autonomie des personnes. Appliquée au domaine pharmaceutique, la recherche clinique se divise en cinq phases (I – pré-clinique in vitro, II – innocuité et cinétique chez les sujets sains, III – efficacité et toxicité chez les sujets malades homogènes, IV –  tudes comparatives chez un grand nombre de sujets malades, V –  tude de surveillance post-commercialisation) et permet de déterminer l'efficacité et la sécurité d'un médicament, en recourant souvent à une répartition aléatoire appliquée à des groupes parallèles ou à des chass es-crois es.

La **recherche évaluative**, de type quasi expérimental, permet de porter un jugement sur des interventions ou un programme pour en évaluer la pertinence, les effets, les impacts; elle comporte souvent une mesure pré puis post-intervention appliquée à un groupe contrôle avec ou sans groupe de référence.

La **recherche épidémiologique**, de type observationnel, est l'étude des populations dans le but de déterminer l'incidence, la fréquence et la distribution d'une observation (maladies ou survenue d'effets indésirables) en fonction de divers facteurs, dont l'exposition à des médicaments. Elle permet d'évaluer l'efficacité d'une pratique en situation réelle à partir d'études de cohortes ou d'études cas-témoin.

La **recherche qualitative**, de type observationnel, permet de décrire et d'analyser le contexte et la nature des interventions. Elle comprend la **recherche opérationnelle**, qui est l'étude détaillée d'un processus, et la **recherche organisationnelle**, qui étudie les structures, les modes de fonctionnement et l'utilisation de ressources des organisations. La **recherche sur les services de santé** étudie le degré d'atteinte des objectifs poursuivis par une offre de service.

Enfin, la **recherche pharmacoéconomique**, de type minimisation de coûts, coûts-efficacité, coûts-conséquence, coûts-utilité, permet d'évaluer l'impact économique d'un médicament ou d'une intervention. Enfin, il est question de **recherche appliquée**, pour tenter de mettre en pratique des modèles théoriques provenant d'autres secteurs. Selon leur expertise, les pharmaciens peuvent s'impliquer dans la plupart de ces types de recherche, particulièrement en recherche clinique, évaluative, qualitative et pharmacoéconomique.

Il est à noter qu'un projet de recherche peut compter plus d'un type de recherche.

### **L'organisation de la recherche au Canada et au Québec**

Nous décrivons l'organisation de la recherche au Canada et au Québec, en précisant quelques éléments économiques de ce secteur, en mentionnant les données déposées par l'industrie pharmaceutique dans le cadre de l'examen des prix et en situant les principaux organismes.

Statistique Canada rapporte que les dépenses totales estimées pour la recherche et le développement dans le secteur de la santé au Canada en 2001 atteignent 4,2 milliards de dollars<sup>1</sup>. La recherche a été **financée** par l'administration fédérale (674 millions), les administrations provinciales (279 millions), les entreprises commerciales (1 149 millions), l'enseignement supérieur, incluant les hôpitaux d'enseignement (1 233 millions), les organismes privés sans but lucratif (395 millions) et des sources étrangères (507 millions). L'**exécution** des activités de recherche à partir de ce financement se répartit comme suit : agences fédérales (124 millions), agences provinciales (40 millions), entreprises commerciales (1 366 mil-

lions), enseignement supérieur (2 527 millions), organismes sans but lucratif (180 millions). Ces données illustrent que les universités, les centres de recherche et les établissements d'enseignement obtiennent près de 60 % du financement.

Selon le rapport du vérificateur général du Québec, le financement accordé pour la recherche aux 18 centres hospitaliers québécois dotés d'un centre de recherche s'élevait à 295 millions de dollars en 1999-2000, et le total des ressources humaines impliquées dans la recherche en santé au sein des CH concernés excédait 2 200 chercheurs (800 ETC) auxquels s'ajoutaient 2 900 étudiants et autres collaborateurs incluant personnel infirmier, assistants de recherche et employés de soutien<sup>3</sup>.

Ainsi, les sommes consenties à la recherche et au développement dans le secteur de la santé ne représentent qu'environ 4 % de l'ensemble des dépenses de santé, qui atteignaient près de 100 milliards de dollars en 2000-2001<sup>4</sup>.

### ***L'industrie pharmaceutique***

Avec la création du Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés et la modification apportée au début des années 90 à la *Loi sur les brevets* (loi C-22) concernant l'allongement de la durée de validité des brevets, l'industrie pharmaceutique s'est engagée à investir plus activement en recherche au niveau canadien. Selon le *Règlement sur les médicaments brevetés*, les compagnies pharmaceutiques doivent produire un rapport sur leurs dépenses en recherche et développement. En 2001, 74 compagnies pharmaceutiques ont vendu des médicaments pour usage humain ou vétérinaire pour un total de 10,7 milliards de dollars et ont investi environ 10 % de ces recettes en recherche et développement, une augmentation de 15 % par rapport à 2000. Parmi ces dépenses de recherche, la recherche fondamentale représente 16 %, la recherche appliquée 60 % et les autres recherches admissibles se partagent le reste. Quatre-vingt-cinq pour cent de l'ensemble des dépenses de R-D ont été engagées au Québec et en Ontario<sup>5</sup>.

### ***Les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)***

Depuis juin 2000, la création des Instituts de recherche en santé du Canada a permis de regrouper plus de 5 000 chercheurs dans les universités, les hôpitaux d'enseignement et les instituts de recherche de tout le pays<sup>6</sup>. Les IRSC regroupent 13 instituts virtuels qui portent sur la santé des autochtones, le cancer, l'appareil circulatoire et respiratoire, la santé des femmes et des hommes, la génétique, les services et

politiques de santé, le vieillissement, le développement et la santé des enfants et des adolescents, les maladies infectieuses et immunitaires, l'appareil locomoteur/arthritis, les neurosciences/santé mentale et toxicomanies, la nutrition/métabolisme et diabète et la santé publique et des populations. En 2001, les IRSC ont soutenu plus de 500 projets et près de 400 bourses de formation, des chaires de recherche et des réseaux de centres d'excellence. De plus, le gouvernement du Canada a prévu près de 1 milliard de dollars pour appuyer la création de 2 000 chaires de recherche du Canada d'ici 2005 dans les universités à travers le pays, dont plus de 400 nouveaux titulaires de chaire<sup>7</sup>. La Fondation canadienne pour l'innovation (FCI), créée en 1997 comme société indépendante par le gouvernement du Canada, a pour mandat d'accroître la capacité des universités, des collèges, des hôpitaux et d'autres établissements canadiens sans but lucratif de poursuivre des activités de recherche et de développement technologique de calibre international<sup>8</sup>. À titre d'exemple, la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal a mis en place quelques chaires en collaboration avec des établissements de santé grâce à des partenariats publics-privés. De plus, elle peut compter sur une chaire de recherche sur les nanotechnologies.

### ***Le Fonds de recherche en santé du Québec***

L'adoption en juin 2001 de la *Loi sur le ministère de la Recherche, de la Science et de la Technologie* découle de la « Politique québécoise de la science et de l'innovation », qui redéfinit les rôles et les responsabilités des organismes québécois de soutien à la recherche. Le Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ), créé il y a près de 40 ans, est maintenant le guichet unique de financement de la recherche publique en santé au Québec, tant sur les campus universitaires que dans le réseau des établissements de santé. Il vise notamment à promouvoir et aider financièrement l'ensemble de la recherche dans le domaine de la santé, y compris la recherche fondamentale, clinique et épidémiologique, la recherche en santé publique, la recherche sur les services de santé et la recherche sur les aspects sociaux de la santé. Le FRSQ chapeaute 16 réseaux de recherche, dont celui sur l'utilisation des médicaments. Ce réseau, actuellement en transformation, regroupe 52 chercheurs et un médecin chapeaute l'utilisation des médicaments<sup>9</sup>.

Dans son plan triennal 2002-2005, le FRSQ s'est fixé 18 grands objectifs, incluant la mise en place d'un cadre réglementaire dans chaque institution visée et le regroupement de professionnels de la santé, dont les

pharmaciens, pour favoriser le développement d'activités de recherche. « Bien que la grande majorité des recherches dans le domaine de la santé soient réalisées dans les établissements de santé, la part de la recherche clinique novatrice émanant de ces centres est relativement faible. » En réponse à ce constat, le FRSQ, aidé de Valorisation-Recherche Québec et de la Fondation canadienne pour l'innovation, a développé la plate-forme GEREQ (Gestion recherche clinique). « GEREQ est une structure publique à but non lucratif développée selon les normes réglementaires internationales afin de promouvoir et faciliter la recherche clinique de qualité. GEREQ réalise cet objectif en offrant l'accès à un système multimodal de gestion des données et en proposant des programmes de formation adaptés aux besoins des professionnels en recherche clinique. GEREQ est également responsable de la mise en place d'un réseau de sites investigateurs qui facilite l'accès aux patients et assure le respect des standards de qualité sur le terrain. La plate-forme GEREQ est un outil à la disposition des chercheurs et de tous les partenaires en recherche. »<sup>10</sup>

Le rapport annuel 2001-2002 du FRSQ précise la répartition effectuée des 80 millions de dollars, dont 63 % en infrastructure, 20 % aux chercheurs boursiers et 7 % en subventions de projets et de partenariat. Au niveau des centres de recherche, on observe par ordre décroissant les centres affiliés aux établissements suivants : le Centre hospitalier universitaire de Québec (6,1 M\$), le Centre universitaire de santé de l'Université McGill (4,8 M\$), le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (4,0 M\$), l'Institut de recherche clinique de Montréal (3,3 M\$), le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (2,1 M\$), l'Institut de gériatrie de Sherbrooke (1,7 M\$) et l'Hôpital Sainte-Justine (1,5 M\$), etc.

D'autres organismes, créés ou financés en partie par le gouvernement du Québec, viennent renforcer le réseau de la recherche, de la science, de la technologie et de l'innovation (RSTI) tels que des sociétés de valorisation (p.ex. Univalor, Polyvalor, VIP, Concordia)<sup>11</sup>.

### ***Le Conseil du médicament***

Le projet de loi 98 modifiant la *Loi sur l'assurance-médicaments* et d'autres dispositions législatives va mener à la création du Conseil du médicament. Ce conseil, qui a été évoqué pour la première fois dans le Rapport Doucet en 1999 puis dans le Rapport Montmarquette en 2001, va intégrer les mandats du Conseil consultatif de pharmacologie (CCP), du Comité de revue d'utilisation des médicaments (CRUM) et du Réseau de revue d'utilisation des médicaments. « Le

projet de loi prévoit aussi que le ministre de la Santé et des Services sociaux pourra conclure des ententes avec les fabricants de médicaments reconnus ayant pour objet le financement d'activités visant l'amélioration de l'utilisation des médicaments. » En somme, ce nouveau conseil pourra influencer les activités d'évaluation de l'utilisation du médicament dans le réseau de la santé<sup>12</sup>.

### ***L'établissement de santé et le centre de recherche***

Chaque établissement de santé devrait pouvoir compter sur un comité d'éthique de la recherche (CER). Le comité d'éthique de la recherche peut mandater des sous-comités scientifiques pour l'aider à évaluer la pertinence du projet présenté. Il faut éviter de confondre le comité d'éthique de la recherche avec le comité de bioéthique. Le comité de bioéthique, lorsqu'il existe, est chargé d'appuyer les cliniciens en matière de décision clinique lorsqu'un enjeu éthique est évoqué.

Le conseil d'administration d'un établissement est responsable de nommer les membres qui siègent à ce comité. L'évaluation des projets doit être multidisciplinaire et indépendante. Bien que cela ne soit prévu dans aucun texte normatif, il nous apparaît important que le comité d'éthique de la recherche puisse compter sur la présence d'un pharmacien. L'American College of Clinical Pharmacy a publié en 1993 un livre blanc en matière d'éthique pharmaceutique, toujours d'actualité<sup>13</sup>. Nous invitons le lecteur intéressé à consulter quelques ouvrages pertinents en matière d'éthique<sup>14-17</sup>.

Une politique institutionnelle en matière de recherche en établissement de santé devrait aussi être établie afin de préciser les modalités propres à l'institution. Elle doit s'inspirer du cadre normatif décrit ci-après. Le comité d'éthique de la recherche, dans le cadre de son rôle d'éducation, devrait veiller à en faire la diffusion.

La valorisation de la recherche implique en outre la conduite de la recherche dans le plus grand respect des droits de la personne. Puisque le recours à l'homme est essentiel en matière d'essai clinique, cela nécessite l'établissement de balises précises à l'intérieur d'un cadre normatif de façon à permettre à la science d'évoluer tout en assurant la protection des individus.

### **Le cadre normatif de la recherche**

La nécessité d'élaborer des règles pour la protection des sujets de recherche a été reconnue au cours du dernier siècle. De nombreuses expérimentations effectuées chez l'humain soulevaient alors de graves problèmes éthiques, notamment parce qu'elles mettaient en péril la santé et la vie des sujets de recherche en l'absence de leur consentement libre et éclairé et de méthodes éprouvées. La publication du

Code de Nuremberg (1947), de la Déclaration universelle des droits de l'homme (1948), de la Déclaration d'Helsinki (1964, révisée en 2000) et du rapport Belmont aux États-Unis (1978) constituent des événements déterminants<sup>18-21</sup>. Ces textes servent encore aujourd'hui de repères et influencent l'élaboration des normes au niveau national et provincial.

Plusieurs lois fédérales ont un impact sur la pratique pharmaceutique au Canada, dont la *Loi sur les aliments et drogues*, la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*, la *Loi canadienne sur la santé* et la *Loi sur les brevets*<sup>22-25</sup>. Notons également qu'il devient difficile de faire fi de la législation américaine dans le domaine des essais cliniques.

Le Canada possède un régime fédératif en vertu duquel existe un partage des pouvoirs législatifs entre l'État central et les provinces. Alors que les hôpitaux et les droits civils relèvent des législatures provinciales, le pouvoir de légiférer sur la fabrication des médicaments, leur qualité et leur mise en marché a été attribué au Parlement fédéral par l'intervention des tribunaux qui ont fondé l'action législative fédérale sur le droit criminel<sup>26</sup>. La recherche clinique, le contrôle de la qualité et la mise en marché d'un médicament sont principalement balisés par la *Loi sur les aliments et drogues* et le *Règlement sur les aliments et drogues*<sup>27</sup>.

### ***Le Règlement sur les aliments et drogues***

Des **modifications** ont été récemment apportées au *Règlement sur les aliments et drogues*. Elles établissent de nouvelles exigences pour la vente, l'importation de médicaments destinés à la recherche et le processus d'évaluation des médicaments utilisés dans les essais cliniques sur des sujets humains. Ces exigences, retrouvées dorénavant sous le titre 5 du Règlement, sont entrées en vigueur en septembre 2001. Il est possible de consulter le résumé de l'**étude d'impact** de la réglementation, lequel fait notamment écho à plus de 80 commentaires recueillis lors de la publication de la proposition de modifications dans la *Gazette du Canada* en janvier 2000<sup>27</sup>. Voici les principales modifications ayant des conséquences sur la pratique de la recherche en pharmacie.

### ***La notion d'essai clinique***

On définit l'essai clinique comme étant la recherche « sur des sujets humains dont l'objet est soit de découvrir ou de vérifier les essais cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'une drogue pour usage humain, soit de déceler les incidents thérapeutiques liés à cette drogue, soit d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ou soit d'en établir l'innocuité ou

l'efficacité »<sup>22</sup>. L'étude d'impact révèle qu'aussi bien l'industrie du médicament que les promoteurs indépendants d'essais cliniques se disent inquiets de la définition d'essai clinique car l'expression *découvrir* ou *vérifier* est considérée comme trop vague. Toutefois, Santé Canada confirme que les essais pharmacoéconomiques et les essais de conformité (qui à notre avis peuvent inclure les revues d'utilisation de médicaments par rapport à des critères de conformité) ne sont pas considérés comme des essais cliniques. Pour notre pratique, il est à noter que certains projets de maîtrise en pratique pharmaceutique constituent des essais cliniques et doivent répondre au nouveau cadre réglementaire.

### **Le chercheur qualifié**

À chaque lieu d'essai clinique, il doit y avoir un chercheur qualifié. Le chercheur qualifié est la personne responsable auprès du promoteur de la conduite de l'essai clinique à un lieu d'essai clinique et qui est habilitée à dispenser des soins de santé. Le chercheur qualifié doit être un médecin ou un dentiste (C.05.010d). L'étude d'impact précise que certains promoteurs d'essais ont demandé que des personnes possédant d'autres titres, comme un Ph.D. ou un doctorat en pharmacie (Pharm.D.), soient autorisées à faire office de chercheur qualifié tant et aussi longtemps qu'un médecin ou un dentiste joue le rôle de chercheur secondaire responsable de toutes les décisions et de tous les soins médicaux et dentaires. Aucun changement n'a été apporté au Règlement par le législateur, et le pharmacien ne peut être le chercheur qualifié. Ainsi, bien qu'un pharmacien puisse être chercheur principal d'un essai clinique, il est essentiel qu'il s'allie un médecin ou un dentiste, selon le cas, qui sera le chercheur qualifié. Les soins de santé et les décisions médicales relèvent du chercheur qualifié. L'American College of Clinical Pharmacy (ACCP) a contribué à faire reconnaître le pharmacien comme investigateur principal aux États-Unis. En 2000, il a publié une synthèse de ses réflexions sur le sujet, reprenant des communications écrites entre l'ACCP et la FDA, lesquelles confirment la possibilité pour un pharmacien d'agir à titre d'investigateur principal (ou de chercheur qualifié selon la terminologie canadienne), pour autant qu'il ait les qualifications requises (expérience en recherche clinique, expertise au niveau de la molécule étudiée, ressources humaines, matérielles et financières suffisantes pour mener l'étude à l'intérieur des paramètres prévus au devis, accès adéquat aux sujets d'étude, capacité de satisfaire aux exigences et aux délais d'audits)<sup>28</sup>. En somme, le pharmacien canadien peut être chercheur principal d'un projet de recherche clinique pour autant qu'il s'appuie sur la collaboration d'un chercheur qualifié au sein de son équipe.

### **La période d'examen pour étude clinique et le promoteur**

La période d'examen des demandes d'autorisation par Santé Canada a été réduite de sorte qu'un essai clinique peut débuter si le ministre n'a pas envoyé, dans les 30 jours suivant la date de la réception de la demande, un avis interdisant de le faire (C.05.005, C.05.006). Ce délai est de 7 jours pour les essais de bioéquivalence et les essais de phase I menés chez des volontaires adultes sains.

Le mot « fabricant » a été remplacé dans le Règlement par la notion plus large de « promoteur », défini comme étant une personne physique ou morale, un établissement ou un organisme qui mène un essai clinique (C.05.001). En conséquence, tous les essais cliniques réalisés au sein d'un établissement de santé et portant sur un nouveau médicament ou une nouvelle indication thérapeutique devront avoir reçu une autorisation de Santé Canada avant de débuter.

### **Les comités d'éthique de la recherche**

Le Règlement reconnaît au niveau fédéral le rôle important des comités d'éthique de la recherche (C.05.005 a, c.05.010 d). Il exige que le promoteur obtienne, avant la mise en place de l'étude, l'approbation du comité d'éthique de la recherche. Avant l'adoption de ce règlement, la seule obligation légale de soumettre un essai clinique canadien à l'examen d'un comité d'éthique de la recherche découlait du *Code civil du Québec* et ne concernait que les expérimentations menées avec les enfants et les personnes majeures inaptes au Québec. Dorénavant, l'approbation par un comité d'éthique est requise légalement pour tout essai clinique au Canada. Il n'y a pas d'ordre prioritaire d'établi pour la soumission de la demande à Santé Canada et celle au comité d'éthique de la recherche. Néanmoins, le promoteur doit transmettre à Santé Canada le refus d'un comité d'éthique d'approuver un essai clinique et les motifs sous-jacents.

### **L'archivage**

Les renseignements relatifs à un essai clinique doivent être conservés durant 25 ans (C.05.012 #). Le lieu de conservation n'est toutefois pas spécifié. Le calendrier de conservation du département de pharmacie doit tenir compte de ce délai pour les documents concernant la recherche.

### **L'examen continu des essais cliniques**

Le promoteur est tenu de permettre un suivi étroit de l'essai clinique en rapportant certains éléments aux autorités compétentes. Par exemple, les modifications du protocole ou des renseignements sur la fabrication

ou la chimie du médicament doivent être approuvées par Santé Canada et par le comité d'éthique de la recherche (C.05.012 g et C.05.008). De même, Santé Canada et les comités d'éthique de la recherche doivent être avisés de l'arrêt d'un essai (C.05.015 et C.05.012 f). Toutefois, dans le cas de réactions indésirables graves et imprévues, la réglementation exige que l'on en informe Santé Canada mais ne prévoit pas d'en aviser les comités d'éthique de la recherche (C.05.014). Cela nous apparaît comme une lacune importante de la réglementation à l'égard de la protection des individus participant aux essais cliniques. Enfin, l'obligation de présenter un rapport annuel à Santé Canada est éliminée.

Outre le cadre normatif décrit dans le *Règlement sur les aliments et drogues*, le chercheur doit connaître et respecter les bonnes pratiques, l'*Énoncé de politique des trois Conseils*, les dispositions applicables du *Code civil du Québec* et de la *Loi sur les services de santé et les services sociaux* ainsi que les Standards du FRSQ. Il est aussi d'intérêt de prendre en compte les attentes du ministère et du vérificateur général.

### **Les bonnes pratiques cliniques**

« Une bonne pratique clinique (BPC) est une norme de qualité éthique et scientifique internationale s'appliquant à la conception et à la réalisation d'essais auxquels participent des sujets humains ainsi qu'à l'enregistrement et à la présentation des données relatives à ces essais. Le respect d'une telle norme garantit au public que les droits, la sécurité et le bien-être des sujets participant à l'essai sont protégés, conformément aux principes découlant de la Déclaration d'Helsinki, et que les données sur les essais cliniques sont fiables. »<sup>29</sup>

Initialement adoptées par les pays membres de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (CIH) (l'Union européenne, le Japon et les États-Unis), les bonnes pratiques ont tout de même retenu l'attention du Canada, présent à la conférence à titre de consultant. Le *Règlement sur les aliments et drogues* intègre désormais les principes des bonnes pratiques cliniques, ce qui les rend obligatoires au Canada (C.05.010).

La Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada a adopté les bonnes pratiques cliniques « afin de faire en sorte que les rôles et responsabilités du chercheur et du promoteur soient définis de façon claire et uniforme, que la brochure de l'investigateur et les protocoles des essais cliniques soient préparés conformément aux normes internationales et que les responsabilités du chercheur et du promoteur

concernant le développement, le dépôt et la conservation des documents essentiels soient comprises et assumées de façon non équivoque »<sup>29</sup>.

### **L'Énoncé de politique des trois Conseils**

L'*Énoncé de politique des trois Conseils* contient les lignes directrices d'éthique de la recherche avec des êtres humains. Cet énoncé précise notamment le cadre d'évaluation éthique de la recherche, le consentement, la confidentialité des données, les conflits d'intérêts, la recherche avec les femmes, les sujets inaptes et les peuples autochtones, les essais cliniques, la recherche en génétique, la recherche avec les gamètes, les embryons, les fœtus et, enfin, la recherche avec les tissus humains<sup>30</sup>.

Cet énoncé présente la position commune du Conseil de recherches médicales du Canada (CRM), du Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG) et du Conseil de recherches en sciences humaines du Canada (CRSH). Cet énoncé a remplacé les *Codes déontologiques de la recherche utilisant des sujets humains* du CRSH, les *Lignes directrices concernant la recherche sur des sujets humains* du CRM et les *Lignes directrices du Conseil de recherches médicales du Canada : recherche sur la thérapie génique somatique chez les humains*.

Bien que cet énoncé n'ait pas force de loi, les règles qu'il contient doivent être respectées par tous les chercheurs et organismes qui reçoivent des subventions des IRSC. Le non-respect des règles peut entraîner le retrait du financement des activités de recherche d'un chercheur et d'un organisme par les IRSC. De plus, l'Énoncé sert de point de référence pour les comités d'éthique de la recherche qui évaluent les projets de recherche.

### **Le Code civil du Québec**

Au Québec, les essais cliniques sont principalement réglementés par le *Code civil du Québec*<sup>31</sup>. Le Code contient la grande majorité des règles de droits civils, c'est-à-dire les règles attribuant des droits et imposant des obligations aux citoyens dans leurs relations avec leurs concitoyens. Il précise, aux articles 10 à 25 et 35 à 41, les droits de la personne en matière d'inviolabilité et d'intégrité de la personne et de respect de la vie privée.

Sont ainsi énoncées les règles en matière de consentement aux soins et à la recherche. Dans le cadre d'une expérimentation, l'obligation d'information est plus exigeante qu'en matière de soins. Tous les risques associés aux différentes interventions prévues dans le protocole de recherche doivent être divulgués, incluant ceux qui se rattachent au choix de la

méthodologie de recherche, aux examens et aux mécanismes de contrôle et de diagnostic. On y prévoit aussi des règles précises quant à la proportionnalité des risques et des bienfaits d'une expérimentation, à la constitution d'un dossier sur une personne et au caractère confidentiel des informations recueillies au sujet d'un individu. Le *Code civil* exige enfin l'évaluation des projets de recherche concernant des personnes mineures ou des personnes majeures inaptes par un comité d'éthique de la recherche désigné par le ministre.

### **La Loi sur les services de santé et les services sociaux**

Les articles 19.1 et 19.2 de la *Loi sur les services de santé et les services sociaux* précisent les modalités de consentement écrit pour l'accès aux dossiers des usagers. En vertu de cette loi, l'utilisation, pour des fins d'étude, d'enseignement ou de recherche, d'informations contenues dans le dossier médical d'un patient nécessite le consentement écrit de ce dernier ou l'autorisation du directeur des services professionnels d'un établissement, et ce, même si la recherche est menée par le médecin ou le pharmacien du patient<sup>32</sup>. Ce principe a tendance à être oublié par les chercheurs. Par exemple, un pharmacien chercheur qui effectue une revue d'utilisation rétrospective doit obtenir une autorisation du directeur des services professionnels, précisant les personnes déléguées pour consulter le dossier durant l'étude.

Au niveau du Réseau de revue d'utilisation des médicaments, ses règlements et statuts prévoient que « l'adhésion d'un établissement à une étude multicentrique (le terme étude fait davantage penser à recherche clinique bien qu'il ne désigne qu'un essai de conformité qui ne comporte pas d'activité de recherche clinique) nécessite obligatoirement l'approbation des autorités locales soient le comité de pharmacologie et l'exécutif du CMDP [...] ». En outre, l'autorisation du directeur des services professionnels d'un établissement est requis pour l'utilisation, à des fins d'étude, d'informations contenues dans le dossier médical d'un patient. Le consentement du patient n'est pas requis puisqu'il s'agit d'une évaluation de la conformité de l'utilisation d'un médicament dans le cadre régulier de la pratique et non d'une recherche sur le médicament étudié. « Afin d'éviter un bris de confidentialité, il ne faut pas indiquer le numéro de dossier attribué par l'établissement mais bien un numéro à trois chiffres que vous aurez vous-même attribué à chacun de vos dossiers [...] Un numéro confidentiel connu du centre de coordination et de l'établissement est attribué à chacun des établissements participants. Toute communication de données est faite en utilisant ce

numéro. Le formulaire de collecte des données est élaboré de façon à ce que toutes les données relatives aux sujets et aux professionnels demeurent confidentielles. Aucun sujet ne peut être identifié de façon nominale. L'identité des établissements, des professionnels et des sujets sera toujours gardée confidentielle. »<sup>33</sup>

### **Les Standards en éthique de la recherche et en intégrité scientifique**

Le FRSQ a aussi rédigé un outil de référence, *Les Standards en éthique de la recherche et en intégrité scientifique*. Ce document a été élaboré dans le but de compléter et d'adapter l'*Énoncé de politique des trois Conseils* de façon à répondre aux particularités juridiques québécoises<sup>34</sup>. Il regroupe les dispositions normatives qui s'appliquent à la conduite des projets de recherche au Québec et indique ce que le FRSQ a tenu à préciser.

### **Les normes et pratiques de gestion**

Au niveau du ministère de la Santé et des Services sociaux, la circulaire 1995-015 précise la contribution de l'entreprise privée dans le cadre d'activités contractuelles de recherche scientifique et clinique en tout ou en partie dans un établissement de santé<sup>35</sup>. Une contribution additionnelle de 20 % aux coûts identifiés pour couvrir le fonctionnement et l'infrastructure du centre de recherche est définie. La circulaire ne précise pas les modalités entourant les frais liés à la pharmacie. Enfin, les normes et pratiques de gestion concernant le centre d'activité 0100 et les sous-centres permettent au département de pharmacie d'imputer des dépenses de recherche en salaires et autres dépenses<sup>36</sup>. Selon les modalités de gestion adoptées par l'établissement, ce centre d'activité ne peut être déficitaire et les dépenses imputées doivent être égales ou inférieures aux revenus obtenus.

### **Le Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique**

En juin 1998, le Québec s'est doté d'un *Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique*<sup>37</sup>. Le plan propose un cadre général, des mesures d'encadrement sous la responsabilité des établissements, des mesures sous la responsabilité des organismes subventionnaires de recherche, des mesures visant à baliser les activités non encadrées sous la responsabilité des regroupements professionnels et des mesures sous la responsabilité du MSSS et des régions régionales.

Nous avons retenu les principales mesures touchant la pratique pharmaceutique en établissement de santé. La mesure n° 1 prévoit que le cadre réglementaire des établissements doit contenir des normes notamment sur le contrôle des médicaments d'expérimentation. Le chef du département de pharmacie doit s'assurer de réviser le cadre réglementaire de son établissement. La mesure n° 4 prévoit la négociation des privilèges d'exercice de la recherche au moment du renouvellement de ces privilèges dans l'établissement. Bien que les pharmaciens d'établissement ne soient pas assujettis à la démarche du renouvellement des privilèges d'exercice, cette mesure donne au pharmacien l'occasion d'identifier une portion recherche dans son profil de pratique. Les mesures n° 2 à n° 16 précisent les modalités des comités d'éthique de la recherche. Bien que le pharmacien ne soit pas identifié parmi les intervenants requis au comité d'éthique de la recherche, nous pensons qu'il est nécessaire que le chef du département de pharmacie propose au conseil d'administration de l'établissement un représentant de son département au comité d'éthique de la recherche. La mesure n° 16 indique la nécessité de soumettre les médicaments d'expérimentation au même type de contrôle que celui prévu pour les médicaments d'ordonnance, conformément aux dispositions des articles 116 et 117 de la *Loi sur les services de santé et les services sociaux*. De plus, si les médicaments sont utilisés ou prescrits dans le cadre d'un projet de recherche avec des personnes mineures ou inaptes, les dispositions de l'article 21 du *Code civil du Québec* s'appliquent, quel que soit le lieu où s'effectue cette recherche – établissement, cabinet de médecin ou laboratoire privé. Cette mesure confirme la nécessité, pour un département de pharmacie, d'assurer les services et soins pharmaceutiques pertinents à l'ensemble des patients, tant hospitalisés qu'ambulateurs, qui font l'objet d'une étude acceptée par le comité d'éthique de la recherche au sein d'un établissement. Au niveau des mesures sous la responsabilité des organismes subventionnaires de recherche, la mesure n° 27 prévoit que l'Ordre des pharmaciens et le Collège des médecins doivent ajouter un addenda portant sur les médicaments d'expérimentation à leur publication commune intitulée *Ordonnances de médicaments – Modalités d'émission et d'exécution pour la clientèle hors établissement*. Cette mise à jour n'a pas été effectuée<sup>38</sup>. Une telle mise à jour pourrait pourtant aider les chefs de départements de pharmacie à éviter que des médicaments d'expérimentation soient remis à des clientèles ambulatoires sans inscription au dossier pharmacologique du patient.

### ***Le rapport du vérificateur général du Québec***

En 2000-2001, le vérificateur général du Québec a procédé à une évaluation de la gestion des activités de recherche réalisées dans les centres hospitaliers dotés d'un centre de recherche et proposé 184 recommandations<sup>3</sup>. Le vérificateur souligne que « force est de constater que, près de 3 ans après la diffusion du plan d'action du MSSS, la plupart des mesures qui y sont prévues n'ont pas encore été appliquées [...] Seulement 6 des 18 conseils d'administration des CH visés par ces travaux ont adopté le cadre réglementaire de gestion de leurs activités de recherche. L'évaluation financière des projets de recherche est fragmentaire et aucun suivi n'est effectué afin de comparer les coûts prévus aux coûts réels. Dans ces conditions, il devient difficile pour les divers services du CH de récupérer les coûts engagés pour la recherche qui sont alors assumés à même les sommes prévues pour les soins [...] Dans les centres hospitaliers visés par notre vérification, l'information de gestion actuellement disponible à l'égard des activités de recherche est nettement insuffisante. En effet, les autorités des centres hospitaliers ne sont pas au fait de l'ensemble des travaux de recherche qui se déroulent dans leurs murs ni des ressources utilisées pour les réaliser. De plus, elles ne disposent pas d'indicateur leur permettant de suivre l'évolution des activités et de comparer leur performance avec celle d'autres centres de recherche [...] Plusieurs chercheurs en poste dans un centre de recherche sont également professeurs dans une université. Cette double responsabilité rend la gestion de la recherche plus complexe et exige la mise en place de règles claires et de mécanismes appropriés. » Le vérificateur note que « rien n'assure que la participation d'un patient à une recherche est indiquée dans son dossier médical ».

Parmi les recommandations du vérificateur général, on retient que les centres hospitaliers devraient : adopter un cadre réglementaire pour les activités de recherche et pour mettre en œuvre l'ensemble des mesures prévues dans le plan en éthique; instaurer une déclaration obligatoire des activités de recherche des chercheurs afin d'évaluer tous les travaux qui se déroulent dans leurs murs et d'effectuer une évaluation financière des projets incluant l'ensemble des frais directs; veiller à ce que la contribution des entreprises privées soit perçue intégralement; et s'assurer que les chercheurs, le personnel de recherche et les membres des comités d'éthique de la recherche reçoivent la formation requise sur l'éthique. Les recommandations de ce rapport devraient interpeller les chefs de départements de pharmacie.

Enfin, la figure 1 présente un profil de l'organisation de la recherche et de ses intervenants au Canada. Le tableau I regroupe l'ensemble des documents clés relatifs au cadre normatif, à l'organisation et à l'éthique de la recherche pour un pharmacien impliqué en recherche au Canada.

## Conclusion

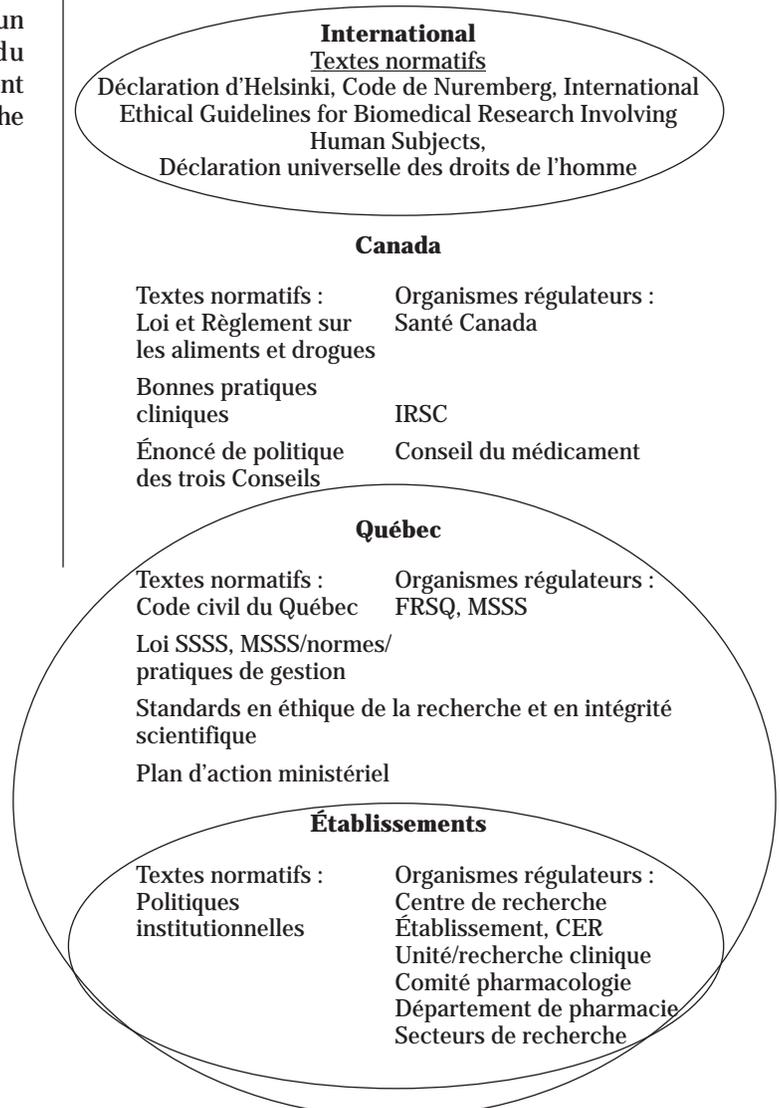
Une bonne connaissance de la terminologie des types de recherche, de l'organisation de la recherche au Canada et du cadre normatif de la recherche clinique est préalable à l'implication efficiente du pharmacien en recherche. Compte tenu des changements récents apportés à la réglementation des essais cliniques, à la création de nouvelles structures d'encadrement et de financement de la recherche, de même qu'aux enjeux identifiés au niveau de la gestion des activités de recherche, le pharmacien peut contribuer activement à développer cet axe de pratique, au niveau non seulement du département de pharmacie, mais aussi de son institution. Nous aborderons en deuxième partie, dans le prochain numéro, l'état des lieux en matière pharmaceutique, l'organisation de la recherche dans un département de pharmacie incluant les rôles du pharmacien et de son équipe, le cas d'un établissement de santé et une approche de réingénierie de la recherche en établissement de santé.

Pour toute correspondance :  
 Jean-François Bussières  
 Professeur agrégé de clinique  
 Faculté de pharmacie, Université de Montréal  
 Chef du département de pharmacie  
 Hôpital Sainte-Justine  
 3175, chemin de la côte Sainte-Catherine  
 Montréal (Québec) H3T 1C5  
 Téléphone : (514) 345-4603  
 Courriel : bussiere@aei.ca

## Abstract

The pharmaceutical practice in health establishments comprises five fields of activities, namely services, cares, learning, management, and research. The goal of Part I of the present article is to situate the terminology of types of research, the organisation of research in Canada and the normative framework of clinical research. A sound knowledge of these three elements is a prerequisite to the efficient commitment of the research pharmacists. Given the recent changes in the regulation of clinical trials, the implementation of new structures to monitor and finance research, and the stakes identified in research activities' management, pharmacists can contribute actively to develop this stream of practice, not only in the pharmacy department, but in their own establishment.

**Figure 1 : Profil de l'organisation de la recherche et de ses intervenants**



**Tableau I : Hyperliens pertinents pour un pharmacien impliqué en recherche****Niveau international**

|   |   |
|---|---|
| Code de Nuremberg   | <a href="http://www.med.nus.edu.sg/phar/sgcpp/nuremberg.htm">http://www.med.nus.edu.sg/phar/sgcpp/nuremberg.htm</a>                     |
| Déclaration d'Helsinki  | <a href="http://www.wma.net/f/policy/17-c_f.html">http://www.wma.net/f/policy/17-c_f.html</a>   |
| Déclaration universelle des droits de l'homme   | <a href="http://www.unesco.org/general/fre_»legal/droits-hommes.shtml">http://www.unesco.org/general/fre_»legal/droits-hommes.shtml</a> |
| Belmont Report  | <a href="http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/belmont.html">http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/belmont.html</a>                                 |
| International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects                         | <a href="http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm">http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm</a>                       |
| Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine  | <a href="http://conventions.coe.int/treaty/FR/cadreprincipal.htm">http://conventions.coe.int/treaty/FR/cadreprincipal.htm</a>           |
| Office for Human Research Protection  | <a href="http://ohrp.osophs.dhhs.gov/index.html">http://ohrp.osophs.dhhs.gov/index.html</a>   |
| Public responsibility in research and medicine  | <a href="http://www.primr.org/">http://www.primr.org/</a>   |
| Ethics Update – site de L. Hinman   | <a href="http://ethics.acusd.edu/index.html">http://ethics.acusd.edu/index.html</a>   |
| US FDA – Center for Drug Evaluation and Research  | <a href="http://www.fda.gov/cder/">http://www.fda.gov/cder/</a>   |
| Centerwatch – Clinical Trial listing service  | <a href="http://www.centerwatch.com/">http://www.centerwatch.com/</a>   |
| FDA – Inspections of clinical investigators – IRB operations and clinical investigation information sheet | <a href="http://www.fda.gov/oc/oha">http://www.fda.gov/oc/oha</a>   |
| Central Office for Research Ethics Committees   | <a href="http://www.corec.org.uk/index.htm">http://www.corec.org.uk/index.htm</a>   |
| Association of Clinical Research Professionals  | <a href="http://www.acrpnet.org/">http://www.acrpnet.org/</a>   |
| Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (France)                                     | <a href="http://afssaps.sante.fr/">http://afssaps.sante.fr/</a>   |
| Medicine Control Agency (R.-U.)   | <a href="http://www.mca.gov.uk/">http://www.mca.gov.uk/</a>   |

**Niveau canadien**

|   |   |
|---|---|
| Règlement sur les aliments et drogues – Modification (Annexe n° 1024) – Modification de l'annexe – Essais cliniques | <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/hpfbdgpsa/inspectorate/food_drug_reg_amend_1024_gcp_tc_f.html">http://www.hc-sc.gc.ca/hpfbdgpsa/inspectorate/food_drug_reg_amend_1024_gcp_tc_f.html</a> |
| Cadre réglementaire proposé pour les produits de santé naturels – pour consultation                                 | <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/onhp/clinical_trials_framework_10_f.html">http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/onhp/clinical_trials_framework_10_f.html</a>                                   |
| Bonnes pratiques cliniques – directives consolidées   | <a href="http://www.ncehr-cnerh.org/francais/gcp_f/">http://www.ncehr-cnerh.org/francais/gcp_f/</a>   |
| Stratégies d'inspection des essais cliniques  | <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/insp_strat_clin_tria_tc_f.html">http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/insp_strat_clin_tria_tc_f.html</a>               |
| Instituts de recherche en santé du Canada   | <a href="http://www.cihir-sc.gc.ca/">http://www.cihir-sc.gc.ca/</a>   |
| Énoncé de politique des trois Conseils  | <a href="http://www.nserc.ca/programs/ethics/francais/index.htm">http://www.nserc.ca/programs/ethics/francais/index.htm</a>   |
| Politique inter-conseils sur l'intégrité dans la recherche et les travaux d'érudition                               | <a href="http://www.nserc.ca/guide/p9_f.htm">http://www.nserc.ca/guide/p9_f.htm</a>   |
| Conseil national de recherches du Canada  | <a href="http://www.nrc.ca/">http://www.nrc.ca/</a>   |
| Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés   | <a href="http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/">http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/</a>   |
| Gouvernement du Canada  | <a href="http://canada.gc.ca/">http://canada.gc.ca/</a>   |
| Fondation canadienne de la recherche sur les services de santé  | <a href="http://www.chsrf.ca/">http://www.chsrf.ca/</a>   |
| Les Canadiens pour la recherche médicale  | <a href="http://www.chrcrm.org/">http://www.chrcrm.org/</a>   |
| Fondation canadienne de l'innovation  | <a href="http://www.innovation.ca/">http://www.innovation.ca/</a>   |
| Chaires de recherche du Canada  | <a href="http://www.chairs.gc.ca/francais/Propos/index.html">http://www.chairs.gc.ca/francais/Propos/index.html</a>   |
| Réseaux de centres d'excellence   | <a href="http://www.nce.gc.ca/">http://www.nce.gc.ca/</a>   |
| Institut canadien d'information sur la santé  | <a href="http://secure.cihi.ca/cihiweb/splash.html">http://secure.cihi.ca/cihiweb/splash.html</a>   |
| Amis des instituts de recherche en santé du Canada  | <a href="http://www.fcihir.ca/">http://www.fcihir.ca/</a>   |
| Association canadienne des administrateurs de recherche universitaire   | <a href="http://www.caura-acaru.ca/">http://www.caura-acaru.ca/</a>   |
| Conseil national d'éthique en recherche chez l'humain   | <a href="http://www.ncehr.medical.org/">http://www.ncehr.medical.org/</a>   |
| Conseil pour la recherche biomédicale et en santé   |   |
| Société canadienne des sciences pharmaceutiques   | <a href="http://www.ualberta.ca/~csps/">http://www.ualberta.ca/~csps/</a>   |
| Société canadienne de bioéthique  | <a href="http://www.bioethics.ca/">http://www.bioethics.ca/</a>   |
| Association canadienne des rédacteurs scientifiques   | <a href="http://www.interlog.com/~cswa/">http://www.interlog.com/~cswa/</a>   |
| Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé  | <a href="http://www.ccohta.ca/">http://www.ccohta.ca/</a>   |
| Association francophone pour le savoir  | <a href="http://www.acfas.ca/">http://www.acfas.ca/</a>   |

**Niveau québécois**

|  |   |
|--|---|
| Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique  | <a href="http://www.frsq.gouv.qc.ca/Ethique/documents_pdf/PAE.pdf">http://www.frsq.gouv.qc.ca/Ethique/documents_pdf/PAE.pdf</a>     |
| Code civil du Québec et Loi sur la santé et les services sociaux                   | <a href="http://publicationsduquebec.gouv.qc.ca/fr/frame/index.html">http://publicationsduquebec.gouv.qc.ca/fr/frame/index.html</a> |
| Fonds de recherche en santé du Québec  | <a href="http://www.frsq.gouv.qc.ca">http://www.frsq.gouv.qc.ca</a>   |
| Standards en éthique de la recherche et en intégrité scientifique                  | <a href="http://www.frsq.gouv.qc.ca/Ethique/Standards/">http://www.frsq.gouv.qc.ca/Ethique/Standards/</a>                           |
| MSSS – Normes pratiques et gestion – Centre d'activités 0100 + circulaire 1995-015 | <a href="http://142.213.166.224/f/documentation/index.htm">http://142.213.166.224/f/documentation/index.htm</a>                     |

## Références

1. Statistique Canada. Estimations des dépenses totales. <http://www.statcan.ca/francais/research/88F0006XIF/88F0006XIF2002007.pdf> (site visité le 16 novembre 2002).
2. Comité d'experts sur l'évaluation des mécanismes de contrôle en matière de recherche clinique. Rapport sur l'évaluation des mécanismes de contrôle en matière de recherche clinique au Québec. Présenté au MSSS. 1995. Pages 151-2.
3. Gouvernement du Québec – Vérificateur général du Québec. Rapport à l'Assemblée nationale pour l'année 2000-2001, tome I, chapitre 4 – Gestion des activités de recherche réalisées dans les centres hospitaliers dotés d'un centre de recherche.
4. Santé Canada. Dépenses en santé 2000-2001. <http://www.hc-sc.gc.ca/francais/soins/depenses.html> (site visité le 16 novembre 2002).
5. Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés. Rapport annuel 2001. [http://www.pmpbrb-cepmb.gc.ca/french/06\\_f/06ann01\\_f.htm](http://www.pmpbrb-cepmb.gc.ca/french/06_f/06ann01_f.htm) (site visité le 2 octobre 2002).
6. Instituts de recherche en santé du Canada. <http://www.cihr-irsc.gc.ca> (site visité le 9 octobre 2002).
7. Chaires de recherche du Canada. <http://www.chairs.gc.ca/francais/Propos/fiches/index.html> (site visité le 10 octobre 2002).
8. Fondation canadienne pour l'innovation (FCI). [http://www.innovation.ca/index\\_f.cfm](http://www.innovation.ca/index_f.cfm) (site visité le 21 octobre 2002).
9. Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ). <http://www.frsq.gouv.qc.ca/> (site visité le 7 novembre 2002).
10. GEREQ – Gestion recherche clinique. <http://www.gereq.net/> (site visité le 22 novembre 2002).
11. Ministère de la Recherche, de la Science et de la Technologie. <http://www.mrst.gouv.qc.ca/fr/organismes/index.html> (site visité le 8 novembre 2002).
12. Projet de loi 98 modifiant la Loi sur l'assurance-médicaments. Création du Conseil du médicament.
13. ACCP White Paper. Ethical issues related to clinical pharmacy research. *Pharmacotherapy* 1993;13(5):523-30.
14. Durand G. Introduction générale à la bioéthique. Fides Cerf 1999. 561 p.
15. Sprier A, Dupin-Sprier T. Bonne pratique des essais cliniques des médicaments. Karger éditeur. 1996. France. 275 p.
16. Doucet H. L'éthique de la recherche. Les Presses de l'Université de Montréal, 2002, 265 p.
17. Dossier sur l'éthique de la recherche dans *Éthique publique* 2000; 2 (2) : 5-160.
18. Tribunal militaire américain, Code de Nuremberg, Nuremberg, 19 octobre 1947.
19. Organisation des Nations Unies. Déclaration universelle des droits de l'homme, Doc. N.U. A/810, p. 71 (1948).
20. Association médicale mondiale. Déclaration d'Helsinki, Édimbourg, 1<sup>er</sup> octobre 2000.
21. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report, Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, 18 avril 1979.
22. Loi concernant les aliments, drogues, cosmétiques et instruments thérapeutiques, L.R.C. (1985), c. F-27; Règlement sur les aliments et drogues, C.R.C., c. 870.
23. Loi réglementant certaines drogues et autres substances (1996), c. 19.
24. Loi canadienne sur la santé, L.R.C. (1986), c. 6.
25. Loi sur les brevets, L.R.C. (1985), c. P-4.
26. Standard Sausage Co. c. Lee, [1933] 4 D.L.R. 501 (B.C.C.A.); Berryland Canning Company c. La Reine, [1974] 1 C.F. 91. Voir aussi Michel COTNOIR, La mise en marché du médicament en droit pharmaceutique canadien, Montréal, Les Éditions Thémis, 1995, p. 11 et suiv. Pour le partage des compétences au sein de la constitution canadienne, voir la Loi constitutionnelle de 1867, 30 & 31 Vict., R.-U., c. 3, art. 91 et 92.
27. Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues (1024 – essais cliniques), 135 Gaz. Can. II, 1116 (n° 13, 20 juin 2001). [http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/schedule/gazette.ii/sch-1024\\_f.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/schedule/gazette.ii/sch-1024_f.pdf).
28. ACCP. The clinical pharmacist as a principal investigator: a commentary from the ACCP. *Pharmacotherapy* 2000;20(5):599-608.
29. Santé Canada. Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées (directive tripartite harmonisée de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain), ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux, Ottawa, 1997.
30. Conseil de recherches médicales du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et Conseil de recherches en sciences humaines du Canada. Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains, Approvisionnement et Services Canada, 1998.
31. Code civil du Québec. C.c.Q., art. 10 à 25.
32. Loi sur les services de santé et les services sociaux, L.R.Q., c. S-4.2.
33. Réseau de revue d'utilisation des médicaments. Règlements et statuts. 1999.
34. Fonds de la recherche en santé du Québec. Les Standards en éthique de la recherche et en intégrité scientifique, avril 2001.
35. Gouvernement du Québec – MSSS. Normes et pratiques de gestion. Circulaire 1995-015. Contribution de l'entreprise privée dans le cadre d'activités contractuelles de recherche scientifique et clinique en tout ou en partie dans un établissement de santé.
36. Gouvernement du Québec – MSSS. Normes et pratiques de gestion. Centre d'activités Recherche – 0100.
37. Gouvernement du Québec – MSSS. Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique. Gouvernement du Québec, ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction des communications, 1998, APES – Privilèges de pratique.
38. Ordre des pharmaciens du Québec. Ordonnances de médicaments – Modalités d'émission et d'exécution pour la clientèle hors établissement. [http://www.opq.org/fr/normes\\_guides/pdf/OrdonnancesFR.pdf](http://www.opq.org/fr/normes_guides/pdf/OrdonnancesFR.pdf) (site visité le 10 octobre 2002).