

Perspectives en matière de recherche pour les pharmaciens en établissement de santé – 2^e 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

Genevi e 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^e 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 cette deuxième partie est de présenter l'état des lieux sur la recherche en matière pharmaceutique, le cas d'un établissement de santé, l'organisation de la recherche dans un département de pharmacie incluant les rôles du pharmacien et de son équipe et une approche de ré-ingénierie de la recherche en établissement de santé. La pratique pharmaceutique actuelle comporte une proportion en apparence négligeable de recherche à travers le Canada. Le pharmacien doit assumer pleinement ses responsabilités en matière de gestion optimale des médicaments. Le développement de la recherche, d'un modèle de pratique, la définition des rôles et l'organisation de ces activités doivent être encourag es et ré-valu es périodiquement dans un département de pharmacie d'un établissement de santé.

Introduction

La pratique pharmaceutique en établissement de santé comporte cinq secteurs d'activité, soit les services, les soins, l'enseignement, la gestion et la recherche. Dans un premier article, nous avons situ e la terminologie des types de recherche, l'organisation de la recherche au Canada et le cadre normatif de la recherche clinique. L'objectif de cette deuxième partie est de présenter l'état des lieux sur la recherche en matière pharmaceutique, le cas d'un établissement de santé, l'organisation de la recherche dans un départe-

ment de pharmacie incluant les rôles du pharmacien et de son équipe et une approche de ré-ingénierie de la recherche en établissement de santé.

L'état des lieux sur la recherche en matière pharmaceutique

Nous avons revu la documentation scientifique concernant le rôle du pharmacien en recherche en établissement de santé.   partir de Pubmed de 1964 à aujourd'hui, nous avons utilis e les termes suivants à partir du MeSH de même qu'en texte libre: [Drugs, investigational], termes introduits en 1990, et [Pharmacy service, hospital], termes introduits en 1978. Nous avons retenu une cinquantaine d'articles pour notre revue de la documentation.

Les lignes directrices pharmaceutiques en matière de recherche

Les deux principaux organismes d'agrément des établissements de santé en Amérique, la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) et le Conseil canadien d'agrément des services de santé (CCASS), possèdent un nombre limit e de critères en matière de recherche clinique en établissement de sant e^{1,2}. Du côté des associations pharmaceutiques, l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) et la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCPH) proposent une approche pour l'organisation de la recherche en établissement de santé ainsi que le développement d'une infrastructure de services pharmaceutiques.

Le pharmacien doit ainsi rédiger et mettre à jour des politiques et procédures portant sur le contrôle de la

distribution de tous les médicaments de recherche, pour la clientèle tant hospitalisée qu'ambulatoire, l'entreposage sécuritaire et distinct, la tenue d'un dossier pharmacologique complet et l'accès en tout temps à l'information pertinente sur les protocoles de recherche^{3,4}.

Des lignes directrices publiées par l'ASHP et la SCPH précisent les modalités entourant l'évaluation des protocoles, le consentement éclairé, le bris de randomisation, les besoins d'information, les responsabilités des chercheurs, les attentes face au promoteur et à l'industrie de même que l'assurance de la qualité^{4,8}. De plus, elles font ressortir le fait que les médicaments de recherche comprennent les médicaments sans avis de conformité autorisés dans le cadre d'un essai clinique, mais aussi les médicaments possédant un avis de conformité mais utilisés dans une étude pour une nouvelle indication.

Parmi les normes minimales de pratique pharmaceutique, il est mentionné que le pharmacien doit être un membre actif du comité d'éthique de la recherche (CER), aussi appelé comité d'examen de l'établissement (CEE) ou comité d'éthique indépendant (CEI) dans les bonnes pratiques cliniques. Enfin, la prise de position de l'ASHP réitère la nécessité pour un pharmacien d'établissement de participer, de collaborer et même d'entreprendre des activités de recherche, selon différents axes : recherche sur le médicament, recherche clinique, recherche évaluative sur les services de santé et particulièrement les services pharmaceutiques⁴.

Au niveau québécois, l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) a publié en 1991 un guide des services pharmaceutiques pour les médicaments en étude clinique (guide SMEC), en collaboration avec l'Association des hôpitaux du Québec⁹. Ce guide précise les étapes du développement d'un médicament, la réalisation de recherches cliniques sur les médicaments en centre hospitalier, la justification et l'organisation d'un service pharmaceutique pour les médicaments en étude clinique, la description des activités à la pharmacie, l'arrimage avec les autres intervenants, l'administration du service, son développement de même qu'une liste d'outils. L'A.P.E.S. devrait publier en 2003 une grille tarifaire révisée. Celle-ci proposerait un mode de financement global et à l'acte. Le mode de financement global est celui selon lequel « l'établissement finance une ressource stable et récupère les sommes obtenues dans le cadre des différents projets de recherche afin de financer en totalité ou en partie les sommes investies. [...] Le financement à l'acte implique une évaluation à la pièce des services pouvant être offerts pour chacun des projets et requiert des outils qui permettent d'identifier le plus fidèlement possible les ressources requises pour la fourniture du service. »

Bien qu'aucune étude n'ait été menée pour évaluer la conformité de la pratique par rapport aux lignes directrices de l'ASHP et de la SCPH, il semble qu'il existe à l'heure actuelle une grande disparité dans les modalités de gestion des médicaments de recherche au niveau canadien et québécois.

Les sondages américains sur le thème de la recherche en pharmacie

Rockwell et coll. ont mené en février 1997 un sondage de 99 questions auprès de 1 495 chefs de départements américains avec un taux de réponse de 21 % (320/1 495)¹⁰. De ces répondants, 68 % (211/321) ont indiqué offrir des services de gestion des médicaments de recherche. Les répondants rapportent des volumes d'activités dans les établissements de plus grande taille. L'analyse des données recueillies suggère le recours à 1 ETP par tranche de 50 protocoles actifs. Nous devons interpréter avec prudence les moyennes présentées dans ce sondage compte tenu des écarts-types très importants. Notons toutefois que le répondant moyen a rapporté par année l'ouverture de 17 nouveaux protocoles (intervalle de 0 à 750) contre 13 fermetures (intervalle de 0 à 165). Le nombre total de doses préparées par année était de 146 (intervalle de 0 à 7 000) pour les patients hospitalisés et de 157 (intervalle de 0 à 5 740) pour les patients ambulatoires.

Plus de 98 % des médicaments de recherche destinés à la clientèle hospitalisée ont été dispensés par la pharmacie. Quatre-vingt-deux pour cent (82 %) des répondants ont recours à une pharmacie satellite (principalement pour la clientèle ambulatoire) pour la gestion des activités de recherche, avec en moyenne 37 heures/semaine de temps pharmacien (intervalle de 0 à 220), 18 heures/semaine de temps assistant-technique (intervalle de 0 à 120), 1,4 heure/semaine de temps secrétariat et 2,2 heures/semaine de temps autre.

Parmi les services pharmaceutiques de base offerts, notons la gestion des stocks, l'informatisation des ordonnances, la distribution des médicaments de recherche, l'information aux professionnels, la vérification du consentement et les soins aux patients. Les documents suivants ont été mis respectivement à la disposition des pharmaciens et des infirmières : une copie écrite complète du protocole (87 % c. 40 %), un résumé écrit de l'étude (80 % c. 55 %), une copie de la monographie du médicament (79 % c. 78 %), le résumé de l'étude et la monographie du médicament sur l'intranet (9 % c. 4 %). Les services spécialisés offerts par la pharmacie sont l'élaboration de préparations magistrales (53 %), la randomisation (45 %), la participation au développement du protocole (34 %), le recours à des systèmes d'administration particuliers (32 %), le recrutement de patients

(18 %), la revue des dossiers (16 %), l'audit (12 %) et l'administration de doses aux patients (10 %).

Plus de 63 % des répondants ont indiqué recourir à une forme ou l'autre de marketing des services pharmaceutiques à l'interne et auprès de l'industrie. Soixante-sept pour cent (67 %) des répondants affirment procéder à des contrôles de qualité, notamment au niveau de la distribution, de la tenue de dossier, de l'entreposage ou des procédures. Aucun logiciel informatique ne se démarque pour la gestion des protocoles de recherche, et les logiciels sont principalement utilisés pour la gestion des stocks et la facturation.

Quatre-vingt quatre pour cent (84 %) des répondants ont désigné un pharmacien qui participe au CER. Ce comité a procédé annuellement à l'approbation de 178 protocoles (intervalle de 0 à 1 739) dont 89 portant sur des médicaments (intervalle de 0 à 602), soit près de 50 %. Parmi les répondants ayant un centre de recherche, 41 % ont désigné un pharmacien au comité scientifique. Pour ce qui est du financement, les répondants ont indiqué qu'en moyenne 50 % des coûts sont facturés au chercheur principal, 31 % sont absorbés par l'institution tandis que le reste est facturé à d'autres (p. ex. universités, organismes de recherche externes). Les répondants déclarent avoir offert une rotation de 4 semaines à des étudiants de 4^e année dans 6 % des cas et à des résidents dans 14 % des cas.

Bond et coll. ont mené un sondage sur l'ensemble des services pharmaceutiques offerts dans plus de 1 000 établissements de santé aux États-Unis (n = 1 016)^{11,12}. Les auteurs ont observé que les coûts totaux de soins de santé s'avèrent plus élevés dans les établissements accomplissant des activités de recherche clinique en pharmacie (n = 106).

En dépit de coûts totaux de soins de santé considérables (en moyenne plus de 9,5 millions de \$US par établissement effectuant de la recherche clinique), les auteurs rapportent dans ces établissements moins de décès par rapport à la population de référence étudiée. L'étude précise que le financement moyen obtenu par établissement pour les services pharmaceutiques était d'environ 80 000 \$US.

Le sondage canadien sur le thème de la recherche en pharmacie

Steeves et coll. ont mené en février 1987 un sondage de 18 questions auprès de 1 598 membres de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux avec un taux de réponse de 13 % (222/1 598)¹³. Parmi les répondants, 56 % avaient complété au moins un protocole de recherche dans leur carrière et 30 % en avaient super-

visé au moins un durant la même période. Près de 50 % des répondants ont publié un article, un résumé ou une communication orale à partir des résultats de leur protocole. Les auteurs citent une recommandation historique du *Report of the Audit Pharmaceutical Services* de 1963 dans lequel on recommandait que la recherche devienne un objectif prioritaire des départements de pharmacie. Les résultats du sondage indiquent qu'il restait encore beaucoup de chemin à parcourir à la fin des années 80.

Cipwnyk et coll. ont mené en septembre 1989 un sondage de 20 questions auprès de 148 établissements canadiens de plus de 300 lits, dont près de la moitié sont des établissements d'enseignement, avec un taux de réponse de 68 %¹⁴. Soixante-dix pour cent (70 %) des répondants offrent un service de soutien aux médicaments utilisés en essai clinique. Plus de 75 % des essais se déroulent dans les établissements de plus de 500 lits et au-delà de 92 % dans les établissements d'enseignement. On indique un nombre moyen de 0,31 ETP/répondant (intervalle de 0 à 1,5) pour le service de soutien, soit de 0,05 ETP/site (< 10 protocoles/an) à 0,27 ETP/site (10-19 protocoles/an) et à 0,86 ETP/site (> 19 protocoles/an). Une augmentation de 66 % est notée par rapport au nombre de protocoles signalé dans un sondage effectué deux ans plus tôt. Les champs thérapeutiques couverts sont principalement la cancérologie (25 %) et l'infectiologie (17 %). Près de 60 % des protocoles sont financés par l'industrie pharmaceutique. Parmi les problèmes évoqués, il y a, en ordre décroissant d'importance, les problèmes de financement et de recouvrement (un écart de coût/protocole pouvant varier de 30 fois entre des répondants), de ressources, d'implication pharmaceutique et de suivi des effets indésirables. Les auteurs proposent cinq recommandations, soit d'établir une norme de pratique, de promouvoir la recherche en implantant un service de soutien structuré, d'établir un regroupement de pharmaciens dans ce domaine, de développer un profil d'activité clinique intégré à ce secteur et d'identifier des mécanismes de facturation et de recouvrement prévisibles et diffusés auprès des chercheurs.

Le Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière

Le *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 2001-2002* ne compte que quelques questions sur le thème de la recherche¹⁵. Les répondants (n = 123) déclarent que les pharmaciens passent en moyenne 1,8 % de leur temps en recherche pour l'ensemble du Canada contre 2,1 % au Québec. Une analyse comparative menée auprès d'un nombre limité de répondants (n = 11) ayant plus de 300 lits de courte durée et ayant fourni davantage de données indique qu'il faut compter en moyenne

50 heures rémunérées/protocole/année. Compte tenu du nombre moyen de protocoles actifs établi à 100/répondant, l'établissement canadien moyen doit compter sur environ 2,5 ETP pharmacien et technicien combinés pour le service pharmaceutique de soutien à la recherche. Le *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 1999-2000* note que 43 % des pharmaciens participent à des activités de recherche¹⁶.

Plus récemment, des échanges informels par voie électronique entre une quinzaine de chefs de départements de pharmacie des principaux centres canadiens ont permis de regrouper les informations suivantes : outre le cadre normatif discuté dans la première partie du présent article, il n'existe aucune directive provinciale en matière de tarification à l'exception de la grille SMEC de l'A.P.E.S. Du point de vue informatique, il est courant d'utiliser séparément les logiciels de gestion des stocks et des ordonnances combinés au traitement de texte pour la gestion du protocole. Les tarifs varient considérablement : les frais d'ouverture de mise en place de protocoles vont de 300 \$ à 1 000 \$ par protocole initialement en plus de frais de maintien (de 20 \$ à 25 \$/mois/protocole), les frais de dispensation varient selon la complexité (p. ex. 10 \$/ordonnance pour une étude ouverte c. 20 \$/ordonnance pour une étude à double insu), les manipulations (p. ex. de 6 \$ à 15 \$/ordonnance PO c. de 10 \$ à 30 \$/ordonnance IV) et le mode de facturation (p. ex. de 6 \$ à 30 \$/ordonnance). Les frais de rappels pour les pharmaciens varient de 150 \$ à 200 \$ par rappel. La facturation est effectuée de façon informatisée ou manuelle, généralement de 4 à 12 fois par année.

L'ensemble de ces sondages indique que la recherche est une composante incontournable de la pratique pharmaceutique en établissement de santé bien qu'elle représente une proportion limitée du temps pharmacien. Une dotation suffisante en ressources matérielles, humaines et financières s'impose pour assurer le développement de cet axe de pratique.

Au Québec, il existe depuis peu un outil disponible pour les médecins-chercheurs souhaitant créer un protocole, la plate-forme GEREQ (Gestion électronique des données, Réseau de sites cliniques). L'outil permet de travailler en réseau pour faciliter l'élaboration de l'étude multicentrique. GEREQ comprend des logiciels et une base de données centrale et sécurisée pour l'inclusion et la randomisation centralisée, la saisie, le contrôle des données en ligne, le suivi de l'essai et la création de rapports. Il ne s'agit toutefois pas d'un outil statistique pour auto-utilisation. Les chercheurs devraient avoir la possibilité en fin d'étude d'évaluer l'outil informatique proposé par GEREQ.

Le réseau québécois de sites cliniques compte 27 centres hospitaliers universitaires à travers la province dotés d'unités de recherche clinique (URCE). Selon les normes, l'infrastructure doit comporter un local sécuritaire dans l'établissement, un accès sécurisé et une organisation conforme, du matériel informatique consacré à la recherche clinique conforme et validé, ainsi qu'une connexion à la plate-forme sécurisée. Le personnel doit être qualifié, expérimenté et formé. Les communications sur le réseau sont sécurisées par un contrôle de l'identité de l'utilisateur et une confidentialité des données.

Parallèlement à cette revue de l'état des lieux au niveau de la recherche pharmaceutique en établissement, nous avons dressé le portrait de la situation à l'Hôpital Sainte-Justine.

Le cas d'un établissement de santé

L'Hôpital Sainte-Justine est un centre hospitalier universitaire mère-enfant québécois qui compte près de 500 lits et 55 berceaux et où travaillent plus de 5 000 personnes. On compte notamment 30 pharmaciens, 30 assistants-techniques principaux, plus de 550 médecins, plus de 1 000 professionnels et près de 3 300 stagiaires et étudiants. En 2002-2003, le budget annuel de l'établissement est de 188 millions de dollars dont 6,4 % sont affectés au département de pharmacie. Le centre de recherche, qui occupe 5 900 m², dispose d'un budget d'environ 22 millions ainsi que d'un personnel de plus de 67 ETP et de 154 chercheurs membres de l'Assemblée des chercheurs, dont plus 50 % sont chercheurs cliniciens. Au 31 mars 2002, on a recensé 384 protocoles de recherche ouverts dont 143 comportent des médicaments. Des 143 protocoles comportant des médicaments, 60 % proviennent du programme d'hémo-oncologie. Outre les protocoles d'hémo-oncologie, plusieurs protocoles échappent à la collaboration des pharmaciens. Depuis 1996, le département de pharmacie a généré 20 projets de recherche clinique et évaluative par l'entremise du programme de maîtrise en pratique pharmaceutique et découlant d'initiatives professionnelles.

Chaque centre de recherche québécois est évalué et le financement est renouvelé aux deux ans par le Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ). L'autoévaluation du Centre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, déposée au FRSQ en décembre 2002, comporte six grands axes, soit la leucémie et le cancer, les maladies virales et immunitaires, les maladies métaboliques, les pathologies fœto-maternelles, les maladies neuro-musculo-squelettiques et les anomalies du développement et psychopathologies.

Pour ce qui est de la recherche clinique, l'Hôpital Sainte-Justine est actuellement en pleine phase de

réorganisation. Il existe une unité d'essais cliniques pour la tenue de certains protocoles. L'établissement possède une politique institutionnelle en matière de recherche. Trois pharmaciens sont membres de l'Assemblée des chercheurs. Les chercheurs cliniciens peuvent compter sur une équipe de 10 infirmières de recherche. Il est intéressant de noter la présence d'une coordonnatrice de la recherche en sciences infirmières qui s'occupe de la promotion et du développement scientifique de la profession.

Au niveau pharmaceutique, le département de pharmacie participe activement au CER et à l'un des comités scientifiques avec un représentant dans chaque comité. Environ 80 heures consacrées à ces réunions sont actuellement rémunérées à partir du budget de fonctionnement chaque année (c'est-à-dire environ 20 réunions du CER/an x 3 heures + 7 réunions du comité scientifique x 3 heures).

Le modèle de pratique pharmaceutique retenu est décentralisé, c'est-à-dire que chaque pharmacien est responsable des projets de recherche de son secteur de soins, le cas échéant. Il n'y a pas officiellement de coordonnateur désigné à la recherche. Tous les protocoles du COG (Cancer Oncology Group) sont menés par l'équipe de pharmaciens d'hémo-oncologie; les projets de recherche sans pharmaciens de liaison se déroulent à l'extérieur du secteur d'hémo-oncologie. De façon générale, chaque pharmacien est responsable des services, des soins et de l'enseignement pour les protocoles dont il assure le suivi. En son absence, il peut compter sur un soutien minimal de l'équipe de service (pharmacien, assistant-technique principal) les soirs et les fins de semaine. L'aménagement physique à la pharmacie centrale est minimal avec un comptoir spécialisé (environ 3 mètres linéaires), une zone d'entreposage à la réserve (environ 6 mètres linéaires), un classeur et une bibliothèque. Il existe un espace semblable à la pharmacie satellite d'hémo-oncologie. La gestion du protocole est menée par le pharmacien de l'équipe de soins visée à partir d'un cartable type uniformisé. Les stocks sont gérés par le logiciel d'approvisionnement (GRM de Logibec) et les ordonnances par le logiciel clinique de pharmacie (Gesphar de CGSI). Le reste de la documentation est géré manuellement.

À partir du journal de bord quotidien compilé par chaque pharmacien, on note 700 heures pour l'exercice 2001-2002. Ce relevé sous-estime largement les heures consacrées à la recherche, particulièrement en hémo-oncologie où les pharmaciens ne comptabilisent pas d'heures de recherche bien que 90 % des patients soient sous protocole. À notre avis, la réalité est davantage autour de 3 000 heures et sera confirmée par un ajuste-

ment des imputations. Il n'existe aucune directive claire permettant de départager la recherche des soins usuels. En oncologie pédiatrique, la quasi-totalité des activités se déroulent dans le cadre de protocoles de recherche (p. ex. Children Oncology Group). En ce qui a trait au rapport financier de l'établissement, le département de pharmacie ne signale actuellement aucune dépense en salaires et ressources matérielles au centre d'activité 0100 bien qu'une centaine de protocoles soient en vigueur chaque année. Cet écart comptable est justifié par le fait que le département n'est présentement pas en mesure de recouvrer les coûts des ressources consenties à ces activités. Le centre d'activité 0100 ne peut être déficitaire; par conséquent, faute de revenus, les ressources sont imputées au 6800.

Au niveau pharmaceutique, nous pensons que les principaux problèmes observés dans la gestion actuelle sont les suivants : la recherche est une activité souvent sous-estimée, puisqu'il est difficile de la départager des soins pharmaceutiques (effet dilutionnel), et ce, en dépit du nombre élevé de protocoles; le modèle de pratique est décentralisé sans coordonnateur de la recherche désigné; il n'y a pas de politiques et procédures détaillées; l'aménagement physique est minimal; la délégation technique est inexistante; la gestion de l'information est partiellement informatisée; la gestion de la tarification est fastidieuse et les recouvrements sont difficiles; la gestion manuelle de la documentation ne facilite pas la gestion des communications. Enfin, le département de pharmacie n'a pas de représentant au comité de la recherche clinique et n'est pas arrimé avec l'unité de recherche clinique.

L'établissement et le centre de recherche ont tenu en 2002 une journée d'étude sur l'avenir de la recherche clinique. Le compte rendu fait ressortir les éléments suivants : «la culture en recherche n'a pas complètement perméabilisé l'hôpital, ce qui fait que des opportunités de recherche ne sont pas exploitées; la recherche a insuffisamment d'impact sur les soins et l'enseignement; l'infrastructure de recherche clinique est insuffisante pour attirer les chercheurs et les commandites du secteur privé; le vieillissement et le non-remplacement des effectifs est préoccupant; la situation budgétaire actuelle peut avoir un impact négatif sur la qualité des soins et des services diagnostiques; la charge clinique élevée de plusieurs groupes de professionnels limite leur capacité à collaborer à la recherche clinique en dépit de leur volonté et de leur intérêt à s'impliquer et en développer davantage; l'arrimage entre les médecins/pharmaciens cliniciens et les chercheurs est limité; la recherche n'est pas suffisamment multidisciplinaire; le soutien à la recherche clinique est insuffisant, l'unité de recherche clinique actuelle est utilisée par quelques services et ne semble

pas accessible à l'ensemble des départements.»¹⁷ Ces constats ne semblent pas différents de la situation qui prévaut dans plusieurs autres centres hospitaliers québécois. De cette réflexion, trois objectifs ont été identifiés et atteints depuis : la création d'un programme de formation de base au niveau méthodologique, la mise en place d'un groupe de soutien à la recherche clinique (c'est-à-dire biostatisticiens, épidémiologie, etc.) et l'instauration d'un programme de formation et d'encouragement à la recherche clinique avec un budget de départ de 100 000 \$ par année.

Nous inspirant de cet exemple, nous avons poursuivi notre réflexion dans le but de réorganiser à l'Hôpital Sainte-Justine les activités de recherche au niveau pharmaceutique. Cette réorganisation est facilitée par la présence d'une étudiante française au doctorat en pharmacie dans le cadre d'un stage d'internat de six mois de type résidence.

La réorganisation de la recherche au niveau pharmaceutique

À la lumière de notre état des lieux et du cas de Sainte-Justine, nous avons procédé à une réorganisation de la recherche au niveau pharmaceutique.

L'organisation de la recherche en pharmacie doit reposer sur des principes directeurs, inspirés des recommandations de différentes associations, soit : 1) la recherche doit faire partie de la mission des départements de pharmacie universitaires; 2) l'utilisation de médicaments de recherche doit satisfaire aux mêmes critères de gestion et de sécurité que l'ensemble des autres médicaments utilisés de sorte que le patient n'encoure pas de risques liés à la gestion de ce type de médicaments; 3) le pharmacien est responsable de l'utilisation optimale des médicaments au sein d'un établissement, incluant les médicaments de recherche; 4) un établissement de santé qui participe à des protocoles de recherche clinique doit mettre en place une infrastructure adéquate au niveau pharmaceutique; 5) les activités de recherche dans le domaine pharmaceutique doivent s'autofinancer; et 6) un établissement d'enseignement doit contribuer au développement d'un axe de recherche pharmaceutique.

À partir de notre revue de la documentation, nous avons identifié les éléments clés de l'organisation pharmaceutique de la recherche en établissement de santé, soit la politique institutionnelle, le modèle de pratique, les politiques et procédures, l'aménagement physique, l'informatisation, les services offerts, le financement, l'assurance de la qualité, la formation, les communications et le plan d'affaires. Le tableau I propose une grille d'évaluation des critères d'organisation de la recherche au niveau pharmaceutique en établissement de santé.

La politique institutionnelle en matière de recherche

Chaque établissement de santé doit établir une politique institutionnelle qui définit son cadre de gestion de la recherche, incluant la mission de l'établissement en recherche, la responsabilité du conseil d'administration et de l'université, le soutien de l'établissement à la recherche et le fonctionnement du centre de recherche. Cette politique doit notamment décrire explicitement l'organisation pour ce qui est du service pharmaceutique de soutien à la recherche (SPSR), des activités de recherche entreprises par le département de pharmacie (par l'entremise d'une unité de recherche en pratique pharmaceutique si l'expertise, le financement, les idées et les activités le permettent) le cas échéant, de l'arrimage avec les intervenants et les comités responsables de l'utilisation des médicaments, de la gestion des conflits d'intérêts et de la dissémination des résultats de recherche¹⁸⁻²³.

En guise de suivi au *Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique* de 1998²⁴ et au rapport du vérificateur général du Québec de l'année 2000-2001²⁵, les centres de recherche ont procédé au cours des dernières années à la mise à jour de la politique institutionnelle. À notre connaissance, au Québec, ces politiques font peu mention de l'organisation de la recherche au niveau pharmaceutique. L'arrimage entre le CER et le comité de pharmacologie est limité. Le comité de pharmacologie est informé *a posteriori* des protocoles en cours bien que ces protocoles aient un impact considérable sur l'utilisation des médicaments au sein de l'établissement. Toute modification à la liste des médicaments (c'est-à-dire formulaire thérapeutique) ou toute évaluation de l'utilisation de médicaments incluant la pharmacovigilance devrait tenir compte des protocoles de recherche en place. Le comité de pharmacologie devrait avoir une vue d'ensemble plus globale et plus proactive des médicaments utilisés, au lieu de compartimenter la recherche, le programme d'accès spécial et la liste régulière. Le partage des protocoles sur un intranet avec mise en contexte par classe thérapeutique ou affection peut faciliter cette vue d'ensemble.

En ce qui concerne la gestion des conflits d'intérêts, les contrats de recherche doivent protéger les patients, les chercheurs et l'établissement de tout conflit d'intérêts. L'American College of Clinical Pharmacists (ACCP) a proposé des lignes directrices en matière d'éthique de la recherche. Le pharmacien doit participer à des projets de recherche de qualité au niveau tant scientifique qu'opérationnel et il doit éviter d'appuyer des initiatives de recherche associées davantage à la

Tableau I : Principaux critères d'évaluation des activités de recherche sur les médicaments basés sur les lignes directrices américaines (ASHP) et canadiennes (CSHP)

Critères	Conformité
<p>Politique institutionnelle</p> <p>La politique institutionnelle de la recherche définit clairement l'organisation de la recherche au niveau pharmaceutique, en précisant les modalités concernant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le service pharmaceutique de soutien à la recherche (SPSR) - l'unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP), le cas échéant - l'arrimage adéquat avec les intervenants et organismes responsables de l'utilisation des médicaments, particulièrement l'unité de recherche clinique, le comité de pharmacologie et le comité d'évaluation des nouvelles technologies - la gestion des conflits d'intérêts incluant un code d'éthique pour les chercheurs et la dissémination des résultats de recherche - l'analyse du contrat de recherche afin de s'assurer qu'aucune clause n'est désavantageuse pour le patient ou pour l'institution et ceux qui y pratiquent 	
<p>Modèle de pratique</p> <p>Le département de pharmacie a défini la place de la recherche dans sa mission, sa planification stratégique et sa structure</p> <ul style="list-style-type: none"> - le département a adopté un modèle centralisé, décentralisé ou autre - l'obtention des privilèges de pratique au CMDP comporte une proportion de temps consacré à la recherche, le cas échéant, pour des pharmaciens - la proportion de temps consacré à la recherche est réévaluée annuellement 	
<p>Le département de pharmacie a identifié un coordonnateur de la recherche, rémunéré et libéré de façon adéquate pour assurer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la coordination du SPSR et la supervision de l'équipe technique - la coordination de l'URPP en favorisant le développement de recherches originales au sein du département 	
<p>Le département de pharmacie a délégué un membre actif et un substitut au CER</p>	
<p>Le département de pharmacie a délégué un membre actif au comité scientifique ET/OU établi un processus permettant d'assurer une évaluation pertinente des projets au niveau de la pharmacie</p>	
<p>Le département de pharmacie encourage le développement de pharmaciens chercheurs</p> <ul style="list-style-type: none"> - ils sont membres de l'Assemblée des chercheurs - ils bénéficient d'un soutien financier - ils ont une affiliation universitaire pertinente 	
<p>Politiques et procédures</p>	
<p>Le département de pharmacie possède et met à jour régulièrement des politiques et procédures en matière de recherche</p>	
<p>Les politiques et procédures comportent des directives notamment sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les liens avec la politique institutionnelle - l'organigramme - les rôles et les responsabilités - l'organisation physique - le cheminement du protocole (enregistrement, évaluation, réalisation, publication) et la réalisation (informatisation, gestion des stocks, formation, recrutement, randomisation, services, soins, pharmacovigilance, retours, évaluation et clôture) - la gestion des communications, de la documentation et de l'archivage - la formation - le financement 	
<p>Tous les protocoles de recherche comportant un médicament sont sous la responsabilité du SPSR pour ce qui est</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'évaluation pharmaceutique préalable - de la prestation des actes pharmaceutiques 	
<p>Il existe une politique concernant l'utilisation des médicaments obtenus par l'entremise du programme d'accès spécial ou dans le cadre d'une utilisation urgente de médicaments de recherche</p>	
<p>Aménagement physique</p>	
<p>L'établissement a aménagé un local distinct, sécuritaire, attenant à la pharmacie principale et comportant un accès pour la clientèle externe d'au moins 25 m² qui respecte la <i>Loi sur la pharmacie</i></p>	
<p>Informatisation</p>	
<p>La gestion du protocole est informatisée, sécuritaire, accessible à tous les intervenants selon leur niveau d'accès</p> <ul style="list-style-type: none"> - en permettant de retracer l'évolution du protocole selon les différentes phases - en assurant une gestion sécuritaire du patient selon les bonnes pratiques cliniques 	
<p>Le pharmacien a préparé un profil de l'étude destiné à l'ensemble des intervenants; le profil doit notamment contenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le nom du médicament et ses synonymes et acronymes - la teneur et la forme - la voie d'administration et la posologie 	

Critères	Conformité
<ul style="list-style-type: none"> - l'indication étudiée - les effets thérapeutiques et indésirables potentiels - les interactions médicaments et aliments - les contre-indications - les conditions d'entreposage - les directives concernant la préparation et l'administration - les directives concernant la gestion des doses inutilisées - les coordonnées des personnes-ressources et leurs responsabilités 	
<p>La gestion des stocks est informatisée et permet la gestion des approvisionnements et des retours</p> <ul style="list-style-type: none"> - en tenant compte de la péremption - en tenant compte des numéros de lots 	
<p>La gestion du dossier pharmacologique est informatisée</p> <ul style="list-style-type: none"> - en évitant le morcellement du dossier clinique - en tenant compte de la randomisation - en précisant l'obtention du consentement écrit libre et éclairé 	
<p>Les données numérisées sont confidentielles et archivées durant 25 ans; à défaut, un support écrit est conservé</p>	
<p>Services offerts</p>	
<p>Le SPSR offre un ou plusieurs des services suivants :</p>	
<p>Services de base</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - évaluation du SPSR incluant révision du formulaire de consentement - gestion de l'information (SIROP), incluant étiquette type, ordonnance type, etc. - formation du personnel au département de pharmacie - gestion des approvisionnements - services pharmaceutiques et dispensation - soins pharmaceutiques - gestion des retours - assurance de la qualité 	
<p>Services complémentaires</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - développement du protocole - recrutement des patients - gestion de la randomisation des patients - préparation et conditionnement des médicaments - participation à la rédaction pour publication externe - formation du personnel hors du département de pharmacie 	
<p>Financement</p>	
<p>L'ensemble des coûts de recherche encourus au niveau pharmaceutique sont imputés au 0100 et récupérés auprès du chercheur responsable ou du promoteur en vertu de la circulaire 0195</p>	
<p>Il existe une grille tarifaire adéquate</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - adaptée à la nature des services rendus - qui distingue les tarifs des études internes et externes - révisée annuellement 	
<p>Assurance de la qualité</p>	
<p>En cours d'étude, le chercheur principal va-t-il aviser le département de pharmacie et le CER de tout effet indésirable?</p>	
<p>À la clôture de l'étude, a-t-on procédé à une évaluation auprès du chercheur responsable et du promoteur?</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - en avisant le promoteur de la clôture de l'étude - en recensant les difficultés rencontrées - en vérifiant si le nombre de patients prévu a été atteint et, sinon, pourquoi? - en complétant la facturation - en procédant à l'archivage sécuritaire 	
<p>Y a-t-il un suivi après la fin de l'étude?</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - a-t-on participé à l'analyse des données, aux discussions et à la rédaction du manuscrit? Si non, a-t-on identifié les résumés, communications orales et publications connexes concernant les résultats du protocole? - a-t-on assuré la continuité des soins pour la population traitée au terme de ce protocole? 	
<p>Formation</p>	
<p>Les membres du département de pharmacie ont été adéquatement formés et informés en regard des politiques et procédures et des projets de recherche en cours</p>	
<p>Les autres intervenants ont été adéquatement formés et informés en regard des politiques et procédures et des projets de recherche en cours</p>	
<p>Plan d'affaires</p>	
<p>Le département de pharmacie possède un plan d'action permettant de tirer parti des possibilités de recherche au sein de son établissement</p>	

promotion du médicament et à son positionnement dans un établissement. Le financement obtenu ne doit pas être disproportionné de sorte qu'il favorise un recrutement excessif²⁶. Schulman et coll. ont effectué un sondage auprès de 122 facultés de médecine en regard de la conformité des contrats de recherche par rapport aux lignes directrices de l'International Committee of Medical Journal Editors. Les auteurs notent une faible conformité en regard de plusieurs critères, notamment la capacité des chercheurs d'influencer le devis de l'étude, l'accès aux données multicentriques et les droits de publication²⁷⁻²⁹.

Le célèbre cas Olivieri rappelle aussi l'importance qu'il faut accorder aux clauses contractuelles sur la confidentialité des données et la publication des résultats. Le Dr Olivieri du Toronto's Hospital for Sick Children avait signé un contrat renfermant une clause qui l'empêchait de publier les résultats de sa recherche sans la permission écrite de la compagnie Apotex. Cette dernière refusa la publication des résultats qui n'étaient pas ceux qu'elle espérait. Il ne faut pas perdre de vue la nécessité de disséminer les résultats de recherche positifs et négatifs puisqu'il en va notamment de l'intérêt des pharmaciens et de la protection des individus. Cela implique une prise de position claire en matière de politique institutionnelle³⁰.

Le modèle de pratique

Au niveau du département de pharmacie, il est important de définir la recherche du point de vue de la mission, de la planification stratégique et de la structure. La plupart des centres hospitaliers universitaires et de taille importante ont un service pharmaceutique de soutien à la recherche (SPSR) plus ou moins structuré (aussi appelé *drug investigational service*). Quelques centres ont développé une unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP), qui contribue à générer des projets de recherche sur le médicament et la pratique pharmaceutique.

En ce qui a trait au modèle de pratique concernant le SPSR, on note principalement deux modèles. Le **modèle centralisé** repose sur le principe d'une gestion optimale basée sur le volume et le regroupement de toutes les activités. Un coordonnateur de la recherche participe aux activités du CER, coordonne le SPSR et prend part aux activités de services, de soins et d'enseignement. Ce coordonnateur est assisté d'un ou deux pharmaciens et assistants-techniques, selon les volumes d'activités, qui travaillent en rotation. Ce modèle est généralement associé à des activités de services et de dispensation dans un local distinct, sécuritaire et réservé. Plusieurs auteurs ont décrit ce modèle dans la documentation^{19-23, 31-35}. Le **modèle décentralisé** se fonde quant à lui sur le principe

d'une culture de recherche développée auprès des pharmaciens dans leur secteur de soins et d'enseignement. Un coordonnateur de la recherche supervise le SPSR, confié à une équipe technique, et coordonne les projets dont la responsabilité est assumée par les pharmaciens dans leur secteur respectif. Le succès de ce modèle, peu décrit dans la documentation, repose à notre avis sur une organisation bien définie, une informatisation adéquate, une délégation accrue à une équipe technique stable et une utilisation optimale de l'expertise du pharmacien dans la réalisation des projets de recherche.

Quel que soit le modèle, plusieurs auteurs soulignent l'importance de désigner un pharmacien au CER (et au sous-comité scientifique, le cas échéant), nommé par le conseil d'administration de l'établissement^{19-22, 34, 35}. L'évaluation du pharmacien faisant partie d'un CER porte sur les aspects scientifiques et éthiques du projet, la conformité du formulaire d'information et de consentement, notamment en ce qui concerne les risques dévoilés aux participants, et l'obtention des approbations pertinentes. De plus, le pharmacien joue un rôle clé pour atteindre un des objectifs fixés dans le Plan d'action ministériel, celui selon lequel une attention toute particulière doit être portée, au cours de l'évaluation éthique des projets, aux conséquences pour les participants de l'introduction de nouveaux médicaments dans le cadre des protocoles de recherche²⁴. L'évaluation du pharmacien au sein d'un sous-comité scientifique porte sur la qualité scientifique du projet et sa faisabilité au niveau pharmaceutique.

Mutnik et coll. discutent du rôle du pharmacien dans le cadre de la recherche. En plus de sa participation au CER, le pharmacien peut améliorer la communication entre le chercheur principal et les autres intervenants; il apporte une expertise en matière d'évaluation de la pharmacothérapie, assure le respect de la réglementation, peut sensibiliser davantage l'ensemble des pharmaciens à l'importance de la recherche et peut augmenter la crédibilité de l'équipe sur les plans administratif et scientifique¹⁹.

Outre le SPSR, nous pensons qu'il est pertinent et opportun de développer des unités de recherche en pratique pharmaceutique dans certains établissements de santé. Ces URPP devraient contribuer à évaluer l'impact du pharmacien, des services, des soins, de l'enseignement et de la recherche en établissement. Pour y arriver, il incombe de former des pharmaciens ayant un profil de chercheur clinicien. L'ASHP, l'ACCP et plusieurs auteurs reconnaissent la capacité du pharmacien de jouer ce rôle dans les établissements de santé^{18, 21-23, 35-37}. Miller suggère 10 recommandations aux pharmaciens chercheurs cliniciens³⁵.

Tableau II : Grille d'évaluation du département de pharmacie pour les projets de recherche sur les médicaments'

Critères	Conformité
Enregistrement du protocole de recherche Le chercheur responsable doit enregistrer son étude auprès de l'URC au moins 4 semaines avant la soumission au comité d'éthique de la recherche	
Le pharmacien a obtenu la documentation complète du chercheur responsable <ul style="list-style-type: none"> - copie de la lettre d'autorisation de Santé Canada - copie de la brochure du chercheur - copie du protocole de recherche - copie du formulaire de consentement 	
Évaluation scientifique Le département de pharmacie procède à une évaluation scientifique en insistant sur les aspects concernant la pharmacothérapie	
Le protocole répond-il à une question de recherche pertinente?	
La revue de la documentation est-elle complète et les références citées correspondent-elles aux énoncés?	
La méthode proposée est-elle adéquate? <ul style="list-style-type: none"> - objectifs de recherche clairement identifiés - hypothèses de recherche formulées - critères d'inclusion et d'exclusion explicites - groupe témoin clairement identifié - randomisation adéquate - les variables mesurées sont clairement pertinentes et définies - analyse statistique et taille de l'échantillon 	
Le protocole est-il adéquat en ce qui a trait à la pharmacothérapie? <ul style="list-style-type: none"> - choix des agents - posologies et ajustements selon fonction rénale ou hépatique - voie d'administration - monitoring des effets indésirables et des effets thérapeutiques 	
Le chercheur a-t-il les moyens à sa disposition pour réaliser l'étude?	
Aspect pharmaceutique et pratique	
Quels sont les services pharmaceutiques requis pour cette étude? Voir tableau I pour la gamme des services de base et complémentaires	
Quelle sera la source d'approvisionnement du médicament? <ul style="list-style-type: none"> - fourni entièrement sans frais par le promoteur - fourni partiellement sans frais par le promoteur et impact financier - non fourni par le promoteur et impact financier 	
Y a-t-il des difficultés de mise en marche au niveau pharmaceutique? <ul style="list-style-type: none"> - randomisation - double insu - préparation - dispensation - administration - garde pharmaceutique 	
Y a-t-il des menaces à l'éthique au niveau du protocole? <ul style="list-style-type: none"> - gestion des données - techniques 	
Le formulaire de consentement est-il complet et explicite?	
Le budget proposé pour les services pharmaceutiques respecte-t-il la grille tarifaire et couvre-t-il l'ensemble des frais prévus?	
Le protocole de recherche a-t-il des impacts sur les soins usuels? <ul style="list-style-type: none"> - quelles sont les modifications à apporter au niveau des systèmes d'information? 	
Arrimage avec les autres comités d'évaluation des projets de recherche	
L'évaluation pharmaceutique est disponible pour le CER et le comité scientifique pour consultation incluant les modifications apportées au protocole	
L'évaluation du CER est disponible pour consultation, y compris la lettre d'approbation et les modifications apportées au protocole	
Recommandation du département de pharmacie <ul style="list-style-type: none"> - recommandé sans modifications - recommandé avec modifications - rejeté 	
Pharmacien de liaison	
Coordonnateur de la recherche ou chef du département de pharmacie	

1 Netting the evidence. <http://www.sheffield.ac.uk/~scharr/ir/netting/> (site visité le 21 décembre 2002) – certainement l'un des meilleurs sites regroupant une très grande variété d'outils d'évaluation en santé.

Le tableau II propose une grille d'évaluation des aspects éthiques, scientifiques et pratiques au niveau pharmaceutique pour tous les protocoles de recherche portant sur les médicaments transmis et diffusés aux différents comités d'évaluation de l'établissement de santé. Le tableau IV présente le modèle de pratique à partir de quatre fonctions, soit trois pour le pharmacien et une pour un assistant-technique.

Les politiques et procédures

L'ASHP a revu ses lignes directrices sur la recherche en pharmacie en 1997, compte tenu de l'évolution de la recherche clinique et de la nécessité de statuer clairement sur les modalités de fonctionnement requises en établissement de santé⁴⁶. Vlasses et coll. recensent les principaux enjeux dans le domaine pharmaceutique

L'aménagement physique

Il n'existe aucune norme en matière d'espace physique pour le département de pharmacie, que ce soit au Québec ou au Canada. Les données 2001-2002 du *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière* illustrent un déficit important en espace au Québec pour l'ensemble de la surface totale du département de pharmacie (381 m² au Québec en moyenne c. 518 m² au Canada)¹⁵. Il ne serait pas étonnant que ce déficit s'applique à l'espace consacré à la recherche. L'accès à un local distinct, sécuritaire, attendant à la pharmacie principale et comportant un accès pour la clientèle externe d'au moins 25 m² est souhaitable. L'aménagement physique doit respecter les obligations professionnelles liées à la *Loi sur la pharmacie* et aux normes professionnelles.

Tableau III: Cheminement d'un protocole de recherche en établissement de santé

Étapes	1	2	3	4	5	6
Phase d'évaluation	Enregistrement du protocole auprès de l'URC	Rencontre avec le chercheur principal	Évaluation pharmaceutique	Rencontre avec le chercheur principal	Évaluation et approbation du comité scientifique	Évaluation et approbation du comité d'éthique de la recherche
	<i>Facturation</i>		<i>Facturation</i>			
Phase de réalisation	Informatisation	Approvisionnement	Formation et diffusion de l'information	Randomisation et recrutement	Services et soins	Retours des médicaments
Phase de suivi	Génèse des rapports informatiques et audit de la documentation Examen annuel par le CER	Clôture de l'étude et remise de la documentation au chercheur principal et au promoteur	Évaluation auprès du chercheur principal et discussion auprès du département de pharmacie	Archivage	Suivi des résumés, conférences et publications	<i>Facturation</i> Clôture du protocole

On doit avoir complété la phase d'évaluation avant d'amorcer la phase de réalisation et de même pour amorcer la phase de suivi.

dont on peut s'inspirer pour procéder à une révision des politiques et procédures³⁸⁻⁴⁰. Le département de pharmacie doit avoir des politiques et procédures mises à jour régulièrement qui s'inspirent de la réglementation, des lignes directrices et des bonnes pratiques cliniques en vigueur au Canada⁴¹. Étant donné la nature des médicaments achetés par l'entremise du programme d'accès spécial, un département de pharmacie doit avoir des politiques et procédures encadrant l'approvisionnement et l'utilisation. On fait souvent appel au SPSR pour assurer la gestion de ces médicaments, de même que pour diffuser l'information des politiques aux chercheurs cliniciens et aux membres des différents comités d'évaluation des projets de recherche. Le tableau III propose trois phases (évaluation, réalisation, suivi) de même que les étapes correspondantes.

L'informatisation

La gestion d'un protocole de recherche clinique est complexe et nécessite une gestion structurée de l'information et de sa diffusion. L'information gérée se divise en **trois grandes catégories**: la gestion du protocole (c'est-à-dire l'information relative au protocole ou à la brochure du chercheur, au formulaire de consentement, aux évaluations et approbations pertinentes, à la chronologie des événements liés au devenir du protocole dans l'établissement), la gestion des stocks et la gestion du dossier pharmacologique. À notre connaissance, il n'existe aucun logiciel utilisé actuellement au Canada qui soit capable de gérer ces trois dimensions pour un ensemble de protocoles dans un établissement. Alors que la gestion du protocole lui-même est largement effectuée de façon manuelle à partir d'outils

fournis par le promoteur, la gestion des stocks et du dossier pharmacologique est informatisée. Plusieurs auteurs ont décrit des expériences d'informatisation de leurs activités. Parmi les suggestions évoquées, notons l'utilisation d'un système unique pour l'ensemble des intervenants pour faciliter la cogestion, le recours à des systèmes reposant sur des bases de données auxquelles on peut accéder facilement (p. ex. lien Open DataBase Connectivity) pour extraire l'information pertinente, le non-morcellement du dossier pharmacologique et l'importance de la signature électronique et du partage d'informations^{35, 42-46}.

Tableau IV : Descriptions des fonctions et des tâches des pharmaciens et des assistants-techniques en recherche au niveau pharmaceutique

Description de fonction
Description de tâches
Pharmacien membre du CER
Évaluation scientifique et de la faisabilité au niveau de la pharmacie
Évaluation éthique incluant le consentement
Entente avec le chercheur
Arrimage avec l'équipe de recherche clinique
Pharmacien coordonnateur du SPRS et/ou pharmacien de liaison selon le modèle
Mise en place du protocole incluant l'informatisation
Formation du personnel impliqué et diffusion de l'information
Recrutement de patients
Remise aux patients et conseils
Préparation à un audit
Responsable de l'assurance de la qualité
Clôture du protocole
Promotion du plan d'affaires et prospection de protocoles en vue d'accroître leur nombre
Rapport d'activités
Assistant-technique principal en pharmacie
Randomisation de patients
Vérification du consentement
Gestion du dossier pharmacologique
Manipulations et préparations
Observance thérapeutique et retours
Collecte de données pour l'assurance de la qualité
Facturation au chercheur principal
Archivage
Pharmacien chercheur
Intégration à une équipe de recherche et affiliation universitaire
Identification de thèmes de recherche
Rédaction et réalisation de protocoles de recherche

Les services offerts

Ainsi que le montre le sondage américain de Rockwell et coll.¹⁰, la gamme des services offerts peut varier considérablement selon la politique institutionnelle, le modèle de pratique, les politiques et procédures, les ressources humaines et matérielles disponibles et la nature des protocoles.

Le financement

Le financement est un enjeu crucial dans le domaine pharmaceutique. Le cadre normatif québécois prévoit que l'ensemble des activités de recherche doit s'autofinancer. Plusieurs auteurs ont publié les résultats de leur réorganisation au niveau du cadre financier. Marnocha a décrit en 1989 le développement d'un centre de recherche clinique à l'Université du Wisconsin, basé sur un plan d'affaires visant à canaliser l'ensemble des demandes, des évaluations et des décisions de manière à attirer davantage d'investisseurs et à rentabiliser le nouveau centre³¹. McDonagh et coll. ont évalué que le coût net de fonctionnement de deux services de médicaments en expérimentation de l'État de Washington pour l'exercice financier 1996-1997 générerait des économies de 2,7 millions de \$US³³. Les deux services comptaient sur 3,9 ETP (2,9 pharmaciens et 2 assistants-techniques) pour un coût de fonctionnement de 249 000 \$ permettant le suivi de 255 études. Les calculs ont été effectués pour les médicaments dont un prix de marché était disponible au moment de l'analyse.

Certains affirment que la participation d'un établissement à des protocoles de recherche permet de réduire à court terme les coûts de médicaments, étant donné qu'on recourt à des médicaments de recherche fournis gratuitement plutôt que d'acheter des médicaments déjà disponibles sur le marché. Toutefois, aucune étude longitudinale n'a évalué adéquatement cette hypothèse, en tenant compte de l'ensemble des coûts et des conséquences, tant pour le patient que pour l'établissement. Les nouveaux médicaments étudiés s'avèrent généralement beaucoup plus coûteux une fois commercialisés et certains protocoles de recherche peuvent avoir comme objectif secondaire de familiariser davantage les praticiens avec ces médicaments plutôt que de répondre à une question de recherche potentiellement élucidée. Les comités d'éthique et les comités scientifiques de la recherche doivent analyser les protocoles en s'assurant de la pertinence des questions posées.

Bailey et coll. proposent des étapes pour éviter des dépassements de coûts et assurer la réussite du projet. Ils insistent sur la nécessité de discuter d'un budget au préalable et identifient des sources de financement⁴⁷.

Melh fait ressortir les coûts cachés de la recherche en établissement⁴⁸. Anandan et coll. ont développé en 1993 une grille tarifaire qui permet d'identifier avec plus de précision les coûts liés à la prestation de services pharmaceutiques en recherche clinique et d'obtenir un financement adéquat des coûts liés à la pharmacie de la part du promoteur au moment des négociations avec le chercheur principal. La grille tarifaire repose sur cinq phases et un barème de coût qui tient compte du volume d'activité et de sa complexité. La grille tarifaire a été appliquée à un établissement de près de 1000 lits, comportant 12 pharmacies satellites et plus de 12000 doses par année provenant d'environ 35 protocoles de recherche. Les revenus annuels générés ont été de 72000 \$ à 86000 \$, avec un intervalle de coût/protocole facturé au chercheur de 2800 \$ à 3580 \$/protocole. L'utilisation de la grille a permis de générer des revenus suffisants pour doter le secteur de ressources adéquates et répondre aux besoins⁴⁹. Idoate et coll. ont proposé un modèle d'évaluation des coûts des protocoles de recherche. Leur modèle, appliqué à 24 protocoles, a permis d'établir que 83 % des coûts d'un protocole liés à la pharmacie sont variables⁵⁰. Le coût moyen était de 1766 \$ par protocole et de 174 \$ par patient. Les coûts étaient surtout influencés par la dispensation (53 %), la gestion des retours (21 %) et le contrôle des stocks (20 %). Une ventilation des coûts par type d'étude nous indique un total de 99 ± 63 h/étude randomisée et de 65 ± 14 h/étude non randomisée. Wermeling et coll. discutent de l'ensemble des aspects financiers de la recherche en établissement de santé, des sources de financement, des ressources nécessaires, de la structure de financement, de l'approche d'affaires, des différences entre les études subventionnées ou non et de la conduite à tenir en cas de dépassement des coûts^{51, 52}.

Selon le type de recherche, les pharmaciens d'établissements peuvent soumettre leur projet pour obtenir du financement auprès de différents organismes. Les sources de financement généralement accessibles aux pharmaciens d'établissements incluent les fonds de comités d'évaluation (p. ex. comité RUM, comité d'évaluation de nouvelles technologies), les fonds de recherche du département de pharmacie ou de recherche clinique des établissements et fondations, les fonds d'associations professionnelles (p. ex. comité paritaire MSSS-A.P.E.S., comité CSHP Research and Education Foundation, ACCP, ASHP, associations médicales), le financement des projets carrière-été du gouvernement fédéral pour l'embauche d'assistants de recherche, les bourses de perfectionnement en recherche (p. ex. CSHP), les bourses de chercheurs-boursiers cliniciens, les bourses de formation de 2^e et 3^e cycle en recherche en santé pour les détenteurs d'un diplôme professionnel en santé et le financement de l'industrie pharmaceutique. Les pharmaciens d'éta-

blissements peuvent explorer d'autres sources de subventions auprès d'organismes gouvernementaux. Bien qu'il n'y ait aucune statistique disponible sur le financement obtenu par les pharmaciens canadiens ou québécois en matière de recherche, le contexte suggère un financement très limité.

Le département de pharmacie devrait se questionner sérieusement sur sa capacité de comptabiliser et d'imputer les activités de recherche, qui sont actuellement sous-déclarées.

L'assurance de la qualité

De façon générale, un établissement doit satisfaire aux exigences de son pays en matière de recherche clinique en établissement. Au Canada, l'établissement doit respecter les normes du CCAES, les bonnes pratiques cliniques et les normes des promoteurs. Les bonnes pratiques comportent notamment un glossaire très utile à la révision de l'organisation des activités de même que 13 principes directeurs. Le coordonnateur de la recherche au niveau pharmaceutique devrait maîtriser les bonnes pratiques de fabrication. Chaque promoteur est libre de travailler avec les chercheurs et établissements de son choix. Tankanow et coll. ont développé un programme d'assurance de la qualité au niveau d'un SPSR⁵³. Les auteurs décrivent leur démarche de même que les critères appliqués à six contextes différents (gestion des stocks, gestion des données, gestion d'une pharmacie satellite, gestion de la dispensation aux unités de soins, gestion de l'audit, gestion de la dispensation). Holford et coll. ont publié une démarche similaire⁵⁴.

La formation

Le programme de maîtrise en pratique pharmaceutique comporte une formation théorique de 3 crédits (PHM 6501 à l'Université de Montréal) sur la recherche en établissement de même qu'un projet de recherche de 7 crédits (PHM 6125). Cette initiation à la recherche, vécue selon les mêmes règles que les projets subventionnés soumis au sein d'un établissement, devrait être connue de tous les pharmaciens d'établissements ayant des activités de recherche. La Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux et l'A.P.E.S. ont proposé à leurs membres, au cours de la dernière année, une journée de formation sur le thème du pharmacien, initiateur de recherche clinique. Outre ces activités, le chef du département de pharmacie devrait vérifier, avec le centre de recherche et le comité d'éthique de la recherche, les formations pertinentes à planifier pour les pharmaciens désignés.

De plus, GEREQ va proposer une formation en ligne à partir du mois de janvier 2003. Cette formation sera composée de deux volets. Le premier comportera

8 modules de 15 minutes avec un questionnaire sur les notions indispensables des bonnes pratiques cliniques. Cette formation est accessible à toute personne travaillant dans la recherche clinique. Il s'agit d'une formation professionnelle continue qui sera probablement certifiée. Le second volet sera davantage fondé sur le profil de chacun. Il abordera des thèmes plus pratiques : méthodologie des essais cliniques contrôlés, rédaction de protocoles, demande de subvention, etc. Cette formation est sans frais, il suffit de s'inscrire auprès de GEREQ. La validation de cette formation devrait se faire au moyen d'un examen final organisé par une université.

Les communications

Le SPSR est responsable de fournir aux intervenants l'ensemble de la documentation pertinente concernant les médicaments étudiés. Parmi ces intervenants, il faut compter le personnel du département.

Le plan d'affaires

Le plan d'affaires devra comprendre l'ensemble des services offerts par la pharmacie de recherche. Les services professionnels telles la gestion des randomisations, la préparation des médicaments, la manipulation des formes pharmaceutiques pour permettre une étude à double insu, la participation des pharmaciens des différents secteurs à l'élaboration du protocole et la rencontre avec les patients dans le but de les recruter ou de les informer sont tous des points à mettre en valeur. Il faudra aussi décrire les aménagements physiques, la sécurité des lieux, la qualité des équipements de réfrigération, etc. Finalement, il faudra également situer les services offerts par rapport aux services des « compétiteurs »⁵⁵.

Conclusion

La pratique pharmaceutique actuelle comporte une proportion en apparence négligeable de recherche à travers le Canada. Le pharmacien doit assumer pleinement ses responsabilités en matière de gestion optimale des médicaments. Le développement de la recherche et d'un modèle de pratique, la définition des rôles et l'organisation de ces activités doivent être encouragés et réévalués périodiquement dans le département de pharmacie d'un établissement de santé.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussières
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.

Références

1. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. <http://www.jcaho.org/dscc/index.htm> (site visité le 19 décembre 2002) OU Chase PA. Controlling investigational drug use in community hospital. *Am J Hosp Pharm* 1991;48:61-2.
2. Conseil canadien d'agrément des services de santé. <http://www.cchsa.ca/> (les normes sont disponibles dans les établissements agréés) (site visité le 19 décembre 2002).
3. ASHP Guidelines: minimum standard for pharmacies in hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:2711-7.
4. ASHP Statement on pharmaceutical research in organized health-care settings. ASHP web site. www.ashp.org.
5. ASHP Guidelines for pharmaceutical research in organized health-care settings. ASHP web site. www.ashp.org.
6. ASHP Guidelines on clinical drug research. *Am J Health-Syst Pharm* 1998;55:369-76. ASHP web site. www.ashp.org.
7. CSHP guidelines for institutional pharmacy research. 1997. www.cshp.ca.
8. CSHP Guidelines for the use of drugs in clinical trials in health care facilities. 2001. www.cshp.ca.
9. A.P.E.S. Guide et Règle de financement des services pharmaceutiques pour les médicaments en étude clinique (SMEC). 1991.
10. Rockwell K, Bockheim-McGee C, Jones E, Kwon IWG. Clinical research: national survey of US pharmacy-based investigational drug services – 1997. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:337-44.
11. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing and the total cost of care in the US Hospitals. *Pharmacotherapy* 2000;20(6):609-21.
12. Raehl CL, Bond CA. 1998 National Clinical pharmacy services study. *Pharmacotherapy* 2000 Apr 20(4):436-60.
13. Steeves R, Blackburn J. A survey of hospital pharmacy research in Canada. *Can J Hosp Pharm* 1988;41(5):227-31.
14. Cipywnyk DM, McBride J. A survey of pharmacy-coordinated investigational drug services. *Can J Hosp Pharm* 1991;44(4):183-8, 200.
15. McKerrow R, Bussières JF, Hall K, Rapaport P. et coll. Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 2001-2002. www.lillyhospitalreport.org (site visité le 17 novembre 2002).
16. McKerrow R, Bussières JF, Hall K, Rapaport P. et coll. Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 1999-2000. www.lillyhospitalreport.org (site visité le 17 novembre 2002).
17. Collectif. La recherche clinique du CHU mère-enfant Sainte-Justine. Une culture, une vision, un projet concret. Rapport et plan d'action suite à la journée d'étude du vendredi 31 mai 2002.
18. Rodman JH. ACCP Strategic planning conference: issues and trends in clinical pharmacy research. *Pharmacotherapy* 1997;17(5):1068-1072.

19. Mutnik AH, Miller LS. The pharmacist as an active member of the institution review board. *Top Hosp Pharm Manage* 1993;13(1):55-9.
20. Hill DP, Browning DA. A perspective on investigational drug management. *Top Hosp Pharm Manage* 1993; Apr 13(1):29-36.
21. ACCP. The clinical pharmacist as a principal investigator: a commentary from the ACCP. *Pharmacotherapy* 2000;20(5):599-608.
22. Kowalsky SF. Opportunities for pharmacists in clinical research. *Pharm Pract Manag Q* 1996;16(2):1-3.
23. Phillips MS. Clinical research: ASHP guidelines and future directions for pharmacists.
24. 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, A.P.E.S. – Privilèges de pratique.
25. 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.
26. ACCP Position statement. Pharmacists and the pharmaceutical industry: guidelines for ethical interactions. *Pharmacotherapy* 1993;13(5):531-33.
27. Schulman KA, Seils DM, Timbie JW et coll. A national survey of provisions in clinical-trial agreements between medical schools and industry sponsors. *N Engl J Med* 2002 Oct 24;347(17):1335-41.
28. Schieppati A, Perico N, Remuzzi G. Conflict of interest as seen from a researcher's perspective. *Sci Eng Ethics* 2002 Jul; 8(3):337-42.
29. Newman TJ. Clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* 2000;343:7:510-11.
30. Nathan DG, Weatherall DJ. Academic freedom in clinical research. *N Engl J Med* 2002; 347(17):1368-70.
31. Marnocha RM. Clinical Research: business opportunities for pharmacy-based investigational drug services. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:249-52.
32. Ryan ML, Colvin CL, Tankanow RM. Development and funding of a pharmacy-based investigational drug service. *Am J Hosp Pharm* 1987;44(5):1069-74.
33. McDonagh MS, Miller SA, Naden E. Cost and savings of investigational drug services. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:40-3.
34. Miller LG. Research guidelines for the Pharm D Practitioner. *Pharmacotherapy* 1994;14(6):740-2.
35. Mielke TR, Liptak CA, Summerfield M, Bertch JM. An investigational drug service at a pediatric hospital. *Top Hosp Pharm Manage* 1993; Apr 13(1):47-54.
36. Woodward DK, Clifton GD. Development of a successful research grand application. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:813-22.
37. Wermeling DP. Clinical research: regulatory issues. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:252-6.
38. Kindig DA, Dunham NC, Eisenberg JM. Needs and challenges for health services research at academic health centers. *Acad Med* 1999;74(11):1193-201.
39. Vlasses PH. Clinical research: trends affecting the pharmaceutical industry and the pharmacy profession. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:171-4.
40. Lunik MC. Clinical research: managing the issues. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:170-1.
41. 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.
42. Iteen SA, Ceppaglia J. Investigational drug information through a hospital wide computer system. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:2746-8.
43. Schwartz PA, Vegenberg FR. Proviging investigational drug data through a hospital wide computer system. *Am J Hosp Pharm* 1983;40:114-5.
44. Abel JF, Moore RA, Foster TJ. Use of a personal computer to support an investigational drug service. *Hospital Pharmacy* 1990;25:127-33.
45. Burnham NL, Elcombe SA, Skorlinski R. et coll. Computer program for handling investigational oncology drugs. *Am J Hosp Pharm* 1989;46:1821-4.
46. Wermeling DP, Nowak-Rapp M, Sitzlar S. Computer-assisted investigational drug information and testing mechanism for nurses. *Hosp Pharm* 1994;29(8):745-6.
47. Bailey EM, Pindolia VK. How to obtain funding for clinical research. *Am J Hosp Pharm* 1994;51(Nov 15):2858-60.
48. Mehl B. Investigational drug protocols – hidden costs. *Hospital Pharmacy* 1991;26:459-61.
49. Anandan JV, Isopi MJ, Warren AJ. Fee structure for investigational drug studies. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50(11):2339-43.
50. Idoate A, Ortega A, Carrera FJ, Aldaz A, Giraldez J. Cost-evaluation model for clinical trials in a hospital pharmacy service. *Pharm World Sci* 1995; Sep 22;17(5):172-6.
51. Wermeling DP, Piccoro LT, Foster TS. Financial impact of clinical research on a health-system. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54:1742-51.
52. Rogers SD, Lampasona V, Buchanan EC. The financial impact of investigational drug services. *Top Hosp Pharm Manage* 1994; Apr (14 (1)):60-6.
53. Tankanow RM, Savitsky ME, Volger BW, Ryan ML, Colvin CL. Quality assurance program for a hospital investigational-drug service. *Am J Hosp Pharm* 1989;46:962-9.
54. Holdford DA, Smith S. Improving the quality of outcomes research involving pharmaceutical sciences. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54:1434-42.
55. Johnson VB, Crane V, Hayman JN. Marketing an investigational drug service. *Top Hosp Pharm Manage* 1993;13(1):16-28.

Remerciements

Jean-Claude Fournon, M.D.
Pédiatre, cardiologue
Directeur de la recherche clinique
Hôpital Sainte-Justine

NOUVEAUTÉS EN PHARMACOTHÉRAPIE

Nouveautés

Photofrin d'Axcan Pharma inc. a été approuvé par Santé Canada pour le traitement de la dysplasie de haut degré (DHD) associée au syndrome de Barrett. • Information: David W. Mims, Axcan Pharma inc., tél. : (205) 991-8085, poste 223.

Heleicide d'Axcan Pharma inc. a été approuvé par Santé Canada. Heleicide est une capsule de triple thérapie destinée à l'éradication de l'*Helicobacter pylori*. • Information: David W. Mims, Axcan Pharma inc., tél. : (205) 991-8085, poste 223.

Actonel (risédronate sodique) posologie hebdomadaire de 35 mg de Procter & Gamble Canada Inc. et Aventis Pharma a été approuvé par Santé Canada pour le traitement de l'ostéoporose. • Information: Julie Bordeleau, Hill & Knolton/Ducharme Perron, tél. : (514) 395-0375, poste 228.

Xigris^{MC} (drotrecogin alfa [activée]) d'Eli Lilly Canada Inc. a été approuvé par Santé Canada pour le traitement de la septicémie aiguë (sepsis associé à un dysfonctionnement organique aigu). • Information: Alison Papas, Eli Lilly Canada Inc., tél. : (416) 693-3670.