

Le rôle du pharmacien sein du comité d'éthique de la recherche

Mireille Brisson

Résumé

Le comité d'éthique de la recherche (CER) et des nouvelles technologies de l'Institut de cardiologie de Montréal siège depuis plus de 10 ans. Depuis quelques années, le nombre de membres actifs s'élève à 15, et entre 70 et 90 nouveaux protocoles sont évalués chaque année. Avec l'évolution du CER et la complexité des nouveaux protocoles et des nouvelles technologies développées, le rôle des membres, et tout particulièrement celui du pharmacien, a également évolué. Le pharmacien tient maintenant un rôle essentiel, surtout en ce qui a trait à l'analyse et au suivi des protocoles impliquant des médicaments de recherche.

Composition du CER

On ne peut parler du rôle du pharmacien au sein du comité d'éthique sans brièvement présenter la composition du comité ainsi que son fonctionnement. Le comité est actuellement composé de 15 membres, dont au moins sept médecins et un pharmacien, et compte en plus une représentation légale importante (avocats). Le tableau I présente la liste des membres du comité. Afin de répondre plus adéquatement aux exigences émanant de l'Énoncé de politique des trois conseils, la composition du comité d'éthique fait actuellement l'objet d'un remaniement important. Le but de ces exigences est de s'assurer que les CER sont constitués d'une équipe multidisciplinaire disposant de toute l'expertise et de l'indépendance voulue pour évaluer avec compétence l'éthique des projets qui leur sont soumis¹. Les membres des CER doivent jouer des rôles à la fois différents et complémentaires^{1,3}.

Tableau I : *Représentants du comité d'éthique de la recherche et des nouvelles technologies*

Cardiologues (5)*
Chirurgien
Anesthésiste
Pharmacien
Infirmières (2)
Avocats (4)
Assistante de recherche

* dont un médecin (DSP) est membre d'office

Rôle du CER

Le rôle du CER, tel que défini dans l'Énoncé de politique des trois conseils, consiste à évaluer, à approuver et à surveiller toute recherche qui fait appel à

des sujets humains^{1,4}. Le CER a également l'autorité de modifier, de stopper ou de refuser toute proposition ou poursuite de projet de recherche. La méthode d'évaluation des projets de recherche par le CER doit reposer sur le principe que plus la recherche risque d'être invasive, plus elle doit être évaluée soigneusement. Il est entendu que l'évaluation approfondie de tous les projets serait souhaitable, mais elle représente une charge trop lourde qui pourrait nuire à la qualité de l'analyse où les risques seraient sérieux^{1,4}. Toutefois, il va s'en dire que tous les projets de recherche doivent être évalués adéquatement. Ce sont les principes qui sont à la base du fonctionnement du CER. Le CER est également responsable de s'assurer que les exigences reconnues en matière d'éthique de la recherche seront remplies tout au long du déroulement du projet de recherche³.

Fonctionnement du CER

Au cours des années, le fonctionnement du comité a dû être maintes fois révisé, notamment pour tenter d'alléger les réunions et d'accélérer le processus d'évaluation des protocoles. Il n'en demeure pas moins que, dans la majorité des cas, il faut environ quatre heures pour réussir à analyser tous les nouveaux protocoles (en plus des amendements) et à effectuer le suivi des projets en cours, et ce, tous les mois. Il est parfois même nécessaire de tenir une réunion supplémentaire entre-temps afin de ne pas retarder indûment l'approbation des protocoles.

Depuis quelques années, les chercheurs sont invités au début de chaque réunion à venir présenter leur protocole et à répondre aux questions des membres du comité. Ceci a permis aux membres de mieux comprendre certains projets complexes et de limiter la correspondance entre le chercheur et le comité, celle-ci devenant très lourde et retardant régulièrement l'acceptation des projets. Il est aussi parfois nécessaire que le comité consulte d'autres médecins qui ne siègent pas au comité pour bénéficier d'une expertise supplémentaire essentielle à une évaluation adéquate des protocoles (p. ex. : microbiologistes, arythmologues, si aucun n'est présent au comité).

Rôle du pharmacien

On reconnaît depuis longtemps le pharmacien comme un professionnel qui participe à l'amélioration de la

Mireille Brisson, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Charles LeMoigne.

révision des protocoles par son évaluation de pointe des médicaments⁵. Mais comment son implication se traduit-elle dans la pratique de tous les jours? L'implication du pharmacien au sein du CER se divise en trois volets :

- La préparation en vue des réunions (lecture des documents soumis, révision et analyse des effets indésirables, etc.).
- Lors des réunions, il doit faire part de son analyse des protocoles, des amendements (et autres documents soumis) et faire le suivi des effets indésirables.
- Après les réunions, il est responsable de la vérification des formulaires de consentement (avec le sous-groupe), de la mise à jour du document concernant le suivi des effets indésirables et de la planification du travail quotidien du pharmacien en clinique en fonction des nouveaux protocoles et amendements approuvés.

La préparation aux réunions du CER

L'une des tâches les plus importantes du pharmacien est sans aucun doute l'analyse des « brochures de l'investigateur ». La brochure de l'investigateur est une compilation de données cliniques et non cliniques sur les produits de recherche pouvant servir à l'étude de ceux-ci sur des sujets humains⁶. Elle contient habituellement tous les renseignements concernant la pharmacodynamie du médicament, la pharmacocinétique, le mode d'administration, les interactions médicamenteuses (si elles ont été évaluées), les effets secondaires, les doses utilisées. De plus, l'expérience animale et humaine y est largement décrite. En fait, le type d'information disponible et la quantité d'information à inclure dans ce document sont fonction du stade de développement du produit de recherche. Si le produit est commercialisé et que sa pharmacologie est très bien comprise, il n'est pas nécessaire de produire une brochure exhaustive⁶.

L'analyse du protocole de recherche est également un travail minutieux et très important. Il faut vérifier notamment les critères d'inclusion et d'exclusion des patients, le mode de recrutement des patients, les doses de médicaments utilisées, s'assurer de la faisabilité de l'application du projet dans la vie quotidienne, s'assurer d'une méthode adéquate de suivi des patients en cours d'étude, déterminer qui va rembourser le coût des médicaments s'ils sont dispendieux.

Pour les projets qui impliquent des médicaments déjà commercialisés, les critères d'inclusion et d'exclusion sont généralement évalués en fonction des informations disponibles dans les monographies. Par exemple, s'il est reconnu qu'un médicament peut entraîner une augmentation importante des enzymes hépatiques, il serait très prudent d'exclure d'emblée les patients dont les enzymes seraient, à l'entrée de l'étude, deux ou trois fois supérieures à la limite normale. Une autre option

serait de prévoir, au cours de l'étude, un mécanisme de contrôle régulier des enzymes hépatiques et de cesser le médicament à l'étude lorsqu'elles atteindront, par exemple, trois fois la limite supérieure à la normale.

Les doses des médicaments impliqués dans les nouveaux protocoles doivent être soigneusement analysées et comparées aux doses couramment utilisées (pour les médicaments commercialisés) ou aux doses utilisées dans les études cliniques ou pré-cliniques précédentes, à moins que l'étude vise justement à déterminer la dose maximale efficace d'un médicament. Ceci constitue sans contredit une partie importante du travail du pharmacien. Les membres du CER s'en remettent à ses compétences afin qu'il s'assure de la sécurité des patients qui participent aux projets de recherche.

Un autre élément très important de l'évaluation pharmaceutique d'un protocole de recherche consiste à vérifier qui va fournir les médicaments (la compagnie ou l'hôpital), et ce, particulièrement dans les cas où un médicament dispendieux déjà commercialisé fait l'objet d'une nouvelle étude clinique. À l'Institut de cardiologie, nous suivons le principe suivant : si le patient avait de toute façon reçu le même médicament en dehors de l'étude, l'hôpital peut le fournir. Dans tous les autres cas, nous nous assurons que la compagnie fournira gratuitement le médicament.

Finalement, les amendements aux protocoles sont parfois nombreux et doivent être évalués par le pharmacien, car ils peuvent parfois entraîner une modification de la distribution des médicaments de recherche, du formulaire de consentement ou de l'analyse du suivi des médicaments. Par exemple, il est possible qu'en cours d'étude des visites supplémentaires soient prévues, ce qui pourrait modifier la fréquence de distribution des médicaments et ainsi nécessiter un ajustement de la part de la pharmacie.

Les réunions du CER

Durant les réunions du CER, tous les membres sont invités à émettre leurs commentaires concernant les projets soumis. Le pharmacien est le professionnel le mieux outillé pour discuter du profil pharmacologique des médicaments à l'étude, et il doit donner son opinion sur tous les projets impliquant des médicaments. Que ce soit au regard des critères d'inclusion ou d'exclusion, des doses utilisées ou du suivi en cours d'étude, toute ambiguïté ou questionnement pertinent doit être amené aux membres pour discussion.

En ce qui concerne l'analyse du suivi des effets indésirables effectuée en dehors des réunions, le pharmacien doit aviser les autres membres du comité des effets sérieux survenus et de toute demande de renseignement supplémentaire et/ou de clarification

Tableau II : Exemple de tableau de suivi des effets indésirables – Médicament XYZ

No événement Date	Caractéristiques du patient	Description de l'événement	Conséquence	Décision du comité d'éthique
A-1111 18 avril 2001	F 66 ans Diabétique	↓ Appétit, N, V, Douleurs abdominales	Retour à la normale après 1 semaine	- (aucune relation avec la molécule à l'étude)
B-2222 3 novembre 1999	H 50 ans HTA, angine	Arrêt cardiaque durant sommeil (1 semaine après début étude)	Décès	Modification formulaire consentement
C-3333 5 mars 2002	H 45 ans Fumeur	Cancer du poumon découvert 1 1/2 an après début étude	Opération/réssection partielle d'un poumon	- (Aucune relation avec la molécule de l'étude)

concernant les rapports d'effets indésirables qui seront acheminés aux compagnies qui subventionnent les études cliniques.

Le travail du pharmacien après les réunions du CER

1- Les formulaires de consentement

La révision des formulaires de consentement est effectuée par un sous-comité du CER composé d'un avocat, d'un médecin, d'une assistante de recherche et d'un pharmacien.

Ce formulaire doit être signé par les patients et constitue leur approbation à participer à une étude clinique. Il représente un exposé compréhensible des avantages et des inconvénients raisonnablement prévisibles associés à la recherche ainsi qu'une description des conséquences prévisibles en cas de non-intervention¹. L'information que l'on y présente doit être claire, livrée dans un langage accessible pour les patients et surtout exacte. Le pharmacien doit donc s'assurer d'un niveau de langage et d'information adéquat.

L'information présentée dans le formulaire doit être suffisante pour obtenir un consentement libre et éclairé et doit aussi permettre au patient de revenir en tout temps sur sa décision. Il faut mettre à la disposition du patient toutes les informations qui pourraient remettre en cause sa décision de participer à une étude, mais il ne faut toutefois pas l'inquiéter indûment en lui fournissant, par exemple, la liste de tous les effets indésirables rapportés pour le médicament à l'étude.

Dans sa révision, le pharmacien doit s'attarder particulièrement aux sections du formulaire concernant les risques et les inconvénients pour s'assurer que les informations les plus pertinentes sont présentées au patient, ce qui permettra à ce dernier de prendre une décision éclairée au regard de sa participation à l'étude (voir un exemple au tableau II). De façon générale, on y retrouve les risques qui sont graves ou importants ainsi que ceux qui sont prévisibles (et les plus fréquents). Les autres sections du formulaire concernent notamment le but et le déroulement de l'étude ainsi que divers aspects

légaux (compensation, confidentialité). Il est également important d'aviser les patients qu'ils seront prévenus de toute nouvelle information susceptible de mettre en cause leur décision de continuer ou non à prendre part à une recherche¹. La divulgation des résultats d'une nouvelle étude en est un bon exemple. Au fil des ans, nous en sommes venus à établir des standards relativement à certaines sections du formulaire de consentement, ce qui allège grandement le travail des membres du sous-comité. De plus, comme les chercheurs savent de plus en plus ce que l'on attend d'eux, le travail de révision en est grandement facilité. Toutefois, nous devons depuis quelque temps faire face à une nouvelle problématique, soit celle des nombreuses exigences des compagnies pharmaceutiques qui subventionnent les études cliniques. Plusieurs échanges sont parfois nécessaires avant que la compagnie se conforme à nos critères de rédaction des formulaires de consentement, car elles se protègent de plus en plus (sur le plan légal). Il arrive même que ce processus retarde l'acceptation du formulaire de consentement et par le fait même le début d'une étude clinique.

2- Suivi des patients en cours d'étude

Une surveillance continue des projets en cours d'étude est importante à toutes les étapes, car l'absence de suivi adéquat empêche les membres du CER de s'acquitter pleinement de leurs fonctions, notamment celle d'assurer la protection des personnes qui prêtent leur concours à un protocole de recherche³. La rigueur de ce suivi devrait être conforme à la méthode d'évaluation éthique du projet¹.

Le suivi des effets indésirables des médicaments fait partie de cette surveillance continue et se fait depuis quelques années en dehors des réunions officielles. Quelques jours avant la réunion, la liste des effets indésirables rapportés par les chercheurs depuis la dernière réunion est soumise au pharmacien. Chaque effet doit être lu et analysé. Ceci demande beaucoup de travail, car il faut constamment se référer aux événements déclarés précédemment. On doit donc régulièrement réexaminer la brochure de l'investigateur (ou les autres documents antérieurs) pour y retrouver la

liste des effets indésirables déjà rapportés pour le médicament en cause. Ce travail est d'une grande importance, car il peut en résulter une modification au formulaire de consentement ou même la suspension temporaire d'un projet si l'événement survenu est très sérieux. En effet, même si un événement survient pour la première ou la deuxième fois seulement, s'il s'agit d'un événement sérieux (par exemple, un décès inattendu), il faudra envisager l'ajouter à la liste des effets indésirables dans le formulaire de consentement (voir tableau III).

Dans cette perspective et pour faciliter le travail de recherche, j'ai élaboré un outil de travail simple me permettant de compiler et de retracer facilement tous les effets indésirables qui sont soumis au comité. Les rapports sont très nombreux, car le CER doit être informé non seulement des événements survenus à l'interne mais aussi de tous ceux qui sont soumis au commanditaire et qui proviennent d'autres centres hospitaliers. Depuis quelques années, je compile donc les effets indésirables par médicament plutôt que par projet (car un médicament est parfois évalué dans le cadre de plusieurs projets) en inscrivant la date d'évaluation, le numéro de l'événement (si possible), une brève description de celui-ci et la démarche entreprise par le CER, s'il y a lieu (voir tableau II).

3- Lien avec le travail du pharmacien en clinique

Après les réunions, un lien peut (et doit) être fait avec le travail du pharmacien en recherche clinique. Il faut modifier les instructions en fonction des nouveaux amendements, planifier le travail pour la préparation des nouveaux protocoles, mettre à jour le document de suivi des effets indésirables, etc. En somme, il faut un suivi très étroit afin de pouvoir planifier la préparation aux nouvelles études et aussi un bon système de classification pour pouvoir retracer facilement les documents des réunions précédentes. Idéalement, le

nombre de pharmaciens devrait être limité et un bon système de communication doit être développé. Il ne faut pas oublier que le pharmacien qui travaille en recherche peut aussi être d'une grande utilité pour le CER parce qu'il participe directement à l'application des protocoles de recherche. Finalement, en ce qui concerne les réunions du CER, le même pharmacien devrait toujours être présent (dans la mesure du possible), puisque ceci facilite grandement le suivi. Il peut se référer à un ancien protocole concernant le même médicament, il peut se souvenir de problèmes qui sont survenus au cours des études antérieures ou de la façon dont certains problèmes ont été traités ou évités.

Situations particulières

Le rôle du pharmacien au sein du comité d'éthique est très large et ne se limite pas à une analyse approfondie des médicaments. Plusieurs thèmes sont abordés et demandent l'expertise et la vision de tous les membres du comité. Pensons seulement aux études génétiques, aux protocoles en situation d'urgence (p. ex. : infarctus) et à la compétition entre tous les projets de recherche.

Études génétiques

De plus en plus de protocoles de recherche comportent des sous-études génétiques ou incluent la conservation d'un échantillon sanguin pour évaluation future (génétique ou autre). Il faut s'assurer de la confidentialité des renseignements ainsi que du mode de conservation des documents et de l'échantillon sanguin (ou de sa destruction). Il faut donc informer les patients (par le formulaire de consentement) afin qu'ils comprennent bien qu'il est possible qu'ils puissent avoir de la difficulté à obtenir une assurance ou carrément qu'ils ne puissent pas être assurés. On doit aussi s'interroger sur la divulgation (ou non) des résultats en fin d'étude.

Tableau III : Exemple de formulaire de consentement (section risques et inconvénients)

Les effets secondaires signalés au cours des études cliniques comparatives sur le « XYZ » sont :

- ⇒ maux tête (10 %),
- ⇒ constipation (8 %),
- ⇒ fatigue (3 %),
- ⇒ douleurs musculaires (3 %),
- ⇒ éruptions cutanées (1 %).

Les effets suivants, beaucoup plus rares, ont également été signalés :

- ⇒ inflammation du pancréas (pancréatite),
- ⇒ douleurs angineuses pouvant mener à une crise cardiaque,
- ⇒ problèmes intestinaux (blocage ou occlusion).

Au nombre des risques associés aux prélèvements de sang, mentionnons :

- ⇒ la douleur,
- ⇒ une sensation de brûlure,
- ⇒ l'apparition de bleus à l'endroit où l'aiguille a percé la peau.

Des inconvénients et/ou effets indésirables inattendus peuvent également se produire.

Protocoles en situation d'urgence

Comment obtenir de façon éthique le consentement d'un patient qui arrive en infarctus aigu à l'urgence après avoir reçu de la morphine dans l'ambulance? Un proche qui l'accompagne aurait-il le droit de donner ou de refuser un consentement à la place du patient? Voici quelques-unes des interrogations difficiles à résoudre auxquelles nous avons à faire face régulièrement.

Compétition entre les protocoles

Dans une institution où la recherche occupe une place très importante et où un grand nombre de projets sont actifs en même temps, il y a lieu de croire que plusieurs projets puissent convenir à un même patient, ce qui porte à se questionner sur la « compétition » entre les divers protocoles. Il faut s'assurer que tous les chercheurs ont la possibilité de mener à terme leurs recherches, en déterminant un mode de fonctionnement en ce qui a trait au recrutement des patients.

Conclusion

Au fil des ans, le rôle du pharmacien au sein du CER s'est élargi, notamment pour répondre aux exigences des protocoles qui deviennent de plus en plus complexes. Notre expertise pharmaceutique ainsi que notre rôle privilégié au cœur de l'action font de nous l'un des professionnels le mieux informé de ce qui se passe en matière d'application des protocoles de recherche. Il faut ouvrir l'œil sur ce qui se passe (et aussi nos oreilles), utiliser notre jugement et mettre à la disposition de tous nos connaissances.

Pour toute correspondance :
Mireille Brisson
Département de pharmacie
Hôpital Charles LeMoine
3120, boul. Taschereau
Longueuil (Québec) J4V 2H1
Tél. : (450) 466-5000, poste 2406
Télec. : (450) 466-5775
Courriel : mireille.brisson @ rrsss16.gouv.qc.ca

Abstract

The research ethics and new technologies committee at the Montreal Heart Institute has been holding meetings for more than 10 years. In the last few years, 15 active members have been on the committee, and between 70 and 90 new protocols have been assessed yearly. With the evolution of the committee and the growing complexity of new protocols and technologies, the members' role, particularly the pharmacist's, has also evolved. The pharmacist's role now proves to be essential, particularly when it comes to the analysis and the follow-up of protocols using research drugs.

Références

1. Énoncé de politique des Trois Conseils. Éthique de la recherche avec des êtres humains. Gouvernement du Canada; août 1998.
2. Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique. Ministère de la Santé. Gouvernement du Canada; juin 1998.
3. Rapport (Deschamps) sur l'évaluation des mécanismes de contrôle en matière de recherche clinique au Québec; 1995.
4. Doucet H. L'éthique de la recherche. Guide pour le chercheur en sciences de la santé. Les presses de l'Université de Montréal; 2002.
5. Mutnick AH, Miller LS. The pharmacist as an active member of the institutional review board. *Top Hosp Pharm Manage* 1993; 13(1): 55-59.
6. Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées. Directives de la direction des produits thérapeutiques. Publication autorisée par le Ministère de la santé. Gouvernement du Canada; 1997.