

Perspective pharmaceutique de la recherche clinique sur les médicaments au Québec et en France

Aurélie Guérin^{1,2}, Cynthia Tanguay³, B.Sc., M.Sc., Denis Lebel⁴, B.Pharm., M.Sc., FCSHP, Olivier Bourdon^{5,6}, D.Pharm., Ph.D., Jean-François Bussièrès^{7,8}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP

¹Assistante de recherche, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

²Interne en pharmacie, Faculté de pharmacie, Université de Paris XI, Paris, France;

³Coordonnatrice, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacien, Adjoint au chef, soins pharmaceutiques, enseignement et recherche, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Chef du département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire Robert-Debré, Paris, France;

⁶Professeur, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université Paris Descartes, Paris, France;

⁷Pharmacien, Chef du département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁸Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 30 septembre 2013; Accepté après révision le 22 novembre 2013

Étant un intervenant pivot en recherche clinique, le pharmacien doit aussi bien demeurer à l'affût des changements législatifs au sein de son environnement légal que s'intéresser au cadre législatif proposé ailleurs dans le monde. Prenant connaissance de modifications législatives au Code civil du Québec le 14 juin 2013, nous nous sommes intéressés à comparer l'encadrement législatif de la recherche au Québec et en France¹.

En effet, plusieurs modifications législatives ont récemment été apportées au Code civil du Québec. Entre autres, le terme « expérimentation » a été remplacé par la mention « recherche susceptible de porter atteinte à l'intégrité ». Désormais, l'évaluation obligatoire des projets de recherche clinique par un comité d'éthique de la recherche est prévue au Code civil du Québec et pas seulement aux *Bonnes pratiques cliniques* internationales et canadiennes. Le concept de « risque sérieux » a été remplacé par celui de « proportionnalité ». On permet désormais à un mineur âgé d'au moins 14 ans de consentir seul à certains projets de recherche qui impliquent, selon l'avis du comité d'éthique à la recherche, un risque minimal et si les circonstances cliniques le justifient. Le concept de « soins innovateurs », qui était parfois utilisé pour éviter certaines démarches nécessaires à tout projet de recherche, a également été retiré. L'obtention du consentement autre que par écrit est maintenant permis dans les cas où les circonstances le justifient. Enfin, on a confirmé le recours possible au mécanisme de traitement des plaintes des usagers d'un établissement de santé, et ce, pour les participants à un projet de recherche¹.

À partir d'une brève revue documentaire, nous avons établi un profil comparatif de l'organisation, du cadre normatif et de la pratique pharmaceutique en recherche clinique au Québec et en France afin de déterminer les points communs, les différences et les améliorations à envisager.

À propos du cadre normatif et de l'organisation

La France et le Québec renvoient à des textes fondateurs communs, tels que le Code de Nuremberg, le Rapport Belmont et la Déclaration d'Helsinki²⁻⁴. *Les bonnes pratiques cliniques* de l'*International Conference on Harmonisation* publiées en 1996 ont été intégrées au cadre juridique ou normatif de la France et du Canada⁵.

Au Canada, la recherche clinique est encadrée par les compétences fédérales et les lois canadiennes, tandis que l'organisation des soins de santé, les pratiques professionnelles et le droit civil qui inclut le consentement à la recherche par les patients, sont de compétence provinciale. Les chercheurs québécois doivent se conformer à la Loi et Règlement sur les aliments et drogues au Canada, notamment le titre 5 du Règlement sur les aliments et drogues à propos des « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains ». L'article C.05.010 du Règlement sur les aliments et drogues précise que « le promoteur doit veiller à ce que tout essai clinique soit mené conformément aux bonnes pratiques cliniques »⁶. Les chercheurs au Québec doivent en plus respecter les lois provinciales, notamment le Code civil du Québec et la Loi sur les services de santé et les services sociaux⁷⁻⁸.

Membre de l'Union européenne, la France doit s'assurer que son cadre juridique national respecte les orientations des institutions politiques européennes, notamment celles de l'Agence européenne du médicament (EMA). À l'échelle nationale, la Loi du 9 août 2004 a remplacé la Loi Huriot-Sérusclat qui encadrait auparavant la recherche biomédicale⁹. Ces modifications étaient nécessaires pour transposer en droit français la loi qui doit être appliquée au niveau européen : la directive européenne 2001/20/CE¹⁰. La France doit également suivre le Code de la santé publique et

la décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques¹¹⁻¹².

Des structures similaires assurent le respect des obligations contenues dans les bonnes pratiques cliniques. Une autorité de santé nationale (c.-à-d. l'Agence nationale de sécurité des médicaments en France et Santé Canada au Canada) autorise la tenue d'un essai clinique qui prend en compte les avantages et les risques. Alors que l'enregistrement d'un essai clinique dans un répertoire est obligatoire en France, il est encouragé sans être obligatoire au Canada. Des autorités locales (c.-à-d. le Comité de protection des personnes en France et le Comité d'éthique de la recherche au Québec) approuvent la tenue d'un essai clinique en tenant compte des aspects éthiques et du consentement libre et éclairé. En France, l'avis donné par un comité de protection des personnes a une valeur nationale tandis qu'au Québec, l'avis donné a généralement une valeur pour l'établissement. Un comité d'éthique de la recherche peut toutefois reconnaître l'évaluation d'un autre comité. La composition des comités d'éthique est très différente entre ces deux pays. Le Comité de protection des personnes français est composé de 14 membres, dont un pharmacien hospitalier. Le Comité d'éthique de la recherche québécois est composé d'un minimum de cinq membres; le pharmacien n'est pas un membre statutaire du Comité d'éthique de la recherche, bien qu'il puisse y siéger. Les différences relevées pour les 14 domaines étudiés lors de notre comparaison ont été regroupées dans le tableau I.

À propos de la pratique pharmaceutique

En France, la décision du 24 novembre 2006 rappelle l'obligation de recourir au pharmacien hospitalier pour la gestion des médicaments de recherche. Au Québec, cette obligation est rappelée dans le Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique, qui a été publié par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec en 1998¹³. Par contre, les bonnes pratiques cliniques n'exigent pas la prestation de soins pharmaceutiques aux patients participant à la recherche. En pratique, il existe des situations qui permettent de contourner le pharmacien hospitalier, et ce, tant en France qu'au Québec. À preuve, des médecins, souvent aidés du personnel infirmier, assurent la dispensation de médicaments de recherche en cabinets privés. Dans ces cas, ni le pharmacien hospitalier ni pharmacien communautaire ne sont conscients du fait que certains de leurs patients reçoivent des médicaments de recherche.

En France, aucune mention relative à la recherche clinique sur les médicaments n'est présente dans le Code de déontologie des pharmaciens. Au Québec, depuis 2008, le chapitre VI contient sept articles consacrés aux obligations du pharmacien en recherche clinique.

Enfin, en France, le pharmacien ne peut pas être chercheur principal, tandis qu'au Québec, le pharmacien peut être chercheur principal, mais l'équipe doit compter un médecin chercheur qualifié.

Selon nous, le pharmacien hospitalier est incontournable en recherche clinique. Chaque participant à un projet de recherche demeure d'abord un patient qui prend des médicaments et qui, a fortiori, requiert des soins

Tableau I. Différences entre le cadre normatif et l'organisation de la recherche clinique en France et au Québec (Canada)

DOMAINES	DIFFÉRENCES
Cadre normatif	France : cadre normatif international, européen et français Québec* : cadre normatif international, canadien et québécois
Autorité compétente	France : ANSM Québec : Santé Canada
Demande d'autorisation de recherche clinique	France : demande d'AEC requise en phase I, II, III et IV Québec : DEC requise en phase I, II, III; en phase IV, si le médicament est utilisé à l'extérieur des limites de l'avis de conformité (p. ex. indication ou cible non approuvées)
Délai de réception de l'autorisation	France : 60 jours Québec : 30 jours; Santé Canada émet une LNO
Répertoire des essais cliniques	France : enregistrement sur EudraCT requis par l'ANSM avant de faire une demande d'AEC Québec : enregistrement sur l'une des banques de données de l'OMS ou sur Clinicaltrials.gov encouragé par Santé Canada dans un délai de 21 jours suivant le début de l'essai
Dénomination des comités d'éthique chargés de l'évaluation	France : Comité de protection des personnes Québec : CER désignés, CER non désignés et CE cliniques
Durée du mandat des membres des comités d'éthique	France : 3 ans Québec : 4 ans
Nomination des membres des comités d'éthique	France : nomination par le préfet de région Québec : recommandation du président du conseil d'administration de l'établissement au ministère de la Santé et des Services sociaux
Nombre de comités d'éthique	France : 40 <i>comités de protection des personnes</i> Québec : 220 (pour 155 établissements), soit 57 CER désignés, 32 CER non désignés et 131 CER cliniques
Portée de l'avis des comités d'éthique	France : l'avis donné a une valeur nationale Québec : l'avis donné a une valeur pour l'établissement. Un comité central peut émettre un avis à portée nationale. Un comité d'éthique local peut entériner l'avis du comité d'éthique d'un autre établissement.
Composition des comités d'éthique	France : 14 membres Québec : Cinq membres au minimum. Les membres doivent être en majorité canadiens ou résidents permanents et composés d'hommes et de femmes.
Consentement des mineurs	France : donné par les deux titulaires de l'autorité parentale, sauf si l'essai ne comporte que des risques et contraintes négligeables, telles que le Comité d'éthique a établies ou si la recherche est liée à l'occasion d'actes de soins ou si le 2 ^e titulaire ne peut donner son consentement dans des délais compatibles avec le protocole. Le consentement du 2 ^e titulaire peut être verbal ou téléphonique avec écrit a posteriori. Québec : donné par un titulaire de l'autorité parentale (un seul parent suffit) et l'accord de l'enfant mineur.
Abandon ou interruption d'un essai clinique	France : le chercheur principal informe le promoteur et les participants. Le promoteur informe l'ANSM et le Comité d'éthique Québec : le chercheur principal informe le Comité d'éthique, le promoteur et les organismes subventionnaires.
Archivage de la documentation	France : 15 ans (médicaments dérivés du sang : 40 ans) Québec : 25 ans

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; AEC : Autorisation d'essais cliniques; CER : Comité éthique de la recherche; DEC : Demande d'essai clinique; LNO : Lettre de non-objection; OMS : Organisation mondiale de la Santé

*Compte tenu des deux paliers de juridiction au Canada, la mention Canada ou Québec est indiquée selon ce qui est applicable.

pharmaceutiques pour une optimisation du traitement. Compte tenu du caractère international de nombreux protocoles de recherche et des particularités du circuit du médicament au sein de chaque pays, voire de chaque juridiction ou de chaque établissement, les pharmaciens doivent se mettre davantage en réseau pour échanger leur expérience sur les meilleures pratiques relatives au soutien des essais cliniques. Ces échanges doivent contribuer à mettre pleinement à profit l'expertise du pharmacien, l'évaluation du protocole, sa mise en route locale, les soins pharmaceutiques à prodiguer aux patients et les suivis à faire en cas de non-conformité.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflits d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Santé et services sociaux. Direction de l'éthique et de la qualité. Modifications législatives. [en ligne] <http://ethique.msss.gouv.qc.ca/site/modificationslegislatives.phtml> (site visité le 16 septembre 2013).
2. Commission scientifique des crimes de guerre. Le Code de Nuremberg. [en ligne] http://www.frsq.gouv.qc.ca/fr/ethique/pdfs_ethique/nuremberg_f.pdf (site visité le 16 septembre 2013).
3. The national Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research. The Belmont Report. [en ligne] <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html> (site visité le 16 septembre 2013).
4. Association médicale mondiale. Déclaration d'Helsinki. [en ligne] <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/> (site visité le 16 septembre 2013).
5. International Conference on Harmonization. Bonnes pratiques cliniques. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e6-fra.php> (site visité le 16 septembre 2013).
6. Justice Canada. Règlement sur les aliments et drogues. Art. C.01.05.001-016. [en ligne] http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.,_ch._870/index.html (site visité le 16 septembre 2013).
7. Publications Québec. Code civil du Québec. Articles 20-25. [en ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/lois_et_reglements/liste_alpha.php?lettre=C#CCQ-1991 (site visité le 16 septembre 2013).
8. Publications Québec. Loi sur les services de santé et services sociaux. Articles 2, 19.1, 19.2, 24, 34, 82, 88-91, 108.1, 110, 117, 172, 183.2, 184, 204, 214, 226, 238, 242, 269.1, 272, 373, 398,1, 431, 436.1, 316.6, 436.8, 530.24. [en ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/S_4_2/S4_2.html (site visité le 16 septembre 2013).
9. Gouvernement Français. Code de la Santé Publique. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 : Chapitre II Recherches biomédicales. [en ligne] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078&dateTexte=> (site visité le 30 septembre 2013).
10. Parlement Européen et Conseil. Directive Européenne 2001/20/CE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. [en ligne] <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:FR:PDF> (site visité le 30 septembre 2013).
11. Gouvernement Français. Code de santé publique. Livre 1er. Titre II - Recherches biomédicales. Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires). [en ligne] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT0000458901&dateTexte=&categorieLien=id> (site visité le 30 septembre 2013).
12. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. [en ligne]. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000028508429&dateTexte=&categorieLien=id> (site visité le 30 septembre 2013).
13. Ministère de la santé et des services sociaux. Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique. [en ligne] http://ethique.msss.gouv.qc.ca/site/fr_pam.phtml (site visité le 16 septembre 2013).