

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS**

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024 – 2025

N°67

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Par
Léa ATME

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 7 OCTOBRE 2024

**Mise en place d'une activité de pharmacie clinique au sein des essais
cliniques : étude pilote au Centre Hospitalier Régional de Tours**

JURY

Président :

M. Hassan ALLOUCHI, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, CHRU Tours

Membres :

Mme Hélène BOURGOIN, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHRU Tours

M. Emmanuel DOUEZ, Pharmacien, Assistant Hospitalo-Universitaire, CHRU Tours

M. Emmanuel GYAN, Médecin, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, CHRU Tours

Mme Marie-Capucine TROUSSET, Pharmacien, Assistant Hospitalier Spécialiste, CHRU Tours

M. Nicolas ARLICOT, Radiopharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, CHRU
Tours

M. Vivien LEGRAND, Chef de projet, CHRU Tours



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

***D'honorer** ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De ne jamais oublier** ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

***En aucun cas**, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

***De ne dévoiler** à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De faire preuve** de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De coopérer** avec les autres professionnels de santé ;*

***Que les Hommes m'accordent** leur estime si je suis fidèle à mes promesses. **Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e)** de mes confrères si j'y manque.*

Date : 07/10/2024

L'étudiant Léa Atmé

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Asseseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphane	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUPE	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

REMERCIEMENTS

Au Professeur Hassan Hallouchi,

Je te remercie d'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Je tiens à t'exprimer ma sincère gratitude et mon profond respect. Merci pour tes précieux conseils et pour les moments partagés ensemble autour d'un café et d'une pâtisserie orientale.

Au Docteur Hélène Bourgoïn,

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté d'encadrer cette thèse, et pour la confiance que tu m'as accordée tout au long de ce travail. J'ai beaucoup apprécié nos échanges et la transmission de tes connaissances au sujet des essais cliniques. Merci pour ta disponibilité, ton soutien, ta bienveillance et ton écoute attentive. Je tiens également à te remercier pour ta patience face à mon énergie débordante et aux montagnes russes émotionnelles que j'ai pu te faire vivre ! Nos relectures resteront de bons moments ; ce fut un plaisir de travailler avec toi.

Au Professeur Emmanuel Gyan,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Vos conseils m'ont été d'une grande aide. Je vous remercie pour votre soutien, et l'intérêt que vous avez porté à ce projet. J'espère vous avoir convaincu, à travers ce travail, de la pertinence et de l'importance de la collaboration médico-pharmaceutique.

Au docteur Emmanuel Douez,

Je suis vraiment touchée que tu aies accepté de juger ce travail. Commencer l'internat ensemble et le terminer à tes côtés est un véritable honneur. Je te remercie pour ta bienveillance et tes conseils tout au long de mon parcours, et pour tous les bons moments et les fous rires que nous avons partagés.

Au docteur Marie-Capucine Troussel,

Je n'aurai pas imaginé soutenir cette thèse sans que tu ne fasses partie de ce jury. Tu m'as accompagné tout au long de ce projet, et ton soutien a été précieux. Tu es pour moi un véritable modèle de professionnalisme. Ces six mois passés à tes côtés m'ont permis de grandir tant sur le plan professionnel que personnel. Trouve ici mes sincères remerciements et mon amitié.

Au professeur Nicolas Arlicot,

Je souhaite vous exprimer ma gratitude d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Vivien Legrand,

Je te remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Ce projet est l'aboutissement d'une belle coopération entre l'équipe des ARCs/IRCs et la pharmacie, et tu y as largement contribué. J'espère que ce projet n'est que le commencement d'une grande aventure.

A tous les ARCs et IRCs de Bretonneau,

Merci du fond du cœur pour votre implication et votre disponibilité. C'est en partie grâce à vous que ce projet a pu voir le jour. Ce fut un réel plaisir de collaborer avec vous !

A toute les équipes des essais cliniques de Trousseau, Bretonneau et Clocheville,

Un grand merci aux pharmaciens et aux préparateurs pour votre accueil, votre disponibilité et votre expertise. Je tiens à remercier tout particulièrement Alexandra. Travailler six mois à tes côtés était un bonheur. Merci pour ta gentillesse, ton amitié et tous ces bons moments partagés.

A mes parents,

Grâce à vous, j'ai appris la véritable signification du dévouement, de la persévérance et du courage. Vous avez toujours cru en moi et vous êtes restés à mes côtés, peu importe les circonstances. Merci, maman, d'être une oreille attentive, d'écouter mes histoires sans fins et de me guider dans mes choix. Mon daddy, mon compagnon de course, merci de m'avoir transmis ta détermination. Vous êtes mes modèles de réussite. Je vous aime.

A mes frères, Karl et Antoine,

Vous êtes des frères incroyables, et je me sens vraiment chanceuse de vous avoir. Vous êtes toujours là pour moi, et prêts à m'encourager, et vous me supportez au quotidien depuis vingt-sept ans, ça n'a pas de prix. A notre complicité que je chéris tant, à nos fous rires, nos weekends, nos voyages, nos discussions endiablées, et à tous les prochains souvenirs que nous allons créer. Je vous aime très fort.

A ma marraine, mes oncles, mes tantes, et mes cousins,

A tout l'amour que vous me donnez. J'estime la chance que j'ai d'être tombée dans cette famille. Vous avez toujours été présent pour moi et je sais que je pourrai toujours compter sur vous. Merci de me soutenir dans chaque projet dans lequel je me lance. J'attends avec impatience nos soirées karaoké à la montagne. A nos prochaines aventures ! Je vous aime très fort.

A Raphaël,

Je ne te remercierai jamais assez pour ton dévouement, ta disponibilité à des heures improbables, et ton soutien si précieux. Ta générosité, ton sens du service, ton écoute et ton enthousiasme me rappellent à quel point j'ai de la chance de t'avoir dans ma vie.

A mes amies d'enfance, Capucine et Héroïse,

Je suis tellement reconnaissante de vous avoir dans ma vie depuis presque toujours. Je ne vous remercierais jamais assez pour tous vos messages d'encouragement, vos attentions particulières, nos fous rires à en crever, nos dizaines de milliers de souvenirs. Leya est enfin diplômée les copines, je sais que vous avez du mal à le croire !

Aux « Bellas », Elisabeth, Alinéor, Ombeline et Albane,

Mes études ont commencé avec vous les cops. Vous êtes des amies en or, et je suis fière de vous compter parmi mes amies proches. A tous nos voyages et nos souvenirs MEMORABLES, et surtout à tous les prochains.

Aux « Dynamos », Valou, Margaux et Clo,

Ma team pharma, ces longues années d'études n'auraient pas eu la même saveur sans vous. Ne vous en faites pas, Princesse Leya va vous rafraîchir la mémoire : Mamma mia, la choré des cotons tiges, danser toute la nuit sur queen B, Marseille, nos défis sportifs, etc... (la liste est longue). Merci d'être des amies exceptionnelles, sur qui je peux réellement compter. Je vous aime très fort.

A tous mes copains de fac, Mélissa, Marine, Maëlle, Brice, Florian, et les autres,

Mention spéciale pour Emy et Hamza, « loin des yeux mais près du cœur ».

A mes copains du Mans et d'ailleurs,

Merci pour votre amitié qui compte beaucoup à mes yeux. A tous nos souvenirs et aux prochains. Les gars, ça y est, je fais désormais partie de la team des jeunes pro dynamiques !

A mes co-internes de Tours,

Quelle chance de vous avoir rencontré les copains, mon internat n'aurait pas été pareil sans vous. A tous nos runs en équipe, nos soirées karaoké, nos soirées jeux de société, vos soirées « sans moi et finalement c'était génial », nos afterworks, nos soirées improvisées, etc...

Avec une mention spéciale au BIT devenu BIB et enfin BIC.

Mais aussi à ma Caro d'amour (alias ma Ferronc), avec qui tout a commencé, et ma Gaté

Et à toi Elsa (ma Zazou) pour nos covoits improvisés du dimanche soir,

Sans oublier Clémence et Capu pour nos séances de tortures partagées au crossfit, et tous les autres bio (Cocole et al.).

Je vous aime tous (sauf Bananas)

Enfin,

A tous les pharmaciens qui m'ont fait grandir professionnellement, et m'ont transmis leur savoir avec passion. A tous les PPH et agents qui ont rendu mes stages meilleurs par leur bienveillance et leur sympathie. Et enfin à toutes les équipes médicales pour leur accueil et nos échanges enrichissants.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	5
LISTE DES ABREVIATIONS	10
LISTE DES TABLEAUX	12
LISTE DES FIGURES.....	12
TABLE DES ANNEXES	13
INTRODUCTION	14
PARTIE 1 : Introduction aux Essais Cliniques et à la Pharmacie Clinique	15
1. La Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH)	15
1.1. Définition et généralités	15
1.2. Les différentes catégories de RIPH.....	15
1.3. Règlementation	17
1.4. Les intervenants impliqués dans les essais cliniques	19
2. Missions pharmaceutiques dans le cadre des essais cliniques	21
2.1. Définition d'un médicament expérimental.....	21
2.2. Les Bonnes Pratiques Cliniques pour le pharmacien.....	21
2.3. Gestion des EC par la PUI	22
2.4. La gestion pharmaceutique des ME	25
2.5. Les étapes du parcours patient	27
3. La pharmacie clinique	30
3.1. Historique et généralités.....	30
3.2. Les activités de pharmacie clinique (34).....	32
4. La pharmacie clinique et les essais cliniques	38
4.1. Généralités.....	38
4.2. État des lieux en France	39
4.3. Au CHRU de Tours.....	42
PARTIE 2 : Mise en place d'une activité de pharmacie clinique au sein des essais cliniques : étude pilote au CHRU de Tours.	44
1. Contexte	44
2. Matériels et méthodes.....	47
3. Résultats	52
4. Discussion	62
5. Conclusion.....	67
BIBLIOGRAPHIE	68
ANNEXES.....	73

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ARS : Agence Régionale de Santé

BM : Bilan médicamenteux

BMO : Bilan médicamenteux optimisé

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CI : Contre-Indication

CIC : Centre d'Investigation Clinique

CPCHU : Commission des Pharmaciens de Centres Hospitaliers Universitaires

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRF: Case Report Form

CRO: Contract Research Organization

CSP : Code de la Santé Publique

CTM : Conciliation des Traitements Médicamenteux

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DPP : Dossier Patient Partagé

EC : Essai Clinique

EI : Évènement Indésirable

EIG : Évènement Indésirable Grave

EMA : European Medicines Agency

EP : Entretien Pharmaceutique

HAS : Haute Autorité de Santé

ICH : International Council for Harmonisation

IM : Interaction Médicamenteuse

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IP : Intervention Pharmaceutique

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

IRC : Infirmière de Recherche Clinique

ME : Médicament expérimental

NR : Non Renseigné

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PC : Pharmacie Clinique

PPP : Plan Pharmaceutique Personnalisé

PUI : Pharmacie à Usage Intérieure

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

UT : Unité de Traitement

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Synthèse des 3 établissements réalisant l'activité de BM.....	40
Tableau II: Synthèse des 5 établissements réalisant des EP.....	41
Tableau III: Questionnaire de Girerd	47
Tableau IV : Sélection des études cliniques à l'hôpital Bretonneau, CHRU de Tours	53
Tableau V : Durée de réalisation des BM	54
Tableau VI : Liste des médicaments en automédication.....	56
Tableau VII: Liste des médecines alternatives.....	57
Tableau VIII : Synthèse du score de l'observance des patients	57

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Les différentes catégories RIPH (1).....	17
Figure 2 : Liens réglementaires entre la Loi Jardé et le Règlement Européen.....	18
Figure 3: Déroulement chronologique d'un EC dans une PUI (1)	22
Figure 4: Parcours patient aux essais cliniques(19)	27
Figure 5: Le nouveau modèle de Pharmacie Clinique (34).....	33
Figure 6: Place du pharmacien dans la recherche clinique (39).....	38
Figure 7 : L'acte de dispensation au CHRU de Tours (43).....	43
Figure 8 : Standardisation de la réalisation des BM au CHRU de Tours.....	51
Figure 9: Standardisation de la réalisation des EP au CHRU de Tours	51
Figure 10 : Moyens de communication avec les équipes investigatrices.....	53
Figure 11: Moyens et lieux de communication avec les patients.....	54
Figure 12 : Résultats globaux du nombre de produits de santé (N=22).....	55
Figure 13: Nombre de patients avec des médicaments sur prescription médicale.....	55
Figure 14 : Automédication des patients.....	56
Figure 15 : Lien des IP avec le ME	58
Figure 16 : Description des types d'interventions pharmaceutiques	59

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1: Fiche support des bilans médicamenteux.....	73
ANNEXE 2: Fiche support des entretiens pharmaceutiques	76
ANNEXE 3 : Mode opératoire concernant la standardisation des pratiques.....	78
ANNEXE 4 : Sélection des essais cliniques	82
ANNEXE 5: Questionnaire de satisfaction à destination des patients	83
ANNEXE 6: Questionnaire de satisfaction à destination des équipes investigatrices	85
ANNEXE 7: Tableau récapitulatif des IP.....	89

INTRODUCTION

Les essais cliniques (EC) sont des études scientifiques menées sur l'homme dans le but d'améliorer les connaissances scientifiques et médicales. Le pharmacien hospitalier occupe une place importante au sein des essais portant sur les produits de santé expérimentaux. En effet, sous la délégation du médecin investigateur, il est chargé de la gestion et de l'utilisation des médicaments expérimentaux conformément au protocole de recherche.

La pharmacie clinique, dont l'objectif est d'optimiser et de sécuriser la prise en charge du patient, fait partie des missions obligatoires du pharmacien hospitalier. Cependant, bien que cette mission soit désormais solidement intégrée dans le processus de soins, elle reste encore peu développée au sein des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) dans le cadre des EC.

Dans ce contexte, cette thèse a pour objectif de présenter le travail réalisé pour la mise en place de l'activité de pharmacie clinique au sein de la PUI pour les patients participant aux EC au CHRU de Tours. La première partie abordera les principales définitions et les textes réglementaires régissant les EC et la pharmacie clinique, détaillera les missions des différents intervenants, et décrira les étapes d'un EC ainsi que le parcours du patient. Enfin, une synthèse des pratiques, tant au niveau du CHRU qu'à l'échelle nationale, sera présentée à partir des résultats d'une enquête menée auprès de plusieurs établissements hospitaliers.

La seconde partie portera sur l'étude pilote réalisée au CHRU de Tours. La méthodologie utilisée sera détaillée et les résultats obtenus seront analysés. Ces derniers feront l'objet d'une discussion, permettant notamment de dégager des perspectives d'évolutions à long terme pour ce projet.

PARTIE 1 : Introduction aux Essais Cliniques et à la Pharmacie Clinique

1. La Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH)

1.1. Définition et généralités

Actuellement, les textes réglementaires n'utilisent plus les termes « recherche clinique » ou « essais cliniques ». Ceux-ci ont été remplacés par l'expression « Recherche Impliquant la Personne Humaine » (RIPH). À noter que nous emploierons le terme « essai clinique » dans le cadre de cette thèse (1).

L'article R. 1121-1 du Code de la santé publique (CSP) définit les RIPH comme « les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales qui visent à évaluer :

- Les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, normal ou pathologique ;
- L'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques (2). »

1.2. Les différentes catégories de RIPH

La loi Jardé (loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux RIPH), a introduit une classification des recherches en 3 catégories, selon la **nature de l'intervention** et le **niveau de risque et de contrainte** pour les participants :

- Catégorie 1 : elles correspondent aux recherches interventionnelles, incluant les essais cliniques de médicaments. Elles impliquent des risques et contraintes pour les participants. Pour être mise en œuvre, l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) (tel que défini ci-dessous) sont obligatoires. La personne participant à la recherche doit donner un consentement libre, éclairé, explicite et formulé par écrit ;

- Catégorie 2 : cette catégorie regroupe les recherches interventionnelles qui ne portent pas sur les médicaments à usage humain et comportant des risques ou des contraintes minimales pour les participants. Elles peuvent inclure l'utilisation de produits de santé, mais uniquement dans les conditions habituelles d'utilisation ainsi que des actes peu invasifs (par exemple des prélèvements sanguins). La liste d'intervention est établie par le ministère en charge de la Santé (arrêté du 2 décembre 2016 modifié par l'arrêté du 12 avril 2018). Ces recherches ne nécessitent pas obligatoirement la supervision d'un médecin si sa présence n'est pas jugée indispensable. Un avis favorable d'un CPP est obligatoire (article L. 1121-4 du Code de la santé publique) mais l'autorisation de l'ANSM ne l'est pas. Le consentement des participants doit être libre, éclairé et explicite, donné par écrit ou oralement, en présence d'un témoin ;

- Catégorie 3 : il s'agit de recherches non interventionnelles (anciennement « recherches observationnelles ») qui ne comportent aucun risque ni contrainte pour les participants, dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle (article L1121-1). Elles ne peuvent être mises en œuvre qu'après l'avis favorable d'un CPP sans nécessiter l'autorisation de l'ANSM. Dans cette catégorie, le consentement explicite du patient n'est pas requis ; toutefois, il doit être informé de l'étude et avoir la possibilité de s'y opposer s'il ne souhaite pas y participer.

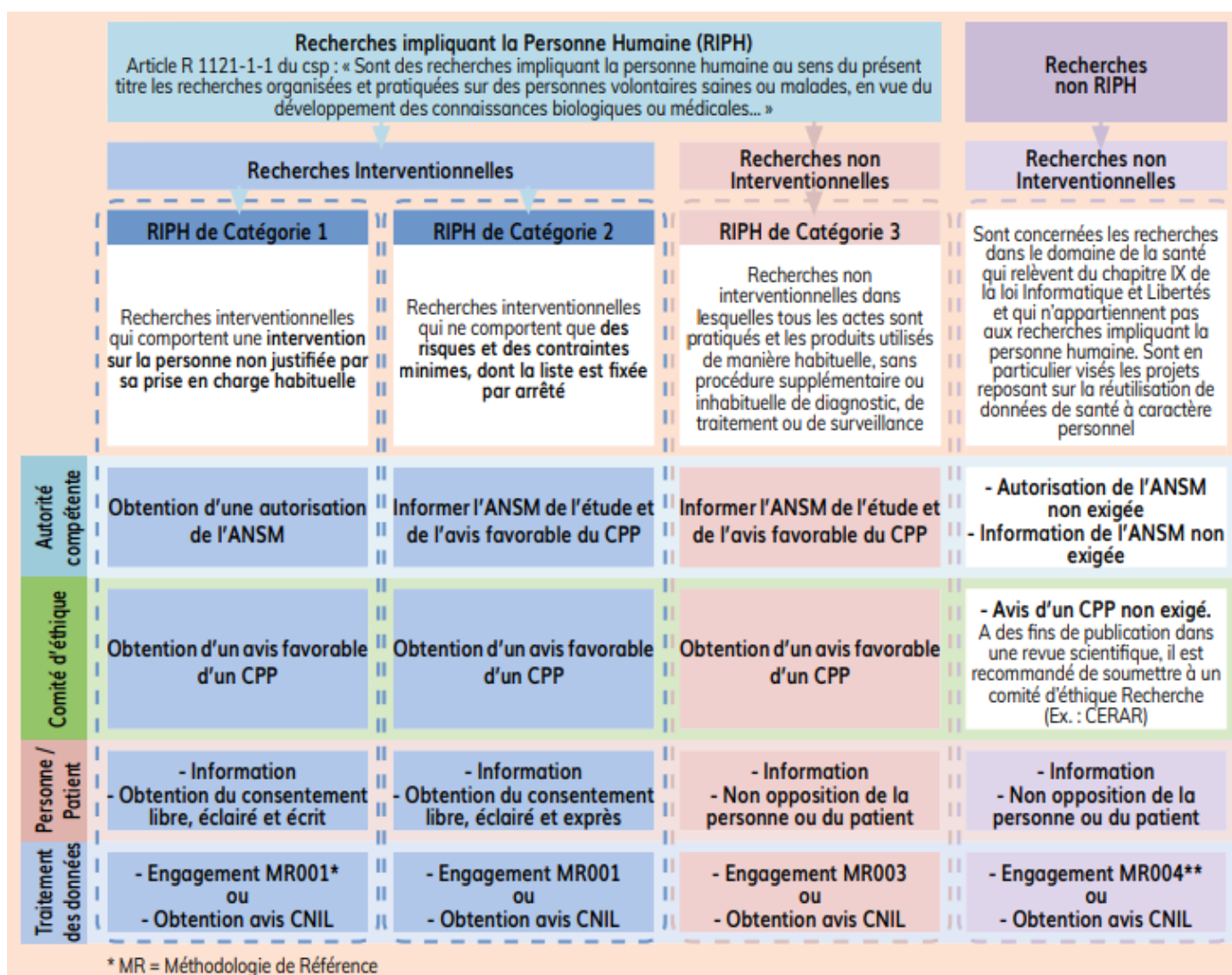


Figure 1 Les différentes catégories RIPH (1)

1.3. Règlementation

Les essais cliniques (EC) interventionnels sur le médicament correspondent aux RIPH 1 et sont désormais régis par le Règlement Européen N° 536/2014 (3). Depuis sa mise en application le 31 janvier 2022, ce règlement relatif aux EC de médicaments à usage humain remplace la loi Jardé et abroge la directive 2001/20/CE. La figure 2 met en avant le lien réglementaire entre la Loi Jardé et le Règlement Européen (1).

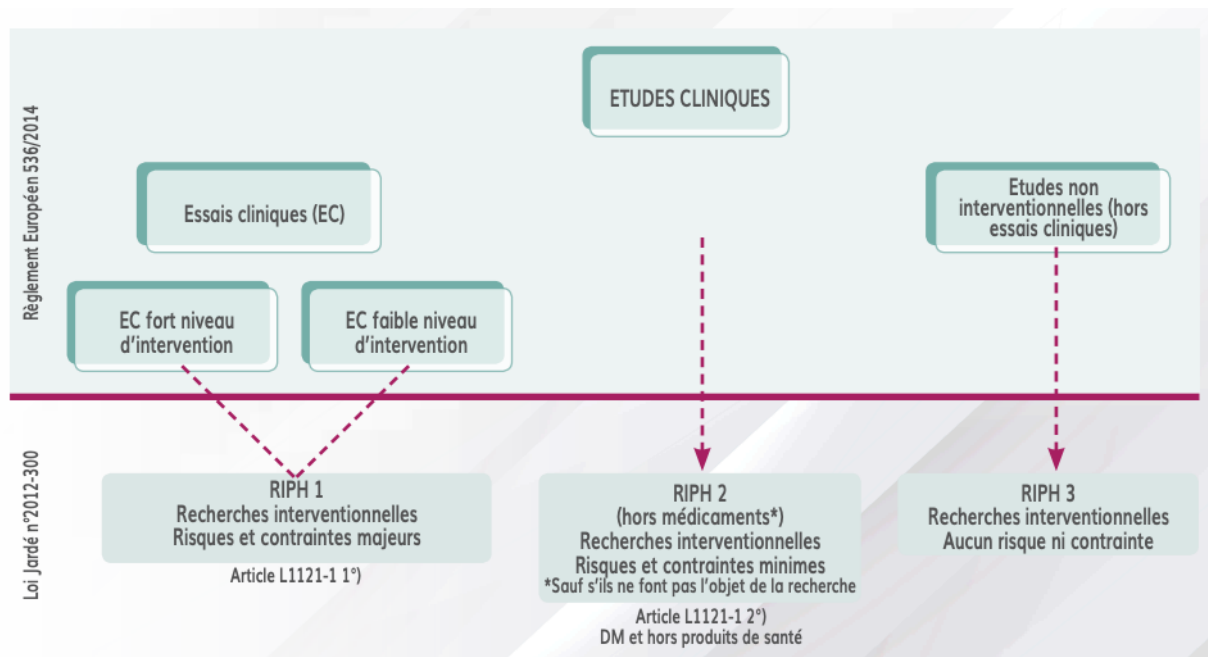


Figure 2 : Liens réglementaires entre la Loi Jardé et le Règlement Européen

La publication de ce nouveau règlement a pour objectifs de :

- Rendre la recherche biomédicale plus attractive en Europe ;
- Renforcer les capacités d'innovation sur le territoire européen et facilite l'accès aux médicaments innovants en garantissant la sécurité des patients ;
- Renforcer la transparence dans le cadre de la conduite d'EC, de leur autorisation jusqu'à la publication des résultats.

Ce règlement a permis de clarifier la définition d'EC, telle qu'elle figurait dans la directive 2001/20/CE. Ainsi, selon l'Article 2 du Règlement européen, un EC est défini comme :

- « Une étude clinique, c'est-à-dire toute investigation en rapport avec l'homme destinée :
 - A mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments ;
 - A identifier tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments ;
 - A étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un ou de plusieurs médicaments ; dans le but de s'assurer de la sécurité et/ou de l'efficacité de ces médicaments ;

- Répondant à l'une des conditions suivantes :
 - L'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'État membre concerné ;
 - La décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique ;
 - Outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants (3). »

1.4. Les intervenants impliqués dans les essais cliniques

Les EC sont régis par des normes strictes établies par les règles de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), mentionnées à l'article L. 1121-3 du CSP (4). Ces normes assurent la sécurité des participants et l'intégrité des données, et elles définissent les rôles et responsabilités des différents intervenants impliqués dans le processus.

Selon l'article L1121-1 du CSP, le **promoteur** est défini comme « la personne physique ou morale responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, en assurant la gestion de l'étude et en vérifiant que le financement est prévu. Le promoteur ou son représentant légal doit être établi dans la Communauté européenne ». Cela peut inclure un laboratoire pharmaceutique, qui peut parfois être représenté par des prestataires de services tels qu'une organisation de recherche contractuelle (CRO), constituant ainsi un **promoteur industriel**. Il existe également des **promoteurs institutionnels**, tels que des instances, des établissements de soins, des associations, ou encore l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) (4).

Les promoteurs mènent les EC en respectant les BPC et les directives établies par l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Cela inclut notamment les exigences de la version du 9 novembre 2016 du Guideline for Good Clinical Practice E6(R2) (5).

L'investigateur est « la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu » (article L. 1121-1 du CSP). Il s'agit d'une personne qualifiée. Si l'EC porte sur le médicament, il s'agira nécessairement d'un médecin inscrit à l'ordre. Si l'étude est multicentrique, le promoteur confie sa réalisation à plusieurs

investigateurs et désigne un **investigateur dit coordinateur**. Par ailleurs, si au sein d'un même lieu, il y a plusieurs investigateurs en charge de l'étude, le promoteur désigne également un **investigateur « principal » (4)**.

L'Attaché de Recherche Clinique (ARC), désigné par le promoteur, joue un rôle clé dans la gestion et la conformité des essais cliniques. Il veille à la qualité des données recueillies et au respect des réglementations en vigueur, et assure la liaison entre le promoteur et les équipes investigatrices.

L'Infirmière de Recherche Clinique (IRC), a le même rôle que l'ARC avec en plus l'aptitude à prendre en charge des actes techniques (gestion des prélèvements biologiques, réalisation des ECG, autres examens requis par le protocole).

La personne participant à l'EC est un volontaire sain ou malade. Pour assurer et garantir sa protection, il est impératif qu'elle signe un consentement libre et éclairé, recueilli après avoir été informée sur l'essai en question (élément capital de la protection de ces personnes, défini par la loi du 20 décembre 1988 révisée le 9 août 2004 sur la protection des personnes dans la recherche biomédicale (article L122-1 et L.1122-2 du CSP) (6,7).

L'Agence Nationale de la Santé du Médicament et des produits de santé (ANSM) est l'autorité responsable de l'évaluation et de l'approbation des EC de catégorie 1. Pour ce qui est des catégories 2 et 3, son autorisation préalable n'est pas nécessaire bien qu'elle doive être informée avant le début de l'essai. Elle s'assure de la sécurité des produits expérimentaux et des participants. C'est pourquoi elle est directement informée des effets indésirables graves (EIG) et de tout risque pour les participants. Elle peut alors mettre à jour les informations, modifier le protocole, suspendre ou même interdire l'essai (8).

Le Comité de Protection des Personnes (CPP) est un organisme incontournable dans la recherche clinique. Il en existe 39 répartis en 7 inter-régions. Chaque comité est agréé par le ministre de la Santé, sur recommandation du directeur général de l'agence régionale de santé (ARS) de la région concernée. Sa principale mission est de s'assurer du respect des normes éthiques et légales pour garantir la sécurité et les droits des personnes impliquées dans un essai clinique. Il évalue également les conditions d'information et de consentement des participants, le bien-fondé et la pertinence du projet ainsi que sa qualité méthodologique. Les CPP doivent

donner un avis préalable sur la validité des recherches selon les critères des articles L. 1123-7, L. 1124-1, L. 1125-1 et L. 1126-1 du CSP. Un avis favorable du CPP est nécessaire, en plus de l'autorisation de l'ANSM, pour débiter notamment les essais cliniques de médicaments (9).

2. Missions pharmaceutiques dans le cadre des essais cliniques

2.1. Définition d'un médicament expérimental

Le médicament expérimental (ME) est défini par la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 comme étant un « principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris les produits bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou formulés (présentation ou conditionnement) différemment de la forme autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée » (3).

Conformément à la réglementation, le promoteur doit fournir gratuitement les ME, sauf disposition légale contraire (conformément à l'article 5.9.2 des BPC, du 24/11/2006 et à l'article L. 1121-16-1 du CSP) (4,10).

L'étiquetage des ME est obligatoire, il est notamment régi par le Règlement Européen 536/2014 (Chapitre X et Annexe VI). Cet étiquetage vise à garantir la protection des participants à la recherche, à assurer la traçabilité du produit, à permettre son identification et à faciliter son utilisation appropriée. L'étiquette doit mentionner le promoteur, l'étude, le ME, l'identification du patient, l'investigateur, les conditions de stockage, ainsi que la mention précisant que le médicament est uniquement destiné à l'EC (11).

2.2. Les Bonnes Pratiques Cliniques pour le pharmacien

Les règles de **BPC**, mentionnées à l'article L. 1121-3 du CSP et dans l'arrêté du 23 avril 2004 « ont pour but de concourir à la protection des droits, à la sécurité et à la protection des personnes se prêtant à ces recherches ainsi qu'à la crédibilité et la confidentialité des données à caractère personnel et des résultats de ces recherches. C'est un ensemble d'exigences de qualité

dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. »

L'investigateur est chargé de la gestion des médicaments dans le cadre de l'EC (§4.6.1). Cependant, il délègue partiellement ou totalement cette responsabilité au pharmacien responsable des EC, lorsque l'établissement de recherche dispose d'une PUI. Selon les articles L. 5126-5 et L. 5126-11 du CSP, le pharmacien a pour mission de gérer, approvisionner, détenir et dispenser les ME (12,13). En lien avec le promoteur, l'investigateur et le pharmacien des EC mettent en place un système permettant, entre autres, de garantir que l'observance des traitements par chaque participant à la recherche soit correctement documentée (4).

2.3. Gestion des EC par la PUI

La figure ci-dessous illustre les différentes étapes du déroulement d'un EC au sein d'une PUI.

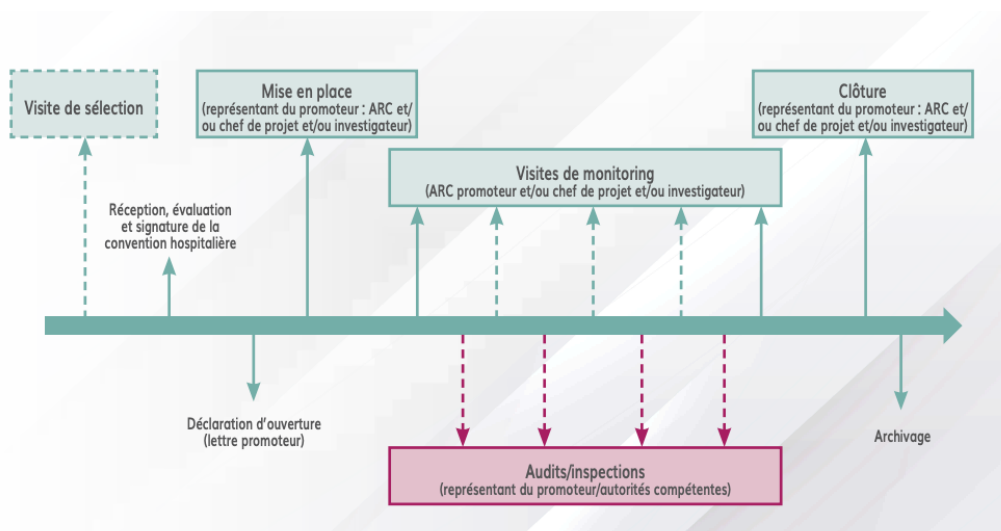


Figure 3: Déroulement chronologique d'un EC dans une PUI (1)

Un EC débute généralement par une **visite de sélection**, réalisée par un représentant mandaté par le promoteur, tel qu'un ARC ou un chef de projet. Bien que facultative, cette visite a pour objectif de présenter le projet et d'évaluer la conformité du centre aux exigences réglementaires, ainsi que sa capacité à répondre aux besoins de l'étude (services cliniques, pharmacie, laboratoire, etc.). Le représentant vérifie l'organisation du circuit des traitements expérimentaux : capacité de stockage, sécurisation, traçabilité des températures, qualité, et gestion des traitements. Une évaluation spécifique de la pharmacie est fréquemment requise,

surtout si l'EC nécessite une gestion particulière par la PUI, comme la préparation de médicaments. Cette visite permet également au pharmacien de collecter les informations nécessaires pour réaliser une étude de faisabilité, en tenant compte des contraintes de l'essai, la toxicité des produits et les ressources disponibles.

La **visite de mise en place** est une étape cruciale et obligatoire, permettant l'ouverture du centre et l'autorisation de débiter les inclusions après validation complète des informations et documents fournis par le représentant du promoteur. Cette visite ne peut avoir lieu que si les conditions suivantes sont remplies : autorisation de l'essai par l'ANSM, avis favorable du CPP, et signature de la convention. Durant cette visite, le représentant du promoteur présente au pharmacien responsable des EC :

- L'EC et le(s) traitement(s) de l'étude ;
- Le circuit des ME : description du processus complet incluant l'approvisionnement, le stockage, la préparation (si applicable), la dispensation, ainsi que la gestion des retours patients (si applicable) ;
- Ses procédures spécifiques : les modalités d'approvisionnement et la réception des Unités Thérapeutiques (UT), la déclaration des excursions de température, le réapprovisionnement, ainsi que les modalités de levée d'aveugle si la pharmacie est impliquée ;
- Les documents protocolaires : les documents relatifs au circuit pharmaceutique, tels que les ordonnances, les formulaires de comptabilité, et les formulaires de réapprovisionnement. A noter que la PUI peut utiliser ses supports validés dans le cadre de son Système d'Assurance Qualité, s'ils répondent aux exigences du promoteur ;
- Le plan de monitoring prévisionnel : le plan de suivi et de contrôle prévu pour l'étude.

La **visite de monitoring** permet de vérifier la qualité et la conformité des informations relatives à la gestion et au circuit des ME de l'étude. Cette vérification est essentielle car le promoteur est responsable de la qualité des données recueillies pendant l'étude. Cette visite est effectuée par un ARC du promoteur. Pendant ces visites, la mission du pharmacien est de fournir tous les éléments nécessaires au contrôle qualité. Cela comprend la remise du dossier de l'étude (par exemple, les prescriptions honorées, les bordereaux de livraison, ou encore les formulaires de comptabilité). Le pharmacien doit également fournir les documents réglementaires, les UT et les éléments de preuve des conditions de conservation, comme les courbes de température.

L'ARC peut également demander des documents supplémentaires relatifs à la gestion des essais, tels que la fiche de délégation des tâches, les procédures qualité internes, à l'instar du certificat de BPC et des Curriculum Vitae des personnels concernés. En cas d'écarts constatés lors de la visite, l'ARC demande au pharmacien de fournir des éléments justificatifs, et si des corrections sont nécessaires, le pharmacien procède aux modifications. À la fin de la visite de monitoring, les UT peuvent être soit détruites localement avec un certificat de destruction, soit retournées au promoteur.

La dernière étape est la **visite de clôture**, dont l'objectif est de finaliser l'étude au sein du centre hospitalier, soit parce que le suivi des participants à l'EC est achevé, soit en raison d'une décision anticipée du promoteur. Au cours de cette visite, l'ARC mandaté par le promoteur examine les documents réglementaires conservés dans le classeur de la pharmacie, y compris les différentes versions du protocole, la brochure de l'investigateur, les notifications d'amendements ou de modifications substantielles (par exemple, l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable du CPP), les fiches de délégation de tâches signées, ainsi que la traçabilité complète des UT. Il procède également à une comptabilité finale, et organise un renvoi au promoteur ou une destruction sur site, conformément aux modalités définies lors de la visite de mise en place.

Après la visite de clôture, le promoteur envoie une **lettre de clôture** à l'établissement, dont une copie est adressée à la pharmacie, permettant l'archivage de l'essai clinique pour une durée de 25 ans si la recherche clinique porte sur un médicament hors médicament dérivé du sang selon l'article 56 du Règlement européen n°536/2014 (3).

Des **audits et inspections** peuvent avoir lieu pendant ou après la fin de l'étude, à l'initiative du promoteur ou des autorités compétentes, telles que l'ANSM ou l'EMA. Leur objectif est de vérifier la conformité de l'étude au protocole, aux procédures établies, aux BPC, ainsi qu'aux exigences législatives et réglementaires (14).

2.4. La gestion pharmaceutique des ME

La gestion pharmaceutique des ME couvre l'ensemble des processus, allant de la réception à la destruction des produits, en incluant le retour des traitements par les patients. Cette gestion est essentielle pour garantir la conformité aux exigences réglementaires et maintenir la qualité des traitements tout au long de l'EC. Dans le cadre de cette thèse, seules les activités de dispensation pharmaceutique et les retours des traitements expérimentaux sont détaillées.

2.4.1. La dispensation pharmaceutique

La **dispensation pharmaceutique** est un acte encadré par l'article L-5126-5 du CSP. Le pharmacien hospitalier est chargé de la gestion, de l'approvisionnement, de la préparation, du contrôle, de la détention et de la dispensation des médicaments, y compris les ME, tout en garantissant leur qualité (12).

Selon l'arrêté relatif aux BPC, le pharmacien hospitalier en charge des EC est spécifiquement responsable de la dispensation des ME et doit s'assurer que celle-ci soit réalisée conformément au protocole de l'étude.

La dispensation s'effectue sur la base d'une ordonnance devant inclure les mentions réglementaires de l'article R5132-3 du CSP, ainsi que les informations spécifiques requises par le protocole de l'étude (le nom de l'EC, le numéro d'inclusion, le cycle ou numéro de visite, et le(s) numéro(s) de traitement, si applicable) (15). Lors de la validation de l'ordonnance, le pharmacien vérifie les éléments suivants :

- Nom de l'EC en s'assurant que le patient soit bien inclus dans le bon protocole ;
- Numéro / identifiant Patient ;
- Prescripteur habilité déclaré ;
- Numéro de visite (et cohérence aux précédentes dispensations) ;
- Bras de traitement, si applicable ;
- Posologie et/ou quantités prescrites ;
- Document source d'attribution des UT le cas échéant ;
- Date et signature.

Si l'ordonnance n'est pas conforme, le pharmacien en informe le prescripteur.

Lors de la dispensation, celle-ci peut être effectuée de deux manières :

- Nominative : pour un patient spécifique ;
- En dotation : il s'agit de dispenser un stock de réserve pour le service investigateur, notamment pour les traitements d'urgence, ou si les inclusions sont réalisées le soir et la nuit (16).

Au moment de la dispensation, le pharmacien vérifie la date de péremption des produits expérimentaux. Lorsque cela est possible, il peut faire une analyse pharmaceutique des traitements personnels du patient et de ceux associés au traitement expérimental.

Une fois toutes les vérifications effectuées, le pharmacien trace l'ensemble des traitements expérimentaux dispensés sur l'ordonnance, complète le formulaire de comptabilité et attribue un numéro d'ordonnancier à la dispensation. Un contrôle de la dispensation est effectué par un autre professionnel habilité du secteur.

La délivrance du traitement expérimental doit se faire directement au patient, en lui fournissant des conseils sur le traitement (modalités de prise, conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissement, etc.), à l'ARC ou à l'investigateur lorsque notamment le patient est hospitalisé ou ne peut se déplacer.

2.4.2. Les retours des traitements expérimentaux du patient

Selon les BPC (§4.6.3.), il est mentionné que « l'investigateur et le pharmacien assurant la gérance de la PUI (...) mettent en place, en collaboration avec le promoteur, un système qui permet de s'assurer :

- Qu'un inventaire des **médicaments** stockés, dispensés, utilisés et **retournés dans le** lieu de recherches est **établi** ;
- Que **l'observance des traitements** par chaque personne se prêtant à la recherche ainsi que les retours au promoteur ou toute alternative pour la gestion des médicaments non utilisés font l'objet d'une **documentation appropriée (4)**.

De ce fait, la pharmacie doit avoir une zone de stockage dédiée aux retours des traitements expérimentaux des patients. Il peut s'agir de boîtes ou flacons vides, partiellement utilisés, ou encore non utilisés, correspondant, dans ces deux derniers cas, à des UT non prises par les patients (1).

L'équipe pharmaceutique doit assurer la traçabilité de ces retours, en renseignant notamment la date de retour et le nombre d'UT retournées. L'objectif est de s'assurer **de l'adhésion au traitement**, définit selon l'OMS, comme « une appropriation réfléchie de la part du patient de la prise en charge de sa maladie et de ses traitements associés à la volonté de persister dans la mise en pratique d'un comportement prescrit ». L'adhésion correspond donc au degré d'acceptation du patient vis-à-vis de sa thérapeutique (17).

2.5. Les étapes du parcours patient

Participer à un EC nécessite de suivre un protocole rigoureusement élaboré par le promoteur, afin de sécuriser la prise en charge des patients et d'obtenir des résultats fiables et pertinents (18). La figure 4 illustre les différentes étapes du parcours du patient, dont certaines sont décrites en détail ci-dessous.

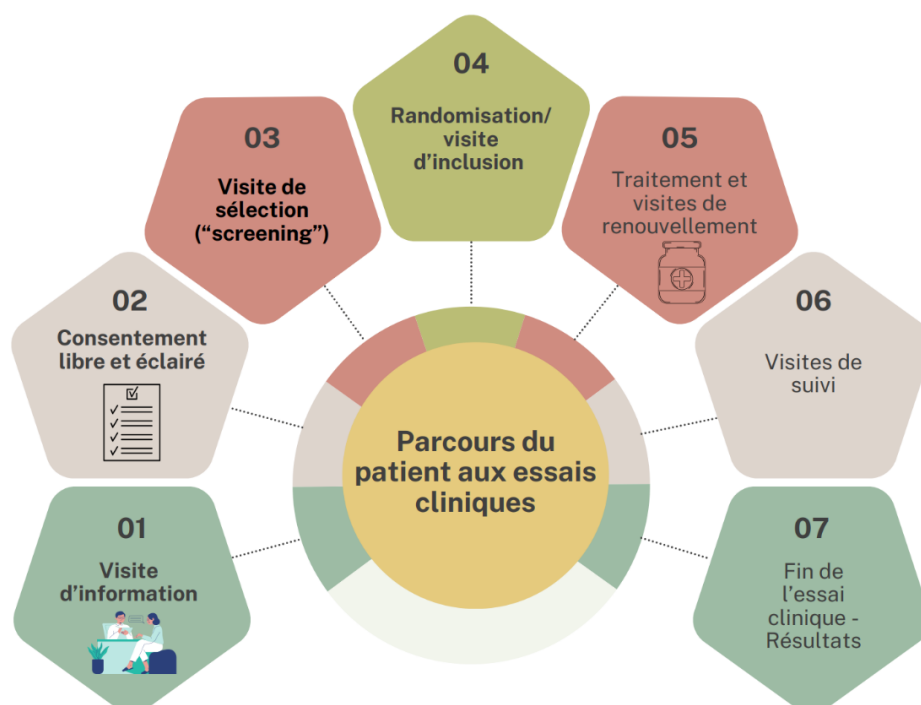


Figure 4: Parcours patient aux essais cliniques(19)

Visite d'information

Conduite par l'investigateur, cette visite a pour objectif d'échanger avec le patient des différents aspects de l'étude (19). Cela inclut la présentation des objectifs de la recherche, des risques, de ses avantages et bénéfices potentiels, ainsi que les procédures à suivre et la logistique. Les effets secondaires éventuels du traitement sont également abordés lors de cette visite (20).

Au cours de cette visite, le patient reçoit une note d'information, un document rédigé par le promoteur conformément au protocole, destiné à assurer une bonne compréhension de l'étude. Le consentement libre et éclairé est également remis à ce moment, et un délai de réflexion lui est accordé afin qu'il prenne sa décision sur sa participation à l'étude.

Consentement libre et éclairé

Selon les BPC, le consentement de la personne pour se prêter à la recherche est défini comme « une manifestation libre, éclairée et écrite (ou, en cas d'impossibilité, attestée par un tiers totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur) de la volonté d'une personne en vue de participer à une recherche biomédicale donnée » (4).

C'est une condition essentielle pour la participation à une recherche impliquant des personnes humaines, comme le dit l'Article L1122-1-1 du CSP : « aucun EC ne peut être réalisé sur une personne sans que son consentement explicite, libre et éclairé, ne soit obtenu par écrit ». Cependant, le patient doit également être informé qu'il est libre à tout moment de l'étude, de ne plus y participer (21).

Visite de sélection (« screening »)

Lors de cette visite, appelée également « screening », interviennent l'investigateur, l'ARC et/ou l'IRC. La première étape consiste en la signature du consentement par le patient participant à la recherche, qui peut avoir lieu le jour même que la visite de sélection. Les critères d'inclusion et de non-inclusion de l'EC sont alors vérifiés. Cette étape nécessite un recueil approfondi des données à l'aide du Case Report Form (CRF), un document, papier ou électronique, permettant de collecter toutes les informations requises par le protocole. Les

informations recueillies doivent permettre une standardisation du recueil des données dans tous les centres investigateurs, minimisant ainsi le risque de données manquantes, et ainsi, assurer une analyse pertinente des données de l'étude. Cela peut inclure des prélèvements biologiques, des examens d'imagerie ou la réponse à des questionnaires. C'est notamment lors de cette visite que sont collectés et vérifiés les traitements personnels pris par le patient (22,23).

Randomisation ou visite d'inclusion

A cette étape, une consultation avec le médecin investigateur est réalisée. Après la vérification et le respect des critères d'inclusion conformément au protocole, le patient est inclus dans l'étude. Selon le stade de développement de l'EC, il peut être nécessaire de comparer le traitement expérimental à un traitement de référence ou à un placebo. Dans ce cas, une randomisation est requise (23).

Ce terme, provenant de l'anglais « random », désigne l'attribution aléatoire d'un bras de traitement afin d'assurer une homogénéité des groupes de patients. La randomisation peut être effectuée le jour de l'inclusion du patient ou en amont (24).

Une fois la randomisation réalisée, la primo-dispensation du traitement expérimental peut être effectuée.

Visites de suivi

Conformément au protocole de l'étude, des visites de suivi sont ensuite programmées. En fonction du design de l'essai, des dispensations peuvent avoir lieu lors de certaines de ces visites. Réalisées par la PUI selon les modalités décrites précédemment, ces visites permettent notamment de suivre l'observance en recueillant les retours des ME.

3. La pharmacie clinique

3.1. Historique et généralités

Le terme "pharmacie" dérive du mot grec « *pharmakon* », signifie à la fois poison, drogue ou remède. Son histoire remonte à l'Antiquité, où la préparation et l'utilisation des remèdes étaient souvent associées à des pratiques magico-religieuses (25).

Ce n'est que durant la période médiévale, au Vème siècle, que le nom pour désigner ce qui deviendra plus tard le pharmacien était **apothicaire**, une personne chargée de préparer et de vendre des remèdes. Le métier d'apothicaire, distinct de celui de médecin depuis l'Édit de Salerne en 1241, devient officiellement la profession de pharmacien en 1777 sous Louis XV. La pharmacie moderne prend forme en 1803 par la loi du 21 germinal.

Ce n'est qu'à la suite de la déclaration du 25 avril 1777 par l'Académie nationale de Pharmacie qu'il y a une reconnaissance de la valeur de la pharmacie comme étant un « art précieux à l'humanité ». Les apothicaires ne sont désormais plus confondus avec les épiciers ; le terme de pharmacien vient le remplacer officiellement (26,27).

Au XXe siècle, le rôle du pharmacien hospitalier évolue considérablement sous l'influence de l'industrialisation pharmaceutique, des avancées médicales et des transformations du système de santé. La loi du 8 décembre 1992 définit ses nouvelles missions : « assurer, dans le respect des règles de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments ; mener ou participer à toute action d'information sur ces médicaments (...), mener ou participer à toute action visant à garantir la qualité et la sécurité des traitements et des soins dans les domaines de sa compétence » (28).

Le pharmacien hospitalier ne se limite plus à la préparation des médicaments. Il assure désormais la gestion du circuit du médicament et joue un rôle clé dans la qualité et la sécurisation des soins. Travaillant en étroite collaboration avec les autres professionnels de santé, il devient un acteur central du parcours de soin du patient.

C'est dans ce contexte d'évolution que la **pharmacie clinique** prend naissance aux États-Unis. En 1961, le docteur Charles Walton définit la PC comme « l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien, dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments

doivent être utilisées dans le traitement des patients » (29). Cette définition fonde la PC comme visant à utiliser de manière optimale les connaissances pharmaceutiques afin d'améliorer l'efficacité et la sécurité des traitements médicamenteux.

Vingt ans après son émergence, la PC commence à se développer en Europe, avec notamment la création de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) en 1983. Cet organisme s'engage à promouvoir et valoriser la PC en France.

En 2016, la SFPC a actualisé la définition de la PC en la décrivant comme « une **discipline de santé centrée sur le patient**, dont l'exercice a pour objectif **d'optimiser la prise en charge thérapeutique** à chaque étape du parcours de soins » (30).

Actuellement, la PC constitue une activité à part entière dans la pratique du pharmacien hospitalier. Cette mission est notamment mentionnée à l'article 5126-1 du CSP :

- « I. Mener toute action de pharmacie clinique, c'est-à-dire contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité de l'utilisation des produits de santé mentionnés au 1°, et concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins visée à l'article L. 1110-12, en y associant le patient. »

Plus récemment, le décret relatif aux PUI du 21 mai 2019 a apporté des précisions sur les activités de PC, incluant notamment: « l'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions impliquant des médicaments, (...) la réalisation de bilans de médication (...) et l'élaboration de plans pharmaceutiques personnalisés en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins, le patient, et, le cas échéant, son entourage » (31).

Les activités de PC ont pour objectif de garantir la sécurité globale de la prise en charge du patient, une priorité actuelle en santé publique. La Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) indique que ces activités permettent de :

- Maîtriser la iatrogénie médicamenteuse et assurer un bon usage des produits de santé ;
- Évaluer la pertinence et l'efficacité des traitements ;
- Sécuriser le parcours du patient aux différents points de transition (intra/extra structures, ville-hôpital-ville) (32).

La **iatrogénie médicamenteuse** est définie comme « toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic ou de traitement » (OMS, 1969).

C'est un problème de santé publique qui a longtemps été négligé. C'est grâce à la publication d'une enquête nationale sur les événements indésirables graves (EIG) liés aux soins que ce problème a été mis à l'ordre du jour. En effet, il a révélé que la moitié- des EIG associés aux médicaments étaient évitables, s'agissant « d'erreurs médicamenteuses » (33).

3.2. Les activités de pharmacie clinique (34)

L'implémentation des activités de PC s'est développée sur l'ensemble du territoire, mais de manière hétérogène. C'est pourquoi la SFPC propose un modèle de PC adapté au contexte français visant à homogénéiser la pertinence, la reproductibilité et l'impact médico-économique de la pratique chez les professionnels.

Il existe 3 types d'actes pharmaceutiques, chacun correspondant à un niveau croissant d'implication du pharmacien (figure 5) :

- i. La **dispensation** ;
- ii. Le **Bilan Partagé de Médication** ou **revue clinique de médication** ;
- iii. Le **plan pharmaceutique personnalisé** et l'**expertise pharmaceutique clinique**.

Les processus de Pharmacie Clinique

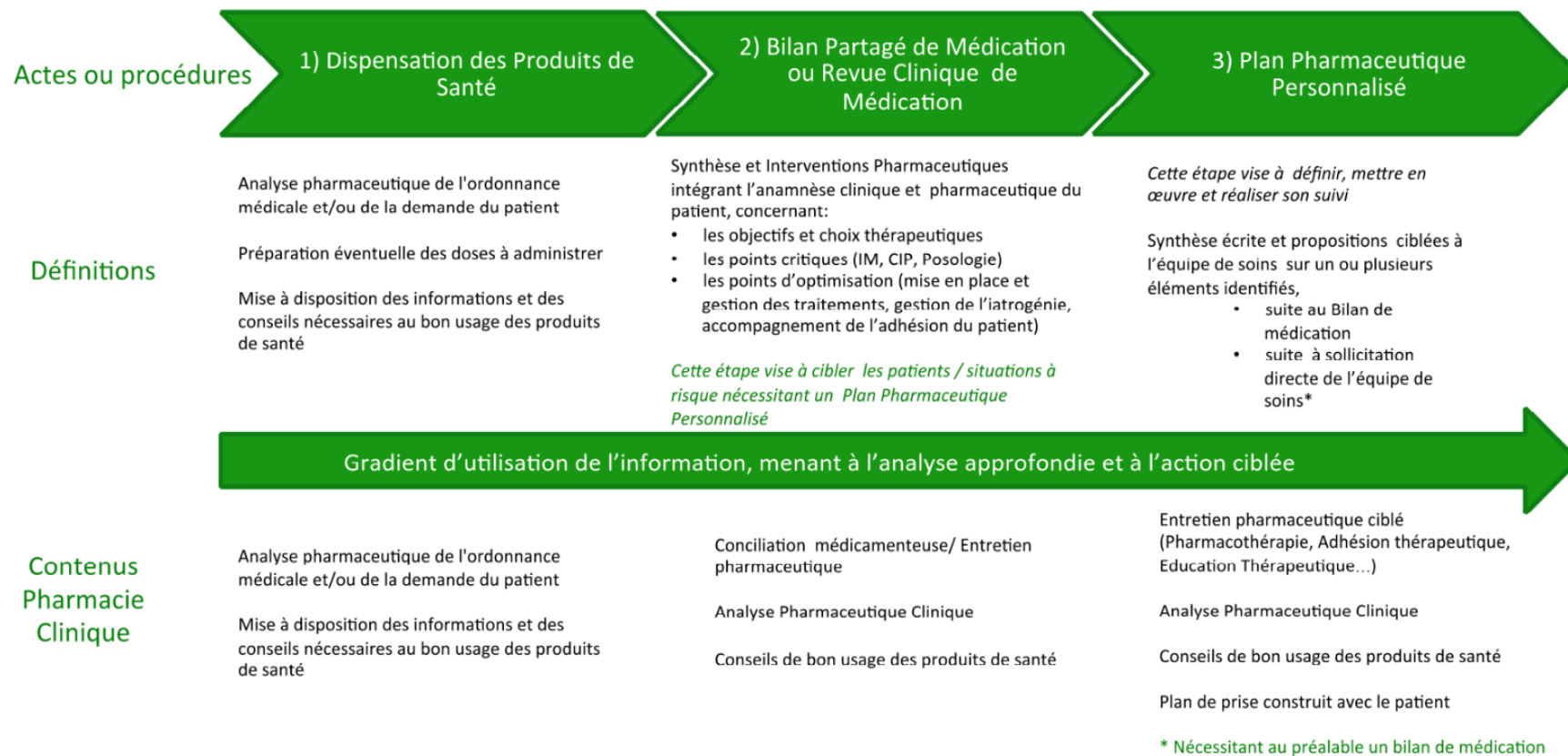


Figure 5: Le nouveau modèle de Pharmacie Clinique (34)

i. La dispensation : prestation de type 1

Cet acte pharmaceutique s'applique à tous les patients et doit être effectué dans toutes les structures de soins, quel que soit leur type. Il représente le niveau de base des activités de PC.

Elle y inclut, de manière chronologique :

- **L'analyse pharmaceutique**, définie selon la SFPC comme un moyen de vérification des posologies, des doses, des durées de traitement, du mode et des rythmes d'administration, de l'absence de contre-indications, d'interactions et de redondances médicamenteuses,
- La préparation éventuelle de dose à administrer, et ;
- La mise à disposition des **informations** et des **conseils** nécessaires au bon usage des produits de santé.

Cette prestation peut amener à faire des Interventions Pharmaceutiques (IP). La SFPC les définissent comme une « proposition de modification de la thérapeutique par le pharmacien en lien avec un/des produit(s) de santé. Elle comporte l'identification, la prévention et la résolution des problèmes liés à la thérapeutique chez un patient donné. » Il est obligatoire de tracer chaque IP dans le dossier du patient et/ou sur la prescription (35).

ii. Bilan Partagé de Médication ou Revue Clinique de Médication : prestation de type 2 (36)

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), le bilan partagé de médication est une « analyse critique structurée des médicaments du patient dans l'objectif d'établir un consensus avec le patient concernant son traitement ». Elle permet une analyse approfondie de la situation médico-pharmaceutique du patient. Elle identifie également d'éventuels problèmes liés aux traitements qui auraient pu passer inaperçus lors d'un acte de dispensation. Cette prestation est plus approfondie que la précédente, car elle fait appel à une expertise pharmaceutique clinique. Une synthèse pharmaceutique est nécessaire avant la dispensation, prenant en compte :

- L'anamnèse clinique et pharmaceutique du patient ;
- L'identification d'éventuels problèmes liés aux traitements ;

- Le cas échéant, la formalisation d'IP adressée auprès du médecin prescripteur, à d'autres professionnels de santé ou au patient/son aidant en vue d'une optimisation de la prise en charge médicamenteuse.

Cette prestation permet d'identifier les patients ou situations à risque nécessitant un Plan pharmaceutique personnalisé (cf. prestation de type III).

Pour rédiger le bilan partagé de médication et permettre de réaliser l'expertise pharmaceutique clinique, il est nécessaire de récolter un certain nombre de données provenant de différentes sources incluant la conciliation médicamenteuse, le dossier médical, le pharmacien d'officine et les autres professionnels de santé.

- **La conciliation des traitements médicamenteux (CTM) (37)**

Selon la HAS, la CTM est définie comme le « processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluriprofessionnelle.

Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes des médicaments du patient entre professionnels de santé aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts. »

Pour réaliser une CTM, 3 étapes sont à suivre :

- **La recherche active d'informations :**

Cette étape permet d'avoir un historique sur les traitements médicamenteux du patient, et sur les traitements en automédication (y compris les compléments alimentaires et la phytothérapie).

Pour obtenir ces informations, plusieurs sources peuvent être consultées :

- Un **entretien direct avec le patient** à son admission à l'hôpital. Cet entretien permet en plus du recueil de ses traitements de connaître des informations concernant l'observance du patient à son traitement, la gestion de ses médicaments, d'éventuelles allergies ;
- Les **médicaments apportés par le patient** ;
- Les **ordonnances** de la pharmacie d'officine, du médecin traitant ;

- Un **appel téléphonique** avec les professionnels de santé (pharmacien d'officine, médecin traitant, spécialiste etc...) ;
- Le **dossier médical du patient**.

- La réalisation d'un bilan médicamenteux optimisé (BMO)

Le BMO consiste à formaliser la liste exhaustive et complète des traitements médicamenteux pris ou à prendre par le patient, que ce soit sur prescription ou en automédication grâce aux informations collectées à l'étape 1. Cette liste est comparée à la prescription en cours.

Cela permet d'identifier d'éventuelles divergences, qui sont définies par la SFPC comme « des écarts, non documentés dans le dossier patient, entre le bilan médicamenteux et l'ordonnance en cours du patient. »

Il est nécessaire de croiser 3 sources d'informations au minimum pour obtenir un BMO complet et optimisé. Une fois le BMO validé par un pharmacien ou un médecin, une analyse pharmaceutique est effectuée, permettant, d'identifier, de comparer, et de corriger les éventuels écarts retrouvés.

- L'actualisation de la prescription et du dossier patient.

Une fois l'analyse pharmaceutique réalisée, il est possible de détecter des divergences intentionnelles et/ou non intentionnelles, aboutissant à un échange collaboratif avec le prescripteur afin de proposer un correctif à cette divergence et ainsi optimiser et/ou sécuriser la prescription. Une divergence intentionnelle correspond à une modification volontaire de traitement qui n'est pas renseignée dans le dossier patient. C'est par exemple le cas d'un ajout, d'une modification ou d'un arrêt de traitement. Une divergence non-intentionnelle, aussi appelées erreur médicamenteuse, est quant à elle une modification de traitement involontaire pouvant conduire à un évènement indésirable (EI) pour le patient.

Selon l'OMS, un EI est « un évènement défavorable survenant chez un patient ou une personne accompagnée, associé aux actes de soins et d'accompagnement, qui a ou aurait pu avoir des conséquences pour la personne, qui s'écarte des résultats escomptés ou des attentes du soin ou de l'accompagnement, et qui n'est pas lié à l'évolution naturelle de la maladie ou à l'état de dépendance de la personne : il s'agit d'un évènement inattendu »(38).

La CTM est archivée dans le dossier du patient, ce qui permet à tout professionnel de santé de la consulter.

Dans le cadre de l'étude pilote, les CTM n'ont pas été réalisés car ont été sélectionnés des patients en ambulatoire qui ne disposaient donc pas de prescriptions hospitalières. De ce fait, nous nous sommes affranchis de cette étape pour réaliser les bilans partagés de médication.

- **Le dossier médical du patient** : il permet d'obtenir les données clinico-biologiques du patient.
- **Le contact avec d'autres professionnels de la santé** : le pharmacien d'officine, le médecin généraliste, le spécialiste, l'infirmière à domicile, etc...

iii. **Le plan pharmaceutique personnalisé (PPP) et l'expertise pharmaceutique clinique : prestation de type 3**

Cette prestation est destinée aux patients ou situations à risque qui ont besoin d'un suivi pharmaceutique spécifique. Il est possible que l'équipe de soin contacte directement le pharmacien lorsqu'elle identifie une situation à risque.

Le PPP comprend :

- Une expertise pharmaceutique clinique ;
- La mise en place d'entretiens pharmaceutiques ciblés avec le patient ;
- Un avis pharmaceutique faisant émerger une analyse et des préconisations d'optimisation des traitements, validées en concertations pluriprofessionnelles, accompagnées des modalités et des indicateurs de suivi.

La SFPC définit **l'expertise pharmaceutique clinique** comme une « démarche d'évaluation structurée par le pharmacien, de la situation médico-pharmaceutique du patient et de ses besoins en termes de produits de santé, au regard des paramètres cliniques, biologiques et du contexte du patient » (35).

Les informations nécessaires pour la prestation de type 3 sont les données clinico-biologiques et paracliniques du patient, ainsi que les données issues de la CTM, de l'entretien avec le patient et/ou ses aidants, et du dossier médical du patient.

4. La pharmacie clinique et les essais cliniques

4.1. Généralités

Selon les BPC (§4.6.6.), « l'investigateur, ou une personne qu'il aura désignée, et, le cas échéant, le pharmacien (...) expliquent à chaque personne qui se prête à la recherche **les modalités d'utilisation du ou des médicaments expérimentaux** » (4). Cependant, la PC est une discipline encore peu développée au sein des EC.

En 2022, l'équipe de la PUI de Caen a mené une enquête sur le niveau d'intégration des différentes activités de PC au sein des EC. Cette étude a révélé que seuls quelques établissements ont pleinement intégré ces activités, avec une grande disparité dans les pratiques. L'enquête a également exploré les raisons de ce développement limité, parmi lesquelles figurent le manque de ressources humaines, l'insuffisance de temps consacré à ces tâches, ainsi que l'absence d'outils et de supports spécifiques (14).

Esteller et Cast-Nicolas mettent en avant les objectifs communs de ces deux disciplines, à savoir développer des connaissances et des compétences afin d'optimiser la prise en charge médicamenteuse du patient (39). De plus, le pharmacien occupe une place importante dans la recherche clinique et interagit avec plusieurs acteurs, notamment le patient comme illustré ci-dessous (figure 6). Le pharmacien doit également s'assurer de donner au patient tous les conseils et toutes les informations pour sécuriser sa prise en charge (exemples : modalités d'administration, moyens de conservation, retour des traitements...).

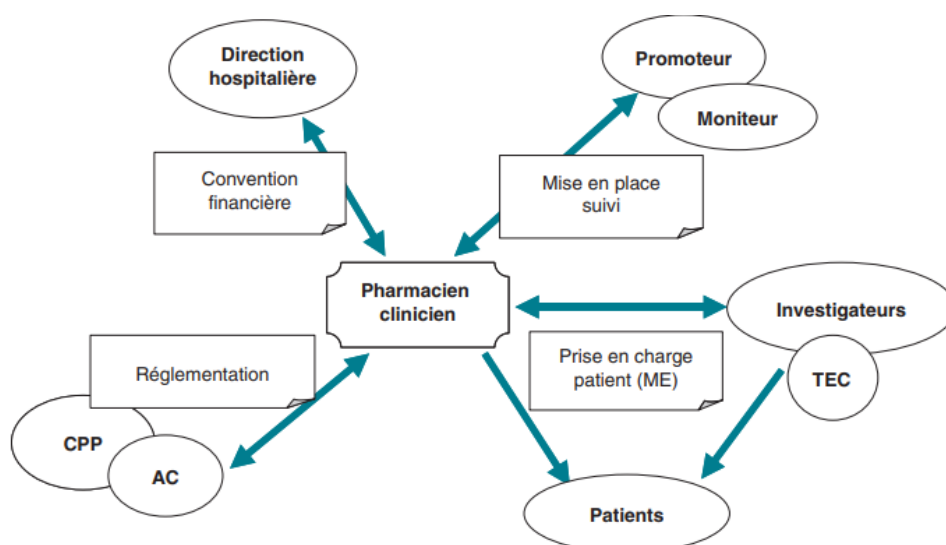


Fig. 4.3 Place du pharmacien dans la recherche impliquant la personne humaine. AC : autorité compétente; CPP : Comité de protection des personnes; ME : médicaments expérimentaux; TEC : technicien d'étude clinique.

Figure 6: Place du pharmacien dans la recherche clinique (39)

De même, la SFPC recommande la mise en place de certaines activités de PC au sein des EC, notamment le bilan de médication, la dispensation ou encore les retours et évaluation de l'adhésion thérapeutique (40). Cette instauration s'inscrit dans le cadre des lignes directrices professionnelles de la CPCHU (41).

4.2.État des lieux en France

Le modèle anglais accorde une place significative aux activités de PC dans la prise en charge des patients inclus dans les EC avec l'élaboration d'un guide (42). En revanche, les recommandations françaises de la SFPC n'intègrent pas les particularités liées à la recherche clinique. Ainsi, en France, il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la mise en place de la PC dans le cadre des EC.

Dans ce contexte, et afin de mieux définir les besoins ainsi que les organisations cibles, un état des lieux a été réalisé auprès des centres hospitaliers français ayant développé des activités de PC liées aux EC.

Au total, 5 CHU ayant initié cette activité ont été contactés par l'interne des essais cliniques du CHRU de Tours. L'analyse a porté sur les aspects suivants :

- **Le périmètre de l'activité :**
 - Missions de PC concernées ;
 - Types d'études et de ME impliqués ;
 - Profils des patients.

- **L'organisation :**
 - À quelles étapes des essais cliniques les BM sont-ils réalisés ?
 - Quelle organisation et quels outils ont été mis en place pour ces activités de pharmacie clinique ?
 - Comment ces activités sont-elles développées dans les centres ?
 - Qui est chargé de réaliser ces activités au sein de la pharmacie : le pharmacien des EC et son équipe, ou le pharmacien clinicien ?

Un premier contact a été établi par courriel, puis les échanges avec les centres hospitaliers se sont poursuivis par téléphone ou courriel, selon leur préférence.

Les réponses ont montré que les centres hospitaliers interrogés ont tous choisi de développer la PC de manière progressive, en limitant initialement le périmètre à certaines études et/ou à des patients à risque. Cette activité a été mise en place principalement pour des études portant sur des thérapies orales chez des patients ambulatoires, principalement en oncologie.

Les deux principales activités de PC développées dans les centres hospitaliers sont les **BM** et les **EP**.

En ce qui concerne l'organisation générale des activités de PC, l'état des lieux montre que la majorité des centres hospitaliers, soit 80 %, intègre ces activités dans les services d'oncologie. Les 20 % restants optent pour le service de dermatologie. Ils ciblent tous des thérapies orales, et ces activités sont réalisées soit par le pharmacien responsable des EC, soit par le pharmacien clinicien, en fonction de l'organisation interne de chaque centre.

Bilans médicamenteux

Parmi les cinq centres hospitaliers interrogés, trois ont mis en place l'activité des BM au sein de leur établissement. Ces bilans sont réalisés lors de la phase de screening, dans 67 % des cas. Pour compléter ces bilans, il est essentiel de recueillir les données relatives aux traitements du patient. Les centres se fondent principalement sur trois sources d'information : le dossier médical du patient, la pharmacie d'officine et l'entretien avec le patient. Cet entretien peut se dérouler directement dans le service de soins ou à la PUI, et peut également être réalisé par téléphone ou par courriel.

Tableau I : Synthèse des 3 établissements réalisant l'activité de BM

Centre hospitalier	Étape de réalisation des BM	Thérapies orales	Service concerné	Sources utilisées pour le recueil des traitements du patient	Utilisation d'une fiche recueil de traitements
N°1	Entretien pharmaceutique	Oui	Oncologie	Dossier médical, entretien patient, pharmacie d'officine	Oui
N°2	Screening	Oui	Oncologie	Dossier médical, entretien patient, pharmacie d'officine	Oui
N°3	Screening	Oui	Dermatologie	Dossier médical, entretien patient, pharmacie d'officine	Oui

Entretiens pharmaceutiques

Tous les centres hospitaliers interrogés réalisent des EP lors de la primo-dispensation des ME. Dans 80 % des cas, ces entretiens se déroulent directement dans le service de soins, tandis que dans les 20 % restants, ils ont lieu dans une salle de confidentialité au sein de la PUI.

En ce qui concerne l'organisation, la communication avec les ARC/IRC investigateurs se fait principalement par téléphone. D'autres moyens de communication sont également utilisés, tels que des calendriers partagés entre le service investigateur et la pharmacie, ou des rendez-vous pris par la secrétaire coordinatrice du service investigateur. L'organisation varie d'un centre à l'autre, reflétant une certaine hétérogénéité.

Tous les centres interrogés utilisent une trame standardisée pour les entretiens, qui a été préalablement contrôlée et validée. Un centre hospitalier réalise également un plan de prise pour le patient.

Tableau II: Synthèse des 5 établissements réalisant des EP

Centre hospitalier	Lieu	Organisation établie avec le service investigateur	Outils	Synthèse
N°1	Service	Téléphone	Trame standard contrôlée et validée	Bonne intégration et bonne communication avec le service investigateur
N°2	PUI	Calendrier partagé	Trame standard contrôlée et validée	Très bonne coordination avec le service investigateur
N°3	Service	Téléphone	Trame standard contrôlée et validée	Activité non pérenne en raison d'un manque de ressources humaines
N°4	Service	Prise de rendez-vous par la secrétaire coordinatrice du service investigateur	Trame standard contrôlée et validée et plan de prise	Bonne organisation et bonne communication avec le service investigateur
N°5	Service	Téléphone	Trame standard contrôlée et validée	Bonne coordination

La plupart des centres hospitaliers ont réussi à pérenniser ces activités de PC, bien qu'un centre ait rencontré des difficultés en raison d'un manque de moyens humains.

Pour assurer le succès et la durabilité de ces activités, plusieurs conseils ont été soulignés par les centres. Il est crucial de mettre en place une organisation solide avec l'équipe investigatrice. Une intégration optimale de la pharmacie dans le circuit des EC, accompagnée d'une coopération étroite entre les différents acteurs, est également essentielle pour le bon déroulement des activités de PC.

4.3. Au CHRU de Tours

Actuellement, la PC n'est pas du tout développée dans le secteur des EC au CHRU de Tours.

Dans notre établissement, la PUI applique un modèle de dispensation de type 1. Le pharmacien responsable des EC reçoit l'ordonnance préremplie du médecin investigateur par l'ARC ou l'IRC de l'étude. À réception, la PUI procède à une vérification minutieuse de la conformité de la prescription avec le protocole de l'EC, en examinant notamment le dosage, la fréquence et la durée du traitement. L'identité du patient est rigoureusement vérifiée pour éviter toute erreur de dispensation, ce qui inclut la confirmation du numéro d'identification unique du patient lié à l'étude, sa date de naissance et son nom.

Pour certains EC, une préparation spécifique du médicament peut être nécessaire, telle que la dilution ou le conditionnement en poche. Des procédures strictes sont suivies pour préparer le médicament conformément aux exigences du protocole et aux Bonnes Pratiques de Préparation. Une fois l'analyse pharmaceutique terminée, la dispensation du ME à l'ARC ou à l'IRC de l'étude peut avoir lieu. Si des conseils pharmaceutiques concernant le ME doivent être fournis, ils sont transmis à l'ARC ou à l'IRC, qui se chargent de les communiquer au patient.

Comme évoqué plus haut, selon le CSP le pharmacien doit dispenser directement au patient. En pratique au CHRU de Tours, il n'y quasiment aucun contact direct avec le patient, ce qui signifie que l'acte de dispensation tel que défini à l'article R4235-48 n'est pas réalisé.

Ci-dessous, une synthèse de la dispensation effectuée au sein des EC du CHRU de Tours :

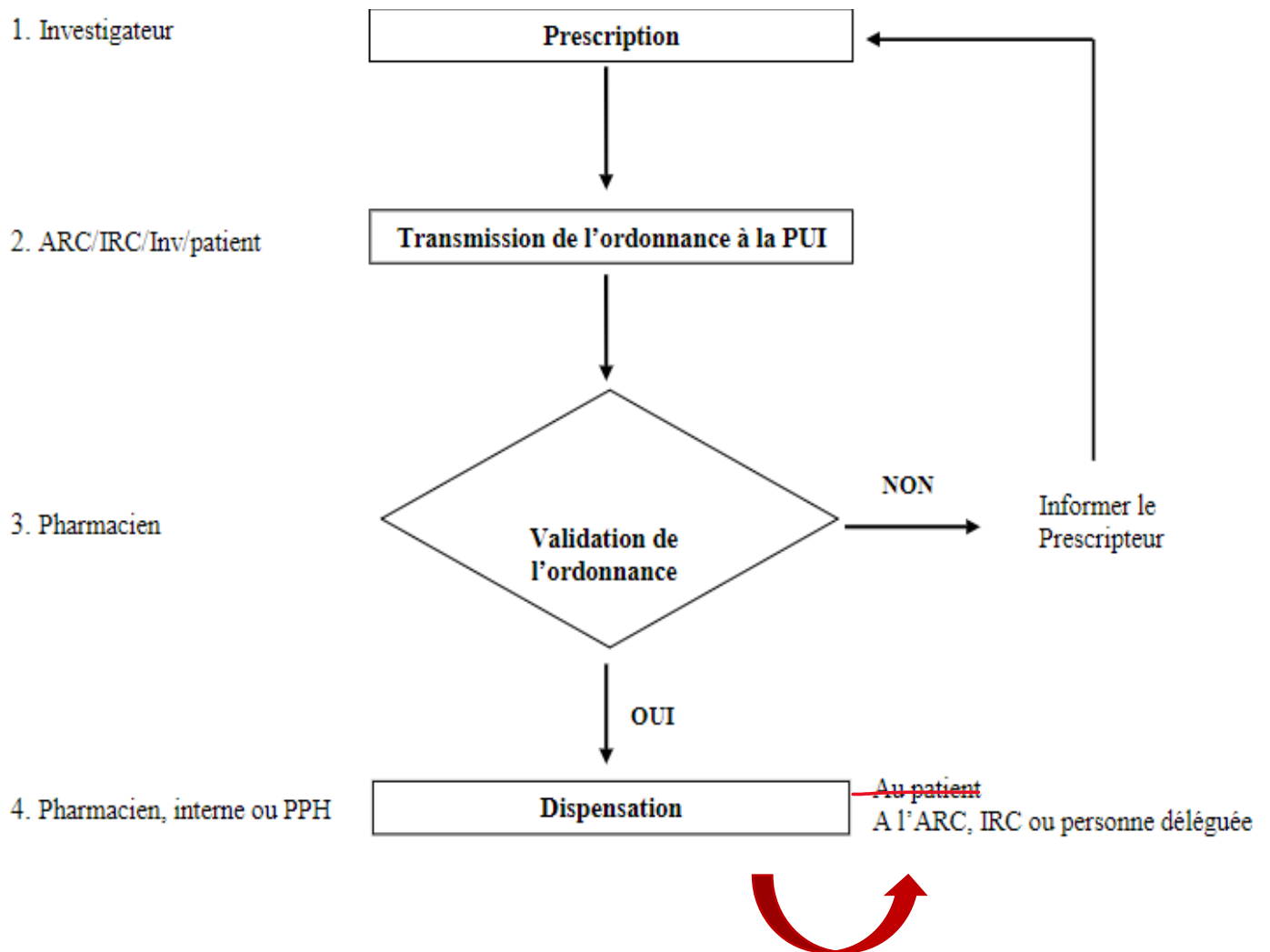


Figure 7 : L'acte de dispensation au CHRU de Tours (43)

PARTIE 2 : Mise en place d'une activité de pharmacie clinique au sein des essais cliniques : étude pilote au CHRU de Tours.

1. Contexte

Comme mentionné précédemment, la PC est encore peu développée dans le domaine des EC en France. Bien que cette discipline soit en pleine expansion et gagne en importance dans les établissements de santé, il existe encore peu de travaux et de recommandations spécifiques à la gestion des produits de santé expérimentaux dans le cadre des EC. Pourtant, ces médicaments présentent des risques nécessitant une vigilance particulière, d'autant plus que la sécurisation du circuit du médicament est une priorité de santé publique.

Les activités de PC s'intègrent de plus en plus dans le parcours de soins du patient, offrant un accompagnement au sein des services, une optimisation des traitements, une réduction des erreurs médicamenteuses, une meilleure adhésion thérapeutique et une gestion efficace de la iatrogénie médicamenteuse. L'étude de Van Watter démontre l'impact positif des interventions du PC dans les services de chirurgie, améliorant les résultats cliniques, réduisant les complications post-opératoires et optimisant l'utilisation des médicaments. Cet article met en avant l'importance de la PC dans la prise en charge globale des patients et son impact significatif sur la qualité des soins (44). Il est également montré que la PC agit sur le coût économique du système de santé. En France, Kausch et al révèlent que l'intervention du pharmacien clinicien dans un service de chirurgie digestive a permis d'économiser entre 1,19 et 2,31 euros par euro investi (45). De plus, un autre article de McMullin et al estiment qu'une intervention pharmaceutique permet de réduire le coût médicamenteux de 41% (46).

Parmi les activités de PC, la conciliation médicamenteuse, réalisée à l'entrée et à la sortie des patients, permet d'établir un bilan précis des traitements personnels, réduisant les risques d'erreurs de prescription et assurant la continuité des soins (33). Nester et Hale montrent que le pharmacien est plus précis que l'infirmière lorsqu'un recueil médicamenteux doit être réalisé (47).

Bond et al mettent en avant l'effet positif du rôle du pharmacien dans la réduction de la mortalité, lorsqu'il procède à la collecte des traitements personnels lors de l'admission (48).

Les entretiens pharmaceutiques personnalisés favorisent un échange privilégié entre le pharmacien et le patient, permettant de recueillir des informations, de conseiller, d'éduquer et de rassurer ce dernier en répondant à ses questions (49). Schnipper et al montrent l'efficacité des conseils pharmaceutiques à la sortie de l'hospitalisation. Ils permettent de réduire les erreurs médicamenteuses de 11 % à 1 % et les réadmissions aux urgences de 8 % à 1 % (33,50).

L'éducation thérapeutique joue également un rôle essentiel en sensibilisant et en formant les patients sur l'importance de leur traitement, en leur enseignant les bonnes pratiques de prise des médicaments et en encourageant l'adhésion au traitement prescrit. Il s'agit d'établir un accompagnement personnalisé du patient sur le long terme. L'étude française de Léger et al met en avant qu'après une séance d'éducation thérapeutique, il y a une diminution des hémorragies chez des patients sous Anti-Vitamine-K (AVK) (33,51).

Ainsi au CHRU de Tours, ces différentes activités de PC sont intégrées au quotidien dans de nombreux services.

Si dans le cadre du soin, de nombreuses publications ont prouvé l'utilité de la PC et son impact positif sur la prise en charge du patient, dans le contexte de la recherche clinique, il n'y a que peu de publications sur le sujet. Une étude américaine décrit les activités menées par la pharmacie dans le cadre des EC, s'agissant notamment de la conciliation des traitements médicamenteux, du suivi du patient concernant sa thérapeutique et son observance (52). Redic et al montrent le rôle clé que jouent les pharmaciens dans le bilan comparatif des médicaments au sein de ce secteur. Leur implication peut améliorer la précision des listes de médicaments, identifier les médicaments interdits et aider à maintenir la conformité au protocole (53). Une étude clinique menée en 2019 à Nantes par C. Fronteau portant sur la connaissance des patients concernant leurs médicaments expérimentaux a révélé que seulement un quart des participants comprennent complètement leur traitement expérimental (54). Ces résultats indiquent qu'il est nécessaire de mettre en place des actions afin d'améliorer la compréhension des patients concernant leurs médicaments expérimentaux. Plusieurs travaux mettent en avant l'intégration de la PC au sein des EC de leur établissement de santé. C'est notamment le cas de Fourage et al qui ont intégré cette activité dans leur service d'hématologie (55), de Becheras et al (22) et Poignie et al (56) qui l'ont mis en place en oncologie.

Il est également important de souligner que le circuit du ME présente des spécificités et des risques qui lui sont propres. Le ME est considéré comme un médicament à risque selon l'arrêté

du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité et de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments (57). Ces raisons peuvent mener à des erreurs médicamenteuses au sein des EC. Or, ces questions sont peu étudiées malgré la fréquence des erreurs médicamenteuses dans le milieu médical. Une étude menée par Kane et Al. montre que les erreurs médicamenteuses se trouvent à chaque étape du circuit du ME : lors de la prescription dans 47% des cas, 10% au moment de l'administration, 6% à la dispensation et 5% lors du contrôle (58). Une autre étude de Marcath et al. met en avant une prévalence élevée d'interactions médicamenteuses (IM) dans les EC en oncologie. Elle souligne la nécessité d'améliorer les méthodes de détection et de gestion des IM pour assurer la sécurité des patients, la fiabilité des résultats des EC et la validité des données (59).

Compte tenu des arguments précités et des risques identifiés, la PUI du CHRU de Tours souhaite intégrer de manière proactive le pharmacien dans le processus de soin des patients participant aux EC, en renforçant son rôle de conseiller et d'expert en médicament. C'est pourquoi il a été fait le choix de lancer un projet de PC aux EC de Tours pour concrétiser cette approche.

Objectifs

L'objectif principal est d'évaluer l'intérêt de la mise en place d'une activité de PC pour les patients inclus dans un EC. Cette évaluation est réalisée à partir de la détection des IM, du recueil des effets indésirables, et du suivi de l'observance.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer la satisfaction des participants et des professionnels de santé à l'aide de questionnaires créés par la pharmacie. Un autre objectif est d'évaluer la faisabilité d'une telle activité et de définir une organisation afin de la rendre pérenne.

Critères

Pour évaluer l'intérêt de la PC, les IM identifiées lors des BM et des EP, ainsi que les effets indésirables survenus et signalés avec le traitement expérimental, ont été recueillis.

L'observance des participants est mesurée à J0 et *a posteriori*.

- Évaluation à M0 à l'aide du questionnaire de Girerd de l'Assurance Maladie permettant de connaître la régularité des prises des médicaments des participants ainsi que la conformité à la prescription. Sous forme d'un score :
 - Bonne observance : score = 6 ;
 - Faible observance : score = 4 ou 5 ;
 - Non observance : score ≤ 3 .

Ce questionnaire est posé à la fin de l'entretien avec le patient :

Tableau III: Questionnaire de Girerd

Liste des médicaments posés au patient	Oui (1 point)	Non (0 point)
1. Ce matin avez-vous oublié de prendre vos médicaments ?		
2. Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?		
3. Vous est-il arrivé de prendre votre traitement, avec du retard par rapport à l'heure habituelle ?		
4. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ?		
5. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?		
6. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?		

- Évaluation *a posteriori* lors des retours des traitements expérimentaux des participants à la pharmacie lors du renouvellement de leur traitement expérimental.

2. Matériels et méthodes

Définition du périmètre

La première étape a consisté à interroger les centres hospitaliers ayant déjà déployé cette activité afin de définir le périmètre d'activité, les critères de choix des essais et des patients, les étapes concernées et cibler les activités de PC à mettre en œuvre, comme évoqué plus haut.

Pour rappel, les établissements consultés ont principalement opté pour un démarrage de l'activité en oncologie, principalement en raison du risque élevé d'iatrogénie médicamenteuse dans ce domaine et de la complexité des traitements. Toutefois, pour une approche plus large,

il a été décidé de cibler la cancérologie, mais également d'étendre le périmètre à d'autres services.

Un autre élément dans le choix des services impliqués dans ce projet a été la structuration de notre établissement. En effet, le CHRU de Tours est réparti sur trois sites : l'hôpital Trousseau à Chambray-lès-Tours, ainsi que les hôpitaux Bretonneau et Clocheville, tous deux situés dans le centre de Tours. Chacun de ces sites dispose au niveau de la PUI d'un secteur dédié aux EC. Le choix de restreindre le projet sur un seul site a été retenu afin de valider dans un premier temps la faisabilité d'une activité de PC au sein des EC. Nous avons donc lancé notre étude sur l'hôpital Bretonneau, site où sont notamment traités les patients en cancérologie.

Sur la base de ce qui été observé dans les divers établissements, le projet s'est limité à deux étapes clés du parcours patient dans un EC : le **screening** et la **primo-dispensation des ME**. A chacune de ces deux étapes est associée une mission de PC, avec respectivement le BM et l'EP. En effet, la réalisation du BM au moment du screening des patients permettant de valider l'absence de médicament non autorisé dans le cadre de l'EC et/ou de détecter une éventuelle IM entre le ME et les traitements personnels du patient ; et les EP lors de la primo-dispensation du ME permettent d'apporter les conseils sur la gestion du traitement expérimental, prévenir les effets indésirables, et les précautions spécifiques à prendre à domicile. Cela aide à minimiser les risques d'iatrogénie et donc de sécuriser la prise en charge du patient.

Plusieurs critères de sélection ont été préalablement définis afin de sélectionner les EC concernées par l'étude pilote. Les participants éligibles ont été les suivants :

- Patients > 18 ans ;
- Patients pris en charge à l'hôpital de Bretonneau ;
- Uniquement les thérapies orales ;
- Patients en ambulatoire ;
- Patients nouvellement inclus dans l'EC sélectionné.

Parmi les critères de non-sélection des études et des patients, nous avons cité :

- Les EC impliquant des médicaments injectables ;
- Les patients ne maîtrisant pas la langue française ;
- Les personnes ayant manifesté leur désaccord avec la participation.

Analyse réglementaire - Rédaction de documents supports

Dans un second temps, à partir des données recueillies auprès des centres interrogés et de l'analyse de la réglementation, des documents support ont été rédigés.

Une analyse des contraintes réglementaires et des spécificités liées aux EC a ainsi été faite, à partir d'une revue des référentiels et des recommandations, tels que le Guide professionnel de la Commission des Pharmaciens de Centres Hospitaliers Universitaires et les recommandations de la SFPC.

Parmi les éléments relevés, certains points clés étaient à respecter : interdiction de fournir des documents au patient sans l'approbation du CPP (article R1123-20 du CSP) (60), être en conformité avec la Brochure Investigateur et le protocole, et donc ne pas se baser uniquement sur les données des Résumés des Caractéristiques Produits (RCP) des ME. Le respect du protocole de l'étude pour mettre en évidence d'éventuels critères de non-inclusion, par exemple traitement concomitant interdit, est un prérequis indispensable (53).

Ainsi, le choix a été fait de ne pas rédiger de document à destination du patient, mais de rédiger des documents support servant à la fois de base pour la réalisation des missions de PC et d'outil de communication avec le service investigateur.

La question du format et de la structuration de ces outils a été posée incluant les thématiques à aborder, les modalités d'utilisation, les documents sources à consulter pour les générer et le circuit de diffusion à l'équipe de recherche.

Présentation du projet

Une fois la méthodologie définie et avant son démarrage, le projet a été présenté aux équipes concernées. La rencontre avec les équipes a eu pour objet l'adhésion au projet, la consolidation de l'organisation et la définition des circuits. Nous avons précisé l'organisation entre les services concernés et la pharmacie, en définissant les lieux pour la réalisation des entretiens patients et le moyen de communication à privilégier, tels que le téléphone ou l'adresse électronique sécurisée.

Création des outils

Lors de la mise en place du projet, nous avons créé les deux outils permettant de réaliser les BM et les EP pour standardiser les pratiques, tracer les actions menées et sécuriser l'activité. Ils ont été un support de communication et d'échange d'informations avec l'équipe investigatrice qui prend en charge le patient et se présentent sous forme de fiches :

- La fiche « bilan de médication » est composée de trois pages. Les thématiques sont les données clinico- biologiques, les traitements, l'évaluation de l'adhésion, et l'analyse pharmaceutique. (Annexe 1) ;
- La fiche « patient » contient deux pages, présentée en format tableau. Il y a une description du ME avec sa forme, sa présentation, la posologie, les modalités d'administration, le schéma de dispensation, la conservation du ME, les actions à mener en cas d'oubli ou de vomissement, les effets secondaires, et les interactions médicamenteuses. (Annexe 2)

Les documents sources pour compléter les fiches ont été le manuel pharmacie, le protocole de l'étude, la brochure investigatrice et la note d'information au patient. Le circuit de diffusion s'est fait via une adresse électronique sécurisée. Une traçabilité des fiches a été faite dans le dossier patient.

Deux questionnaires de satisfaction ont été créés. Il s'agit de questionnaires à destination de l'équipe de recherche clinique et des patients afin d'avoir un retour d'expérience sur le développement des BM lors du screening et des EP au moment de la primo dispensation.

Standardisation des Pratiques : création d'un mode opératoire

Outre la création de fiches comme outil de traçabilité et de support pour le recueil des données, un mode opératoire décrivant le processus de PC a été rédigé. Ce dernier y intègre la description de la réalisation de BM, ainsi que la conduite d'EP lors de la primo-dispensation des médicaments aux patients. Cela permet d'assurer une continuité et une qualité optimale des soins, il est en effet essentiel d'uniformiser les pratiques à chaque changement d'intervenant. Cela permet de maintenir une cohérence dans les services offerts et de garantir la sécurité et l'efficacité des traitements administrés dans le cadre des EC (Annexe 3).

La standardisation des missions de PC est synthétisée dans les figures 8 et 9.

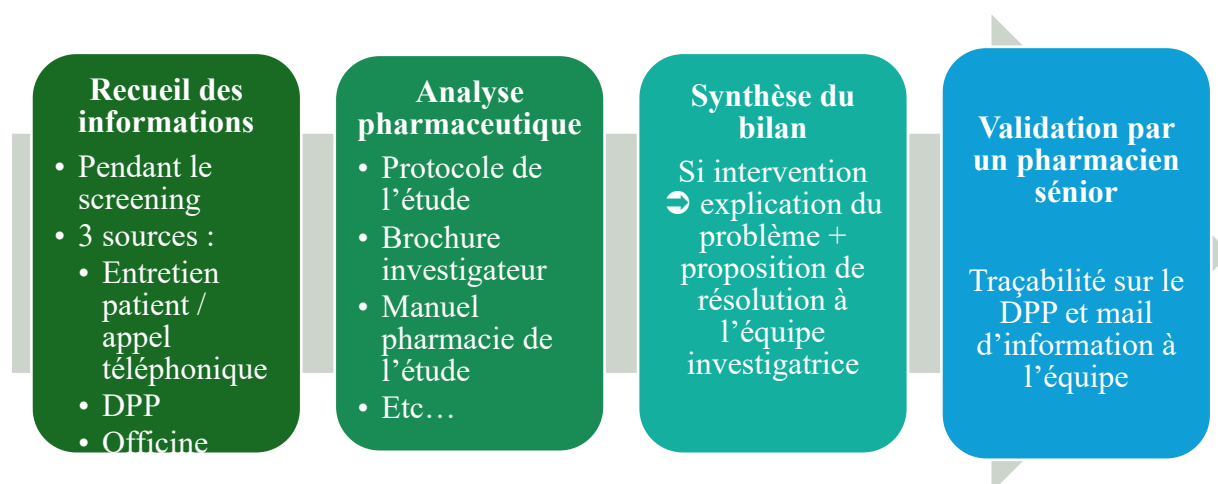


Figure 8 : Standardisation de la réalisation des BM au CHRU de Tours

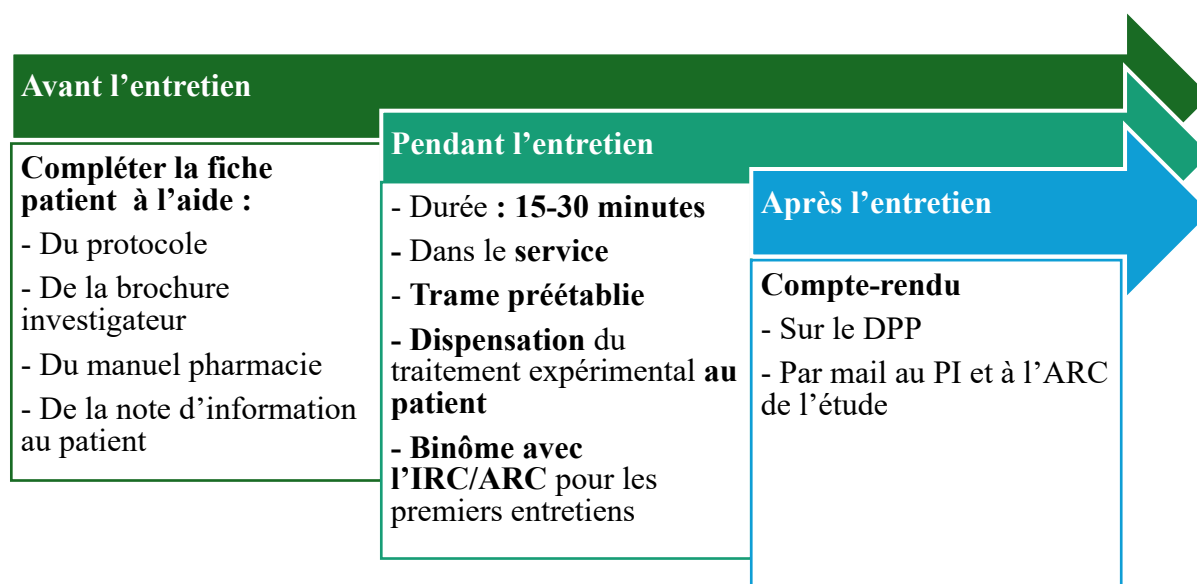


Figure 9: Standardisation de la réalisation des EP au CHRU de Tours

3. Résultats

Description générale

L'étude pilote s'est déroulée de novembre 2023 à juillet 2024. Initialement prévue pour se terminer fin mai 2024, la période d'étude a été prolongée de deux mois par volonté d'un plus grand nombre d'inclusions. Durant les six premiers mois de l'étude pilote, j'ai moi-même assuré l'intégralité des tâches. Par la suite, pour les deux derniers mois, un interne a pris le relais, occupant le poste dédié aux EC à l'hôpital Bretonneau. Il s'est fondé sur le mode opératoire rédigé en interne afin de réaliser les activités de PC. Tout au long de cette période, un contrôle rigoureux a été effectué par le pharmacien en charge du secteur des EC de Bretonneau, garantissant ainsi la conformité des protocoles, grâce à sa connaissance approfondie des études en cours.

Sept services qui ont été sélectionnés pour participer à cette étude : l'Oncologie médicale, l'Onco-pneumologie, la Pneumologie, l'Hématologie, la Néphrologie, le Centre d'Investigation Clinique (CIC), et le service Neurovasculaire. Au lancement du projet, 20 EC ont été retenus (détails disponibles dans l'annexe 4 : sélection des EC) . Ces essais se répartissaient comme suit : 3 en Oncologie médicale, 2 en Onco-pneumologie, 5 en Hématologie, 1 en Neurovasculaire, 5 au CIC, 1 en Néphrologie et 3 en Pneumologie. Parmi ces 20 essais, 9 seulement ont permis de tester l'intervention de la pharmacie : 1 en Neurovasculaire, 3 en Oncologie médicale, 3 en Psychiatrie/Neurologie au CIC, 1 en Pneumologie et 1 en Hématologie.

Parmi les EC sélectionnés, les molécules expérimentales retrouvées ont fait partie des classes thérapeutiques suivantes :

- Anti-cancéreux ;
- Inhibiteur du facteur Xia ;
- Médicaments agissant dans la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) ;
- Opiïdes.

Au total, 22 patients ont été inclus, tous étaient âgés de plus de 18 ans. 64% étaient des femmes et 36% des hommes.

Le plus grand nombre d'inclusions, toutes études confondues, a été réalisé au CIC, avec 9 patients ; ont suivi les services d'Oncologie médicale et de Neurovasculaire. Un résumé des services et patients inclus dans cette étude est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau IV : Sélection des études cliniques à l'hôpital Bretonneau, CHRU de Tours

	Oncologie médicale	Hématologie	Neurovasculaire	Pneumologie	CIC
Nombre d'études	3	1	1	1	3
Nombre de patients	5	2	5	1	9

Bilans médicamenteux

Parmi les 22 participants à l'étude, 21 BM ont été réalisés. Un patient n'a pas pu bénéficier de l'entretien direct avec l'équipe pharmaceutique pour le recueil des traitements personnels du fait de contraintes de calendrier. Cependant, son BM a été effectué avec les deux autres sources : pharmacie d'officine, dossier médical du patient.

Organisation interne

L'interlocuteur principal pour ce projet a été l'ARC référent des différents services. Un contact direct avec le médecin investigateur n'a été observé qu'une seule fois. Pour les échanges entre l'équipe de recherche et la pharmacie, 73 % se sont fait par téléphone, tandis que 27 % se sont réalisés via une adresse électronique sécurisée.

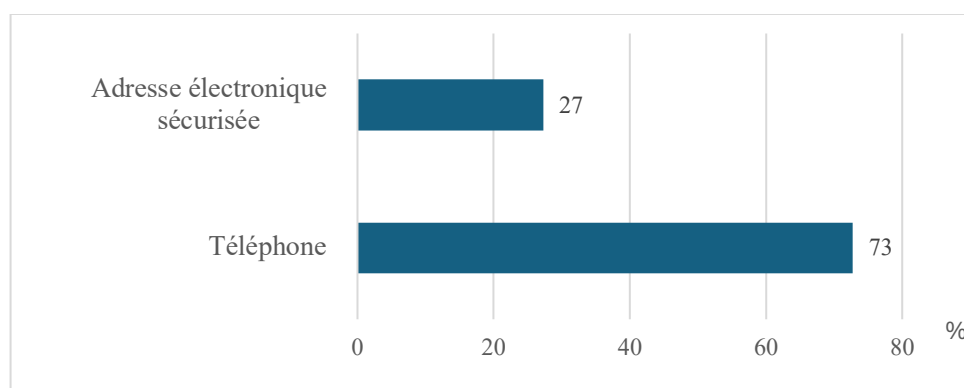


Figure 10 : Moyens de communication avec les équipes investigatrices

Les entretiens patients se sont déroulés dans 62% des cas dans les services de soin, 24% par appel téléphonique, 10% par adresse électronique sécurisée, et enfin 5% dans la zone de confidentialité de la PUI.

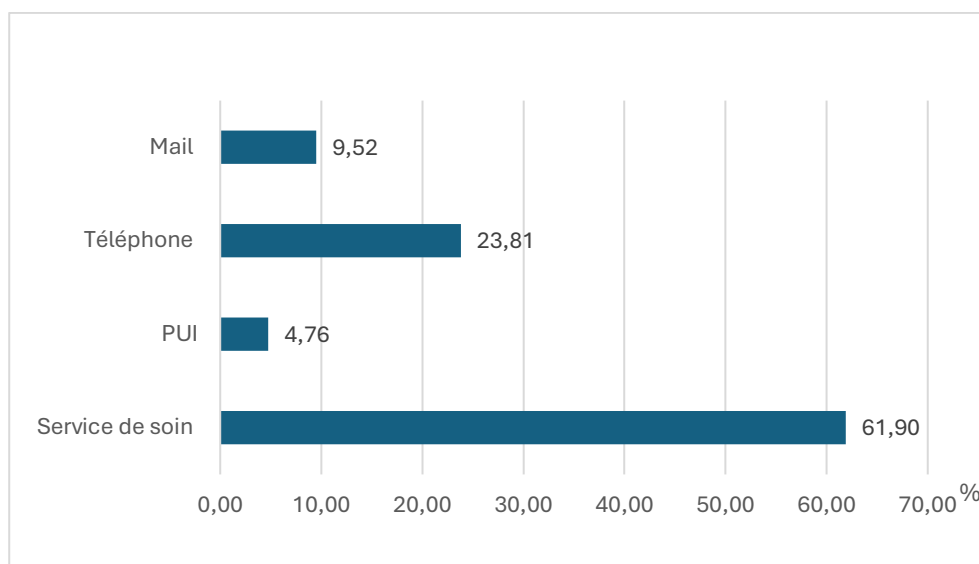


Figure 11: Moyens et lieux de communication avec les patients

Les interventions se sont toujours effectuées lors des visites des patients à l'hôpital. Il n'a jamais été demandé à un patient de revenir uniquement pour des raisons liées à la pharmacie.

Durée de la réalisation des bilans médicamenteux

La durée moyenne pour la réalisation des bilans a été de 53 minutes, ce temps incluant le temps de préparation et l'entretien effectif avec le patient (Tableau V). A noter que les 105 minutes ont correspondu au premier compte-rendu de BM réalisé.

Tableau V : Durée de réalisation des BM

Paramètres	Durée de préparation (minutes)	Durée entretien patient (minutes)	Durée totale réalisation bilans médicamenteux (minutes)
Moyenne	12	14	53
Valeur minimale	5	5	25
Valeur maximale	60	30	105

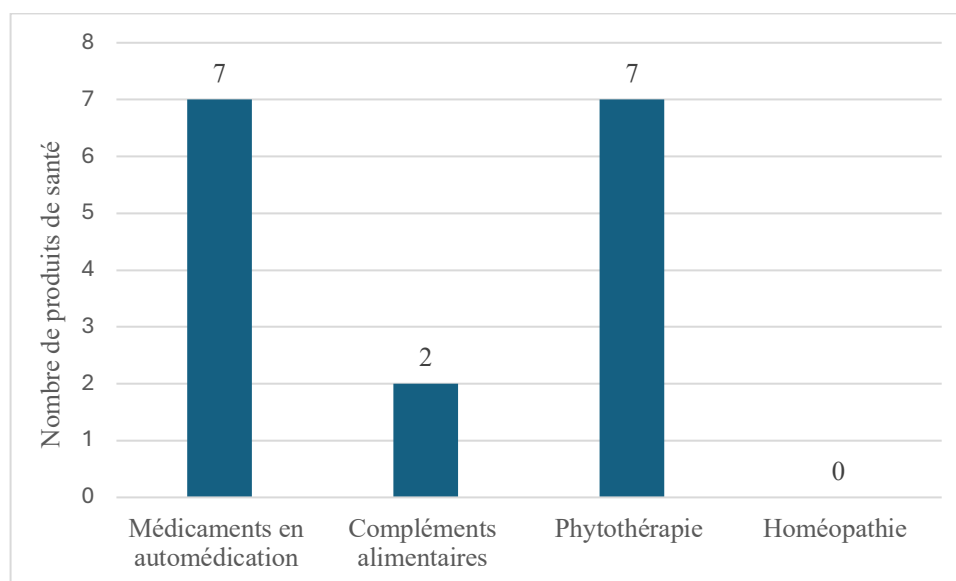


Figure 12 : Résultats globaux du nombre de produits de santé (N=22)

Au cours des 21 entretiens avec le patient, la majorité des médicaments utilisés sans prescription étaient des médicaments en automédication (pour 6 patients sur 22), et la prise de médicaments à base de plantes (pour 3 patients sur 22). Aucun patient n'a eu recours à l'homéopathie, et seuls quelques-uns consommaient des compléments alimentaires.

La moyenne du nombre de médicaments prescrits par patient a été de 3 avec une valeur maximale à 13 médicaments. Cinq patients ont eu plus de 6 médicaments et 4 d'entre eux ont été des patients de cancérologie.

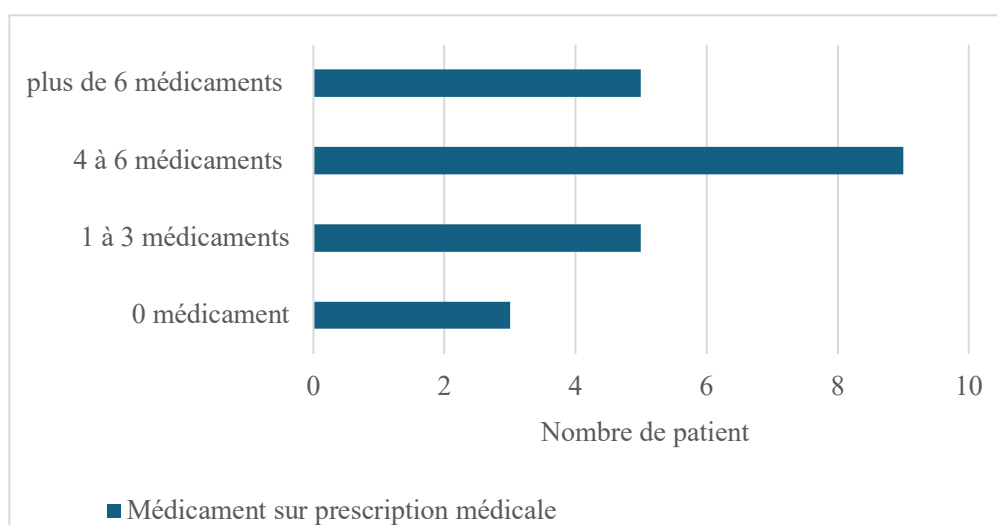


Figure 13: Nombre de patients avec des médicaments sur prescription médicale

La majorité des participants ne s'automédiquait pas. Parmi les 6 patients avec automédication, le nombre maximal de traitement pris en automédication a été de 2, principalement des antalgiques (paracétamol, ibuprofène) avec des prises occasionnelles.

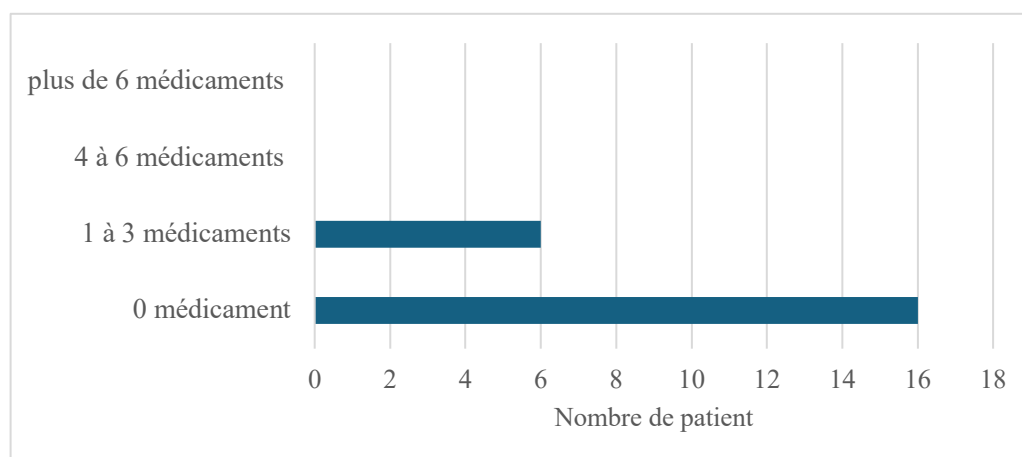


Figure 14 : Automédication des patients

Tableau VI : Liste des médicaments en automédication

Médicaments en automédication
Paracétamol
Ibuprofène
Gaviscon
Mélatonine

En ce qui concerne les médecines alternatives, la majorité a concerné les compléments alimentaires, ou la phytothérapie. Le détail des produits pris par les patients est présenté dans le tableau VII. Parmi les 4 patients prenant des médecines alternatives, deux d'entre eux ont rapporté que leur médecin était au courant.

Tableau VII: Liste des médecines alternatives

Phytothérapie	Compléments alimentaires
Menthe poivrée	Spiruline
Tee Trea	Azinc vitalité
Basilic	
Estragon	
Ginkgo biloba	

Les patients de l'étude qui en ont consommé ne sont pas dans le service de cancérologie. Les participants prenant des compléments alimentaires et/ou des médicaments à base de plantes et/ou des médicaments en automédication n'ont pas révélé de critères de non-inclusion. Cependant, deux médicaments à base de plante pris par deux patients différents ont révélé une IM avec le ME, entraînant une modification de son activité. Néanmoins, ces interactions n'ont pas eu de conséquence directe avec le protocole des études. Pour l'un des deux médicaments à base de plante, l'ARC promoteur a été contacté par l'interne en pharmacie pour s'assurer qu'il ne fasse pas partie des critères de non-inclusion.

Adhésion thérapeutique des participants

D'après les résultats du questionnaire de Girerd, la majorité des patients se sont montrés observants avec leurs traitements de fond. Parmi eux, trois patients ont obtenu un score inférieur ou égal à 3, indiquant une non-observance, mais cela n'a pas eu d'incidence significative sur leur comportement au sein de l'EC. De même, les patients ayant un score compris entre 4 et 5, témoignant d'une faible observance, n'ont pas montré de changements notables dans leur adhésion au traitement au cours de l'étude.

Tableau VIII : Synthèse du score de l'observance des patients

Observance à M0	
Bonne observance (score = 6)	11
Faible observance (score = 4 ou 5)	5
Non observance (score $\leq$ 3)	2
Non réalisé	4

Informations complémentaires apportées par le patient

Plus de la moitié des patients ayant participé à un BM ont fourni des informations supplémentaires sur l'arrêt récent des traitements (inférieur à un mois), leurs habitudes alimentaires, leur statut vaccinal, leur organisation pour la prise de médicaments et sur leur consommation d'épices.

Quatre patients ont évoqué, dans leurs habitudes alimentaires, qu'ils consommaient ponctuellement du pamplemousse. Ce recueil d'informations a nécessité des interventions pharmaceutiques du fait de l'IM avec le ME, pouvant entraîner une modification de l'activité du ME. De plus, 3 patients ont rapporté l'arrêt récent de traitements personnels, dont un des médicaments arrêtés récemment faisant d'une contre-indication avec le protocole de l'EC.

Nombre d'interventions pharmaceutiques

Sur les 21 bilans réalisés, 18 interventions pharmaceutiques (IP) ont été effectuées, cela concernait 10 patients. Le détail de ces IP se trouve dans le « tableau récapitulatif des IP » à l'annexe 6.

Parmi celles-ci, 13 ont été liées au ME, soit 72% des IP, tandis que 5 d'entre elles, soit 28% des IP, ont concerné les traitements personnels des patients (figure 16).

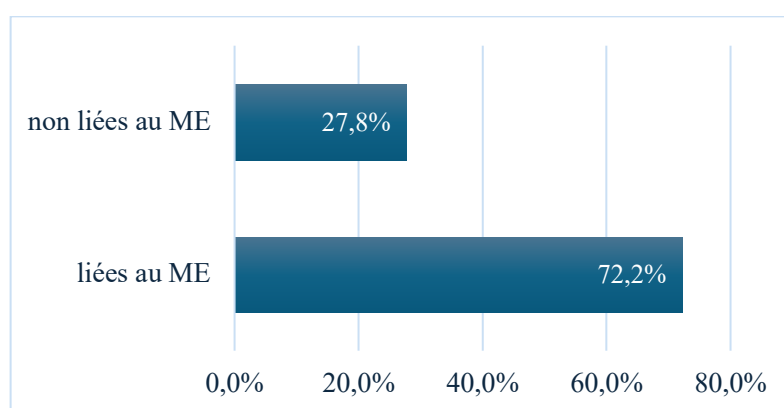


Figure 15 : Lien des IP avec le ME

Sur les 13 IP liées au ME, 6 d'entre elles, soit 46%, ont eu un impact directement sur le protocole de l'étude.

Dans 89% des cas, il n'y a pas eu de retour sur la prise en compte et la validation des IP de la part des services investigateurs. Seulement 11% des IP ont été prises en compte et validées.

Les différents types d'IP identifiés ont été représentés dans la figure 14.

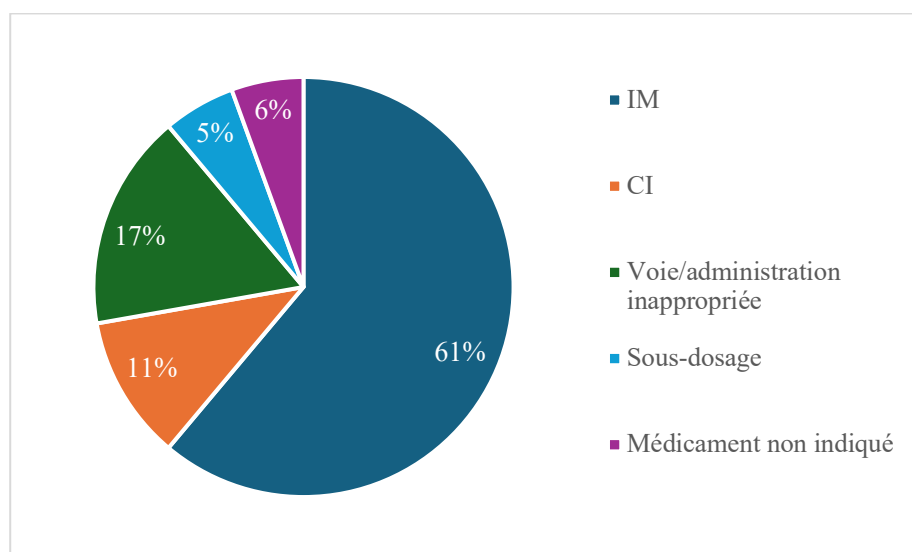


Figure 16 : Description des types d'interventions pharmaceutiques

Deux traitements personnels ont été identifiés comme contre-indiqués (CI) avec le ME, rendant le ME inefficace. Ces deux médicaments ont été retrouvés dans la liste des médicaments interdits se trouvant dans les protocoles des études.

Dans 60 % des cas, des IM ont été détectées, mais seulement 30 % d'entre elles ont eu directement un impact sur le protocole. En effet, la majorité des IM ont concerné seulement les traitements personnels. Parmi les interactions importantes relevées :

- Le pamplemousse, un inhibiteur puissant du cytochrome 3A4, qui interfère avec le ME en modifiant son activité. La recommandation a été d'éviter la consommation de pamplemousse pendant l'étude.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) qui rendent le ME inefficace. Pour pallier cette interaction, une optimisation des modalités d'administration en prenant le médicament personnel à distance du ME a été proposée.

Parmi les autres IM identifiées, les résolutions ont varié du suivi thérapeutique à l'arrêt de la molécule. Dans 5% des cas, nous avons identifié un sous-dosage entre un médicament personnel du patient et le ME pour lequel une optimisation des modalités d'administration a été proposée afin d'augmenter l'efficacité de la molécule.

Deux IP non directement liées au ME mais ayant un impact sur le patient ont été identifiées :

- Une patiente était équipée d'une sonde naso-gastrique : certaines formes galéniques de ses traitements personnels n'étaient pas compatibles avec cette voie d'administration. Afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique des médicaments et d'assurer une administration adéquate, il a été recommandé de substituer les formulations incompatibles par des formes galéniques adaptées à l'utilisation avec une sonde naso-gastrique.
- Un autre cas a concerné un patient hypertendu qui signale une automédication occasionnelle avec du paracétamol sous forme de comprimés effervescents. Cette forme galénique, riche en sodium, peut être problématique pour les patients hypertendus en raison de l'apport accru en sodium. En réponse, il a été rappelé au patient les règles d'hygiène diététique adaptées à son état et recommandé d'éviter les comprimés effervescents. Il a été suggéré de privilégier des formes galéniques alternatives, telles que les gélules ou les comprimés, qui sont plus appropriées.

Entretiens pharmaceutiques à la primo-dispensation du ME

Parmi les 22 patients inclus dans l'étude pilote, 20 ont bénéficié d'un EP lors de la première dispensation du ME. Les 2 patients n'ayant pas eu cet entretien n'ont pas été inclus dans l'étude en raison de critères de non-inclusion. L'identification de ces critères a été mise en évidence entre le screening et la primo-dispensation.

La planification des entretiens avec les patients a été principalement assurée par l'ARC/IRC. La communication entre le service et la pharmacie s'est effectuée par téléphone dans 80 % des cas et par mail dans 20 % des cas.

Les entretiens se sont déroulés systématiquement dans le service de soins lors de la visite du patient pour la primo-dispensation du ME.

La durée moyenne des EP a été de 25 minutes, avec des variations allant de 10 à 35 minutes. La préparation des fiches « entretiens pharmaceutiques » a pris en moyenne 3 heures, durée à laquelle il a convenu de rajouter la validation par un senior.

Les entretiens ont été conduits par l'interne en charge des EC. La trame standard « fiche entretien patient », conçue avant le démarrage de l'étude pilote a été systématiquement utilisée et adaptée à chaque étude.

Pour certaines études, en plus de la fiche, les entretiens ont été réalisés avec d'autres documents supports, tels que le schéma de l'étude, le carnet patient, ou un guide explicatif des modalités d'administration du ME. Dans 55 % des cas, aucun support supplémentaire n'a été utilisé. Dans 35 % des cas, le carnet patient a été utilisé pour renforcer nos explications, et dans 5 % des cas, il a été élaboré un support explicatif du ME ou dans 5% des cas, a été utilisé un schéma de l'étude.

Satisfaction des patients et des équipes investigatrices de l'activité de PC aux EC

Les données recueillies via le questionnaire ont montré une satisfaction globale élevée parmi les patients et les équipes investigatrices concernant l'intégration de l'activité de PC dans les services investigateurs.

- Résultats du questionnaire adressé au patient

En ce qui concerne les BM, le questionnaire de satisfaction a été complété par l'ensemble des patients. Ils ont exprimé un degré de satisfaction global de 90%, ce qui indique une homogénéité dans les opinions positives. La majorité des patients (96%) ont reconnu l'importance de l'intervention du pharmacien dans leur parcours de soins. Les BM sont bien perçus : 80% des patients en comprennent l'intérêt et 81,5% estiment qu'ils contribuent à optimiser et sécuriser leur prise en charge thérapeutique. De plus, 95% des patients trouvent la durée des entretiens adaptée.

Les EP réalisés à la primo-dispensation du ME montrent un impact significatif : 87% des patients rapportent une meilleure compréhension du ME, et 82% indiquent une amélioration de la gestion de leur traitement. Par ailleurs, 82% des patients reconnaissent qu'ils n'auraient pas eu les mêmes connaissances sans ces entretiens, et 77% affirment que ces échanges ont permis de répondre à certaines de leurs interrogations.

- Résultats du questionnaire adressé aux équipes investigatrices

Du côté des équipes investigatrices, l'ensemble des ARC et IRC impliqués dans l'étude pilote ont complété le questionnaire de satisfaction, tandis que, parmi les médecins investigateurs, un seul retour a été obtenu.

L'activité de PC est jugée très satisfaisante par 63% des participants. La communication entre la pharmacie et les équipes investigatrices est perçue comme satisfaisante ou très satisfaisante par l'ensemble des répondants.

Les BM sont considérés comme très utiles dans 75% des cas et utiles dans les 25% restants, contribuant ainsi à un gain de temps au quotidien pour les équipes. Cependant, 50% des équipes de recherche ne constatent pas de changement notable dans la prise en charge globale des patients depuis l'implémentation des bilans, potentiellement dû à un manque de recul pour une évaluation complète. Néanmoins, tous les répondants souhaitent pérenniser le projet, en particulier pour les BM et les EP lors de la primo-dispensation du ME.

4. Discussion

Les résultats de cette étude révèlent une satisfaction globale élevée parmi les patients et les équipes investigatrices quant à l'intégration de l'activité de PC dans les services investigateurs, ce qui souligne l'importance et l'impact positif de cette initiative.

L'intégration de l'étude pilote dans les équipes de recherche s'est effectuée avec succès. Outre la présentation initiale du projet, l'intervention effectuée par la pharmacie lors du séminaire des ARC et des IRC a joué un rôle central, en sensibilisant les équipes à la démarche de la PUI. Cela a permis de mettre en avant les missions du pharmacien hospitalier, et de faire connaître l'existence des activités de PC aux équipes. Par ailleurs, cette intervention a permis de rappeler l'importance d'établir un contact direct entre le pharmacien et le patient dans son parcours au sein d'un EC. Enfin, cette intervention a permis de mettre en avant des modalités pratiques de collaboration entre le service investigateur et la pharmacie, telles que le choix des moyens de communication et des lieux d'entretien avec les patients.

Une très bonne coopération entre le service de recherche et la pharmacie est à relever en ce qui concerne les moyens de communication et l'organisation des entretiens patients dans les services de soin. Chaque intervenant a bien adhéré au projet et une bonne adaptation a été

observée tant du côté des services investigateurs que de la pharmacie. Chaque service a eu la liberté de choisir les outils de communication et les lieux des rencontres avec les patients, la majorité ayant opté pour le téléphone, suivi d'une adresse électronique sécurisée.

Toutefois, il est important de nuancer ce succès. Des difficultés organisationnelles ont été constatées, notamment des retards ou des oublis de communication, ce qui a empêché l'inclusion de certains patients. Cette organisation peut potentiellement engendrer des défis en termes de charge de travail et de disponibilité des ARC/IRC, ce qui pourrait nuire à la qualité et à la cohérence des activités de PC. Afin d'améliorer cette coordination, la mise en place d'un agenda partagé entre la pharmacie et les services investigateurs est recommandée, afin d'alléger la coordination.

Concernant les lieux des entretiens, la pharmacie a initialement envisagé de mener les entretiens patients au sein de la PUI, afin de la rendre plus visible auprès des patients et de profiter d'une zone de confidentialité existante à la PUI. En effet, cela aurait permis d'éliminer la contrainte liée à la disponibilité d'une salle pour réaliser les entretiens. En réalité, 98 % des entretiens patients ont eu lieu directement dans les services. Ce choix s'est avéré plus pratique et plus fluide d'une part pour les patients, notamment ceux rencontrant des difficultés à se déplacer, et d'autre part pour les services, permettant de faciliter et simplifier la procédure. De plus, cette organisation n'a pas posé de difficultés particulières pour la pharmacie, les services investigateurs ayant généralement trouvé des salles de consultation pour réaliser les entretiens.

Le choix de cibler plusieurs services a présenté plusieurs avantages. Cela a permis de faire une évaluation plus en profondeur de l'impact de l'activité de PC au sein des EC, et de renforcer les liens entre la pharmacie et les services investigateurs. Cela a également permis d'analyser des données variées sur les IP, les interactions médicamenteuses (IM) et de déceler des tendances spécifiques, notamment que les médecines alternatives ne sont pas principalement utilisées en oncologie. Enfin, cela a permis d'évaluer la faisabilité d'étendre l'activité à plusieurs services, contrairement à d'autres centres hospitaliers qui l'ont limitée à un seul service, comme l'oncologie. Toutefois, cette pluralité a multiplié les interlocuteurs, entraînant des problèmes d'organisation et des occasions manquées pour inclure des patients. Une nouvelle organisation entre les services et la pharmacie, comme évoqué précédemment, serait nécessaire pour optimiser la coordination et alléger la charge de travail des ARC.

Les équipes investigatrices ont exprimé une grande satisfaction quant à l'intégration de l'activité de PC et souhaitent sa pérennisation.

Les BM apporte une aide aux ARC et IRC, notamment par rapport aux traitements non autorisés par les protocoles et aux traitements personnels. L'expertise pharmaceutique et la transmission du rapport du BM leur permet ainsi un gain de temps. À noter que certains ARC moniteurs utilisent les documents PUI lors des visites de monitoring. Cependant, un point faible a été relevé : le BM n'était pas toujours réalisé le jour du screening, mais parfois quelques jours ou quelques semaines plus tard, en raison de contraintes organisationnelles. Une amélioration serait la participation directe du pharmacien à la consultation de screening avec l'investigateur ou juste après pour recueillir les traitements et effectuer une analyse pharmaceutique rapprochée.

Sur 22 participants, un seul n'a pas pu bénéficier d'un BM en raison d'un manque de temps de la pharmacie. Pour chaque participant, la PUI recueille non seulement les médicaments personnels prescrits, mais également ceux pris en automédication, les traitements de phytothérapie, d'aromathérapie, les compléments alimentaires ainsi que l'homéopathie. Les habitudes alimentaires (consommation de pamplemousse, millepertuis, épices, etc.) et les changements récents dans leur traitement ou mode de vie sont également relevés. L'analyse pharmaceutique a montré que la majorité des IM ont été liées aux médecines alternatives et aux habitudes alimentaires des patients. Certaines interactions ont été identifiées comme étant des critères de non-inclusion, permettant aux services investigateurs concernés d'ajuster les traitements afin d'inclure les patients dans l'étude. Le rôle positif du pharmacien a pu ainsi être montré.

Par ailleurs, cette étude a permis d'identifier des IM non liées au ME mais avec un impact sur la prise en charge du patient. C'est le cas de l'ajustement des formes galéniques pour une patiente avec une sonde naso-gastrique, ou encore les conseils pour un patient hypertendu utilisant des comprimés effervescents. Cela montre l'intérêt potentiel d'une approche clinique personnalisée, semblable à celle utilisée dans les soins, pouvant également être appliquée aux EC.

L'intervention du pharmacien lors de la primo-dispensation du ME a eu un effet bénéfique sur les patients. Ils ont exprimé se sentir rassurés, encadrés, comprendre mieux la gestion de leur traitement.

Toutefois, un seul entretien présente des limites. En cas de situations particulières, telles que la prise d'un médicament en automédication ou la consommation occasionnelle de pamplemousse par exemple, une surveillance du pharmacien et une éducation plus approfondie peuvent être nécessaires afin d'être conforme aux réglementations et garantir l'efficacité du

ME. De plus, les besoins d'informations et d'accompagnement du patient peuvent évoluer en fonction de sa réponse au ME et des effets indésirables qui se manifestent après la prise. Il est également possible que certaines informations importantes aient été omises ou mal comprises par le patient. Par conséquent, il serait pertinent de vérifier régulièrement les connaissances du patient sur son traitement expérimental et lui fournir des informations supplémentaires en fonction de ses besoins.

Par ailleurs, la première prise du médicament ne reflète pas toujours l'adhésion du patient à son traitement sur le long terme, ce qui souligne l'importance d'un suivi régulier pour s'assurer de la bonne observance du patient.

Enfin, le suivi de l'apparition des effets indésirables ne peut être fait qu'à moyen et long terme, ce qui rend difficile leur recueil avec un seul entretien pharmaceutique effectué lors de la primo-dispensation. La mise en place de plusieurs entretiens pharmaceutiques (à adapter en fonction du schéma des EC) permettrait non seulement de détecter les effets indésirables éventuels, mais aussi de répondre aux questions du patient, et de le guider en cas de besoin.

Certains patients trouvent plus facile de se confier au pharmacien qu'au médecin investigateur. De plus, comme cela est fait dans le cadre du soin, un lien entre le pharmacien hospitalier et le pharmacien d'officine pourrait être mis en place, pour assurer une continuité des informations.

Lors de cette étude pilote, il a été observé peu d'interactions directes entre la pharmacie et le médecin investigateur. Des améliorations sont nécessaires en ce qui concerne la communication de la pharmacie avec les médecins investigateurs. Les pharmaciens doivent accroître leur visibilité en proposant, par exemple, l'envoi d'une synthèse des IP effectuées via une adresse électronique, et demander un retour si besoin. Actuellement, bien que la synthèse soit publiée dans le dossier informatisé du patient, la majorité des médecins ne sont pas informés de la disponibilité de ce document. De plus, il pourrait être utile d'envoyer un rapport mensuel des éléments significatifs concernant l'impact des interventions du pharmacien sur les patients.

Par ailleurs, l'étude repose sur un échantillon de 22 participants, ce qui limite la généralisation des résultats. Avec seulement 18 IP effectuées, il est difficile de tirer des conclusions solides sur la pertinence et l'efficacité des interventions. Ce faible effectif peut ne pas refléter la diversité des situations rencontrées dans une population plus large et hétérogène.

Il est à noter que le nombre d'IP effectué concerne près de la moitié des patients (10 patients sur 22).

Notre étude a été réalisée pendant deux périodes de stage d'internes. Cela a permis d'évaluer comment les nouvelles missions de PC confiées à l'interne se sont combinées avec la gestion de sa routine quotidienne. Cependant, même si un pharmacien sénior intervenait pour notamment valider les supports utilisés lors de chaque entretien, ce changement de personnel a pu introduire un biais en raison des différences potentielles dans les pratiques et les approches des différents internes impliqués. Pour assurer la continuité et la cohérence des activités de PC sur le secteur des EC, il serait pertinent d'intégrer ces nouvelles missions dans la fiche de poste de l'interne et/ou du pharmacien responsable des EC.

Les nouvelles missions de PC représentent une charge de travail importante dans la routine quotidienne du pharmacien et de l'interne impliqués dans les EC. Afin de valoriser ce travail, il serait pertinent de l'intégrer dans la convention financière établie entre les établissements investigateurs et les promoteurs. Cela permettrait non seulement de reconnaître l'effort fourni, mais aussi d'inciter les équipes à pérenniser ce projet en leur offrant une meilleure reconnaissance et un soutien financier adapté.

Une réflexion plus large doit donc être menée au sein du secteur de la PUI pour définir une organisation cible qui permette de pérenniser l'activité de PC, tout en assurant une continuité dans le suivi des patients, une communication efficace avec les services investigateurs, et des modalités de fonctionnement optimales.

5. Conclusion

L'étude pilote a montré l'intérêt de la mise en place d'une activité de PC aux EC, avec la réalisation des bilans médicamenteux dès le screening des patients et des entretiens pharmaceutiques lors de la primo-dispensation. Un impact positif sur la prise en charge des patients a été observé, notamment grâce à l'identification d'IM, et à l'amélioration de la gestion des traitements. Cependant, un suivi à plus long terme de l'impact de la PC sur l'observance du patient et sur la potentielle diminution de la survenue d'effets indésirables reste à démontrer.

Les retours positifs des patients et des équipes investigatrices confirment l'utilité et la valeur ajoutée de cette initiative. Ces résultats encouragent à pérenniser cette approche dans le temps, afin d'assurer une meilleure sécurité et efficacité des soins pour les patients participant aux EC.

Il apparaît donc pertinent et de poursuivre l'évaluation à long terme de l'impact de l'activité de PC aux EC sur la prise en charge des patients et d'explorer des moyens d'améliorer encore la communication et la collaboration entre les équipes de pharmacie et les équipes investigatrices.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bernard L, Antoine A, Benoit P, Boddaert S, Bornet C, Broissand C, et al. Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments et de dispositifs médicaux réalisés au sein des établissements de santé [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://www.snphpu.org/files/guide_professionnel-cpchu-ec_20200117.pdf
2. Article L1121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046125746
3. Parlement européen et du Conseil. Journal officiel n° L 121 du 01/05/2001 p. 0034 - 0044; [cité 12 sept 2024]. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 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. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32001L0020>
4. Titre II : Recherches impliquant la personne humaine (Articles L1121-1 à L1128-12) - Légifrance [Internet]. [cité 12 sept 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006154978/
5. ICH E6 (R2) Good clinical practice - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 1997 [cité 21 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice-scientific-guideline>
6. Article L1122-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037825788
7. Article L1122-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721117
8. ANSM. Nos missions [Internet]. [cité 12 sept 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-lacces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-les-essais-cliniques>
9. Les comités de protection des personnes (CPP) [Internet]. 2024 [cité 12 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.centre-val-de-loire.ars.sante.fr/les-comites-de-protection-des-personnes-cpp-1>
10. Article L1121-16-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038888170
11. GHT des Pyrénées Ariégeoises - La recherche et les référents [Internet]. [cité 21 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.chiva-ariege.fr/accueil-chiva/6-formation-recherche/recherche/les-referents-de-la-recherche.html>
12. Article L5126-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006690078/2001-12-29

13. Article L5126-11 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033620965
14. Boureau B. Essais cliniques et pharmacie clinique : état des lieux des pratiques dans les établissements de santé. 30 sept 2022;99.
15. Article R5132-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041579588
16. Renon-Carron F, de Vincelles MA. Dispensation des unités de traitement [Internet]. 2011 [cité 12 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.girci-soho.fr/sites/default/files/elearning/elearninggnral/res/PR-UT-003.pdf>
17. Cottin Y, Lorgis L, Gudjoncik A, Buffet P, Brulliard C, Hachet O, et al. Observance aux traitements : concepts et déterminants. Arch Cardiovasc Dis Suppl. 1 déc 2012;4(4):291-8.
18. Les essais cliniques en pratique | AFM Téléthon [Internet]. 2023 [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.afm-telathon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/mon-parcours-de-soins/les-essais-cliniques-en-pratique>
19. Le parcours du participant | Clinical trials - Pierre Fabre [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.pierre-fabre.com/fr/outils/Le-parcours-du-participant>
20. MarcGuevreguian. Centre d'Investigations Cliniques. [cité 17 sept 2024]. Parcours patient. Disponible sur: <https://cic-paris-saint-louis.com/parcours-patient/>
21. Article L1122-1-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032722892
22. Bechera,quentin. Mise en place et retour d'expérience d'une activité de pharmacie clinique au sein d'un centre d'essais cliniques de phase précoce [Internet]. Aix-Marseille; 2020 [cité 1 juill 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02982227>
23. Association Neuro-Bretagne | Association Neuro-Bretagne, Rennes [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Les grandes étapes des essais cliniques médicamenteux. Disponible sur: <https://www.neuro-bretagne.com/les-grandes-etapes-des-essais-cliniques-medicamenteux.php>
24. Randomisation, Tirage au sort — Notre Recherche Clinique [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur: <https://notre-recherche-clinique.fr/definition/randomisation-tirage-au-sort/>
25. Un peu d'histoire de la Pharmacie. In: Ellipses. [cité 12 sept 2024]. Disponible sur: https://www.editions-ellipses.fr/index.php?controller=attachment&id_attachment=31408&srsId=AfmBOoqvEM-KfTi1NPfbLHmRTOpP9tO7baygw_gYhC83OofOB7N_7-w5
26. François B. FranceArchives. [cité 12 sept 2024]. Fondation de la Société de pharmacie de Paris devenue Académie nationale de pharmacie 15 thermidor an XI (3 août 1803). Disponible sur: https://francearchives.gouv.fr/fr/pages_histoire/38868

27. Lafont O. Dictionnaire d'histoire de la pharmacie : des origines à la fin du XIX^{ème} siècle. 2^{ème} édition. Pharmathèmes;
28. LOI no 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament (1). 92-1279 déc 8, 1992.
29. Calop J. La pharmacie clinique : pourquoi ? comment ? : à l'usage des étudiants et des enseignants. Ellipses.
30. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. Pharm Hosp Clin. mars 2019;54(1):56-63.
31. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019-489 mai 21, 2019.
32. Ministère des affaires sociales et de la Santé. Instruction no DGOS/PF2/2016-49 du 19 février 2016 relative à l'appel à projet de mise en œuvre de la pharmacie clinique en Établissement de santé [Internet]. 2016 [cité 12 sept 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2016/16-03/ste_20160003_0000_0072.pdf
33. Allenet B, Baudrant-Boga M, Bedouch P, Calop J, Foroni L. Le pharmacien a-t-il une place au sein de l'unité de soins ? Expérience du centre hospitalier universitaire de Grenoble: A pharmacist inside the care unit: Current data and experience of the Grenoble university hospital. Médecine Mal Métaboliques. 1 sept 2009;3(4):442-7.
34. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. Pharm Hosp Clin. mars 2019;54(1):56-63.
35. PROT-LABARTHE sonia. SFPC. 2021 [cité 21 sept 2024]. Lexique de Pharmacie Clinique. Disponible sur: <https://sfpc.eu/lexique-de-pharmacie-clinique/>
36. SFPC. Fiche mémo Préconisations pour la pratique des bilans partagés de médication [Internet]. 2017 [cité 12 sept 2024]. Disponible sur: https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/08/sfpc_memo_bilan_partag_de_medication_vdef_dc_2017.pdf
37. SFPC. SFPC Mémo Conciliation des traitements médicamenteux. 2015.
38. <https://adequationsante.com/author/jlg>. Évènement indésirable associé aux soins | Adéquation Santé [Internet]. [cité 21 sept 2024]. Disponible sur: <https://adequationsante.com/ab-evenement-indesirable/>
39. De la recherche clinique à la pharmacie clinique - ClinicalKey [Internet]. [cité 21 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.fr/#!/content/book/3-s2.0-B9782294750779000049?scrollTo=%23hl0000937>
40. Lehmann A, Flet L, Bourgoïn H, Castet A, Caturla L, Cransac A, et al. Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments et dispositifs médicaux réalisées au sein des établissements de santé – guide professionnel. Pharm Clin. 1 déc

2022;57(4):328-35.

41. Masson E. EM-Consulte. [cité 21 sept 2024]. Essais cliniques décentralisés : quelle place pour la pharmacie clinique ? Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1593784/essais-cliniques-decentralises-que-elle-place-pour>
42. Research C for DE and. E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1) [Internet]. FDA; 2023 [cité 21 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e6r2-good-clinical-practice-integrated-addendum-ich-e6r1>
43. CHU de Tours. Protocole gestion des essais cliniques : relation Pharmacie / Services Investigateurs. 2018.
44. Van Wetter C, Brandt D, Cambier E, Lepore D, Tinton N, Tassin O, et al. Documentation et évaluation de l'impact clinique des interventions d'un pharmacien clinicien dans une unité de chirurgie digestive : étude observationnelle rétrospective de 2 ans. *J Pharm Clin*. 30 sept 2021;40:5-12.
45. Kausch C, Sean PT, Boelle PY, Paye F, Beaussier M, Parc R, et al. Impact économique et intégration d'un pharmacien clinicien dans un service de chirurgie digestive. *J Pharm Clin*. 1 janv 2005;24(2):90-7.
46. McMullin ST, Hennenfent JA, Ritchie DJ, Huey WY, Lonergan TP, Schaiff RA, et al. A Prospective, Randomized Trial to Assess the Cost Impact of Pharmacist-Initiated Interventions. *Arch Intern Med*. 1 oct 1999;159(19):2306-9.
47. Nester T, Hale L. Effectiveness of a pharmacist-acquired medication history in promoting patient safety. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 déc 2002;59:2221-5.
48. Bond CA, Raehl CL. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy*. avr 2007;27(4):481-93.
49. Huon JF, Roux C, Pourrat X, Conort O, Ferrera F, Janoly-Dumenil A, et al. Entretien pharmaceutique : création d'un outil de synthèse des objectifs par la Société Française de Pharmacie Clinique. *Pharm Hosp Clin*. 1 déc 2019;54(4):417-23.
50. Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, Wahlstrom SA, Brown BA, Tarvin E, et al. Role of Pharmacist Counseling in Preventing Adverse Drug Events After Hospitalization. *Arch Intern Med*. 13 mars 2006;166(5):565-71.
51. Léger S, Allenet B, Pichot O, Figari G, Calop J, Carpentier P, et al. Impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur les attitudes de prévention vis-à-vis du risque iatrogène : étude pilote contrôlée visant les patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse. *J Mal Vasc*. 1 juill 2004;29(3):152-8.
52. Khandoobhai A, Poi M, Kelley K, Mirtallo J, Lopez B, Griffith N. National survey of comprehensive pharmacy services provided in cancer clinical trials. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 juin 2017;74(11 Supplement 2):S35-41.

53. Redic KA, Skyles A, Zaccardelli J. Potential role of a pharmacist to enhance medication-related aspects of clinical trials conducted in a dedicated clinical research unit. *Contemp Clin Trials Commun.* juin 2017;6:55-7.
54. Fronteau C, Paré M, Benoit P, Tollec S, Hamon C, Schwiertz V, et al. What do adult outpatients included in clinical trials know about the investigational drugs being assessed: A cross-sectional study in France. *PLoS ONE.* 13 août 2019;14(8):e0220383.
55. Masson E. EM-Consulte. [cité 17 sept 2024]. Intégration de la pharmacie clinique dans la gestion pharmaceutique des essais cliniques : processus général et optimisation du parcours patient. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1562067/integration-de-la-pharmacie-clinique-dans-la-gesti>
56. Masson E. EM-Consulte. [cité 18 sept 2024]. Service pharmaceutique au patient dans les essais cliniques à l'institut Bergonié. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/902451/article/service-pharmaceutique-au-patient-dans-les-essais->
57. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
58. Kane MP, Fessele K, Gordilis-Perez J, Schwartz S, Lisi S, Nishioka J, et al. Medication safety in cancer clinical trials: An analysis of medication error reports at a comprehensive cancer center. *J Clin Oncol.* 20 juin 2007;25(18_suppl):6547-6547.
59. Marcath LA, Coe TD, Hoylman EK, Redman BG, Hertz DL. Prevalence of drug-drug interactions in oncology patients enrolled on National Clinical Trials Network oncology clinical trials. *BMC Cancer.* 22 nov 2018;18(1):1155.
60. Article R1123-20 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 sept 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045303425

ANNEXES

ANNEXE 1: Fiche support des bilans médicamenteux



BILAN DE MEDICATION

Réalisée le/...../..... par XXX - Interne en pharmacie

Durée préparation : ...min

Durée entretien (présentiel/téléphonique) : min

Durée CR :min

Nom du patient	
N°IPP	
Date de naissance	
Téléphone	
Mode de vie	

A PROPOS DE L'ESSAI CLINIQUE

Nom de l'étude :

Médicament expérimental :

Promoteur :

Médecin investigateur :

ARC du centre investigateur :

Visite 1 prévue le :

DONNES CLINIQUES/BIOLOGIQUES DU PATIENT

Taille (cm)			
Poids (kg)			
IMC (kg/m³)			
PA (mmHg)			
DFG (ml/min)			
Antécédents	Allergie(s)	Intolérance(s)	Contraception

TRAITEMENTS DU PATIENT

Après analyse des sources suivantes :

- | | |
|--|--|
| ☐ Patient (1) | ☐ Médecin (7) |
| ☐ Pharmacie d'officine (2) | ☐ Dossier d'anesthésie (8) |
| ☐ Ordonnances (3) | ☐ Entourage (9) |
| ☐ Dossier patient (papier ou DPP) (4) | ☐ Médicament apportés (10) |
| ☐ Etablissement extérieur (5) | ☐ Dossier pharmaceutique (11) |
| ☐ Courrier d'hospitalisation (6) | ☐ Infirmière à domicile (12) |
| ☐ Médecin (7) | ☐ Autre (13) : à préciser |

Bilan Médicamenteux			
SOURCES	MÉDICAMENT (DCI, dosage, voie)	POSOLOGIE	COMMENTAIRE
Ordonnance du .../.../... Dr QSP			

Automédication et médecines alternatives

	Nom du produit	Raison ?	Fréquence ?	Médecin informé ?
Médicaments hors prescription				
Complément alimentaire				
Homéopathie				
Aromathérapie				
Phytothérapie				
Autre				

Autres faits rapportés par le patient (arrêt de médicaments récemment, régimes particuliers, épices, agrumes,...)

PROFESSIONNELS DE SANTE

Pharmacie d'officine	Numéro de téléphone + adresse mail	Adresse postale

Médecin traitant	Numéro de téléphone	Adresse postale

EVALUATION DE L'ADHESION THERAPEUTIQUE AUX TRAITEMENTS (Questionnaire de l'assurance maladie)

- Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ? ☐ OUI ☐ NON
- Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ? ☐ OUI ☐ NON
- Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ? ☐ OUI ☐ NON
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?
☐ OUI ☐ NON
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? ☐ OUI ☐ NON
- Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? ☐ OUI ☐ NON

6 réponses NON : Bonne observance ; $4 \leq \text{Réponses NON} \leq 6$: Non observance mineure ; **Réponses NON < 4** : Non observance

ANALYSE PHARMACEUTIQUE ET SYNTHÈSE

Interactions pharmacocinétiques/pharmacodynamiques avec la molécule de l'essai clinique

Molécule	Problème pharmaceutique	Recommandations

Éléments notables :

SYNTHÈSE DE L'AVIS PHARMACEUTIQUE

- Pas d'automédication et de prise de médecine alternative
- Absence de médicament non autorisé par le protocole
- Patient bon observant avec ses traitements de fond

ANNEXE 2: Fiche support des entretiens pharmaceutiques



Fiche entretien patient

NOM ETUDE

Date de dispensation :

Durée de l'entretien :

Pharmacie
Trousseau - Bretonneau
Essais cliniques
02 47 47 46 68

Type de l'étude :

Médicament ou placebo :

Conditionnement

→ Forme/dosage :

→ Boîte :

Quelle est la posologie du médicament expérimental ?				
Quel est le schéma de dispensation ?				
Quelles sont les modalités d'administrations ?	A prendre avec : à compléter			
	Moment de la prise : à compléter			
	Repas : à compléter			
	Jours de traitement : à compléter			
Comment manipuler les unités de prises ?	Ouvrir/couper	Mâcher/croquer	Dissoudre dans l'eau	Ecraser
	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non
Comment le conserver ?				
Que faire en cas d'oubli ?				
Que faire en cas de vomissement ?				
Y a-t-il des interactions avec d'autres médicaments ou aliments ?				

Quelles sont les précautions particulières à connaître ?	
Effets indésirables potentiels liés au médicament expérimental :	
Informations générales	

Documents créés à partir

ANNEXE 3 : Mode opératoire concernant la standardisation des pratiques



Mode opératoire :

Activité de pharmacie clinique dans le secteur des essais cliniques : bilan médicamenteux et entretiens pharmaceutiques à la primo dispensation

Objet

Ce document vise à décrire les activités de pharmacie clinique réalisées par le personnel du secteur des essais cliniques de la pharmacie Bretonneau au CHRU de Tours : bilans médicamenteux et entretiens pharmaceutiques lors de la primo-dispensation.

Périmètre d'application

Ce mode opératoire s'applique au secteur des essais cliniques de l'hôpital Bretonneau du CHRU de Tours.

Définitions

Pharmacie Clinique : « discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la thérapeutique à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé » *(selon le lexique de la Pharmacie Clinique de la SFPC)*

Bilan médicamenteux : « résultat d'une conciliation des traitements médicamenteux associée à une Expertise Pharmaceutique Clinique » *(selon le lexique de la Pharmacie Clinique de la SFPC)*

Entretien pharmaceutique : « échange entre un patient et un pharmacien permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation » *(selon le lexique de la Pharmacie Clinique de la SFPC)*

Glossaire

BM : bilan médicamenteux

EP : entretien pharmaceutique

DDI predictor® : site de prédiction des interactions liées aux cytochromes

Vidal® : base de données des médicaments

Thériaque® : base de données des médicaments

Hedrine® : base de données des interactions plantes-médicaments

I. Outils

Les outils qui permettent d'assurer le bon déroulement de l'activité de pharmacie clinique aux essais cliniques sont les suivants :

- **Document Word® « Bilan médicamenteux »** pour réaliser les bilans médicamenteux
- **Document Word® « fiche entretien patient »** pour réaliser les entretiens pharmaceutiques lors de la primo-dispensation
- **Tableau Excel® « Table de données activité de pharmacie clinique »** à compléter après chaque activité de pharmacie clinique pour récolter les données.
- **Tableau Excel® « Essais cliniques et pharmacie clinique »** pour consulter les essais nécessitant une activité de pharmacie clinique.
- **Le planning partagé des essais cliniques** permettant à l'interne d'indiquer au pharmacien du secteur les bilans médicamenteux et les entretiens prévus avec les patients
- **L'adresse générique des essais cliniques** (essai.clinique.br@chu-tours.fr) permettant de centraliser les informations entre l'ARC, le médecin investigateur et le pharmacien des essais cliniques. **Le DPP** assurant la traçabilité des documents
- **Le protocole, la BI, la lettre d'information de l'étude**

Ils se trouvent dans : U:\Pharmacie\ESSAIS CLINIQUES\EC investigateur\Essais Bretonneau\18 - Pharmacie clinique

II. Bilans médicamenteux

Les bilans médicamenteux doivent être réalisés lors du screening du patient. L'ARC en charge de l'étude prévient l'interne des essais cliniques par téléphone ou par mail dès lors qu'il y a un screening.

Outils :

- Document Word® « *bilan médicamenteux* »
(U:\Pharmacie\ESSAIS CLINIQUES\EC investigateur\Essais Bretonneau\18 - Pharmacie clinique\2-BMO)
- Tableau Excel® « *Table de données activité de pharmacie clinique* »
(U:\Pharmacie\ESSAIS CLINIQUES\EC investigateur\Essais Bretonneau\18 - Pharmacie clinique\3-Entretiens pharmaceutiques)

Etape 1 :

Réaliser un entretien patient dans le service ou par téléphone par l'interne en pharmacie. En amont, pré compléter la fiche intitulée « *bilan médicamenteux* » (données clinico- biologiques, données personnelles du patient etc...) avec les informations se trouvant dans le DPP.

Etape 2 :

Synthétiser les informations et rédiger le bilan médicamenteux. Il est obligatoire d'avoir au minimum 3 sources différentes (professionnels de santé, entourage, compte-rendu, etc...) pour attester de la fiabilité du bilan médicamenteux. Il est recommandé d'obtenir des documents papiers (ordonnance,

compte-rendu etc...) pour éviter les erreurs de transmissions d'informations. Ces documents doivent être transmis par un moyen sécurisé (via adresse mail sécurisée des essais cliniques)

Etape 3 :

Faire l'analyse pharmaceutique du bilan médicamenteux :

- Vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses entre les traitements du patient (prescrit sur ordonnance et hors ordonnance) en prenant en compte la physiopathologie et le bilan biologique
- Analyse du niveau de risque d'interactions médicamenteuses des traitements chroniques du patient à l'aide de bases de données telles que Thériaque®, Vidal®, Hedrine®, Drugs®, DDI predictor® ...
- Vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses avec le médicament expérimental. Se baser sur les documents suivants : protocole, brochure investigateur
- Vérifier l'absence de médicament concomitant interdit et de médicament déconseillé (protocole, brochure investigateur)
- Analyse du niveau de risque d'interactions médicamenteuses du médicament expérimental (protocole, brochure investigateur)
- Rechercher et proposer des alternatives thérapeutiques et/ou des mesures de surveillance et de prévention dans le cas où la situation se présente

Etape 4 :

Validation du bilan médicamenteux auprès du pharmacien du secteur (Marie-Capucine Troussel ou Frédérique Clouet) puis le tracer sur le DPP et envoyer par mail sécurisé le document au médecin investigateur avec l'ARC en charge de l'étude en copie

Etape 5 : compléter le tableau Excel® « *Table de données activité de pharmacie clinique* »

III. Entretien patient

L'entretien pharmaceutique se déroule à la primo-dispensation. Il est réalisé par l'interne des essais cliniques. Il dure entre 20 et 30 minutes. Les objectifs sont de s'assurer de la bonne compréhension du traitement par le patient, d'expliquer les modalités d'administrations et de conservations, les erreurs à éviter et les conduites à tenir en cas de vomissement ou d'oubli de traitement, les effets indésirables, l'automédication, les interactions médicamenteuses et l'accompagner dans sa gestion et dans la prévention de la iatrogénie médicamenteuse.

Outils :

- Document Word® « *fiche entretien patient* » de l'étude concernée
- Tableau Excel® « *Table de données activité de pharmacie clinique* »
- Protocole de l'étude, note d'information au patient, brochure investigateur, manuel pharmacie

U:\Pharmacie\ESSAIS CLINIQUES\EC investigateur\Essais Bretonneau\18 - Pharmacie clinique\Documents de travail

Organisation :

Etape 1 : l'ARC contacte l'interne des essais cliniques en amont pour définir l'heure et le lieu de l'entretien. Le plus souvent, l'entretien pharmaceutique se déroule dans le service clinique. Il est possible de le faire à la PUI de Bretonneau dans la salle de confidentialité.

Etape 2 : rédaction du document « *fiche entretien patient* » à l'aide des documents source (brochure investigateur, manuel pharmacie, protocole de l'étude, note d'information au patient...) puis validation par le pharmacien du secteur des essais de Bretonneau.

Etape 3 : Le jour de la primo-dispensation, l'ARC en charge de l'étude descend à la PUI avec l'ordonnance. L'interne des essais cliniques dispense le médicament expérimental et monte dans le service avec l'ARC pour faire l'entretien pharmaceutique dans la chambre du patient ou autre lieu selon l'étude et le circuit prédéfini avec l'ARC.

Etape 4 : Après l'entretien pharmaceutique, compléter le tableau Excel® « *Table de données activité de pharmacie clinique* » et mettre la fiche « *entretien patient* » sur le dossier du patient dans le DPP

ANNEXE 4 : Sélection des essais cliniques

<i>Service</i>	<i>Nombre d'études sélectionnées</i>
<i>Oncologie médicale</i>	3
<i>Hématologie</i>	5
<i>Onco-pneumologie</i>	2
<i>CIC</i>	5
<i>Néphrologie</i>	1
<i>Neurovasculaire</i>	1
<i>Pneumologie</i>	3
<i>TOTAL</i>	20

ANNEXE 5: Questionnaire de satisfaction à destination des patients



QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION A DESTINATION DES PATIENTS



À la suite de votre participation à l'essai clinique XXXX le xx/xx/2024, vous avez bénéficié de l'intervention de l'équipe pharmaceutique pour réaliser deux entretiens pharmaceutiques (présentiel et/ou téléphonique) au CHRU de Tours à l'hôpital Bretonneau.

Merci de bien vouloir compléter ce questionnaire qui est anonyme, afin de connaître votre avis et nous permettre d'améliorer notre prise en charge.

1) Par quel(s) moyen(s) le pharmacien s'est-il entretenu avec vous ?

- ☐ Entretien pharmaceutique en présentiel dans le service de soin
- ☐ Par téléphone
- ☐ Par mail

2) Pouvez-vous évaluer sur l'échelle présenté ci-dessous votre degré de satisfaction globale concernant les entretiens pharmaceutiques ?

	0	1	2	3	4	5	
Insatisfait	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Très satisfait

3) Trouvez-vous que l'intervention du pharmacien dans votre parcours est nécessaire dans votre prise en charge ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Sans avis

Concernant le premier entretien tourné vers le recueil de vos traitements personnels :

4) Avez-vous compris son intérêt ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Sans avis

5) Concernant la durée de l'entretien, l'avez-vous trouvé :

- ☐ Bien
- ☐ Trop long
- ☐ Trop court
- ☐ Sans avis

6) Pensez-vous que le recueil de vos traitements personnels réalisé par l'équipe pharmaceutique a une utilité dans l'optimisation et la sécurisation de votre prise en charge ?

- | | | |
|---|---------------------------------------|---|
| ☐ Tout à fait d'accord | ☐ Sans avis | ☐ Pas d'accord du tout |
| ☐ D'accord | ☐ Pas d'accord | |

Concernant le deuxième entretien réalisé lors de la primo-dispensation du médicament expérimental :

7) Est-ce qu'il vous a permis de mieux connaître les informations concernant le médicament expérimental ?

- | | | |
|---|---------------------------------------|---|
| ☐ Tout à fait d'accord | ☐ Sans avis | ☐ Pas d'accord du tout |
| ☐ D'accord | ☐ Pas d'accord | |

8) Trouvez-vous qu'il vous a permis de mieux appréhender la gestion de votre traitement expérimental ?

- | | | |
|---|---------------------------------------|---|
| ☐ Tout à fait d'accord | ☐ Sans avis | ☐ Pas d'accord du tout |
| ☐ D'accord | ☐ Pas d'accord | |

9) Sans cet entretien pharmaceutique, penseriez-vous avoir les mêmes connaissances sur votre traitement expérimental ?

- | | | |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| ☐ Oui | ☐ Non | ☐ Sans avis |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|

Si oui, justifier :

10) Cet entretien vous a-t-il permis de répondre à certaines de vos interrogations ?

- | | | |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| ☐ Oui | ☐ Non | ☐ Sans avis |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|

Avez-vous des remarques ou suggestions afin d'améliorer ces entretiens pharmaceutiques ?

ANNEXE 6: Questionnaire de satisfaction à destination des équipes investigatrices



**QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION
A DESTINATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE
(Médecins investigateurs, ARC, IRC)**

Je vous remercie de bien vouloir prendre quelques minutes pour remplir ce questionnaire de satisfaction. Celui-ci s'inscrit dans notre démarche de retour d'expérience sur la mise en place de l'activité de pharmacie clinique (bilans médicamenteux lors du screening et entretiens pharmaceutiques à la primo-dispensation des médicaments expérimentaux) dans le cadre des essais cliniques.

Qui êtes-vous ?

- ☐ ARC ☐ Médecin investigateur
☐ IRC

Concernant l'activité de pharmacie clinique aux essais cliniques de manière générale,

1) Comment jugez-vous la communication qu'il y a eu sur la mise en place du projet de l'étude pilote ?

- ☐ Très suffisante
☐ Suffisante
☐ Sans avis
☐ Insuffisante

Remarque

.....
.....
.....

2) Est-ce que l'activité de pharmacie clinique (bilans médicamenteux lors du screening, entretiens pharmaceutiques lors de la primo-dispensation) vous a été :

- ☐ Très utile
☐ Utile
☐ Inutile

Remarque

.....
.....
.....

3) Avez-vous constaté un changement dans la prise en charge globale du patient depuis la mise en place de l'activité de pharmacie clinique (intervention du pharmacien pour la réalisation des bilans médicamenteux lors du screening et des entretiens pharmaceutiques lors de la primo-dispensation) ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Sans avis

Remarque

.....

.....

Concernant la mise en place des bilans médicamenteux lors du screening,

4) Êtes-vous favorable à pérenniser cette activité aux essais cliniques ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Sans avis

5) Trouvez-vous que la réalisation des bilans médicamenteux par l'équipe pharmaceutique vous a été :

- | | |
|-------------------------------------|--|
| ☐ Très utile | ☐ Très compréhensible |
| ☐ Utile | ☐ Compréhensible |
| ☐ Sans avis | ☐ Peu compréhensible |
| ☐ Inutile | ☐ Incompréhensible |

Remarque

.....

.....

6) Est-ce que cette activité qui est gérée par le pharmacien est un gain de temps dans votre quotidien ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Sans avis

7) Utilisez-vous le document réalisé par l'équipe pharmaceutique se trouvant sur le DPP ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Pas au courant de la mise à disposition du document sur le DPP

Remarque

.....

.....

8) Êtes-vous satisfait de l'organisation établie entre la pharmacie et le service ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Sans avis

Remarque

9) Avez-vous des axes d'améliorations

- A propos de l'organisation des bilans médicamenteux réalisés par la pharmacie ?

.....

- A propos de la réalisation des bilans médicamenteux par la pharmacie ?

.....

- A propos de la fiche synthèse ?

.....

Concernant la mise en place des entretiens pharmaceutiques au moment de la primo-dispensation des médicaments expérimentaux,

10) Êtes-vous favorable à pérenniser cette activité aux essais cliniques ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Sans avis

11) Qu'avez-vous pensé des entretiens pharmaceutiques réalisés lors de la primo-dispensation des médicaments expérimentaux ?

- | | |
|-------------------------------------|--|
| ☐ Très utile | ☐ Inutile |
| ☐ Utile | ☐ Très compréhensible |
| ☐ Sans avis | ☐ Compréhensible |

☐ Peu compréhensible

☐ Incompréhensible

12) Êtes-vous satisfait de l'organisation établie entre la pharmacie et le service ?

☐ Oui

☐ Non

☐ Sans avis

Remarque

13) Avez-vous constaté un changement après l'entretien pharmaceutique dans l'observance du patient et/ou sa compréhension vis-à-vis de son traitement expérimental ?

☐ Oui

☐ Non

☐ Sans avis

Justifier

14) Avez-vous des axes d'améliorations concernant :

- L'organisation des entretiens pharmaceutiques ?
- La communication ?
- Le déroulé de l'entretien pharmaceutique ?
- Autres ?

.....

Pour conclure, pouvez-vous évaluer votre degré de satisfaction concernant la mise en place de l'activité de pharmacie clinique au sein des essais cliniques ?

	0	1	2	3	4	5	
Insatisfait	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Très satisfait

ANNEXE 7: Tableau récapitulatif des IP

Patient	Type d'IP	ME impliqué ?	Conséquence directe avec le protocole de l'étude ?	Conséquence IP	Résolution proposée	Médicament/aliment concerné	Prise en compte de l'IP par les services investigateurs	Devenir de l'IP	Commentaire
1	IM	Oui	Non	Modification de l'activité		Oméprazole	Pas de retour	NR	Inhibiteur CYT 2C9
1	IM	Oui	Non	Toxicité	Suivi thérapeutique	Escitalopram	Pas de retour	NR	Surveillance de la kaliémie (risque allongement QT)
1	Voie/administration inappropriée	Non	Non	Inefficacité	Substitution	Tramadol	Pas de retour	NR	Sonde naso-gastrique : proposition d'une autre forme galénique
1	Voie/administration inappropriée	Non	Non		Substitution	Oméprazole	Pas de retour	NR	Ne pas ouvrir les gélules car risque d'obstruction de la sonde
1	Voie/administration inappropriée	Non	Non	Inefficacité	Substitution	Paracétamol	Pas de retour	NR	Sonde naso-gastrique : proposition d'une autre forme galénique
2	IM	Oui	Oui	Modification de l'activité	Arrêt	Pamplemousse	Pas de retour	NR	Puissant inhibiteur CYT 3A4
4	IM	Oui	Oui	Modification de l'activité	Arrêt	Pamplemousse	Pas de retour	NR	Puissant inhibiteur CYT 3A4
4	IM	Oui	Oui	Inefficacité	Optimisation modalités d'administrations	Lansoprazole	Pas de retour	NR	Prise à distance du ME

5	IM	Oui	Non	Modification de l'activité		Amitriptyline	Pas de retour	NR	Substrat CYT 1A2
5	Sous-dosage	Non	Oui	Inefficacité	Optimisation modalités d'administrations	GAVISCON	Pas de retour	NR	Prise à distance du ME (délai de 4 heures)
7	CI	Oui	Oui	Inefficacité	Arrêt	Prazosine	Oui	Validé	
8	Médicament non indiqué	Non	Non		Substitution	Paracétamol en comprimé effervescent	Pas de retour	NR	Rappel des règles hygiéno- diététiques avec HTA (limiter la consommation de sel et ne pas prendre de comprimés effervescents)
9	IM	Oui	Oui	Modification de l'activité	Arrêt	Pamplémousse	Pas de retour	NR	Puissant inhibiteur CYT 3A4
13	IM	Oui	Non	Modification de l'activité		Menthe poivrée	Pas de retour	NR	Inhibiteur CYT 2C8
13	IM	Oui	Non	Modification de l'activité		Irbesartan	Pas de retour	NR	Inhibiteur modéré CYT 3A4
18	IM	Oui	Non	Modification de l'activité		Isradipine	Pas de retour	NR	Contact promoteur pour savoir si CI avec le ME
18	IM	Oui	Non	Modification de l'activité		Vitalogink	Pas de retour	NR	Contact promoteur pour si CI avec ME
21	CI	Oui	Oui	Inefficacité	Arrêt	Clomipramine	Oui	Validé	Appel médecin investigateur pour analyse pharmaceutique

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée ATME Léa

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N°Étudiant : 22114418

N° Thèse : 67

Nom et Prénom : ATME Léa

Sujet : Mise en place d'une activité de pharmacie clinique au sein des essais cliniques : étude pilote au Centre Hospitalier de Tours

Tours, le :

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Nom(s) et signature(s)



Vu et Transmis :

Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



ATME Léa	N°67
<u>TITRE DE LA THESE</u> Mise en place d'une activité de pharmacie clinique au sein des essais cliniques : étude pilote au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours	
<u>RESUME DE LA THESE</u> La pharmacie clinique (PC) est peu développée dans le secteur des essais cliniques (EC). Pourtant, conformément à l'article L5126-1 I 2° du code de la santé publique, elle fait partie des missions du pharmacien hospitalier. Par ailleurs, pour l'application de ce texte, l'article R5126-10 du même code définit les actions de PC et cite en particulier « la réalisation des bilans de médication (BM) » et « les entretiens pharmaceutiques (EP) ». Forts de ce constat, nous avons souhaité étendre les actions de PC en ciblant deux étapes clés dans le parcours du patient aux EC : le screening et la primo-dispensation des médicaments expérimentaux (ME). A chacune de ces deux étapes est associée une mission de PC ; le BM et l'EP. Une étude pilote a ainsi été mise en place au CHRU de Tours. L'objectif principal de cette dernière est d'évaluer l'intérêt de ces activités réalisées par le pharmacien hospitalier responsable des EC, de démontrer sa faisabilité et ses bénéfices pour la sécurisation de la prise en charge des patients. Cette étude pilote a également pour objectif d'évaluer la satisfaction des participants et des professionnels de santé, et de définir une organisation optimale. Après avoir défini le périmètre et les modalités de mise en place de cette activité, des documents support ont été rédigés pour réaliser les BM lors du screening des patients et pour mener les EP lors de la primo-dispensation. Entre novembre et juillet 2024, 22 patients ont été inclus dans l'étude, 21 d'entre eux ont bénéficié d'un BM et 20 d'un EP. Les patients concernés étaient des patients ambulatoires recevant des thérapies orales. Parmi les 9 études retenues, 3 concernaient le service d'Oncologie, 3 le Centre d'Investigation Clinique, 1 le service d'hématologie, 1 le service de neurovasculaire, 1 le service de pneumologie. Les activités de PC ont été réalisées par l'interne en pharmacie avec validation par un pharmacien sénior des bilans et des documents support. Ces bilans et entretiens ont été réalisés principalement dans le service investigateur, avec une traçabilité dans le dossier du patient des actions pharmaceutiques. Des interactions médicamenteuses entre le ME et d'autres médicaments personnels des patients ont été identifiées, en particulier en lien avec les habitudes alimentaires et l'utilisation de médecines alternatives. Des retours positifs des Attachés de Recherche Clinique et des Infirmières de Recherche Clinique dès le screening patient ont été mis en évidence, ainsi qu'une meilleure compréhension et gestion du ME par les patients. Cependant, un nombre plus important de patients sera nécessaire pour évaluer notamment l'impact de la PC sur l'observance avec l'analyse des retours des ME. Cette étude a montré la faisabilité de la mise en place de la PC dans plusieurs services investigateurs à l'hôpital Bretonneau et a permis de définir une organisation. Elle a permis de renforcer l'implication du pharmacien dans la recherche clinique et de sécuriser la prise en charge du patient. Une bonne coordination avec le service est indispensable et a permis la réussite de ce projet. La pérennisation de l'activité de PC est envisagée avec une réflexion à venir sur l'extension de son périmètre à d'autres services investigateurs.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY : Essais cliniques, pharmacie clinique, bilan médicamenteux, entretien pharmaceutique,	
<u>JURY</u> Président : M. Hassan ALLOUCHI, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, CHRU Tours Directeur de thèse : Mme Hélène BOURGOIN, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHRU Tours Membres : M. Emmanuel GYAN, Médecin, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, CHRU Tours Mme Marie-Capucine TROUSSET, Pharmacien, Assistant Hospitalier Spécialiste, CHRU Tours M. Emmanuel GYAN, Médecin, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, CHRU Tours M. Emmanuel DOUEZ, Pharmacien, Assistant Hospitalo-Universitaire, CHRU Tours M. Nicolat ARLICOT, Radiopharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, CHRU Tours M. Vivien LEGRAND, Attaché de Recherche Clinique, Chef de projet, CHRU Tours	
Faculté de pharmacie de Tours, le 7 octobre 2024	