



HAL
open science

Impacts des activités de pharmacie clinique au sein d'un centre d'essais cliniques de phase précoce en cancérologie

Alexis Hamani

► **To cite this version:**

Alexis Hamani. Impacts des activités de pharmacie clinique au sein d'un centre d'essais cliniques de phase précoce en cancérologie. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03819615

HAL Id: dumas-03819615

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03819615v1>

Submitted on 18 Oct 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE D'EXERCICE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE
PHASE D'APPROFONDISSEMENT

Soutenue le 7 octobre 2022

Par **M. HAMANI Alexis**

Né le 12 septembre 1995 à Lyon

Conformément aux dispositions du décret n° 2019-2020 du 04 octobre
2019

----oOo----

IMPACTS DES ACTIVITÉS DE PHARMACIE CLINIQUE
AU SEIN D'UN CENTRE D'ESSAIS CLINIQUES
DE PHASE PRÉCOCE EN CANCÉROLOGIE

----oOo----

JURY :

Président : Professeur Stéphane HONORÉ

Directeur : Docteur Bénédicte DELUCA-BOSC

Membres : Professeur Nicolas ANDRÉ

Docteur Florian CORREARD

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
M. Quentin ALBERT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD
Mme Camille DESGROUAS
M. Charles DESMACHELIER
M. Mathieu CERINO

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Duje BURIC
M. Pascal PRINDERRE

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET
STRUCTURALE

Mme Sandrine ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA
Mme Manon ROCHE
Mme Fanny MATHIAS

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Valérie MAHIOU-LEDDET
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN
M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ETHIQUE

Mme Laurie PAHUS

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

DISPOSITIFS MEDICAUX

Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Stéphane HONORÉ,

Tu me fais l'honneur de présider ce jury. Merci pour ce que tu fais pour la formation des étudiants et notre profession. Trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Nicolas ANDRÉ,

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expertise à l'appréciation de ce travail. Je vous témoigne ici toute ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Florian CORREARD,

Pour avoir accepté de juger ce travail sans hésitation, pour tes enseignements et l'aide que m'as apporté lorsque ce que l'ai sollicité lors de mes passages à la Timone.

Madame le Docteur Bénédicte DELUCA-BOSC,

Je te remercie de m'avoir fait confiance pour réaliser ce travail. J'ai été heureux de pouvoir m'inspirer de ton excellence durant ces deux semestres à tes côtés. Travailler avec toi a été extrêmement motivant et gratifiant. Sois assurée de ma reconnaissance et de mon amitié.

Au personnel du CEPCM et de la pharmacie de l'hôpital de la Timone pour leur implication dans ce travail,

A tous les pharmaciens et enseignants que j'ai pu rencontrer depuis mon inscription à l'Université,

Je vous témoigne ici mes remerciements pour votre partage.

A ma famille et mes amis pour leur présence infaillible durant toutes ces années.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	2
LISTE DES TABLEAUX	3
LISTE DES FIGURES	3
TABLE DES ANNEXES	3
PARTIE 1 : NOTIONS GÉNÉRALES	4
I. ORGANISATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN FRANCE	5
1. <i>Rationnel de la recherche impliquant la personne humaine</i>	5
2. <i>Les différentes phases des essais cliniques</i>	6
3. <i>Les différentes catégories de recherches impliquant la personne humaine</i>	7
4. <i>Les principes de la mise en œuvre d'une recherche impliquant la personne humaine et ses acteurs</i> ...	8
II. ACTIVITES D'UNE PHARMACIE DANS LE CADRE DE LA RECHERCHE CLINIQUE.....	12
1. <i>Gestion du médicament expérimental</i>	12
2. <i>Management de la qualité</i>	15
III. LE SECTEUR ESSAIS CLINIQUES DE LA PUI DE L'HOPITAL DE LA TIMONE	16
1. <i>Indicateurs d'activité</i>	16
2. <i>Personnel</i>	17
3. <i>Locaux</i>	17
4. <i>Équipements</i>	18
5. <i>Principes d'organisation</i>	19
IV. LA PHARMACIE CLINIQUE	21
1. <i>Historique de la pharmacie clinique</i>	21
2. <i>Définition de la pharmacie clinique</i>	22
3. <i>Contexte législatif</i>	22
4. <i>Intérêt de la pharmacie clinique</i>	23
5. <i>Les activités de pharmacie clinique</i>	25
6. <i>Recommandations et pratiques dans le domaine des essais cliniques en cancérologie</i>	28
PARTIE 2 : ACTIVITÉS DE PHARMACIE CLINIQUE AU CENTRE D'ESSAIS PRÉCOCES EN CANCEROLOGIE DE MARSEILLE	30
I. LE CENTRE D'ESSAIS PRECOCES EN CANCEROLOGIE DE MARSEILLE	31
II. PARCOURS PATIENT AU SEIN DU CEPCM	31
1. <i>Première consultation</i>	31
2. <i>Screening</i>	32
3. <i>Randomisation</i>	32
4. <i>Première administration du traitement expérimental (CIJ1)</i>	33
III. MISE EN PLACE DES ACTIVITES DE PHARMACIE CLINIQUE AU CEPCM.....	33
IV. PROCESSUS DES ACTIVITES DE PHARMACIE CLINIQUE AU SEIN DU CEPCM.....	34
1. <i>Formalisation du bilan médicamenteux optimisé</i>	35
2. <i>Complétion de l'information</i>	36
3. <i>Réalisation du bilan de médication</i>	38
4. <i>Entretien pharmaceutique personnalisé</i>	38
V. ÉTUDE PILOTE SUR LES ACTIVITES DE PHARMACIE CLINIQUE AU SEIN DU CEPCM	39
1. <i>Résultats</i>	39
2. <i>Étude de satisfaction</i>	39
PARTIE 3 : ÉTUDE DES IMPACTS DES ACTIVITÉS DE PHARMACIE CLINIQUE EFFECTUÉES AU SEIN D'UN CENTRE D'ESSAIS PRÉCOCES EN CANCÉROLOGIE	41
BIBLIOGRAPHIE.....	62
ANNEXES	66

Liste des abréviations

5AHU	Cinquième année hospitalo-universitaire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
AP-HM	Assistance publique – Hôpitaux de Marseille
ARC	Attaché de recherche clinique
ARS	Agence régionale de santé
BM	Bilan de médication
BMO	Bilan médicamenteux optimisé
BPC	Bonne pratiques cliniques
CEPCM	Centre d'essais précoces en cancérologie de Marseille
CLIP ²	Centres labellisés INCa de phase précoce
CPP	Comité de protection des personnes
CR	Compte-rendu
CRF	Case report form
CRO	Contract research organization
CSP	Code de la santé publique
CTM	Conciliation des traitements médicamenteux
CU	Convention unique
EC	Essai clinique
HAS	Haute autorité de santé
IM	Interaction médicamenteuse
INCa	Institut national du cancer
IP	Intervention pharmaceutique
IXRS	Interactive Voice/Web Response System
ME	Médicament expérimental
MEP	Mise en place
PE	Produit expérimental
PH	Praticien hospitalier
PI	Investigateur principal
PLT	Problème lié à la thérapeutique
PPH	Préparateur en pharmacie hospitalière
PPP	Plan pharmaceutique personnalisé
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RIPH	Recherche impliquant la personne humaine
RSMQ	Responsable du système de management de la qualité
SFPC	Société française de pharmacie clinique
SFPO	Société française de pharmacie oncologique
SHOIP	Service d'hématologie, oncologie et immunologie pédiatrique
TEC	Technicien d'étude clinique
TEO	Traitement expérimental oral
UE	Union européenne
UT	Unité thérapeutique

Liste des tableaux

Tableau 1 Répartition et fréquence effective de réalisation des étapes du processus de préparation magistrales effectuées au sein du secteur essais cliniques	20
Tableau 1 Caractéristiques des traitements expérimentaux.....	45
Tableau 2 Interrogatoires pour le recueil des traitements habituels	45
Tableau 3 Prise de contact avec les pharmacies d'officine et leurs réponses	46
Tableau 4 Contact et réponses avec les médecins généralistes	46
Tableau 5 Problèmes liés à la thérapeutique détectés	48
Tableau 6 Interventions pharmaceutiques émises	49
Tableau 7 Remarques associées aux bilans de médicaments.....	50
Tableau 8 Impacts des interventions pharmaceutiques	50
Tableau 8 Caractéristiques des pathologies des patients inclus	57
Tableau 9 Traitements habituels au moment du screening	57
Tableau 10 Conditions de rédaction des bilans de médication.....	57
Tableau 11 Paramètres des différences du nombre de lignes entre les traitements du BMO et ceux connus de l'investigateur pour un patient donné.....	58
Tableau 12 Liste des inhibiteurs et inducteurs enzymatiques détectées et les enzymes affectées	58
Tableau 13 Statistiques du nombre de PLT détectés et d'IP émises par bilan de médication.....	58
Tableau 14 Association des PLT et IP les plus fréquents	59

Liste des figures

Figure 1 Catégories de recherches impliquant la personne humaine	8
Figure 2 Évolutions des indicateurs d'activité du secteur essais cliniques	16
Figure 3 Projet pilote des activités de pharmacie clinique au secteur EC	34
Figure 4 Schéma général du processus de pharmacie clinique au CEPCM	35
Figure 1 Schéma général de l'étude	44
Figure 3 Répartition du nombre de sources obtenues pour la formalisation des BMO.....	47
Figure 4 Adéquation des listes des médicaments connus par les investigateurs à celle du BMO.....	47

Table des annexes

Annexe 1 Extrait du modèle de la convention unique.....	66
Annexe 2 Questionnaire de satisfaction des professionnels de santé.....	67
Annexe 3 Questionnaire de satisfaction des patients.....	68
Annexe 4 Résultats des questionnaires de satisfaction.....	69

PARTIE 1 : NOTIONS GÉNÉRALES

I. Organisation de la recherche clinique en France

1. Rationnel de la recherche impliquant la personne humaine

La mise sur le marché des médicaments au sein de l'Union Européenne (UE) est réglementée afin de garantir la protection des usagers. Un médicament doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'AMM peut être délivrée à l'issue de quatre procédures au sein de l'UE. La plus commune – et dans certains cas obligatoire - est la procédure centralisée. Elle se caractérise par l'examen de la demande par l'autorité compétente de l'un des États membres, dénommé alors État membre de référence, conduisant à la délivrance d'une AMM pour chacun des États membres. (1)

En France, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) est l'autorité compétente qui examine les demandes d'autorisation de mise sur le marché, émises par les laboratoires souhaitant commercialiser un médicament sur le territoire. En amont du dépôt de la demande d'AMM, le laboratoire doit constituer un dossier qui apporte les preuves de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité dudit médicament.

Les données de preuves d'efficacité et de sécurité sont obtenues lors du développement du médicament, et notamment lors de la réalisation de recherches impliquant la personne humaine, autrefois dénommées recherches biomédicales ou essais cliniques (EC).

On entend par « étude clinique », toute investigation en rapport avec l'homme destinée :

- à mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments ;
- à identifier tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments ; ou
- à 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 (2).

On entend par « essai clinique », une étude clinique remplissant 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 ; ou
- outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants.

2. Les différentes phases des essais cliniques

Le développement de nouveaux médicaments est un processus risqué, long et coûteux caractérisé par une succession de plusieurs étapes. En 2012, Mestre-Ferrandiz *et al.* estiment que coût du développement d'un médicament avoisine les 900 millions d'euros (3).

Le processus de développement du médicament fait intervenir les étapes suivantes :

- phase de drug-design ;
- études *in vitro* ;
- essais pré-cliniques : expérimentations d'administrations sur les animaux ;
- et les essais cliniques.

Les essais cliniques suivent classiquement un schéma allant des études de phase précoce, de petite échelle vers des études de plus grande envergure, cette fois comparatives. Les études cliniques sont classées selon les quatre phases détaillées ci-après (4).

A. Les études de phase I

Les études de phase I consistent en la première administration à l'Homme de la molécule à l'étude. Elle est effectuée classiquement sur des cohortes de 20 à 100 sujets volontaires en bonne santé. Dans le domaine de l'oncologie, les études de phase I n'incluent pas de sujet volontaire-sain.

Leur intérêt est d'évaluer la sécurité et la tolérance de faibles doses, et de débiter l'étude de pharmacocinétique. Environ 70% des molécules passent à l'étape suivante.

B. Les études de phase II

Les études de phase II recrutent plusieurs centaines de sujets avec la maladie/condition. Leur objectif est d'évaluer l'efficacité et les effets secondaires des molécules à l'étude. Plus précisément, y sont déterminées les relations effet-concentration circulante, la recherche de la posologie optimale, les facteurs de variations de la pharmacocinétique, les effets indésirables à court-terme, et l'efficacité. Environ 33% des médicaments continuent leur développement à l'issue de cette phase.

C. Les études de phase III

Les études de phase III, aussi nommées études « pivots » quand elles servent au dépôt du dossier de demande d'AMM incluent de larges populations de malades (de 300 à 3000 patients). Ces

essais sont très souvent des études multicentriques, randomisées, de comparaison de l'efficacité thérapeutique de la molécule à l'étude à un traitement de référence ou à un placebo (5). Ces études sont conçues pour apporter les preuves de l'efficacité thérapeutique et de la sécurité des médicaments, en vue de l'obtention de l'AMM. Le rapport bénéfice risque est recherché. 70 à 90 % des médicaments vont jusqu'au dépôt de demande d'AMM.

D. Les études de phase IV

Les études de phase IV ont lieu à partir de la commercialisation du médicament, jusqu'à son retrait. Elles permettent l'évaluation de la tolérance à long terme en mettant en évidence les effets indésirables rares ou tardifs. Elles sont réalisées sur plusieurs dizaines de milliers de personnes et durant des dizaines d'années. Les études de phase IV permettent d'évaluer la tolérance à grande échelle et de détecter les mésusages.

3. Les différentes catégories de recherches impliquant la personne humaine

La recherche impliquant la personne humaine (RIPH) est réglementée en France par la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 (dite loi Jardé), modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 (6). Trois catégories de recherches y sont décrites. Elles se distinguent les unes des autres par leur niveau de risque pour les personnes en faisant l'objet.

A. RIPH de catégorie 1

Recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle. Toutes les recherches portant sur des médicaments font partie de cette catégorie.

B. RIPH de catégorie 2

Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur de l'ANSM.

C. RIPH de catégorie 3

Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle. Ce sont des études observationnelles menées par exemple par un questionnaire.

Figure 1 Catégories de recherches impliquant la personne humaine

DEMARCHES REGLEMENTAIRES EN FONCTION DE LA TYPOLOGIE D'ETUDE				
Recherche sur la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques et médicales				
Catégorie 1 Recherches interventionnelles (RI)	Catégorie 2 Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales	Catégorie 3 Recherches non interventionnelles (RNI)	Autres Recherches	
CSP jusqu'en 2019 puis Règlement EU 536/2014	Code de la santé publique (Loi Jardé, partie réglementaire)			CSP (Partie réglementaire)
Recherches sur des médicaments (RE : intervention à risque et à faible intervention)	Recherches ne portant pas sur des médicaments (autres produits de santé et hors produits de santé)	Recherches à risque minime* Hors produits de santé ou produits de santé dans les conditions habituelles d'utilisation <i>*définies dans une liste fixée par arrêté du 12/04/2018</i>	Recherches observationnelles* Actes pratiqués et produits utilisés de manière habituelle <i>*définies dans une liste fixée par arrêté du 12/04/2018</i>	Recherches rétrospectives Enquête de satisfaction Evaluations de pratiques de soins Recherches en sciences humaines et sociales ...
Enregistrement (N° EudraCT)	Enregistrement (N° ID-RCB)			
Autorisation ANSM (ou UE pour le RE)	Autorisation ANSM	Information ANSM (envoi du résumé de l'étude et avis du CPP)		
Avis du CPP (Affectation du CPP par tirage au sort)				
Inscription au registre RGPD				
CNIL : Engagement de conformité MR001 Sinon autorisation CNIL		CNIL : Engagement de conformité MR002/MR003, sinon autorisation CNIL		MR004/MR005/MR006 si éligible, sinon autorisation CNIL
Assurance				
Consentement écrit	Consentement écrit (écrit ou oral) <i>Consentement écrit : Recherches entrant dans le champ de la loi Bioéthique Dérogation au consentement écrit en situation d'urgence</i>		Recueil de la non-opposition <i>Consentement écrit : Recherches entrant dans le champ de la loi Bioéthique</i>	Droit d'opposition

Source : réseau régional de cancérologie « Onconormandie »

4. Les principes de la mise en œuvre d'une recherche impliquant la personne humaine et ses acteurs

Les activités de pharmacie clinique décrites dans cette thèse sont réalisées chez des patients participants à des études cliniques portant exclusivement sur le médicament. En conséquence, ce chapitre s'axe sur les RIPH de catégorie 1.

Dans le cadre d'une RIPH, l'intérêt des participants doit prévaloir sur tout autre intérêt, notamment celui de la science. Le droit, la sécurité, la dignité et le bien-être des participants doivent être garantis. Les études doivent être conçues de manière à apporter robustesse et

fiabilité aux données obtenues. Ces principes trouvent leur origine dans la déclaration de Helsinki rédigée en 1964 (7).

Dans la finalité de satisfaire les principes susmentionnés, le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) a publié les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) afin de fournir une norme unifiée sur le plan international. Les lignes directrices y figurant mentionnent notamment :

- la nécessité d'apporter une information claire et loyale au patient, notamment sur les objectifs, les bénéfices attendus et les risques encourus lors de sa participation à l'étude ;
- le consentement doit être libre, exprès et recueilli par écrit pour les RIPH de catégorie 1 et 2. Le consentement doit systématiquement être recueilli. Il peut s'agir d'un consentement oral (non-opposition) tracé dans le dossier du patient pour les RIPH de catégorie 3 ;
- les participants aux RIPH ne peuvent recevoir de contrepartie financière directe ou indirecte en compensation de leur participation, hormis le remboursement de frais exposés et, le cas échéant, l'indemnité en compensation des contraintes subies versées par le promoteur (8). Font exception les recherches de phase I sur le volontaire sain, avec un montant maximal des indemnités fixé et accepté par le comité de protection des personnes (CPP), ainsi qu'un montant maximal annuel de 4500 euros (9) ;
- le droit au retrait de consentement, à tout moment, sans justification et sans que cela ne puisse nuire à sa prise en charge du seul fait de ce retrait de participation.

A. Le promoteur

Le promoteur d'une RIPH est la personne physique ou morale à l'initiative de la recherche. Il est responsable de sa gestion et de son financement (10). Le promoteur peut être un laboratoire pharmaceutique privé, un établissement de santé publique, un centre de lutte contre le cancer, une association de malades ou une personne physique (par exemple un médecin).

Une CRO (« Contract Research Organization ») est une entreprise privée qui fournit des services de gestion dans le domaine biomédical. Dans le cadre des essais cliniques, le promoteur peut sous-traiter la gestion de l'étude à une CRO, et bénéficier de son expertise.

La majeure partie des études cliniques sont menées dans des hôpitaux de grande envergure, tels les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU). Ces établissements ont la particularité d'être des centres de référence dans certaines pathologies, parfois rares. Une population particulière de

patients y est alors prise en charge. De fait, l'établissement concerné est contacté par le promoteur via l'investigateur.

B. L'investigateur

Selon l'article L-1121-1 du Code de la santé publique (CSP), l'investigateur est un médecin qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu. Il justifie d'une expérience dans le domaine de la recherche clinique.

L'investigateur principal (PI) est la personne nommée par le promoteur pour diriger l'EC dans un centre donné, lorsque la recherche y est réalisée par plusieurs investigateurs. Il établit la liste des fonctions qu'il délègue aux autres investigateurs, alors nommés co-investigateurs et aux autres personnes impliquées dans la recherche clinique (pharmacien, technicien d'étude clinique (TEC), infirmier).

Lorsque la recherche est multicentrique, le promoteur nomme parmi les investigateurs un investigateur coordonnateur.

C. L'ANSM et les États membres de l'UE

L'ANSM est l'autorité française compétente sur les questions d'accès au médicament et les vigilances. Elle accorde l'autorisation de conduire une RIPH de catégorie 1 à la suite du dépôt par le promoteur d'une demande d'autorisation. Préalablement à cette demande, le promoteur aura obtenu un numéro d'enregistrement de la recherche dans la base de données européenne EudraCT.

A compter du 31 janvier 2022, les demandes d'autorisation d'essai cliniques sont déposées sur le portail de l'UE, dénommé *The Clinical Trials Information System* (11) et sont examinées par un ou plusieurs États membres selon le nombre d'États membres dans lequel le promoteur souhaite conduire l'essai, via une procédure décentralisée (2).

D. Le comité de protection des personnes

Le comité de protection des personnes est un comité dont les membres, nommés par le directeur général de l'agence régionale de santé (ARS) de la région dans laquelle le comité a son siège, exercent en toute indépendance (12). Le CPP rend un avis sur les conditions de validité de la recherche, au regard et entre autres :

- de la protection des personnes, notamment la protection des participants ;

- de la pertinence de la recherche ;
- de la qualification du ou des investigateurs.

Un avis favorable du CPP est nécessaire pour débiter une RIPH, quelle que soit sa catégorie.

E. Le contrat d'assurance

Le promoteur de la RIPH a pour obligation de contracter une assurance garantissant sa responsabilité civile pour mener des RIPH de catégorie 1 et 2. La garantie d'assurance de responsabilité couvre les conséquences pécuniaires des sinistres trouvant leurs causes dans la recherche (10). L'attestation d'assurance est un document que le promoteur est tenu de communiquer aux investigateurs de la RIPH et aux autorités compétentes (13).

F. L'établissement hospitalier via sa direction de la recherche

Le promoteur est tenu de fournir gratuitement les produits faisant l'objet de la recherche et de prendre en charge les frais engagés par les établissements où elle se déroule. Cette prise en charge fait l'objet d'une convention comme le prévoit le quatrième alinéa de l'article L1121-16-1 du CSP (14). Cette convention, est dénommée convention unique (CU) car les dispositions établies entre le promoteur de la recherche et l'établissement coordonnateur sont les mêmes que celles établies entre le promoteur et les établissements dits associés, lorsque la recherche se déroule dans plusieurs lieux (15).

Les frais décrits dans la CU sont principalement :

- « les coûts » : frais de mise en œuvre de la recherche non liés à la prise en charge médicale du patient ou du volontaire sain. Ce sont par exemple les tâches d'investigation, de logistique et administratives ;
- « les surcoûts » : frais liés à la prise en charge médicale du patient ou du volontaire sain et requis par la mise en œuvre du protocole. Il s'agit des actes nécessaires à la recherche, qui ne peuvent être imputés au budget de l'établissement hospitalier.

L'arrêté du 28 mars 2022 fixe le modèle de convention unique prévu à l'article R. 1121-3-1 du CSP (16).

La convention, tripartite, est signée entre le promoteur, l'investigateur et le directeur de l'établissement. La recherche ne peut débiter dans l'établissement si la convention n'est pas signée par toutes les parties. Un extrait de la grille des surcoûts « pharmacie » de la CU figure dans l'annexe 1.

II. Activités d'une pharmacie dans le cadre de la recherche clinique

1. Gestion du médicament expérimental

Lorsque qu'une RIPH est conduite dans un établissement de santé disposant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI), le pharmacien assurant la gérance de la PUI assure notamment la gestion, l'approvisionnement, la détention et la dispensation des médicaments expérimentaux, conformément à l'article L5126-1 du CSP (17). L'activité de recherche est optionnelle et soumise à autorisation de l'ARS compétente. Elle est délivrée pour une durée de sept ans par le directeur général de l'ARS après enquête effectuée par un pharmacien inspecteur de santé publique (18).

A. Mise en place de l'essai clinique

La mise en place (MEP) peut avoir lieu après la signature de la convention. Une visite de MEP est programmée entre le promoteur et le centre investigateur, dont la pharmacie. Le représentant du promoteur présente au pharmacien lors de la MEP :

- l'essai et le(s) traitement(s) à l'étude ;
- le circuit des produits expérimentaux (PE) dont les modalités d'approvisionnement, de stockage et de préparation (si applicable), de retours patient (si applicable), de retour au promoteur ou de destruction sur site ;
- les procédures spécifiques du promoteur, par exemple les modalités de déclarations des excursions de température ou d'accusé de réception des produits expérimentaux ;
- les documents protocolaires relatifs à l'ensemble des étapes du circuit pharmaceutique, par exemple les ordonnances, les formulaires de comptabilité.

Le pharmacien est en mesure de fournir au représentant du promoteur :

- les *curriculum vitae* et attestations de formation aux BPC du personnel du secteur ;
- les certificats de calibration des sondes de température ;
- le formulaire de délégation des tâches et la documentation de la formation du personnel.

B. Réception des produits expérimentaux

Le pharmacien, via le personnel du secteur EC, vérifie la conformité des médicaments expérimentaux (ME) et dispositifs médicaux expérimentaux avec les informations transmises lors de la MEP et en assure la traçabilité. Sont notamment vérifiés :

- l'étiquetage des PE ;
- la conformité des PE reçus aux mentions du bon de livraison : dénomination, forme pharmaceutique, conditionnement, dosage, nombre d'unités thérapeutique (UT), numéros (si applicable), lot, date de péremption ;
- la conformité des températures de transport ;
- la conformité du certificat de libération du lot des ME.

C. Détention des produits expérimentaux

Les PE sont stockés à l'écart des produits pharmaceutiques qui ne sont pas à usage expérimental dans une zone dédiée dont l'accès est restreint au personnel du secteur EC. Les zones de stockage sont dotées d'un dispositif de mesure et de relevé de la température, avec report d'alarme. Chaque sonde de température est calibrée à intervalle régulier (le plus souvent annuellement) selon les normes en vigueur. Le stockage des PE est conçu de manière à permettre l'identification du protocole associé.

D. Dispensation des produits expérimentaux

La dispensation des PE comprend l'analyse de l'ordonnance, la préparation éventuelle des doses à administrer, la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du produit de santé et la délivrance des UT (article L5126-1 du CSP et décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain (17,19).

Dans le cadre de la RIPH, la dispensation se fait conformément aux dispositions du protocole et des BPC. L'article R5132-3 du CSP définit les mentions obligatoires des prescriptions de médicaments destinés à la médecine humaine (20).

Le pharmacien procède à la vérification de leur conformité, en plus de celles requises par le protocole. Ce sont notamment :

- l'identification du protocole ;
- l'identité du patient, sous forme de numéro d'inclusion et sa date de naissance ;
- le bras de traitement (le cas échéant), l'identification de la visite ;
- la dénomination du ou des PE ;
- le(s) numéro(s) de traitement et/ou le document d'attribution de traitement (le cas échéant) ;
- la forme pharmaceutique, le dosage ;

- la posologie et la durée de traitement ;
- les données anthropométriques lorsqu'elles sont nécessaires : poids, taille, surface corporelle, estimation du débit de filtration glomérulaire, etc ;
- la date et la signature.

Le pharmacien procède ensuite à la préparation des UT à délivrer. Les produits dispensés sont tracés sur la prescription et le formulaire de comptabilité de l'étude et un numéro d'ordonnancier est attribué à la dispensation.

Au regard du design de l'EC, le pharmacien peut être amené à réaliser des préparations magistrales. Les principales raisons qui conduisent le promoteur à recourir aux préparations magistrales sont :

- l'impossibilité de préparer le produit dans le service de soins au regard du danger (toxicité pour l'Homme ou l'environnement) émanant de sa manipulation sans matériel adapté (isolateur, hotte à flux laminaire) ;
- la nécessité de mise en aveugle par la pharmacie ;
- le caractère stérile de la préparation ;
- et un conditionnement ne permettant pas la dispensation tel quel.

La préparation des ME est une activité de la PUI soumise à autorisation de l'ARS.

E. Retour des produits expérimentaux

Les BPC mentionnent qu'un système permettant d'établir l'inventaire des médicaments utilisés et retournés doit être mis en place par le pharmacien. Les traitements sont retournés par le patient et sont déposés à la pharmacie par le TEC du service dans une zone identifiée et distincte de la zone de stockage des ME.

Les retours peuvent correspondre :

- aux UT non utilisées ou utilisées partiellement par le patient (inobservance, excédent de dispensation). Ce sont principalement des formes orales sèches en flacons ou en blisters, mais aussi des flacons de solutions buvables ;
- aux conditionnements secondaires d'UT utilisées (par exemple les formes injectables en seringue pré-remplies) ;
- aux flacons utilisés pour les préparations.

Les UT retournées sont comptabilisées par le personnel du secteur EC puis placées dans une zone dédiée en attente de la visite de monitoring durant laquelle sera vérifiée la cohérence de

la traçabilité de la dispensation avec celle des retours. Les calculs de conformité sont également réalisés et le service est informé en cas de discordance.

F. Destruction des produits expérimentaux

Une fois le monitoring effectué, l'attaché de recherche clinique (ARC) promoteur organise leur retour au promoteur ou rédige une autorisation de mise en destruction, selon les dispositions établies lors de la MEP.

La destruction relevant de la responsabilité du promoteur, les frais de mise en destruction sont pris en compte dans la grille des surcoûts annexée à la CU. Après réception de l'autorisation de destruction par le promoteur, le pharmacien procède à la mise en destruction et établit un certificat mentionnant l'identification de l'étude, les UT à détruire (nom, dosage, quantité, numéro de lot, date de péremption), la date, la raison, la méthode et l'identification du personnel qui procède à la mise en destruction.

2. Management de la qualité

La tenue d'un système de management de la qualité est une exigence réglementaire décrite dans l'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 (21) dont l'objectif est « l'utilisation sécurisée, appropriée et efficace du médicament chez le patient pris en charge par un établissement de santé ».

Le management de la qualité requiert :

- l'existence d'un système documentaire relatif à l'assurance qualité comprenant notamment un manuel qualité, des procédures et des modes opératoires ;
- la désignation d'un responsable du système de management de la qualité (RSMQ) de la prise en charge médicamenteuse qui s'assure que le système de management de la qualité est défini, mis en œuvre et évalué.

Le modèle décrit dans la norme ISO9001 :2015 est appliqué au secteur EC, avec la rédaction d'un manuel qualité comprenant des processus métier, support et management, avec des procédures et modes opératoires associés (22).

III. Le secteur essais cliniques de la PUI de l'hôpital de la Timone

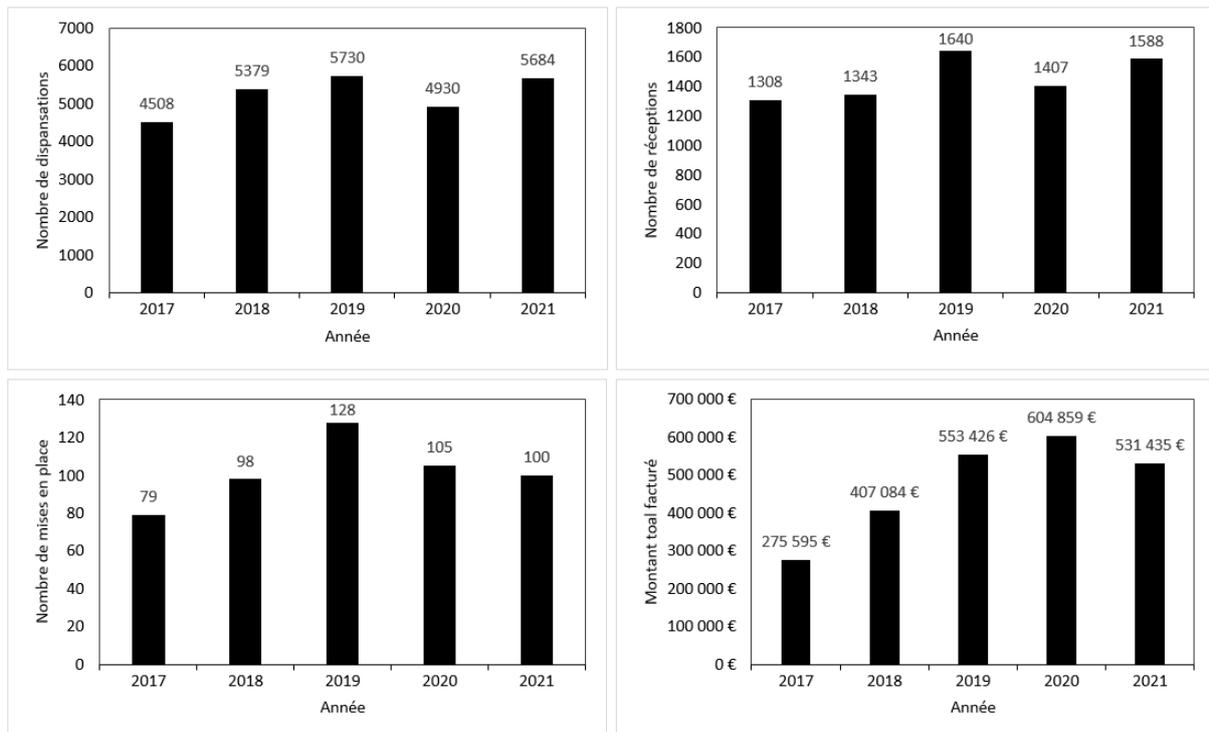
Le secteur EC de la PUI de la Timone dispose de modalités organisationnelles qui lui sont propres. Les postes du secteur EC sont réservés à un personnel habilité. Les locaux du secteur sont localisés au sein de la PUI Timone et exclusifs à ses activités, permettant le respect de la confidentialité inhérente à la pratique de la recherche clinique.

Le pôle « pharmacie » dispose de procédures générales régulièrement modifiées. Chaque site adapte les procédures à ses spécificités. Ainsi, il existe au sein du secteur EC des procédures décrivant son organisation interne et les modalités de gestion des RIPH qui y sont conduites. Ces procédures peuvent être associées à un mode opératoire lié.

1. Indicateurs d'activité

En 2021, 366 EC étaient ouverts, et l'équipe a réalisé 5684 dispensations nominatives totales (EC en oncologie et hors oncologie). La même année, 100 EC ont été mis en place sur le site de la Timone, dont 55% en oncologie et 1116 préparations magistrales hors oncologie ont été effectuées par le secteur dont 97,3% étaient des préparations stériles.

Figure 2 Évolutions des indicateurs d'activité du secteur essais cliniques



2. Personnel

Le personnel du secteur EC lui est propre. Il est composé au 02/05/2022 de :

- un pharmacien praticien hospitalier (PH) à temps complet ;
- un pharmacien assistant spécialiste à temps partiel (0.6 équivalent temps plein) ;
- trois préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH) à temps complet ;
- trois internes en pharmacie hospitalière à temps complet, le nombre étant variable chaque semestre selon les choix des postes ;
- un à deux étudiants en cinquième année hospitalo-universitaire (5AHU) à temps complet.

3. Locaux

Le secteur EC dispose de locaux dont l'usage lui est exclusif. Ce sont :

- une zone de réception de PE ;
- des zones de stockage des PE ;
- une zone de quarantaine de PE dans chacun des équipements de stockage des PE ;
- une zone de dispensation de PE ;
- un préparatoire stérile, partagé avec le secteur préparatoire spécialisé de la PUI, équipé de deux isolateurs, dont l'un est réservé à la préparation des ME ;
- une zone de gestion des retours ;
- une zone réservée à l'accueil des ARC pour les visites de suivi (monitoring, audit, clôture) ;
- une zone annexe à la pharmacie, servant d'archives des documents relatifs aux EC, devant être stockés durant 15 à 40 années après la clôture de l'étude, selon la nature du PE.

La livraison de traitements a lieu dans la zone de livraison commune de la pharmacie. Le secteur EC ne dispose pas de zone permettant l'accueil des patients pour la dispensation des traitements.

4. Équipements

A. Équipements de stockage

Le lieu de stockage des ME est dicté par leurs températures de conservation. Le secteur EC dispose :

- d'un stockeur vertical rotatif Kardex®, dont l'accès est limité par identifiants et mots de passe, pour le stockage à température ambiante (15-25°C). Le stockeur contient également les dossiers des études ;
- de la chambre froide, dont la qualification et la maintenance sont assurées par les services techniques de l'AP-HM, pour le stockage à température réfrigérée (2-8°C) ;
- d'un congélateur pour le stockage à – 20°C ;
- d'un congélateur pour le stockage à – 80°C.

La garantie de la bonne conservation des ME est indispensable. Le pharmacien s'en assure en mesurant la température de stockage par des sondes, connectées à un logiciel de gestion des données de température développé par Oceasoftware®, qui permet leur enregistrement, leur archivage et le déclenchement d'alarme en cas de dépassement de seuils paramétrés.

B. Équipement informatique

Les équipements informatiques utilisés par le secteur EC sont :

- un dossier commun au secteur, contenant des documents propres, classés selon le processus auquel il se rapporte et les documents classés par étude.
- une base de données Microsoft Access®, permettant de créer, modifier et de consulter des fiches réflexes pour chaque EC. Une fiche réflexe contient les informations essentielles à la gestion de l'EC, à destination du personnel.
- le logiciel CHIMIO® en tant qu'outil de sécurisation du circuit et de traçabilité des chimiothérapies. Dans le cadre des essais cliniques au sein de la Timone, il peut être prévu que la préparation des ME soit effectuée par l'unité de reconstitution de cytotoxiques de la pharmacie, Oncopharma. Dans ce cas, les acteurs ont recours à l'utilisation de CHIMIO®. A l'issue de la MEP, le pharmacien du secteur EC paramètre le protocole CHIMIO®, spécialement pour cet usage, en respectant les dispositions prévues par le protocole de recherche. Ce protocole CHIMIO® est ensuite validé par un pharmacien du secteur Oncopharma et un médecin investigateur préalablement à ce que

toute prescription dans celui-ci soit possible. Dès lors, le circuit du ME, de la prescription à l'administration est géré sur ce logiciel, à l'instar des chimiothérapies pratiquées hors essai. En 2021, le secteur EC a validé 4535 lignes de prescription de chimiothérapie.

- Axigate®, le support du dossier patient informatisé (DPI) décrit dans la partie 2 (IV.2.B).

5. Principes d'organisation

Les activités sont déléguées par le pharmacien PH du secteur EC, après habilitation de chaque membre. Les habilitations sont attribuées après vérification par des audits de la bonne application des modes opératoires du processus métier. Ces délégations sont tracées, datées et signées par chaque membre concerné.

Les activités du secteur EC sont ordonnées selon une approche « processus ». La priorité d'exécution est donnée, devant toutes les autres activités, aux dispensations dans le but de ne pas générer de désorganisation dans les services de soins liée à l'attente de la mise à disposition des produits.

L'agencement du secteur EC a été conçu de manière à optimiser les flux de personnes et de produits, au regard des locaux et moyens disponibles, avec l'objectif de sécuriser au mieux le circuit du ME et favoriser la productivité du personnel dans les différents processus (23).

A. Réception

Les colis en attente de réception sont déposés dans la zone de réception ou dans la chambre froide ou dans le congélateur si leur colisage ne permet pas de respecter leur température de stockage. La réception est effectuée par ordre d'arrivée des colis, avec une priorisation des ME thermosensibles. Les réceptions sont effectuées par les internes en pharmacie, les PPH et les pharmaciens du secteur EC.

B. Dispensation

La validation et la préparation éventuelle du matériel (flacons, filtres, etc.) des EC prescrits sur le logiciel CHIMIO® sont réalisées par les internes en pharmacie du secteur. La dispensation des formes orales ou formes injectables ne nécessitant pas de préparation par la pharmacie sont faites par les PPH et les internes en pharmacie.

Dans l'objectif de maintenir le niveau de qualité de dispensation aussi élevé que possible, le double contrôle des dispensations est systématique. Il est effectué par un pharmacien ou par un interne en pharmacie habilité et délégué, selon le type de dispensation.

C. Préparations magistrales, double contrôle et libération

Les préparations magistrales sont réalisées pour un patient déterminé. Dans les essais cliniques et en oncologie, leur intérêt se trouve notamment dans l'adaptation des doses administrées aux patients, car elles sont très souvent corrélées à la surface corporelle ou au poids.

De manière générale, la préparation de ME des études en oncologie est effectuée par le personnel de l'unité Oncopharma sauf si le logiciel CHIMIO® ne permet pas de paramétrer le protocole de manière aussi détaillée que l'étude le requière. Par exemple, lorsque la prescription est en unité de taille de lésion ou que le nombre d'injection à faire est variable. En 2021, 1116 préparations magistrales ont été effectuées au sein du secteur EC et 4535 préparations magistrales ont été effectuées au sein de l'unité Oncopharma.

Tableau 1 Répartition et fréquence effective de réalisation des étapes du processus « préparations magistrales » effectuées au sein du secteur essais cliniques

Étape \ Personnel	Pharmacien	PPH	Interne	Étudiant 5-AHU
Validation pharmaceutique de la prescription	Selon l'activité	Quotidien	A la demande	Non habilité
Préparation du matériel et réalisation des calculs nécessaires à la préparation	Très rare	Quotidien	Rare	Non habilité
Double validation de la prescription et vérification du matériel et des calculs nécessaires à la préparation	Quotidien	Non habilité	Non habilité	Non habilité
Manipulation/Préparation	Très rare	Quotidien	Rare	Non habilité
Double contrôle du manipulateur lors de la préparation	Très rare	Quotidien	Rare	Quotidien
Traçabilité	Très rare	Quotidien	Rare	Non habilité
Libération de la préparation	Quotidien	Non habilité	Non habilité	Non habilité

D. Retours

La comptabilité des retours est faite par un externe en pharmacie ou un interne en pharmacie ou un PPH du secteur EC. La vérification de cette comptabilité est faite par un interne en pharmacie, un PPH ou un pharmacien du secteur EC.

IV. La pharmacie clinique

1. Historique de la pharmacie clinique

Cette notion est définie pour la première fois en 1961 par Charles Walton 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 utilisés dans le traitement des patients* » (24).

L'essor de la pharmacie clinique en France est marqué par la création de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) en 1983. Cette société savante a pour objectif la promotion de la pharmacie clinique, l'initiation de travaux scientifiques et la formation des professionnels à la discipline.

Le programme de la formation initiale des études de pharmacie a été modifié par l'arrêté du 12 septembre 1985, en vue de rendre l'étudiant « *apte à saisir la prescription des médicaments et des analyses biologiques, à résoudre les problèmes posés par le suivi thérapeutique et biologique et à assurer ses fonctions professionnelles ultérieures d'information, de vigilance et de gestion* ». Concrètement, cela consiste en la création de la cinquième année hospitalo-universitaire (5AHU), commune à toutes les filières des études de pharmacie, caractérisée par l'exercice de fonctions hospitalières dont au moins les deux tiers sont assurés dans des unités de soins (25).

La loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 (26) décrit les missions essentielles de la pharmacie hospitalière. La PUI a ainsi pour mission :

- « *de mener ou de participer à toute action d'information sur ces médicaments, matériels, produits ou objets, ainsi qu'à toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage, de contribuer à leur évaluation et de concourir à la pharmacovigilance et à la matériovigilance ;*
- *de mener ou de participer à toute action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique. »*

Le terme de « pharmacie clinique » a été la première fois mentionnée dans les missions de la PUI dans l'ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur (27).

2. Définition de la pharmacie clinique

La pharmacie clinique est une discipline pharmaceutique, exercée aussi bien en officine qu'en établissement de santé, dont l'objectif premier est d'optimiser les choix thérapeutiques, la dispensation et l'administration au patient en réalisant des interventions pharmaceutiques. Elle a aussi pour but de favoriser, la compréhension et l'observance au traitement, en prodiguant des explications et conseils sur la conduite de la thérapeutique, la prévention et la gestion des effets secondaires.

La SFPC définit la pharmacie clinique comme « *une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la thérapeutique à chaque étage du parcours de soin. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien (ou un membre habilité de son équipe pharmaceutique) exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants.* » (28).

La pharmacie clinique s'exerce en formulant des avis pharmaceutiques à l'attention de l'équipe médicale et paramédicale. Le pharmacien clinicien, reconnu comme fournissant un ensemble unique de connaissances et de compétences dans la thérapie médicamenteuse, est donc qualifié pour en assumer le rôle au sein du système de santé (29).

Une intervention pharmaceutique est définie par la SFPC comme « *toute proposition de modification de la thérapeutique initiée 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 (PLT) chez un patient donné.* »

3. Contexte législatif

Les PUI sont des structures propres aux établissements de santé, dont la mission est d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des produits de santé, y compris les produits expérimentaux (article L. 5126-1 du CSP) (17). De plus, elles ont pour mission « *de mener toute action de pharmacie clinique, à*

savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé [...] et de concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins [...], et en y associant le patient ». (2° de l'article L. 5126-1 du CSP).

Les activités de pharmacie clinique prémentionnées sont décrites dans l'article R. 5126-10 du CSP (30) modifié par le décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 (31). Elles consistent en :

- l'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions faisant intervenir des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles aux fins d'assurer le suivi thérapeutique des patients ;
- la réalisation de bilans de médication (BM) : « Un bilan de médication comprend l'évaluation de l'observance et de la tolérance du traitement ainsi que tous les éléments prévus avec le médecin pour le suivi du protocole. Dans ce bilan, le pharmacien recense les effets indésirables et identifie les interactions avec d'autres traitements en cours dont il a connaissance. Il s'assure du bon déroulement des prestations associées » (32) ;
- 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 ;
- les entretiens pharmaceutiques et les autres actions d'éducation thérapeutique auprès des patients ;
- l'élaboration de la stratégie thérapeutique permettant d'assurer la pertinence et l'efficacité des prescriptions et d'améliorer l'administration des médicaments.

4. Intérêt de la pharmacie clinique

Le terme « iatrogénèse » provient du grec *iatrós* (« médecin ») et du suffixe français « -gène » du grec *genês* (« engendrer »). L'iatrogénie correspond à ce qui est provoqué par le médecin. Ainsi, l'iatrogénie médicamenteuse est donc une manifestation indésirable engendrée par la prise d'un ou plusieurs médicaments.

L'iatrogénie médicamenteuse est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1969 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 et de traitement* ».

La lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse est un enjeu de santé publique auquel le pharmacien peut répondre (33). En 2008, 15,8% des consultations au service d'accueil d'urgence sont vraisemblablement à très vraisemblablement jugées causées par un effet indésirable médicamenteux (34).

La pharmacie clinique a su prouver son intérêt auprès des pouvoirs publics puisque depuis 2013, le pharmacien d'officine est rémunéré pour l'accompagnement des patients chroniques, traités par antivitamines K, sous la forme d'entretiens pharmaceutiques (35). Ce dispositif s'est ensuite étendu à d'autres pathologies et classes thérapeutiques. Cela montre que la pharmacie clinique constitue un moyen de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse, à laquelle s'associent par exemple les outils d'aide à la prescription, les logiciels d'aide à la dispensation, le dossier pharmaceutique, la préparation des doses à administrer, etc.

Van Wetter *et al.* montrent un impact clinique bénéfique des interventions pharmaceutiques émises dans un service de chirurgie, associé à un important taux d'acceptation (36). Dans une étude menée dans un service d'oncologie, les interventions pharmaceutiques ont pour la majorité été cotées comme ayant un impact clinique non nul. La majorité d'entre-elles étaient acceptées par l'équipe médicale. Il n'y avait pas de différence significative entre la cotation de l'impact clinique du médecin et celle du pharmacien (37).

Jermini *et al.* déterminent que le retour sur investissement des activités de pharmacie clinique d'un pharmacien clinicien expérimenté est de 54% et de 195% pour un pharmacien clinicien en formation (interne). Les bénéfices nets de leur pratique (0.2 ETP dédiés sur une année) sont respectivement de 15 255 CHF et de 41 251 CHF (38).

La formulation d'interventions pharmaceutiques a montré un ratio coûts évités/coûts induits en faveur d'un bénéfice économique dans une étude menée aux Hospices Civils de Lyon (39). Une autre étude française rapporte un ratio coût-bénéfice de plus de 3 € pour 1 € de temps pharmacien investi (40).

L'intérêt de la pharmacie clinique est désormais établi en France. Comme vu précédemment, dans le domaine hospitalier, la pharmacie clinique fait partie des missions obligatoires des PUI. Des postes de pharmaciens, ainsi que de nombreux postes d'internes en pharmacie sont dédiés à la pratique. Du côté de l'exercice officinal, ces activités font l'objet d'une rémunération du pharmacien. Sur le plan universitaire, la discipline est enseignée et appliquée lors des stages hospitalo-universitaires et constitue en un agrément obligatoire dans le diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière. Dans le cadre des EC, les activités de pharmacie clinique font l'objet d'une valorisation spécifique locale puisque ces actes n'ont pas encore été ajoutés au contrat unique. Le secteur EC de l'hôpital de la Timone facture en contrepartie, aux promoteurs qui l'acceptent :

- 120,00 € pour la formalisation du bilan médicamenteux optimisé, la rédaction et la validation d'un bilan de médication ;

- 180,00 € pour la formalisation du bilan médicamenteux optimisé, la rédaction, la validation d'un bilan de médication et l'entretien pharmaceutique personnalisé.

L'engagement des promoteurs de la recherche à financer des activités de pharmacie clinique en parallèle de leurs études démontre qu'ils en ont admis les bénéfices, tant bien sur la réussite de la prise en charge des patients eux-mêmes (éducation à la gestion des effets indésirables, amélioration de l'observance) que sur la solidité des résultats (41).

Finalement, la pharmacie clinique a aussi bien un impact sur le plan clinique (efficacité thérapeutique, observance médicamenteuse, bon usage, prévention des effets indésirables) que sur le plan économique (diminution de la durée des séjours et de la survenue d'évènements indésirables médicamenteux provoquant une hospitalisation ou un allongement de la durée d'hospitalisation, choix thérapeutiques moins coûteux).

5. Les activités de pharmacie clinique

La SFPC a publié un modèle de pharmacie clinique en 2019, décrivant les actes de pharmacie clinique de manière formalisée, afin d'homogénéiser la pertinence, la reproductibilité et l'impact médico-économique de la pratique chez les professionnels (42).

Quel que soit le type de prestation, la démarche est unique : octroyer au patient (ou service de soins selon le type d'établissement), le produit de santé en maximisant la sécurisation de son usage. Pour cela, le pharmacien recueille les informations en amont de la dispensation, analyse les problèmes liés à la thérapeutique (PLT), prépare les doses à administrer, donne les conseils de bon usage, éduque le patient à la thérapie et en réalise le suivi.

Le contexte physiopathologique du patient (notamment sa pathologie, ses comorbidités, ses facteurs de risques, la classe de médicament qui lui est prescrite) et les moyens en temps et en personnel à disposition de l'équipe pharmaceutique conditionnent le type de prestation qui sera exercée.

A. Prestation de type 1 : dispensation

La dispensation est une étape incontournable, elle comprend :

- l'analyse de l'ordonnance ou demande du patient ;
- la préparation éventuelle des doses à administrer ;
- la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du produit de santé ;
- la délivrance des UT.

Le pharmacien a principalement recours aux données de la prescription (âge, sexe, poids, taille, données biologiques principales et données administratives) afin de réaliser l'analyse pharmaceutique. Elle a pour but de mettre en évidence les éventuels PLT : pertinence des choix thérapeutiques, redondances médicamenteuses, contre-indications physiopathologiques ou médicamenteuses, problèmes de posologies, dosages, rythme d'administration, interactions médicamenteuses (IM). Lorsqu'elles sont disponibles, des données supplémentaires à celles apportées par la prescription concourent à la finesse de l'analyse. Ces informations peuvent se trouver dans le dossier pharmaceutique, le DPI dans les établissements de santé ou bien dans l'historique des dispensations faites au patient.

B. Prestation de type 2 : bilan de médication

Le bilan de médication (BM) est une « *analyse approfondie de la situation médico-pharmaceutique du patient, afin d'identifier d'éventuels PLT, qui n'auraient pas été identifiés lors d'un acte de dispensation de routine* ». Cette analyse est plus approfondie que la prestation de type 1, car elle fait appel à une expertise pharmaceutique clinique. Elle prend la forme d'une synthèse écrite intégrant :

- l'anamnèse clinique et pharmaceutique du patient ;
- l'identification d'éventuels PLT ;
- le cas échéant, la formalisation d'IP destinées à être formulées 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.

Les IP formalisent la détection d'un PLT mis en évidence par l'analyse pharmaceutique et une proposition de sa correction. Elles peuvent être pour exemple une adaptation de posologie chez un patient dont les paramètres d'élimination du médicament sont détériorés ou le recueil d'effets indésirables, en lien avec les résultats cliniques, paracliniques et biologiques. Les IP peuvent mener à la mise en place de nouveaux traitements, à l'arrêt de certains autres, à la prescription d'analyse biologiques à des fins de suivi thérapeutique.

La rédaction d'un BM nécessite l'accès à un certain nombre de données en vue de la réalisation de l'expertise pharmaceutique clinique. Elles sont :

- Le bilan médicamenteux optimisé (BMO)

Un BMO est la liste exhaustive des médicaments pris ou à prendre par le patient, l'observance à son traitement et la gestion de ses médicaments en utilisant des informations collectées de

différentes sources (43). Ces médicaments peuvent être les médicaments prescrits, pris en automédication, produits de phytothérapie. La conciliation a lieu avec un entretien systématique du patient ou son entourage. Les sources supplémentaires peuvent être : le dossier pharmaceutique, le DPI, le pharmacien d'officine, le médecin traitant, les professionnels extérieurs. La formalisation du BMO est une étape particulière de la conciliation des traitements médicamenteux (CTM).

La CTM consiste en un « *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* (44). »

La CTM n'est pas utilisée en tant que telle dans notre travail puisque son processus n'est pas suivi dans son intégralité. Les patients chez lesquels nous réalisons des BM n'étant pas hospitalisés, il n'existe pas de notion d'ordonnance d'entrée ou d'ordonnance de sortie. Ainsi, il n'y a pas lieu de poursuivre le processus de la CTM puisqu'il ne peut y avoir de conciliation médico-pharmaceutique, c'est-à-dire l'étape de discussion des traitements pour lesquels des divergences sont détectées avec les prescripteurs (étape de coopération médecin-pharmacien). En définitive, nous faisons usage uniquement de la méthode de formalisation du BMO, en vue de la rédaction des BM.

- **Le contenu du DPI**

Il contient les résultats d'analyse biologique et le compte-rendu de consultation médicale ;

- **Les rapports de contact avec les professionnels de santé** (pharmacien d'officine, médecin généraliste, etc.)

Résulte du BM un avis tracé, qui s'inscrit dans une démarche collaborative entre le patient et les professionnels de santé qui le prennent en charge, dans l'objectif de l'optimisation des soins.

C. Prestation de type 3 : plan pharmaceutique personnalisé

Le plan pharmaceutique personnalisé (PPP) est une prestation destinée à des patients ciblés, jugés à risque, dont la thérapeutique est en évolution et l'issue non maîtrisée. Il s'agit d'un suivi pharmaceutique spécifique, à l'initiative du pharmacien ou à la suite d'une sollicitation de ce

dernier par l'équipe de soins. Le PPP est le résultat d'une expertise pharmaceutique clinique d'un pharmacien expérimenté, à la suite d'un entretien pharmaceutique approfondi avec le patient ou ses aidants. S'en suit un avis pharmaceutique contenant des préconisations d'optimisation, associées à des modalités et des indicateurs de suivis. La validation de cet avis est réalisée de manière pluridisciplinaire. Les prérequis à sa réalisation sont la disponibilité d'informations les plus complètes sur le patient : ce sont celles nécessaires au BM et les données issues de l'entretien avec le patient et/ou ses aidants et avec les professionnels de santé.

6. Recommandations et pratiques dans le domaine des essais cliniques en cancérologie

La Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) a élaboré en 2015 des recommandations concernant les EC en cancérologie, l'une d'entre-elles préconise que « *l'investigateur principal doit déléguer les missions d'information du patient sur le médicament expérimental au pharmacien expert en pharmacie oncologique. Cette information peut être délivrée dans le cadre d'une consultation pharmaceutique spécifique* » (45).

En 2019, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de pratiquer la conciliation des traitements médicamenteux lors de l'initiation du traitement du patient atteint de cancer lors de l'inclusion dans un essais clinique (46).

La pratique des activités de pharmacie clinique dans le cadre des EC demeure aujourd'hui peu développée au vu du modeste nombre de publications sur le sujet. Néanmoins, ces dernières pourraient apporter des retours d'expérience, des idées de mise en œuvre et des données sur leur pertinence, utile aux équipes qui souhaiteraient mettre en place de telles activités ou les améliorer.

En 2015, le CLCC Bergonié (Bordeaux) a mis en place la conciliation médicamenteuse des patients en amont de leur inclusion dans des essais cliniques en cancérologie, avec l'envoi d'un avis pharmaceutique afin « *d'éclairer la décision thérapeutique de l'oncologue* » (47). Le bilan médicamenteux :

- mentionnait si les traitements sont autorisés, à surveiller, ou interdits par le protocole de recherche ;
- renseignait si les traitements sont au livret thérapeutique de l'établissement ;
- renseignait toute divergence dans les posologies.

Le travail de la pharmacie du CLCC Bergonié présente certains aspects similaires avec les activités de pharmacie clinique du secteur EC de la PUI de l'hôpital de la Timone (décrites en

partie 2). On note notamment la formalisation d'un BMO, la mention du caractère autorisé ou non des traitements par le protocole, la diversité du personnel pharmaceutique impliqué et le fait que ce travail soit rendu avant la première prise du traitement par le patient inclus dans l'essai clinique.

L'institut Sainte-Catherine (Avignon) a mis en place des consultations pharmaceutiques chez les patients inclus dans un essai clinique qui devaient recevoir un traitement par immunothérapie. Il était organisé un suivi après la première administration et un contact avec les pharmaciens d'officine afin de les sensibiliser aux conséquences de l'immunothérapie. Leurs conclusions dégageaient le besoin de « *s'intéresser aux traitements concomitants tels que les antibiotiques, les corticoïdes et les inhibiteurs de la pompe à proton qui pourraient influencer négativement la réponse au traitement* » (48). Ce travail appuie l'intérêt de lister les traitements concomitants (via la réalisation d'un BMO) en amont de l'expertise pharmaceutique clinique.

**PARTIE 2 : ACTIVITÉS DE
PHARMACIE CLINIQUE AU
CENTRE D'ESSAIS PRÉCOCES EN
CANCEROLOGIE DE MARSEILLE**

I. Le centre d'essais précoces en cancérologie de Marseille

Le Centre d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille (CEPCM) est un service clinique dont l'activité consiste en la conduite d'essais cliniques en phase précoce, c'est-à-dire en phase I et phase II pantumeur. Le CEPCM est localisé à l'hôpital de la Timone, établissement public, faisant partie de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM). Du fait de sa taille majeure et sa dimension hospitalo-universitaire, il a la capacité de prendre en charge les patients dans de nombreuses spécialités médicales et chirurgicales, dont ceux atteints de cancers.

En janvier 2022, 67 essais thérapeutiques sont ouverts au sein du CEPCM (49). Le service n'est ouvert qu'en journée et est composé de 6 médecins investigateurs, associés à 32 médecins investigateurs « sites partenaires » et de 2 infirmières coordinatrices. La gestion des études conduites au sein du CEPCM est déléguée aux 9,6 ETP TEC et 2 coordinatrices d'études.

L'Institut National du Cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie de l'État chargée de coordonner les actions de lutte contre le cancer. En vue de renforcer la mise à disposition de nouveaux médicaments pour les patients, de promouvoir et d'améliorer la qualité des essais de phase précoce, l'INC a créé en 2010 les Centres labellisés INCa de phase précoce (CLIP²). Seize centres en France sont labélisés jusqu'en 2024 (50). L'AP-HM est doublement labellisée pour ses activités en cancérologie pédiatrique et adulte, via le CEPCM et le service d'Hématologie, Oncologie et Immunologie Pédiatrique (SHOIP).

II. Parcours patient au sein du CEPCM

1. Première consultation

Lorsque la pathologie d'un patient se trouve être à un stade où les thérapies standards ont été essayées sans donner de résultat satisfaisant et qu'un essai thérapeutique ouvert dans l'établissement semble pouvoir être bénéfique, celui-ci peut être proposé au patient. Le praticien a alors la possibilité d'adresser son patient à un médecin investigateur du CEPCM pour une revue de critères d'inclusions. Lors de cette visite, le médecin investigateur voit le patient en consultation et lui fait pratiquer les examens médicaux nécessaires à la vérification de son aptitude à la participation à l'étude. Ces vérifications peuvent être d'ordre cliniques, biologiques ou d'imagerie mais doivent se limiter à des actes standards. Les vérifications peuvent porter sur le contexte psycho-social du patient. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont spécifiques à chaque étude. Une fois ces critères vérifiés, une explication des bénéfices attendus et des risques

encourus à sa participation à l'étude est donnée au patient. Une fois avoir obtenu les réponses à toutes ses questions, un délai de réflexion lui est accordé après lequel il aura la possibilité de donner son consentement.

2. Screening

Le patient entre ensuite en phase de sélection (dite de « *screening* »), qui peut avoir lieu le plus souvent le même jour que la signature du formulaire de consentement, ou lors d'une nouvelle venue dans le service. A cette étape, l'investigateur, en collaboration avec le personnel du service (infirmiers, TEC) réalise le recueil des données requises par le protocole de l'étude dans laquelle il souhaite inclure le patient. Ces examens sont souvent d'ordre clinique, biologique, d'imagerie. Les protocoles de RIPH demandent fréquemment à ce que les traitements habituels du patient soient renseignés dans le *Case Report Form* (CRF), questionnaire utilisé par le promoteur pour recueillir les données de chaque participant. A l'issue de cette étape, le patient est « inclus » et peut entrer dans la phase de traitement.

3. Randomisation

Les études de phase précoces peuvent avoir un design avec un seul bras de traitement ou peuvent être des études comparatives de plusieurs stratégies thérapeutiques dans des groupes de patients aux caractéristiques similaires. L'objectif de ces études étant de montrer une différence ou une non-différence entre plusieurs stratégies thérapeutiques, les caractéristiques des différents groupes doivent d'être similaires (ou comparables), afin que les différences mises en évidence sur le(s) critère(s) de jugement ne soient que le résultat de l'intervention.

La randomisation, provenant de *random* (littéralement « aléatoire », en anglais) est l'attribution d'un bras de traitement à un patient. Le processus de randomisation est effectué le plus souvent sur un *Interactive Voice/Web Response System* (IXRS), permettant la randomisation selon les paramètres définis par le protocole et la diffusion d'une notification de randomisation aux acteurs de la recherche, mentionnant notamment le nom de l'étude, le numéro du centre, l'identification du patient via son numéro de *screening*, le numéro de randomisation et le bras de traitement assigné. La randomisation peut être effectuée en amont ou le jour de la première administration.

4. Première administration du traitement expérimental (C1J1)

Lors du C1J1 (premier jour du premier cycle de traitement), le patient consulte avec l'investigateur qui vérifie que les conditions pour procéder au début du traitement sont réunies. Dans ce cas, il rédige l'ordonnance qu'il adresse au secteur EC de la pharmacie. Dans le cas où le traitement comporte un traitement expérimental oral (TEO), un interne en pharmacie ou un pharmacien du secteur EC vient rencontrer le patient pour conduire l'EPP (cf. IV.4). La première administration du traitement expérimental fait l'objet d'une étroite surveillance, dans le but d'évaluer la tolérance immédiate.

III. Mise en place des activités de pharmacie clinique au CEPCM

Dans l'objectif d'appliquer les dispositions du décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 et d'améliorer la prise en charge médicamenteuse des personnes inclus dans un essai clinique, le secteur EC a mis en place des prestations de type 2, déjà réalisées en dehors du secteur EC par la PUI de l'hôpital de la Timone. Les prestations de type 1 étaient déjà mises en place en routine depuis plusieurs années au secteur EC, lors de la dispensation des médicaments expérimentaux.

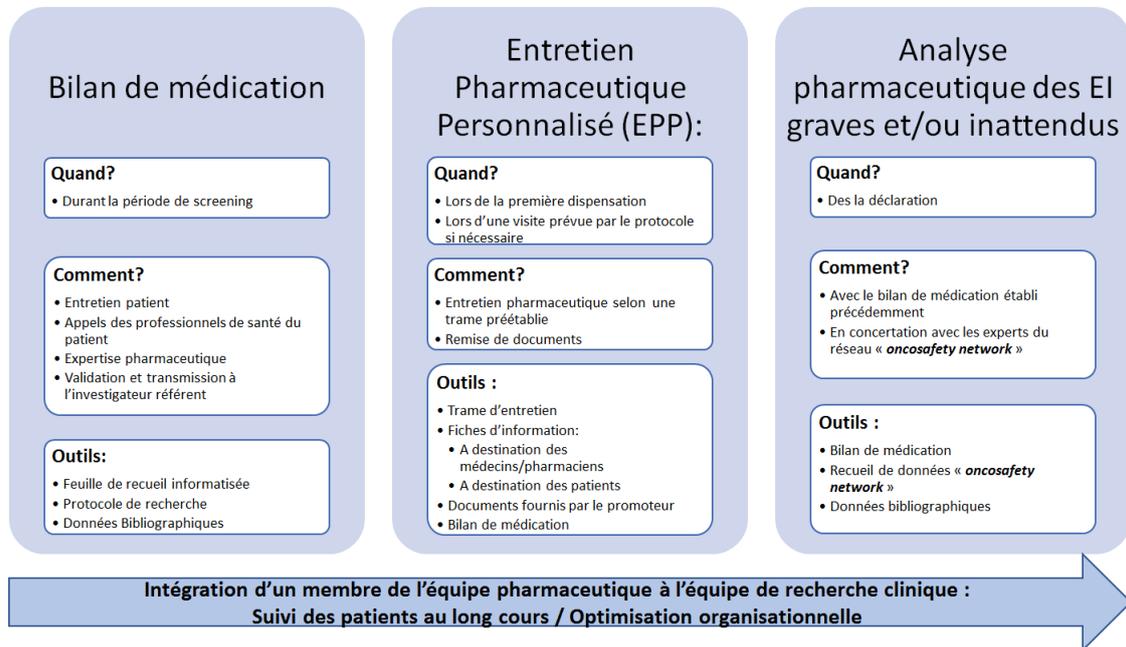
Les activités de pharmacie clinique ont été mises en place le 28 octobre 2019, sous la forme d'une expérimentation de six mois avec le CEPCM (51,52). Ce service a été sélectionné car :

- les patients pris en charge dans ce service sont atteints de pathologies cancéreuses complexes entraînant une polymédication. La polymédication étant un facteur de risque de PLT, elle justifie la pratique de la pharmacie clinique ;
- le type d'EC qui y sont menés comportent de nombreuses thérapies ciblées, qui sont fréquemment à l'origine d'interactions médicamenteuses (53);
- la bonne relation entre le secteur EC de la pharmacie et le service permet une collaboration aisée ;
- un étudiant en 5AHU est disponible pour prendre part à ces activités.

L'objectif principal était la prévention de l'apparition d'EI ou d'IM liés aux traitements expérimentaux pour tous les patients inclus dans un essai de phase précoce en oncologie. Un des objectifs secondaires était d'éviter les inclusions à tort ou les biais lors de l'analyse des résultats de l'essai.

Les activités de pharmacie clinique qui ont été mises en place sont décrites dans la figure 3 ci-dessous.

Figure 3 Projet pilote des activités de pharmacie clinique au secteur EC



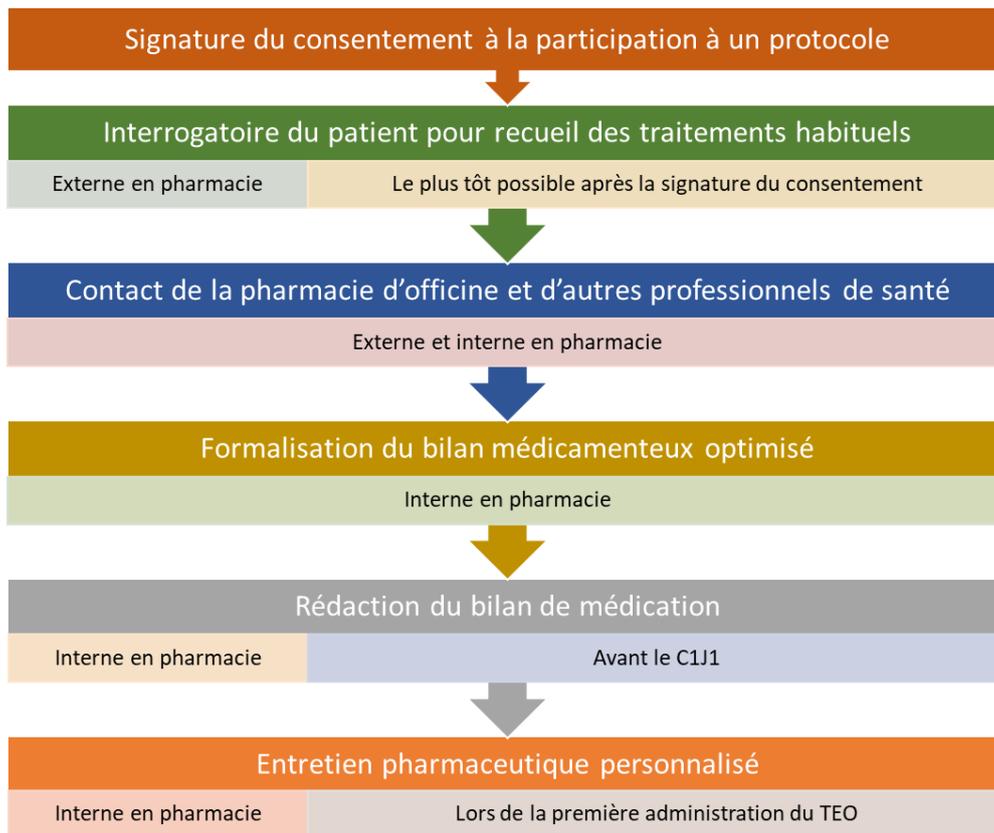
D'après Becheras Q.

L'objectif fixé était de réaliser les BM au cours de la période de *screening* et, si l'utilité se faisait ressentir, de réaliser un nouveau BM durant la période de traitement. Les documents utiles ont été rédigés et validés de façon concertée.

IV. Processus des activités de pharmacie clinique au sein du CEPCM

A la suite de la signature du formulaire de consentement, la participation du patient à la RIPH débute. Le processus de pharmacie clinique peut lui aussi débiter. Le schéma général du processus de pharmacie clinique se trouve en figure 4.

Figure 4 Schéma général du processus de pharmacie clinique au CEPCM



1. Formalisation du bilan médicamenteux optimisé

A. Interrogatoire du patient

Au sein du CEPCM, l'étudiant en 5AHU est chargé de mener l'entretien avec le patient ou son entourage. Ce rôle lui est accordé spécifiquement de par sa localisation à plein temps au sein du service clinique. Le recueil est fait de manière à obtenir les informations les plus exhaustives possibles à propos des médicaments pris par le patient qu'ils soient prescrits ou utilisés en automédication :

- dénomination commune internationale (DCI) ou spécialité ;
- forme ;
- dosage ;
- posologie ;
- indication ;
- date de début de prise ;
- et date de fin de prise, s'il y a lieu.

Une fiche reflexe à destination de la personne réalisant ce recueil est disponible. Doivent être aussi recueillies les habitudes alimentaires du patient, notamment en ce qui concerne la consommation de plantes et épices. L'alimentation peut en effet interagir avec les médicaments et mener à des effets indésirables ou une perte d'efficacité (54). L'externe en pharmacie interroge également le patient sur son éventuel recours à une (des) médecine(s) alternative(s) telle(s) que la médecine chinoise, l'acupuncture, etc. Enfin, la consommation de tabac, d'alcool et de drogues sont explorées. Il est demandé au patient s'il ne s'oppose pas à ce que sa pharmacie d'officine et les autres professionnels de santé qu'il consulte soient contactés afin d'obtenir plus d'informations. L'externe en pharmacie rédige une synthèse de cette entrevue dans un fichier dénommé « recueil pour bilan de médication » et le transmet au pharmacien du secteur EC.

2. Complétion de l'information

En vue de la réalisation d'un bilan de médication de la meilleure qualité possible, le pharmacien doit être en possession d'informations exhaustives à propos des médicaments pris par le patient et de ses habitudes alimentaires. La SPFC mentionne qu'il est pertinent de disposer d'au moins trois sources d'informations pour rédiger un bilan médicamenteux (43). Nous avons choisi comme sources principales le patient, l'officine et l'investigateur.

A. Contact avec la pharmacie d'officine

Au regard de la recommandation de la SFPC, nous procédons au recueil d'informations supplémentaires systématiquement et en premier lieu auprès de la pharmacie d'officine car elle est la source la plus informative que l'on puisse utiliser. Elle est en effet la plus disponible, et la plus exhaustive des sources que l'on puisse solliciter (55). En pratique, la pharmacie d'officine habituelle du patient est contactée par téléphone par un membre du secteur EC de la pharmacie. Cette mission est principalement confiée à l'externe en pharmacie du secteur EC de la PUI.

La pharmacie d'officine du patient est en mesure d'apporter les informations suivantes :

- liste des médicaments et dispositifs médicaux à prescription médicale obligatoire prescrits et/ou dispensés au patient et les ordonnances qui y sont liées ;
- liste des médicaments, dispositifs médicaux et autres produits dispensés en accès direct, notamment les médicaments allopathiques, à base de plantes, homéopathiques, et huiles essentielles ;

- et toute autre information jugée pertinente sur la prise en charge médicamenteuse du patient, notamment les aspects de l'observance thérapeutique.

Il est demandé à la pharmacie d'officine de fournir les ordonnances et/ou le contenu du registre des dispensations du patient, sur les trois derniers mois écoulés.

B. Compte-rendu de screening, biologie et autres documents du DPI

La consultation du patient au sein du CEPCM ou au sein du SHOIP donne lieu au téléchargement d'un compte-rendu (CR) de *screening* sur le DPI de l'établissement. Celui-ci mentionne des données utiles à l'expertise pharmaceutique clinique. Elles sont notamment :

- le motif de consultation ;
- le diagnostic avec classification TNM ;
- l'histoire de la maladie avec l'historique des lignes thérapeutiques ;
- le traitement médicamenteux habituel ;
- le cas échéant, les éléments d'imagerie et de biologie ;
- la description de l'examen clinique et des données anthropométriques ;
- la mention de la RIPH dans laquelle le patient souhaite participer.

Le DPI utilisé au sein de l'AP-HM est nommé Axigate®, il permet le regroupement et l'accès aux données administratives, et au dossier médical. Son caractère unique pour tous les personnels de l'AP-HM dans la prise en charge du patient fait du DPI un outil fortement informatif, et donc intéressant pour le recueil d'informations en vue de la réalisation d'un BM.

Le DPI donne accès notamment :

- aux CR d'hospitalisation et de consultation, de toutes spécialités confondues réalisées au sein de l'AP-HM ;
- aux observations médicales au décours d'un séjour ;
- aux courriers de liaison d'un praticien ayant adressé le patient ;
- aux CR d'imagerie, résultats de laboratoire de biologie et d'anatomopathologie ;
- aux bilans de médication réalisés par la pharmacie (hors secteur EC) lors de précédentes hospitalisations.

C. Contact avec les autres professionnels de santé

Le contact d'un professionnel de santé dont les coordonnées ont été transmises par le patient n'est pas systématique. Il est établi si l'interne en pharmacie ou le pharmacien du secteur EC

estime que les informations recueillies lors des étapes précédemment décrites sont insuffisantes ou présentent un degré de discordances élevé.

3. Réalisation du bilan de médication

L'interne formalise le bilan de médication (BM) en faisant appel à son expertise pharmaceutique clinique afin de détecter les éventuels PLT au regard des données du BMO et du protocole de l'étude dans laquelle le patient est en cours de sélection ou inclus.

L'interne en pharmacie rédige ensuite les interventions pharmaceutiques (IP) qui lui paraissent pertinentes en vue d'optimiser la prise en charge médicamenteuse du patient, tout en veillant à ce que cette dernière soit en conformité avec les exigences du protocole de l'EC. Les IP sont caractérisées selon le modèle établi par la SFPC (57).

Une fois le BM rédigé, il fait l'objet d'une validation par un pharmacien du secteur EC avant sa diffusion au médecin investigateur et à son équipe.

4. Entretien pharmaceutique personnalisé

L'entretien pharmaceutique personnalisé (EPP) est effectué avec les patients qui ont fait l'objet d'un BM et pour qui l'un des traitements de l'essai clinique est une forme orale. Il peut aussi être fait à la demande d'un médecin investigateur en cas de survenue de modifications importantes des traitements concomitants ou d'une demande du patient. Les EPP ont lieu au sein du service clinique, de préférence lors de la visite de la dispensation initiale des ME mais cette date peut différer selon les difficultés organisationnelles rencontrées. Sa durée est d'une quinzaine de minutes. Aucune mesure, ni objectif de durée n'a été établie, la durée de l'EPP étant variable selon chaque cas. L'EPP, mené selon une trame préétablie, est basé sur les informations issues du protocole et de la synthèse pharmaceutique effectuée lors du bilan de médication. Il est associé à la remise d'une fiche d'information patient portant sur le médicament expérimental, comprenant des informations simples et facilitant sa compréhension. Les fiches sont soit créées *de novo* à l'issue de la MEP, par un pharmacien du secteur EC, à partir des documents fournis par le promoteur (note d'information et protocole) ou empruntées à la SFPO qui publie des « fiche-patient » et « fiche-professionnel » de certains anticancéreux oraux dans le cadre de son programme Oncolien (56). Leur conformité avec les autres documents de la recherche (carnet patient, notice d'information, protocole de recherche) est vérifiée préalablement à leur diffusion.

V. Étude pilote sur les activités de pharmacie clinique au sein du CEPCM

L'étude pilote de Becheras *et al.* (52) est une étude interventionnelle rétrospective menée sur 49 patients, en cours de *screening* ou inclus dans un ensemble de 17 études entre le 1er décembre 2019 et le 15 mai 2020 au sein du CEPCM et du service d'Hématologie, Oncologie et Immunologie Pédiatrique. Parmi ces patients, 42 ont été vus pour le recueil des informations nécessaires à la formalisation du BMO. La totalité des BM à réaliser ont été rendus aux investigateurs (en écartant le patient ayant retiré son consentement et ceux « *screenfailed* » avant la rédaction du BM). Huit EPP ont eu lieu.

1. Résultats

L'étude pilote montre que les modalités organisationnelles de la pharmacie lui permettent d'intervenir sur la quasi-totalité des patients ayant signé un consentement que ce soit pour l'interrogatoire de recueil, la réalisation de BM et l'EPP. Concernant l'évaluation des apports pharmaceutiques (AP), il a été retrouvé que 24,5% des médicaments pris par le patient sont connus grâce au processus de réalisation du BMO. 50% (5/10) des médicaments d'automédication étaient divergents avec le compte-rendu de l'investigateur ou non mentionnés dans celui-ci. 88,9% des AP ont été évalués comme ayant un impact mineur (48/59).

Un total de 43 IP ont été émises. La grande majorité de ces IP concernait des interactions liées aux médications ou aux habitudes alimentaires des patients (91%). Les solutions aux PLT proposées par le pharmacien étaient majoritairement des demandes d'arrêt du médicament à risque (47%), ou de suivi thérapeutique (30%). L'estimation de prise en compte par les investigateurs a été évaluée à 43%. Sept patients ont présenté des toxicités potentiellement expliquées par les IP émises.

2. Étude de satisfaction

Une enquête de satisfaction auprès des professionnels de santé impliqués et des patients a été conduite à l'issue de l'expérimentation. La satisfaction des patients a été évaluée à l'aide de questionnaires, portant sur le BM, l'EPP et le recours éventuel au pharmacien en cas de problème. Les 16 réponses obtenues ont rapporté une satisfaction à 8,8 points sur 10. La satisfaction des professionnels a été évaluée par des questions portant sur l'utilité des activités du pharmacien, la qualité du BM (exhaustivité, caractère compréhensible), l'utilité des EPP, les

fiches-patient, le projet en lui-même et l'intégration du pharmacien dans l'équipe. La satisfaction des professionnels de santé a été évaluée à 8,5 points sur 10 (13 répondants). Les remarques rapportées par les professionnels étaient la volonté de voir la collaboration médico-pharmaceutique et ces activités de pharmacie clinique perdurer. Les questionnaires se trouvent en annexe 2 et 3 et leurs résultats en annexe 4.

**PARTIE 3 : ÉTUDE DES IMPACTS
DES ACTIVITÉS DE PHARMACIE
CLINIQUE EFFECTUÉES AU SEIN
D'UN CENTRE D'ESSAIS PRÉCOCES
EN CANCÉROLOGIE**

Introduction

Le secteur essais cliniques (EC) de la pharmacie de l'hôpital de la Timone est responsable de la gestion des médicaments expérimentaux. Au regard des bénéfices démontrés des actes de pharmacie clinique (PC) (1–4), de la susceptibilité des patients atteints de cancer de présenter des interactions médicamenteuses (5–7) et en vue de l'application de l'article L.5126-1 du CSP missionnant les PUI « de mener toute action de pharmacie clinique, à savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficience du recours aux produits de santé », de nouvelles activités de PC ont été mises en place au secteur EC (8), sous la forme de bilans de médication (BM) pour tous les patients en cours de sélection dans un EC et des entretiens pharmaceutiques personnalisés (EPP) chez les patients ayant un traitement expérimental oral (TEO). Ces activités de PC sont pratiquées au sein du centre d'essais précoces en cancérologie de Marseille (CEPCM). Les BM impliquent la formalisation d'un bilan médicamenteux optimisé (BMO) comme préconisé par la HAS (9) ; incluant un recueil d'informations sur le traitement habituel du patient auprès de celui-ci ou d'un proche-aidant, auprès des professionnels de santé fréquentés par le patient et notamment la pharmacie d'officine. La pratique des activités de PC dans le cadre des essais cliniques demeure aujourd'hui peu développée, quelques retours d'expérience existent (10,11). L'objectif est d'évaluer les impacts de ces activités de pharmacie clinique menées au sein du CEPCM aussi bien sur le plan clinique qu'organisationnel.

Matériel et méthodes

L'étude d'impact prend la forme d'une étude analytique rétrospective. Elle inclue tous les patients ayant débuté une sélection (« *screening* ») dans un EC au sein du CEPCM. Quel que soit leur statut dans leur EC (inclus, en échec de *screening* ou ayant retiré son consentement pour sa participation à l'EC), les patients sont inclus dans cette étude d'impact après le recueil de leur consentement oral. Les comptes-rendus d'interrogatoire des traitements habituels, les bilans de médicaments, les comptes-rendus de *screening*, les courriers de visite, les résultats de biologie et une traçabilité des actes de pharmacie clinique menés ont été recueillis sur le dossier patient informatisé (DPI) Axigate® et classifiés sur Microsoft Excel® 2013. L'impact clinique des interventions pharmaceutiques (IP) a été évaluée à l'aide de l'échelle CLEO élaboré par groupe de travail de standardisation et de valorisation des actes en pharmacie clinique de la SFPC (12). Les critères d'impact économiques et organisationnels n'ont pas été utilisés. Les IP formulées dont le problème lié à la thérapeutique (PLT) associé constituait davantage en une déviation au protocole de l'EC qu'à un risque clinique ont été évaluées selon un impact jugé mineur, modéré ou majeur sur le bon respect du protocole de l'EC. Les remarques sont un

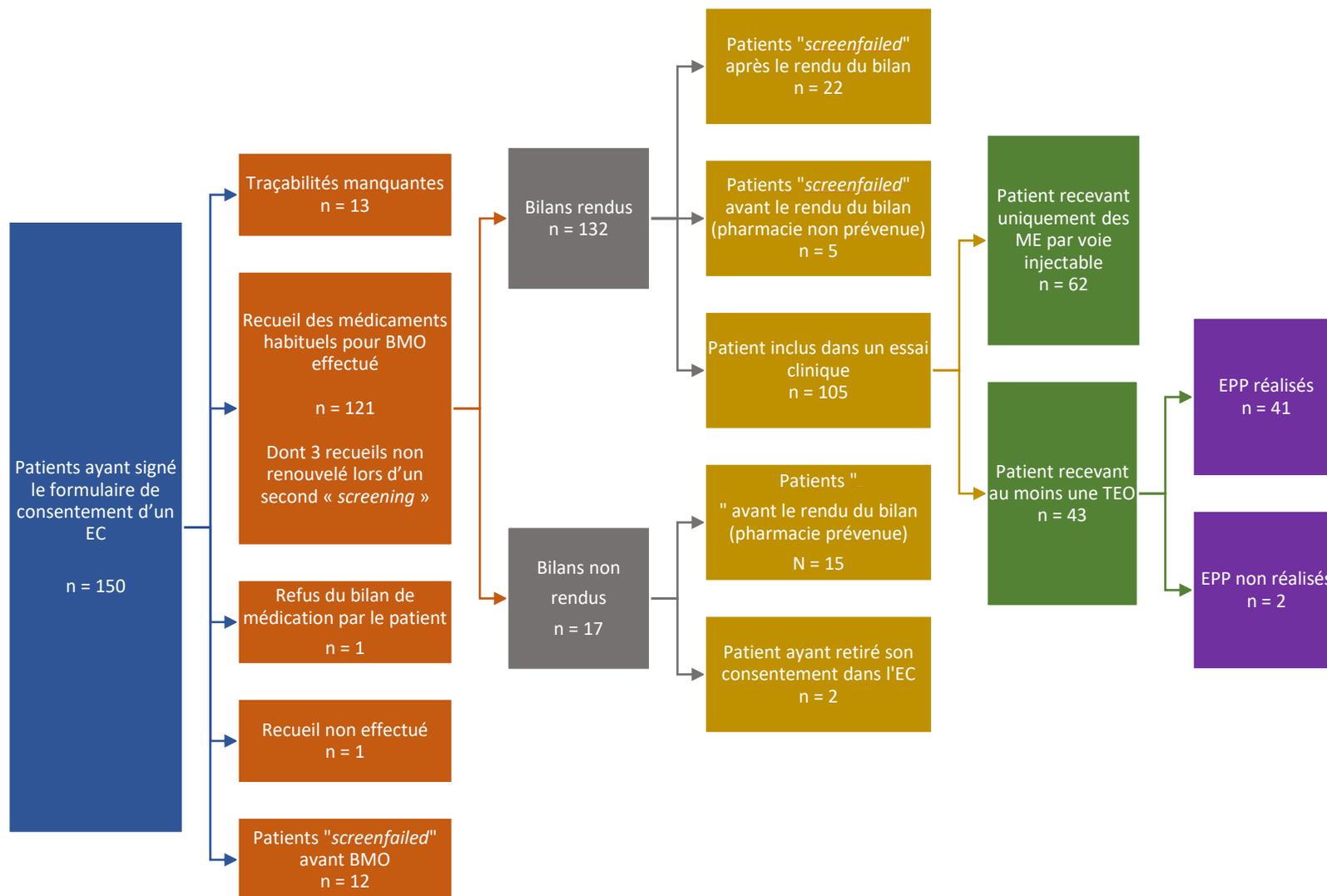
ensemble de messages à l'intention de l'équipe soignante et du patient qui n'émanent pas de la détection d'un PLT. Elles ont vocation à mettre en évidence un point critique, ou servir de recommandation utile pendant la phase de traitement.

On entend par apport pharmaceutique (AP) les données sur le traitement médicamenteux d'un patient qui était méconnues de l'équipe médicale avant le recueil de celles-ci par un pharmacien. L'AP a été évalué en comparant la liste des traitements habituels à la connaissance du pharmacien au moment où celui-ci rédige le BM aux traitements cités par l'investigateur dans son compte-rendu de *screening*. Les dosages et posologies n'ont pas été pris en compte. Une entrée est prise en compte pour le calcul dès lors que le BMO liste au moins un médicament conventionnel ou que compte-rendu de *screening* aborde les traitements habituels.

Résultats

Cette étude a analysé les données de 150 patients, inclus dans un ensemble de 30 études ouvertes au CEPCM dont trois représentent un tiers d'entre elles, du 02/12/2019 au 23/12/2020. Le schéma général de l'analyse se trouve en figure 1. Nous dénombrons 83 hommes et 54 femmes (sex-ratio = 1,54). L'âge médian au *screening* est de 58,1 ans. La description des pathologies des patients inclus et de leurs traitements habituels se trouve dans les tableaux 8 et 9 en annexe. Les caractéristiques des traitements expérimentaux sont décrites dans le tableau 1.

Figure 5 Schéma général de l'étude



EC : essai clinique. BMO : bilan médicamenteux optimisé. ME : médicament expérimental. TEO : traitement expérimental oral. EPP : entretien pharmaceutique personnalisé.

Tableau 2 Caractéristiques des traitements expérimentaux

Paramètres	n (%)
Voie	
Injectable	178 (79.8)
Orale	45 (20.2)
Type de thérapie	
Monothérapie	45 (37.2)
Bithérapie	48 (39.7)
Trithérapie	23 (23.1)
Non applicable	29
Classes les plus représentées	
Anticorps anti-PD-1	71 (32.7)
Anticorps anti-LAG-3	15 (6.9)
Anticorps anti-VEGF-A	15 (6.9)
Inhibiteur de l'IDO1	15 (6.9)
Anticorps anti-PD-L1	14 (6.5)
Anticorps anti-TF conjugué au MMAE	11 (5.1)

Les résultats des interrogatoires pour le recueil des traitements habituels menés auprès des patients ou de leur proches-aidants sont consignés dans le tableau 2.

Tableau 3 Interrogatoires pour le recueil des traitements habituels

Statistiques	n (%)
Interrogatoires effectués	121 (80.7)
Personnel impliqué	-
Externe en pharmacie	89 (59.3)
Interne en pharmacie	29 (19.3)
Couple interne-externe en pharmacie	2 (1.3)
Technicien d'étude clinique	1 (0.7)
Patients non revus à la suite d'une nouvelle sélection	3 (2)
Interrogatoires non effectués	4 (2.7)
Dont patient ayant retiré son consentement	2 (1.3)
Dont refus du bilan de médication	1 (0.7)
Traçabilités manquantes	13 (8.7)
Non applicable (patient « <i>screenfailed</i> », etc.)	9 (6)
Total	150 (100)

Prises d'informations auprès des professionnels de santé

Le contact avec les pharmacies d'officine a pu être établi avec succès dans la totalité des cas.

Les résultats des contacts avec les pharmacies d'officine sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 4 Prise de contact avec les pharmacies d'officine et leurs réponses

Officine contactée	n (%)	Réponses obtenues	n (%)
Oui	126 (84.0)	Accord de collaboration	124 (98.4)
Non	2 (1.3)	Fourniture de l'information	120 (95.2)
Patient sans pharmacie habituelle	2 (1.3)	Patient inconnu	4 (3.2)
Non renseigné	3 (2.0)	Refus de collaboration	2 (1.6)
Non applicable	17 (11.3)		

Les résultats des contacts avec les médecins généralistes sont décrits dans le tableau 4. Les contacts réussis avec les médecins spécialistes étaient avec un neurologue, un cardiologue, deux oncologues et un ophtalmologue.

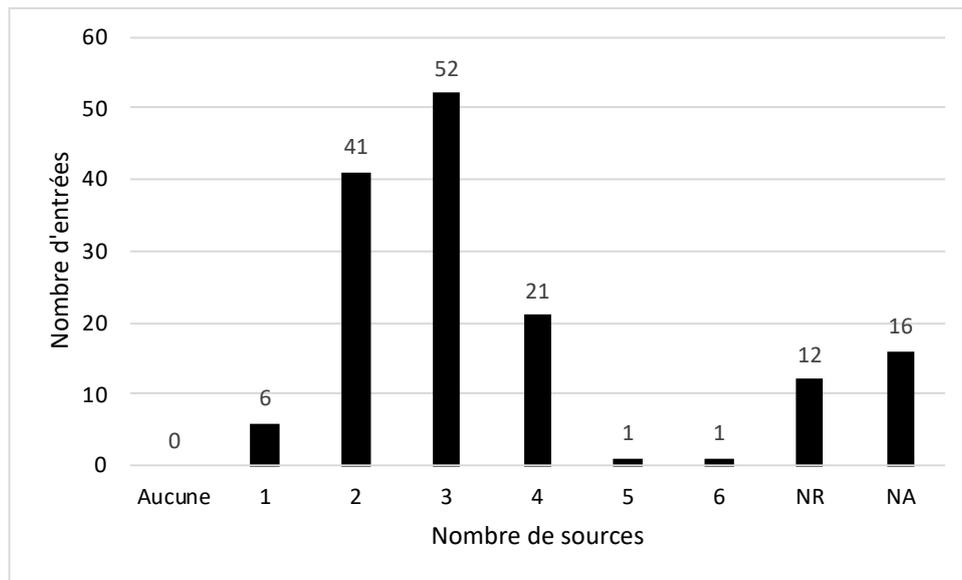
Tableau 5 Contact et réponses avec les médecins généralistes

Description	n (%)
Tentatives de contact	73 (48.7)
Contact réussi	38 (25.3)
Fourniture de l'information	37 (24.7)
Patient inconnu	0 (0.0)
Refus de collaboration	1 (0.7)
Injoignable	35 (23.3)
Contact non tenté	8 (5.3)
Dont patient sans médecin généraliste déclaré	1 (0.7)
Traçabilité de la tentative/absence de tentative de contact manquante	37 (24.7)
Non applicable	32 (21.3)
Total	150 (100)

Le nombre moyen de sources utilisées pour la formalisation des BMO est de 2,8 sources (écart-type = 0,9 source ; médiane = 3 sources). Les comptes-rendus de *screening* étaient disponibles lors de la rédaction de 54,5% des bilans rendus. Ce chiffre peut être sous-estimé car il existe 18 traçabilités manquantes. Les autres cas étaient soit une rédaction du BM avant que le CR de *screening* ne soit publié et les cas où il ne l'a jamais été. Les résultats des conditions de rédaction des BM sont détaillés dans le tableau 10 (annexe).

La répartition du nombre de sources obtenues se trouve dans la figure 3.

Figure 6 Répartition du nombre de sources obtenues pour la formalisation des BMO

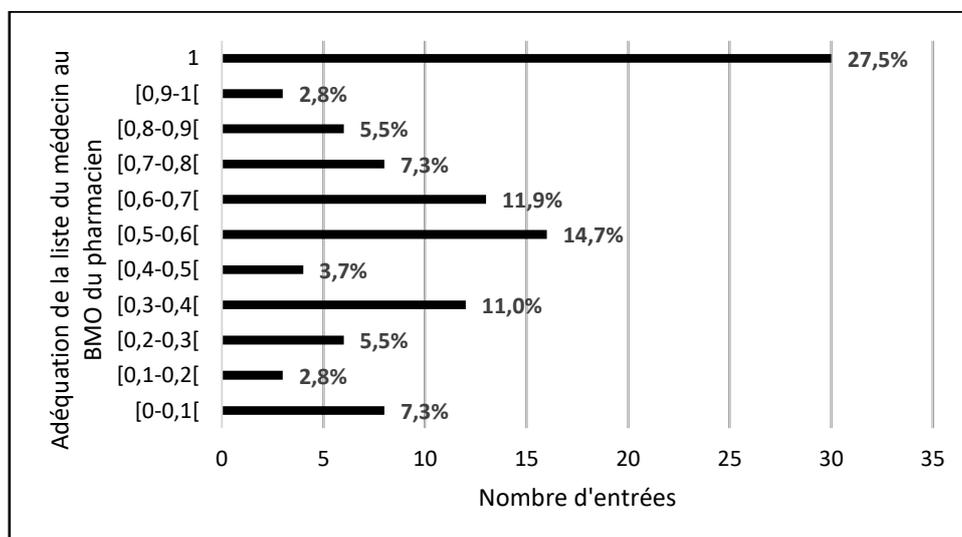


Apports pharmaceutiques

Le BMO contient en moyenne 1,86 médicaments de plus que la liste des traitements habituels à la connaissance de l'investigateur et apporte à la connaissance de l'équipe médicale au moins une nouvelle ligne de médicament dans 65 % des cas. Les résultats sont détaillés dans le tableau 13.

Les résultats de l'adéquation des listes des médicaments connus par les investigateurs à celle du BMO se trouvent en figure 4. La liste énoncée par l'investigateur correspond totalement à celle du pharmacien dans 27,5% des cas.

Figure 7 Adéquation des listes des médicaments connus par les investigateurs à celle du BMO



Problèmes liés à la thérapeutique, interventions pharmaceutiques

Le tableau 5 reprend l'ensemble des PLT détectés.

Tableau 6 Problèmes liés à la thérapeutique détectés

Problèmes liés à la thérapeutique	n (%)
Effet indésirable potentiel	52 (26.8)
Interaction enzymatique potentielle	51 (26.3)
Interaction pharmacodynamique potentielle	32 (16.5)
Interaction physico-chimique potentielle	12 (6.2)
Produit non médicamenteux interdit par le protocole	8 (4.1)
Redondance thérapeutique	5 (2.6)
Médicament non indiqué	4 (2.1)
Médicament interdit par le protocole	4 (2.1)
Données du protocole insuffisantes	3 (1.5)
Critère d'exclusion	3 (1.5)
Médicament avec une dose à ne pas dépasser selon le protocole	3 (1.5)
Non-conformité aux référentiels / contre-indication	3 (1.5)
Critère d'exclusion potentiel	3 (1.5)
Médicament déconseillé par le protocole	3 (1.5)
Produit non médicamenteux déconseillé par le protocole	3 (1.5)
Monitoring à suivre	2 (1.0)
Bilan biologique perturbé	1 (0.5)
Divergence posologique	1 (0.5)
Identification du produit non précise	1 (0.5)
Surdosage	1 (0.5)
Total	194 (100)

Les critères d'exclusions aux protocoles d'EC détectés par la pharmacie étaient une insuffisance rénale stade 3B chez un patient en cours de sélection dans une étude qui imposait une fonction rénale normale ; un profil sérologique compatible avec une hépatite B guérie chez un patient en sélection dans un protocole où des antécédents d'infection par le VHB et/ou le VHC constituaient un critère d'exclusion. Le dernier s'agissait de l'incapacité d'une patiente à présenter une observance médicamenteuse convenable, notifiée au secteur EC par le pharmacien d'officine.

Les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques détectés sont repris en tableau 12 (annexe). Les résultats des IP émises sont repris dans le tableau 6.

Tableau 7 Interventions pharmaceutiques émises

Interventions pharmaceutiques	n (%)
Surveillance clinique	32 (16.5)
Limite de la consommation d'un aliment	20 (10.3)
Substitution/Échange	16 (8.2)
Surveillance biologique	14 (7.2)
A prendre en compte	14 (7.2)
Traitement à réévaluer	12 (6.2)
Arrêt d'un médicament conventionnel	12 (6.2)
Arrêt de la consommation d'un aliment	12 (6.2)
Surveillance clinique et biologique	11 (5.7)
Optimisation modalités d'administration	10 (5.2)
A discuter avec le promoteur	9 (4.6)
Arrêt d'un produit de phytothérapie	7 (3.6)
A utiliser avec précaution	7 (3.6)
Médicament avec une dose à ne pas dépasser	5 (2.6)
Vérifier le critère d'exclusion	3 (1.5)
Suivi thérapeutique	2 (1.1)
Adaptation posologique	2 (1.0)
Conseil hygiéno-diététique	2 (1.0)
Notification d'un critère d'exclusion	2 (1.0)
Suivi thérapeutique	2 (1.0)
Ajout (prescription nouvelle)	1 (0.5)
Interroger le patient	1 (0.5)
Total	194 (100)

Quatre-vingt-dix BM (68,7%) retrouvaient au minimum un PLT et donnaient lieu à l'émission d'une IP. Une moyenne de 1,47 PLT par BM a été détecté. Ces résultats sont repris en tableau 13 (annexe). Les effets indésirables potentiels se voient en premier lieu associés à une recommandation de surveillance clinique (23,1%), biologique (15,4%) et l'association des deux (15,4%). La gestion des interactions enzymatiques implique la limitation ou l'arrêt de la consommation d'un aliment dans 35,3% des cas. La substitution et l'arrêt d'un médicament sont proposés dans respectivement 21,6% et 9,8% des interactions enzymatiques détectées. Ces résultats sont repris dans le tableau 14 (annexe). Le tableau 7 retranscrit les remarques formulées dans les bilans de médication.

Tableau 8 Remarques associées aux bilans de médications

Remarques	n (%)
Aucune interaction détectée entre les médicaments du traitement habituel et le traitement expérimental	25 (26.3)
Absence de médicament interdit par le protocole	16 (16.8)
Confirmation de l'absence de traitement habituel	11 (11.6)
Aucune interaction détectée parmi les médicaments du traitement habituel	10 (10.5)
Le traitement habituel peut être poursuivi	8 (8.4)
La consommation d'un aliment peut être poursuivie	8 (8.4)
Absence d'inhibiteur enzymatique à éviter dans le traitement habituel	5 (5.3)
Absence d'habitude alimentaire interdites par le protocole	5 (5.3)
Notification de l'apport pharmaceutique	3 (3.2)
Absence de médicament déconseillé par le protocole	2 (2.1)
Conseil hygiéno-diététique	2 (2.1)
Total	95 (100)

Impacts des interventions pharmaceutiques

Les impacts des IP sont consignés dans le tableau 8.

Tableau 9 Impacts des interventions pharmaceutiques

Impact	Définition	n (%)
Score clinique selon l'échelle CLEO		
-1C Nuisible	L'IP peut conduire à des résultats défavorables concernant l'état clinique, la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse et/ou la qualité de vie du patient.	0 (0.0)
0C Nul	L'IP n'a pas d'influence sur le patient concernant l'état clinique, la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse et/ou la qualité de vie du patient.	7 (3.6)
1C Mineur	L'IP peut améliorer la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse, et/ou la qualité de vie OU l'IP peut empêcher un dommage qui ne requiert pas de surveillance/traitement	86 (44.3)
2C Moyen	L'IP peut empêcher un dommage qui requiert une surveillance accrue ou un traitement, mais n'entraîne pas ou n'allonge pas un séjour hospitalier du patient.	46 (24.7)
3C Majeur	L'IP peut empêcher un dommage qui entraîne ou allonge un séjour hospitalier OU entraîne une incapacité permanente ou un handicap.	3 (1.5)
4C Vital	L'IP peut empêcher un accident qui entraîne potentiellement un soin intensif ou le décès du patient.	0 (0.0)
Intensité de la déviation potentielle au protocole		
Mineure		9 (4.6)
Modérée		31 (16.0)
Majeure		10 (5.2)

Durée du processus

Le délai entre la visite de *screening* et le rendu du BM est en moyenne de 11,6 jours. La médiane est de 9,0 jours. Les valeurs sont très dispersées, l'écart-type étant de 8,2 jours. En moyenne, le pharmacien valide et envoie le BM à l'équipe médicale 1,8 jour après leur rédaction par les internes en pharmacie. L'écart médian entre la date de rendu du BM et le C1J1 est de 4,5 jours. Sur 105 patients traités, 87 BM ont été rendus avant le C1J1. Treize BM ont été rendu après le C1J1 ; il s'agit majoritairement de cas de patients qui ont été traités dans la semaine suivant le

screening (9 cas dont 6 le jour du *screening*) et pour lesquels le secteur EC n'a pas disposé de suffisamment de temps. Cinq traçabilités de date de C1J1 étaient manquantes dans le DPI et dans le tableau de suivi.

Discussion

Le nombre moyen de médicaments prescrits aux patients lors du *screening* (5,9 médicaments) est en accord avec celui retrouvé (3,0 à 9,1 médicaments) par une revue de la littérature sur la polymédication des patients avec un cancer en phase avancée (13) prenant en compte aussi bien des patients hospitalisés qu'admis en hôpital de jour (HDJ), mais pas de service exclusivement dédié aux essais cliniques en cancérologie. La récurrence des inhibiteurs et inducteurs d'origine alimentaire ou médicamenteuse retrouvés chez les patients inclus, constituant des facteurs de risque de d'évènement indésirable médicamenteux (14) souligne l'importance d'explorer leur présence. Associé à la polymédication, les patients présentent donc des facteurs de risque d'évènement indésirable médicamenteux.

Les interrogatoires pour le recueil des traitements habituels sont en grande majorité effectués par l'externe en pharmacie en poste au sein du CEPCM. D'autres personnels, principalement les internes sont mobilisables pour le remplacer en cas d'absence, où à titre de formation d'un nouvel externe en pharmacie. Le poste à plein temps de l'externe en pharmacie permet une forte disponibilité pour ces recueils. Au-delà de prendre part au processus de pharmacie clinique et à la recherche, cette mission contribue à sa formation en lui permettant d'être immergé dans un HDJ et ainsi d'appréhender son fonctionnement, d'observer les pratiques médicales, mais aussi d'acquérir le savoir-être qu'un professionnel de santé se doit d'avoir auprès du patient. Cette délégation de mission ne semble pas devoir être modifiée, tant elle parvient à libérer du temps aux internes en pharmacie, tout en accomplissant son rôle universitaire.

Le contact avec les pharmacies d'officine a pu être établi avec succès dans la totalité des cas par la réitération des tentatives en cas d'échec. Il n'est pas approprié de le comparer ce chiffre avec celui des médecins généralistes (52,1%) pour lequel ce procédé n'a pas été appliqué. Une fois le contact établi, les pharmacies d'officine acceptent de collaborer dans la presque totalité des cas (98,4%). Ce résultat corrobore celui de Bonhomme *et al.* (93,3%) (15). Les médecins généralistes acceptent de collaborer dans une proportion similaire aux pharmacies (97,4%). Sans considération de la qualité de l'information reçue, le pharmacien d'officine semble être le professionnel de santé à solliciter en première intention pour le recueil des traitements habituels

puisque en moyenne, une tentative de contact se solde par une collaboration dans 85,2% des cas avec les officines et 50,7% des cas avec un médecin généraliste.

Le nombre de sources d'information médian utilisé pour la rédaction des BM est égal aux trois recommandées par la SFPC pour réaliser la conciliation médicamenteuse (16). Ce chiffre semble aisément atteignable, d'autant que les échecs d'obtention d'une source relèvent davantage d'échecs de contact que de refus de collaboration.

L'AP moyen est de +1,86 médicament soit un apport de 46,3% du traitement habituel connu par l'investigateur avant la réalisation du BMO. Le niveau d'adéquation entre les listes connues par les investigateurs et la pharmacie est hétérogène : au moins une différence est montrée entre les listes dans 72,5% des cas et celles-ci sont positives dans 64,7% des cas, mettant en évidence le caractère contributif du BMO pour la connaissance du traitement du patient et appuie l'hypothèse d'un taux non négligeable de modifications de traitement entreprises après la visite de *screening*.

La méthodologie de détermination de l'AP ne met pas en évidence les médicaments de la liste de l'investigateur que le pharmacien a considéré arrêtés puisqu'ils sont comptabilisés comme un traitement en cours qui n'est pas à la connaissance du pharmacien. L'analyse de l'AP ne prend pas en compte les produits alimentaires ou des médicaments de phytothérapie et homéopathiques, qui semblent pourtant être des déterminants de l'efficacité des médicaments conventionnels puisque 22 (43.2%) interactions enzymatiques détectées ont été solutionnées par la limite ou l'arrêt de la consommation de l'aliment ou d'un produit de phytothérapie. Il aurait été pertinent d'analyser la proportion de médicaments utilisés en automédication détectés par les BMO, mais cela a été empêché par un manque de traçabilité. L'investigateur n'ayant pas pour consigne d'énumérer l'ensemble des médicaments habituels dont il a connaissance dans le CR de *screening*, ce résultat est donc soumis à un biais d'information. De plus, les entrées (n = 34) où le traitement habituel n'a pas été abordé dans le CR de *screening* ou celles dont les listes des médicaments présentent des différences considérables autant sur le plan du nombre et de la nature des molécules, n'ont pas été intégrées à cette analyse. En effet, les résultats auraient été d'autant plus biaisés en y intégrant des valeurs où il aurait été considéré :

- que l'investigateur ne connaissait pas le traitement habituel dans les nombreux cas où il ne l'aborde pas dans le CR de *screening* (cas où l'AP aurait été surestimé) ou ;
- que le pharmacien n'a pas connaissance de certains traitements alors que l'investigateur est la source lui ayant apporté l'information dans les cas où il juge que le traitement cité par l'investigateur n'est plus d'actualité (cas où l'AP aurait été sous-estimé).

Il s'agit d'une limite de la méthodologie faisant reposer la détermination de l'AP sur le calcul d'une différence brute d'un nombre de ligne. La formalisation du BMO présente l'avantage d'apporter à l'équipe médicale une mise à jour des traitements habituels, avec notamment les traitements modifiés au décours du *screening* (autant par l'investigateur que par les autres médecins fréquentés), ceux pris en automédication et les habitudes alimentaires.

L'analyse retrouve une moyenne de 1,47 PLT détectés et IP émises par BM. Une moyenne de 0,72 remarque par BM est effectuée. La proportion de BM avec au moins un PLT détecté (68,7%) est considérablement plus élevée que celle retrouvée (10,1%) dans une récente étude d'analyse de prescription d'anticancéreux injectables (17). La différence avec cette étude réside principalement dans notre contexte de recherche clinique, de nombreux PLT sont associés aux directives imposées les protocoles d'EC, mais aussi dans le fait que notre analyse médicamenteuse porte sur l'ensemble des traitements et aliments consommés par le patient et non sur des prescriptions de chimiothérapie. De plus, les EI potentiels sont classifiés comme des PLT dans notre étude. Cet écart est aussi expliqué par le fait que l'étude de Zecchini *et al.* ne comporte pas de d'anticancéreux oraux qui sont à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses (IM) (46%) (6). Ainsi, ces dernières représentent la première catégorie de PLT détectés (49% de la totalité des PLT). Parmi elles, l'interaction enzymatique est la plus fréquente des interactions détectées (53,6%). La description fréquente des paramètres pharmacocinétiques des ME dans les protocoles et leur association à des recommandations ou restrictions d'usage peut être un facteur favorable à leur détection. Dans un 41,2% cas, les interactions enzymatiques trouvent leur solution dans la limite ou l'arrêt total d'un aliment. Dans 21,6% des cas, il a été proposé une substitution d'un des médicaments incriminés, et l'arrêt d'un d'eux dans 2,0% des cas. Les interactions pharmacodynamiques (33,7% des IM) semblent présenter moins de leviers d'actions que les précédentes puisque qu'elles ont mené le pharmacien à recommander une surveillance clinique dans 46,9% des cas. La réévaluation du traitement et l'arrêt de celui-ci ont été respectivement proposés dans 9,4% et 3,1% des cas. Enfin, les interactions physico-chimiques (12,6% des IM) sont gérées par une optimisation des modalités d'administration dans deux tiers des cas. Les notifications des effets indésirables (EI) potentiels (26,8% des PLT) sont associées à une intervention pharmaceutique qui suggère principalement une surveillance clinique et/ou biologique (53,9%) ou l'arrêt d'un médicament pouvant être associé à l'EI potentiel (9,6%).

La majorité des IP émises ont un impact clinique mineur. L'évaluation de l'impact clinique a le défaut de ne pas avoir fait l'objet d'une concertation par un groupe d'experts, incluant

notamment les médecins investigateurs du CEPCM. Il n'a pas été possible d'évaluer les IP par leur taux d'acceptation par les investigateurs car leur traçabilité n'est pas mise en place ni dans le CR de visite par les investigateurs, ni par la pharmacie. Il serait pertinent d'initier le recueil systématique de cet indicateur dans le processus de PC au CEPCM. Il est en effet très fréquemment utilisé dans les études d'évaluation des IP et permettrait de les évaluer et d'améliorer leur pertinence.

Les PLT consistant en des déviations potentielles au protocole (DPP) ont majoritairement donné lieu à la formulation d'IP ayant un impact modéré. L'évaluation des IP associée aux PLT relevant d'une DPP était difficile car leurs impacts potentiels sur la solidité des résultats de l'EC appartiennent seulement au promoteur.

L'absence d'interaction entre le traitement habituel du patient et le traitement expérimental est la remarque formulée la plus fréquemment (26,3%), elle est une information jugée utile, à partager à l'investigateur ou au patient lors de l'EPP. Les remarques ont notifié à l'investigateur ou au patient trois informations principales :

- l'absence d'IM détectée, permettant la poursuite du traitement habituel ou des habitudes alimentaires avec une confiance accrue ;
- l'absence d'aliment, de produit de phytothérapie ou de médicament interdit ou déconseillé par le protocole ;
- les principales informations apportées par le BMO, notamment la confirmation de l'absence de consommation de médicament, de certains aliments ou de produits de phytothérapie par le patient.

La date prévisionnelle du C1J1 est un déterminant majeur de la durée du processus, puisque la pharmacie traite en priorité les BM des patients qui sont traités le plus tôt. Les dates prévisionnelles de C1J1 étant parfois modifiées sans que la pharmacie n'en soit avertie, implique que certains BM soient réalisés avec des contraintes de temps. Les études conçues avec de multiples bras de traitement contraignent la pharmacie de patienter jusqu'à la réception du résultat de la randomisation (lorsque celle-ci peut être effectuée en amont du C1J1), afin de pouvoir connaître le traitement à recevoir par le patient, et donc de ne pas formuler des remarques et d'IP qui sont en lien avec les bras de traitement non attribués au patient. Les conditions de réalisation des BM sont donc d'autant meilleures que le personnel du service de soins est sensibilisé à ces problématiques.

La pharmacie respecte son objectif de rendu des BM avant les C1J1 (87%). L'écart médian avec cette date (4,5 jours) semble convenable, et permet à l'investigateur de prendre connaissance des conclusions de l'analyse et de mener les actions qui en découlent, par exemple la vérification d'un critère d'exclusion ou le report d'un C1J1 pour respecter d'une période de *wash-out*. L'étape de rédaction du BM engendre une forte variabilité à la durée écoulée entre la visite de *screening* et le rendu du BM, contrairement à l'étape de validation.

La pharmacie a la capacité de libérer un interne pour mener l'EPP dans la totalité de cas. L'absence de l'interne au sein du secteur EC pour la conduite de l'EPP impacte légèrement l'activité de routine puisqu'elle est anticipée et de courte durée. Le moment de l'EPP n'est pas défini a priori, au vu de la présence du patient au CEPCM durant plusieurs heures lors du C1J1. Tous les EPP prévus à l'exception d'un ont pu être conduits. La traçabilité d'un autre EPP ne permet pas de confirmer qu'il ait été mené. Les EPP permettent de donner au patient un conseil adapté pour la bonne conduite du TEO à domicile et éviter les toxicités, les IM et une non-observance. Les EPP ont été évalués durant la mise en place du projet au CEPCM et cette activité a reçu des avis majoritairement positifs (8).

Les réalisations de BMO et de BM sont chronophages et demandent un suivi régulier des dossiers en attente de traitement. Elles sont aussi complexifiées par l'hétérogénéité des EC et l'ouverture régulière de nouveaux protocoles, pour lesquels il faut s'imprégner des particularités et des molécules expérimentales, mais aussi concevoir la fiche d'information patient.

La pharmacie clinique n'en demeure pas moins une pratique appréciée des pharmaciens et internes du secteur EC. Elle a en effet pour qualité de :

- diversifier de l'activité de routine de gestion du ME ;
- de laisser place à la réflexion, à l'analyse pharmaceutique et de donner le sentiment de valeur ajoutée lors de la détection et la résolution de PLT ;
- donner un aperçu des traitements à venir en découvrant de nouveaux mécanismes d'action et stratégies thérapeutiques.

Ces activités permettent de maintenir de bonnes relations avec le service et une communication permettant de bien collaborer, aussi bien pour les activités de pharmacie clinique que de routine. Du fait de son expertise sur le médicament, le secteur EC est de plus en plus sollicité par le personnel du CEPCM pour répondre à des questions sur les médicaments, plantes et aliments. A ce jour, ces sollicitations ne font pas l'objet d'une valorisation spécifique malgré leur caractère chronophage et inhérent à la mission du pharmacien.

Sur la base de cette étude, on estime à 30% la part de patient en cours de *screening* qui ne seront finalement pas inclus dans l'EC et à 20,5% la part de patient « *screenfailed* » pour qui un BM a été rendu. Bien que certains patients soient de nouveau sélectionnés pour participer à une autre étude, les activités de PC auront souvent été débutées inutilement. De manière à sauver du temps pharmaceutique à dédier à la pharmacie clinique, il est nécessaire que la pharmacie soit notifiée au plus tôt du statut « *screenfailed* » d'un patient. On dénombre 5 (3,8%) BM rendus alors que le patient était déclaré « *screenfailed* » pendant la rédaction du BMO ou du BM, sans que le secteur EC de la PUI n'en n'ai été notifiée.

L'enquête de satisfaction menée lors de l'expérimentation de 2020 auprès des patients et de l'équipe soignante n'a été renouvelée. Les pratiques de réalisation des BM et de conduite des EPP n'ayant pas évoluées, nous pouvons supposer que les résultats de la précédente enquête sont encore valables.

Conclusion

Le profil des patients inclus dans notre étude est semblable avec celui des patients de cancérologie. Inclus dans un essai clinique et à risque d'évènement indésirable médicamenteux, ils sont une cible prioritaire pour bénéficier des actes de pharmacie clinique. La réalisation de bilans médicamenteux optimisés montre un apport pharmaceutique positif et contribue donc à la connaissance des médicaments, plantes et aliments consommés par le patient, afin de permettre une meilleure expertise pharmaceutique clinique dans les bilans de médication. Un ou plusieurs problèmes liés à la thérapeutique est sont détectés dans la majorité des bilans de médication effectués et sont associés à une proposition de solution sous la forme d'intervention pharmaceutique. Les interventions pharmaceutiques sont évaluées comme ayant un impact mineur sur la clinique et un impact modéré sur la prévention des potentielles déviations au protocole. Les bilans de médication apportent aussi des remarques et recommandations adaptées au profil du patient. Les patients recevant un traitement expérimental oral bénéficient d'un entretiens pharmaceutiques personnalisés leur prodiguant des conseils adaptés pour la conduite d'un traitement à risque d'iatrogénie à domicile. Les résultats des évaluations des bilans de médication et des entretiens pharmaceutiques personnalisés par les patients et l'équipe du service sont très positifs. Ces activités de pharmacie clinique sont permises par une organisation appropriée mais ne semblent pouvoir s'étendre à d'autres services participant à la recherche clinique qu'à la condition de leur valorisation, associée à un financement des moyen humains nécessaires à leur réalisation.

Annexes

Tableau 10 Caractéristiques des pathologies des patients inclus

Localisation tumorale primitive	n (%)	Métastatique	n (%)	Ligne de traitement	n (%)
Dermatologie	52 (38.8)	Oui	97 (77.6)	Première	10 (13.0)
Pulmonaire	46 (34.3)	Non	26 (22.4)	Deuxième	28 (28.3)
ORL	10 (7.5)	Non renseigné	6 (-)	Troisième	26 (26.0)
Cérébrale	10 (7.5)	Non applicable	17 (-)	Quatrième	9 (4.2)
Digestive	7 (5.2)			Cinquième	1 (0.5)
Génitale	4 (3.0)			Sixième	2 (1.0)
Hépatique	2 (1.5)			Douzième	1 (0.5)
Urinaire	2 (1.5)			Non renseigné	32 (-)
Sein	1 (0.7)			Non applicable	29 (-)
Non applicable	16 (-)				

Tableau 11 Traitements habituels au moment du *screening*

Type de traitement	Nombre moyen par patient	Nombre de patient avec au moins une ligne (%)
Médicaments conventionnels	5.9	120 (92.3)
Médicaments conventionnels (automédication)	0.4	41 (32.3)
Médicaments de phytothérapie	0.22	16 (12.4)
Médicaments homéopathiques	0.16	10 (7.8)
Classification anatomique, thérapeutique et chimique des médicaments habituels les plus représentés		
		%
Analgésiques autres et antipyrétiques		12.4
Analgésiques opioïdes		7.8
Psycholéptiques		6.6
Médicaments pour les troubles de l'acidité		5.4
Médicaments de la constipation		4.3
Antiépileptiques		4.1
Anti-thrombotiques		4.1
Médicaments du diabète		3.2
Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux		3.2
Antihistaminiques à usage systémique		3.1

Tableau 12 Conditions de rédaction des bilans de médication

Condition	n (%)
Rédaction du BM postérieure à la publication du CR de <i>screening</i> sur le DPI	72 (54.5)
Rédaction du BM antérieure à la publication du CR de <i>screening</i> sur le DPI	37 (28.0)
Aucun CR de <i>screening</i> publié sur le DPI	5 (3.8)
Traçabilités manquantes	18 (13.6)
Total	132 (100)

Tableau 13 Paramètres des différences du nombre de lignes entre les traitements du BMO et ceux connus de l'investigateur pour un patient donné

Paramètre	Valeur
Moyenne	1.86
Écart-type	2.67
Q1	0
Médiane	1
Q3	3
Minimum	-6
Maximum	10
Nombre de différences positives	75 (64.7%)
Nombre de différences nulles	31 (26.7%)
Nombre de différences négatives	10 (8.6%)
Nombre d'entrées utilisées	116
Nombre d'entrées non utilisées (incomplétude des données)	34

Tableau 14 Liste des inhibiteurs et inducteurs enzymatiques détectés et les enzymes affectées

Inhibiteurs enzymatiques		Inhibiteurs enzymatiques		Enzymes affectées	
	n (%)		n (%)		n (%)
Curcuma	13 (29.5)	LY3295668	1 (2.3)	CYP3A4	27 (45.8)
Pamplemousse	8 (18.2)	Cumin	1 (2.3)	CYP1A2	7 (11.9)
Menthe poivrée	3 (6.8)	Fenugrec	1 (2.3)	CYP2D6	6 (10.2)
Gingembre	3 (6.8)	Ginseng de Sibérie	1 (2.3)	CYP3A5	5 (8.5)
Ail	2 (4.5)	Myrtille	1 (2.3)	CYP2B6	3 (5.1)
Pantoprazole	1 (2.3)	BMS-986205	1 (2.3)	BCRP	2 (3.4)
Progestérone	1 (2.3)	Oméprazole	1 (2.3)	CYP2C19	2 (3.4)
Chardon Marie	1 (2.3)	Désogestrel	1 (2.3)	CYP2A6	1 (1.7)
Paroxétine	1 (2.3)	Romarin	1 (2.3)	CYP2C9	1 (1.7)
TG02	1 (2.3)	Simvastatine	1 (2.3)	OATP1B1	1 (1.7)
Inducteur enzymatiques				Enzymes affectées	
	n (%)		n (%)		n (%)
Ceralasertib	2 (33.3)			CYP3A4	3 (37.5)
Oméprazole	1 (16.7)			CYP1A2	1 (12.5)
Thé vert	1 (16.7)			P-gp	1 (12.5)
Ethanol	1 (16.7)			CYP2E1	1 (12.5)
Réglisse	1 (16.7)			CYP2B6	1 (12.5)
-				CYP2D1	1 (12.5)

Tableau 15 Statistiques du nombre de PLT détectés et d'IP émises par bilan de médication

Paramètre	Valeur
Moyenne	1.47
Écart-type	1.53
Médiane	1
Minimum	0
Maximum	8
Bilans de médication avec au minimum un PLT/IP	91 (68.9%)
Bilans de médication sans PLT/IP	41 (31.1%)

Tableau 16 Association des PLT et IP les plus fréquents

PLT et son IP associée	n (%)
Effet indésirable potentiel	52
Surveillance clinique	12 (23.1)
Surveillance biologique	8 (15.4)
Surveillance clinique et biologique	8 (15.4)
Arrêt	5 (9.6)
A prendre en compte	4 (7.7)
Interaction enzymatique	51
Limite de la consommation d'un aliment	14 (27.5)
Substitution/Échange	11 (21.6)
Arrêt de la consommation d'un aliment	7 (13.7)
Surveillance clinique	4 (7.8)
Interaction pharmacodynamique	32
Surveillance clinique	15 (46.9)
Traitement à réévaluer	3 (9.4)
A prendre en compte	3 (9.4)
A utiliser avec précaution	2 (6.3)
Surveillance biologique	2 (6.3)
Interaction physico-chimique	12
Optimisation des modalités d'administration	8 (66.7)
A prendre en compte	1 (8.3)
Arrêt d'un médicament	1 (8.3)
Substitution/Échange	1 (8.3)
Surveillance biologique	1 (8.3)
Produit non médicamenteux interdit par le protocole	8
Arrêt du produit de phytothérapie	4 (50.0)
Arrêt de la consommation d'un aliment	2 (25.0)
Vérifier le critère d'exclusion	1 (12.5)
A discuter avec le promoteur	1 (12.5)
Redondance thérapeutique	5
Traitement à réévaluer	3 (60.0)
Arrêt	1 (20.0)
A prendre en compte	1 (20.0)

Références bibliographiques

1. Birand N, Boşnak AS, Diker Ö, Abdikarim A, Başgut B. The role of the pharmacist in improving medication beliefs and adherence in cancer patients. *J Oncol Pharm Pract.* déc 2019;25(8):1916-26.
2. de Grégori J, Pistre P, Boutet M, Porcher L, Devaux M, Pernot C, et al. Clinical and economic impact of pharmacist interventions in an ambulatory hematology–oncology department. *J Oncol Pharm Pract.* juill 2020;26(5):1172-9.
3. Hubault M, Späth HM, Malet L, Bauler S, Jacquin-Courtois S, Luauté J, et al. Impact économique des interventions pharmaceutiques en services de rééducation neurologique. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien.* sept 2017;52(3):250-9.
4. Tanguy-Goarin C, Mugnier N. L'activité de pharmacie clinique en hospitalisation continue d'oncologie et d'hématologie améliore significativement l'efficacité des actions pharmaceutiques et la prévention des problèmes pharmacothérapeutiques. *Le Pharmacien Hospitalier.* 1 mars 2011;46(1):4-12.
5. Marcat 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.* déc 2018;18(1):1155.
6. van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, et al. Prevalence of potential drug–drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer.* mars 2013;108(5):1071-8.
7. Prely H, Herledan C, Caffin AG, Baudouin A, Larbre V, Maire M, et al. Real-life drug–drug and herb–drug interactions in outpatients taking oral anticancer drugs: comparison with databases. *J Cancer Res Clin Oncol.* mars 2022;148(3):707-18.
8. Becheras Q, Honore S, Deluca-Bosc B. Intérêt des activités de pharmacie clinique au sein d'un centre d'essais cliniques de phase précoce en cancérologie et satisfaction des participants. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien.* sept 2021;56(3):258-66.
9. HAS. La conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie. Complément au guide « Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé ». 2019.
10. CLCC Bergonié. Conciliation des traitements médicamenteux lors de l'inclusion des patients en essais cliniques [En ligne]. [cité le 9 mars 2022]. Disponible: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/ctm_lors_de_linclusion_des_patients_en_essais_cliniques_institut_bergonie.pdf
11. Perez T, Montaleytang M, Boisseranc C, De Crozals F, Darbon F, Gérardin E, et al. Retour d'expérience en pharmacie clinique oncologique. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* janv 2020;78(1):70-5.
12. Vo TH, Charpiat B, Catoire C, Juste M, Roubille R, Rose FX, et al. Tools for Assessing Potential Significance of Pharmacist Interventions: A Systematic Review. *Drug Saf.* févr 2016;39(2):131-46.

13. LeBlanc TW, McNeil MJ, Kamal AH, Currow DC, Abernethy AP. Polypharmacy in patients with advanced cancer and the role of medication discontinuation. *The Lancet Oncology*. juill 2015;16(7):e333-41.
14. Gougis P, Hilmi M, Geraud A, Mir O, Funck-Brentano C. Potential cytochrome P450-mediated pharmacokinetic interactions between herbs, food, and dietary supplements and cancer treatments. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. oct 2021;166:103342.
15. Bonhomme J, Dony A, Baum T, Doerper S, Piney D, Dufa E. La juste liste des médicaments à l'admission du patient hospitalisé - De la fiabilité des sources d'information J. Bonhomme, A. Dony, T. Baum, S. Doerper, D. Piney, E. Dufay Centre hospitalier, Lunéville. *RISQUES & QUALITÉ • 2013 - VOLUME X - N° 4. Risques et qualité*. 1 janv 2013;X.
16. Société française de pharmacie clinique. Fiche mémo. Préconisations pour la pratique de la conciliation des traitements médicamenteux. 2015.
17. Zecchini C, Vo TH, Chanoine S, Lepelley M, Laramas M, Lemoigne A, et al. Clinical, economic and organizational impact of pharmacist interventions on injectable antineoplastic prescriptions: a prospective observational study. *BMC Health Serv Res*. déc 2020;20(1):113.

Mots-clés : Impact, Pharmacie clinique, Essais cliniques, Phase précoce, Cancérologie

Bibliographie

1. Règlement (CE) n° 726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.
2. Règlement (UE) n°536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain.
3. Mestre-Ferrandiz J, Sussex J, Towse A. The R&D cost of a new medicine. London: Office of Health Economics; 2012.
4. Office of the commissioner. The drug development process. Step 3: clinical research [Internet]. FDA. FDA; 2019 [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>
5. Les différentes phases des essais cliniques [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/article/37840_les-differentes-phases-des-essais-cliniques
6. Chapitre Ier : Principes généraux relatifs aux recherches impliquant la personne humaine (Articles L1121-1 à L1121-17).
7. Association médicale mondiale. Déclaration d'Helsinki de l'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains.
8. Article L1121-11 - Code de la santé publique.
9. Arrêté du 25 avril 2006 relatif au montant maximal des indemnités en compensation pour contraintes subies qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année pour sa participation à des recherches biomédicales.
10. Article L1121-1 - Code de la santé publique.
11. Décision (UE) 2021/1240 de la commission du 13 juillet 2021 relative à la conformité du portail de l'Union et de la base de données de l'Union sur les essais cliniques de médicaments à usage humain avec les exigences visées à l'article 82, paragraphe 2, du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil.
12. Article L1123-7 - Code de la santé publique.
13. Article R1123-70 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033416918
14. Article L1121-16-1 - Code de la santé publique.
15. Article R1121-3-1 - Code de la santé publique.
16. Arrêté du 28 mars 2022 fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R. 1121-3-1 du code de la santé publique.
17. Article L5126-1 - Code de la santé publique.

18. Article R1121-13 - Code de la santé publique.
19. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
20. Article R5132-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 12 mai 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041579588?isSuggest=true
21. 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.
22. Association française de normalisation. Norme internationale ISO 9001:2015. AFNOR. La Plaine Saint-Denis, France; 2015.
23. Walter V, Deluca-Bosc B. Démarche d'amélioration de la qualité des activités pharmaceutiques dans les essais cliniques: nouvelle approche par le lean management. 2017.
24. Calop J, éditeur. Guide pédagogique des fonctions hospitalières de pharmacie clinique: à l'usage des étudiants de cinquième année hospitalo-universitaire. ANEPC. Grenoble, France; 2008. 158 p.
25. Arrêté du 12 septembre 1985 relatif à l'organisation du régime des études en vue du diplôme d'Etat de docteur en pharmacie.
26. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament. 92-1279 déc 8, 1992.
27. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur.
28. Allenet B et al. Lexique de la Pharmacie Clinique 2021. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 1 juin 2021;56(2):119-23.
29. The Definition of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy. juin 2008;28(6):816-7.
30. Article R5126-10 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038598051
31. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019-489 mai 21, 2019.
32. Article R5125-33-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026473549/2019-05-24
33. Calop J, Limat S, Fernandez C, Aulagner G. Pharmacie clinique et thérapeutique. 4ème édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier, Masson; 2012.
34. Queneau P, Adnet F, Bannwarth B, Carpentier F, Bouget J, Trinh-Duc A. Accidents médicamenteux évitables observés dans sept services d'accueil et d'urgences français : prévalence, prévention et dépenses inutiles. Journal Européen des Urgences. mars 2008;21(1):22-8.
35. Arrêté du 24 juin 2013 portant approbation de l'avenant n°1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux.
36. 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. Journal de Pharmacie Clinique. 30 sept

2021;40:5-12.

37. Tanguy-Goarin C, Mugnier N. L'activité de pharmacie clinique en hospitalisation continue d'oncologie et d'hématologie améliore significativement l'efficacité des actions pharmaceutiques et la prévention des problèmes pharmacothérapeutiques. *Le Pharmacien Hospitalier*. 1 mars 2011;46(1):4-12.

38. Jermini M. La pharmacie clinique coûte que coûte ? Développement d'un modèle économique de retour sur investissement du pharmacien clinicien. Université de Genève; 2019.

39. Hubault M, Späth HM, Malet L, Bauler S, Jacquin-Courtois S, Luauté J, et al. Impact économique des interventions pharmaceutiques en services de rééducation neurologique. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. sept 2017;52(3):250-9.

40. de Grégori J, Pistre P, Boutet M, Porcher L, Devaux M, Pernot C, et al. Clinical and economic impact of pharmacist interventions in an ambulatory hematology–oncology department. *J Oncol Pharm Pract*. juill 2020;26(5):1172-9.

41. Birand N, Boşnak AS, Diker Ö, Abdikarim A, Başgut B. The role of the pharmacist in improving medication beliefs and adherence in cancer patients. *J Oncol Pharm Pract*. déc 2019;25(8):1916-26.

42. 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. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 1 mars 2019;54(1):56-63.

43. Société française de pharmacie clinique. Fiche mémo. Préconisations pour la pratique de conciliation des traitements médicamenteux. 2015.

44. Alquier I, Broyard A, Bruneau C. Rapport d'expérimentation sur la mise en œuvre de la conciliation des traitements médicamenteux par neuf établissements de santé français. HAS; 2015 sept p. 125.

45. Société française de pharmacie oncologique. Recommandations SFPO. Essais cliniques en cancérologie. Edition n°1. 2015.

46. HAS. La conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie. Complément au guide « Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé ». 2019.

47. CLCC Bergonié. Conciliation des traitements médicamenteux lors de l'inclusion des patients en essais cliniques [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/ctm_lors_de_linclusion_des_patients_en_essais_cliniques_institut_bergonie.pdf

48. Perez T, Montaleytang M, Boisseranc C, De Crozals F, Darbon F, Gérardin E, et al. Retour d'expérience en pharmacie clinique oncologique. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. janv 2020;78(1):70-5.

49. CEPCM – CLIP². Lettre d'information [Internet]. 2022 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/newsletter-clipp-cepcm%20janvier%202022.pdf>

50. Les Centres labellisés de phase précoce (CLIP²) - Structuration de la recherche clinique [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Structuration-de-la-recherche-clinique/Les-CLIP2>

51. Becheras Q, Honore S, Deluca-Bosc B. Intérêt des activités de pharmacie clinique au sein d'un centre d'essais cliniques de phase précoce en cancérologie et satisfaction des participants. *Le*

Pharmacien Hospitalier et Clinicien. sept 2021;56(3):258-66.

52. Becheras Q. Mise en place et retour d'expérience d'une activité de pharmacie clinique au sein d'un centre d'essais cliniques de phase précoce. Aix-Marseille Université; 2020.
53. 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*. déc 2018;18(1):1155.
54. Amadi CN, Mgbahurike AA. Selected Food/Herb–Drug Interactions: Mechanisms and Clinical Relevance. *American Journal of Therapeutics*. juill 2018;25(4):e423-33.
55. Bonhomme J, Dony A, Baum T, Doerper S, Piney D, Dufa E. La juste liste des médicaments à l'admission du patient hospitalisé - De la fiabilité des sources d'information J. Bonhomme, A. Dony, T. Baum, S. Doerper, D. Piney, E. Dufay Centre hospitalier, Lunéville. *RISQUES & QUALITÉ • 2013 - VOLUME X - N° 4. Risques et qualité*. 1 janv 2013;X.
56. Petit-Jean E, Correard F, Maillan G, de Crozals F, Bertrand B, Regnier V, et al. Pharmaceutical consultations in oncology: French Society for Oncology Pharmacy (Société Française de Pharmacie Oncologique – SFPO) guidelines. *European Journal of Oncology Pharmacy*. avr 2019;2(2):e11.

Annexes

Annexe 1 Extrait du modèle de la convention unique reprenant les dispositions de l'arrêté du 28 mars 2022 fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R. 1121-3-1 du code de la santé publique

Désignation des actes et prestations réalisés :	Limite d'occurrence	Coût ou surcoût	Montant unitaire € (Hors Taxe)	Nombre d'items par patient ou pour le centre	Total des frais pour un patient ou pour le centre € (H.T.)	Total pour le nombre des patients du centre ou pour le centre € (H.T.)
PHARMACIE - RADIOPHARMACIE - DISPOSITIF MEDICAL						
Forfait pharmaceutique ou radiopharmaceutique 1^{ère} année	Par centre	coût	500,00 €	1	500,00 €	500,00 €
Forfait pharmaceutique ou radiopharmaceutique année supplémentaire Au prorata du nombre d'années supplémentaires.	Par centre	coût	200,00 €		0,00 €	0,00 €
Forfait dispensation nominative <i>Lister les visites</i>	Par ligne de dispensation	coût	28,00 €		0,00 €	0,00 €
Destruction	Fil de l'eau	coût	8,00 €		0,00 €	Au prorata
Mise en destruction	Par campagne	coût	80,00 €		0,00 €	Au prorata
Conditions particulières de conservation	Par zone de stockage	coût	50,00 €		0,00 €	0,00 €
Étiquetage ou ré-étiquetage	<10 unités	coût	15,00 €		0,00 €	Au prorata
Étiquetage ou ré-étiquetage	entre 10 et 50	coût	25,00 €		0,00 €	Au prorata
Étiquetage ou ré-étiquetage	>50	coût	50,00 €		0,00 €	Au prorata
Visite de suivi de monitoring	Par visite	coût	30,00 €		0,00 €	Au prorata
Actes IVRS ou @VRS Tous les actes : réception, dispensation, retours et autres actes validés par ce mode sont concernés, notamment l'attribution du traitement au patient.)	Par acte	coût	10,00 €		0,00 €	0,00 €
Réception/livraison	Par réception/livraison	coût	20,00 €		0,00 €	Au prorata
Attribution d'un traitement au patient (appel d'un serveur vocal - IVRS).	Par appel	coût	10,00 €		0,00 €	0,00 €

Annexe 2 Questionnaire de satisfaction des professionnels de santé



Retour sur l'activité de pharmacie clinique par les équipes de recherche clinique

Merci de nous faire part de votre sentiment sur la mise en place des activités de pharmacie cliniques menées au sein du CLIP² depuis Novembre 2019.

Ce questionnaire est anonyme est uniquement destiné à l'amélioration de ces activités.

1) Quelle est votre rôle au sein du centre de recherche clinique :

- Médecin investigateur
- Technicien d'étude clinique
- Coordinateur ?
- Infirmier(e) ?

Autre :

2) Quelle est sur une échelle de 1 à 10 votre satisfaction globale concernant le projet ?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3) L'information qui a été faite au sujet de ce projet est :

- Insuffisante
- Plutôt insuffisante
- Sans avis
- Assez satisfaisante
- Satisfaisante

Remarque :

4) Comment jugez-vous la mise en place de ce projet :

- Très complexe
- Complexe
- Sans avis
- Simple
- Très simple

Remarque :

5) Que pensez vous des activités mise en place de façon générale ?

- Très utiles
- Utiles
- Sans avis
- Peu utiles
- Inutiles

Remarque :

6) Pensez-vous, que l'équipe pharmaceutique s'intègre bien dans au sein de l'équipe de recherche clinique ?

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

Remarque :

Merci de compléter également le verso



7) Que pensez-vous du bilan de médication effectué par l'équipe pharmaceutique ?

Concernant l'exhaustivité :

- Très exhaustifs
- Assez exhaustif
- Sans avis
- Peu exhaustif
- Pas exhaustif du tout

Concernant l'utilité :

- Très utile
- Assez utile
- Sans avis
- Peu utile
- Inutile

Concernant le bilan rendu :

- Très compréhensible
- Assez compréhensible
- Sans avis
- Peu compréhensible
- Incompréhensible

Que serait-il possible de faire afin d'améliorer ces bilans ?

Dans la réalisation du bilan (pratique courante) :

.....

Concernant le bilan rendu :

.....

8) Que pensez-vous de l'entretien pharmaceutique effectué lors de la première dispensation de traitement oraux aux patients ?

- Très utiles
- Assez utile
- Sans avis
- Peu utile
- Inutile

9) Que pensez-vous que des documents à destination des patients réalisés ?

Concernant l'utilité :

- Très utiles
- Assez utiles
- Sans avis
- Peu utiles
- Inutiles

Concernant la clarté :

- Très compréhensible
- Assez compréhensible
- Sans avis
- Peu compréhensible
- Incompréhensible

Que serait-il possible de faire afin d'améliorer ces entretiens ?

Dans la réalisation du bilan (pratique courante) :

.....

Concernant les documents :

.....

Avez-vous des remarques ou des suggestions pour améliorer ces activités de pharmacie cliniques ?

.....

.....

.....

.....

.....

Annexe 3 Questionnaire de satisfaction des patients



Questionnaire de satisfaction des patients vis-à-vis des entretiens pharmaceutiques

Merci de nous faire part de votre sentiment sur votre (ou vos) entretien(s) avec l'équipe de pharmacie de l'hôpital en complétant ce questionnaire.

Ce questionnaire est anonyme et est uniquement destiné à l'amélioration de votre prise en charge.

1) Combien de fois avez-vous vu le pharmacien et à quelle occasion?

- Bilan de vos traitements habituels
- Entretien lors de la 1^{ère} remise des traitements expérimentaux
- Autre :

2) Quelle est sur une échelle de 1 à 10 votre satisfaction globale concernant le ou les entretiens que nous avons effectué(s) ?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3) Ces entretiens vous ont-ils paru trop longs ?

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

4) Ces entretiens vous ont-ils paru trop courts ?

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

5) Pensez-vous d'une manière générale, que le bilan de médication effectué par l'équipe pharmaceutique est utile au médecin?

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

6) Pensez-vous que cet entretien permet à l'équipe clinique d'avoir une vue complète sur vos traitements (habituels ou non) ?

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

Merci de compléter également le verso



7) L'entretien effectué lors de votre première dispensation de traitement vous a-t-il permis de mieux connaître les modalités de prise de vos médicaments ?

A remplir uniquement pour les personnes ayant eu un entretien avec le pharmacien lors de la 1^{ère} remise des traitements expérimentaux oraux

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

8) Pensez-vous que cet entretien vous aidera à améliorer la gestion de vos médicaments à domicile?

A remplir uniquement pour les personnes ayant eu un entretien avec le pharmacien lors de la 1^{ère} remise des traitements expérimentaux oraux

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

9) Cet entretien a-t-il permis de répondre aux diverses questions que vous auriez pu avoir concernant votre traitement ?

A remplir uniquement pour les personnes ayant eu un entretien avec le pharmacien lors de la 1^{ère} remise des traitements expérimentaux oraux

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

10) Existe-t-il des points que vous auriez souhaité aborder au cours de ces entretiens avec l'équipe pharmaceutique et qui ne l'ont pas été ?

- Oui Non Ne sait pas

Si oui lesquels ?

.....

.....

11) Souhaiteriez-vous pouvoir joindre le pharmacien en cas de question ou de problème :

- Oui Non

Avez-vous des remarques ou des suggestions pour améliorer ces entretiens pharmaceutiques?

.....

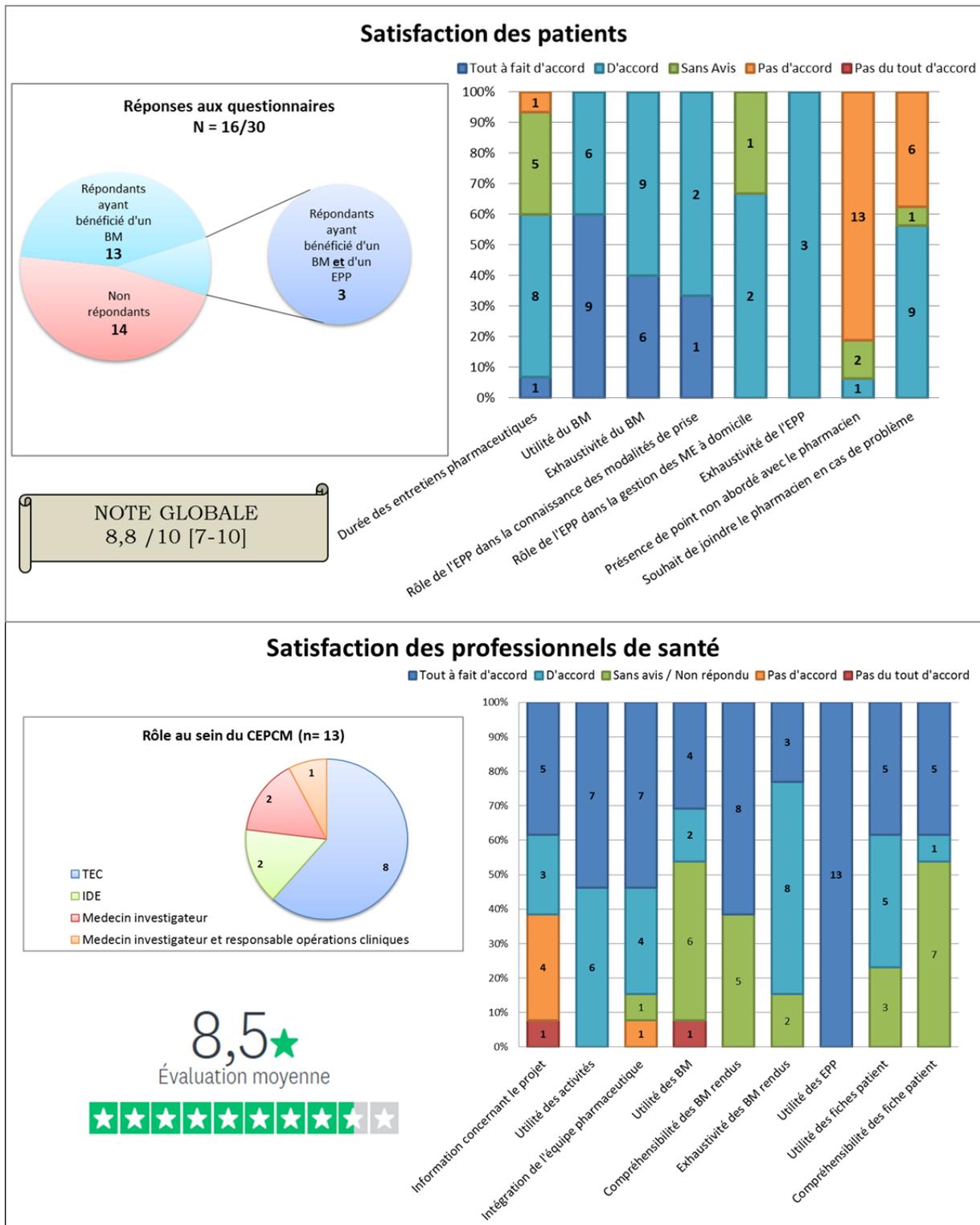
.....

.....

.....

.....

Annexe 4 Résultats du questionnaire de satisfaction



SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

IMPACTS DES ACTIVITÉS DE PHARMACIE CLINIQUE AU SEIN D'UN CENTRE D'ÉSSAIS CLINIQUES DE PHASE PRÉCOCE EN CANCÉROLOGIE

La conduite des essais cliniques, étape incontournable à l'apport des éléments de preuves nécessaires aux autorisations de mise sur le marché de nouveaux médicaments peut être améliorée en apportant aux investigateurs et patients les actes de pharmacie clinique destinés à augmenter la sécurité d'usage du médicament expérimental, l'observance du patient et la conformité aux exigences des protocoles de recherche. En 2019, le secteur essais cliniques de la pharmacie de l'hôpital de la Timone a expérimenté la réalisation de bilans de médication et d'entretiens pharmaceutiques personnalisés chez des patients inclus ou en cours de *screening* dans un essai clinique de phase précoce en cancérologie. Ces actes ont été intégrés en routine et l'objectif est d'en mesurer les impacts cliniques et organisationnels par une étude analytique rétrospective incluant tous les patients ayant débuté un *screening* dans un essai clinique. Les bilans de médication effectués ont été recueillis et les interventions pharmaceutiques et données annexes classifiées. Les interventions pharmaceutiques sont évaluées comme ayant un impact mineur sur la clinique et un impact modéré sur la prévention des potentielles déviations au protocole. L'apport pharmaceutique, obtenu par comparaison des traitements habituels connus de l'investigateur et du pharmacien, est estimé contributif et en moyenne à +1,86 médicament soit 46,3% du traitement habituel connu de l'investigateur. Ces activités de pharmacie clinique sont permises par une organisation appropriée mais ne semblent pouvoir s'étendre à d'autres services participants à la recherche clinique qu'à la condition d'une valorisation, associée à un financement des moyens humains nécessaires à leur réalisation.

Mots-clés : Impact, Pharmacie clinique, Essais cliniques, Phase précoce, Cancérologie