

TABLE DES MATIERES

LISTES DES ABREVIATIONS.....	4
LISTE DES FIGURES.....	6
LISTE DES ANNEXES.....	6
INTRODUCTION.....	7
I) NOTIONS ET GENERALITES.....	8
I.A) LA RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE (RIPH).....	8
I.A.1) Définition.....	8
I.A.2) Réglementation de la recherche clinique et son historique	8
I.A.3) Les différentes catégories de la RIPH	10
I.B) LES ESSAIS CLINIQUES CONCERNANT UN MEDICAMENT EXPERIMENTAL.....	12
I.B.1) Notions Générales	12
I.B.2) Les différents acteurs.....	15
I.B.3) Le parcours du patient inclus dans un essai clinique.....	18
I.B.4) Place du Pharmacien dans la RIPH	20
I.B.5) Organisation à l'hôpital de la Timone	25
I.C) LA PHARMACIE CLINIQUE EN FRANCE	30
I.C.1) Historique et définitions	30
I.C.2) Intérêt et pratique actuelle	32
I.D) PLACE DE LA PHARMACIE CLINIQUE DANS LES ESSAIS CLINIQUES	38
I.D.1) Recommandations	38
I.D.2) Pratiques courantes	40
II) MISE EN PLACE D'ACTIVITE PHARMACIE CLINIQUE AU SEIN D'UN CENTRE D'ESSAI DE PHASE PRECOCE : RETOUR D'EXPERIENCE.....	42
II.A) ETATS DES LIEUX	42

II.A.1) Secteur EC de la PUI.....	42
II.A.2) Le CEPCM	43
II.B) PROJET INITIAL	44
II.C) MISE EN PLACE.....	47
III) RETOUR D'EXPERIENCE	51
INTERET DES ACTIVITES DE PHARMACIE CLINIQUE AU SEIN D'UN CENTRE D'ESSAIS CLINIQUES DE PHASE PRECOCE EN CANCEROLOGIE ET SATISFACTION DES PARTICIPANTS.....	51
IV) DISCUSSION.....	66
V) CONCLUSION ET PERSPECTIVES	73
ANNEXES	74
BIBLIOGRAPHIE	102

LISTES DES ABREVIATIONS

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

AP : Apport Pharmaceutique

AP-HM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ARS : Agence Régionale de Santé

BM : Bilan Médicamenteux

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CEPCM : Centre d'Essais Précoce en Cancérologie de Marseille

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLIP2 : Centre Labélisé INCA pour les Phases Précoce

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRO : Contract Research Organisation » (Organisation de Recherche Contractuelle)

CSP : Code de la Santé Publique

EC : Essais Cliniques

EI : Evénement Indésirable

EIG : Évènement Indésirable Grave

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)

EP : Entretien Pharmaceutique

EPP : Entretien Pharmaceutique Personnalisé

FDA : Food and Drug Administration (Agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux)

INCa : Institut National Contre le Cancer

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

IP : Intervention Pharmaceutique

LEEM : Les Entreprises du Médicaments

ME : Médicaments Expérimentaux

MTI : Médicaments de Thérapie Innovante

PI : Investigateur Principal

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

PLT : Problème Lié à la Thérapeutique

RE : Règlement Européen

RIPH : Recherche impliquant la personne humaine

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

TEC : Technicien d'Etude Clinique

UT : Unité de Traitement

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Catégorie RIPH (Source INSERM).....	10
Figure 2: Evaluation d'un médicament : Les différentes phases d'essai clinique	13
Figure 3: Place et interactions du pharmacien avec les acteurs de la recherche clinique	17
Figure 4: Réception de ME à la PUI de la Timone (Nombre annuel)	25
Figure 5: Activités de dispensation et préparation au secteur EC Timone	26
Figure 6: Processus de pharmacie clinique	33
Figure 7: Projet initial.....	45
Figure 8: Projet de pharmacie clinique au CEPCM	46
Figure 9 : Mise en place des activités de pharmacie clinique au CEPCM entre le 1er décembre 2019 et le 15 mai 2020	49

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE I : « Fiche Réflexe : Activité de pharmacie clinique au CEPCM »

Comportant :

- Annexe 1 : Entretien patient pour le bilan de médication
- Annexe 2 : Recueil bilan de médication
- Annexe 3 : Rapport contact téléphonique
- Annexe 4 : Recommandation pour les appels à des professionnels de santé dans le cadre des bilans de médications
- Annexe 5 : Fiche de liaison ville hôpital
- Annexe 6 : Bilan médicamenteux EC de phase précoce
- Annexe 7 : Entretien à l'initiation de traitement expérimental oral
- Annexe 8 : Modèle Fiche patient

ANNEXE II : Questionnaire de Satisfaction Patient

ANNEXE III : Questionnaire de satisfaction des professionnels de santé du CEPCM

ANNEXE IV : Table de données des patients vus par l'équipe pharmaceutique

ANNEXE V : Table de données des BM réalisés

ANNEXE VI : Table de donnée des IP émises

INTRODUCTION

La pharmacie clinique est un outil essentiel de la prévention du risque médicamenteux, qui est aujourd’hui un enjeu majeur de santé publique. De plus, la mise en place d’activités de pharmacie clinique est un des axes principaux du projet de modernisation du système de santé, en raison du rôle de celles-ci dans la coopération entre les différents professionnels de santé et dans l’intégration du patient dans son parcours de soins. Ces différentes activités font donc l’objet de nombreuses recommandations récentes, et surtout de nouvelles missions des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) introduites par l’Ordonnance n°82016–1729 du 15 décembre 2016(1), puis redéfinies plus récemment par le décret relatif aux PUI n° 2019-489 du 21 mai 2019(2).

Parmi les patients visés par ces recommandations(3,4), ceux inclus dans les essais cliniques ne sont à l’heure actuelle que très peu concernés par ce type d’activités. En effet, la mise en place de ces activités est particulièrement complexe dans le cadre des essais cliniques. Cela est dû notamment au parcours de soins spécifique et atypique du patient, et au poids des activités de gestion des médicaments expérimentaux imposées par les bonnes pratiques cliniques et les différents protocoles de recherche. Cependant la pertinence de ces activités de pharmacie clinique pour ces patients paraît très importante, au vu des nombreux facteurs de risque d’iatrogénie médicamenteuse qu’ils présentent(5,6), et de l’intérêt de celles-ci dans le bon déroulement et l’analyse des résultats de la recherche clinique.

La présence au CHU de la Timone à Marseille d’un centre de phase précoce en cancérologie labellisé « CLIP² » par l’Institut National Contre le Cancer (INCa), nous permet un contact privilégié avec une équipe pluridisciplinaire et la prise en charge de nombreux patients ayant un besoin potentiel de ces activités.

Dans ce contexte, nous avons donc décidé de mettre en place ces nouvelles activités de pharmacie clinique à destination des patients inclus dans les essais cliniques de phase précoce en cancérologie de notre centre. L’objectif de ce travail est de rapporter la mise en place de ce projet. Nous présenterons d’abord le secteur très singulier de la PUI qu’est celui des essais cliniques, ainsi que la pharmacie clinique et le lien entre ces deux activités pharmaceutiques. Nous aborderons ensuite les éléments clés de la mise en place de ce projet et discuterons les premiers résultats obtenus après six mois d’expérimentation ainsi que les perspectives offertes par ceux-ci.

I) NOTIONS ET GENERALITES

I.A) LA RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE (RIPH)

I.A.1) Définition

Selon la définition de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé (ANSM), un essai clinique est « une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. »(7) Ils permettent d'évaluer de nouveaux traitements ou de nouvelles modalités de soins. Le terme « essai clinique » est aujourd’hui un peu désuet et a été remplacé dans la législation par « Recherche Impliquant la Personne Humaine » (RIPH), même si ce premier avait tendance à cibler principalement la recherche clinique interventionnelle.

I.A.2) Réglementation de la recherche clinique et son historique

Les premières réglementations dans la recherche clinique ont fait suite aux nombreuses expérimentations menées sur l'homme durant la seconde guerre mondiale qui ont amené les différents pays à réfléchir sur les principes d'éthique. Ces derniers ont été entérinés dans le Code de Nuremberg de 1947 et constituent une base pour les nombreux textes de loi régissant actuellement la recherche clinique. Ils ont notamment donné naissance aux déclarations d'Helsinki de 1964 qui introduisent la notion de comité d'éthique et sont encore citées de nos jours dans les protocoles de recherche clinique.

La France s'est rapidement dotée d'une législation spécifique dans le domaine de la recherche clinique dans le but de protéger les personnes qui se prêtent à une recherche clinique avec la loi dite « Loi Huriet » du 20 décembre 1988 relative à la protection de la personne(8). Pour cela, cette loi oblige à la constitution d'un dossier soumis à un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale. Elle introduit également les devoirs d'information et de consentement écrit du patient ainsi que la couverture des risques par la souscription d'une assurance spécifique par le promoteur.

Cette loi a été révisée par la loi de santé publique du 9 aout 2004 (n°2004-806)(9) ayant pour but de transposer la directive européenne du 4 avril 2001 (2001/20/CE)(10) devant standardiser

le cadre de la recherche clinique sur le médicament dans les différents pays de l'UE. Cette loi mise en application par le décret 2006-477 du 26 avril 2006(11) intègre les bases de la loi Huriet, et encadre ce sujet de façon plus globale en élargissant son champ d'action à tous les produits de santé. Elle transforme notamment l'obtention d'un avis favorable, initialement consultatif par les Comités de Protection des Personnes (CPP) en obligation, et ajoute la nécessité d'autorisation par les autorités nationales de santé (ANSM anciennement AFSSAPS). Cette évolution redéfinit également la notion controversée de « bénéfice individuel direct », par celle de « bénéfice/risque ».

Devant l'absence d'harmonisation européenne et la lourdeur des démarches notamment pour les recherches cliniques ne concernant pas un nouveau médicament expérimental, la France a décidé de mettre en place une nouvelle législation avec la Loi Jardé n°2012-300 du 5 mars 2012(12). Cette règlementation actuellement en vigueur est vouée à être remplacée, pour les médicaments définis comme expérimentaux, par le règlement européen n°536/2014(13) qui remplace la directive européenne de 2001. L'application en l'état de ce RE, prévue initialement en mai 2016, puis décalée pour mai 2020, n'est toujours pas d'actualité tant que le portail européen unique n'est pas mis à disposition.

La loi Jardé n'a été mise en application que suite à son décret d'application du 16 novembre 2016 n°2016-1537(14), en raison d'une révision de celle-ci ayant pour but de préparer la mise en application du RE par l'ordonnance du 16 juin 2016 n°2016-800(15).

Cette nouvelle législation redéfinit la recherche biomédicale comme la Recherche Impliquant la Personne Humaine catégorisée en 3 parties selon le niveau de risque encouru par les participants et intégrant notamment la recherche non interventionnelle (hors-champs de la législation précédente). Elle élargit également les prérogatives du CPP aux recherches non-interventionnelles avec un avis sur la protection des données personnelles, et instaure la notion de tirage au sort dans l'attribution des dossiers aux différents CPP. Elle impose également l'existence d'un registre unique d'information concernant les essais cliniques, passage d'un fichier national à européen pour respecter le RE 536/2014.

I.A.1) Les différentes catégories de la RIPH

Les définitions par la loi Jardé de ces 3 nouvelles catégories de RIPH, précisent également les autorisations nécessaires et les obligations pour chaque catégorie, selon une approche basée sur le risque.

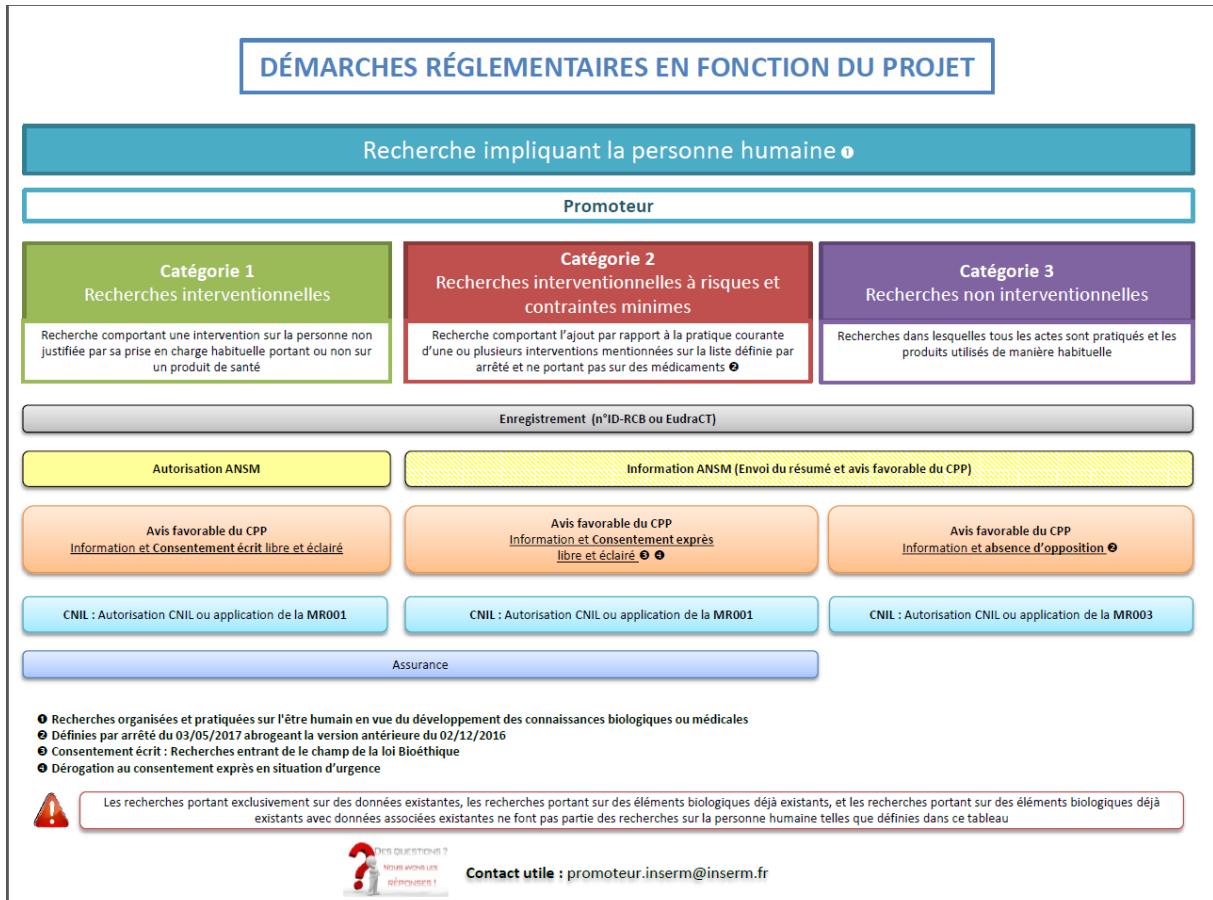


Figure 1: Catégorie RIPH (Source INSERM)

- Les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique RIPH 1 :

Recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur les personnes non dénuée de risques pour celles-ci. Elles concernent les recherches dont l'intervention n'est pas justifiée par la prise en charge habituelle du patient et notamment celles portant sur les médicaments et autres produits de santé. Elles doivent, préalablement à leur initiation, être soumises à une autorisation préalable de l'ANSM ainsi qu'obtenir un avis favorable du CPP, et font l'objet d'un consentement libre, éclairé et écrit des personnes qui s'y soumettent.

- Les recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique
RIPH 2 :

Recherches interventionnelles avec risques et contraintes minimes, dont la liste est fixée par l'arrêté du 12 avril 2018(16), pour lesquelles les actes sont pratiqués de manière habituelle et les produits utilisés conformément aux pratiques courantes. Une partie de ces recherches était appelée « recherches visant à évaluer les soins courants » avant la mise en place de la Loi Jardé. Elles ne sont pas soumises à une autorisation préalable de l'ANSM mais doivent en informer celle-ci et obtenir un avis favorable du CPP. De la même façon, un consentement libre et éclairé de la personne qui s'y prête doit être obtenu (de façon écrite ou orale devant témoin).

NB : Les recherches portant sur un médicament à usage humain, sont exclues de cette catégorie et rentrent d'office dans le cadre des RIPH 1.

- Les recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique
RIPH 3 :

Il s'agit des recherches non interventionnelles dont la liste est également fixée par l'arrêté du 12 avril 2018(17), et également désignées sous le terme de « recherches observationnelles ». Elles ne comportent aucun risque, ni contrainte et tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle. Comme pour les RIPH de type 2 seul un avis favorable du CPP et une information de l'ANSM est requise pour leurs mises en œuvre. De plus, seule la « non-opposition » après information des personnes qui s'y prêtent est nécessaire.

Ne sont pas considérées comme RIPH et donc concernées par la Loi Jardé, les recherches dans le domaine de la santé reposant sur l'utilisation rétrospective de données de santé à caractère personnel qui relèvent du chapitre IX de la loi Informatique et Libertés. Elles relèvent du seul avis de la CNIL, qui repose sur un avis préalable du CEREEES (comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé),

I.B) LES ESSAIS CLINIQUES CONCERNANT UN MEDICAMENT EXPERIMENTAL

I.B.1) Notions Générales

Les essais cliniques portant sur les médicaments sont actuellement, selon la loi Jardé, des RIPH de type 1 et seront soumis dès son application au RE 536/2014. Comme décrit par l'ANSM, « ils ont pour objectif, selon le cas, d'établir ou de vérifier certaines données **pharmacocinétiques** (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament), **pharmacodynamiques** (mécanisme d'action du médicament notamment) et **thérapeutiques** (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu. ».(7)

Toutes les recherches cliniques doivent être conduites selon la législation en vigueur et les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Les principes de BPC qui régissent le déroulement des essais cliniques sont énoncés dans plusieurs textes nationaux, européens et internationaux. Il s'agit respectivement de :

- La décision du 24 novembre 2006 relative aux règles de BPC pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain(18)
- La directive européenne 2005/28/CE du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de BPC en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain.(19)
- Les guidelines for Good Clinical Practice E6(R2) de l'*«International Council for Harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH) »*, du 1er décembre 2016(20), visant à uniformiser les pratiques internationales.

Cela assure la sécurité et la protection des droits des personnes qui se prêtent à la recherche clinique, mais également la crédibilité et la confidentialité des données et des résultats de ces EC.

Ces recherches incluant des patients volontaires font suite à des études précliniques ayant évaluées le médicament chez l'animal. Elles sont découpées en plusieurs phases aux objectifs spécifiques, afin de développer de façon optimale le médicament expérimental (figure 2). On distingue les phases 1 à 3 qui ont pour objectif la mise sur le marché d'un médicament dans une

indication donnée, de la phase 4 qui permet d'approfondir les connaissances sur les médicaments dans les conditions réelles d'utilisation.

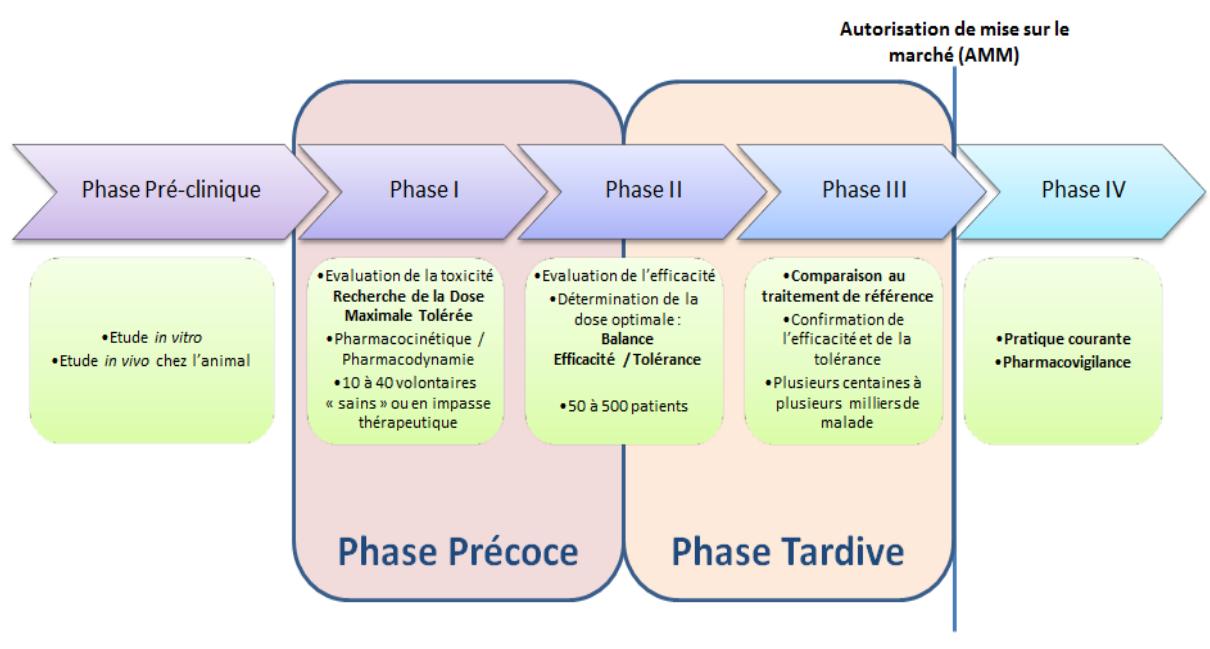


Figure 2: Evaluation d'un médicament : Les différentes phases d'essai clinique

I.B.1.a.) Phase I

Les essais de Phase I, ont pour objectif d'évaluer la sécurité d'utilisation du médicament chez l'Homme et de vérifier les données observées chez l'animal lors des phases pré-cliniques. Ils sont réalisés dans des centres agréés sur un petit échantillon (entre 10 et 40 patients) de volontaires « sains » c'est-à-dire non malades, hormis dans le cas de médicaments « trop toxiques » par exemple en cancérologie pour lesquelles il s'agit généralement de patients en impasse thérapeutique. Ces essais permettent :

- D'établir la dose maximale tolérée, qui correspond à la dose maximale n'entrant pas de toxicité excessive (celle-ci dépend de la maladie et du niveau de toxicité acceptée).
- Evaluer le devenir du médicament dans le corps humain (pharmacocinétique) et sa toxicité, en les comparant aux données issues des essais précliniques.

I.B.1.b.) Phase II

Durant la Phase II, les essais cliniques ont pour objectif d'évaluer l'efficacité (effets thérapeutiques) du médicament ainsi que la sécurité (effets indésirables). Cela permet de déterminer la dose et les modalités d'administration optimales permettant d'obtenir le meilleur ratio efficacité/tolérance. Ils sont réalisés sur un groupe de patients malades plus important comprenant une à plusieurs centaines de patients.

NB : En cancérologie, les essais de phase I et de phase II sont nommés « essais de phases précoce » car ils permettent l'accès aux patients à des molécules innovantes issues de la recherche préclinique de façon rapide. Parfois, afin d'accélérer le développement et en raison du peu de patients disponibles, un essai clinique peut couvrir ces deux phases, on parlera alors d'essai de phase I/II.

I.B.1.c.) Phase III

La phase III est la dernière phase avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament. Elle a pour principal objectif de confirmer les résultats précédemment obtenus (efficacité et tolérance) sur un échantillon de population beaucoup plus vaste (plusieurs centaines ou milliers de malades), et de le comparer aux autres traitements disponibles dans l'indication voulue. Afin de faire cette comparaison et pour des raisons d'éthiques, deux groupes de patients sont formés de façon aléatoire (randomisation) : l'un recevant le traitement à l'étude et l'autre le traitement de référence ou un placebo s'il n'en existe pas dans l'indication étudiée. Afin de diminuer le risque de biais à l'analyse des résultats et d'augmenter la pertinence des résultats, le patient ne connaît généralement pas son groupe de traitement, on parle d'essais « en aveugle » (en opposition aux essais « en ouvert »). Dans le cas où cette information n'est également pas connue par le médecin, on parlera de « double aveugle » ou « double insu ». Il s'agit généralement d'études nationales voire internationales très complexes et onéreuses.

I.B.1.d.) Phase IV

Ces essais interviennent après la commercialisation du médicament et permettent l'approfondissement des connaissances de celui-ci dans les conditions réelles d'utilisation et

donc à très grande échelle. Ils se basent principalement sur la surveillance étroite des médicaments (pharmacovigilance), et ont notamment pour objectif de mettre en évidence la tolérance à long terme ou les effets indésirables rares non identifiés (en raison de la taille des échantillons précédents).

I.B.2) Les différents acteurs

De nombreux acteurs interviennent dans les essais cliniques et leur rôle est défini et encadré par la législation et les BPC.

Les EC sont à l'initiative d'un **promoteur**, cela peut être une personne physique, comme un professionnel de santé, ou morale. Parmi les promoteurs les plus fréquents, on retrouve des laboratoires pharmaceutiques, des institutions, des établissements de soins, ou encore des associations. Il doit assumer la responsabilité, le financement et la gestion de la recherche clinique, et peut, pour cela, faire appel à un prestataire de service nommé « **Contract Research Organisation** » (CRO) ou organisation de recherche contractuelle en français. Le financement de l'étude dépend de l'objectif de l'EC, si celui-ci n'a pas de finalité commerciale, il peut être pris en charge par l'assurance maladie. Une convention financière et morale est signée entre le promoteur et l'établissement de soin via la **Direction de la Recherche Clinique (DRCI)**. Dans le cadre des essais à promotion industrielle, il s'agit d'une convention unique obligatoire(21), établie en collaboration entre les CHU, la DGOS et les entreprises du médicament (LEEM). Elle permet l'uniformisation de la rémunération des actes selon les établissements de santé et les promoteurs. Une partie de cette convention est notamment dédiée à la prise en charge des coûts liée au ME et à son circuit, et donc des activités effectuées à la PUI.

Le promoteur soumet le protocole de recherche pour validation aux instances réglementaires, c'est-à-dire, l'**ANSM** qui est l'autorité compétente en France dans le cadre de RIPH concernant un ME (type 1), ainsi qu'à un **CPP** tiré au sort parmi les 40 CPP français.

L'**ANSM** a pour mission de vérifier la conformité du protocole avec la législation et les recommandations en vigueur, et de surveiller le bon déroulement de l'EC, dont notamment la survenue d'Evènement Indésirables Graves (EIG). Elle donne une autorisation initiale à la conduite de l'EC, après avis favorable du CPP, mais peut suspendre ou interdire une recherche clinique à tout moment.

Il existe 40 CPP en France, répartis entre les sept inter-régions de recherche clinique. Ils doivent se prononcer sur la balance bénéfice/risque pour le patient dans les dossiers qui leur sont attribués par tirage au sort. Le CPP est un organisme indépendant, régit par les articles L 1121-1 à L 1126-11 du Code de la Santé Publique. Il est composé de 14 membres titulaires (et autant de suppléants) nommés pour 3 ans par le Directeur de l'**Agence Régionale de Santé (ARS)**. Ils sont répartis en 2 collèges distincts issus, pour l'un du monde médical et pour l'autre de la société civile selon l'article R.1123-4 du code de la santé publique (CSP).

- Le premier collège est composé de : Quatre personnes qualifiées et ayant une expérience approfondie en matière de RIPH (dont au moins deux médecins et un membre avec des compétences en biostatistique ou épidémiologie), un médecin généraliste, un pharmacien hospitalier et un infirmier.
- Le deuxième collège est composé d'une personne qualifiée en matière d'éthique, un psychologue, un travailleur social, deux personnes qualifiées en matière juridique et deux représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé.

En cas d'avis défavorable, le dossier peut être transmis à un autre CPP dans un délai d'un mois.

Toutes modifications substantielles apportées aux documents protocolaires de l'étude après l'initiation de l'essai clinique, et la survenue ou suspicion d'EIG doit obligatoirement être soumise à l'ANSM et au CPP. Ces instances autorisent ainsi la poursuite de la recherche clinique, en prenant en compte ces nouvelles modalités.

Après validation l'EC est mis en place dans un ou plusieurs centres (mono ou multicentrique) agréés par l'ARS. Ces autorisations sont valables pour une durée de trois ans dans le cadre des essais de phase précoce et de sept ans pour les autres phases.

Dans le centre, la conduite d'un EC doit être effectuée dans le cadre du protocole approuvé par les instances compétentes et selon les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Cette réalisation est sous la responsabilité d'un **investigateur principal (PI)**, qui peut déléguer certaines tâches à des co-investigateurs, des **Techniciens d'Etude Clinique (TEC)** ou des infirmières. Tous les collaborateurs du PI intervenant dans une étude clinique doivent être formés et habilités par ce dernier de façon spécifique, et déclarés au promoteur par le biais d'une liste de délégation des tâches. Les investigateurs sont des médecins remplissant les conditions d'exercice de la médecine et justifiant d'une expérience dans le domaine de la recherche clinique. Dans le cadre

d'une étude multicentrique, le promoteur définit parmi les investigateurs, un **investigateur coordonnateur**. Celui-ci dirige et harmonise la conduite de l'EC au niveau national.

Un **Attaché de Recherche Clinique (ARC)** du promoteur ou d'un CRO qui représente le promoteur, a pour mission de mettre en place et de suivre les protocoles de recherche clinique, afin de garantir la qualité des données récoltées dans le cadre de celui-ci. Pour cela, il réalise des visites de monitoring dans les centres investigateurs dans le but de contrôler le bon déroulement des EC ainsi que les conformités des dossiers les concernant.

Afin de s'assurer que les études sont conduites dans le respect du protocole clinique, des recommandations et de la législation en vigueur, les autorités compétentes (FDA, EMA, ANSM, ARS...) ou les promoteurs peuvent réaliser respectivement des inspections ou des audits.

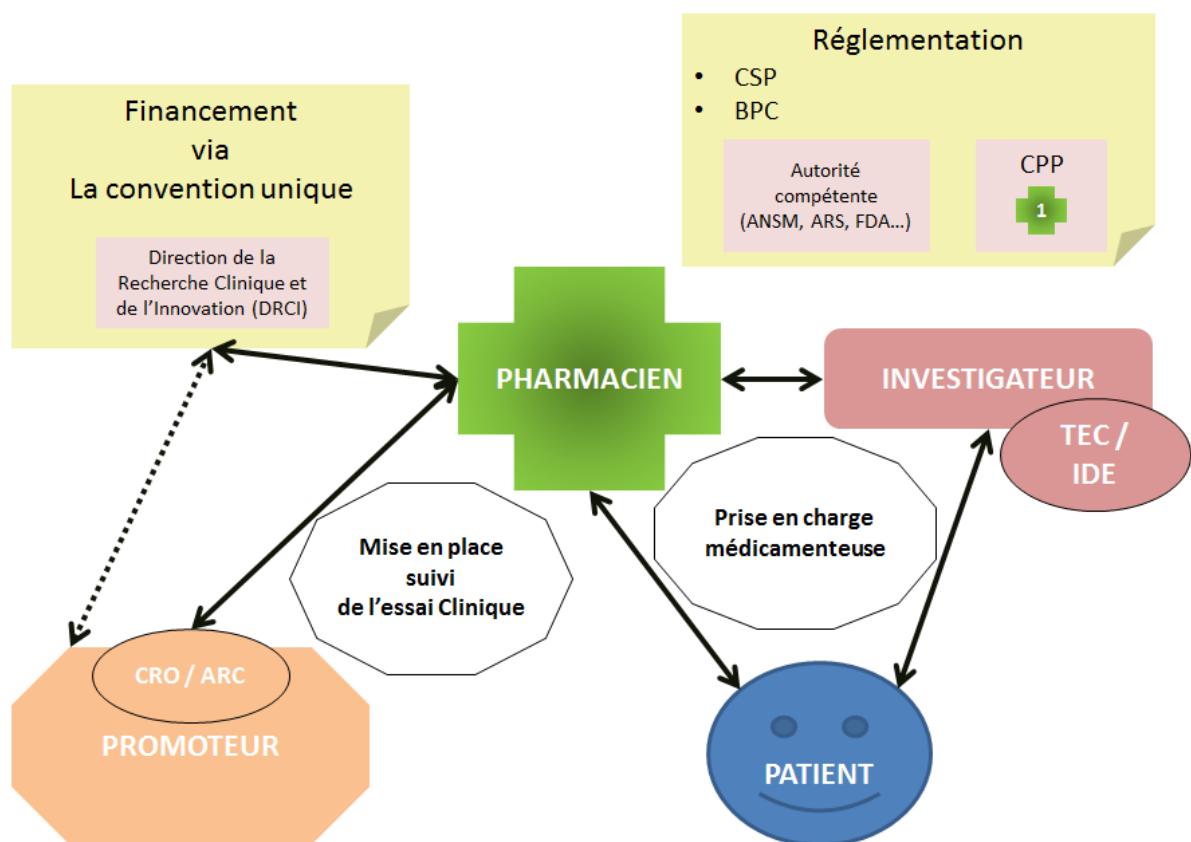


Figure 3: Place et interactions du pharmacien avec les acteurs de la recherche clinique

I.B.3) Le parcours du patient inclus dans un essai clinique

Le parcours du patient dans la recherche clinique est spécifique à chaque EC, il est défini par le protocole et doit impérativement être suivi par l'investigateur afin de ne pas biaiser les résultats de l'essai. Cependant un canevas commun à tous les protocoles existe, et il concerne tous les patients participant à un essai clinique.

- **L'identification de patient éligible**

Les investigateurs doivent identifier les participants potentiels répondant aux critères d'inclusion relatifs à l'étude via leurs consultations, les demandes de médecins référents, les demandes des patients, les fichiers de volontaires sains, etc. Ils décident ainsi à partir des dossiers médicaux et des informations disponibles l'éligibilité des patients, et leur proposent le cas échéant de participer à l'étude. Les patients entrent donc ensuite dans une phase de « sélection ou de screening ».

- **La phase de sélection ou de screening**

Elle vise à expliquer les objectifs et le déroulement du protocole au patient, ainsi qu'à vérifier que le patient correspond bien aux critères nécessaires pour le bon déroulement et l'analyse des résultats de l'étude (critère d'inclusion et de non-inclusion).

La première étape de cette phase correspond à un entretien d'information du patient par l'investigateur. Au cours de celle-ci le médecin décrit en détail les objectifs et la méthodologie de l'EC, ainsi que le calendrier de son déroulement (durée et fréquence et type des visites, examens et tâches à réalisés, hospitalisation...). Il doit aussi présenter les bénéfices attendus, les potentiels risques prévisibles, les contraintes liées au protocole, et les alternatives médicales possibles en cas de refus à la participation. Il doit également évoquer les droits relatifs du patient à sa participation à l'EC, dont notamment celui de refuser d'y participer ou de sortir de l'étude sans que cela n'influence la prise en charge classique. Lors de cette réunion un formulaire de consentement associé ou intégré à une notice d'information doit être remis au patient.

Un temps de réflexion doit ensuite être laissé au patient, afin de lui permettre de faire un choix libre et éclairé. Durant ce temps, l'équipe investigatrice reste disponible pour répondre aux éventuelles questions du patient. La participation à la recherche clinique commence au moment

de la signature du formulaire de consentement par le patient, et permet ainsi le recueil d'information et la réalisation des examens dans le cadre de la recherche clinique.

La dernière étape de cette phase est une démarche spécifique à chaque EC au cours de laquelle les investigateurs vérifient que les patients remplissent tous les critères d'inclusion et ne présentent aucun critère d'exclusion. Elle peut comprendre la réalisation d'examens biologiques et cliniques plus ou moins contraignants spécifiques à l'étude (analyse biologique ou génétique, biopsie, consultation avec un spécialiste...) et parfois une hospitalisation. Si tous les critères d'inclusion de l'étude sont respectés le patient peut être inclus dans l'étude. Il entre dans la « phase de traitement »

- La phase de traitement

Elle commence donc par l'inclusion du patient dans l'étude et, si nécessaire, une randomisation. Cette randomisation est généralement gérée par un système informatisé au moment de l'inclusion du patient, mais dans le cas contraire, elle peut incomber au pharmacien du centre notamment dans le cadre d'étude en double aveugle. Dans ce cas la pharmacie est garante de la gestion de cet insu, ainsi que de sa levée en cas de besoin.

Au cours de cette période, les patients reçoivent le traitement selon les modalités prévues par le protocole et bénéficient d'une surveillance rapprochée. Chaque protocole implique un calendrier précis de chaque intervention ou tâches liées à l'essai clinique, incluant des fenêtres de décalages autorisés, qui doit être suivi par l'équipe investigatrice et le patient. Ce cadre strict permet la cohérence et l'uniformité des données d'efficacité ou de tolérance recueillies, nécessaire à leur bonne analyse et donc à la pertinence des résultats de l'étude. Ce planning, inclus donc les moments de dispensation et d'administration du traitement, ainsi que les visites ou examens de surveillance de l'apparition d'effets indésirables ou de suivi de l'évolution de la maladie.

La durée de traitement d'un patient par le ME est définie au moment de son autorisation et peut être réévaluée au cours de l'étude par des amendements au protocole. Le traitement est donc pris jusqu'à la fin prévue de l'étude (objectif principal atteint, commercialisation du traitement...) ou avant dans certains cas :

- Le traitement n'est pas suffisamment efficace (évolution de la maladie)

- Le traitement est trop toxique pour le patient (apparition d'un ou plusieurs EI impliquant un arrêt définitif du traitement)
- Apparition d'un critère d'exclusion dans la physiopathologie du patient
- Demande d'arrêt de la part du patient (retrait de consentement)
- Arrêt de l'essai lié aux premières données récoltées (manque d'efficacité, problème de tolérance, disponibilité du produit...)

- **La phase de suivi**

Après la dernière administration de traitement, quelle qu'en soit la raison (progression, durée maximale, évènement indésirable) un calendrier de visite de contrôle permettant le suivi à long terme de l'apparition d'EI ou de récurrence de la maladie (dans le cadre de cancer par exemple) est mis en place

I.B.4) Place du Pharmacien dans la RIPH

En France, en application du CSP (art L5126-5), l'investigateur est obligé de confier la gestion des médicaments expérimentaux (ME) au pharmacien de son établissement. Pour se conformer aux BPC, la délégation de ces actes doit également être notifiée sur la fiche de délégation des tâches de l'EC. Le pharmacien doit donc gérer les ME et effectuer les actes pharmaceutiques dans le respect des BPC.

Les missions du pharmacien doivent par conséquent se faire dans le respect de la législation française en vigueur et les recommandations précitées. Elles concernent la gestion de l'intégralité du circuit du ME dans l'établissement, mais également celui des médicaments auxiliaires (utilisés pour les besoins d'un EC conformément au protocole, mais non comme médicaments expérimentaux) selon la pratique courante. Elles sont également élargies au management de la qualité de ces circuits.

Le pharmacien a la capacité de déléguer certaines de ces tâches à l'équipe pharmaceutique (préparateurs, internes et externes en pharmacie) sous sa responsabilité et selon les habilitations permises par la réglementation en vigueur. Il doit cependant s'assurer de la formation initiale et continue, adéquate du personnel pharmaceutique impliqué dans un EC.

Le promoteur a l'obligation d'informer préalablement le pharmacien de l'établissement de toutes les RIPH envisagées concernant les médicaments et les dispositifs médicaux stériles. Cela permet au pharmacien d'évaluer la faisabilité de l'étude dans le respect des bonnes pratiques et de la législation. Le promoteur devra par la suite prévoir une visite de mise en place avec le pharmacien permettant de définir, en collaboration, les modalités de gestion des ME et médicaments auxiliaires spécifiques à l'étude.

I.B.4.a.) Gestion du circuit du ME

- **L'approvisionnement :**

La gestion du stock et les commandes des ME sont réalisées selon les modalités définies lors de la mise en place. L'une des missions principales du pharmacien du centre, est de s'assurer d'avoir un stock suffisant à la prise en charge des patients inclus dans l'étude. Cette gestion peut, dans certains cas être sous la responsabilité du promoteur par le biais de système automatisé de gestion de stock (IXRS).

- **La réception :**

La réception d'unités de traitement (UT) destinées à l'utilisation dans le cadre de l'EC, doit être réalisée dans une zone dédiée. Le pharmacien doit s'assurer de la conformité des UT reçues et de leurs conditions de transport (température), de leur intégrité physique, et de la traçabilité de l'entrée en stock. Il doit également s'assurer de la conformité de l'étiquetage et du certificat de libération de lot de médicament expérimental.

- **La détention :**

Les ME doivent être conservés dans des zones distinctes des médicaments classiques, dont l'accès est réservé aux personnels du secteur essais cliniques de la PUI selon les exigences de conservation et la nature du produit. La température de ces zones doit être contrôlée et suivie à l'aide d'un système d'enregistrement. Des stockages spécifiques peuvent également être nécessaires comme par exemple, la présence d'un coffre pour les ME classés comme stupéfiants, ou une zone liée au risque biologique pour les médicaments de thérapie innovante (MTI) expérimentaux.

NB : Toutes excursions de température durant le transport ou la détention à la PUI doivent être notifiées au promoteur et entraîner une mise en quarantaine des traitements dans l'attente du retour du promoteur quant à la conduite à tenir. Une traçabilité dans le dossier de l'étude et un étiquetage des produits concernés sont également nécessaires.

- La dispensation :

L'acte de dispensation des ME doit être effectué conformément au protocole de recherche clinique en veillant au respect des BPC. Comme pour tous les médicaments, il associe à la délivrance du ME, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, la préparation éventuelle des doses à administrer, et la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament (Article R4235-48 du CSP).

Dans la majorité des cas, la dispensation est réalisée sur une ordonnance nominative (fournie par le promoteur ou rédigée par la PUI du centre) comprenant les mentions légales définies à l'article R5132-3 du CSP ainsi que les informations requises par le protocole. Il incombe donc au pharmacien de vérifier sur cette ordonnance, l'identité du patient, son inclusion dans le protocole ainsi que le numéro et le bras de traitement (le cas échéant), la date de prescription, le numéro de visite, les paramètres physiologiques et biologiques nécessaires (poids, taille, fonction rénale...), le nom et la signature de l'investigateur ainsi que son habilitation à prescrire dans le cadre du protocole. Il s'assure, ensuite, de la conformité de la prescription (DCI, forme, dose, posologie, durée de traitement, modalités de prise, intercure, risque d'interactions) en regard du protocole et des prescriptions antérieures et associées (si possible).

Il délivre ensuite les ME expérimentaux prescrits (DCI, dose, nombre d'UT), correspondant le cas échéant aux documents d'attribution, en assurant la traçabilité de ceux-ci sur l'ordonnance originale et sur l'ordonnancier. Cette délivrance doit être, si possible, réalisée directement au patient et associée à un conseil pharmaceutique adapté (modalités de prise, de conservation et conduite à tenir). Dans le cas contraire, elle doit être faite, en fonction du protocole, par l'intermédiaire d'une personne habilitée et selon une procédure assurant la sécurisation de cette étape.

- La préparation :

La préparation des ME nécessite une autorisation spécifique de l'ARS, à renouveler tous les 5 ans, car elle est considérée comme une « activité à risque » par le décret PUI de mai

2019(2). La réalisation de ces préparations peut être demandée au pharmacien par le promoteur pour plusieurs raisons : la mise en aveugle des traitements, la préparation de médicaments toxiques, la réalisation de préparations stériles, les préparations complexes ne relevant pas de la simple reconstitution, ainsi que le conditionnement, l'étiquetage ou le réétiquetage des ME. Toutes ces activités doivent être réalisées selon les Bonnes Pratiques de Préparation(22).

- Le retour à la pharmacie des ME dispensés :

La pharmacie doit disposer d'une zone dédiée au stockage des traitements expérimentaux retournés par le patient. Tous les traitements dispensés lors d'une visite doivent être rendus par les patients à la PUI après utilisation. Cela comprend les comprimés ou autres formes de médicaments ainsi que leurs conditionnements primaires et secondaires. Les traitements retournés feront l'objet d'un contrôle permettant leur identification et la vérification de l'adhésion du patient au traitement. Une traçabilité informatique ou papier de ces retours devra être effectuée, et ils seront conservés jusqu'au contrôle par le promoteur lors d'un monitoring autorisant la destruction de ceux-ci selon la procédure définie lors de la mise en place.

- La destruction des ME retournés et/ou non utilisés

Il existe deux cas de figure pour la destruction des ME non utilisés et/ou retournés par les patients. Dans le premier cas, la destruction est effectuée par le promoteur. Dans ce cas lors du monitoring, après vérification de la comptabilité des traitements réalisés par la pharmacie, l'ARC promoteur organise leur retour au promoteur/dépôt pour destruction. La responsabilité du pharmacien s'arrête ici à la traçabilité de l'enlèvement du ou des colis. Dans le second cas, la mise en destruction est réalisée par le pharmacien. L'ARC promoteur autorise la pharmacie à procéder à celle-ci après vérification lors d'une visite de monitoring. Le pharmacien doit ensuite prendre en charge la destruction des ME ainsi que sa traçabilité via l'établissement d'un certificat de destruction mentionnant l'étude, les UT détruites de façon détaillée et exhaustive ainsi que la date, la méthode, la raison et le personnel procédant à la destruction.

- La traçabilité

Les BPC exigent que le pharmacien et l'investigateur mettent en place un système permettant de s'assurer qu'un inventaire de médicaments stockés, dispensés, utilisés et

retournés puisse être établi pour chaque étude clinique. Celui-ci doit être validé par le promoteur.

L'archivage « des dossiers pharmacie » de recherche clinique est également une des missions du pharmacien. Après la fin de chaque étude clinique définie par la visite de clôture de l'ARC promoteur, un courrier de clôture est adressé à la DRCI et à la PUI. Ce document à ranger dans le dossier de l'étude permet l'archivage de documents relatifs à la recherche clinique concernée. L'archivage doit se faire dans une pièce dédiée dont l'accès est restreint et un inventaire des dossiers archivés doit être tenu à jour afin de pouvoir les retrouver en cas d'audit ou d'inspection. Les dossiers relatifs à un EC doivent être conservés pendant une durée minimale de 15 ans (qui sera portée à 25 ans lors de la mise en application du RE n° 536/2014) hormis lorsqu'il concerne un MTI (30 ans) ou un Médicament dérivé du sang (40 ans).

I.B.4.b.) Management de la qualité

Afin de garantir une démarche d'amélioration de la qualité et de la sécurité dans la prise en charge médicamenteuse conforme à l'arrêté du 06 Avril 2011(23), le pharmacien est responsable de la mise en place et de la mise à jour régulière d'un système qualité et documentaire. Selon les BPC, le promoteur s'assure de la présence de procédures écrites comportant les instructions à suivre lors de la gestion et du stockage des médicaments expérimentaux ainsi que la documentation s'y rapportant. Dans la recherche clinique, cela implique la mise en place d'un système documentaire à 2 niveaux :

- Premièrement, par l'existence de documents généraux décrivant l'activité pharmaceutique de gestion des ME (Description de l'organisation interne, ainsi que des différentes activités liées au ME). Ces documents sont des procédures internes standardisées accompagnées, si besoin, de modes opératoires.
- Deuxièmement, avec la mise en place de documents spécifiques à chaque protocole de recherche clinique, permettant de décrire précisément les modalités organisationnelles de la gestion des ME concernés.

Pour finir, le pharmacien est également le garant de la conformité des locaux et des équipements nécessaires à la pratique courante. Par conséquent, il doit s'assurer de l'entretien, la maintenance et la qualification de ceux-ci.

I.B.5) Organisation à l'hôpital de la Timone

Au sein de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), il existe un « secteur essais cliniques » dans chacune des pharmacies des quatre hôpitaux, dédié à la gestion des médicaments expérimentaux. Sur le CHU de la Timone au 29/05/2019, 344 RIPH concernant un médicament expérimental, était en cours dont 56% en oncologie. Cela représente un total de 5730 dispensation nominative dont 3004 prescriptions de chimiothérapie (4600 lignes de prescription hors annexes) sur l'année 2019, soit environ 23 dispensations nominatives par jour ouvré. Il s'agit d'un secteur très dynamique, car comme indiqué dans les figures 4 et 5, il connaît une augmentation d'activité croissante ces dernières années.

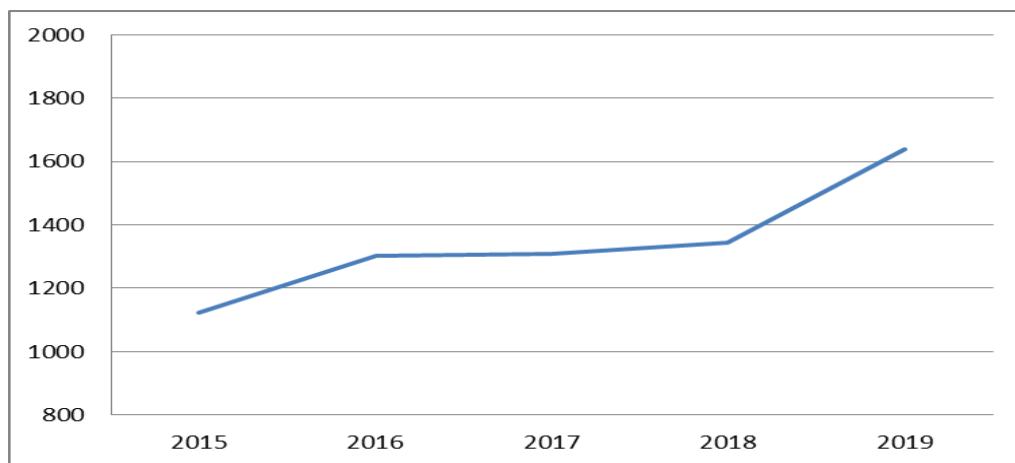


Figure 4: Réception de ME à la PUI de la Timone (Nombre annuel)

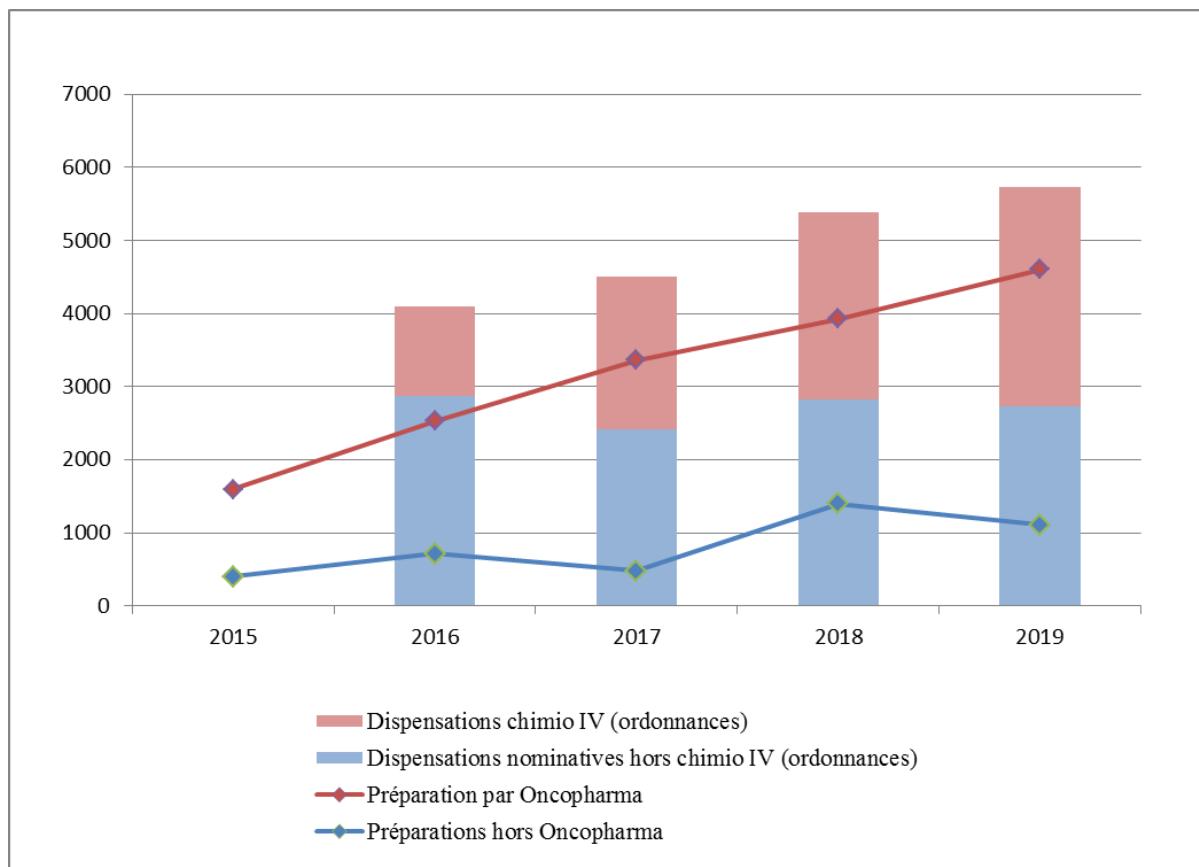


Figure 5: Activités de dispensation et préparation au secteur EC Timone

I.B.5.a.) Présentation du Secteur

Le secteur « essais cliniques » de la Timone possède des ressources humaines et matérielles spécifiques au sein de la pharmacie. Il est intégré aux locaux sécurisés de la pharmacie de l'hôpital de la Timone.

Equipe pharmaceutique :

Le secteur EC est composé de 1,5 Equivalent Temps Plein Pharmacien, de 3 internes en pharmacie, 2 Préparateurs en Pharmacie Hospitalière et de 2 externes en pharmacie. Conformément aux BPC, seuls ces membres sont habilités à la réalisation d'actes pharmaceutiques concernant les médicaments ME. En effet, ils sont formés à la conduite générale d'un essai clinique, ainsi qu'aux procédures du secteur, et informés des particularités de chacun des protocoles de recherche clinique ouverts sur le centre.

Equipements et matériel :

Une zone à l'intérieur de la PUI est dédiée à la gestion des ME, elle permet de réaliser les actes pharmaceutiques (réception, dispensation...) dans le respect des règles de confidentialité liées à la recherche clinique. Un stockeur rotatif y est installé afin de ranger de façon sécurisée (accès via identifiants/mot de passe) les dossiers relatifs à chaque recherche clinique, ainsi que les produits stockés à température ambiante (entre 15 et 25°C). Une chambre froide, commune avec la pharmacie, est également situé au niveau du secteur essais cliniques, et un espace, à accès restreint qui est tenu fermé via une grille, y est délimité pour les ME se conservant entre 2 et 8°C. Un congélateur -20°C et 3 congélateurs -80°C sont également réservés à la conservation de ME nécessitant ce type stockage. Chacune de ces zones de travail et de détention des ME est contrôlée par des sondes permettant un enregistrement continu des températures. Ce système de contrôle est géré en temps réel par le logiciel informatique de suivi de température Thermocontrol®, et permet également, via une alarme sonore, la signalisation instantanée des excursions de température. Afin, de réaliser les préparations stériles rendues nécessaire par la recherche dans le respect des BPP, un isolateur est dédié dans la zone à atmosphère contrôlée de la pharmacie. Un préparatoire dédié à la réalisation de préparations non stériles est également à la disposition du secteur EC. Enfin, une salle de stockage, situé dans l'établissement, mais à l'extérieur de la pharmacie, permet l'archivage des dossiers d'EC clôturés, ainsi que le stockage des ME retournés par les patients ou non utilisés, en attente de contrôle par l'ARC du sponsor avant retour au promoteur ou mise en destruction. L'accès de cette salle est restreint à l'équipe pharmaceutique du secteur EC.

Afin, de faciliter l'information de l'équipe pharmaceutique, un dossier partagé informatique à accès limité, contient la totalité des documents informatiques nécessaire à la gestion des ME. Ces documents sont classés selon la procédure du secteur ou l'étude clinique à laquelle ils font référence. Une base de données Microsoft Access® permet également aux membres du secteur, l'accès à la fiche reflexe spécifique de chaque étude créée par le pharmacien du secteur lors de la mise en place puis tenue à jour tout au long de l'étude clinique.

Les prescriptions des chimiothérapies dans le cadre des essais cliniques sont réalisées via le logiciel institutionnel de prescription informatisée de chimiothérapies Chimio®. Ce logiciel est commun à tous les sites de l'AP-HM, et est également utilisé pour la prescription de chimiothérapie hors essais. L'activité de chaque site y est séparée et l'accès est restreint. De

plus, des protocoles spécifiques à chaque essai clinique sont créés dans le logiciel par un pharmacien du secteur EC.

I.B.5.b.) Fonctionnement

Les tâches de routine sont réparties selon les habilitations de chaque membre du secteur, et de l'activité afin d'être le plus efficiente possible et notamment pour la dispensation au patient. Une priorisation est donnée à la dispensation des produits et notamment des chimiothérapies et préparations hospitalières nécessitant un temps de fabrication.

La réception des UTs est effectuée par le personnel du secteur dans une zone dédiée. Les dispensations hors chimiothérapies sont réalisées par un Préparateur en Pharmacie Hospitalière (PPH), un interne ou un pharmacien, puis double contrôlé par un interne ou un pharmacien selon les habilitations de chacun. La validation des prescriptions de chimiothérapies via le logiciel chimio est effectuée par un interne avec validation du pharmacien senior. La fabrication des préparations stériles prescrites, via le logiciel chimio, est réalisée par l'Unité de Reconstitution Centralisé (URC) du site. L'attribution et le contrôle des UT sont réalisés lors de la validation par le personnel qualifié du secteur EC, puis les UT sont apportés à l'URC pour préparation. Certaines tâches comme la réalisation de préparations stériles (hors chimio) ou la mise en destruction, qui même si elles peuvent être réalisées par les internes ou les pharmaciens sont principalement faites par les PPH dans un souci d'efficience. Toutes les préparations stériles, réalisées dans le cadre des essais cliniques, sont double contrôlées par un personnel habilité et sont libérées par un pharmacien. Les retours de ME à la pharmacie sont réalisé par les externes en pharmacie et double contrôlé par un autre membre du secteur. Ils permettent après comptabilisation, la vérification de l'adhérence du patient par un calcul de compliance qui fait en cas de problème l'objet d'une communication au TEC en charge de l'étude tracé dans le dossier du patient.

En raison de l'absence de zone de confidentialité au sein de la pharmacie, la dispensation directe au patient n'est pas possible, celle-ci passe donc par la délivrance des traitements au service investigateur qui se charge de la remise au patient. Afin de s'assurer du bon usage du ME, les conseils pharmaceutiques nécessaires sont renseignés sur l'ordonnance dont le double est remis au patient et une information est effectuée par l'équipe investigatrice.

I.B.5.c.) Système de management de la qualité au secteur EC

Dans le cadre de l'arrêté du 06 Avril 2011, tout établissement de santé se doit de mettre en place un système de management de la qualité afin de sécuriser au mieux la prise en charge médicamenteuse des patients. Celui-ci est d'autant plus important dans le cadre de la RIPH qu'il fait partie des obligations imposées par les BPC que doit vérifier le promoteur avant la mise en place d'un EC. Conformément aux normes ISO 9001, un système de management de la qualité a donc été élaboré au secteur EC, en harmonisation avec les pratiques régionales et nationales.

Il comprend tout d'abord, un système documentaire comprenant une procédure générale du « processus métier », ainsi qu'un « manuel qualité » composé de différents modes opératoires décrivant l'ensemble des activités de ce processus. Le « processus métier », reprend de façon chronologique les différentes étapes nécessaires au bon déroulement de la gestion des médicaments dans le cadre d'un EC.

Il est également basé sur un processus d'amélioration continue des pratiques reprenant des outils qualités issus d'une réflexion nationale commune des pharmaciens hospitaliers impliqués dans la gestion des ME (CPCHU).

Depuis 2011, un système de recueil et d'analyse des non-conformités, au sein du secteur, a été mis en place. Il permet l'identification des points critiques et l'instauration de mesures d'amélioration. Il est associé à la réalisation d'audits internes au secteur EC afin de vérifier l'application des procédures et des modes opératoires dans la pratique courante. Ils peuvent être réalisés sur chacune des différentes étapes du processus métier (réception, détention, dispensation...).

De plus, un suivi d'indicateurs spécifique est réalisé de façon annuelle pour permettre l'évaluation objective de l'efficacité du système qualité mis en place. On y retrouve par exemple :

- Des indicateurs d'activité comme le nombre d'EC gérés par le secteur, le nombre d'actes pharmaceutiques réalisés selon les catégories (réception, dispensation, préparation, destruction...), le nombre de visites des promoteurs (pré-sélection, mise en place, monitoring, clôture).

- Des indicateurs de qualités dont le nombre d'audits promoteurs, internes, externes (réalisé par la cellule qualité de l'AP-HM) et d'inspections, le nombre de Non-Conformités et leur criticité et/ou imputabilité au secteur, ou encore le nombre de procédures révisées ou créées.
- Des indicateurs de valorisation tels que le nombre de travaux encadrés (thèse, article, communication...).

En outre, des enquêtes de satisfaction sont réalisées de façon régulière auprès des promoteurs, ou des services investigateurs. Ces enquêtes permettent d'évaluer la perception de ces différents acteurs en ce qui concerne la qualité et l'apport des activités pharmaceutiques. Elles entraînent aussi la mise en place de mesures d'amélioration.

En 2016, cette démarche qualité a été enrichie par l'élaboration d'un plan de gestion des risques (PGR) permettant l'identification et une cartographie des limites du système qualité actuel dans l'optique de sécuriser davantage le circuit du ME.

Dernièrement, pour compléter cette démarche, l'application du « Lean management » a été réalisée en 2017 sur le secteur(24). Elle a permis d'optimiser les ressources humaines et matérielles et d'améliorer l'efficience du secteur.

I.B.5.d.) Nouvelles missions du Pharmacien hospitalier

Pour donner suite à l'ordonnance 2016-1729, le pharmacien hospitalier se doit de mener toute action de pharmacie clinique. Cette loi étant applicable dans la gestion dans le cadre de la RIPH, il a pour mission de développer ce type d'action dans la prise en charge des patients inclus dans un EC.

I.C) LA PHARMACIE CLINIQUE EN FRANCE

I.C.1) Historique et définitions

Le concept de pharmacie clinique, est apparu pour la première fois en 1961 aux Etats-Unis, où il est décrit par C. Walton (Université de Kentucky) 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 ».(25) Ce processus impliquant de manière plus importante l'expertise pharmaceutique dans la prise en charge du patient, a été dès lors considérablement développé en Amérique du Nord. La pharmacie clinique est ensuite parvenue jusqu'en Europe dans les années 1980, où elle s'est déployée de façon importante, notamment dans les établissements de santé.

En France, l'évolution de la pharmacie clinique s'est faite en plusieurs étapes avec dans un premier temps, la création d'une société savante nationale, la Société Française de Pharmacie Clinique, en 1983. Ensuite les études de pharmacie ont été l'objet de trois réformes successives, dont la dernière est la réforme Laustriat-Puisieux en 1985(26), qui a permis l'introduction du contexte clinique de la prescription dans le cursus universitaire. Elle a également instauré la 5^{ème} année hospitalo-universitaire permettant l'intégration des étudiants de pharmacie aux services de soins. Puis, les premières activités de pharmacie clinique ont été légiférées par la loi no 92-1279 du 8 décembre 1992 relative à la pharmacie et au médicament(27), qui inclus dans les missions du pharmacien hospitalier, les notions « *d'action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique* ». Ces missions du pharmacien hospitalier sont renforcées par la redéfinition dans l'arrêté du 6 avril 2011(23) de l'acte de dispensation mentionnant l'analyse pharmaceutique des prescriptions.

Enfin plus récemment, la pharmacie clinique a été redéfinie afin de répondre aux enjeux sociétaux de santé publique liés à l'iatrogénie médicamenteuse, et de faciliter sa mise en place sur le territoire français. D'abord, en septembre 2016, par la Société Française de Pharmacie Clinique 2016 comme « *une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la thérapeutique à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficience du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce, en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants.* ». Puis ensuite, cette définition a été reprise, quasiment à l'identique, lors de l'introduction de la pharmacie clinique dans la législation française par l'ordonnance n°2016-1729 relative aux PUI : « *contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficience du recours aux produits de santé mentionnés au 1^o et de concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins mentionnée à l'article L. 1110-12, et en y associant le patient* ».

I.C.2) Intérêt et pratique actuelle

L'intérêt des activités de pharmacie clinique dans la prise en charge du patient est démontré par de nombreuses études(28), un site canadien référence notamment les publications concernant les retombées des activités pharmaceutiques selon leur domaine d'application(29). Ces apports visibles autant sur la sécurité du patient que sur le coût de la prise en charge des patients s'expliquent notamment par son rôle dans la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse(30). L'iatrogénie médicamenteuse est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 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* ». C'est un enjeu de santé publique majeur en France, car elle représente au moins 10 000 décès par an, ainsi qu'environ 135 000 hospitalisations soit près de 1,3 million de journées d'hospitalisation chaque année(31). De plus ces accidents liés au médicament seraient évitables dans 45 à 70 % des cas ce qui a poussé la mise en place d'outils ayant déjà montré leur efficacité dans la lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse. Le développement de la pharmacie clinique en France, calqué sur le modèle d'activités décentralisé Nord-américain(32), s'est donc imposé de lui-même.

Ces activités auprès du patient, sont même devenues aujourd'hui, un axe de travail essentiel pour les pharmaciens hospitaliers, à la suite des précisions apportées sur celles-ci par le décret n° 2019-489 relatif aux Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) du 21 mai 2019(5). Ces nouvelles activités réglementaires sont : l'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions, la réalisation de bilans de médication, l'élaboration de plans pharmaceutiques personnalisés, les entretiens pharmaceutiques et les autres actions d'éducation thérapeutique auprès des patients, ainsi que l'élaboration de la stratégie thérapeutique.

Cependant la diffusion du concept et les évolutions difficiles de la législation ont entraîné un développement asynchrone sur le territoire et selon les différentes structures de soins. De plus, ces activités font déjà l'objet d'expériences ou de recommandations disparates selon les disciplines médicales. En effet, la mise en place de ces activités est complexe et chronophage et les moyens alloués ne permettent pas un déploiement immédiat et généralisé. Ainsi, les expérimentations ont été rendues assez spécifiques à des domaines comme la gériatrie, ou l'oncologie, en raison de la priorisation des patients selon les facteurs de risques iatrogéniques

identifiés (comorbidités, polymédication, âge, médicament à risques...). D'autres expérimentations ont quand même été menées en chirurgie ou dans les services d'urgences, en raison de la criticité de la transmission d'informations médicamenteuses à l'entrée ou à la sortie des patients, et de la facilité d'implantation de ces activités dans ces services.

Afin d'uniformiser les pratiques la SFPC a proposé en 2018 un modèle intégratif de la pharmacie clinique(33). Il a pour but d'améliorer la pertinence, la robustesse, la reproductibilité et l'impact médico-économique de ces activités sur le territoire français. Il évoque également le principe de priorisation de ces activités selon une analyse de risques personnalisée pour chaque patient et a pour objectif de faciliter sa réalisation dans le parcours de soin. Ces recommandations nationales sont basées sur un processus unique quel que soit le type d'activité envisagé (figure 6).

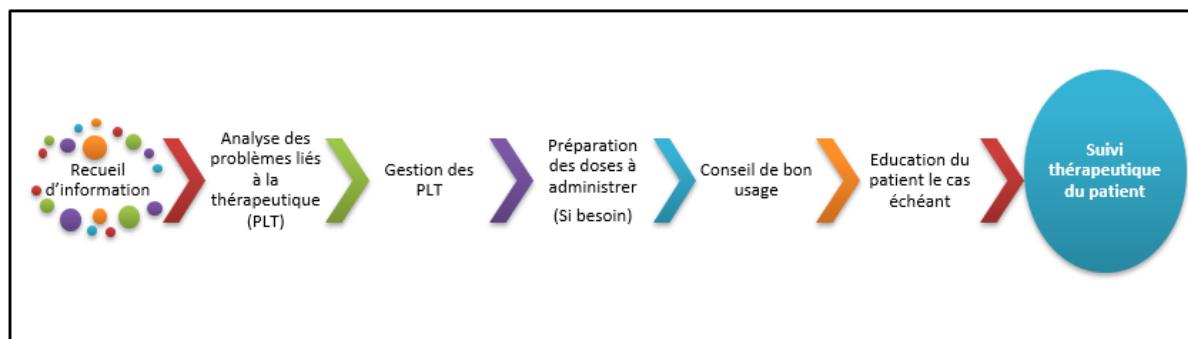


Figure 6: Processus de pharmacie clinique

A partir de ce processus, le modèle intégratif propose pour la prise en charge pharmaceutique du patient trois niveaux de prestations. Le niveau est défini par le pharmacien en fonction du contexte physiopathologique et des indices de gravité connus (médicaments ou situation à risque). Ce choix de prestation, dépend également de l'intégration de l'équipe pharmaceutique dans le secteur de soins concerné, et de l'accessibilité aux informations nécessaires à l'efficience des activités de pharmacie clinique. Les 3 prestations proposées par ce modèle sont :

- Type 1 : Dispensation des produits de santé
- Type 2 : Bilan de médication
- Type 3 : Plan pharmaceutique personnalisé

I.C.2.a.) Dispensation

La prestation de type 1 correspond à la dispensation des produits de santé selon sa définition par l'article R4235-48 du CSP. Il s'agit de l'activité de pharmacie clinique déjà recommandée et effectuée dans les établissements de santé à l'heure actuelle. Elle concerne tous les patients et doit être réalisée quel que soit le type de structure.

Elle inclut, de manière chronologique :

- (1) L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale (si elle existe) et/ou de la demande du patient
- (2) La préparation éventuelle des doses à administrer
- (3) La mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du produit de santé.

En cas de problèmes médicamenteux identifiés par le pharmacien, la dispensation peut amener à la formulation d'Interventions Pharmaceutiques (IP) concernant les produits de santé, et dans certains cas à la modification de la prescription.

Selon les recommandations de la SFPC(34), l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance doit cibler le choix et l'utilisation des médicaments, en fonction des recommandations de pratiques cliniques et de la physiopathologie du patient, ainsi que leurs disponibilités (propositions d'équivalence ou de substitution, le cas échéant). Ainsi, les points critiques de la prescription qui doivent être vérifiés sont les contre-indications physiopathologiques, les modalités et rythmes d'administration (posologies, doses, durées), les redondances pharmacologiques et les interactions médicamenteuses.

Dans le cadre de cette prestation, il est nécessaire pour le pharmacien d'avoir accès à l'ensemble de la prescription, ainsi qu'aux renseignements liés au patient (âge, sexe, poids, taille, données biologiques et physiopathologiques).

I.C.2.b.) Bilan de médication

La prestation de type 2 vise à effectuer une analyse approfondie de la situation médico-pharmaceutique du patient, afin d'identifier d'éventuels problèmes liés à la thérapeutique (PLT)

qui ne l'auraient pas été lors d'un acte de dispensation de routine. Elle est donc plus approfondie que la première, et nécessite plus d'informations et de temps pharmaceutique, mais également un niveau d'expertise plus important. C'est un niveau de prestation qui correspond à la conciliation des traitements médicamenteux déjà mise en place dans certains établissements de santé associée à une expertise pharmaceutique clinique. Cette étape permet également de cibler les patients et situations à risque nécessitant un suivi pharmaceutique individualisé (prestation de type 3).

Elle doit être appliquée, si possible, à tous les patients entrant dans un établissement de santé ou au moins de manière ciblée pour les patients dont la prise en charge le nécessite. Ainsi, en raison des difficultés de mise en place, elle doit être instaurée en priorité pour les patients (âge, pathologie) ou les situations à risque (point de transition), comme pour la conciliation médicamenteuse. La recherche de médicaments à risque ou de poly médication étant un des objectifs de cette prestation, la priorisation ne pourra pas se baser spécifiquement sur ces critères, mais plutôt sur un risque général les incluant (population susceptible de les présenter).

Cette prestation implique la réalisation, en amont de la dispensation, d'une synthèse pharmaceutique intégrant :

- (1) L'anamnèse clinique et pharmaceutique du patient
- (2) L'identification d'éventuels PLT
- (3) La formalisation d'interventions pharmaceutiques (IP), le cas échéant.

L'anamnèse clinique doit être faite selon les recommandations émises dans le cadre de la conciliation médicamenteuse. Elle doit compiler les informations issues des données à la disposition du pharmacien (prescriptions apportées par le patient et dossier patient), de l'entretien pharmaceutique réalisé avec le patient et/ou son aidant, et des contacts avec les autres professionnels de santé prenant en charge le patient. La synthèse de cette étape doit être réalisée de façon exhaustive et claire puis analysée et validée par le pharmacien, avant d'être partagée aux équipes de soin prenant en charge le patient.

Dans ce cas on va considérer l'analyse pharmaceutique comme une « Expertise pharmaceutique clinique ». L'identification des PLT se fera donc par une analyse plus spécifique, prenant ainsi en compte autant le plan physiopathologique du patient que la partie médicamenteuse. Les IP formulées dans la synthèse de cette analyse sont destinées au médecin prescripteur, à d'autres

professionnels de santé, mais parfois aussi au patient et/ou son aidant, en vue d'une optimisation de la prise en charge médicamenteuse.

Dans ce cadre, une coopération entre le pharmacien clinicien et le prescripteur est nécessaire à l'analyse de ces IP et la réévaluation précise des ordonnances. Afin de garantir sa validité et sa pertinence, l'avis pharmaceutique émis doit ainsi s'inscrire dans une logique collaborative, nécessitant une présence régulière du pharmacien dans l'équipe de soins.

I.C.2.c.) Plan pharmaceutique personnalisé

La prestation de type 3, doit être réalisé pour les patients ou les situations à risque identifiés lors du BM ou par l'équipe de soin qui sollicite le pharmacien. Elle a pour objectif de mettre en place un suivi pharmaceutique spécifique basé sur les conclusions issues d'une prestation de type 2. Les prestations de type 2 et 3 comprennent donc obligatoirement les prestations de niveau inférieur associées.

Ainsi, à partir de l'expertise pharmaceutique clinique des données du dossier patient, il convient :

- (1) De développer un entretien pharmaceutique approfondi avec le patient et/ou ses aidants naturels
- (2) D'émettre un avis pharmaceutique comprenant :
 - Une analyse globale et des préconisations d'optimisation hiérarchisées
 - Les modalités et indicateurs de suivi

Ces préconisations doivent être définies, si possible, avec les autres professionnels de santé prenant en charge le patient. Elles peuvent viser la prise en charge par ces professionnels ou inclure le patient par le biais de recommandations et d'informations orales, ou écrites.

On retrouve dans ces préconisations comme pour les étapes précédentes la réalisation d'IP complexes et précises, incitant si besoin à la modification de la prise en charge du patient, et notamment sur le versant médicamenteux. Il peut cependant être également proposé la mise en place d'un entretien pharmaceutique ciblé ou l'accès à une séance d'éducation thérapeutique dans le cadre d'un dispositif validé et autorisé. Ces préconisations prennent en compte les données cliniques, paracliniques et biologiques du patient ainsi que son contexte

environnemental et psychosocial. Elles ont pour objectif d'améliorer la prise en charge et de gérer l'iatrogénie médicamenteuse, mais également d'optimiser l'organisation des soins et l'adhésion thérapeutique du patient.

Une partie de ces prestations est actuellement menée dans l'établissement de santé, de façon plus ponctuelle et moins systématisée dans certaines disciplines, comme notamment en oncologie. Elles sont à l'heure actuelle principalement représentées par la mise en place d'entretiens pharmaceutiques personnalisés (EPP) lors de l'instauration de traitement à risque.

Ce genre de prestation, encore plus que les autres, nécessite une expertise solide du pharmacien sur le plan clinique et pharmaco-thérapeutique, une collaboration pluri-professionnelle étroite, mais surtout du temps.

LA SFPC recommande donc de déployer ces prestations en fonction de la complexité des cas à traiter, et du temps nécessaire à sa réalisation, qui dépend fortement du niveau de collaboration avec les autres professionnels de santé.

I.C.2.d.) Entretien pharmaceutique

Ces nouvelles prestations de type 2 ou 3 basées notamment sur des entretiens pharmaceutiques avec le patient s'inscrivent dans la modernisation du système de santé initié par la Loi HPST(35), car l'un des engagements prioritaires du projet ma santé 2022(36) est de replacer le patient au cœur de sa prise en charge.

L'entretien pharmaceutique est défini par la SFPC comme « un échange entre un patient et un pharmacien permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation »(37), et fait l'objet de plusieurs recommandations. La SFPC a créé une fiche mémo décrivant une conduite générale pour la réalisation de ces entretiens pharmaceutiques(38), et les adaptations nécessaires en fonction de leurs objectifs et des caractéristiques du patient. Les autres recommandations sont des recommandations plus spécifiques comme par exemple celles de la Société Française de Pharmacie Oncologique SFPO(39) pour la mise en place de consultations pharmaceutiques ou de la HAS pour la réalisation de bilans médicamenteux dans le cadre de la conciliation médicamenteuse(3,4). Elles sont liées à la pratique courante de certaines activités introduites avant la description du

modèle intégratif de pharmacie clinique, et devraient donc tendre à se rapprocher de celui-ci dans un souci d'uniformisation des pratiques.

Dans son modèle intégratif, la SFPC recommande également la structuration de l'entretien pharmaceutique autour d'un canevas de recueil de données selon un format SOC SPV(40). Celui- ci s'articule autour de 2 axes :

- (1) Une évaluation du patient à un instant t (SOC), basée sur les données Subjectives, les données Objectives et le Comportement de santé du patient.
- (2) Les bras de leviers possibles pour accompagner la prise en charge (SPV) : Basés sur les connaissances du patient vis-à-vis des produits de santé (Savoir), les capacités de soins (Pouvoir) et la motivation du patient à se soigner (Vouloir).

I.D) PLACE DE LA PHARMACIE CLINIQUE DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Comme évoqué précédemment (§I.B.5), les actions de pharmacie clinique introduites par l'ordonnance 2016-1729(1), et précisées par le décret 2019-489(2) doivent également être menées dans le cadre des EC. En plus de la nécessité réglementaire de leur mise en place, l'intérêt de ces activités dans le cadre de la RIPH paraît considérable, d'une part car il s'agit de patient ayant des risques iatrogéniques importants (polymédication(6), pathologie à risque, échec thérapeutique...), et ce d'autant plus dans le cadre d'EC en oncologie(5) ; et d'autre part, car les connaissances sur les médicaments expérimentaux (ME) sont restreintes, et particulièrement, en ce qui concerne les toxicités et les interactions attendues. Enfin, elles ont un rôle essentiel dans la sécurité du patient et son adhésion au traitement(41), qui sont des clés du bon déroulement et de la pertinence des résultats de l'EC.

I.D.1) Recommandations

Cet intérêt est appuyé par la présence de recommandations quant à la mise en place de ces activités dans la RIPH et la priorisation de celles-ci pour des patients dont le profil de risque iatrogénique est comparable à ceux inclus dans les EC.

La HAS recommande notamment la mise en place de la conciliation médicamenteuse à l'inclusion des patients dans un essai clinique en oncologie(4), afin de prévenir l'inclusion à tort et les biais dans l'analyse des résultats. Elle interpelle également sur l'attention particulière qui doit être portée, aux médicaments faisant l'objet d'un protocole de recherche dans la conciliation médicamenteuse dans les établissements de santé(3).

En outre, les BPC préconisent aux pharmaciens d'expliquer à la personne se prêtant à la recherche clinique, les modalités d'utilisation du médicament expérimental et de vérifier à intervalle régulier que les instructions sont bien suivies. Ce point est accentué par les recommandations de la SFPO dans le cadre d'essais cliniques en cancérologie(42), qui conseille que les missions d'information du patient sur le ME soient déléguées au pharmacien expert en pharmacie oncologique notamment par le biais de consultation pharmaceutique. Elle recommande également de privilégier la mise en place des consultations, dans le cadre de la dispensation de médicaments à statut particulier comme les médicaments expérimentaux(39).

Ces recommandations visent donc, respectivement, à la mise en place de bilan de médication, et de plan de soin personnalisé comprenant entre autres des EP individualisés. Même si, il n'existe pas à ce jour de guidelines françaises spécifiques(43) à la RIPH concernant la mise en place des activités de pharmacie clinique, le modèle intégratif proposé par la SFPC(33) paraît utilisable. Il est en revanche nécessaire de l'adapter aux particularités réglementaires des RIPH, et au parcours spécifique du patient dans celle-ci.

En effet, comme c'est déjà le cas aux Etats-Unis(44), au Royaume-Uni(45) et en Australie(46) où la pharmacie clinique est plus développée, le pharmacien doit avoir une place prépondérante dans la prise en charge médicamenteuse du patient participant à une recherche clinique. Ses connaissances et son expertise, pourraient permettre d'améliorer l'efficience de cette prise en charge, nécessaire au bon déroulement et à l'analyse des résultats d'un EC. Des travaux récents incitent en ce sens les pharmaciens hospitaliers à réaliser ces actions de pharmacie cliniques dans le cadre d'essais cliniques et principalement en oncologie. Ils mentionnent l'apport majeur du pharmacien, dans la réalisation des bilans de médication obligatoire, fait actuellement dans la plupart des centres par l'investigateur, l'attaché de recherche clinique voir des infirmières(47). Et, ils proposent également pour les patients inclus dans un essai clinique en oncologie(48), une approche comprenant :

(1) L'évaluation des risques médicamenteux liés au protocole

- (2) Un entretien avec le patient pour effectuer un bilan de médication
- (3) La formulation de recommandations concernant les médicaments sur la base de l'analyse des conclusions du bilan précédemment réalisé
- (4) Le rendu de ces conclusions dans le dossier médical sous forme de guides médicamenteux personnalisés, à destination des autres professionnels de santé pour prévenir et évaluer les interactions médicamenteuses.

I.D.2) Pratiques courantes

A l'heure actuelle, une partie de ces activités, dont notamment le premier niveau de prestation, est déjà réalisée depuis de nombreuses années par le pharmacien responsable du secteur EC et son équipe. L'acte de dispensation dans son intégralité, est déjà effectué dans la majorité des établissements hospitaliers. Il comprend l'analyse pharmaceutique, la préparation des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du ME.

Cependant, l'intégration des nouvelles activités est très complexe à cause du parcours spécifique et déjà très encadré du patient, mais également en raison des faibles ressources pharmaceutiques allouables à ce type d'activité. Les activités pharmaceutiques déjà existantes et nécessaires au bon déroulement des EC sont en constante augmentation et entraînent déjà une charge de travail importante par rapport aux effectifs disponibles.

A notre connaissance, bien que la mise en place des autres types d'activité de pharmacie clinique soit recommandée dans le cadre de la RIPH, celles-ci sont très peu développées en France. Nous n'avons retrouvé dans la littérature que deux projets impliquant ce type d'activité et exclusivement en oncologie. D'abord un projet de mise en place de la conciliation médicamenteuse dans les EC dans un centre de lutte contre le cancer(49). Et ensuite la mise en place systématisée, dans un établissement de santé, d'entretien pharmaceutique lors de l'initiation de chimiothérapie expérimentale orale(50). Cela peut s'expliquer par l'introduction récente de ces activités dans la législation et l'absence de recommandations générales spécifiques à la recherche clinique. On remarque notamment que la mise en place de ces activités a été réalisée dans le cadre des recommandations spécifique à l'oncologie(4,39).

Afin de mettre en place ces nouvelles activités, on peut donc s'appuyer sur le modèle intégratif de la SPFC ainsi que sur les expériences d'autres pays ayant déjà mis en place des programmes de pharmacie clinique dans le cadre de la recherche clinique(41,44–48).

II) MISE EN PLACE D'ACTIVITE PHARMACIE CLINIQUE AU SEIN D'UN CENTRE D'ESSAI DE PHASE PRECOCE : RETOUR D'EXPERIENCE

Dans ce contexte, suite au décret relatif aux Pharmacies à Usage Intérieur du 21 mai 2019, nous avons choisi de mettre en place les nouvelles activités de pharmacie clinique décrites au Centre d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille (CEPCM).

II.A) ETATS DES LIEUX

II.A.1) Secteur EC de la PUI

Au secteur EC de la Timone, les activités de pharmacie clinique de type 1 (Dispensation) sont déjà réalisées en routine depuis de nombreuses années. Des ordonnances spécifiques à chaque EC sont élaborées par le pharmacien du secteur lors de la mise en place. Elles sont conçues de manière à comporter toutes les informations nécessaires à l'analyse pharmaceutique selon les particularités du protocole de recherche et du ME.

Déroulement d'un acte de dispensation pharmaceutique :

Un PPH, un interne en pharmacie ou un pharmacien du secteur, vérifie la conformité de l'ordonnance par rapport au protocole de l'étude clinique, et aux autres documents relatifs à la dispensation (attribution de traitement, historique du patient dans l'essai...). Ensuite, il prépare les traitements pour le patient en s'assurant de leur intégrité et de leur conformité aux modalités d'administration de l'étude pour la période de prescription (dosage et quantité cohérents à la posologie, date de péremption assez longue...). Il réalise également toute la traçabilité obligatoire liée à la délivrance de ME : l'identification du patient et de la visite sur le conditionnement, remplissage de l'ordonnancier, comptabilité. Avant la délivrance, l'ordonnance et les traitements préparés sont double-contrôlés par un pharmacien ou interne en pharmacie habilité. La délivrance des ME est effectuée par un personnel pharmaceutique habilité à un membre du service investigateur et il lui est remis en même temps une copie de l'ordonnance complétée à destination du patient. Celle-ci contient les modalités de prises et les conseils associés qui permettent d'assurer la transmission d'informations sur le bon usage du médicament au patient.

Dans le cadre du sous processus de dispensation du ME, incluant la prescription et l'analyse pharmaceutique, la réalisation d'IP est fréquente (ex : mauvais protocole, mauvaise identification du patient, intercure de dispensation protocolaire non respecté, mauvaise posologie, investigateur non autorisé...). Elles sont déclarées par le personnel du secteur sous la forme de non-conformité, et font l'objet d'une analyse régulière du pharmacien « responsable qualité » du secteur permettant la mise en place de mesures d'amélioration.

II.A.2) Le CEPCM

Le CEPCM est un centre labellisé INCa pour les phases précoce (CLIP²) rattaché à l'AP-HM, et situé sur le site de l'hôpital de la Timone. Il implique l'ensemble des services d'oncologie de l'institution, et permet de faire bénéficier aux patients atteints d'un cancer et ayant déjà reçu tous les traitements standards sans succès, d'un accès précoce à de nouvelles thérapies innovantes. Ce service regroupe ainsi tous les essais adultes de phase I et I/II en cancérologie. Les essais précoce en pédiatrie, inclus dans cette entité administrative, continuent à être réalisés dans le service d'onco-pédiatrie afin de faciliter l'organisation et l'accueil des patients et de centraliser les différents professionnels de santé formés à cette activité. Entre Novembre 2019 et mai 2020, 44 études cliniques pour les adultes impliquant la gestion de ME par le secteur EC de la PUI étaient actives sur le CEPCM, ce qui représente environ 15% des études actives sur le centre et gérées au niveau de la PUI.

Un réseau d'experts médicaux de l'AP-HM et d'Aix Marseille Université pour chaque discipline médicale a également été mis en place récemment pour optimiser l'évaluation de la sécurité des traitements innovants à l'étude dans le cadre des essais précoce en cancérologie (Oncosafety network®). Cet outil transversal, a pour objectif d'améliorer la prévention, le diagnostic précoce et la prise en charge des Événements Indésirables (EI) potentiellement induits par les ME(51). Dans le cadre du projet « Oncosafety », un externe en pharmacie a été récemment déployé dans le service afin d'effectuer le recueil des co-médicaments des patients et le suivi de l'apparition d'EI.

II.B) PROJET INITIAL

Plusieurs éléments importants nous ont amené à choisir le CEPCM pour mettre en place ce projet et y instaurer ces nouvelles actions de pharmacie clinique. Il s'agit, premièrement des caractéristiques des patients pris en charge et du type de recherche menée, mais également de l'implantation de la pharmacie dans le service clinique via l'externe en pharmacie et du lien préexistant entre ces deux services.

Le CEPCM rassemble des patients ayant quasiment tous des facteurs de risques d'iatrogénie médicamenteuse. En effet, les patients inclus dans les essais de phase précoce en oncologie présentent par définition des cancers avancés et ont généralement des risques iatrogéniques élevés. Il a été montré que ces patients présentent de nombreuses comorbidités et sont souvent sujets à une polymédication(6). Ces risques sont notamment montrés par la fréquence importante des interactions médicamenteuses dans les essais cliniques oncologiques(5). Une étude sur le risque d'interaction de ces patients, rapporte que plus de 50% des patients font l'objet d'une IM cliniquement pertinente liée aux CYP450 lors de l'évaluation de leur éligibilité pour la participation à l'EC(52). De plus, ils cumulent les risques liés à leurs pathologies et à ceux liés au médicament expérimental de phase précoce en oncologie. Ces traitements sont administrés pour la première fois à l'homme ou ont été administrés à un faible nombre de patients, et leurs effets indésirables et interactions sont donc mal connus.

La mise en place d'un tel projet de pharmacie clinique au CEPCM est facilitée par la présence préalable d'un externe en pharmacie dans le service. Cela permet en effet d'instaurer un projet sur des bases organisationnelles déjà existante, et de diminuer le temps pharmaceutique nécessaire à l'insaturation de ces activités. Elle est également favorisée par le développement au CEPCM du programme « Oncosafety® » dans lequel le pharmacien peut avoir un rôle important en tant qu'expert du médicament. En effet, en cas d'apparition d'EIG, le BM permet une analyse plus précise du lien potentiel de celui-ci avec le ME, mais aussi, et surtout, avec les co-médications du patient. C'est ainsi un outil supplémentaire à la disposition des experts du réseau « Oncosafety network®), impliquant une collaboration avec l'équipe pharmaceutique.

L'intégration de ces activités a ainsi pour objectif d'apporter un soutien pharmaceutique aux équipes de recherche clinique du CEPCM, dans la prévention et l'analyse des effets indésirables ou des interactions médicamenteuses, dus aux traitements expérimentaux. Mais, elles

permettront également d'analyser l'impact des co-médications et la place du pharmacien dans la prise en charge de ces patients.

Le projet initial présenté au service clinique en septembre 2019 comprenait une phase pilote de mise en place et d'évaluation prévue entre novembre 2019 et mai 2020. Ce projet est repris dans la figure 7 (ci-dessous). Il ciblait tous les patients inclus dans un essai de phase précoce en oncologie sur le site principal du CEPCM dont prioritairement les patients nouvellement inclus, et les protocoles pour lesquels des contre-indications ou des interactions médicamenteuses sont listées par le promoteur. Il nécessitait l'intégration d'un membre de l'équipe pharmaceutique à l'équipe de recherche clinique, notamment pour le suivi de l'apparition des effets indésirables chez les patients. Cela avait également pour but de faciliter l'organisation des activités, en améliorant l'interaction entre le service et l'équipe pharmaceutique et en optimisant les moments d'intervention de l'équipe pharmaceutique pour le patient et l'équipe de recherche.

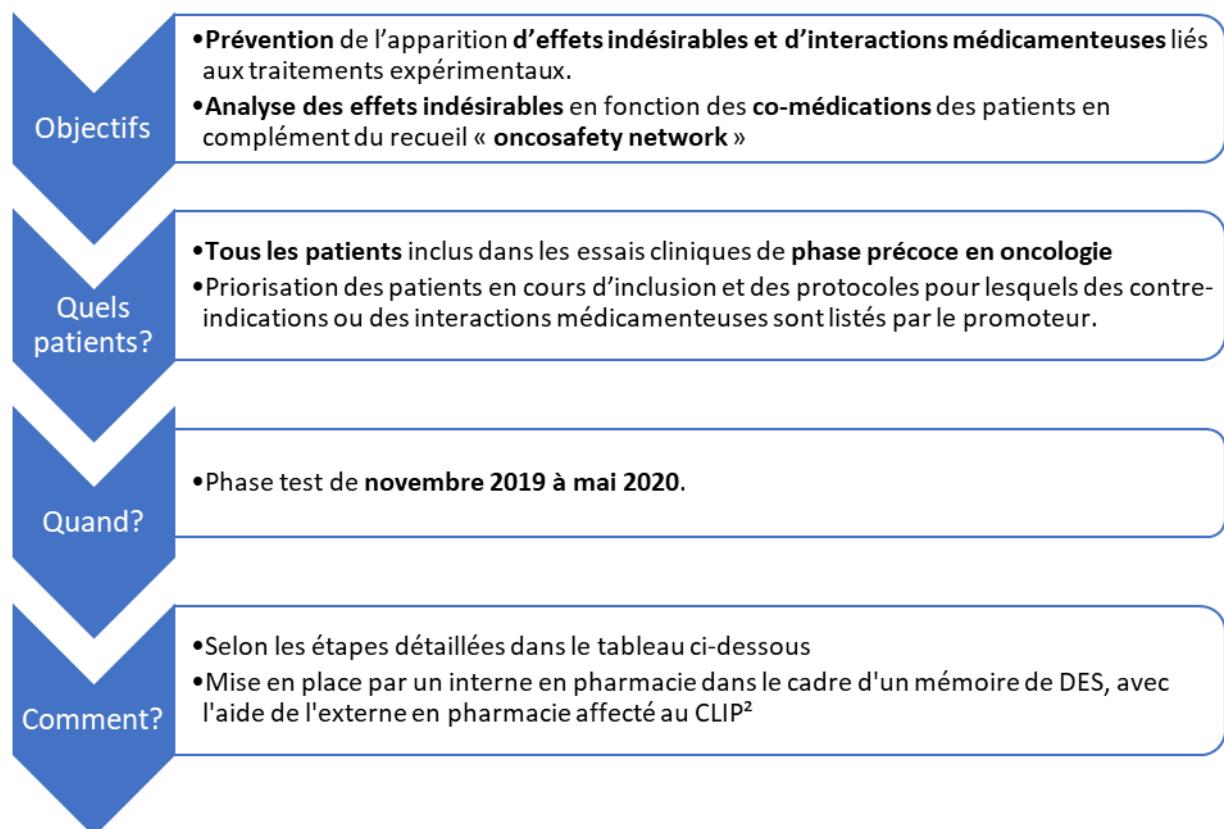


Figure 7: Projet initial

Il était composé de plusieurs activités distinctes reprises dans la figure 8 ci-dessous :

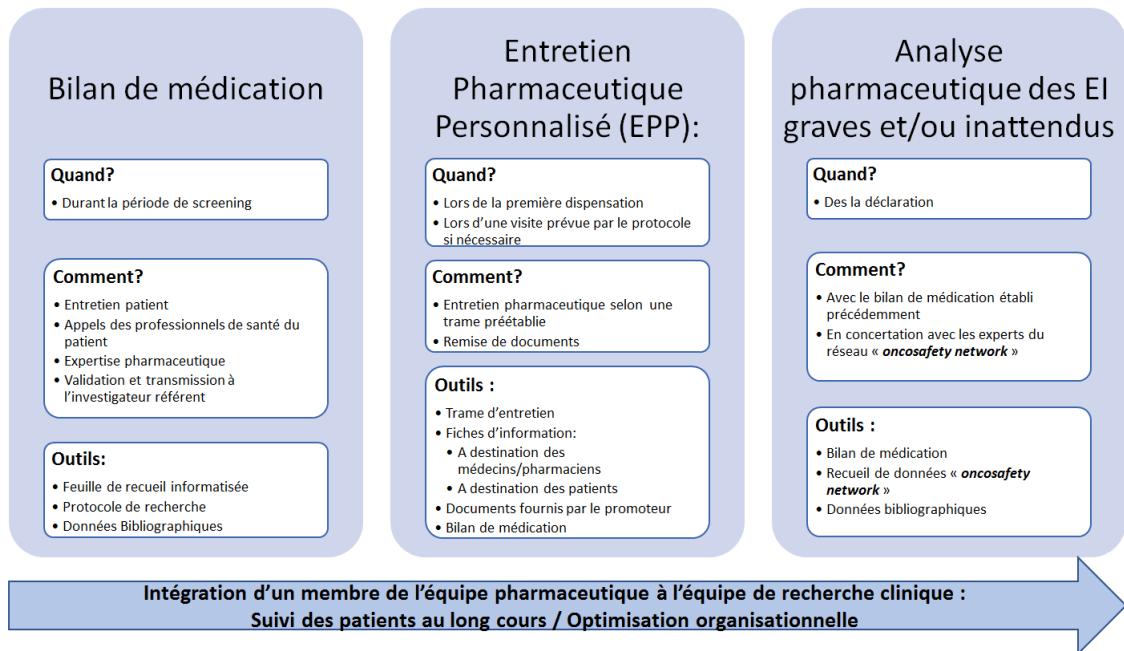


Figure 8: Projet de pharmacie clinique au CEPCM

(1) Réalisation d'un bilan de médication au cours de la période de screening, où lors d'une visite ultérieure prévue par le protocole pour les patients déjà inclus selon l'utilité et les capacités de l'équipe pharmaceutique. Ce bilan a pour objectif de prévenir les inclusions à tort ou des biais lors de l'analyse des résultats(4), et d'être un des supports de travail pour les étapes suivantes de la sécurisation individualisée de la prise en charge médicamenteuse. Il est :

- Basé sur un entretien pharmaceutique avec le patient permettant d'établir une liste exhaustive des médications prises par le patient avant l'inclusion.
- Validé et complété par un recueil d'informations auprès des différents professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient (médecins généralistes et spécialistes, pharmaciens d'officine, IDE à domicile...).
- Analysé par un pharmacien ou un interne en pharmacie au regard du protocole de l'étude, validé par un pharmacien senior, puis remis à l'investigateur référent.

(2) Réalisation d'un entretien pharmaceutique personnalisé (EPP) :

- Associé à la première dispensation des traitements expérimentaux oraux

Ou

- À la demande de l'investigateur en cas d'EI, modification importante des traitements concomitants, demande du patient, mauvaise observance....

Il a pour objectif de sécuriser l'administration du ME, en informant le patient des modalités particulières de prise du traitement, des conduites à tenir concernant la prévention et la prise en charge des effets indésirables ou des interactions médicamenteuses. Il est :

- Mené selon une trame préétablie
- Basé sur les informations issues du protocole expérimental et de la synthèse pharmaceutique effectuée lors du bilan de médication
- Associé à la remise de fiches d'informations, spécifiques aux protocoles expérimentaux préparées à l'issue de la mise en place de l'essai clinique par le pharmacien ou l'interne en pharmacie en concertation avec les investigateurs et validées par ces derniers :
 - Une fiche à destination du patient complémentaire du carnet patient et de la carte de participant fournis par le promoteur.
 - Une fiche d'information à destination des professionnels de santé ambulatoires reprenant les traitements interdits par le protocole.

(3) Analyse pharmaceutique des EI graves et/ou inattendus.

- A l'aide du bilan de médication
- En collaboration avec les experts du réseau « Oncosafety network ® »
- Au regard de l'état des connaissances scientifiques et médicales actuelles

II.C) MISE EN PLACE

Une réunion de présentation et mise en place du projet avec le chef de service du CEPCM a été réalisée le 28 octobre 2019. Afin de faciliter une introduction rapide au sein du secteur EC de la PUI, des outils et une organisation interne ont été élaborés en amont. Deux autres réunions ont également été nécessaires à la mise en place du projet au cours du mois de Novembre, entre les « Référents Pharmacie Clinique » du secteur (un pharmacien et un interne) et les coordinateurs du CEPCM (un médecin et deux TEC). Elles ont tout d'abord aidé à l'intégration de l'équipe pharmaceutique au sein du CEPCM, par la définition de l'organisation et des modes d'interaction entre le service et le secteur EC de la PUI dans le cadre de ces activités. Mais elles ont également permis de présenter à l'équipe soignante, et de valider avec eux, les modèles types des documents de travail définitifs (fiche de recueil, bilan de médication, fiches à destination des patients).

Le programme définitif et les outils créés sont détaillés dans l'annexe I : « Fiche reflexe : Activité de pharmacie clinique au CEPCM », qui sera intégrée au manuel qualité du secteur lors de sa prochaine révision. Elle décrit les activités de pharmacie clinique réalisées par le personnel du secteur essais cliniques de la Pharmacie de la Timone, au sein du CEPCM. On y retrouve :

- **Les moyens d'intégration de l'équipe pharmaceutique au service clinique**, afin que ces activités soient réalisées dans les meilleures conditions et donc de façon efficiente (partage du planning, adresse mail spécifique, participation au staff hebdomadaire, accès aux dossiers partagés du service clinique).
- **Les consignes quant à la réalisation des BM** expliquant notamment les différentes étapes essentielles à celle-ci (entretien avec le patient, recueil d'informations auprès des professionnels de santé ambulatoires, expertise pharmaceutique), et les outils créés afin de les encadrer (trame d'entretien, fiche de recueil patient, fiche de rapport de contact des professionnels de santé et les recommandations associées, fiche de liaison ville/hôpital et le modèle de bilan de médication à rendre). Elles définissent aussi le rôle potentiel de chaque membre de l'équipe pharmaceutique dans cette activité, ainsi que les documents ou sources utilisables pour l'élaboration des BM. Ces consignes mentionnent également les outils de suivi de la réalisation de chacune des étapes du bilan, et les méthodes de rangement et classification des documents élaborés lors de celles-ci.
- **Les instructions pour la réalisation des EPP lors de l'instauration d'une TEO** comprenant l'explication des objectifs de la trame d'entretien à suivre. Ces instructions concernent également l'élaboration des fiches supports à destination des patients spécifiques à chaque EC.
- **L'organisation interne** mise en place afin d'intégrer ces nouvelles activités au planning du secteur essais cliniques de façon optimale (rôle de chacun, fréquence de consultation des moyens de communication, planning préférentiel d'activité)

Les activités mises en place et les patients auxquels elles sont destinées correspondent en grande partie au projet originel. En effet, des bilans de médication ont été ajoutés à la prise en charge des patients inclus dans un essai clinique au CEPCM, et des EPP ont été prévus lors des nouvelles instaurations de TEO de ces mêmes patients, le cas échéant. Des BM ont également été instaurés à la demande des investigateurs pour des patients du CEPCM déjà inclus dans un essai clinique. Les activités de pharmacie clinique ont été intégrées à la prise en charge des patients à partir du mois de décembre 2019, et la phase pilote a duré jusqu'au 15 mai 2020.

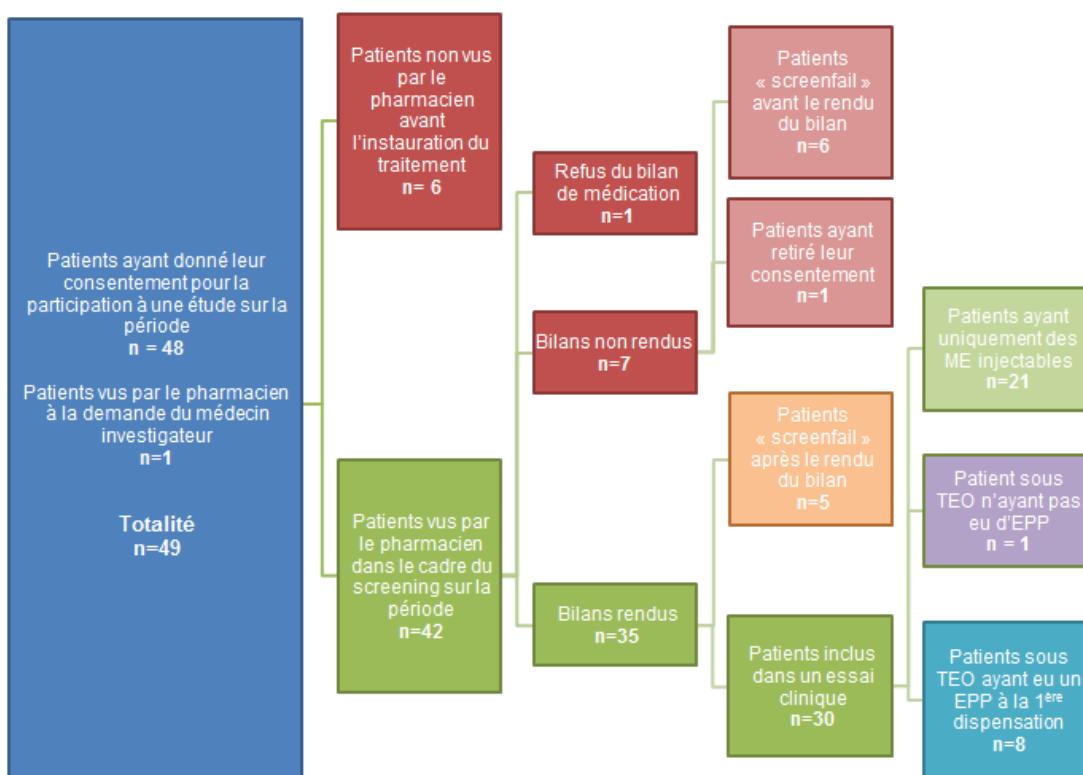


Figure 9 : Mise en place des activités de pharmacie clinique au CEPCM entre le 1er décembre 2019 et le 15 mai 2020

La grande majorité des patients inclus dans un EC sur cette période ont pu bénéficier de ces activités (figure 9), et ce, malgré la pandémie COVID-19. En effet, même si, du 17 mars au 15 mai, les patients n'ont pas pu être vus physiquement par l'équipe pharmaceutique en raison des restrictions liées à la pandémie, ces activités ont quand même pu être menées à distance. Des entretiens téléphoniques ont pu être réalisés avec la quasi-totalité des patients afin d'effectuer les bilans de médication et les EPP associés à une première dispensation de TEO pour les patients nouvellement inclus au cours de cette période, ou débutant leur traitement. Pour pouvoir réaliser ces EPP, nous avons élaboré 11 fiches « patient » spécifiques à un ME dans le

cadre de 9 études différentes. Deux d'entre elles concernaient un médicament déjà commercialisée et ont donc été récupérées sur le site de la SFPO(53), mais elles ont fait l'objet d'une vérification afin de confirmer la concordance avec les données présentes dans le carnet patient, la notice d'information et le protocole de recherche.

En revanche, en raison de l'impossibilité pour l'équipe pharmaceutique d'être présente dans le service durant la période de confinement liée au COVID, l'intégration du pharmacien au réseau « Oncosafety network® », et l'analyse des EI par un pharmacien lors de leur survenue, prévues dans le projet initial, n'ont pas pu être réalisées.

L'évaluation de l'intérêt de ces activités et de la satisfaction des participants a fait l'objet d'un travail présenté ci-dessous (Partie III). Les questionnaires de satisfaction évoqués dans cet article sont repris en annexes II et III.

III) RETOUR D'EXPERIENCE

INTERET DES ACTIVITES DE PHARMACIE CLINIQUE AU SEIN D'UN CENTRE D'ESSAIS CLINIQUES DE PHASE PRECOCE EN CANCEROLOGIE ET SATISFACTION DES PARTICIPANTS.

INTEREST OF CLINICAL PHARMACY ACTIVITIES IN AN ONCOLOGY EARLY PHASE CLINICAL TRIAL CENTER AND PARTICIPANTS SATISFACTION

BECHERAS. Q, HONORE. S, DELUCA-BOSC. B,

Hôpital Timone, PUI secteur essais cliniques, 264 rue Saint Pierre 13385 Marseille cedex 05

Résumé

Le but de ce travail est d'évaluer l'intérêt des bilans de médication (BM) et des entretiens pharmaceutiques personnalisés (EPP) associés à la première dispensation de traitement expérimentaux oraux réalisés par la pharmacie, et la satisfaction des participants quant à leur mise en place au sein d'un centre d'essai de phase précoce en cancérologie.

Sur la période du 1er décembre 2019 au 15 mai 2020, 43 patients ont été vus par l'équipe pharmaceutique lors de la visite de screening, et 35 BM et 8 EPP ont été réalisés. Les BM ont montré un apport d'informations nouvelles pour 69% des patients, ainsi que l'émission de 43 interventions pharmaceutiques dont 67% étaient liées au protocole de recherche. Huit patients sur les 30 finalement inclus dans un essai clinique ont présenté des toxicités pouvant être liées aux co-médicaments et prédictes par le pharmacien lors du BM. Les questionnaires de satisfaction réalisés auprès des patients et des professionnels de santé soulignent l'utilité des actions mises en place (100% d'avis positifs), mais également l'adéquation du contenu et du format de celles-ci à leurs attentes.

Cet article montre la faisabilité et l'intérêt de la mise en place de ce type d'actions pour les patients inclus dans des essais cliniques de phase précoce en oncologie.

Mots Clés : Pharmacie Clinique / Bilan de médication / Entretien pharmaceutique personnalisé / Essais cliniques / Oncologie / Essais de phase précoce

Summary

The aim of this work is to evaluate the interest of medication reviews (MR) and personalized pharmaceutical interviews (PPI) associated with the first dispensing of experimental oral treatments, and the satisfaction of participants with their implementation in an early phase cancer trial center.

Between December 1, 2019 and May 15, 2020, 43 patients were seen by the pharmaceutical team during the screening visit, and 35 MR and 8 PPI were performed. MR showed a contribution of new informations for 69% of the patients, and the redaction of 43 pharmaceutical interventions, 67% of which were related to the research protocol. Eight patients out of the 30 finally included in a clinical trial presented toxicities that could be linked to co-medications and were predicted by the pharmacist during the MR. The satisfaction questionnaires carried out with patients and healthcare professionals emphasize the usefulness of the actions implemented (100% positive opinions), but also the adequacy of their content and format to patient and professional expectations.

This paper shows the feasibility and interest of implementing this type of action for patients included in early phase trials in oncology.

Keywords : Clinical Pharmacy / Medication review / Personalized pharmaceutical interview / Clinical trials / Oncology / Early phase trials

Introduction

Le concept de pharmacie clinique, apparu dans les années 1960 aux Etats-Unis, connaît depuis quelques décennies un essor international considérable. Si aujourd’hui l’analyse pharmaceutique des prescriptions est une pratique courante dans l’activité des pharmaciens hospitaliers français, de nouvelles activités sont mises en place dans le cadre de l’ordonnance n°82016-1729 du 15 décembre 2016[1]. La mise en place de ces nouvelles activités est devenue un enjeu majeur pour les pharmaciens hospitaliers suite aux précisions apportées sur celles-ci par le décret n° 2019-489 relatif aux PUI du 21 mai 2019[2].

L’implémentation de ces actions de pharmacie clinique paraît particulièrement pertinente dans la recherche clinique, et plus spécifiquement en oncologie, en raison de leur intérêt dans le bon déroulement de l’essai clinique, et de l’analyse de ses résultats. En effet, les patients inclus dans les essais cliniques (EC), et notamment en oncologie, présentent de nombreux facteurs de risque d’iatrogénie médicamenteuse dont la polymédication[3], révélé par la fréquence d’interaction médicamenteuse (IM) importante chez ces patients[4-6]. Ce risque iatrogénique est majoré par les connaissances restreintes des toxicités et des interactions attendues de ces médicaments expérimentaux (ME), mais également par le manque fréquent de connaissances des patients inclus dans un EC au sujet du ME et de ses modalités de prise[7]. L’importance du rôle du pharmacien clinicien dans la lutte contre l’iatrogénie médicamenteuse dans les essais cliniques est notamment souligné dans des publications américaines récentes[8,9]. Ces travaux mettent en évidence l’intérêt de la réalisation de bilan de médication (BM) par le pharmacien par rapport au recueil obligatoire réalisé actuellement, dans la grande majorité des cas, par l’investigateur ou l’attaché de recherche clinique[9]. Ces recommandations s’expliquent par la nécessité d’une expertise pharmaceutique complexe et la compétence particulière acquise par les pharmaciens dans la réalisation de BM. L’apport des entretiens pharmaceutiques personnalisés (EPP) dans la sécurisation médicamenteuse et l’adhésion thérapeutique des patients, dans la recherche clinique, est notamment suggéré par une étude européenne[10].

En France, la mise en place d’activités de pharmacie clinique dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine (RIPH), et notamment en oncologie, est recommandée par plusieurs collèges et sociétés savantes ainsi que par la haute autorité de santé[11-14]. Nous n’avons cependant retrouvé que deux retours d’expérience français dans la littérature : la réalisation de la conciliation médicamenteuse à l’inclusion des patients dans un EC à l’institut

Bergonié[15], et la mise en place d'EPP associé à la première dispensation de chimiothérapie orale dans le cadre d'EC à l'Institut Sainte Catherine[16]. Elles sont en effet très peu développées dans la RIPH, en raison de la difficulté à les intégrer aux parcours de soins atypiques de ces patients et aux cadres imposés par les protocoles de recherche.

Dans ce contexte, nous avons décidé d'implémenter la réalisation de BM et d'EPP personnalisés associés à la première délivrance de traitements expérimentaux oraux (TEO), au sein du centre d'essai de phase précoce en cancérologie de notre établissement.

Objectifs

L'objectif de notre travail était d'évaluer l'intérêt de ces activités de pharmacie clinique dans le cadre des essais cliniques de phase précoce en cancérologie, et la satisfaction des participants quant à leur mise en place.

Matériels et méthodes

En l'absence de guideline spécifiques pour la mise en place de ce type de projet, nous avons adapté le modèle intégratif proposé par la SFPC[17] au parcours de soin spécifique de la RIPH, comme recommandé par le CPCHU[13]. Nous avons dans un premier temps, réalisé une évaluation de la faisabilité et de la pertinence des activités de pharmacie clinique proposées par ce modèle, au regard des capacités du secteur « essais cliniques » de la PUI et des profils de risque des patients. Cela nous a incités à mettre en place plusieurs nouvelles activités de pharmacie clinique, au sein du centre d'essais précoce en cancérologie de notre établissement (CEPCM). Il s'agit d'un centre labellisé Institut National du Cancer pour les phases précoce (CLIP²), dans lequel 44 études étaient actives entre novembre 2019 et mai 2020, soit environ 13% des essais gérées par le secteur EC de la PUI. L'analyse pharmaceutique des prescriptions étant déjà réalisée, les activités retenues ont été : l'élaboration d'un BM (prestation de type 2), et la réalisation d'un EPP lors de la première dispensation pour les patients ayant un TEO. Afin d'encadrer ces activités, des modes opératoires et des trames d'entretiens pharmaceutiques selon leurs objectifs ont été créés en adaptant les recommandations des sociétés savantes[18] aux spécificités des essais cliniques.

I) Intervention

a) Bilan de médication

Le BM est selon la définition de la SFPC, « le résultat d'une conciliation des traitements médicamenteux associée à une expertise pharmaceutique clinique »[19]. Afin de le rendre à l'équipe médicale avant l'instauration du traitement et de l'intégrer au mieux au parcours du patient, nous avons décidé de le réaliser à partir de la signature du consentement par le patient pour participer à une étude clinique. Un entretien pharmaceutique de recueil d'informations était alors réalisé dès que possible par l'externe en pharmacie présent dans le service, ou l'interne référent pharmacie clinique du secteur. Il permettait de connaître : les professionnels de ville en charge du patient ; les traitements médicamenteux habituels, saisonniers ou arrêtés récemment ; les traitements de phytothérapie ou d'homéopathie ; et les régimes et compléments alimentaires à risque d'interactions médicamenteuses connues. Les informations obtenues étaient consignées dans un recueil dédié, et confirmées ou complétées par le dossier informatisé du patient ainsi que des entretiens téléphoniques avec les professionnels de ville. Elles étaient associées dans ce document aux données démographiques, biologiques et physiopathologiques du patient. À partir de toutes ces informations, une expertise pharmaceutique clinique était réalisée par l'interne en pharmacie du secteur en regard du protocole clinique et de l'état des connaissances pharmaceutiques actuelles (interactions prévues par le protocole et analyse des profils de risque des co-médications et du ME). Le BM était conclu par une synthèse de l'avis pharmaceutique comprenant si besoin des Interventions Pharmaceutiques (IP) expliquant les problèmes liés à la thérapeutique et des propositions de résolution. Il était enfin validé par un pharmacien senior du secteur EC.

b) EPP associé à la première dispensation d'un TEO

Cet entretien destiné aux patients recevant une thérapie orale avait pour but de reprendre ou définir avec le patient, en fonction du BM établi précédemment et de ses habitudes, les éléments permettant la gestion du risque iatrogénique et l'adhésion thérapeutique. Il concernait les modalités optimales de prise du traitement, les conditions de stockage, les précautions particulières liées au traitement, les principaux effets indésirables, et les médicaments ou aliments à proscrire. Des fiches médicaments à destination du patient, spécifiques à chaque étude et synthétisant les informations du carnet patient et de la notice d'information, ont

également été élaborées afin de servir de support à cet entretien et d'encadrer les informations transmises au patient.

II) Evaluation

Afin d'évaluer l'intérêt de la mise en place de ces activités nous avons analysé les données issues des bilans de médicaments rendus et du dossier informatisé du patient, et nous avons réalisé deux questionnaires de satisfaction à destination des patients et des professionnels de santé du CEPCM.

Analyse des bilans de médication

Nous avons d'abord recherché les informations retrouvées dans le BM, mais non présentes dans le compte rendu (CR) médical informatique des visites de la phase de screening antérieures au rendu du bilan de médication pour identifier les « apports pharmaceutiques » (AP). Puis, nous avons répertorié et classifié les IP émises, et rechercher dans le dossier informatisé du patient leur prise en compte et/ou la survenue d'évènement indésirable (EI) lié.

Evaluation de la satisfaction

Un questionnaire de satisfaction anonyme a été remis aux patients inclus dans une étude clinique et ayant bénéficié de ces nouvelles activités, après l'instauration du ME de l'étude. Un questionnaire informatisé différent a été envoyé par mail, via un lien, au personnel soignant du CEPCM (cinq infirmières (IDE), dix techniciens d'études cliniques (TEC), un médecin investigateur coordinateur, deux médecins investigateurs présents de façon permanente sur le centre, dix médecins investigateurs intervenant de façon ponctuelle ou étant investigateur principal). Une période de 14 jours a été laissée pour répondre, soit du 8 au 22 mai 2020, avec un rappel à la fin de la première semaine. Les deux questionnaires contenaient des champs libres pour recueillir les remarques et/ou propositions d'améliorations.

Résultats

Sur la période du 1er décembre 2019 au 15 mai 2020, l'équipe pharmaceutique a pu intervenir auprès de 43 patients dans le cadre de 17 études différentes soit la quasi-totalité (87.5%) ayant signés un consentement pour la participation à une étude clinique au CEPCM à partir de janvier 2020. Une patiente déjà incluse dans un essai clinique a également bénéficié d'un bilan de médication à la demande du médecin investigateur dans le cadre de l'identification et l'analyse de nouveaux traitements de phytothérapie conseillés par un naturopathe. Pour ces 43 patients

seulement 35 bilans ont été rendus en raison du refus par un patient, du retrait de consentement à la participation à l'étude clinique pour un autre patient ou de l'échec du screening survenu avant le rendu du bilan pour les six autres patients. Cinq patients ayant bénéficié d'un BM n'ont finalement pas pu être inclus dans l'essai en raison de critère d'exclusion, dont un a été souligné par le pharmacien. Les bilans définitifs ont systématiquement été rendus avant l'instauration du traitement expérimental, hormis pour une étude dans laquelle les quatre patients ont été traités le jour du screening. Les critères démographiques des patients ayant bénéficié de ces activités sont repris dans le tableau 1.

Caractéristiques	Critères spécifiques	Population Total (N=43)
Age (Moyenne [min-max])		58,6 [30,0-82,5]
Sexe N(%)	Homme Femme	25 (58,1%) 18 (41,9%)
Poids (Moyenne [min-max] en Kgs)		67,7 [47-98]
Taille (Moyenne [min-max] en cm)		169,4 [152-188]
SC selon Dubois Moyenne [min-max]		1,79 [1,44-2,25]
DFG selon Cockcroft et Gault (Moyenne [min-max] en ml/min)		88,9 [33,2-158]
Localisation tumorale N(%) / métastatique (%)	Poumon Digestif Gynéco Neuro ORL Dermato Sein	18 (41.9%) / 18 (100%) 2 (4.7%) / 2 (100%) 3 (7.0%) / 3 (100%) 4 (9.3%) / 0 (0%) 2 (4.7%) / 2 (100%) 13 (30.2%) / 13 (100%) 1 (2.3%) / 1 (100%)
Nombre d'étude concerné (n=17)		
Moyenne de patient par étude [min-max]		2.5 [1-6]
Type de médicament expérimental impliqué	Anticorps monoclonal Anticorps Bispécifique Thérapie ciblée Cytotoxique Vaccin oncolytique Médicament radiopharmaceutique	36 12 10 3 1 1 1

Tableau 1: Caractéristiques démographiques des patients

En ce qui concerne les EPP associés à une première de dispensation de TEO, ils ont pu être réalisés pour 8 des 9 patients inclus dans le cadre de 4 études différentes impliquant un TEO.

Données des Bilans de médication :

Types d'informations recueillies	Nombre d'informations recueillies	Nombre d'informations divergentes ou absentes du CR (AP)	Impact de l'apport pharmaceutique		
			Mineur	Potentiellement majeur	Majeur
Anomalies biologiques	50	8	6	1	1
Allergies	5	1	0	0	1
Médicaments conventionnels (<i>dont automédication</i>)	220 (10)	54 (5)	48 (5)	6	0
Médicaments de phytothérapie	23	4	1	2	1
Médicaments homéopathiques	10	6	6	0	0

Tableau 2: Répartition des informations recueillies, dont les apports pharmaceutiques et leur impact

Les informations recueillies lors de l'élaboration de ces BM, sont reprises dans le tableau 2. Parmi les médicaments recueillis, 12% n'étaient pas pris au moment du bilan mais faisaient l'objet d'une prescription en cours (saisonnière ou en « si besoin »), 8% étaient des médicaments arrêtés récemment (moins de deux mois), et l'automédication ne concernait que sept patients. La consommation d'agrumes et d'épices interagissant avec les cytochromes, ou d'aliments à risque d'interaction, a été retrouvée respectivement chez 8 patients différents et 4 ont fait l'objet d'une IP. Parmi les informations apportées par les BM, après consultation des CR médicaux, on constate que 70 n'étaient pas connues par l'équipe médicale et qu'il existait une divergence pour 3 autres. Ces AP ont concerné 24 des 35 patients suivis ; leurs types et leurs impacts sur l'expertise pharmaceutique clinique et la prise en charge du patient sont également décrits dans le tableau 2. Les AP n'ayant pas fait l'objet d'IP, en raison de l'absence d'interaction ou de risque associé au protocole, ont été considérés comme ayant un impact mineur. Les autres ont été séparés selon la présence ou non de risque immédiat quant à la participation à l'étude ou à la prise en charge du patient. Les trois AP considérés comme majeurs ont en effet nécessité une modification importante de la prise en charge du patient. Ils concernaient une allergie non connue par l'investigateur rapportée par le généraliste lors de l'enquête pharmaceutique, une anomalie biologique impliquant la non-inclusion dans l'étude clinique (insuffisance rénale), et une phytothérapie interdite par le protocole.

Les BM ont également généré l'émission de 43 Interventions Pharmaceutiques dont 26 étaient directement liées aux protocoles de recherche clinique, et 3 aux profils de risque des ME. Ces IP ont concerné 71% des patients ayant eu un BM et 42% d'entre elles ont été considérées comme prises en compte par l'investigateur (rapportées dans le CR médical, ou ayant fait l'objet d'une discussion entre l'équipe pharmaceutique et médicale). La grande majorité de ces IP concernait des interactions liées aux médications ou aux habitudes alimentaires des patients (91%). Les autres types d'IP émises liées à la physiopathologie du patient étaient donc rares (9%) mais souvent critiques, et elles ont impliqué une modification importante de la prise en charge (2/4). Parmi ces IP, nous avons retrouvé 35% de conseils pharmaceutiques associés à une précaution d'emploi, 60% de recommandations liés à un usage déconseillé et 5% de contre-indications. Les risques principaux identifiés concernaient principalement des toxicités liées aux ME (47%) et aux traitements habituels (35%). Les mécanismes d'interaction principalement retrouvés étaient les additions de risques d'effets indésirables, les inhibitions ou inductions enzymatiques et les modulations de la réponse immunitaire. Enfin, les solutions proposées par le pharmacien étaient dans la majorité des cas des demandes d'arrêt du médicament à risque (47%), ou de suivi thérapeutique (30%).

Après une analyse des EI relatés dans les CR médicaux des patients nous avons retrouvé que 7 patients ont présenté des toxicités potentiellement expliquées par les IP émises. Parmi ces 14 toxicités, nous avons notamment remarqué une toxicité hématologique de grade 3 potentiellement liée à une potentielle inhibition des cytochromes P450, ainsi qu'une hypotension orthostatique de grade 2 lors de l'injection du ME éventuellement favorisée par des traitements habituels du patient. Les autres EI potentiellement prédis étaient tous de grade 1, et consécutifs à des additions de toxicité entre le ME et le traitement habituel comme des toxicités hépatiques ou des saignements. Sur les 8 IP concernées, la prise en compte de six d'entre elles par le médecin investigateur était inconnue. Les deux autres ont été émises après l'instauration du traitement (BM non réalisable avant), et suivies par une adaptation de posologie du ME.

Satisfaction

Les résultats des questionnaires de satisfaction sont repris dans la figure 1. Les principales remarques retrouvées dans les questionnaires de satisfaction concernent la nécessité d'accentuer la collaboration médico-pharmaceutique afin de faire perdurer ces activités.

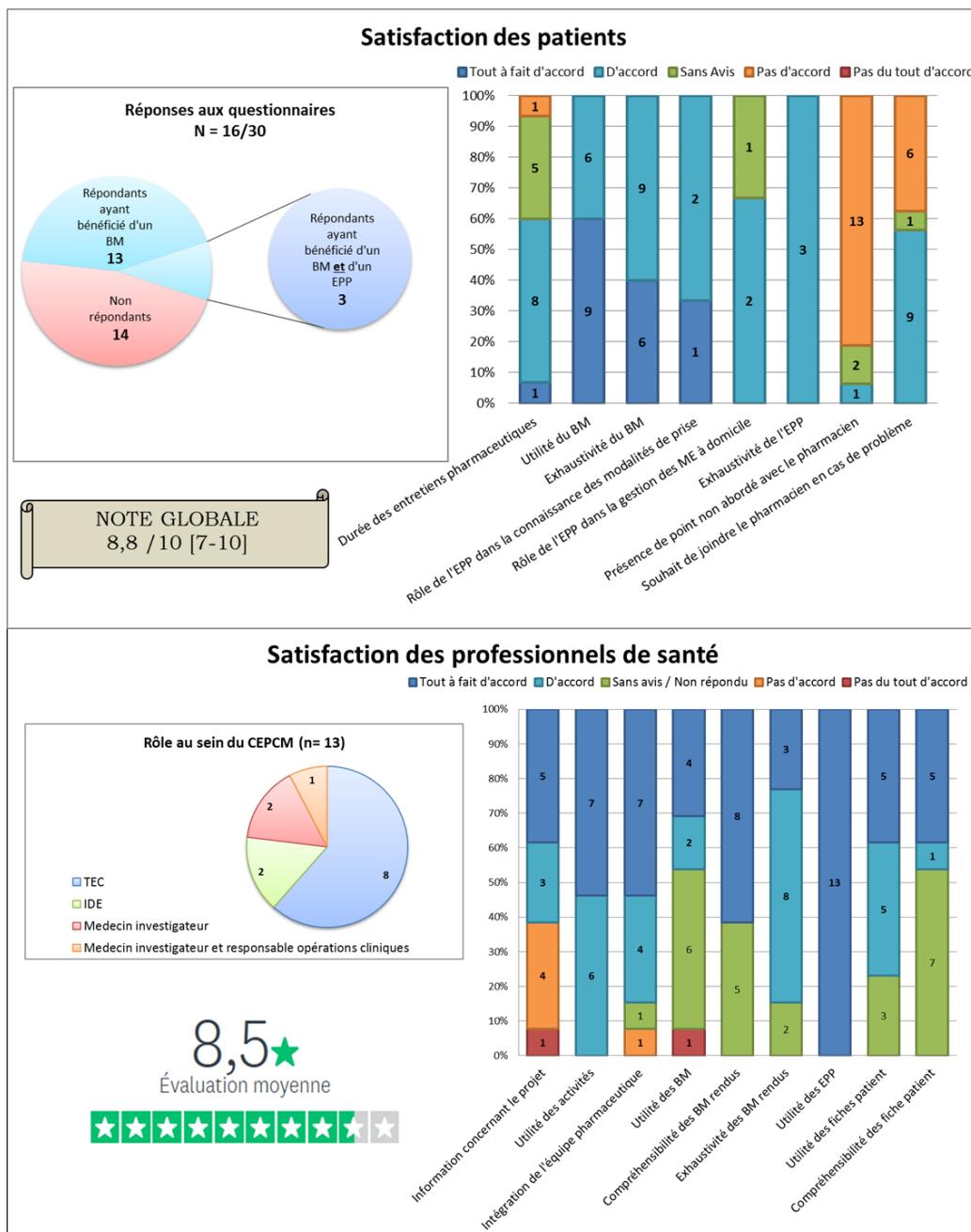


Figure 10: Résultats des questionnaires de satisfaction

Discussions

Ce travail a tout d'abord confirmé la présence de facteurs de risque d'iatrogénie médicamenteuse attendu chez ces patients comme la polymédication[3]. Nous avons aussi retrouvé de nombreux médicaments « non pris », faisant l'objet d'une prescription en cours ou arrêtés récemment, pouvant être à l'origine d'interaction ou de biais dans le cadre de la recherche clinique. Un autre facteur d'iatrogénie important observé chez ces patients (49%) était la prise de médicament non conventionnel (phytothérapie, homéopathie) et les habitudes alimentaires à risque (infusion, agrumes). Cependant le recours à la phytothérapie (30%), à l'automédication (20%), ainsi que la consommation d'agrumes connus pour inhiber les cytochromes CYP450, paraissaient moins fréquent chez nos patients que dans la population générale[20,21]. Cela peut notamment s'expliquer par une meilleure sensibilisation de ces patients à ces risques iatrogéniques, puisqu'ils avaient majoritairement déjà reçu une ou plusieurs lignes de chimiothérapie antérieures. La faible automédication peut également se justifier par la prescription fréquente de traitements symptomatiques en « si besoin », en lien avec le nombre élevé de médicaments non pris. Cependant ces prescriptions étant modifiées régulièrement et par de nombreux interlocuteurs, elles sont tout de même fortement à risque d'iatrogénie médicamenteuse.

L'intérêt de ces activités, et notamment des BM, a été souligné par le nombre important d'apports et d'interventions pharmaceutiques, ainsi que par la proportion de patient concernée (respectivement 69% et 71%). La proportion significative de ces AP et IP concernant la phytothérapie, l'homéopathie, et les habitudes alimentaires à risque a également rappelé le rôle de ces activités dans l'identification et la prévention des risques liés aux thérapeutiques non conventionnelles. La gestion de ce risque est d'autant plus importante qu'il correspondait à une demande des investigateurs, en raison de leurs difficultés à obtenir et traiter ces informations.

Le nombre important d'AP doit tout de même être nuancée par leur pertinence et la méthode de définition de celui-ci. En effet, le nombre important d'AP mineurs a pu impliquer que certaines de ces informations n'aient pas été renseignées sur le CR médical par l'investigateur car il ne les avait pas jugées pertinentes. En revanche, la présence d'apports majeurs ou potentiellement majeurs retrouvés de façon non négligeable (16%) est un bon marqueur de la pertinence de ces AP et donc de l'intérêt des BM. Ces informations apportées sont en effet directement liées à un risque de non-participation à l'EC (critère d'exclusion) ou d'évènement indésirable

médicamenteux grave. Une réflexion, en collaboration avec les investigateurs pourrait donc être envisagée afin de définir la pertinence des différentes informations apportées (par exemple concernant les médicaments non pris ou homéopathique) selon leur intérêt dans la prise en charge du patient et l'analyse des résultats de l'étude clinique.

La pertinence des IP a d'abord été soulignée dans ces résultats par leur prise en compte par le médecin qui paraissait plutôt satisfaisante malgré le taux assez faible retrouvé (41%). En effet, ce taux semblait sous-estimé par un manque potentiel de retranscription de cette prise en compte dans les CR médicaux, notamment concernant les arrêts de phytothérapie ou d'alimentation à risque, ainsi que pour les conseils de surveillance d'apparition d'EI (38% et 33% de ces IP « non prises en compte »). Ces IP peuvent en effet être considérées par les médecins comme ayant peu d'impact sur la prise en charge habituelle des patients, en raison de la surveillance importante dans le cadre de l'essai et de leurs habitudes à déconseiller les phytothérapies par principe de précaution. De plus, toutes les IP relevant d'un niveau « contre-indication », donc critiques, ont été prises en compte par l'investigateur. Le devenir de ces IP était d'autant plus satisfaisant, qu'elles ont généré à neuf reprises une discussion pluriprofessionnelle. Cela a notamment permis des substitutions liées à des interactions médiées par les CYP450 3A4, et des risques de troubles du rythme cardiaque ou de syndrome sérotoninergique. Ensuite, la pertinence de ces IP a aussi été appuyée par la mise en évidence chez plusieurs patients de toxicités potentiellement identifiées en amont par le pharmacien. Ces toxicités ont été principalement retrouvées dans le cadre de traitements habituels non modifiés en raison du caractère bénéfice/risque de la survenue et de la gravité de l'EI comparé au risque de changement dans le traitement habituel. De la même façon que pour les AP, une discussion avec les investigateurs pourrait être menée sur la pertinence des IP émises et associées à la mise en place de mesures d'acceptation ou de réponses des investigateurs afin de mieux suivre le devenir et donc la pertinence de ces IP.

Enfin, l'intérêt de ces bilans dans la prise en charge des patients inclus dans les RIPH a été souligné par l'émission d'une proportion importante d'IP directement liées au ME ou au protocole de l'étude (67%), qui s'explique par les nombreuses restrictions retrouvées dans les protocoles, ainsi que le profil de risque des nouveaux anti-cancéreux. Ces profils de risque atypiques, complexes et peu documentés compliquent l'identification d'alternative thérapeutique efficiente évoquée par le faible taux de substitution proposée dans les IP, et confirme ainsi le rôle de l'expertise pharmaceutique clinique dans la gestion des co-médications

[22]. Cette liaison des IP aux protocoles de recherche a également été appuyée par le type d'EI fréquemment observés dans les IP (interactions liées aux cytochromes et à l'immunomodulation) qui correspondent respectivement aux risques des principaux ME retrouvés (thérapie ciblée et anticorps).

Les résultats très positifs des questionnaires de satisfaction ont montré l'intérêt de ces activités, et notamment l'utilité ressentie par les participants. Ils nous ont également permis de voir que le format et le contenu des activités mises en place et des documents élaborés paraissent adaptés aux attentes des patients et de l'équipe médicale. Cependant, l'information de l'équipe médicale concernant les activités menées ne paraissait pas entièrement satisfaisante (39% d'avis négatifs) et pourrait faire l'objet de pistes d'amélioration, tout comme la mise en place de liens entre le patient et l'équipe pharmaceutique. Cette dernière découle du nombre important de patients (56%) qui souhaitaient pouvoir contacter le pharmacien en cas de problème. Les résultats de ces questionnaires doivent tout de même être nuancés par le faible taux de réponses observé, et qui s'explique principalement pour les patients (53%) par la complexité de la réalisation de l'enquête durant la période de confinement liée au COVID19. Concernant l'équipe médicale le taux de répondant était tout de même très acceptable car la majorité du personnel non-répondant correspondait à des investigateurs occasionnels (10/15).

Les principales limites de notre travail se sont avérées être le faible recul et le nombre limité de patients pris en charge, et notamment dans le cadre des EPP. Ils n'ont pas permis une l'évaluation de l'impact de ces EPP sur la prise en charge des patients. Cependant, les risques iatrogéniques identifiés dans ce travail soulignent l'intérêt de leur mise en place dans le parcours de soin de ces patients. Enfin la pandémie de COVID-19 a également été un frein à l'évaluation de ces activités. Les conditions sanitaires ont notamment diminué le nombre de patient inclus, mais elles ont surtout influé sur la réalisation de ces activités et la présence de l'équipe pharmaceutique dans le service, obligeant même la réalisation de nombreux entretiens téléphoniques. Une nouvelle étude sera donc nécessaire lorsque l'échantillon de patients pris en charge sera plus important pour confirmer la pertinence du type d'activités de pharmacie clinique choisies et leur intérêt dans le cadre de la recherche clinique. Enfin, afin de faciliter la mise en place de ces activités et leur poursuite, et donc d'améliorer la prise en charge du patient, une augmentation du temps pharmaceutique alloué à ce type d'activités est nécessaire. Pour cela, des évolutions des rémunérations de ce type d'actes devront être envisagées, comme par

exemple leur intégration aux conventions financières ou aux grilles de surcoûts des essais cliniques industriels.

Conclusion

L'activité des PUI est amenée à changer dans les prochaines années avec la généralisation des activités de pharmacie clinique et leur implémentation dans la pratique courante. Notre travail confirme l'intérêt de la réalisation de bilans de médication et d'entretiens pharmaceutiques personnalisés dans le cadre des essais cliniques de phase précoce en oncologie. Cependant, il rappelle également qu'une adaptation de ces activités aux spécificités de la recherche clinique est nécessaire, et que leur développement devra passer par une réflexion sur la valorisation de celles-ci.

Bibliographie

- [1] Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur. 2016.
- [2] Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019.
- [3] Kierner KA, Weixler D, Masel EK, Gartner V, Watzke HH. Polypharmacy in the terminal stage of cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2016;24:2067–74. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-3007-z>.
- [4] 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* 2018;18:1155. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5076-0>.
- [5] Wisinski KB, Cantu CA, Eickhoff J, Osterby K, Tevaarwerk AJ, Heideman J, et al. Potential cytochrome P-450 drug–drug interactions in adults with metastatic solid tumors and effect on eligibility for Phase I clinical trials. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:958–65. <https://doi.org/10.2146/ajhp140591>.
- [6] Borad MJ, Curtis KK, Babiker HM, Benjamin M, Tibes R, Ramanathan RK, et al. The Impact of Concomitant Medication Use on Patient Eligibility for Phase I Cancer Clinical Trials. *J Cancer* 2012;3:345–53. <https://doi.org/10.7150/jca.4714>.
- [7] Fronteau C, Paré M, Benoit P, Tollec S, Hamon C, Schwartz V, et al. What do adult outpatients included in clinical trials know about the investigational drugs being assessed: A cross-sectional study in France. *PLOS ONE* 2019;14:e0220383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220383>.
- [8] McGahey KE, Weiss GJ. Reviewing concomitant medications for participants in oncology clinical trials. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2017;74:580–6. <https://doi.org/10.2146/ajhp151052>.
- [9] Hertz DL, Siden R, Modlin J, Gabel LL, Wong SF. Drug interaction screening in SWOG clinical trials. *Am J Health Syst Pharm* 2018;75:607–12. <https://doi.org/10.2146/ajhp170449>.
- [10] Riu G, Gaba L, Victoria I, Molas G, do Pazo F, Gómez B, et al. Implementation of a pharmaceutical care programme for patients receiving new molecular-targeted agents in a clinical trial unit. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2018;27:e12447. <https://doi.org/10.1111/ecc.12447>.
- [11] Haute Autorité de Santé. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie. Haute Aut Santé 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2964356/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-cancerologie (accessed May 2, 2020).

- [12] Haute Autorité de Santé. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. Haute Aut Santé 2018. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-etablissement-de-sante (accessed May 2, 2020).
- [13] Guide des Essais Cliniques CPCHU - SFPC. SFPC 2020. <https://sfpc.eu/nouveaute-guide-des-essais-cliniques-cpchu-sfpc-2020/> (accessed July 30, 2020).
- [14] SFPO A. Recommandations sfpo sur les Essais cliniques en Cancérologie. Société Fr Pharm Oncol 2015. <https://www.sfpo.com/blog/2015/05/21/travaux-publications-sfpo/> (accessed September 8, 2020).
- [15] Conciliation des traitements médicamenteux lors de l'inclusion des patients en essai clinique - Institut Bergonié 2015. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2964356/en/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-cancerologie (accessed July 14, 2020).
- [16] Perez T, Montaleytang M, Boisseranc C, De Crozals F, Darbon F, Gérardin E, et al. Retour d'expérience en pharmacie clinique oncologique. Ann Pharm Fr 2020;78:70–5. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2019.09.002>.
- [17] Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. Pharm Hosp Clin 2019;54:56–63. <https://doi.org/10.1016/j.phclin.2018.12.003>.
- [18] SFPC. Fiche mémo - Les entretiens pharmaceutiques 2019. <https://sfpc.eu/boites-a-outils/> (accessed September 8, 2020).
- [19] Lexique de la Pharmacie Clinique. SFPC n.d. <https://sfpc.eu/> (accessed August 4, 2020).
- [20] AFIPA. Automédication : marché mature ou marché d'avenir ? 2019. <https://www.afipa.org/etudes/> (accessed September 9, 2020).
- [21] Les entreprises du médicament - LEEM. Observatoire sociétal du médicament 2011 2011. <https://www.leem.org> (accessed September 9, 2020).
- [22] Ranchon F, Vial T, Rioufol C, Hénin E, Falandy C, Freyer G, et al. Concomitant drugs with low risks of drug–drug interactions for use in oncology clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol 2015;94:189–200. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.12.014>.

IV) DISCUSSION

Cette phase pilote nous a permis de mettre en évidence qu'un temps d'implémentation de ces activités est nécessaire à l'information de l'équipe médicale et à la mise en place d'une coordination entre la pharmacie et le service. En effet, la coopération et l'adhésion de l'équipe médicale est un facteur majeur du bon déroulement de l'instauration de ce type de programme. Elle est d'ailleurs reflétée par un nombre important de remarques issues du questionnaire de satisfaction mentionnant l'intérêt d'accentuer la communication et la coopération entre les équipes pharmaceutiques et investigatrices (pour 5 membres de l'équipe médicale) ; et ce malgré la bonne intégration de l'équipe pharmaceutique au sein du service clinique retrouvée dans ce même questionnaire. Dans notre cas, une préparation en amont du lancement de ce projet a été réalisée, cependant six des neuf patients inclus au cours du mois de décembre n'ont pas pu être vus par l'équipe pharmaceutique dans le cadre des activités de pharmacie clinique mises en place, car le secteur EC de la PUI n'a pas été prévenu par le service de la signature du consentement par ces patients. Un ajustement a donc été fait à la suite de ce premier mois d'expérimentation. Il a consisté en une nouvelle information de l'équipe médicale, notamment des techniciens d'étude clinique, et à la mise en place de point hebdomadaire entre l'interne référent « pharmacie clinique » et l'équipe du CEPCM. Cela a permis une efficience maximale du programme, puisque tous les patients inclus au CEPCM à partir de janvier 2020 ont pu bénéficier des activités mises en place. Ce travail confirme également l'implication importante de l'équipe pharmaceutique nécessaire à l'implémentation de ce type d'activités, et implique de prévoir les moyens permettant à celle-ci de se rendre disponible. Le principal frein à l'instauration de ces nouvelles activités dans notre centre et à l'évaluation de celles-ci est la pandémie de COVID19. En effet, pour des raisons sanitaires, elle n'a pas permis la réalisation des entretiens pharmaceutiques en présentiel pour une grande partie des patients. Elle montre en revanche, l'adaptation des équipes investigatrices et pharmaceutiques, puisque à l'exception d'un EPP associé à une première dispensation de traitement oral, toutes les activités ont pu être menées grâce à la mise en place d'entretiens pharmaceutiques téléphoniques.

Concernant le parcours pharmaceutique imaginé dans notre travail, le choix de réaliser les entretiens pharmaceutiques lors de la signature du consentement paraît pertinent car pour la majorité des patients les bilans de médications ont pu être effectués de façon systématique avant l'instauration du traitement. Les seules exceptions étaient liées à la particularité d'une étude (screening et instauration de traitement le même jour). Cela met en exergue la disparité des

parcours de soins dans les EC, malgré le canevas commun de la conciliation médicamenteuse pour les patients inclus dans un essai clinique(4,49). L'hétérogénéité des « parcours patient » soulignée précédemment représente un défi majeur dans l'intégration de ces activités à tous les patients inclus dans la recherche clinique, comme par exemple l'impossibilité de réaliser un bilan avant l'instauration du traitement si elle a lieu le jour du screening. Cela implique donc une adaptation constante des actions initialement prévues en fonction du parcours patient défini par l'étude clinique. Pour faciliter cet ajustement, l'instauration d'une étude de faisabilité pourrait être envisagée lors de la mise en place des études concernées par ces activités afin d'anticiper ce type de problème et définir en amont des parcours adaptés. Cette temporalité choisie dans la réalisation du BM implique en revanche un risque non négligeable de réalisation d'activités pharmaceutiques pour des patients qui ne seront finalement pas inclus dans l'essai clinique (12 patients sur 42) et donc une perte de temps pharmaceutique. Cependant notre expérimentation a montré que dans la majorité des cas la non-inclusion dans l'étude était connue de façon précoce (58% avant la réalisation de l'enquête et de l'expertise pharmaceutique clinique nécessaire au BM), minimisant ainsi le travail non nécessaire pour la prise en charge réalisée. De plus, le BM a justement permis dans certains cas la mise en évidence de facteurs d'exclusion. Ce point est très important, car il correspond à l'un des objectifs des recommandations de la mise en place

Les questionnaires de satisfaction ont également rapporté plusieurs points positifs concernant les activités choisies et leur mise en place de nos activités.

Concernant les BM :

- Ils sont utiles pour l'équipe médicale et pour les patients.
- Le format et le contenu des entretiens pharmaceutiques mis en place dans le cadre de l'élaboration des BM conviennent aux attentes des patients.
- Les BM rendus sont compréhensibles et exhaustifs

Il est en revanche complexe d'évaluer les EPP puisque peu ont été réalisés et qu'il est difficile de mesurer l'impact de ceux-ci sur l'adhésion des patients et la prévention des EI, en raison du faible recul par rapport à l'expérimentation. De plus, même si les retours des questionnaires à leur sujet paraissent très positifs, le faible nombre de patients répondant (seulement 3 ayant bénéficié d'un EPP) limite beaucoup cette analyse. En revanche, l'intérêt qu'ils ont suscité chez l'équipe médicale (100% d'avis positifs) montre bien l'utilité de leur mise en place.

Les principaux résultats de cette mise en place sont repris dans les tables « données des patients » et « données des bilans de médication réalisés » en annexe IV et V et les points principaux ont été discutés dans l'article ci-avant. Nous pouvons cependant ajouter au regard de ces données, que la population de patients pour laquelle nous avons mis en place ces activités était principalement composée de patients atteints de cancers de phase avancée, ce qui était cohérent avec leurs inclusions dans des essais de phases précoces. Ils étaient majoritairement atteints de cancers pulmonaires et dermatologiques ce qui s'explique par la présence de deux centres de référence dans ces pathologies sur l'AP-HM. Pour réaliser, les bilans de médicaments, en plus des données du DPI, et de l'entretien pharmaceutique du patient, 55 professionnels de santé de ville ont été contactés, soit en moyenne 1.6 par patient. Lors de ces entretiens pharmaceutiques 71 professionnels de santé avaient été mentionné par les patients comme les prenant en charge, cependant nous n'avons pas réussi à joindre 5 d'entre eux au moment de l'élaboration du bilan, et 11 autres (principalement des généralistes) n'ont pas pu être contactés en raison de leur indisponibilité liée à la pandémie de COVID 19. Nous avons tout de même pu nous appuyer sur au moins 3 sources pour chaque patient comme recommandé(3,4).

L'intérêt de ces activités pour ces patients a également été montré dans notre article par le nombre important d'AP et d'IP, ainsi que leur pertinence soulevée par l'impact majeur dans la prise en charge des patients : mise en évidence de facteur d'exclusion ou de PLT, ayant entraîné des arrêts ou des substitutions de traitements ; mais aussi par l'identification de toxicité potentiellement liée aux co-médications évoquées dans les bilans. Une table décrivant plus en détail les IP émises est disponible en *annexe VI*. Ces résultats soulignent la nécessité d'impliquer le pharmacien et son expertise dans la prise en charge des toxicités apparues au cours des essais cliniques, afin d'étudier le lien potentiel avec le ME et les co-médications et de trouver des solutions pour la résolution ou la prévention de ces EI. Ce rôle du pharmacien initialement prévu dans le projet de pharmacie clinique paraît donc être un axe de travail prioritaire pour consolider ces activités de pharmacie clinique mises en place. Ce travail rapporte également l'intérêt primordial de l'analyse pharmaceutique approfondie du contexte biologique et physiopathologique du patient lors de la réalisation des BM en raison de l'importance des interventions liées à ces contextes. L'analyse de ce contexte est justement l'essence même de la pharmacie clinique puisqu'elle inclut l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance dans un cadre plus global que les strictes interactions médicamenteuses où le pharmacien a un rôle majeur à jouer en raison de son expertise.

L'un des points particulièrement développés dans ces activités pharmaceutiques à la demande des investigateurs est la recherche et la gestion de médecines alternatives. Nous avons justement retrouvé un nombre significatif d'AP et d'IP concernant ces médecines alternatives et les habitudes alimentaires à risque des patients qui conforte l'importance de cet axe de travail. Cette attention particulière est due notamment à la grande fréquence d'utilisation de ces thérapies par les patients qui, de plus, ne sont pas souvent évoquées avec le médecin. La faible fréquence de patients ayant recours à ces thérapeutiques évoquées dans notre article, nous a amené à nous questionner sur une sous-estimation de celle-ci due à l'omission volontaire ou non des patients d'en parler. Cependant, la concordance régulière entre les entretiens patients et les informations collectées auprès des professionnels de santé dont les pharmaciens officinaux, très sollicités par les patients dans ces cas-là, n'appuie pas cette hypothèse. En revanche, cette petite proportion peut s'expliquer par une tendance fréquemment évoquée par les patients lors des entretiens pharmaceutiques, d'éviter l'automédication ou la phytothérapie, car elles sont déconseillées par les investigateurs. Cette forte adhésion aux consignes médicales s'explique notamment par les espoirs suscités par la participation dans l'essai, et donc un respect des instructions associées, fréquemment mentionnés par les patients lors des EP. La gestion de ces thérapie est également très complexe en raison du peu d'études disponibles sur leurs interactions avec les médicaments et donc le manque de connaissances concernant le risque iatrogénique. Les médecins déconseillent, voire interdisent, donc fréquemment leur utilisation par principe de précaution, en dépit des nombreuses attentes des patients à l'égard de ces thérapies souvent accompagnées d'un faux sentiment de sécurité. Le rôle du pharmacien paraît donc très important dans l'identification précise des risques iatrogéniques et leur résolution par des actions ciblées et argumentées qui accentuerait l'adhésion du patient à la prise en charge proposée. La mise en place de ces actions ciblées appuie également l'intérêt de l'association du BM et de l'EPP. Le BM permet, en effet d'identifier les risques iatrogéniques liés à ces thérapeutiques, et d'apporter une information personnalisée et ciblée lors de l'EPP.

L'introduction de ces activités va nécessiter la réactualisation du système d'assurance qualité du secteur EC de la PUI avec la modification du processus métier et la création d'un mode opératoire encadrant la réalisation de ces activités. Il sera également nécessaire d'ajouter de nouveaux indicateurs qualités permettant d'évaluer ces activités et de mettre en place des mesures d'amélioration. Les indicateurs que l'on pourrait utiliser sont notamment :

- Le nombre de patients ayant bénéficié de ces activités et le type d’activité réalisée (BM et EPP)
- Le nombre d’AP retrouvé dans les BM au regard du CR médical.
- Le nombre et le devenir des IP émises ainsi que le suivi des toxicités liées aux traitements.
- L’adhésion au traitement et l’apparition de toxicité pour les patients ayant bénéficié d’un EPP.

Le suivi des actions de pharmacie clinique devra également passer par la mise en place d’une évaluation régulière de la satisfaction des patients et des professionnels de santé impliqués. Une nouvelle enquête auprès des médecins investigateurs sera d’autant plus pertinente, puisque de nouvelles informations ont été faites, et que la soumission du questionnaire a permis une sensibilisation au projet. Cela a par ailleurs entraîné de nombreux nouveaux retours très positifs des investigateurs, ainsi qu’une augmentation de leur implication dans le projet. Ce changement, est notamment remarqué dans la pratique courante par une forte augmentation de la sollicitation du pharmacien dans la résolution de problèmes liés aux médications du patient et des demandes d’avis pharmaceutique.

Nous avons également pu confirmer par cette étude, la présence des facteurs de risque iatrogénique attendus chez nos patients comme : la polymédication ; ou les risques importants et atypiques liés au ME. Même si notre population est assez spécifique car inclue dans des essais cliniques de phase précoce en cancérologie, nous pouvons émettre l’hypothèse que de nombreux facteurs de risque retrouvés ou suspectés chez nos patients sont transposables à la majorité des patients inclus dans les RIPH. Pour commencer, nous avons remarqué que le nombre important de médicaments retrouvés dans notre population était notamment lié aux traitements symptomatiques. Par conséquent, la polymédication pourrait concerner la majorité de ces patients étant donné leurs pathologies complexes et souvent mal contrôlées qui impliquent donc régulièrement de nombreux symptômes. Ensuite, le risque lié aux médicaments expérimentaux est par définition commun à tous les essais cliniques, cependant il se réduit avec l’avancement du développement du médicament en raison de l’évolution des connaissances, et il paraît plus important en oncologie en raison des profils de risque atypiques et complexes des anticancéreux. Pour finir la méconnaissance des modalités de prise des ME par les patients participants à un essai clinique décrite dans l’étude évoquée dans notre travail(54) concerne tous les types de patients inclus dans la recherche clinique. Cela nous incite

donc à continuer d’instaurer ces activités de pharmacie clinique pour d’autres patients que ceux inclus aux CEPMC. Cette évolution doit cependant se faire étape par étape afin d’être le plus efficiente possible, et une pérennisation des activités implémentées sera nécessaire avant le déploiement à d’autres services ou populations de patients. Depuis juin 2020, ces activités ont été déployées au secteur d’oncopédiatrie dont les études de phase précoces font partie intégrante du CEPCM. Cette poursuite des activités au sein du CEPCM devrait passer comme prévue initialement par la mise en place d’un suivi des toxicités des patients et du devenir IP émise. Ceci permettrait d’évaluer leur apport dans la gestion du risque iatrogénique lorsque le recul sera suffisant. Nous pourrions également envisager d’améliorer les EPP, avec notamment la mise en place d’une évaluation préalable plus approfondie des besoins de chaque patient, basée sur les méthodes recommandées dans l’éducation thérapeutique du patient(55), afin d’accentuer la personnalisation de ces entretiens. Enfin, comme évoqué par la majorité des patients dans les questionnaires de satisfaction un lien pourrait être créé entre le patient et l’équipe pharmaceutique en cas de besoin. Cela pourrait se traduire par la mise en place d’un moyen de communication dédié comme une ligne téléphonique ou une adresse mail, ou la possibilité pour le patient de voir un membre de l’équipe pharmaceutique lors de ces visites protocolaires sur site.

Pour finir, dans le cadre du déploiement de ces activités à d’autres patients inclus dans les EC, certains points devront être surveillés et faire l’objet de réflexion particulière. Par exemple, pour les patients inclus dans un EC randomisé en double aveugle, une attention particulière devra être portée sur la gestion de l’aveugle. En effet, si la pharmacie a la charge de la gestion de l’aveugle (et donc est en ouvert) et que l’équipe pharmaceutique est amenée à voir le patient après sa randomisation, il y aurait un risque de modification non intentionnel de la prise en charge. L’autre point essentiel à l’implémentation de ces activités est le temps pharmaceutique nécessaire à leur réalisation, mais également à leur introduction dans la pratique courante. Ces activités sont très chronophages à mettre en place car elles nécessitent une forte implication pharmaceutique et l’instauration d’une organisation spécifique entre le service clinique et la PUI. Le temps était notamment une des principales limites ressenties par l’équipe pharmaceutique mais également par l’équipe médicale, de nombreuses remarques ont notamment été émises lors de l’enquête de satisfaction évoquant le temps pharmaceutique et médical restreint attribuable à ces activités. Cette limite s’explique aussi par l’augmentation importante de l’activité observée dans le cadre de la recherche clinique ces dernières années, et

l'absence d'évolution de l'effectif pharmaceutique. Une démarche est donc indispensable afin de définir le temps nécessaire à l'intégration de ces activités à la pratique courante et les moyens de l'obtenir. Selon des recommandations en cours de publication issue du collège de la pharmacie d'officine et de la pharmacie hospitalière (CPOPH), le temps pharmaceutique moyen nécessaire à la réalisation de BM est de 45 à 60 minutes et de 15 à 20 minutes pour les entretiens patients. Ce temps paraît cependant un peu plus important dans le cadre de la recherche clinique en raison de la complexité des protocoles, de la difficulté de trouver des alternatives thérapeutiques, et de la validation systématique des BM par un pharmacien senior. Par conséquent, compte tenu du temps pharmaceutique considérable nécessaire au déploiement de ces activités, une évolution du personnel du secteur devra être envisagée. Il paraît aussi nécessaire de réfléchir à l'implication de tous les membres de l'équipe pharmaceutique et à la répartition des différentes tâches selon leurs compétences et leurs habilitations afin d'optimiser la réalisation de ces activités. Il pourrait par exemple être envisagé d'impliquer les PPH ou les autres externes du secteur pour la réalisation de certaines activités comme le recueil d'information (entretien, contact des professionnels de santé). Afin d'obtenir ce temps nécessaire, il paraît également judicieux qu'une réflexion concernant la valorisation de ces actes soit menée. La recherche clinique paraît, en plus, bien adaptée à l'instauration de cette rémunération car le financement de chaque acte réalisé au cours d'une RIPH est défini par les conventions financières établies avec le promoteur à l'initiation de chaque EC. L'intégration de ce type d'actes hospitaliers, dans les grilles de surcoûts pourrait ainsi être envisagée d'autant qu'ils font partie intégrante de la prise en charge du patient prévue par les Bonnes Pratiques Cliniques. Cette démarche est notamment recommandée par la SFPO(42) : « si une consultation pharmaceutique est proposée au promoteur et retenue, elle doit figurer dans la Convention et justifie une valorisation spécifique. » Dans le cadre des essais cliniques, il semble également pertinent qu'une réflexion nationale soit menée afin de définir la juste rémunération de ces actes et de l'harmoniser sur le territoire en raison de l'existence de la convention unique(21). Cela permettrait de faire un premier pas concret dans le cadre d'une démarche plus globale concernant la rémunération des activités de pharmacie clinique.

V) CONCLUSION ET PERSPECTIVES

En raison des évolutions récentes de la législation, l'activité des PUI est amenée à changer dans les prochaines années avec la généralisation des activités de pharmacie clinique et leur implémentation dans la pratique courante. Ces évolutions concernent tous les patients y compris ceux participant à des essais cliniques, et il sera donc nécessaire d'intégrer ces nouvelles activités pharmaceutiques à la gestion quotidienne des médicaments expérimentaux. La spécificité de la recherche clinique implique cependant une adaptation des activités de pharmacie clinique recommandées et déjà mises en place dans d'autres domaines médicaux.

Ce travail a montré la possibilité de créer un parcours pharmaceutique adapté permettant l'introduction des activités de pharmacie clinique dans la recherche impliquant la personne humaine. Nous avons cependant remarqué que l'hétérogénéité des protocoles de recherche et des parcours patient qui en découlent oblige à une adaptation constante du fond et du format de ces activités.

Notre étude a également confirmé la pertinence de la mise en place de ces activités dans les RIPH, puisque nous avons pu retrouver les facteurs de risques iatrogéniques attendus chez les patients inclus dans les essais de phase précoce en cancérologie (polymédication, méconnaissance du ME, médicament à risque.), et que ceux-ci semblent communs à d'autres phases d'essai clinique et d'autres pathologies. L'intérêt de ces activités dans la prise en charge des patients inclus dans la recherche clinique a également été souligné par notre travail, notamment en raison du nombre et de la pertinence des AP et d'IP observés, ainsi que de la forte liaison de ces IP aux protocoles.

Notre travail a aussi permis de montrer l'utilité ressentie par les patients et les professionnels de santé impliqués dans la recherche clinique, concernant ces activités, qui est un facteur indispensable à l'introduction de ces activités. Cette dernière implique, en effet, une collaboration étroite entre les professionnels de santé et une adhésion du patient.

Pour finir, la mise en place de ces activités dans la recherche clinique est très chronophage en raison de l'implication qu'elle impose à l'équipe pharmaceutique, et devra faire l'objet d'une réflexion sur les moyens, notamment financiers, à mettre en place pour faciliter et harmoniser leur implémentation en France.

ANNEXES

ANNEXE I : « Fiche Réflexe : Activité de pharmacie clinique au CEPCM »



ASSISTANCE PUBLIQUE – HOPITAUX DE MARSEILLE

POLE PHARMACIE Secteur Essais cliniques	<u>Gestion Documentaire</u> A codifier
<u>FICHE REFLEXE : Activité de pharmacie clinique au CEPCM</u>	
Date de la diffusion : 18/05/2020	Rédigé par : Q. BECHERAS
Version : 1	Validé par : B. DELUCA-BOSC
Nombre de pages : 8	Approuvé par : S. HONORE

I - OBJET DE LA FICHE REFLEXE

Cette fiche reflexe a pour but de décrire les activités de pharmacie clinique réalisées par le personnel du secteur essais cliniques de la Pharmacie de la Timone : **bilans de médications et entretiens pharmaceutiques lors de la première dispensation de traitement expérimentaux oraux chez les patients inclus dans des essais cliniques de phase précoce au CEPCM.**

II - DOMAINE D'APPLICATION

La fiche reflexe s'adresse à l'ensemble du personnel habilité du secteur EC de la pharmacie de l'Hôpital de la Timone.

III - GLOSSAIRE

CEPCM: Centre d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille dorénavant CLIP² (Centre Labellisé INCa pour les Phases Précoces)

BM: Bilan de Médication

EP: Entretien Pharmaceutique

Visual patient : Logiciel de consultation des résultats de laboratoire de l'AP-HM

Axigate: Dossier patient informatisé

Thériaque: Base de données médicament (<http://www.theriaque.org>)

Vidal: Base de données médicament (<http://www.vidalhoptimal.fr>)

GPR: Logiciel d'aide au bon usage clinique du médicament

DDI predictor: Site de prédition des interactions liées par les cytochromes

Hedrine : Base de données d'interactions plantes-médicaments

IV - TEXTES ET DOCUMENTS ASSOCIES

Décret relatif aux Pharmacies à Usage Intérieur (décret n° 2019-489 du 21 mai 2019),
Recommandations de la HAS concernant la mise en œuvre de la conciliation médicamenteuse dans les établissements de santé (février 2018) et plus spécifiquement en oncologie (mars 2019)

Processus de rattachement :

Nom du processus :

Sous processus :

Code du mode opératoire :

Code de la fiche reflexe :

V - PROCESSUS

A. Intégration dans l'équipe clinique

Afin que les activités de BM et EP soient faites dans les conditions optimales et soient donc le plus efficientes possibles, des moyens d'intégration de l'équipe pharmaceutique dans le service clinique ont été mis en place.

- Le planning du service est partagé avec l'interne responsable de l'activité de pharmacie clinique pendant le semestre et avec le pharmacien afin d'avoir une visibilité sur les visites des patients prévues.
- Une adresse générique de transfert d'informations concernant les activités de pharmacie clinique a été créée afin de simplifier et centraliser l'information : « pharmaclip@ap-hm.fr ».
- Un membre de l'équipe pharmaceutique participe au staff hebdomadaire de planification de l'activité le vendredi à 14h dans la salle de réunion du 1^{er} étage du CEPCM
- Le Dossier partagé « **S:\CLIPP_Medical** » est ouvert à l'interne et au pharmacien référent du secteur afin de faciliter l'échange d'informations entre le CEPCM et le secteur Essais Cliniques. Il permet de déposer les documents pharmacie ou de consulter les documents du service. Il contient un fichier « Bonjour » expliquant le classement des documents et notamment du dossier réservé aux activités de pharmacie clinique « **S:\CLIPP_Medical\Projet Pilote Pharmacie clinique CLIP²** »

B. Réalisation des bilans de médication

Afin d'être le plus pertinent possible et permettre la prévention des inclusions à tort ou des biais lors de l'analyse des résultats (HAS mars 2019), les bilans doivent être réalisés, si possible, avant l'initiation du traitement expérimental (CIJ1). Ils seront également un support pour la sécurisation individualisée de la prise en charge médicamenteuse et pour l'analyse de la survenue d'événement indésirable.

La réalisation du bilan doit se faire en plusieurs étapes :

- **Etape I**

Entretien pharmaceutique (EP) avec le patient réalisé par l'externe en pharmacie présent au CLIP² ou un membre du secteur essais clinique de la pharmacie, selon la trame préétablie « *Entretien patient pour le bilan de médication* » (Annexe 1). Un recueil provisoire « *Recueil bilan de médication* » (Annexe 2) doit être rempli lors ou à l'issue de cet entretien et est mis sur le dossier partagé de l'étude correspondante « S:\CLIPP_Medical\Projet Pilote Pharmacie clinique CLIP² ». Afin de tracer cette action et d'initier le processus de recueil d'informations la personne réalisant le bilan de médication doit remplir les premières colonnes (B à F) du tableau Excel « Tableau de suivi des bilans de médication et entretiens pharmaceutiques » situé dans le dossier partagé : « S:\CLIPP_Medical\Projet Pilote Pharmacie clinique CLIP²\Document généraux ».

- **Etape II**

Recueil d'information auprès des professionnels de santé ambulatoires en charge du patient par un membre du secteur essais cliniques ou l'externe en pharmacie présent au CLIP².

Il est important de demander à cette étape, si possible, des documents papier pour éviter les erreurs dans la transmission d'informations (ordonnance, historique, courrier). Ces documents doivent être transmis si possible par un moyen sécurisé (Fax, adresse mail sécurisée).

Afin de faciliter l'échange d'informations au sein de l'équipe pharmaceutique (surtout si les différentes étapes ne sont pas réalisées par la même personne), il est important de tracer le maximum d'informations sur le « Rapport contact téléphonique » (Annexe 3).

Des « recommandations pour l'appel des professionnels de santé » (Annexe 4), ainsi qu'une « fiche de liaison ville-hôpital » (Annexe 5) sont disponibles sur le dossier partagé « S:\TimoPharma\Essais cliniques\Pharmaclip\Document ».

• **Etape III :**

Réalisation du bilan de médication par un interne ou pharmacien du secteur. À partir de tous les recueils remplis précédemment, un interne ou pharmacien du secteur Essais Cliniques fait une synthèse selon le document « Bilan médicamenteux EC de phase précoce » disponible dans le dossier partagé « S:\TimoPharma\Essais cliniques\Pharmaclip\Document »

- Recueil et analyse du bilan biologique le plus récent du patient (sur *Visual Patient*[®] ou en document lié sur *Axigate*[®] si analyse réalisée en ville) (Page 1 du Bilan de médication, Annexe 6)
- Synthèse des données récoltées lors de l'entretien patient et auprès des professionnels de santé ambulatoires. (Page 2 du Bilan de médication)
- Recueil et analyse des données inscrites sur le CR de screening par l'investigateur via *Axigate*[®] (Poids, constantes, biologie, médicaments...) et vérification de la concordance avec les données récupérées.

Cette étape permet si besoin de compléter le bilan, de vérifier l'exhaustivité du bilan, et surtout d'identifier les informations manquantes pouvant être des risques majeurs pour la prise en charge du patient. Dans le cas d'un risque majeur dans la prise en charge du patient, la transmission du bilan ou de ces informations devra être réalisée rapidement après avis d'un pharmacien senior du secteur (Appel ou mail à l'équipe investigatrice selon l'urgence à traiter l'information).

- Analyse pharmaceutique du bilan de médication (Page 3 du bilan de médication) :
 - Vérification de l'absence d'interactions majeures entre les traitements habituels du patient en prenant en compte la physiopathologie du patient et le bilan biologique du patient (analyse d'ordonnance *Thériaque*[®], utilisation de *GPR*[®] en cas d'insuffisance rénale, *DDI predictor*[®] si risque d'inhibition ou induction enzymatique).
 - Analyse du profil de risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables des médications du patient (traitements habituels, phytothérapies ou autre médecines alternatives) à l'aide de base de données (*Thériaque*[®], *Vidal*[®], *Hedrine*[®]) ou de recherche bibliographique (des documents ou liens considérés comme fiables sont disponibles dans le dossier « S:\TimoPharma\Essais cliniques\Pharmaclip\Bibliographie\Documents validés »).
 - Analyse du bilan au regard du protocole d'essai clinique dans lequel le patient va être inclus et des documents associés :

- Vérification de la non-présence de critères d'exclusion. (**voir Protocole**)
 - Vérification de l'absence de médicament concomitant interdit au cours de l'étude et identification des médicaments concomitants déconseillés ainsi que du risque associé. (**Protocole**)
 - Identification du profil de risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables du médicament expérimental (selon les données disponibles dans le protocole ou la brochure investigateur)
 - Recherche d'alternative thérapeutique, et/ou de mesure de surveillance et de prévention, en cas de médicament interdit ou déconseillé, de risque d'interaction médicamenteuse et/ou d'addition d'effets indésirables. (**Protocole et recherche base de données et bibliographie**)
 - Synthèse de cette analyse dans la page 3 du Bilan de médication
- Signature électronique du bilan et enregistrement du bilan dans le dossier « S:\TimoPharma\Essais cliniques\Pharmaclip\Document à valider » sous le nom « Bilan de médication XXX-Xx » pour validation par un pharmacien senior du secteur (cette validation sera signifiée par la signature électronique du bilan par ce dernier et le déplacement dans le dossier « S:\TimoPharma\Essais cliniques\Pharmaclip\Document à valider\validés ok ».)
- Après validation pharmaceutique, le bilan de médication doit être mis à disposition des investigateurs dans le dossier partagé de l'étude correspondante « S:\CLIPP_Medical\Projet Pilote Pharmacie clinique CLIP² » et copié pour archivage dans le dossier spécifique de l'étude sur le dossier « S:\TimoPharma\Essais cliniques\Pharmaclip\Bilan de médication validé ».
- Afin de tracer la réalisation de ce bilan, il est nécessaire de remplir les colonnes G et H du tableau Excel « Tableau de suivi des bilans de médication et entretiens pharmaceutiques » situé dans le dossier partagé : « S:\CLIPP_Medical\Projet Pilote Pharmacie clinique CLIP²\Document généraux ».

C. Entretien pharmaceutique à l'initiation d'un traitement expérimental oral

Un entretien pharmaceutique est réalisé par un pharmacien ou un interne en pharmacie du secteur lors de la première dispensation d'un traitement expérimental oral. Il a pour objectif de sécuriser l'administration du traitement expérimental, en informant le patient des conduites à tenir concernant prévention et la prise en charge des effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses. L'entretien pharmaceutique doit être mené selon une trame préétablie « Entretien à l'initiation de traitement expérimental oral » (Annexe 6), et basé sur une fiche d'information à destination du Fiche reflexe Activité de pharmacie clinique au secteur « Essais Cliniques » PMT/.....

5/8

patient spécifique au protocole expérimental (cf paragraphe D ci-dessous), et les données du « tableau conseil patient » disponibles sur « S:\TimoPharma\Essais cliniques\Pharmaclip\Document ». La fiche sera remise au patient au cours de l'entretien, en plus du carnet et de la carte de participant, fournis par le promoteur.

L'entretien doit également être tracé dans le tableau Excel « tableau de suivi des patients inclus dans les essais cliniques » situé dans le dossier partagé : « S:\CLIPP_Medical\Projet Pilote Pharmacie clinique CLIP²\Document généraux ». Une case commentaire est disponible en cas de besoin pour tracer les informations importantes de l'entretien.

D'autres entretiens pharmaceutiques avec les patients peuvent être réalisés au cours du protocole à la demande de l'investigateur (notamment en cas d'apparition d'effets indésirables), de demande du patient ou de mauvaise observance du traitement.

D. Réalisation de la fiche patient spécifique d'un essai clinique

Ces fiches seront préparées à l'issue de la mise en place de l'essai clinique par le pharmacien ou l'interne en pharmacie du secteur essais cliniques et validées par les investigateurs. Elles sont élaborées à partir du document « Modèle fiche patient » (Annexe 7), et reprennent les informations du protocole, de la notice d'information patient et du carnet patient s'il existe. Aucune information spécifique supplémentaire à celles présentes dans la fiche d'information ou le carnet patient ne doit être ajoutée à cette fiche hormis pour les recommandations succinctes d'hygiène de vie.

Chaque fiche comprend :

- Une en tête reprenant la molécule, le protocole, la classe thérapeutique, le conditionnement et l'aspect (si disponible)
- Une partie sur les modalités de prise du traitement avec un tableau schématique du rythme d'administration (basé sur le modèle des fiches rédigées par la SFPO <https://oncolien.sfpo.com/>).
- Une partie sur les conditions de détention
- Une partie sur les informations associées au traitement :
 - o Précautions à prendre et surveillance
 - o Grossesse et allaitement
 - o Interactions avec les médicaments et l'alimentation

- Les effets indésirables repris sous forme de tableau expliquant les symptômes à surveiller et les gestes de prévention et de prise en charge (uniquement les conseils mentionnés dans la notice d'information ou très généraux).

- Un bandeau reprenant les sources utilisées pour la création de la fiche

Si la molécule est déjà sur le marché, la fiche rédigée par la SFPO (voir lien ci-dessus) peut être utilisée (si elle existe et correspond aux données du protocole).

La fiche réalisée doit être validée par un pharmacien du secteur essai clinique avant d'être soumise aux investigateurs. La fiche peut ensuite être mise à disposition du service clinique dans le dossier partagé de l'étude correspondante « S:\CLIPP_Medical\Projet Pilote Pharmacie clinique CLIP² » et archivé dans le dossier spécifique de l'étude sur le dossier « S:\TimoPharma\Essais cliniques\Pharmaclip\Fiche patient ».

E. Organisation interne

Afin que ces activités soient réalisées et intégrées de façon optimale au planning du secteur essais cliniques, il est important de réaliser certaines activités régulières :

- Un membre de l'équipe doit consulter de **façon journalière** la boîte mail « pharmaclip » et **le planning du CLIP² pour le lendemain**. Il doit également consulter le « tableau de suivi des patients inclus dans les essais cliniques » situé dans le dossier partagé : « S:\CLIPP_Medical\Projet Pilote Pharmacie clinique CLIP²\Document généraux » afin de voir si de nouveaux bilans sont à faire.
- **Le jeudi soir**, il est nécessaire de consulter le planning de la semaine suivante et de noter les screenings et/ou initiations de traitement (CIJI) prévus. Cela permet de préparer le staff hebdomadaire du lendemain : Vérification de l'avancement des bilans de médication des patients prévus en CIJI et organisation des activités à réaliser avec le service clinique (entretien pour bilan de médication ou initiation de traitement expérimental oral).

VI - GESTION DU DOCUMENT

Diffusion du mode opératoire

Ce mode opératoire a fait l'objet :

- D'une diffusion générale
- D'une diffusion contrôlée

VII - HISTORIQUE DES MODIFICATIONS

Identification du mode opératoire	N° de version	Date de modification ou de vérification	Date de diffusion
FR activité pharmacie clinique EC	I	Création	02/06/2020

Annexe 1

Entretien patient pour bilan de médication

Note : Cette trame est simplement un appui pour n'oublier aucune question, elle peut rarement être respectée à la lettre au cours d'un entretien. Les patients répondent rarement de façon exhaustive aux questions qu'on leur pose, il faut aller chercher les informations en reformulant les questions si besoin.

Consignes générales pour l'entretien :

- Il s'agit d'un entretien pour faire un bilan (ne pas analyser le bilan en direct et encore moins avec le patient)
- Ne pas utiliser de négation dans les questions (exemple : Ne pas dire « Vous ne prenez pas ... ? » mais plutôt « Est-ce que vous prenez ? »).
- Ecouter le patient et rebondir sur les remarques qu'il peut faire. Attention à garder quand même le patient dans le cadre de l'entretien (le recentrer sur ses traitements et sa prise en charge ambulatoire si besoin)
- Ne pas donner de conseil spécifique aux patients pour éviter de se mettre en discordance avec les propos du médecin. (Les conseils que l'on doit donner sont uniquement de rapporter toutes les modifications de médication à l'investigateur et d'éviter de prendre des médicaments ou des compléments sans en avoir parlé avec l'investigateur avant.)
- Répondre de façon plutôt évasive aux questions du patient en donnant toujours le dernier mot à l'investigateur.
- Insister si besoin sur le fait que l'on n'est pas là pour lui faire arrêter des médicaments mais qu'on va réévaluer s'il y en a vraiment besoin avec le médecin.
- Poser des questions ouvertes en donnant des exemples parlants au patient seulement si nécessaire (attention le patient risque de se focaliser sur les exemples donc essayer de faire des exemples qui parlent au patient)

Déroulement d'un entretien :

Présentation :

Se présenter :

« Bonjour, je suis interne/l'externe en pharmacie à l'hôpital, je viens pour faire un point avec vous sur vos traitements. »

Expliquer :

- Que l'on fait ce bilan en complément de l'entretien du médecin pour avoir une idée précise de toutes les médications que prend le patient.
- Que l'on veut juste s'assurer qu'il n'y aura pas de risque d'interactions entre les médicaments ou compléments alimentaires et le médicament de l'essai clinique

Vérifier et récupérer les informations concernant le patient :

- Vérifiez le Nom / Prénom / Date de Naissance du patient
- Demander le nom de naissance

Annexe 1

Entretien :

Identifier le suivi ambulatoire du patient et prendre les coordonnées des professionnels de santé si possible (ou de quoi les retrouver) :

- Est-ce que le patient gère seul son traitement ? Si non qui le gère ?
- Qui est son médecin traitant
- Est-ce qu'il a l'habitude d'aller toujours dans la même pharmacie d'officine ?
- Est-ce qu'il voit un ou des spécialistes, et si oui est-ce qu'il prescrit des médicaments ?
(Attention Ophtalmo ou allergologue rarement mentionnés par le patient revenir dessus si problème vision ou d'allergie)
- Demandé s'il a déjà eu recours à des médecines alternatives *(Attention à ne pas être négatif sinon le patient n'en parlera pas)*

Recueillir les médicaments du patient (demander à un accompagnant en cas de besoin et si cela est possible) :

- Identifier le traitement habituel du patient
 - o Demander les ordonnances si le patient les a avec lui
 - o Faire par heure de prise ou déroulement sur une journée si besoin
 - o Demander s'il y a des traitements hebdomadaires ou mensuels
 - o Demander depuis quand le traitement est prescrit, pourquoi ? s'il y a eu des modifications récentes et pourquoi ? s'il y a des problèmes avec le traitement (observance/ effets indésirables...)
 - o Demander la fréquence de prise des traitements en si besoin
- Demander si le patient s'automédique *(ne pas trop utiliser le mot automédication il a souvent une connotation négative pour le patient)* :
 - o Demander plutôt s'il prend des médicaments ou des plantes de façon occasionnelle pour des douleurs, des troubles du transit, les allergies, l'anxiété ou pour dormir.
 - o Demander s'il prend des médicaments, plantes (gélules, fleurs de bach, infusions), vitamines, compléments, huiles essentielles ou homéopathie qui lui ont été conseillés notamment pour le traitement des effets indésirables.
- Vérifier si on n'a rien oublié en recherchant s'il prend des médicaments :
 - o À prescription particulière (stupéfiants, somnifères)
 - o De forme pharmaceutique inhabituelle (injection, collyre, patch, inhalation, pulvérisation nasale, crème avec principe actif...)
- Demander si le patient a des allergies (médicamenteuses ou autres)
- Demander au patient s'il suit un régime particulier, s'il consomme des agrumes (notamment pamplemousse et orange amère), s'il a l'habitude d'utiliser des épices (notamment curcuma, cumin, gingembre...).

Fin de l'entretien :

Remercier le patient

Lui expliquer qu'on contactera si besoin son médecin, sa pharmacie, ses spécialistes, etc, pour compléter et valider notre bilan (« être sûr qu'on n'a rien oublié et qu'on n'a pas fait d'erreur ») :
Accord tacite du patient s'il ne refuse pas.

Lui dire qu'on rendra notre bilan à l'investigateur et que c'est lui qui décidera des conduites à tenir et reviendra vers lui si besoin.

Annexe 2

Recueil pour bilan de Médication

Protocole : _____

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Screening et signature du consentement le :

C1J1 Prévu le :

Professionnels de Santé (Nom/Coordonnées)	
Pharmacie	
Généraliste	
Spécialistes	
Autres	

V1 du 22/04/2020

Annexe 2

Alimentation (régimes particuliers, épices, agrumes)

Annexe 3

RAPPORT DE CONTACT TELEPHONIQUE

Patient :

Date de l'appel :

Professionnel

NOM :

TEL :

FONCTION :

Annexe 4

Recommandation pour les appels à des professionnels de santé dans le cadre des bilans de médications.

- Se présenter :

« Bonjour, je suis interne en pharmacie à l'hôpital de la Timone à Marseille, je vous appelle pour faire le point sur les traitements d'un de vos patients Mr X qui va être inclus dans un protocole de recherche clinique »

- Bien connaître les informations du patient (Nom Prénom, Nom de naissance, Date de naissance) et les avoirs à proximité lors de l'appel.
- Connaitre de façon générale l'histoire du patient et de la maladie avant d'appeler.
- Avoir les informations concernant le traitement pour pouvoir les vérifier.
- Commencer par la pharmacie et/ou l'infirmière pour avoir plus de matière lorsqu'on appelle le médecin généraliste ou spécialiste, et potentiellement avoir déjà identifié les discordances à discuter avec le médecin (remonter le circuit du médicament en sens inverse à partir du patient).
- Demander si possible les documents reprenant les informations données (ordonnances, historique du logiciel de dispensation de l'officine, compte rendu) en utilisant de façon préférentielle les moyens de communication sécurisés (mail sécurisé, Fax). Utiliser si besoin la fiche de liaison ville-hôpital (Annexe 4).
- Tracer tous les commentaires donnés par le professionnel de santé sur la fiche « rapport de contact téléphonique » (Annexe 2) pour pouvoir les intégrer si besoin dans le compte rendu (ex : tendance à l'automédication, effets indésirables...).
- Laissez le professionnel de santé donner les informations sur les traitements, les allergies, etc... en posant des questions ouvertes et en évitant les questions fermées : Faire une recherche d'informations et pas juste une vérification.

Annexe 5

 Assistance Publique Hôpitaux de Marseille	<p>FICHE DE SUIVI LIEN VILLE HOPITAL</p> <p>Pharmacie Hôpital de la Timone 264 rue saint Pierre, 13385 Marseille</p>
---	--

Marseille, le XX/XX/XXXX

Madame, Monsieur,

Pharmacie Hôpital de la
Timone – Secteur Essais
Cliniques

Chère consœur, cher confrère,

Dr. Bénédicte Deluca-Bosc

Votre patient(e), Mr(Mme) NOM (Né(e)) : NOM DE NAISSANCE Prénom,
née le XX/XX/XXXX, est suivi(e) au CHU de la Timone dans le cadre d'un
protocole de Recherche Impliquant la Personne Humaine.

Dr. Pierre Bertault-Peres

Afin d'optimiser sa prise en charge nous aurions besoin de récupérer
l'ensemble des traitements dispensés à ce(tte) patient(e).

Tel : 04-91-38-91-56

Nous nous tenons à votre disposition pour tout complément
d'information.

Fax : 04-91-38-77-05

En vous remerciant de votre confiance,

Bien confraternellement,

Docteur en Pharmacie

Annexe 6

Bilan de Médication

Protocole :

IDENTITE PATIENT

Nom : Cliquez ici pour entrer du texte. **Prénom :** Cliquez ici pour entrer du texte. **Sexe :** Choisissez un élément.

Date de naissance : Cliquez ou appuyez ici pour entrer une date. **Tel :** Cliquez ici pour entrer du texte.

Screening et signature du consentement le : Cliquez ici pour entrer une date. **C1J1 Prévu le**
 Cliquez ici pour entrer une date.

Professionnels de Santé (Nom/Coordonnées)

Pharmacie		
Généraliste		
Spécialistes		
Autres		

DONNEES CLINIQUES / BIOLOGIQUES

BILAN CLINIQUE

Poids (kg)		Cliquez ici pour entrer une date.
Taille (m)		Cliquez ici pour entrer une date.
Surface corporelle (m ²)		Cliquez ici pour entrer une date.
TAS/TAD (mmHg)		Cliquez ici pour entrer une date.
FEVG (%)		Cliquez ici pour entrer une date.

BILAN BIOLOGIQUE

Hb (g/L)	Cliquez ici pour entrer une date.	ASAT (UI/L)	Cliquez ici pour entrer une date.
GR (T/L)	Cliquez ici pour entrer une date.	ALAT (UI/L)	Cliquez ici pour entrer une date.
GB (G/L)	Cliquez ici pour entrer une date.	GGT (UI/L)	Cliquez ici pour entrer une date.
PNN (G/L)	Cliquez ici pour entrer une date.	PAL (UI/L)	Cliquez ici pour entrer une date.
Plaquettes (G/L)	Cliquez ici pour entrer une date.	Créatinine (µM)	Cliquez ici pour entrer une date.
CPK (UI/L)	Cliquez ici pour entrer une date.	Clairance (mL/min)	Cliquez ici pour entrer une date.
CRP (mg/L)	Cliquez ici pour entrer une date.	Potassium (mM)	Cliquez ici pour entrer une date.
Glucose (mM)	Cliquez ici pour entrer une date.	Magnésium (mM)	Cliquez ici pour entrer une date.
Albumine (g/dL)	Cliquez ici pour entrer une date.	Sodium (mM)	Cliquez ici pour entrer une date.

Autres :

CHIMIOTHERAPIE PREVUE DANS LE CADRE DE L'ESSAI CLINIQUE

Molécule(s) :

Posologies :

INDICATION :

Annexe 6

TRAITEMENT HABITUEL DU PATIENT

AUTOMEDICATION (phytothérapie, aromathérapie, alopathie...)								
MEDICAMENT	DOSAGE	DATE DEBUT	INDICATION	MATIN	MIDI	SOIR	COUCHER	REMARQUE

RECOURS A DES MEDECINES ALTERNATIVES : NON OUI Préciser :

ALLERGIES : NON OUI Préciser :

Autres :

Annexe 6

ANALYSE PHARMACEUTIQUE ET SYNTHESE

Interactions pharmacocinétiques/pharmacodynamiques avec la molécule à l'étude

DCI 1	PROBLEME PHARMACEUTIQUE	RECOMMANDATIONS

Risque médicamenteux en lien avec la physio-pathologie du patient

TERRAIN / EFFET INDESIRABLE / TOXICITE	MOLECULES POTENTIELLEMENT EN CAUSE OU POUVANT AGGRAVER LE PHENOMENE	RECOMMANDATIONS

SYNTHESE DE L'AVIS PHARMACEUTIQUE ET INFORMATIONS TRANSMISES A L'INVESTIGATEUR

AVIS PHARMACEUTIQUE REALISE

PAR Choisissez un élément.

DATE : Cliquez ici pour entrer une date.

AVIS VALIDE

PAR Choisissez un élément.

DATE : Cliquez ici pour entrer une date.

Annexe 7

Entretien à l'initiation de traitement expérimental oral

Consignes générales pour l'entretien :

- Etudier le bilan de médication du patient afin d'être le plus pertinent possible dans les conseils.
- Rester prudent en répondant aux questions du patient pour ne pas risquer d'être discordant avec ce qu'a pu dire le médecin
- Ne pas donner des informations dont on n'est pas sûr, on peut rechercher des informations et les faire passer à postériori si besoin.

Déroulement d'un entretien :

Présentation :

« Bonjour Mr ou Mme X (vérification de l'identité du patient), je suis interne en pharmacie à l'hôpital, je viens pour vous expliquer le nouveau traitement qui va vous être dispensé aujourd'hui »

Entretien :

Présenter et remettre la fiche spécifique à l'étude au patient (et/ou à un accompagnant si besoin) :

- Lui expliquer qu'il s'agit d'une fiche interne qui reprend de façon synthétique et plus simple les informations de la notice d'information qu'on lui avait remis au screening (document de référence officiel).
- Dire que ça vient en plus du carnet patient qu'il devra remplir comme lui a expliqué l'investigateur ou le technicien d'étude clinique, que c'est un support supplémentaire en cas de besoin et que ça va nous permettre de lui expliquer le traitement.
- Dire qu'il peut présenter cette fiche si besoin au professionnel de santé ambulatoire mais qu'elle n'est pas exhaustive et qu'ils peuvent contacter l'investigateur pour plus d'informations.

Présenter le médicament par étape à l'aide de la fiche destinée au patient :

- L'aspect et le conditionnement du traitement (Si possible)
- Modalités de prise : Combien ? Quand ? Comment ? Conseil en cas d'oubli, de vomissement.
- Les modalités de stockage spécifiques
- Les informations associées au traitement :
 - o Précautions à prendre et surveillance
 - o Consignes concernant la grossesse et l'allaitement
 - o Les interactions potentielles avec les médicaments et l'alimentation en insistant sur le fait **d'informer l'investigateur** en cas de **modification** du traitement ou des habitudes (notamment alimentaires) et de ne pas prendre de compléments **sans en avoir discuté avec l'investigateur** avant
 - o Les effets indésirables :
 - Présenter le tableau
 - Expliquer les symptômes à surveiller
 - Expliquer les gestes de prévention et de prise en charge (uniquement les conseils mentionnés dans la notice d'information ou très généraux).

Demander au patient s'il a des questions particulières sur le traitement expérimental ou sur ces autres traitements. (*Attention à ne pas risquer d'être discordant avec ce qu'a pu dire le médecin*)

Fiche Patient « Molécule »

Étude

Molécule	Classe thérapeutique	Flacon de XX comprimés de XX mg
----------	----------------------	---------------------------------

Comment prendre votre traitement ?

La posologie de votre traitement est de XXX mg soit XX comprimé(s) / gélules de XX mg, X fois par jour du JX au JX de chaque cycle de XX jours.

Les gélules doivent être prises **à jeun/pendant le repas** (Si à jeun : Xh avant ou Xh après la prise de nourriture), et **approximativement aux mêmes heures** de la journée. Elles doivent être **avalées en entier** avec un verre d'eau, sans être mâchées, écrasées ou broyées.

En cas d'oubli :

- Si une dose est oubliée et que **moins de X heures** se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise, la dose oubliée doit être prise immédiatement et le traitement sera repris à l'heure habituelle lors de la prochaine prise prévue.
- Si plus de Xh se sont écoulées la dose devra être sautée et le traitement sera repris à l'heure habituelle lors de la prochaine prise prévue. (*Le consigner dans le carnet de suivi*)

En cas de vomissements : prendre / ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante. (*Le consigner dans le carnet de suivi*)

Le médicament doit être pris X fois par jour, environ toutes les XXh à heure fixe, 1h avant ou 2h après la prise de nourriture	 <1h <input checked="" type="checkbox"/> >2h	 <1h <input checked="" type="checkbox"/> >2h	 <1h <input checked="" type="checkbox"/> >2h
X fois par jour du JX au JX de chaque cycle de XX jours.	   ...     ... 	J1 J2 J3 ... J14 J15 J16 J17 ... J28	

Comment gérer le stock de votre traitement ?

Ce médicament vous sera dispensé lors de vos visites régulières à l'hôpital.

Ce traitement doit être conservé dans son flacon, dans un endroit sécurisé à température (**Comprise entre ou inférieure à**), et **hors de portée des enfants**.

Quelles sont les autres informations à connaître ?

Précautions et surveillance :

La prise de votre médicament nécessite une surveillance biologique (prise de sang permettant de surveiller votre numération de la formule sanguine, vos électrolytes comme le potassium, votre glycémie, et vos fonctions rénale et hépatique) et clinique (tension artérielle, électrocardiogramme...) qui sera réalisée lors de vos visites régulières à l'hôpital.

Grossesse/Allaitement

Le traitement pourrait **nuire à un enfant à naître**, par conséquent :

Si vous êtes une femme ...

Si vous êtes un homme,

Si vous ou votre partenaire débutez une grossesse au cours de l'étude ou X mois après l'arrêt du traitement à l'étude, vous devez immédiatement avertir le médecin investigateur.

Interactions avec d'autres médicaments et/ou votre alimentation

La survenue d'interactions entre le XXX et vos autres traitements peut avoir des effets néfastes (diminution de l'efficacité du médicament et de sa tolérance). Il est important **d'informer votre pharmacien et votre médecin** de l'ensemble des médicaments et/ou autres substances (aliments, plantes, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires, etc.) que vous consommez, ainsi que des nouveaux médicaments qui vous sont prescrits ou conseillés.

Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Certains effets indésirables pouvant être associés au XXX ont déjà été observés et doivent être surveillés, ils sont repris dans le tableau ci-dessous.

Si vous constatez l'apparition de l'un d'entre eux, il est nécessaire d'en **informer le médecin**.

QUELQUES EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES	Symptômes	Prévention et prise en charge
		<ul style="list-style-type: none"> - Conseil à faire ...XXX. - Chose à éviter ...XXX.
		<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance lors des visites à l'hôpital par ... - Prévenir le médecin en cas de ...

Document créé à partir de la note d'information patient Version XXX du XX/XX/XXXX, du carnet patient version XX du XX/XX/XXXX et du protocole version XX du XX/XX/XXXX.

ANNEXE II : Questionnaire de Satisfaction Patient



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 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^{re} remise des traitements expérimentaux
- Autre :

2) Quelle est sur une échelle de 1 à 10 votre satisfaction globale concernant le ou les entretien(s) 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 ?

À remplir uniquement pour les personnes ayant eu un entretien avec le pharmacien lors de la 1^{re} 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?

À remplir uniquement pour les personnes ayant eu un entretien avec le pharmacien lors de la 1^{re} 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 ?

À remplir uniquement pour les personnes ayant eu un entretien avec le pharmacien lors de la 1^{re} 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 III : Questionnaire de satisfaction des professionnels de santé du CEPCM

Questionnaire mis en ligne le 8/05/2020 avec transmission du lien aux professionnels de santé via leur adresse mail professionnelle

Retour sur l'activité de pharmacie clinique par la pharmacie

Nous aimerions avoir votre avis sur les activités de pharmacie clinique mises en place au sein du CEPCM depuis novembre 2019 dans le cadre de mon projet de thèse (Bilan de médication et entretien pharmaceutique lors de la première dispensation de traitements oraux pour les patients inclus dans des essais de phase précoce). Nous avons donc réalisé un court questionnaire anonyme, afin d'évaluer et améliorer ces activités. Je vous remercie par avance de prendre quelques minutes pour remplir ce questionnaire avant le **vendredi 15 mai**.

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

- Médecin investigateur
- Technicien d'étude clinique
- IDE
- Autre :

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

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

Remarque :

.....

3) De façon générale, que pensez-vous des activités de pharmacie clinique mises en place (bilan de médication, entretien patient) ?

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

Remarque :

.....

4) 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 :

5) Que pensez-vous du bilan de médication effectué par l'équipe pharmaceutique ? (Plusieurs réponses possibles)

- Très exhaustifs Assez exhaustif Peu exhaustif Pas exhaustif du tout
 Très utile Assez utile Peu utile Inutile
 Très compréhensible Assez compréhensible Peu compréhensible Incompréhensible
 Sans avis

Remarque :

.....

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

Dans la réalisation (entretien, enquête et analyse) :

-
-
- Concernant le bilan rendu :
-
-

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

- Très utiles Assez utile Sans avis Peu utile Inutile

Remarque :

.....

8) Que pensez-vous que des documents à destination des patients réalisés ? (Plusieurs réponses possibles)

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

Remarque :

.....

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

.....

.....

10) Quelle est sur une échelle de 1 à 10 votre satisfaction globale concernant le projet (10 représentant la satisfaction maximale)?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Remarques ou suggestions :

-
-

ANNEXE IV : Table de données des patients vus par l'équipe pharmaceutique

Patient	Age	Sexe	SC Dubois	DFG (CG) ¹	Protocole	Bilan rendu	Inclus	Nb de molécule dans l'essai (nb de voie orale)	Entretien à la 1 ^{ère} dispensation	Classe des molécules de l'essai	Type des molécules de l'essai	Localisation (m=métastatique)	Ligne de traitement	Commentaire
1	44	F	1,66	77,43	ETUDE 1	Oui	O	1 (1)	Oui	Inhibiteur Aurora Kinase	Thérapie ciblée	Poumon (m)	3	
2	61	M	2,25	120,13	ETUDE 2	Oui	O	2 (0)	NA	Anti-C5aR / Anti-PDL1	Acm ²	Poumon (m)	3	
3	44	F	1,63	136,62	ETUDE 2	Oui	O	2 (0)	NA	Anti-C5aR / Anti-PDL1	Acm	Poumon (m)	3	
4	73	M	1,79	83,69	ETUDE 3	Oui	O	1 (0)	NA	Anti- EGFR et anti CMET	AcBispé ³	Poumon (m)	3	
5	60	F	1,74	71,24	ETUDE 4	Non	N	1 (0)	NA	Anti-TGFβ	Acm	Dermato (m)	5	Refus du bilan de médication
6	60	M	130,00	ETUDE 5	Oui	N	1 (0)	NA	Radio	Radionucléide	Digestif (m)	5	Screenfail	
7	49	F	1,78	156,70	ETUDE 6	Oui	O	1 (0)	NA	Anti-PD1	Acm	Gynéco (m)	2	Bilan de médication à la demande de l'investigateur
8	30	F	1,70	129,83	ETUDE 7	Oui	O	1 (1)	Oui	Anti-CDK9	Thérapie ciblée	Neuro	2	
9	61	M	1,75	110,03	ETUDE 8	Oui	O	2 (0)	NA	FAP-IL2V / Anti-PDL1	AcBispé / Acm	ORL (m)	3	
10	64	F	99,75	ETUDE 9	Oui	N	2 (0)	NA	Vaccin anti HPV / Anti-PDL1	Vaccin / Acm	Dermato (m)	3	Screenfail	
11	67	M	1,81	79,53	ETUDE 10	Oui	N	*(0)	NA			Poumon (m)	2	Screenfail
12	69	M	2,12	90,26	ETUDE 10	Non	N	*(0)	NA			Poumon (m)	3	Screenfail
13	67	M	1,95	74,93	ETUDE 4	Oui	O	1 (0)	NA	Anti-TGFβ	Acm	Dermato (m)	5	
14	69	M	2,16	49,44	ETUDE 2	Oui	N	2 (0)	NA	Anti-C5aR / Anti-PDL1	Acm	Poumon (m)	3	Screenfail
15	56	F	1,82	82,79	ETUDE 2	Oui	O	2 (0)	NA	Anti-C5aR / Anti-PDL1	Acm	Poumon (m)	3	
16	63	M	1,66	86,67	ETUDE 11	Non	N	1 (0)	NA	Anti-PD1/TIM3	AcBispé	Dermato (m)	2	Screenfail
17	56	F	1,49	89,19	ETUDE 6	Oui	O	1 (0)	NA	Anti-PD1	Acm	Gynéco (m)	2	Entretien patient téléphonique
18	71	M	1,79	65,01	ETUDE 4	Oui	O	1 (0)	NA	Anti-TGFβ	Acm	Dermato (m)	5	
19	72	M	1,70	69,71	ETUDE 4	Oui	O	1 (0)	NA	Anti-TGFβ	Acm	Dermato (m)	4	
20	78	M	1,75	59,02	ETUDE 11	Oui	O	1 (0)	NA	Anti-PD1/TIM3	AcBispé	Dermato (m)	2	
21	54	F	1,57	33,21	ETUDE 8	Non	N	2 (0)	NA	FAP-IL2V / Anti-PDL1	AcBispé / Acm	Gynéco (m)	2	Screenfail
22	60	F	56,90	ETUDE 12	Oui	O	3 (1)	NA	Anti-LAG3 / Anti-PD1 / Anti-IDO1	Acm / Thérapie ciblée	Dermato (m)	1		
23	55	F	1,48	82,07	ETUDE 13	Oui	O	2 (0)	NA	Anti-PDL1 / Inhibiteur NKG2A	Acm / Acm	Poumon (m)	3	
24	49	M	2,17	112,66	ETUDE 11	Oui	O	1 (0)	NA	Anti-PD1/TIM3	AcBispé	Poumon (m)	3	
25	57	M	2,02	93,92	ETUDE 7	Oui	O	1 (1)	Oui	Anti-CDK9	Thérapie ciblée	Neuro	2	
26	66	M	1,90	95,93	ETUDE 13	Oui	O	2 (0)	NA	Anti-PDL1 / Anti-CD73	Acm	Poumon (m)	3	
27	47	M	1,72	85,01	ETUDE 12	Oui	O	3 (1)	Oui	Anti-LAG3 / Anti-PD1 / Anti-IDO1	Acm / Thérapie ciblée	Dermato (m)	1	
28	38	F	1,45	100,30	ETUDE 14	Oui	O	2 (0)	NA	Anti-PD1 / Anti-VEGF	Acm	Poumon (m)	2	
29	71	M	1,79	67,07	ETUDE 11	Oui	O	1 (0)	NA	Anti-PD1/TIM3	AcBispé	Dermato (m)	2	
30	66	F	1,56	50,72	ETUDE 11	Non	N	1 (0)	NA	Anti-PD1/TIM3	AcBispé	Poumon (m)	3	Retrait de consentement
31	57	F	1,79	78,71	ETUDE 4	Oui	O	1 (0)	NA	Anti-TGFβ	Acm	Dermato (m)	4	
32	71	M			ETUDE 8	Non	N	2 (0)	NA	FAP-IL2V / Anti-PDL1	AcBispé / Acm	ORL (m)	5	Screenfail
33	58	M	2,11	158,04	ETUDE 15	Oui	N	3 (0)	NA	Anti-PDL1/TGFβ / Antimétabolite / Dérivés du platine	AcBispé / Cytotoxiques	Poumon (m)	1	
34	75	F	1,47	39,32	ETUDE 2	Oui	N	2 (0)	NA	Anti-C5aR / Anti-PDL1	Acm	Poumon (m)	2	Screenfail
35	35	F			ETUDE 11	Non	N	1 (0)	NA	Anti-PD1/TIM3	AcBispé	Dermato (m)	2	Screenfail
36	40	F	1,46	157,19	ETUDE 16	Oui	O	1 (1)	Non fait (COVID)	Inhibiteur KRAS (G12C)	Thérapie ciblée	Digestif (m)	2	Remise de la fiche « patient » par le TEC
37	72	M	1,82		ETUDE 4	Non	N	1 (0)		Anti-TGFβ	Acm	Dermato (m)	6	Screenfail
38	61	M	1,96	77,12	ETUDE 2	Oui	O	2 (0)	NA	Anti-C5aR / Anti-PDL1	Acm	Poumon (m)	3	Entretien pharmaceutique par téléphone (COVID)
39	47	M	1,92	91,72	ETUDE 7	Oui	O	1 (1)	Oui	Anti-CDK9	Thérapie ciblée	Neuro	2	Entretien pharmaceutique par téléphone (COVID)
40	83	F	1,46	49,80	ETUDE 17	Oui	O	2 (1)	Oui	Inhibiteur FGFR / Anti-PDL1	Thérapie ciblée / Acm	Sein (m)	2	Entretien pharmaceutique par téléphone (COVID)
41	44	M	2,07	80,71	ETUDE 13	Oui	O	2 (1)	Oui	Anti-PDL1 / Inhibiteur ATR	Acm / Thérapie ciblée	Poumon (m)	3	Entretien pharmaceutique par téléphone (COVID)
42	64	M	1,80	74,85	ETUDE 15	Oui	O	2 (0)	NA	Anti-PDL1/TGFβ / Taxanes	AcBispé / Cytotoxique	Poumon (m)	3	Entretien pharmaceutique par téléphone (COVID)
43	35	M	1,80	109,53	ETUDE 7	Oui	O	1 (1)	Oui	Anti-CDK9	Thérapie ciblée	Neuro	2	Entretien pharmaceutique par téléphone (COVID)

1 : DFG (CG=) Débit de filtration glomérulaire selon Cockcroft & Gault ; 2 : Acm= Anticorps Monoclonaux ; 3 : AcBispé= Anticorps Bispécifique ; * selon le bras de traitement

ANNEXE V : Table de données des BM réalisés

Patient	Nb de professionnel de ville à contacter (nombre Non contacté)	Nb d'anomalie biologique (AP)	Nb d'allergie (AP)	Nb de médicament (AP)	Médicament en automédication	Nb de médicament de Phytothérapie (AP)	Nb de médicament d'homéopathie (AP)	Consommation de pamplemousse ou autre agrumes CYP3A4	Consommation d'épices interagissant avec des cytochromes	Alimentation	Apport d'information nouvelle	Nb d'information nouvelle	Nombre d'Intervention Pharmaceutique (liée au ME/Protocole)
1	2	1	0	6 (1)	0	0	0	Non	Non	RAS	Oui	1	1 (1)
2	2	2 (1)	0	10 (7)	0	0	0	Non	Non	RAS	Oui	7	0
3	3 (1)	0	2 (1)	4 (2)	0	0	0	Non	Non	RAS	Oui	3	1
4	4 (2)	1	1	12 (5)	0	4 (1)	2 (2)	Non	Non	RAS	Oui	8	2 (1)
6	3	3	0	8	1	4	0	Non	Non	RAS	Non	0	2
7	0	0	0	4	0	6	3	Non	Non	RAS	Non	0	5 (5)
8	1	0	0	7 (2)	0	0	0	Non	Non	RAS	Oui	3	2 (2)
9	2 (1)	0	0	0	0	0	0	Non	Non	RAS	Non	0	0
10	2	1	0	1	0	0	0	Non	Non	Consommation fréquente d'infusion	Non	0	1 (1)
11	2	0	0	11 (2)	0	0	0	Non	Non	RAS	Oui	4	2 (2)
13	1	4	0	8 (2)	0	0	1	Non	Non	RAS	Oui	2	0
14	1	3	0	4	0	0	0	Non	Non	RAS	Non	0	1
15	1	0	0	5 (2)	0	0	0	Non	Non	RAS	Oui	2	0
17	3 (1)	4 (3)	1	7 (4)	0	0	0	Oui	Non	RAS	Oui	4	1 (1)
18	1	1 (1)	0	2 (1)	1	0	0	Non	Non	Consommation fréquente d'infusion	Oui	1	2 (1)
19	2	2	0	5	0	0	0	Non	Non	RAS	Non	0	1 (1)
20	2	0	0	8	0	1 (1)	1 (1)	Non	Non	RAS	Oui	2	2 (1)
22	2	0	0	8 (3)	0	0	1 (1)	Non	Non	RAS	Oui	4	3 (3)
23	1	2	0	1 (1)	0	1	0	Peu	Peu	RAS	Oui	1	0
24	2 (1)	3	0	12	0	5	0	Non	Non	RAS	Non	0	2
25	3	0	0	11 (4)	0	0	0	Non	Non	RAS	Oui	4	2 (2)
26	4	2	1	12 (3)	0	0	0	Non	Non	RAS	Oui	3	3 (1)
27	2	0	0	3 (3)	3	0	0	Oui	Non	RAS	Oui	3	1 (1)
28	2	1	0	9 (4)	0	0	0	Oui	Non	RAS	Oui	4	0
29	2 (1*)	2 (1)	0	2	2	2 (2)	0	Non	Non	RAS	Oui	2	1 (1)
31	2 (1*)	1	0	1	0	0	0	Non	Non	RAS	Non	0	0
33	2	3	0	7 (2)	1	0	0	Non	Non	RAS	Oui	2	1
34	2 (1*)	1 (1)	0	3	0	0	0	Non	Non	RAS	Oui	1	1 (1)
36	3 (1*)	2	0	10	0	0	2 (2)	Non	Non	RAS	Oui	2	0
38	2 (1*)	1	0	2	0	0	0	Non	Oui	RAS	Non	0	0
39	2 (1*)	0	0	6	0	0	0	Non	Non	RAS	Non	0	1 (1)
40	2 (1*)	2 (1)	0	2 (1)	1	0	0	Non	Non	RAS	Oui	1	1 (1)
41	2 (1*)	2	0	11 (1)	1	0	0	Non	Non	RAS	Oui	1	1 (1)
42	2 (1*)	3	0	12 (1)	0	0	0	Non	Non	Consommation fréquente d'infusion	Oui	1	3 (2)
43	2 (1*)	3	0	6	0	0	0	Non	Non	RAS	Non	0	0
Total	71 (16)	50 (8)	5 (1)	220 (51)	10	23 (4)	10 (5)	Non 4/35	Non 2/35	3/35	24/35	66	43 (28)

* : Non contacté en raison de la pandémie COVID-19

ANNEXE VI : Table de donnée des IP émises

Patient	IP n°	Objet de l'IP	Catégorie de médicament impliqué	Commentaire	Impliquant un ME	Type de ME impliqué	Type d'interaction (risque)	Catégorie de Risque	Criticité	Classification SFPC	Inclus dans le protocole	Prise en compte	Devenir de l'IP	Toxicités effectives ayant un lien potentiel avec l'IP (Grade)	Commentaire	
1	1	IM	Antihistaminique	Traitement saisonnier*	O [†]	Thérapie ciblée	Inhibition Cytochrome	Toxicité du TH	AD	Substitution	O	N	Inconnu			
3	2	Allergie			N		Hypersensibilité	Toxicité du TH	CI	Arrêt	O	O	Suivi			
4	3	IM	Alpha-bloquant		TH	N	Ac-Bispé	Addition d'EI (Hypotension orthostatique)	Toxicité du TH	PE	Surveillance	O	N	Inconnu	Hypotension orthostatique (G2)	
4	4	IM	Antihypertenseur		TH	O [†]	Ac-Bispé	Présence d'alcool	Toxicité du ME	AD	Arrêt	O	N	Inconnu	Lors de la première injection du ME	
5	5	IM	Phytothérapie		TH	N		Addition d'EI (Sédation et chute)	Toxicité du TH	PE	Surveillance	N	NA	NA		
6	6	IM	Anxiolytique		TH	N			Toxicité du TH	AD	Arrêt	N	NA	NA		
6	7	IM	Antépileptique		TH	N			Toxicité du ME	CI	Arrêt	O	O	Suivi		
7	8	IM	Hypnotique		TH	N			Toxicité du ME	CI	Arrêt	O	O	Suivi		
7	9	IM	Phytothérapie	Instauré*	O [†]	Acm	Inhibition Cytochrome	Toxicité du ME	CI	Arrêt	O	O	Suivi			
7	10	IM	Phytothérapie	Instauré*	O [†]	Acm	Immuno-modulation	Toxicité du ME	CI	Arrêt	O	O	Suivi			
7	11	IM	Phytothérapie	Instauré*	O [†]	Acm	Immuno-modulation	Toxicité du ME	CI	Arrêt	O	O	Suivi			
8	12	IM	Progestatif		TH	O [†]	Thérapie ciblée	Toxicité du ME	AD	Substitution	O	O [†]	Adaptation posologie du ME au C2	Thrombopénie (G1)		
8	13	IM	IPP		TH	O [†]	Thérapie ciblée	Toxicité du ME	AD	Arrêt	O	O [†]		Neutropénie (G3)	IP au J14	
10	14	IM	Tisane à base de plante	Alimentation fréquente	O	Vaccin	Inhibition Cytochrome	Toxicité du ME	AD	Arrêt	N	N	NA			
11	15	IM	Antidiabétique oraux		TH	N		Toxicité du ME	AD	Surveillance	N	NA	NA			
11	16	IM	Antihypertenseur		TH	N		Toxicité du TH	AD	Surveillance	N	NA	NA			
14	17	Anomalie Biologique	Antidiabétique oraux		TH	N		Toxicité du TH	PE	Surveillance	N	NA	NA			
17	18	IM	Agrumes	Alimentation fréquente	O [†]	Acm	Inhibition Cytochrome	Toxicité du ME	AD	Arrêt	O	N	Inconnu	Hépato toxicité (G1)		
18	19	Anomalie Biologique	Hormone de substitution		TH	N		Inefficacité du TH	PE	Adaptation posologie	O	N	Inconnu		Evolution rapide suivi non réalisé (C2)	
18	20	IM	Tisane à base de plante	Alimentation fréquente	O	Acm	Inhibition Cytochrome	Toxicité du ME	AD	Arrêt	O	N	Inconnu			
19	21	IM	Anticoagulant oraux		TH	O [†]	Acm	Inefficacité du TH	PE	Surveillance	O	N	Inconnu	Gingivorrhages (G1)		
19	22	IM	Anticoagulant oraux		TH	O [†]	Acm	Addition d'EI (Saignement)	Toxicité du TH	AD	Surveillance	O	N	Inconnu	Epistaxis (G1)	Traitement non modifiable
20	23	IM	Antihypertenseur	Modification récente	N		Addition d'EI (Hypotension)	Toxicité du TH	PE	Surveillance	O	N	Inconnu	Hématurie (G1)		
20	23	IM	AVK		TH	O [†]	Ac-Bispé	Addition d'EI (Saignement)	Toxicité du ME	AD	Surveillance	O	N	Inconnu	Rectorragies (G1)	
22	24	IM	Antihistaminique		TH	O [†]	Thérapie ciblée	Addition d'EI (Trouble du rythme)	Toxicité du ME	AD	Substitution	O	O [†]	Suivi		Switch pour le voctezirizine
22	25	IM	Corticoid inhalé		TH	O [†]	Thérapie ciblée	Inhibition Cytochrome	Toxicité du TH	AD	Substitution	O	O [†]	Suivi		Switch pour le bclometasone
26	26	IM	Antalgique		TH	O [†]	Thérapie ciblée	Effet sérotoninergique	Toxicité du ME	AD	Substitution	O	O [†]	Suivi		Switch pour l'acupon
24	27	IM	Phytothérapie		TH	N		Cytochrome	Toxicité du TH	PE	Arrêt	O	N	Inconnu		
24	28	IM	Antalgique		TH	O	Ac-Bispé	Addition d'EI (Trouble du rythme et de la TA)	Toxicité du ME	PE	Arrêt	O	N	Inconnu		
25	29	IM	Phytothérapie	AINS	Instauré	O [†]	Thérapie ciblée	Addition d'EI (Saignement)	Toxicité du ME	AD	Substitution	O	O [†]	Non modifié		Surveillance accrue
30	30	IM	Antémétique		Instauré	O [†]	Thérapie ciblée	Addition d'EI (Trouble du rythme)	Toxicité du ME	PE	Surveillance	O	O [†]	O	Prévue par le protocole	
31	31	IM	Bronchodilatateur		Modification récente	N		Redondance	Toxicité du TH	PE	Arrêt	O	N	Inconnu		
32	32	IM	Antitussif					Addition d'EI (Sédation et chute)	Toxicité du TH	PE	Arrêt	O	N	Inconnu		
33	33	IM	Anxiolytique		Modification récente	N			Toxicité du ME	PE	Surveillance	O	N	Inconnu		
33	33	IM	Hypnotique						Inefficacité du ME	PE	Surveillance	O	N	Inconnu		
33	33	IM	Corticoides						Toxicité du ME	PE	Surveillance	O	N	Inconnu		
33	33	IM	(systémiques, inhalés, cutanés)		TH	O [†]	Acm (x2)	Immuno-dépression	Inefficacité du ME	PE	Surveillance	O	N	Inconnu		
27	34	IM	Agrumes	Alimentation fréquente	O [†]	Thérapie ciblée	Cytochrome	Toxicité du ME	AD	Arrêt	O	N	Inconnu		Conseil lors de l'EP	
29	35	IM	Phytothérapie	Traitement saisonnier*	O	Ac-Bispé	Cardiovasculaire	Toxicité du ME	PE	Arrêt	O	N	Inconnu			
33	36	IM	Antalgiques	Modification récente	N		Redondance	Toxicité du TH	PE	Adaptation posologie	N	NA	NA			
34	37	Anomalie Biologique			O [†]	Acm (x2)		Toxicité du ME	CI		N	O [†]	Suivi		IR non connu patiente non inclus	
39	38	IM	Antidépresseur		TH	O [†]	Thérapie ciblée	Cytochrome	Toxicité du ME	AD	Surveillance	O	O [†]	Suivi	Défini en collaboration	
40	39	IM	Antihypertenseur		TH	O [†]	Thérapie ciblée	Addition d'EI (hépatotoxicité)	Toxicité du ME	PE	Surveillance	O	N	Inconnu		
41	40	IM	Antihistaminique		Automédication	O [†]	Thérapie ciblée		Toxicité du ME	PE	Surveillance	O	N	Inconnu	Augmentation des ASAT (G1)	
41	41	IM	Anticoagulant oraux		TH	O [†]	Thérapie ciblée	Cytochrome	Inefficacité du TH	AD	Surveillance	O	N	Inconnu	Augmentation des GGT (G1)	
42	42	IM	Anxiolytique		TH	O [†]	Taxane	Cytochrome	Toxicité du ME	AD	Substitution	O	N	Inconnu	Anémie (G1)	
42	42	IM	Tisane à base de plante	Alimentation fréquente	O [†]	Ac-Bispé	Taxane	Toxicité du ME	PE	Arrêt	O	N	Inconnu	Augmentation ALAT (G1)		
43	43	IM	Antihistaminique		TH	N	Ac-Bispé	Cytochrome	Toxicité du TH	AD	Arrêt	O	N	Inconnu	Augmentation Lipase (G1)	
43	43	IM						Redondance	Toxicité du TH	AD	Arrêt	O	N	Inconnu	Alopécie (G1)	El en lien avec la chimiothérapie

*Non pris au moment du bilan ; TH= traitement habituel ; Acm = Anticorps Monoclonaux ; Ac-Bispé = Anticorps Bispecifique ; [†]Prévue par le protocole ; [‡]Discussion médecin-pharmacien ;

BIBLIOGRAPHIE

1. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur. 2016.
2. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019-489 mai 21, 2019.
3. Haute Autorité de Santé. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018 [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-établissement-de-sante
4. Haute Autorité de Santé. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2964356/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-cancerologie
5. Marcath LA, Coe TD, Hoylman EK, Redman BG, Hertz DL. Prevalence of drug-drug interactions in oncology patients enrolled on National Clinical Trials Network oncology clinical trials. *BMC Cancer*. 22 nov 2018;18(1):1155.
6. Kierner KA, Weixler D, Masel EK, Gartner V, Watzke HH. Polypharmacy in the terminal stage of cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. mai 2016;24(5):2067-74.
7. Qu'est ce qu'un essai clinique? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/4)
8. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
9. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.
10. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.
11. Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires). 2006-477 avr 26, 2006.
12. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. 2012-300 mars 5, 2012.

13. Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L, 32014R0536 mai 27, 2014. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/fra>
14. Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine. 2016-1537 nov 16, 2016.
15. Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine. 2016.
16. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.
17. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.
18. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
19. Directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. 091, 32005L0028 avr 9, 2005. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2005/28/oj/fra>
20. ICH E6 (R2) Good clinical practice [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>
21. Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé. 2016-1538 nov 16, 2016.
22. Agence Nationale de Sécurité des, Médicaments. Bonnes Pratiques de Préparation. 2007.
23. 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.
24. 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.
25. Calop J, Brion F. Guide pédagogique des fonctions hospitalières de pharmacie clinique: à l'usage des étudiants de cinquième année hospitalo-universitaire. Grenoble: ANEPC; 2008.
26. Arrêté du 12 septembre 1985 RELATIF A L'ORGANISATION DU REGIME DES ETUDES EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE.

27. 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.
28. Tate ML, Hopper S, Bergeron SP. Clinical and Economic Benefits of Pharmacist Involvement in a Community Hospital-Affiliated Patient-Centered Medical Home. *J Manag Care Spec Pharm.* févr 2018;24(2):160-4.
29. Impact Pharmacie : Accueil [Internet]. [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <https://impactpharmacie.org/index.php?p=greeter.php>
30. Bond CA, Raehl CL. Clinical Pharmacy Services, Pharmacy Staffing, and Adverse Drug Reactions in United States Hospitals. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2006;26(6):735-47.
31. Bégaud B, Costagliola D. RAPPORT SUR LA SURVEILLANCE ET LA PROMOTION DU BON USAGE DU MEDICAMENT EN FRANCE. :57.
32. Ca B, C1 R. 2006 national clinical pharmacy services survey: clinical pharmacy services, collaborative drug management, medication errors, and pharmacy technology. *Pharmacotherapy.* 1 janv 2008;28(1):1-13.
33. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin.* mars 2019;54(1):56-63.
34. Juste M. Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique. Analyse d'ordonnance et niveaux d'analyse pharmaceutique. *Pharm Hosp Clin.* déc 2012;47(4):293-5.
35. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires - Légifrance [Internet]. 2009. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000020879475/>
36. Santé M des S et de la. Ma santé 2022 : un engagement collectif [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/masante2022/>
37. Lexique de la Pharmacie Clinique [Internet]. SFPC. [cité 4 août 2020]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/>
38. SFPC. Fiche mémo - Les entretiens pharmaceutiques [Internet]. 2019 [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/boites-a-outils/>
39. SFPO A. Recommandations S.F.P.O. sur la réalisation de Consultations Pharmaceutiques en Oncologie [Internet]. Société Française de Pharmacie Oncologique. 2017 [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/blog/2015/05/21/travaux-publications-sfpo/>
40. Allenet B, Bedouch P, Baudrant M, Federspiel I, Berthet S, Detavernier M, et al. From medication history to pharmaceutical anamnesis: A standardised patient interview by clinical pharmacists in hospital. *J Pharm Belg.* 1 juin 2010;87:39-46.

41. Riu G, Gaba L, Victoria I, Molas G, do Pazo F, Gómez B, et al. Implementation of a pharmaceutical care programme for patients receiving new molecular-targeted agents in a clinical trial unit. *Eur J Cancer Care (Engl)*. janv 2018;27(1):e12447.
42. SFPO A. Recommandations sfpo sur les Essais cliniques en Cancérologie [Internet]. Société Française de Pharmacie Oncologique. 2015 [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/blog/2015/05/21/travaux-publications-sfpo/>
43. Guide des Essais Cliniques CPCHU - SFPC [Internet]. SFPC. 2020 [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/nouveaute-guide-des-essais-cliniques-cpchu-sfpc-2020/>
44. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 juin 2011;68(12):1148-52.
45. Royal Pharmaceutical Society. Professional guidance on Pharmacy Services for Clinical Trials. 2013.
46. Slobodian P, Challen J, Pharm B, Ching M, Hong E, Nikolajevic-Sarunac J, et al. 1 Standard of practice in clinical trials for pharmacy services. :23.
47. Hertz DL, Siden R, Modlin J, Gabel LL, Wong SF. Drug interaction screening in SWOG clinical trials. *Am J Health Syst Pharm*. 15 mai 2018;75(10):607-12.
48. McGahey KE, Weiss GJ. Reviewing concomitant medications for participants in oncology clinical trials. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 avr 2017;74(8):580-6.
49. Conciliation des traitements médicamenteux lors de l'inclusion des patients en essai clinique - Institut Bergonié [Internet]. 2015 [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2964356/en/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-cancerologie
50. Perez T, Montaleytang M, Boisseranc C, De Crozals F, Darbon F, Gérardin E, et al. Retour d'expérience en pharmacie clinique oncologique. *Ann Pharm Fr*. janv 2020;78(1):70-5.
51. Cancérologie - CEPCM Phase 1 oncologie CLIP² – AP-HM | AP-HM [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <http://fr.ap-hm.fr/cancer/cepcm-phase-1-oncologie-clip2>
52. Wisinski KB, Cantu CA, Eickhoff J, Osterby K, Tevaarwerk AJ, Heideman J, et al. Potential cytochrome P-450 drug–drug interactions in adults with metastatic solid tumors and effect on eligibility for Phase I clinical trials. *Am J Health Syst Pharm*. 1 juin 2015;72(11):958-65.
53. Oncolien [Internet]. SFPO ONCOLIEN. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <https://oncolien.sfpo.com/>
54. Fronteau C, Paré M, Benoit P, Tollec S, Hamon C, Schwierz V, et al. What do adult outpatients included in clinical trials know about the investigational drugs being assessed: A cross-sectional study in France. Cox D, éditeur. PLOS ONE. 13 août 2019;14(8):e0220383.

55. ETP - Définition, finalités et organisation - Recommandations [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_604959