
CHAPITRE 11



*La recherche
en pharmacie*

Si la pratique de la pharmacie hospitalière repose avant tout sur les services et les soins pharmaceutiques, la recherche clinique et la recherche évaluative constituent des services essentiels à l'évolution des connaissances, à la collaboration interdisciplinaire et au respect du cadre réglementaire. Ce chapitre présente les faits saillants de l'histoire de la recherche clinique dans les hôpitaux, l'évolution du rôle du pharmacien, l'organisation des services et sa contribution à la mise sur pied d'activités de recherche évaluative en pratique pharmaceutique.

PETITE HISTOIRE DE LA RECHERCHE CLINIQUE DANS LES HÔPITAUX

Pendant plusieurs siècles, physiciens et chercheurs se sont adonnés à la recherche sur l'humain. La recherche clinique peut se définir comme toute « recherche effectuée sur l'homme afin d'améliorer les connaissances dans le domaine de la santé, notamment les connaissances sur les effets des médicaments dans l'organisme¹ ». Les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) ajoutent que la recherche clinique englobe « l'étude et (ou) la comparaison de mesures préventives, de diagnostics, de marqueurs pronostics et d'interventions (c.-à-d. les essais cliniques)² ». Ce type de recherche est réalisé par des cliniciens, à titre individuel ou en collaboration avec d'autres, et porte sur une diversité de thèmes liés à la promotion de la santé ou à la gestion thérapeutique chez les patients ou les sujets humains dans le cadre de recherches épidémiologiques, cliniques ou expérimentales. La comparaison de méthodes préventives ou de diagnostics, de marqueurs pronostics et d'interventions sont les éléments qui sont au cœur des études. Par ailleurs, bien que la pharmacologie ait été le centre d'intérêt des chercheurs, de nouveaux axes de recherche (p. ex. : stratégies comportementales, éducatives, organisationnelles et médecine douce) sont récemment apparus.

L'avènement des médicaments provenant de l'industrie pharmaceutique a ouvert un nouveau champ en recherche clinique, soit les essais cliniques de médicaments sur des humains. Même si ces recherches sont basées sur les médicaments, les pharmaciens ont dû faire reconnaître leur compétence afin de contrôler la distribution des médicaments lors des essais cliniques dans les hôpitaux, principalement parce que les médicaments faisant l'objet

d'essais cliniques n'étaient pas régis par la *Loi sur les aliments et drogues*. Après que la compétence des pharmaciens en ce domaine ait été reconnue au tournant des années 1990 et que de plus en plus de pharmaciens aient été intégrés aux équipes de recherche, il restait à s'assurer du financement adéquat des services liés à la recherche clinique et rendus par les pharmaciens. Au fur et à mesure que les services des pharmaciens ont été sollicités par les équipes de recherche, les départements de pharmacie ont dû prendre des mesures pour standardiser les coûts liés à l'utilisation des services pharmaceutiques dans la recherche clinique. Par ailleurs, les pharmaciens ont graduellement été appelés à faire partie des principaux chercheurs dans les équipes.

Les origines de la recherche clinique

Depuis toujours, le traitement des maladies et la recherche de leurs causes et conséquences sont basés sur l'examen des sujets humains. « Ainsi, l'évolution des stratégies préconisées par Hippocrate, Galien, Osler et des stratégies modernes pour la détection, le traitement et la prévention s'appuient sur les observations expérimentales et empiriques, et notamment sur l'évaluation exhaustive des caractéristiques des malades et des populations³ ».

Les premières expérimentations sur des humains ont été réalisées par Ambroise Paré au XVI^e siècle. Le chirurgien français constatait, lors de ses interventions sur les champs de bataille, qu'une nouvelle potion s'avérait particulièrement efficace pour prévenir les infections chez les soldats blessés. Le médecin écossais James Lind est toutefois considéré comme le fondateur de la recherche clinique. En 1747, lors d'une expédition maritime, il agrémentait la diète des patients atteints de scorbut de différents ingrédients pour enfin conclure à l'efficacité des agrumes dans la prévention de la maladie. Il est, en ce sens, le premier à faire usage de groupes contrôlés dans le cadre de ses expériences⁴.

C'est au XIX^e siècle, cependant, que les essais cliniques sont devenus plus fréquents. Les méthodologies se sont développées et les premiers essais faisant usage de placebos ont été réalisés en 1863, alors que la randomisation a fait son apparition en 1923. Le premier essai faisant usage de traitements randomisés et de groupes contrôlés a été réalisé par le Conseil de recherches médicales du

Royaume-Uni en 1948 et portait sur l'utilisation de la streptomycine pour le traitement de la tuberculose⁵.

Depuis que les premières expériences empiriques ont été menées, le cadre institutionnel régissant les pratiques expérimentales s'est complexifié et diversifié, les recherches ayant lieu dans des laboratoires, des cliniques ou encore dans les hôpitaux.

La recherche clinique au Québec

La recherche clinique a pris son essor au Québec à la fin du XIX^e siècle, d'abord à la Faculté de médecine de l'Université McGill. Influencée par les écoles américaines et allemandes, lesquelles préconisaient un enseignement médical axé sur les sciences fondamentales et la recherche, la communauté médicale anglophone a dès lors modifié ses méthodes d'enseignement à la Faculté de médecine de McGill en faisant une plus grande place aux travaux en laboratoire, aux sciences et à la recherche médicale dans le cursus universitaire. La Faculté a aussi embauché des professeurs se consacrant à la recherche et s'est dotée d'une structure leur permettant de réaliser leurs travaux. Dès la décennie 1890, trois instituts de recherche ont vu le jour dans les hôpitaux affiliés à l'Université McGill : le Molson Pathological Institute, le Laboratoire de pathologie de l'Hôpital Royal Victoria et le Pathological Building de l'Hôpital général de Montréal⁶.

Du côté francophone, il faut attendre jusqu'aux années 1920 avant qu'un enseignement axé sur la recherche et la fréquentation du laboratoire ne soit implanté dans les Facultés de médecine de l'Université Laval et de l'Université de Montréal. Plus pragmatique, la tradition médicale francophone, inspirée du modèle français, répondait jusqu'alors en tous points aux besoins de la pratique médicale québécoise, dominée par le travail en cabinet privé et les soins d'urgence dans les hôpitaux. Cette vision utilitariste de l'enseignement médical a fait en sorte qu'une « nouveauté biomédicale était jugée en terme d'efficacité prophylactique, diagnostique ou thérapeutique. À telle enseigne que souvent la formation et la recherche fondamentale étaient reléguées au second plan⁷ ». Les deux guerres mondiales, qui ont interrompu les échanges avec l'Europe, ont amené les médecins francophones à s'intéresser de plus près aux méthodes d'enseignement de la médecine aux États-Unis⁸. L'émergence des spécialités médicales

et l'élaboration de normes d'agrément pour les programmes universitaires de médecine sont d'autres facteurs qui ont incité les médecins francophones à s'intéresser aux développements américains.

Par ailleurs, à compter des années 1920, des subventions et des programmes de bourses ont permis de fixer les bases d'une structure de recherche stable au Québec. Si des subventions provenant du secteur privé ont rendu possible l'ouverture de divers instituts de recherche⁹, ce sont les programmes de bourses mis sur pied par les gouvernements provincial et fédéral qui ont permis de constituer un bassin de chercheurs qui aura un impact considérable sur le développement de la recherche dans la province dans les décennies suivantes. En 1920, le gouvernement provincial a sanctionné la *Loi des bourses d'Europe* pour encourager la poursuite d'études supérieures à l'étranger pour les diplômés en médecine, alors que le gouvernement fédéral, par l'entremise du Conseil national de recherches du Canada (CNRC), décernait les premières bourses d'études à des chercheurs en 1922. Outre ces programmes, la Faculté des sciences de l'Université de Montréal et l'École supérieure de chimie de l'Université Laval ont elles aussi créé, en 1920, un programme de bourses incitant les diplômés à poursuivre leur carrière dans le secteur de la recherche¹⁰.

Même si le secteur de la recherche n'obtient pas le soutien nécessaire des administrations universitaires pour être intégré systématiquement à la structure d'enseignement, un premier pas est tout de même franchi dans la période de l'entre-deux guerres en ce sens. Inspirées par le modèle européen, les universités francophones vont privilégier la création d'instituts de recherche affiliés aux facultés de médecine, mais autonomes sur les plans financier et administratif, où sont concentrées les activités de recherche¹¹. Ce modèle caractérise le Québec jusqu'au milieu des années 1940. C'est à ce moment que les autorités gouvernementales, médicales, hospitalières et universitaires ont pris conscience de l'importance d'organiser la recherche sur des bases plus solides. Le déménagement de l'Université de Montréal sur son nouveau campus a cependant marqué un virage important, le recteur exprimant la volonté de lier plus étroitement la recherche à l'enseignement au sein de l'institution.

Les hôpitaux et la recherche clinique

C'est dans les années 1930 que la recherche fait une percée, bien que timide, dans certains hôpitaux québécois¹². L'apparition de spécialités en médecine et l'ouverture de nouveaux services médicaux sont deux facteurs qui ont attiré dans ces établissements de nombreux spécialistes, parfois détenteurs de subventions de recherche et plus enclins à s'adonner à des activités de recherche clinique¹³. Ces médecins étaient cependant confrontés aux réticences des administrations hospitalières qui préféraient consacrer les sommes dont elles disposaient aux soins des patients plutôt qu'à l'aménagement de locaux servant uniquement aux travaux de recherche¹⁴. Ainsi, alors que les médecins souhaitaient mettre sur pied des centres de recherche, les contraintes financières et administratives les obligeaient plutôt à accepter l'établissement de comités et de départements de recherche¹⁵. Par exemple, une aile consacrée à la recherche a été créée à l'Hôpital Saint-Luc ainsi qu'au Département de médecine de l'Hôtel-Dieu de Montréal au cours des années 1950. Peu à peu, ces départements de recherche ont été transformés en centres de recherche et cet aspect de la pratique est devenu une mission pour plusieurs établissements¹⁶. Les médecins ont aussi de plus en plus été invités à publier leurs travaux et à faire de la recherche une partie intégrante de leur tâche de travail.

Le projet d'établissement d'un hôpital universitaire, né peu après le déménagement de l'Université de Montréal sur son nouveau campus en 1943, a influencé le développement de la recherche dans les hôpitaux de la région de Montréal en raison de la volonté de la Faculté de médecine de centraliser la structure de recherche clinique au sein de l'Université, où les chercheurs étaient plus susceptibles de recevoir des subventions. Les laboratoires établis dans les hôpitaux devaient donc être placés essentiellement sous la « dépendance » des départements universitaires ou conclure une entente avec les hôpitaux affiliés. L'abandon du projet d'hôpital universitaire a mis fin à la volonté de centralisation de la recherche et, en « misant sur la construction de l'hôpital universitaire, [la Faculté] n'a guère consenti les efforts nécessaires pour établir des relations plus étroites avec ses hôpitaux affiliés, ce qui a eu pour effet de retarder les conditions d'émergence d'une véritable coordination de la recherche clinique¹⁷ ».

Ce n'est toutefois que dans les années 1960 que les conditions propices au développement de la recherche semblent réunies. À Montréal, plusieurs établissements signent à cette époque un contrat d'affiliation à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal. En plus de réorganiser l'enseignement, les activités de recherche peuvent enfin y être étroitement liées. En effet, avec la création des postes de professeurs à temps plein en 1964, les médecins doivent dorénavant poursuivre leur enseignement, leurs activités de recherche et leur pratique dans le même hôpital¹⁸. Une structure semblable est aussi établie à la Faculté de médecine de l'Université Laval, ce qui crée un contexte favorable au travail de ces professeurs-chercheurs au sein des établissements affiliés à l'Université¹⁹. Les rapports Bonneau et Daneau-Villeneuve déposés au tournant des années 1970 viennent renforcer cette tendance en favorisant une meilleure planification du développement des hôpitaux affiliés et en déterminant les secteurs de recherche privilégiés.

Outre ces éléments, les sources de financement de la recherche clinique se multiplient et se diversifient à compter des années 1960, ce qui stimule avantageusement la recherche dans les hôpitaux québécois. Au Québec, le Conseil de la recherche médicale du Québec est créé en 1964, avant de devenir le Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) en 1975, afin de conseiller le ministère de la Santé et des Services sociaux dans le domaine de la recherche médicale²⁰. Outre les fonds provenant du Conseil de recherche médicale-Fonds de recherche en santé du Québec et des organismes fédéraux (les Instituts de recherche en santé du Canada), de plus en plus d'organismes privés, tel l'Institut de recherche de la Société canadienne du cancer, contribuent au financement de la recherche médicale²¹.

Au fil des trois dernières décennies, la recherche a été marquée par la consolidation et la fusion de plusieurs organismes, notamment dans la foulée de la création de centres hospitaliers universitaires (CHUs) à la fin des années 1990, de la valorisation de partenariats entre les universités, les centres de recherche et les hôpitaux ainsi qu'entre les groupes de chercheurs. Cette consolidation repose aussi sur la multidisciplinarité et la reconnaissance de la contribution de professionnels de la santé autres que les médecins. Toutefois, cette ouverture à la multidisciplinarité a mené à peu de possibilités dans le domaine de la recherche pour les pharmaciens hospitaliers.

En 2011, la recherche clinique au Québec repose notamment sur les centres de recherche des cinq CHU québécois, soit le Centre de recherche du CHUM, l'Institut de recherche du CUSM, le Centre de recherche du CHUQ, le Centre de recherche clinique Étienne-Lebel du CHUS et le Centre de recherche du CHUSJ, mais aussi sur les centres de recherche de plusieurs centres hospitaliers affiliés (p. ex. : Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Centre de recherche du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec, etc.), d'instituts (p. ex. : Centre de recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal, Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale Douglas, Centre de recherche Fernand Séguin de l'Hôpital Louis-H Lafontaine, Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal métropolitain, Centre de recherche sur le vieillissement du CSSS – Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke, Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard, etc.) et d'autres partenaires (p. ex. : Institut de recherches cliniques de Montréal et Institut Lady Davis de recherches médicales de l'Hôpital général Juif).

LA RECHERCHE ET L'ÉTHIQUE

Jusqu'à la fin de la Seconde Guerre mondiale, le domaine scientifique bénéficiait d'une certaine immunité sur le plan éthique, étant donné les innombrables percées scientifiques, médicales et biologiques qui avaient permis des avancées importantes, et ce, même si certains chercheurs commençaient à dénoncer les expérimentations ayant été menées, dont les tests d'explosion de la bombe nucléaire. L'émergence des valeurs de respect des droits humains dans la période de l'après-guerre survenait au moment où la communauté scientifique, les gouvernements et l'opinion publique prenaient conscience des risques que comportent certaines expériences menées sur les sujets humains. Depuis, gouvernements, ministères et organismes internationaux s'emploient à mettre en place une réglementation et des lignes de conduite pour s'assurer que la recherche sur les sujets humains, ou recherche clinique, respecte des valeurs et des principes communs tels la validité d'une expérience, le consentement éclairé du sujet, etc.

Les premiers jalons de l'éthique à l'échelle internationale: la notion de consentement éclairé du sujet

Jusqu'au milieu du XX^e siècle, aucun cadre réglementaire ne régissait l'expérimentation menée sur les humains. Les révélations faites durant le procès de Nuremberg à propos des expérimentations menées par des chercheurs nazis sur les prisonniers des camps de concentration ont cependant marqué un point tournant dans le domaine de la recherche, faisant prendre conscience au monde entier de la nécessité d'intégrer les principes éthiques à la recherche menée sur les humains. Lors de ce procès, médecins et officiels impliqués dans les expériences médicales ont été jugés d'après des normes désignées sous le nom de *Code de Nuremberg*, dont les dix points définissaient les limites en matière d'expérimentation médicale humaine²². En plus de susciter une réflexion sur les progrès scientifiques et de lier le respect des droits de l'homme à la recherche, le *Code de Nuremberg* est un document fondamental en éthique de la recherche, puisqu'il est le premier à insister sur l'importance du consentement éclairé du sujet soumis à une expérience²³.

TABLEAU 64.

Les dix points du Code Nuremberg

- | | |
|----|--|
| 1. | Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit jouir de capacité légale totale pour consentir : qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contraintes ou de coercition. Il faut aussi qu'elle soit suffisamment renseignée, et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle, afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision. Avant que le sujet expérimental accepte, il faut donc le renseigner exactement sur la nature, la durée, et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus ; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui peuvent résulter de sa participation à cette expérience. L'obligation et la responsabilité d'apprécier les conditions dans lesquelles le sujet donne son consentement incombent à la personne qui prend l'initiative et la direction de ces expériences ou qui y travaille. Cette obligation et cette responsabilité s'attachent à cette personne, qui ne peut les transmettre à nulle autre sans être poursuivie. |
| 2. | L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens : elle ne doit pas être pratiquée au hasard et sans nécessité. |
| 3. | Les fondements de l'expérience doivent résider dans les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux, et dans la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions de l'étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience. |

4.	L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et tout dommage physique et mental, non nécessaires.
5.	L'expérience ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison a priori de croire qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité du sujet, à l'exception des cas où les médecins qui font les recherches servent eux-mêmes de sujets à l'expérience.
6.	Les risques encourus ne devront jamais excéder l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée.
7.	On doit faire en sorte d'écartier du sujet expérimental toute éventualité, si mince soit-elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort.
8.	Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes qualifiées. La plus grande aptitude et une extrême attention sont exigées tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.
9.	Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, de faire interrompre l'expérience, s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mentale ou physique, au-delà duquel il ne peut aller.
10.	Le scientifique chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet expérimental.

Source : Extrait du jugement du TMA, Nuremberg, 1947 (trad. française dans F. Bayle, *Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la Deuxième Guerre mondiale*. Neustadt : Commission scientifique des crimes de guerre, 1950) [en ligne] : http://www.frsg.gouv.qc.ca/fr/ethique/pdfs_ethique/nuremberg_f.pdf (page consultée le 9 juillet 2009).

Après la parution de ce document, plusieurs textes fondateurs ont défini les principes de base devant guider la recherche expérimentale sur les humains. Dès 1948, l'Association médicale mondiale (AMM) a révisé le serment d'Hippocrate, lequel ne contenait aucun passage sur la recherche expérimentale sur l'humain, pour faire en sorte que le patient se situe au cœur des préoccupations des médecins²⁴. Ce serment, qui a pris le nom de Serment de Genève, a de nouveau été amendé en 1968 et 1983 afin d'inculquer les bases de l'éthique médicale aux médecins fraîchement diplômés.

L'AMM a aussi amorcé des travaux dans les années 1950 afin d'élaborer un code d'éthique pour encadrer la recherche clinique. Ces travaux ont finalement mené à l'adoption, en 1964, de la *Déclaration d'Helsinki*. Ce texte se voulait un complément au *Code Nuremberg*, puisqu'il définissait les termes selon lesquels le consentement de certaines catégories de sujets plus vulnérables pouvait être obtenu. Ainsi, le consentement du représentant légal est devenu nécessaire dans le cas d'une personne juridiquement, physiquement ou mentalement incapable de donner son

consentement. En 1983, un amendement a été apporté à la Déclaration pour traiter de la recherche sur les enfants. Il précisait que « lorsqu'un enfant devait servir de sujet de recherche, celui-ci devait donner son accord²⁵ ».

Malgré la publication de ces lignes de conduite par les organismes internationaux, ce sont les mesures adoptées aux États-Unis à compter des années 1960 qui ont eu un véritable effet sur le développement de la bioéthique en établissant des restrictions supplémentaires visant à protéger les sujets.

Les débuts véritables de la bioéthique

Au cours de l'après-guerre, les scientifiques américains se sentaient peu visés par les normes du *Code de Nuremberg*, lequel, à leurs yeux, visait les actes posés par de « sadiques fonctionnaires nazis²⁶ » et non par de véritables scientifiques. L'optimisme d'après-guerre, la supériorité technique des Américains et le contexte de la Guerre froide les amenaient à croire que la science devait suivre son cours pour en favoriser les développements²⁷. Même si des événements tels le scandale de la thalidomide²⁸ ont secoué l'opinion publique et que des scientifiques ont tenté d'alerter celle-ci à propos de pratiques tolérées dans le domaine de la recherche clinique, ce n'est qu'à la suite de la révélation des scandales touchant le domaine de la recherche biomédicale aux États-Unis au milieu des années 1960 que les questions éthiques ont été plus profondément étudiées. La publication en 1966 d'un article intitulé « Ethics and Medical Research » dans le *New England Journal of Medicine* par Henry Beecher, anesthésiste et professeur à la Faculté de médecine de l'Université Harvard, a provoqué une onde de choc dans le monde politique et dans l'opinion publique. Beecher y dénonçait 22 expériences qu'il jugeait non éthiques et qui avaient été réalisées aux États-Unis par le gouvernement ou l'armée américaine. Parmi celles-ci, notons, entre autres, l'injection de cellules cancéreuses vivantes à des personnes âgées et séniles résidant en institution, la privation de pénicilline de patients atteints de syphilis d'un groupe témoin participant à une étude de longue durée sur les effets d'autres médicaments ou l'injection du virus de l'hépatite B aux résidents d'une institution psychiatrique pour analyser l'évolution de la maladie en vue de créer un vaccin²⁹. Les résultats de certaines de ces recherches, qui traitaient l'être humain comme un cobaye, avaient été publiés dans les revues médicales les plus prestigieuses³⁰.

Bien que l'objectif principal des chercheurs était de voir à l'évolution des sciences, la communauté scientifique a reconnu la nécessité de modifier ses pratiques. Les révélations de Beecher ont incité à une certaine retenue de la part des chercheurs, qui se sont alors montrés plus enclins à collaborer pour faire avancer l'éthique de la recherche³¹. Alors qu'aucune intervention politique n'était auparavant tolérée dans le domaine par crainte de nuire à la recherche et de limiter l'autonomie du chercheur, des normes et des actions ont graduellement été prises pour réglementer le cadre expérimental. À partir de ce moment et jusque dans les années 1980, d'importants efforts ont été faits afin de mieux encadrer la recherche chez l'humain et assurer l'obtention du consentement éclairé des patients.

Aux États-Unis, les National Institutes of Health (NIH) ont mis sur pied, dès 1966, les Institutional Review Board, comités locaux formés d'experts et de profanes pour évaluer les projets de recherche soumis par les chercheurs d'un établissement. Cette institution a influencé tous les milieux de recherche, tant en Amérique qu'en Europe, où des comités locaux d'éthique de la recherche ont par la suite été mis sur pied. Malgré ce premier pas, ce n'est qu'en 1973, après de nombreux débats, que le Congrès américain a voté une loi pour former la Commission nationale pour la protection des sujets en recherche biomédicale, qui a publié le *Rapport Belmont* en 1978. Ce rapport, qui visait à fournir un cadre analytique pour résoudre les problèmes liés à la recherche clinique, est fondamental, puisqu'il reconnaissait trois principes à observer lors de toute expérience clinique, soit le respect de la personne (consentement éclairé), la bienfaisance (évaluation des risques et bénéfices) et la justice (critères de sélection faisant fi des inégalités sociales)³². Il indiquait aussi le cadre conceptuel sur lequel se baser dans le cas de situations imprévues par la réglementation³³.

Par ailleurs, l'AMM a procédé à la plus importante révision de la Déclaration d'Helsinki en 1975: dorénavant, tout protocole de recherche sur l'humain devait être soumis à un comité indépendant pour examen, avis et recommandation. Le *Rapport Belmont* abondait également dans ce sens trois ans plus tard en recommandant que tout projet soit d'abord soumis à un comité d'éthique pour en évaluer la validité scientifique. Ces deux prises de position ont favorisé la création de comités d'éthique dans plusieurs pays. Dans les années qui ont suivi, l'évolution de la société,

des sciences et de la pharmacologie a fait surgir de nouveaux enjeux éthiques (p. ex. : légalisation de l'avortement, réflexion sur le suicide assisté, la contraception orale d'urgence, établissement de l'ordre de priorité des patients sur les listes d'attente et les listes de médicaments fermés, émergence de la pharmacoéconomie et des concepts de qualité de vie et de coûts/QALY) qui rendent le travail de ces comités d'éthique plus complexe. Dans la plupart des pays occidentaux, des comités d'éthique ont été formés dans les hôpitaux ou à l'échelle régionale, regroupant des membres provenant de différents horizons pour évaluer tous les éléments en jeu. Ces comités d'éthique étaient donc des institutions « réunissant de manière permanente ou temporaire des scientifiques, des praticiens et parfois des personnes possédant d'autres compétences jugées utiles, afin d'examiner la recevabilité éthique de travaux scientifiques ou thérapeutiques concernant les sciences de la vie et l'expérimentation sur l'homme³⁴ ».

Ainsi, depuis les années 1990, les lignes de conduite éthique se sont précisées, notamment en ce qui concerne le consentement des personnes inaptes ou mineures et les types de populations participant aux recherches, tels les femmes enceintes et les enfants, groupes souvent exclus des essais cliniques. En ce qui concerne la recherche pédiatrique, elle n'a été permise que si l'étude ne pouvait se faire sur une population adulte. Les développements survenus à l'échelle internationale ont aussi eu des conséquences sur les politiques et les façons de faire au Canada.

Éthique et législation au Canada et au Québec

La charte constitutionnelle canadienne prévoit un partage des pouvoirs entre le gouvernement fédéral et les provinces. Alors que les services sociaux relèvent des provinces, le pouvoir de légiférer sur la fabrication, la qualité et la mise en marché des médicaments est attribué au gouvernement fédéral. La recherche clinique, le contrôle de la qualité et la mise en marché des médicaments sont donc des domaines régis par la *Loi sur les aliments et drogues* et le *Règlement sur les aliments et drogues*. Ainsi, la recherche clinique réalisée au Québec est régie juridiquement par les règles élaborées tant à l'échelle nord-américaine qu'au fédéral. Par ailleurs, le *Code civil* du Québec est le principal texte de loi encadrant la recherche clinique

au Québec, principalement en ce qui concerne les questions d'éthique.

Si la *Loi sur les aliments et drogues* définit le cadre dans lequel doit se dérouler la recherche clinique, ce sont les différentes lignes directrices élaborées par les organismes subventionnaires qui établissent les paramètres éthiques à respecter, notamment pour bénéficier des fonds consentis à la recherche. Les événements survenus sur la scène internationale influencent considérablement le développement de ce cadre éthique entourant la recherche clinique au Canada. Dès 1967, les premiers comités d'éthique ont vu le jour au pays. Puis, en 1978, le Conseil de recherches médicales du Canada (CRMC) a publié un premier document, *Les aspects éthiques des recherches faisant appel à des sujets humains*, mis à jour en 1987 (*Lignes directrices concernant la recherche sur des sujets humains*). Ces deux écrits sont devenus des documents de référence pour la recherche clinique au Canada. En plus de définir le rôle et la composition des comités d'éthique à la recherche, ils définissaient aussi les principes du consentement éclairé et la responsabilité du chercheur et de l'établissement face à la recherche. Même si elles n'avaient pas force de loi, ces lignes directrices devaient être observées par toute institution s'adonnant à des expérimentations sur des êtres humains afin d'être admissible au financement par le CRMC ou tout autre organisme subventionnaire fédéral³⁵. Finalement, le Conseil national de la bioéthique en recherche sur les sujets humains a été mis sur pied en 1990 pour encadrer le travail des comités d'éthique de la recherche.

Au milieu des années 1990, un groupe de travail réunissant des représentants des trois organismes de financement de la recherche au fédéral, soit le CRMC³⁶, le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG) et le Conseil de recherches en sciences humaines du Canada (CRSH), a été formé pour réévaluer la politique entourant l'éthique et la recherche. Les travaux du groupe ont mené à la publication de l'*Énoncé de politique des trois conseils* en 1998³⁷. S'inspirant des guides produits par l'International Conference of Harmonization and Ethics Committee, ce nouvel énoncé précisait le cadre d'évaluation éthique de la recherche, définissait les notions de consentement et de confidentialité des données, de conflits d'intérêts et évaluait les enjeux relatifs à la recherche menée auprès des femmes, des sujets inaptes et des peuples

autochtones. Il analysait aussi les nouveaux enjeux touchant le domaine de la recherche telle la recherche en génétique, la recherche avec les gamètes, embryons et fœtus, ainsi que la recherche sur les tissus humains³⁸. L'*Énoncé de politique des trois conseils* a de nouveau été mis à jour en 2010. Cette réédition «tient compte de plus de dix ans d'expérience quant à l'application de la Politique au sein du milieu de la recherche. Elle en tire les enseignements à la lumière des enjeux éthiques actuels et émergents ainsi que des nouveaux domaines de recherche³⁹».

Au Québec, la recherche clinique est régie juridiquement par les règles élaborées par les législations provinciale, fédérale et américaine. Le *Code civil du Québec* est le principal texte législatif encadrant les questions éthiques relatives à la recherche clinique dans la province. Il contient la grande majorité des règles de droit civil, c'est-à-dire les règles attribuant des droits et imposant des obligations aux citoyens dans leurs relations avec leurs concitoyens. Dès 1971, alors que des travaux de modernisation du *Code civil* étaient en branle⁴⁰, l'Office de révision du *Code civil* a proposé l'ajout d'un article portant sur les bienfaits et le consentement éclairé d'une personne majeure dans le cadre de la recherche, dont le libellé est le suivant : «Le majeur peut, à titre gratuit et pour des fins thérapeutiques ou scientifiques, aliéner entre vifs une partie de son corps ou se soumettre à une expérience, pourvu que le risque couru ne soit pas hors de proportion avec le bienfait qu'on peut en espérer. Son consentement doit être donné par écrit et peut être révoqué⁴¹».

Une refonte importante du *Code civil* est entrée en vigueur en 1994 ; elle comportait de nouvelles dispositions entourant la recherche. Alors que les articles 10 à 25 et 35 à 41 traitaient des droits de la personne en matière d'inviolabilité, d'intégrité et de respect de la vie privée, les articles 20 à 26 définissaient pour leur part les conditions selon lesquelles il est possible de faire participer une personne à un projet de recherche, ce qui comprend les règles en matière de consentement aux soins et à la recherche⁴². Ainsi, le *Code civil* imposait diverses règles aux chercheurs, par exemple l'obligation d'informer le sujet et de divulguer tous les risques associés aux différentes interventions prévues dans le protocole de recherche, ou encore l'évaluation des risques et des bénéfices relatifs à l'expérience et le caractère confidentiel des données recueillies au sujet d'un individu. Le *Code civil* exigeait enfin l'évaluation

des projets de recherche concernant des personnes mineures ou des personnes majeures inaptes par un comité d'éthique de la recherche désigné par le ministre.

En plus du *Code civil*, d'autres dispositions législatives encadraient la recherche clinique en établissement au Québec. Les articles 19.1 et 19.2 de la *Loi sur les services de santé et les services sociaux* précisaient les modalités de consentement écrit pour l'accès aux dossiers des usagers. En vertu de cette loi, l'utilisation à des fins d'étude, d'enseignement ou de recherche, des informations contenues dans le dossier médical d'un patient nécessitait le consentement écrit de ce dernier ou l'autorisation du directeur des services professionnels d'un établissement, et ce, même si la recherche était menée par le médecin ou le pharmacien du patient. De plus, le règlement sur l'organisation et l'administration des établissements mandatait le comité de pharmacologie pour évaluer les demandes d'utilisation des médicaments à des fins de recherche clinique et fondamentale afin de faire des recommandations aux comités décisionnaires des conseils des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP). Par ailleurs, dès qu'un projet portait sur un médicament en phase expérimentale (IND), le chercheur était assujéti à la *Loi sur les aliments et drogues du Canada* et à sa réglementation. De plus, si un projet était financé par un organisme américain ou une compagnie dont le siège social était situé aux États-Unis, les chercheurs étaient tenus de respecter la réglementation du *Public Health Service Act* et celle contenue dans le *Code of Federal Regulations* des États-Unis⁴³.

Outre ce cadre législatif, le Québec s'est aussi doté de ses propres lignes de conduite dans le domaine de l'éthique et de la recherche. Une première étude exhaustive sur les comités d'éthique de la recherche (CÉR) et les comités d'éthique clinique (CÉC) au Québec a été menée par le MSSS et le Groupe de recherche en éthique médicale (GREM) de l'Université Laval en 1989. Dans la foulée de ces travaux, un guide a été publié en 1991 afin d'encadrer la création des CÉR et CÉC. En 1995, le GREM a été mandaté afin d'étudier à nouveau le rôle des comités d'éthique. L'Affaire Poisson, au milieu des années 1990, a attiré l'attention médiatique et contribué à l'évolution de l'encadrement des comités d'éthique de la recherche en établissement de santé⁴⁴.

Ainsi, un rapport d'enquête, intitulé *L'Évaluation des mécanismes de contrôle en matière de recherche clinique au*

Québec (Rapport Deschamps), a été publié en 1995 pour faire le point sur la recherche clinique au Québec. Ce rapport a révélé que plusieurs personnes s'adonnant à la recherche clinique ne connaissaient pas véritablement les lois et les normes qui la régissent⁴⁵. Après la publication de ce rapport, le ministère de la Santé et des Services sociaux a présenté un document de travail, *Les mécanismes de contrôle en matière de recherche clinique au Québec: bilan de la consultation et perspectives d'intervention* en 1996 et a publié, en 1998, son *Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique* afin de poursuivre la réflexion sur l'éthique de la recherche et de normaliser les activités de recherche⁴⁶. Le *Plan d'action* mettait l'accent sur la responsabilité des organismes subventionnaires, des institutions de recherche, des établissements de santé, des chercheurs et autres professionnels dans la protection des personnes participant à leurs recherches. Il y était aussi précisé que les médicaments dispensés dans le cadre d'un protocole de recherche devaient être encadrés au même titre que les médicaments sur ordonnance utilisés dans les soins usuels, c'est-à-dire qu'un dossier patient devait être créé et qu'il devait y avoir validation par le pharmacien. Le *Plan d'action* a donc permis de redéfinir les rapports entre les intérêts des chercheurs et les finalités de la recherche dans un contexte de plus en plus compétitif pour l'obtention du financement et de plus en plus exigeant pour les chercheurs⁴⁷.

Dans ce contexte, le rôle et les responsabilités des comités d'éthique de la recherche se sont transformés et un rapport d'enquête concernant les activités des comités d'éthique clinique et des comités d'éthique de la recherche au Québec a été publié en 1999⁴⁸.

En 1999, Santé Canada a publié un document sur les bonnes pratiques cliniques⁴⁹. « Une bonne pratique clinique est une norme de qualité éthique et scientifique internationale s'appliquant à la conception et à la réalisation d'essais auxquels participent des sujets humains ainsi qu'à l'enregistrement et à la présentation des données relatives à ces essais. Le respect d'une telle norme garantit au public que les droits, la sécurité et le bien-être des sujets participant à l'essai sont protégés, conformément aux principes découlant de la Déclaration d'Helsinki, et que les données sur les essais cliniques sont fiables ».

Le Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ) a quant à lui adopté des normes en matière d'éthique de

la recherche et en intégrité scientifique. Enfin, en 2000-2001, le vérificateur général du Québec a procédé à l'évaluation de la gestion des activités de recherche réalisées dans les centres hospitaliers dotés d'un tel centre et fait 184 recommandations⁵⁰.

Des modifications apportées au *Règlement sur les aliments et drogues* sont entrées en vigueur en septembre 2001. Elles établissaient de nouvelles exigences pour la vente, l'importation de médicaments destinés à la recherche et le processus d'évaluation des médicaments utilisés dans les essais cliniques sur des sujets humains. On y précisait la notion de chercheur qualifié (médecin ou dentiste responsable des soins prodigués), la période d'examen des demandes d'autorisation par Santé Canada (30 jours), le remplacement du concept de fabricant par celui de promoteur, l'obligation pour le promoteur d'obtenir, avant la mise en place de l'étude, l'approbation du comité local d'éthique de la recherche, l'archivage, le suivi continu durant l'étude, etc.

En 2003, le Fonds de la recherche en Santé du Québec a annoncé la création d'une plate-forme multimodale destinée à soutenir la recherche clinique, notamment en établissement de santé⁵¹. On pouvait y lire qu'« afin de doter le Québec d'une structure publique performante, développée selon les normes réglementaires internationales, pour la promotion et le soutien de la recherche clinique de qualité, la Fondation canadienne pour l'innovation (FCI), Valorisation-Recherche Québec (VRQ), Recherche Québec et le Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) ont déboursé conjointement 11,3 millions pour mettre sur pied le réseau GEREQ. Une grande première en recherche clinique au Québec! GEREQ offre l'accès à un système multimodal de gestion de données (sites de recherches), tout en proposant des programmes de formation adaptés aux besoins des professionnels en recherche clinique. La plate-forme GEREQ est un outil de premier plan mis à la disposition des chercheurs et de tous les partenaires en recherche ». Le projet a toutefois été abandonné en cours de route et la conduite des essais cliniques est demeurée sous la gouverne des promoteurs, des centres de recherche et des établissements où ils exerçaient.

En 2004, le MSSS a instauré une Unité de l'éthique ayant pour objectif de mieux coordonner les actions d'ordre éthique et de créer un centre de ressources. Un nouveau rapport de suivi (rapport Audy) du plan d'action ministériel

en éthique de la recherche et en intégrité scientifique a été publié en 2006⁵². Depuis 2008, le MSSS a élargi à toutes les catégories de sujets de recherche l'accès au Comité central d'éthique de la recherche (CCER)⁵³.

En 2011, on note 167 comités d'éthique en santé et services sociaux au Québec, soit 59 comités d'éthique de la recherche désignés en fonction du cadre législatif, 34 comités d'éthique de la recherche non désignés, 71 comités d'éthique clinique et trois comités d'éthique mixtes⁵⁴.

LA RECHERCHE CLINIQUE ET LE PHARMACIEN D'ÉTABLISSEMENT

Même si le médicament se trouve au centre de bon nombre d'essais cliniques réalisés dans les hôpitaux, il a fallu attendre plusieurs décennies avant que le rôle du pharmacien dans le processus de contrôle des médicaments expérimentaux ne soit reconnu largement. Peu à peu, la présence des pharmaciens dans le secteur s'accroît et des services de soutien à la recherche clinique voient le jour.

Un rôle bien timide pour le pharmacien dans la recherche clinique

Avant l'apparition de l'industrie pharmaceutique, la préparation des médicaments relevait de l'apothicaire. Par le mélange de substances végétales et minérales, certains apothicaires arrivaient à mettre au point des préparations des plus bénéfiques pour les patients. Bien que la majorité des préparations se faisait en observant les indications des pharmacopées, il était possible que de nouvelles préparations élaborées de façon empirique se révèlent bénéfiques pour le traitement de maux particuliers. Ce fut le cas à l'Hôpital Notre-Dame, où la supérieure de l'établissement, sœur Eulalie Perrin, a inventé une nouvelle préparation, la cyanopancréatine. Fabriqué à base de lard, de pancréas, d'huile d'amande et de vin, ce nouveau médicament était utilisé pour le traitement des maladies thoraciques, pulmonaires et digestives. Les Sœurs Grises se sont aussi chargées de faire breveter le médicament, pour lequel des lettres patentes ont été accordées au Canada en 1871 et en 1886 aux États-Unis⁵⁵.

Le rôle de préparateur du pharmacien s'est effacé au profit de l'industrie pharmaceutique et, avec lui, la capacité pour le pharmacien de mettre au point des médicaments de

façon empirique. Dorénavant, les hôpitaux ne servaient plus de laboratoires où de nouvelles préparations étaient mises au point, mais plutôt de lieux d'essai pour les nouveaux médicaments développés par les compagnies pharmaceutiques. Ainsi, alors que la recherche commençait à se structurer dans certains hôpitaux affiliés aux universités au cours des années 1930, les compagnies pharmaceutiques ont rapidement ciblé ce milieu pour procéder aux essais cliniques de nouveaux médicaments⁵⁶. Les études cliniques en établissement de santé se sont multipliées, particulièrement au milieu du XX^e siècle. D'ailleurs, les règlements de la *Loi des hôpitaux* du Québec, adoptée en 1969, stipulaient que les hôpitaux étaient des endroits de choix pour mener des essais cliniques sur de nouveaux médicaments.

Les médicaments en essai clinique sont, par définition, « des médicaments qui n'ont pas encore eu l'approbation finale pour usage général par le Directeur des Aliments et Drogues du Canada⁵⁷ ». Même si les médicaments de recherche sont assujettis à la *Loi sur les aliments et drogues*, cette dernière ne s'applique cependant pas aux médecins et aux hôpitaux. En conséquence, certains établissements ont commencé à élaborer leurs propres règles pour encadrer cette pratique dans leur milieu, et ce, dès les années 1950. Ceux qui ont formé un comité de pharmacie avaient souvent tendance à confier à ce dernier l'évaluation des données cliniques pour les médicaments à l'essai⁵⁸. À l'Hôpital Notre-Dame de Montréal, par exemple, une procédure complète a été élaborée pour encadrer la recherche clinique dans l'établissement, dans laquelle tous les projets de recherche devaient être acheminés au comité de pharmacie pour évaluation et autorisation⁵⁹. Pendant cette période, le service de pharmacie pouvait être désigné pour l'entreposage des médicaments, mais le médecin demeurait le principal interlocuteur des compagnies pharmaceutiques en ce qui concerne les commandes de stocks. Même si les recherches menées sous l'autorité du comité de pharmacie portaient principalement sur diverses médications, le pharmacien y siégeant jouait principalement un rôle de secrétaire ou un rôle lié strictement à la distribution du médicament. Il était en effet responsable de la lecture, de la vérification et de la critique des feuilles d'observation, en plus de voir à ce que toutes les données soient complètes. Dans certains hôpitaux, il arrivait aussi que le pharmacien participe plus activement à la recherche à titre d'expert pour analyser

et commenter les projets. Outre cela, le pharmacien participait surtout aux essais à double insu en conservant les codes pour la recherche. Il était l'un des seuls à détenir le code du patient et est donc devenu une personne de première importance lors des études à double insu⁶⁰.

Au début des années 1960, les autorités gouvernementales et les regroupements de pharmaciens se sont de plus en plus intéressés aux médicaments en essai clinique. Sensibilisé par le scandale de la thalidomide, le gouvernement fédéral a amorcé une réflexion et mis en place, au début de la décennie, une commission d'enquête, la Commission royale sur le médicament afin d'uniformiser les pratiques dans le domaine et évaluer si les médicaments en essai clinique devaient être placés sous l'autorité des pharmaciens. Aidés d'organismes comme l'Association des pharmaciens d'hôpitaux de la province de Québec (APHPQ), les représentants du gouvernement voulaient obtenir des suggestions sur les méthodes à suivre dans les services de pharmacie en ce qui concerne les médicaments utilisés lors des essais cliniques. L'APHPQ a mis sur pied un comité sur les médicaments en essai clinique en 1962, lequel recommandait la mise en place d'une réglementation plus sévère pour encadrer les essais cliniques de nouveaux médicaments⁶¹.

Malgré l'absence de législation précise entourant la tenue des essais cliniques, les pharmaciens ont lutté pour obtenir que le contrôle des médicaments en essai clinique dans les établissements soit d'emblée assuré par le service de pharmacie.

Affirmation du rôle du pharmacien dans la recherche clinique

À partir des années 1960, les pharmaciens ont commencé à prendre conscience du rôle qu'ils devaient jouer dans la recherche clinique. Le *Report of the Audit of Pharmaceutical Services (ou Mirror to Hospital Pharmacy)*, publié en 1964 par l'American Association of Hospital Pharmacists (ASHP), reconnaissait d'ailleurs que les pharmaciens d'hôpitaux devaient participer aux recherches utilisant des médicaments expérimentaux. Ce rapport recommandait notamment que les pharmaciens collaborent activement aux projets de recherche avec les médecins, les professionnels de la santé et le personnel administratif⁶². La Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCPH) a elle aussi élaboré des lignes directrices dans les années

CHAPITRE 11 : La recherche en pharmacie

1960 afin d'assurer la gestion sécuritaire des médicaments expérimentaux dans les hôpitaux. La SCPH reconnaissait que le pharmacien pouvait aider l'équipe de recherche en entreposant et en étiquetant ces médicaments, en plus d'en assurer la distribution⁶³.

Les dispositions légales en vigueur au Canada limitaient cependant les possibilités d'intervention des pharmaciens dans ce domaine. En effet, puisque les médicaments expérimentaux n'étaient pas régis par la *Loi sur les aliments et drogues*, il n'était pas nécessaire, pour un établissement souhaitant procéder à des essais cliniques, de solliciter le pharmacien pour faire l'achat du médicament, les transactions se faisant le plus souvent entre le médecin et la compagnie pharmaceutique fournissant le médicament à l'étude. L'adoption de la *Loi sur les services de santé et les services sociaux* (LSSSS) en 1972 est cependant venue légitimer le rôle du pharmacien dans ce secteur en stipulant que le contrôle de tous les médicaments en usage dans un centre hospitalier relevait du chef du service de pharmacie⁶⁴. De plus, pour autant que les médicaments en investigation clinique demeuraient un médicament selon la définition entérinée dans la *Loi sur la pharmacie*, le chef du service de pharmacie devait aussi en assumer la responsabilité⁶⁵. Par ailleurs, l'énoncé de position publié par l'ASHP en 1975, *Statement on the Competencies Required For Institutional Pharmacy Practice*, est venu renforcer la conception selon laquelle le pharmacien devait participer à la recherche en collaboration avec les équipes médicales⁶⁶.

En conséquence, les regroupements de pharmaciens d'hôpitaux ont travaillé, au tournant des années 1970, à l'élaboration de règles de pratique et d'outils de travail pour favoriser la collaboration des pharmaciens aux études cliniques. Outre le Comité consultatif sur la pharmacie hospitalière en milieu psychiatrique (CCPHMP), qui a décidé en 1968 de coordonner les travaux de recherche appliquée qui se déroulaient au sein des hôpitaux du regroupement pour éviter toute duplication, la SPPH a entériné les recommandations de l'ASHP en 1969 et incité ses membres exerçant dans des milieux où se déroulaient des essais cliniques à faire partie des comités de recherche⁶⁷. Elle a aussi élaboré des outils de travail, dont un formulaire de demande d'autorisation pour l'étude clinique d'un médicament à l'hôpital et un protocole de distribution des produits à l'étude, afin de faciliter le travail des pharmaciens d'hôpitaux et d'accroître le contrôle de ces derniers

sur les médicaments circulant dans leur milieu à des fins de recherche⁶⁸. La SPPH recommandait, entre autres, afin d'assurer une distribution conforme à la *Loi de la direction des aliments et drogues* et aux règlements de la *Loi des hôpitaux*, que la signature du médecin pour la distribution du médicament en étude clinique soit exigée. Enfin, en 1975, la SPPH a reconnu la nécessité d'élaborer un protocole type incluant le pharmacien dans le cadre des recherches cliniques.

Un exemple de formule de demande d'autorisation et de protocole de distribution des médicaments en essais cliniques dans les hôpitaux proposé par la SPPH à ses membres en 1971

bulletin d'information officiel
de la SOCIÉTÉ PROFESSIONNELLE DES PHARMACIENS D'HÔPITAUX

Septembre 1971 Vol 3 No 9

FORMULE
DEMANDE D'AUTORISATION POUR L'ÉTUDE CLINIQUE D'UN MÉDICAMENT À L'HÔPITAL...

1. Nom du produit _____
2. Indications _____
3. Le produit sera utilisé dans le service de _____
4. Les médecins qui pourront utiliser le produit sont: _____
5. Documentation ci-jointe (essais cliniques) _____
6. Autres détails susceptibles de faire recommander l'acceptation du produit _____
7. Les renseignements reçus seront transmis aux membres du Comité de pharmacothérapie, lesquels membres recommandent ou non l'étude clinique de ce médicament à l'hôpital... à l'exécutif du Conseil des médecins.
8. Le médecin (ou les médecins) responsable sera convoqué par les membres du Comité de pharmacothérapie pour justifier sa (leur) demande s'il y a lieu.
9. Le produit sera gardé à la pharmacie et ne sera distribué que sous la signature des médecins mentionnés en (4).
10. Le médecin responsable du produit s'engage à remplir les rapports demandés par le département des Aliments et drogues et la compagnie qui fournit le produit.
11. Achèvement cette formule à votre chef de Service pour approbation, puis au Responsable du Service de pharmacie, lequel la transmettra aux membres du Comité de pharmacothérapie.

Date: _____ Demande faite par: _____
Chef de service: _____

PROTOCOLE DE DISTRIBUTION DE PRODUITS EN ÉTUDE CLINIQUE À L'HÔPITAL

Monsieur,

Le Secrétaire de l'ESM vous a probablement déjà informé que votre demande de (du) a été acceptée.

Pour éviter que ce médicament serve à des fins autres que celles que vous désirez, les Services pharmaceutiques exigent votre signature pour la distribution de ce médicament. Cette méthode assure une distribution adéquate de cette drogue et répondra aux règlements tant au niveau fédéral que provincial (Loi de la direction des aliments et drogues, Règlements adoptés en vertu de la loi des hôpitaux).

Si vous désigniez d'autres personnes pour prescrire ce médicament, en votre absence, ayez-vous l'obligation de nous faire parvenir ces notes afin de vous assurer un service adéquat.

Assuré que vous comprendrez la nécessité d'une telle procédure, veuillez agréer, Monsieur, l'expression de nos meilleurs sentiments.

Le Secrétaire du Comité de pharmacologie et de thérapeutique.

OFFRE D'EMPLOI

Hôtel-Dieu de Rivière-du-Loup demande un pharmacien, comme deuxième à temps complet. S'adresser à: Claude Vallières, Chef des services de pharmacie. L'Hôtel-Dieu de Sherbrooke est à la recherche de deux (2) pharmaciens. S'adresser à: Soeur Emma, Pharmacienne, Hôtel-Dieu de Sherbrooke.

Source : *Bulletin d'information officiel de la SPPH 1971* (septembre); 3 (9).

Dès la fin des années 1960, des pharmaciens, principalement en milieux psychiatriques, ont instauré des processus de contrôle des médicaments. En plus de faire partie des équipes de recherche clinique, des processus de facturation des services rendus en soutien à ces activités ont aussi été mis en place⁶⁹.

Malgré cela, il a fallu attendre plus d'une quinzaine d'années pour que les pharmaciens ne réussissent à s'imposer comme responsables du contrôle de la distribution des médicaments utilisés à des fins cliniques dans leur milieu de travail. Dans certains hôpitaux affiliés aux universités, il arrivait que le pharmacien soit intégré à la structure de recherche, et ce, dès les années 1960⁷⁰. Dans la plupart des hôpitaux, la participation aux activités de recherche demeurait toutefois marginale. Une étude réalisée par des résidentes en pharmacie de l'Université Laval au début des années 1970 démontre que la participation des pharmaciens à la recherche clinique était réservée à une minorité et était plus courante dans les hôpitaux de la région de Montréal⁷¹. Selon les résultats de cette étude, seuls 50% des hôpitaux des régions du Saguenay, de la Mauricie et de l'Estrie avaient des médicaments en essai clinique au moment de l'enquête. Par ailleurs, même en région urbaine, où plus de services de pharmacie participaient à des activités de recherche clinique, le volume des activités demeurait relativement faible. Par exemple, dans la région de Québec, 40% des hôpitaux visités avaient deux médicaments ou moins en essai clinique. Enfin, là où des essais cliniques avaient lieu, le pharmacien jouait surtout un rôle de distribution et de contrôle des médicaments. Il arrivait cependant, dans certains cas, qu'il dirige les recherches. Par exemple, les pharmaciens Barbeau et Julien ont publié des travaux de recherche clinique et évaluative dès le début des années 1980⁷².

Même si, dans la majorité des établissements, aucun registre ne tenait compte des activités de recherche et que les médicaments étaient simplement distribués sur prescription de la personne autorisée, il existait quelques établissements où le pharmacien exerçait un contrôle plus serré en enregistrant les médicaments en essai clinique à titre de stupéfiants. Il arrivait aussi, dans de rares cas, que le pharmacien établisse lui-même le protocole pour le médicament expérimenté pour qu'un rapport puisse être rédigé et que l'essai soit profitable. Les établissements dotés d'un département de recherche déléguaient pour leur part la distribution exclusive des médicaments en essai clinique à ce dernier⁷³. Il arrivait aussi que la pharmacie fasse partie de ce comité de recherche (hôpital de la région de Montréal). Enfin, seuls quelques hôpitaux de la région de Montréal faisaient des analyses quantitatives et qualitatives de certains produits⁷⁴.

À l'aube des années 1980, des chefs de service de pharmacie ont lutté pour obtenir que le contrôle de la gestion et de la distribution des médicaments de recherche clinique relève exclusivement du service de pharmacie. À l'époque, il était encore fréquent que la distribution des médicaments en investigation clinique relève du médecin responsable de l'étude, qui s'approvisionnait directement auprès du fournisseur et distribuait lui-même les médicaments nécessaires à l'étude, avec ou sans l'aide d'infirmières. La résistance de certains médecins à céder la responsabilité du contrôle et de la distribution des médicaments en essai clinique au service de pharmacie, ainsi que certaines dispositions des lois et règlements émanant du gouvernement fédéral, étaient autant d'obstacles qui nuisaient à la distribution rationnelle des médicaments en recherche clinique dans les établissements de santé, comme le fait remarquer le président de l'A.P.E.S. en 1985, François Schubert :

Alors que le pharmacien d'établissement est responsable du contrôle de tous les médicaments en milieu hospitalier, les médicaments en phase expérimentale (ainsi que les médicaments dits « d'urgence ») échappent totalement à ce contrôle. On refuse souvent au pharmacien le droit de réquisitionner ces médicaments et, même quand on accepte une telle réquisition, les médicaments sont envoyés directement au médecin. La distribution de ces produits se fait alors d'une façon tout à fait parallèle aux activités régulières du département de pharmacie. Quant à l'information pharmacologique sur ces produits, elle est la plupart du temps inaccessible pour le pharmacien. Nous croyons qu'il est temps que le ministère fédéral de la santé reconnaisse l'importance du rôle du pharmacien dans la distribution et le contrôle des médicaments, même en phase expérimentale, et qu'il agisse en conformité avec les lois qui régissent notre profession⁷⁵.

Graduellement, le rôle que jouait le pharmacien dans le contrôle des médicaments en investigation clinique en est venu à être reconnu dans certains établissements. Le chef du Service de pharmacie du Centre hospitalier de l'Université Laval, Guy Garon, a obtenu, au début des années 1980, le rapatriement à la pharmacie des médicaments destinés aux études cliniques. De plus, certains hôpitaux ont réussi à mettre en application une politique sur les médicaments en investigation clinique conforme

aux lois et règlements. Ce fut le cas à l'Hôpital Royal Victoria, où le Conseil des médecins et dentistes a approuvé une nouvelle politique sur le contrôle de la distribution et de l'utilisation des médicaments en recherche clinique en avril 1980. En plus de confirmer la présence du pharmacien au sein du comité d'éthique, la responsabilité du service de pharmacie en ce qui concerne la préparation, la conservation et le contrôle de tous les médicaments en investigation et d'élaborer une procédure pour se procurer un médicament pour un traitement d'urgence, la politique sur les médicaments en recherche clinique de l'Hôpital Royal Victoria innovait en assurant une rémunération des services offerts par la pharmacie pour les chercheurs⁷⁶. À l'Hôpital Sainte-Justine, les pharmaciens du service d'hématologie-oncologie participaient activement aux activités de recherche menées par l'équipe médicale en place, en collaboration le plus souvent avec le Pediatric Oncology Group.

Vers la fin des années 1980, il semble que la présence du pharmacien ait été de plus en plus valorisée dans les équipes de recherche. D'ailleurs, le Conseil de recherches médicales du Canada reconnaissait le diplôme de 2^e cycle de Pharm.D. comme un diplôme équivalent au doctorat en médecine ou en chirurgie dentaire pour l'octroi de bourses de recherches⁷⁷. Au Canada, les données du *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 1986-1987* révèlent que 29% des répondants participaient à des essais cliniques par rapport à 48% l'année suivante⁷⁸.

Organisation et financement de services de soutien à la recherche clinique

À la fin des années 1980, les pharmaciens sont devenus des composantes fondamentales du processus d'investigation clinique dans les hôpitaux pour les études traitant de thérapies médicamenteuses. En 1990, l'ASHP a d'ailleurs publié ses premières lignes directrices sur le soutien à la recherche, *Guidelines for the Use of Investigational Drugs in Organized Health-Care Settings*, mises à jour en 2003. Elles reconnaissent deux rôles aux pharmaciens dans la recherche, soit l'entreposage des médicaments et la préparation et la tenue des registres, ou celui de chercheur principal⁷⁹.

PORTRAIT DE LA SITUATION

Des études réalisées au tournant des années 1990 démontrent que les départements de pharmacie s'adonnaient

de plus en plus aux activités de recherche. Si 29% des répondants au sondage sur la pharmacie hospitalière au Canada affirmaient être actifs dans le soutien aux essais cliniques en 1986-1987, la proportion grimpe à près de 50% en 1991-1992 (pour une moyenne de 15 médicaments en essai par répondant⁸⁰) pour demeurer relativement constante jusqu'au milieu de la décennie 1990, soit 56% en 1993-1994, avant d'atteindre 80% en 1997-1998⁸¹. Le *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 1991-1992* souligne qu'un « nombre considérable de pharmaciens hospitaliers participent à des activités de recherche clinique, soit en apportant leur collaboration aux médecins ou aux autres professionnels de la santé engagés dans des travaux de recherche, soit en agissant comme expérimentateurs principaux dans des programmes de recherche pharmacologique⁸² ».

Les résultats de ces enquêtes montrent aussi que la participation des pharmaciens aux essais cliniques était plus fréquente dans les grands hôpitaux et les CHU, où 82% des départements de pharmacie répondants disaient participer aux essais cliniques en 1990-1991, proportion qui grimpe à 91% l'année suivante, ce qui illustre la part de plus en plus grande que prenaient les pharmaciens dans les essais cliniques⁸³. Ces résultats corroboraient les conclusions de l'enquête menée par Cipywnyk et coll. en 1989, selon laquelle 70% des hôpitaux de plus de 300 lits sondés, dont près de la moitié étaient des établissements d'enseignement, offraient un service de soutien aux médicaments utilisés en essai clinique⁸⁴. Cette étude notait aussi une augmentation du nombre de protocoles de l'ordre de 66% par rapport au sondage réalisé en 1987, ces protocoles portant principalement sur la cancérologie et l'infectiologie. Près de 60% d'entre eux étaient financés par l'industrie pharmaceutique.

Un sondage mené à plus petite échelle par l'A.P.E.S. en 1988 a démontré que sur 47 départements de pharmacie sondés, seuls 25 rapportaient des activités de recherche clinique dans leur milieu. Les 22 autres répondants faisant état de l'absence de recherche clinique étaient tous des établissements de soins de courte durée non universitaires comptant de 100 à 500 lits. Les départements s'adonnant aux activités de recherche clinique documentaient en majorité leurs activités. De plus, les protocoles de recherche étaient révisés par un comité d'éthique de la recherche. Les auteurs de l'étude ont

constaté que « les SMEC (Services pharmaceutiques pour les Médicaments en Étude Clinique) ont principalement concentré leurs efforts sur les activités de distribution. Il y a lieu de croire qu'il s'agissait jusqu'ici du besoin le plus pressant à combler. Par contre, les services cliniques ne sont que rarement offerts et l'amélioration future des SMEC devrait porter, entre autres, sur ce type de service⁸⁵ ».

Ainsi, dans les années 1990, la plupart des départements de pharmacie faisant de la recherche dispensaient surtout des services de soutien regroupant la distribution des médicaments, les préparations stériles et non stériles ou encore la gestion de l'insu. Même si ces départements étaient interpellés pour la préparation de certains médicaments, les infirmières continuaient d'assurer un contrôle important des médicaments en essais cliniques dans les établissements de santé. Outre cet élément, les pharmaciens faisaient aussi face à des difficultés pour le financement des activités de soutien à la recherche clinique.

DES DIFFICULTÉS DE FINANCEMENT

Les contraintes financières imposées aux établissements de santé canadiens à la fin des années 1980 ont amené les dirigeants à analyser plus attentivement tous les postes de dépenses, dont les médicaments en essai clinique. Les coûts croissants liés à cette activité avaient engendré un besoin important d'encadrement de la distribution des médicaments distribués lors des essais cliniques. Les dirigeants ont alors réalisé que les établissements assumaient des coûts qui auraient dû être couverts par les fabricants de médicaments. De plus, des écarts importants ont été remarqués entre les dépenses et le recouvrement réalisés par les différents établissements. Pour remédier à la situation et diminuer les dépenses, de plus en plus de départements de pharmacie ont commencé à facturer directement les services pharmaceutiques fournis en soutien aux essais cliniques. Les données du *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 1991-1992* révélaient que la proportion de répondants demandant une rémunération proportionnelle à la charge de travail occasionnée par la recherche clinique était passée de 46 % en 1989-1990 à près de 75 % en 1991-1992⁸⁶.

Soucieux de contrôler les coûts liés à la recherche clinique dans les établissements de santé, le gouvernement québécois souhaitait au début des années 1990 mettre en circulation des outils pour que les directions générales des

établissements soient parties prenantes des ententes conclues pour la recherche clinique en attendant l'entrée en vigueur d'une réglementation plus précise sur le sujet. L'un des outils proposés par le MSSS était un formulaire pouvant être adapté localement et reflétant l'accord entre la direction de l'établissement, le chercheur et le fabricant. Le MSSS a aussi publié deux circulaires, l'une pour modifier les normes et les pratiques de gestion concernant le centre d'activité Recherche, l'autre pour fixer la contribution minimale de l'entreprise privée au paiement des frais directs et indirects que généraient les contrats de recherche⁸⁷. Ces circulaires exigeaient notamment que l'établissement recouvre tous les coûts inhérents à la recherche (médicaments, tests de laboratoire et soins additionnels) auprès du fabricant ou du chercheur. L'application complète des éléments de ces circulaires a pris plusieurs années, sachant que de nombreux départements de pharmacie n'arrivaient pas à récupérer les coûts réels de soutien à la recherche auprès des médecins. En outre, la sanction du projet de loi 120 est venue modifier la LSSSS, notamment par l'ajout de l'article 117 précisant qu'un « établissement qui exploite un centre hospitalier désigné centre hospitalier universitaire ou institut universitaire ou qui gère un centre de recherche ou un institut de recherche reconnu par le Fonds de la recherche en santé du Québec ou qui exploite un centre désigné centre affilié universitaire et qui, selon son contrat d'affiliation, participe à des activités de recherche clinique et fondamentale peut fournir des médicaments dans les conditions et circonstances prévues par règlement ».

De telles mesures étaient d'autant plus nécessaires que la recherche commençait à devenir un aspect de plus en plus important du travail des pharmaciens dans les établissements de santé québécois, surtout après la mise en place d'un service de soutien aux médicaments en expérimentation clinique ou en investigation. Plusieurs hôpitaux québécois ont inscrit la recherche à leur énoncé de mission au début des années 1990. Par exemple, le plan de développement du Département de pharmacie de l'Institut de Cardiologie de Montréal, adopté en 1993, précisait que le département visait à assurer un « engagement dynamique des pharmaciens au niveau de la recherche⁸⁸ ». Un peu partout au Québec, quelques pharmaciens ont participé à des études cliniques, sont devenus membres de comités scientifiques, de comités de recherche ou de comités d'éthique. Ils ont collaboré à différents protocoles et en ont parfois même assuré la conception et la réalisation.

Afin de soutenir les activités de ses membres liées à la recherche, l'A.P.E.S. a entrepris, dès la fin des années 1980, d'élaborer un guide permettant de baliser les services de soutien à la recherche.

LE GUIDE SMEC DE L'A.P.E.S.

En 1988, l'A.P.E.S. a mis sur pied un comité pour structurer les normes des départements de pharmacie collaborant à la recherche clinique. Son mandat était d'«augmenter la quantité et la qualité de la participation des départements de pharmacie à l'investigation de médicaments en centre hospitalier par des mécanismes de soutien et d'information adéquats⁸⁹».

Le comité sur les services pharmaceutiques pour les médicaments en études cliniques (SMEC) avait pour objectif de sensibiliser les pharmaciens du Québec au rôle qu'ils devaient jouer dans le domaine des services de médicaments en essai clinique, de les aider à élaborer une stratégie administrative pour encourager leur participation et augmenter le rôle qu'ils ont à jouer dans les SMEC grâce à des outils de travail, de proposer un document de travail et un mode de détermination, de standardisation et de récupération des honoraires pour les SMEC. Le comité voulait aussi établir un réseau de communication et de consultation des pharmaciens collaborant aux études multicentriques. Il devait évaluer les activités des pharmaciens liées aux études cliniques et élaborer un guide de référence sur leur rôle dans ce secteur. Le comité SMEC prévoyait aussi élaborer une grille de calcul des honoraires pour la recherche⁹⁰.

Pour réaliser son mandat, le comité SMEC a effectué un sondage pour évaluer la participation des départements de pharmacie aux études cliniques sur les médicaments menées en milieu hospitalier⁹¹. Malgré un taux de réponse relativement faible (41 réponses dont 25 analysables), le sondage a permis de brosser le portrait des services pharmaceutiques pour les médicaments en étude clinique. Ces résultats ont permis au comité SMEC de produire un document de référence en 1989, portant sur le rôle du pharmacien et l'organisation des SMEC dans les départements de pharmacie. En plus d'offrir le soutien et l'information nécessaires aux pharmaciens participant à un SMEC, ce document a été l'occasion de promouvoir le développement des SMEC et de standardiser la détermination et le calcul des honoraires pharmaceutiques pour raffermir la position des

pharmaciens face aux organismes et compagnies pharmaceutiques qui subventionnaient les études cliniques⁹².

Les travaux du comité SMEC ont mené à la publication, par l'A.P.E.S. et l'Association des hôpitaux du Québec, d'un premier guide SMEC à l'échelle provinciale en 1991⁹³. Le MSSS a même fait la promotion de ce guide qui pouvait aider les établissements à déterminer quels services le département de pharmacie pouvait offrir en soutien à la recherche clinique de manière à leur permettre d'évaluer les coûts qui y étaient associés. Quelques années plus tard, l'Ordre des pharmaciens du Québec a précisé, dans le premier *Guide sur les soins et services pharmaceutiques en centre hospitalier* publié en 1994, que «le département de pharmacie doit prévoir une structure de soutien aux projets de recherche clinique ou autre, notamment par le biais d'un service de médicaments en études cliniques (SMEC)⁹⁴».

Malgré l'existence de ce guide SMEC et l'élaboration de procédures pour assurer le remboursement des frais liés aux services de soutien à la recherche, plusieurs départements de pharmacie éprouaient encore de la difficulté, au milieu des années 1990, à se faire rembourser le temps consacré par les pharmaciens à la préparation du protocole et à la coordination des activités tout au long de la recherche ainsi que les activités cliniques telles la pharmacocinétique⁹⁵.

Compte tenu de cette difficulté, l'A.P.E.S. a alors entrepris la révision du guide SMEC de 1994 afin de mieux décrire les activités relevant des pharmaciens et celles relevant des non-pharmaciens⁹⁶. Les difficultés de financement des services pharmaceutiques de soutien à la recherche étaient encore d'actualité à la fin des années 1990⁹⁷. Dans une note du conseil d'administration de l'A.P.E.S. en 2000, on constate la volonté des chefs de département de procéder à la mise à jour du guide SMEC⁹⁸. Celui-ci ne sera toutefois pas mis à jour durant cette décennie.

Bussièrès et coll. rapportent en 2003 des échanges informels tenus par voie électronique entre une quinzaine de chefs de département de pharmacie des principaux centres canadiens qui confirment qu'il n'existait aucune directive provinciale en matière de tarification à l'exception de l'ancienne grille SMEC de l'A.P.E.S.⁹⁹. «Du point de vue informatique, il est courant d'utiliser séparément les logiciels de gestion des stocks et des ordonnances combinés au

traitement de texte pour la gestion du protocole. Les tarifs varient considérablement : les frais d'ouverture de mise en place de protocoles vont de 300 \$ à 1000 \$ par protocole initialement en plus de frais de maintien (de 20 \$ à 25 \$/mois/protocole), les frais de dispensation varient selon la complexité (p. ex. : 10 \$/ordonnance pour une étude ouverte contre 20 \$/ordonnance pour une étude à double insu), les manipulations (p. ex. : de 6 \$ à 15 \$/ordonnance PO c. de 10 \$ à 30 \$/ordonnance IV) et le mode de facturation (p. ex. : de 6 \$ à 30 \$/ordonnance). Les frais de rappels pour les pharmaciens varient de 150 \$ à 200 \$ par rappel. La facturation est effectuée de façon informatisée ou manuelle, généralement de quatre à douze fois par année. On rapporte aussi des enjeux relatifs à l'obtention d'agrément d'organismes externes (p. ex. : Children oncology group, Santé Canada, etc.) au maintien de la chaîne thermique, à la ségrégation des stocks et à la responsabilité civile et déontologique des pharmaciens impliqués en recherche.»

Au CHU Sainte-Justine, les activités de soutien à la recherche clinique étaient restructurées et différenciées des activités de recherche évaluative. Ainsi, dès 2002, les pharmaciens Denis Lebel et autres ont mis en place un Service pharmaceutique de support à la recherche (SPSR), tandis que Jean-François Bussièrès et autres mettaient en place une Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP). La séparation des deux entités s'avérait utile tant pour les interlocuteurs que pour le financement. La mise en place de l'URPP avait pour objectif de former des pharmaciens chercheurs capables de mener des activités de recherche originale, tandis que le SPSR visait à soutenir les projets de recherche clinique, le plus souvent proposés par des médecins.

Au fil des ans, les pharmaciens ont donc créé des mécanismes pour offrir leur soutien à la recherche clinique et ainsi exercer un certain contrôle sur la distribution des médicaments lors d'essais cliniques. S'ils se consacraient volontiers à ces activités, ils ont cependant tardé à développer le volet de la recherche portant sur leur pratique, la recherche évaluative, laquelle est pourtant un aspect fondamental pour documenter les pratiques et faire valoir les bénéfices du rôle clinique du pharmacien dans les établissements de santé.

Dans le *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 2009-2010*, la recherche clinique apparaît aux 20^e et 21^e rang d'une sélection de 22 activités hospitalières,

peu importe la vocation de l'établissement des répondants¹⁰⁰. Si la recherche clinique demeure incontournable en pharmacie hospitalière, elle est en compétition avec une panoplie d'activités et les pharmaciens tendent à privilégier les activités de soins directs aux patients.

LA RECHERCHE ÉVALUATIVE EN PHARMACIE

Si les pharmaciens peuvent contribuer à la recherche clinique en soutenant les essais cliniques ou en tant que cochercheurs à la mise en place de protocoles, il leur est aussi possible de générer de nouvelles connaissances. En participant activement à la recherche évaluative, ils peuvent porter un jugement sur les interventions ou les programmes auxquels ils contribuent pour en évaluer la pertinence et les effets. En outre, les pharmaciens peuvent participer à des activités de recherche de type épidémiologique, pharmacoéconomique ou qualitative.

La recherche : un axe incontournable de la pratique des pharmaciens

Dès les années 1960, les associations professionnelles de pharmaciens d'hôpitaux ont incité leurs membres à intégrer les activités de recherche à leur pratique. Au fil des ans, des lignes de conduite et énoncés de position divers ont été publiés aux États-Unis et au Canada pour fournir des balises aux pharmaciens. Malgré cela, la recherche évaluative a tardé à s'implanter dans le quotidien des pharmaciens d'hôpitaux à l'échelle canadienne.

LA RECHERCHE : UNE PRIORITÉ DE L'ASHP

Alors que le *Report of the Audit on Pharmaceutical Services (Mirror to Hospital Pharmacy)* recommandait dès 1964 que la recherche devienne un objectif prioritaire des départements de pharmacie, c'est au milieu des années 1970 que l'ASHP a accentué ses efforts afin de promouvoir cet aspect de la pratique auprès de ses membres. Un premier énoncé, le *Statement on the Competencies Required for Institutional Pharmacy Practice*, a été publié au milieu des années 1970 pour indiquer que «*the institutional pharmacist must be prepared to [...] conduct pharmaceutical research or initiate research himself*¹⁰¹». Cet énoncé a été complété en 1977 par la publication de lignes directrices, les *Guidelines for Scientific Research in Institutional Pharmacy*, où étaient énumérées les connaissances nécessaires à

tout pharmacien se consacrant à la recherche : « *Pharmacists conducting scientific research must have an adequate background in research methodology and in the preparation of research reports.*¹⁰² » À partir de ce moment, les facultés et les écoles de pharmacie ont ajouté à leurs programmes un volet consacré à la recherche.

En 1984, l'ASHP a publié un énoncé sur la recherche dans la pratique pharmaceutique en hôpital, soit le *Statement on Pharmaceutical Research in Organized Health-Care Settings*, où elle faisait valoir l'importance, pour les pharmaciens, de participer aux activités de recherche dans le but d'améliorer les traitements médicamenteux :

Pharmacists in organized health-care settings function in cooperation with other health-care professionals. They contribute a unique expertise to the drug-related aspects of patient care and take personal professional responsibility for the outcomes from the pharmaceutical care they provide to patients. Improvements in drug therapy depend on new knowledge generated by scientific research. Thus, pharmacists in organized health-care settings have a professional obligation to participate actively in and increase pharmacy-related and drug-related research efforts.

Cet énoncé a été mis à jour en 1989 pour faire valoir que les pharmaciens devaient approfondir leur connaissance des divers aspects de la recherche : « [...] *pharmacists in organized health-care settings should understand the (1) basic need for research and systematic problem solving in pharmacy practice; (2) fundamental scientific approach; (3) basic components of a research plan; (4) process of documenting and reporting findings; and (5) responsibilities of investigators with respect to patients, employers, grantors, and science in general*¹⁰³ ». Ainsi, l'ASHP voulait inciter les pharmaciens à s'adonner à des projets de recherche pour assurer le progrès de la profession, acquérir des connaissances sur les thérapies médicamenteuses et favoriser l'évaluation et la modification des pratiques.

*Primary areas for research by pharmacists in organized health-care settings are those in which pharmacists possess special expertise or unique knowledge. These areas include drug therapy, pharmaceuticals, bioavailability, pharmacy practice administration, sociobehavioral aspects of pharmaceutical service systems, and application of information handling and computer technology to pharmacy practice*¹⁰⁴.

Même si les prises de position américaines ont souvent eu une influence sur le développement de la pratique au Canada, il reste que la recherche évaluative en pharmacie a évolué lentement au Canada et au Québec, notamment en raison de la formation insuffisante des pharmaciens dans ce domaine, des difficultés de financement et du manque de ressources humaines pouvant être affectées à ces activités.

L'ÉTAT DE LA RECHERCHE ÉVALUATIVE EN PHARMACIE HOSPITALIÈRE AU CANADA

Même si les organismes américains ont prôné une participation accrue des pharmaciens aux activités de recherche dès les années 1960, force est de constater que ces recommandations ont eu peu d'échos au Canada où, encore au milieu des années 1980, les pharmaciens s'adonnaient peu aux activités de recherche évaluative. En effet, s'ils étaient plus enclins à participer aux recherches cliniques, peu d'entre eux entrevoyaient la possibilité de réaliser des travaux visant à évaluer la pratique en pharmacie clinique :

*Considering the wide range of activities in which pharmacists are engaged in clinical practice, the lack of research in this area is somewhat surprising. Even the two largest national pharmacy projects were related to distribution and not the clinical aspects of pharmacy practice. It would appear that studies in clinical practice have been given a lower priority compared to other research and workload related activities. As Einarson points out, this is potentially a serious dilemma, since ignoring research in pharmacy practice could cause our profession to stagnate*¹⁰⁵.

Encore au milieu des années 1980, les principales contributions des pharmaciens dans ce domaine se limitaient aux revues de l'utilisation de médicaments ou à des projets de pharmacocinétique plutôt qu'à la réalisation d'analyses coûts-bénéfices, de travaux de pharmacologie ou de projets liés à la pratique de la pharmacie. En fait, les pharmaciens d'hôpitaux avaient une conception limitée de la recherche selon laquelle cette activité se déroulait dans les laboratoires¹⁰⁶.

Jusqu'au début des années 1990, les activités liées à la recherche chez les pharmaciens d'hôpitaux canadiens demeuraient relativement marginales. Un sondage réalisé auprès des membres de la SCPH en 1987 démontre que

56% des répondants avaient terminé au moins un protocole de recherche dans leur carrière et que 30% en avaient supervisé au moins un durant la même période. Près de 50% des répondants avaient publié un article, fait un résumé ou présenté une communication orale à partir des résultats de leur protocole¹⁰⁷. Par ailleurs, les résultats de l'enquête sur la pharmacie hospitalière au Canada démontrent que 13% des répondants en 1991-1992 participaient à la recherche en organisant eux-mêmes des activités. En effet, « un nombre considérable de pharmaciens hospitaliers participent à des activités de recherche clinique, soit en apportant leur collaboration aux médecins ou aux autres professionnels de la santé engagés dans des travaux de recherche, soit en agissant comme expérimentateurs principaux dans des programmes de recherche pharmacologique¹⁰⁸ ». Puis, en 2005-2006, 35% des répondants au *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière* déclaraient avoir réalisé des activités de recherche originales générées par les membres du département de pharmacie (18% en centre non universitaire et 84% en centre universitaire). Parmi les répondants ayant ce type d'activités, on notait en moyenne six projets par centre (deux en centre non universitaire et huit en centre universitaire). De même, le nombre moyen d'articles publiés après sanction des pairs était de six en centre universitaire et de deux en centre non universitaire¹⁰⁹.

Plusieurs facteurs expliquent le retard ou le peu d'intérêt des pharmaciens d'établissements de santé pour le domaine de la recherche. Certains sont liés à la conjoncture. En effet, le manque de personnel dans les départements de pharmacie imposait des contraintes faisant que les activités de distribution avaient souvent la priorité sur les activités de recherche. De plus, la recherche en pharmacie n'était pas une priorité aux yeux des administrations hospitalières, comme le fait remarquer Einarson :

Hospital pharmacies are busy places, overworked, understaffed, and underfinanced. Good research requires time, personnel, and financial resources. Thus, research is in competition with other pharmacy functions for these resources, including some functions that are essentially technical. Research often receives very low priority when in competition with these pharmacy functions¹¹⁰.

Enfin, le financement des activités de recherche en pharmacie demeurait limité, notamment parce que les pharmaciens hospitaliers n'étaient généralement pas admissibles

au financement des fonds de recherche fédéral ou provinciaux et parce que le financement des associations et des sociétés savantes accessible à ceux-ci était peu élevé.

Les lacunes de la formation en recherche des pharmaciens sont un facteur supplémentaire expliquant la faible participation des pharmaciens à ces activités. En effet, les programmes de formation en pharmacie à travers le Canada intégraient peu de notions de statistiques et de méthodologie au 1^{er} cycle et ces cours étaient rarement des prérequis dans les programmes de pharmacie hospitalière. Malgré le fait que depuis la fin des années 1960 l'Association des facultés de pharmacie du Canada incitait ses membres à mettre sur pied des programmes de recherche, des centres d'excellence, des programmes de recherche fondamentale et appliquée et à favoriser l'expansion de la recherche dans de nouveaux domaines, peu de facultés adhéraient à ses principes¹¹¹. Ainsi, un sondage mené par la SCPH en 1987 sur la recherche en pharmacie révèle que 42% des pharmaciens hospitaliers sondés à travers le Canada avaient une formation en recherche¹¹². Les auteurs de cette enquête notaient aussi un manque criant de spécialistes en méthodologie et en analyse statistique¹¹³.

De plus, ce n'est qu'à compter de la fin des années 1980 que les facultés de pharmacie ont commencé à embaucher des pharmaciens ayant une formation avancée en recherche. Par exemple, l'Université de Colombie-Britannique a embauché un diplômé, docteur en pharmacie, ayant présenté une thèse axée sur la pharmacie clinique et publié de nombreux articles. Les universités de Toronto, de Montréal et de la Saskatchewan ont aussi recruté des professeurs ayant un intérêt particulier pour la recherche sur les services de pharmacie clinique¹¹⁴. À la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, on a créé à la fin des années 1990 un statut de professeur de clinique, avec des critères de promotion (adjoint, agrégé et titulaire) et une évaluation externe semblable à celle des professeurs « de carrière ». Cette intégration de professeurs de clinique avec obligation de rayonnement et de recherche a contribué au développement d'une expertise en recherche évaluative et clinique, dont ont bénéficié la Faculté et les établissements.

DES SOLUTIONS POUR STIMULER LA RECHERCHE ÉVALUATIVE EN PHARMACIE HOSPITALIÈRE

La faible participation des pharmaciens aux activités de recherche a grandement compromis le développement du

secteur et nuit à la reconnaissance des pharmaciens hospitaliers auprès des administrateurs du réseau de la santé. Thomas R. Einarson, professeur à la Faculté de pharmacie de l'Université de Toronto, faisait remarquer en 1988 que la pharmacie était l'une des seules disciplines du domaine de la santé qui ne documentait pas ce qu'elle faisait par la recherche. Il mettait alors en garde ses collègues face au danger que présentait cette attitude : «[...] until we develop our own research expertise and document and report our activities, no one will know what our capabilities are, or be in a position to appreciate, evaluate, or buy it¹¹⁵».

Au milieu des années 1980, la SCPH a pris des mesures pour inciter ses membres à investir le champ de la recherche. Un comité de recherche chargé d'évaluer la situation et de faire des recommandations pour améliorer la situation a été mis sur pied en 1986. Ce comité a constaté que même si les pharmaciens participaient à des études dans les domaines de la pharmacocinétique et à des études cliniques, peu de travaux portaient cependant sur la pratique pharmaceutique.

Thomas R. Einarson notait que, parmi les 91 subventions de recherche accordées à des pharmaciens en 1985, la plupart servaient à des travaux de recherche en pharmacocinétique. Il faisait aussi remarquer que peu d'articles traitant de la recherche en pharmacie clinique étaient publiés dans le *Canadian Journal of Hospital Pharmacy* à cette époque¹¹⁶. De même, un sondage de la SCPH réalisé en 1987 sur la recherche en hôpital démontre que, parmi les 122 répondants (taux de réponse de 13%), seuls 56% avaient terminé un ou plusieurs projets de recherche et que 30% avaient été directeurs d'au moins un projet de recherche¹¹⁷.

Les travaux du comité de recherche de la SCPH démontrent cependant une volonté claire des pharmaciens d'accroître le spectre de leurs recherches, volonté qui était toutefois compromise par le manque de soutien dont ils disposaient pour ce faire. La SCPH a donc choisi de prendre les mesures nécessaires pour soutenir ses membres dans leurs activités de recherche. En premier lieu, des pharmaciens ont été identifiés et une liste a circulé à travers le Canada pour que les membres de la SCPH disposent de ressources à consulter en cas de besoin. À la fin de l'année 1988, 62 pharmaciens bénévoles avaient été recrutés pour jouer ce rôle. Le comité cherchait aussi à rendre disponible une liste des bourses

et des subventions offertes aux pharmaciens, en plus de mettre en branle un nouveau projet d'envergure et d'élaborer un énoncé sur la recherche en pharmacie. Il prévoyait aussi produire d'autres documents pour aider les pharmaciens d'établissements dans leurs recherches¹¹⁸.

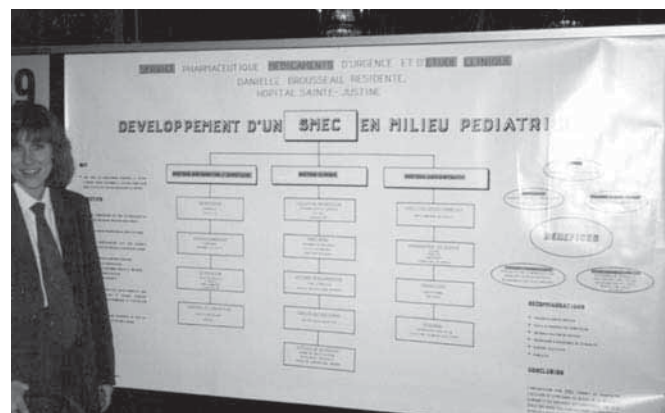
Recherche évaluative et pratique pharmaceutique au Québec

Les pharmaciens d'établissements de santé québécois ont un comportement similaire à celui de leurs homologues canadiens en ce qui concerne la recherche évaluative. Ce secteur de la pratique n'attire encore dans les années 2000 qu'une faible proportion de pharmaciens d'établissements de santé, même si des regroupements sont mis sur pied pour favoriser l'essor du secteur.

ÉVOLUTION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE ÉVALUATIVE AU QUÉBEC

Jusqu'à dans les années 1980, la recherche évaluative était presque inexistante dans les services de pharmacie du Québec, principalement parce que les pharmaciens ne recevaient aucune formation à ce sujet pendant leurs études. Une recension du *Bulletin d'information de la SPPH/A.P.E.S.* permet de constater que, malgré la publication d'une chronique scientifique dès 1969 dans les pages de ce périodique, on y trouve très peu de comptes rendus ou de recensions de travaux originaux jusqu'au début des années 1980, mais plutôt des revues de documents scientifiques sur des sujets particuliers.

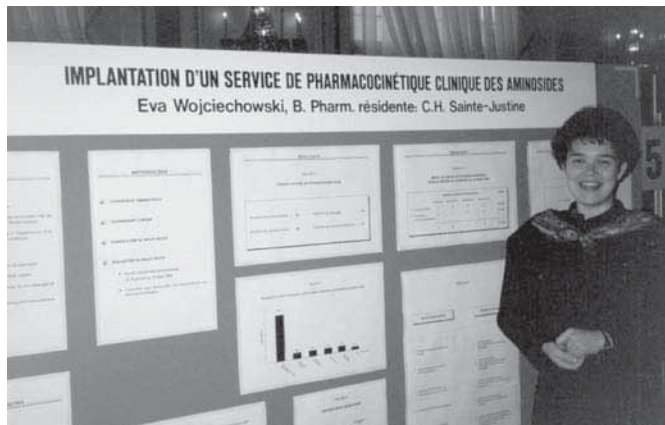
Présentation d'une affiche au congrès de l'A.P.E.S. dans les années 1990 par une résidente en pharmacie de l'Université de Montréal



Source : ACHUSJ – Département de pharmacie

Ce n'est que dans les années 1970 que l'École de pharmacie de l'Université Laval et la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal intègrent des activités de recherche au cursus des résidents en pharmacie. Ces derniers doivent réaliser un travail de recherche et en faire la présentation sous forme orale, dans le cadre d'un séminaire, ou encore lors de séances d'affichage organisées à l'Université de Montréal ou tenues à des congrès québécois et canadiens. Grâce à cette expérience, les résidents embauchés dans les établissements de santé au tournant des années 1980 ont déjà acquis et mis à profit certaines connaissances leur permettant d'entreprendre des travaux de recherche dès leur arrivée dans leur milieu de travail. Bon nombre d'entre eux réalisent des travaux dans le domaine de la pharmacocinétique ou produisent des revues d'utilisation des médicaments¹¹⁹.

Présentation d'une affiche au congrès de l'A.P.E.S. dans les années 1990 par une résidente en pharmacie de l'Université de Montréal



Source: ACHUSJ – Département de pharmacie

Outre les résidents en pharmacie, la création des regroupements de spécialités professionnelles ou cliniques (SPOC) par l'A.P.E.S. en 1984 est un élément supplémentaire favorisant le développement de la recherche évaluative au Québec. En effet, plusieurs de ces regroupements consacrent du temps, lors de leurs rencontres, aux discussions sur les différents projets de recherche en cours dans les milieux respectifs de leurs membres. Ces rencontres permettent ainsi de partager les résultats de projets directement liés à la pratique pharmaceutique¹²⁰. Alors que certains SPOC ont l'intention de procéder à la recherche de fonds pour financer leurs activités de recherche, d'autres, dont

les SPOC en psychiatrie et en soins palliatifs, font de la recherche l'un de leurs objectifs principaux. Le SPOC en psychiatrie intègre notamment à ses réunions une période où sont discutés les différents projets de recherche en cours dans les milieux de pratique des membres. Les discussions portent entre autres sur différents projets de recherche multidisciplinaires et sur des études des indications non reconnues (p. ex. : le captopril dans le traitement de la dépression, la rémoxipride dans le traitement de la schizophrénie, l'imipramine ou le clonazépam dans le traitement de la panique, l'acide valproïque en schizophrénie, etc.)¹²¹. C'est aussi au sein des SPOC qu'est véhiculée l'idée, en 1993, de mettre sur pied un comité *ad hoc* de recherche clinique pour produire un guide de recherche et stimuler de telles activités parmi les membres de l'A.P.E.S.¹²². Ce comité n'a toutefois jamais été créé.

À compter de la fin des années 1990, les universités vont aussi bonifier leurs programmes pour faire une place plus importante aux notions permettant l'acquisition de compétences en recherche par les étudiants du domaine. Ainsi, le cours d'évaluation clinique offert à l'Université Laval est bonifié en 1987 afin d'inclure des notions de méthodologie de recherche. On ajoute des heures à ces cours, particulièrement en analyse statistique¹²³. En 1993, un cours de recherche évaluative est offert à l'Université de Montréal après la recommandation du comité paritaire sur la formation et le développement. Toutefois, la partie patronale refuse de payer les coûts de l'élaboration du cours, mais accepte de rembourser les participants. De plus, 18 000 \$ sont alloués à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal pour accroître sa capacité d'accueil à ce cours par la suite¹²⁴. En ce qui concerne le Programme de résidence en pharmacie d'hôpital, des améliorations sont apportées à la planification et à la réalisation du projet de recherche des résidents pour en améliorer le suivi des principales étapes. Un comité d'experts est proposé pour évaluer la faisabilité des projets. Les types de projets suggérés sont l'étude de stabilité, l'étude rétrospective, l'implantation d'un service de soins pharmaceutiques, l'étude pharmacoéconomique et l'étude pharmacocinétique¹²⁵. Des efforts sont faits pour assurer un soutien statistique adéquat aux résidents pour la réalisation de leurs projets de recherche¹²⁶.

Malgré ces initiatives, il reste que la recherche évaluative demeure une activité peu populaire auprès des pharma-

ciens d'établissements de santé. Encore au début des années 2000, Jean-François Bussièrès constatait que, au Québec, « on est davantage convaincu de la nécessité de la recherche clinique mais peut-être moins de la recherche qui évalue les pratiques professionnelles. Trop de pharmaciens se laissent convaincre de l'impact présumé de leurs activités sans connaître les résultats des recherches appuyant ces activités¹²⁷ ». En effet, des travaux réalisés par Bussièrès et coll. en 2003 sur l'état de la recherche pharmaceutique en établissement de santé faisaient ressortir l'intérêt limité des pharmaciens pour le secteur de la recherche¹²⁸. Cet état de fait est confirmé par la faible participation des membres de l'A.P.E.S. à la Journée pharmaceutique de septembre 2002 sur le thème de la recherche clinique et par la difficulté d'intéresser les résidents en pharmacie aux problématiques liées à la recherche en établissement dans le cadre des cours de gestion pharmaceutique offerts par Jean-François Bussièrès aux résidents des facultés de pharmacie de Québec et Montréal. La formation limitée en recherche au niveau de la maîtrise, les possibilités peu nombreuses de faire carrière en recherche, la surcharge de travail, l'absence de temps à consacrer à ces activités dans le cadre normal de la pratique hospitalière, l'absence de soutien en biostatistique et en traduction, la difficulté et la méconnaissance des sources de financement et la difficulté pour un pharmacien d'être reconnu en tant que promoteur d'un essai clinique sont autant d'éléments qui expliquent la désaffectation du secteur par les pharmaciens¹²⁹.

DES SOURCES DE FINANCEMENT POUR SOUTENIR LA RECHERCHE PAR LES PHARMACIENS

Bien que de nombreuses sources de financement pour la recherche dans le domaine de la santé voient le jour dans les années 1970, ce n'est qu'au début des années 1980 que des programmes sont consacrés exclusivement au financement des activités de recherche réalisées par des pharmaciens. Le Conseil de la recherche en santé du Québec (CRSQ), créé en 1974 pour conseiller le MAS sur la politique de recherche en matière de santé, établit des domaines de recherche prioritaires où mener les travaux. En 1981-1982, le CRSQ décide de « favoriser le développement de la recherche dans toutes les facultés des sciences de la santé, les comités prendront en considération spéciale les demandes émanant de disciplines où la recherche est sous-développée, par exemple la médecine dentaire, la pharmacie, la médecine vétérinaire¹³⁰ ». À

partir de ce moment, plusieurs fonds de recherche sont mis à la disposition des pharmaciens. De plus, En 1983, le fonds du ministère fédéral de la Santé est confié à l'OPQ pour financer les projets de recherche en pharmacie¹³¹.

En 1985, le SPOC en nutrition parentérale souhaitait créer un fonds de recherche pour réaliser des études de stabilité ou de compatibilité dont les résultats seraient publiés dans une revue à déterminer. Les compagnies pharmaceutiques ont été sollicitées et un centre hospitalier où s'effectueraient les recherches a été sélectionné par les membres du SPOC¹³².

En 1992, un fonds de recherche a été créé pour la pharmacie, soit le fonds de recherche FQRSC-CCP. Aussi, un fonds en provenance de l'industrie a été instauré¹³³. Après analyse du projet, les dirigeants de l'A.P.E.S. ont conclu que l'objectif de ce projet devait être plus vaste et non pas restreint aux outils de pratique¹³⁴.

Au tournant des années 2000, on recensait davantage de sources de financement pour la recherche évaluative en pharmacie. Plusieurs associations pharmaceutiques américaines consacraient des fonds de recherche à la pratique pharmaceutique, notamment l'ASHP, l'ACCP et l'APhA. Au Canada, l'Association des pharmaciens du Canada a mis en place en 1999 le Canadian Pharmacy practice research group (CPPRG) afin de soutenir les initiatives en recherche évaluative. De plus, la SCPH a mis en place une fondation de recherche (CSHP Research and Education Foundation¹³⁵) afin de soutenir certaines initiatives en établissement de santé. On note quelques récipiendaires québécois depuis sa création¹³⁶. Au Québec, les pharmaciens pouvaient solliciter du financement, notamment auprès des Fonds de recherche en santé du Québec ou de certains réseaux (p. ex. : Réseau mère-enfant de la francophonie).

DIFFUSION DES TRAVAUX DE RECHERCHE

La recherche n'est utile que si les résultats obtenus sont probants et diffusés. Outre la publication dans des revues pharmaceutiques, les pharmaciens ont présenté les résultats de leurs travaux de différentes façons au fil des ans.

Le premier canal de diffusion des travaux de recherche est celui des revues pharmaceutiques ou médicales. Dès la mise sur pied du *Bulletin d'information officiel*, l'A.P.E.S. souhaitait en faire un instrument de diffusion des travaux de ses membres. Étant donné la faible proportion des

travaux publiés dans le *Bulletin*, deux membres de l'A.P.E.S., Claude Loriot et Pierre Ducharme, ont songé à mettre sur pied une maison d'édition pour publier et diffuser les travaux des pharmaciens. En effet, la communication entre les pharmaciens du milieu hospitalier était limitée et les travaux de recherche n'étaient ni publiés, ni diffusés. L'A.P.E.S. croyait qu'il était de son ressort de faire rayonner les travaux des membres en créant une maison d'édition¹³⁷.

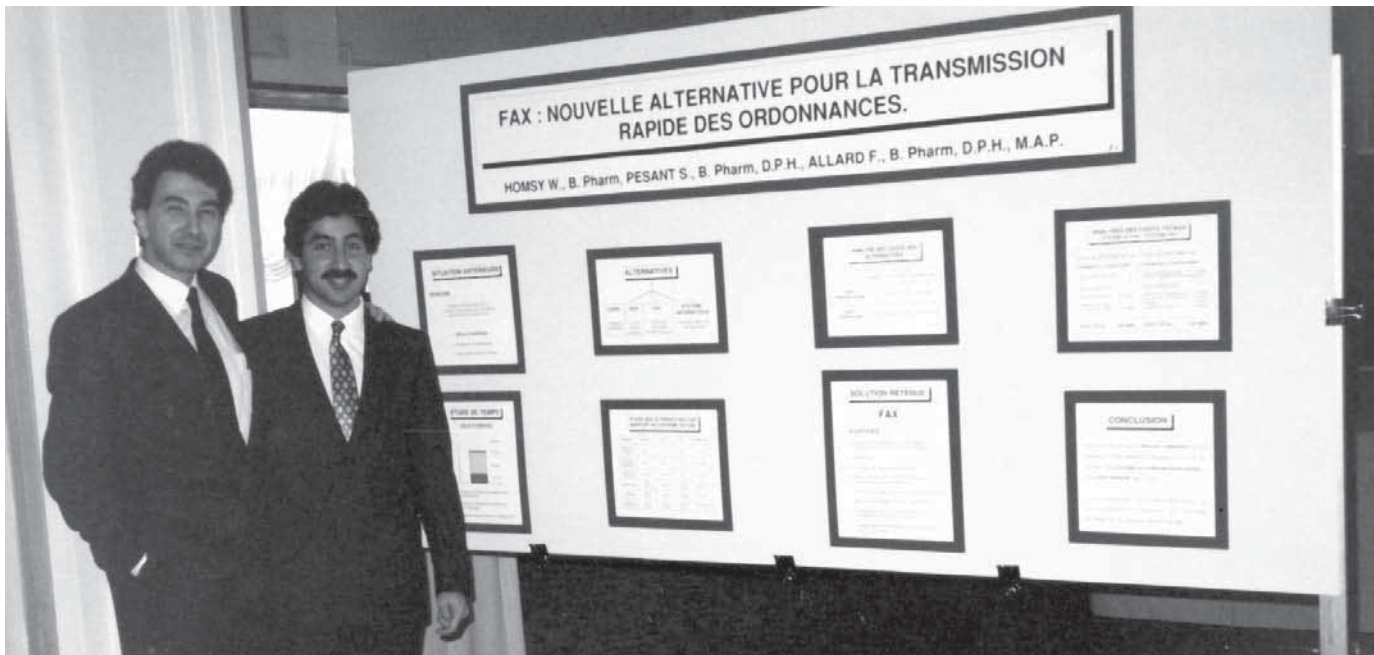
À partir du milieu des années 1970, l'A.P.E.S. a amorcé la diffusion de la liste des publications des pharmaciens d'hôpitaux dans son bulletin d'information périodique. En 1979, l'Association a invité ses membres à présenter leurs travaux sous forme d'affiche lors de congrès. Cette tradition s'est maintenue au fil des ans, bien que la majorité des travaux affichés ait reposé sur les activités de recherche réalisées par les résidents en pharmacie.

Outre la publication de travaux originaux grâce aux outils de diffusion de l'A.P.E.S., les pharmaciens hospitaliers ont aussi été invités à collaborer à des revues médicales pour favoriser les échanges entre pharmaciens et médecins. En 1980, l'Union médicale incitait d'ailleurs les pharmaciens à y publier leurs travaux. La diffusion des travaux passait aussi par la présence de pharmaciens québécois aux comités de rédaction de périodiques.

Au cours des années 1980 et 1990, de nombreux pharmaciens hospitaliers ont participé à la genèse de connaissances par la publication de leurs écrits dans des revues produites par des organisations professionnelles représentant des pharmaciens, notamment *Le Pharmacien*, *Québec Pharmacie* et *Pharmactuel*. Toutefois, on dispose de peu de données sur l'activité de publication par les pharmaciens à l'extérieur de ces revues. Dès le début des années 1980, on peut lire qu'il « se fait beaucoup de choses dans le domaine de la pharmacie clinique au Québec; cependant, les pharmaciens négligent trop souvent de publier leurs expériences¹³⁸ ». Un sondage du comité de recherche de la SCPH mené en 1987 révèle que 50% des répondants avaient présenté les résultats de travaux de recherche sous forme d'affiche ou de publication au cours de cette dernière année¹³⁹.

Si la diffusion de travaux scientifiques dans un bulletin professionnel ou dans le cadre d'un congrès était utile et valorisée, la publication dans les revues scientifiques était souvent préférée parce que permettant de joindre un plus large public et davantage pérenne. Les pharmaciens hospitaliers québécois ont donc profité de l'évolution du *Pharmactuel* pour y publier de plus en plus leurs travaux de recherche. Nous y reviendrons au chapitre suivant.

Affiche présentée par des pharmaciens au congrès de l'A.P.E.S. en 1989



Source: ACHUSJ – Département de pharmacie

Coureau et coll. ont publié en 2007 les résultats de leur évaluation de la qualité des résumés (*abstracts*) publiés dans le *Pharmactuel*¹⁴⁰. Des 416 résumés publiés dans le *Pharmactuel* de 1993 à 2006, 209 étaient inclus dans leur analyse. Les auteurs y notaient une proportion beaucoup plus élevée de résumés provenant des centres hospitaliers affiliés à l'Université Laval (66%) comparativement à l'Université de Montréal (34%). Plus de 90% des résumés provenaient de projets de maîtrise en pharmacie. Pour l'ensemble des résumés évalués, on observait un score moyen de conformité de 68% selon les critères applicables à chaque résumé et un score moyen de 53% selon l'ensemble des critères. À nouveau, cette étude a mis en évidence que la majorité des travaux de recherche publiés étaient le fruit de travaux réalisés dans le cadre des programmes de maîtrise et qu'une minorité de pharmaciens publiaient seuls leurs travaux une fois diplômés.

En 2000, l'A.P.E.S. a instauré la chronique « Reconnaissance » dans son bulletin mensuel *INFO-A.P.E.S.* Elle encourageait tous ses membres à lui faire parvenir leurs activités de rayonnement, incluant le plus souvent des publications à l'extérieur du Québec. Ainsi, au cours des années 2008, 2009 et 2010, on a dénombré plusieurs dizaines de publications auxquelles avaient contribué de nombreux pharmaciens hospitaliers québécois.

Perreault et coll. ont évalué la proportion de projets de maîtrise en pratique professionnelle – option établissement de santé – ayant fait l'objet d'une publication de 1997 à 2005. Ils notaient que de 10 à 45% des projets avaient été publiés, l'année 2002-2003 marquant l'apogée de cette diffusion¹⁴¹.

En outre, les pharmaciens hospitaliers québécois assuraient le rayonnement de leurs travaux de recherche au moyen de communications orales et écrites dans les congrès québécois, canadiens et internationaux. De plus, un nombre indéterminé de pharmaciens hospitaliers participaient au processus de révision par les pairs de revues professionnelles (p. ex. : *Can J Hosp Pharm*, *J Pharm Clin*, *Pharm Hosp et Clin*, *Hosp Pharm*, etc.) et de revues indexées (p. ex. : *Ann Pharmacother*, *Pharmacotherapy*, *Am J Health-Syst Pharm*, *Ann Pharm Fr*, *Clin Pharm*, *Drug Intell Clin Pharm*, etc.). On note aussi la présence soutenue de pharmaciens québécois à la traduction des résumés structurés de la revue *Annals of Pharmacotherapy* depuis plus d'une décennie.

Revue d'utilisation des médicaments

Les revues d'utilisation des médicaments (RUM) constituent l'un des premiers secteurs de recherche évaluative investi par les pharmaciens d'établissements de santé dès le début des années 1980. Les travaux réalisés dans ce domaine valaient aux pharmaciens d'établissements de santé une reconnaissance dans tout le réseau hospitalier, ce qui a mené à leur intégration dans les structures administratives du réseau de la santé dès le début des années 1990.

LES ORIGINES DES RUM

Le concept de RUM émerge d'abord aux États-Unis dans les années 1960. L'expression *Drug Utilization* apparaît en 1973 dans le vocabulaire contrôlé (MeSH) de la National Library of medicine et est définie comme suit : « *The utilization of drugs as reported in individual hospital studies, FDA studies, marketing, or consumption, etc. This includes drug stockpiling, and patient drug profiles* ». En 1993, cette expression est remplacée par *Drug Utilization Review*, soit :

Formal programs for assessing drug prescription against some standard. Drug utilization review may consider clinical appropriateness, cost effectiveness, and, in some cases, outcomes. Review is usually retrospective, but some analysis may be done before drugs are dispensed (as in computer systems which advise physicians when prescriptions are entered). Drug utilization review is mandated for Medicaid programs beginning in 1993.

Les expressions *Drug Utilization Evaluation* et *Drug-Use Review* sont incluses dans le concept de *Drug Utilization Review*.

La documentation pharmaceutique nord-américaine foisonnait de RUM au cours des années 1980, une bonne partie de ces revues ayant pour effet de financer en partie ou en totalité le salaire du pharmacien responsable du processus de revue. L'ASHP a publié ses lignes directrices sur le sujet au début des années 1990¹⁴². Le journal *Clinical Pharmacy*, avant sa fusion avec l'*American Journal of Hospital Pharmacy* pour donner l'*American Journal of Health-System Pharmacists*, a publié de nombreux articles sur le sujet.

RUM AU CANADA ET AU QUÉBEC

Alors que le concept de *Drug Utilization Review* avait un caractère rétrospectif centré sur l'utilisation du médicament

par rapport à des critères objectifs, le concept de *Drug Use Evaluation* s'intéressait en plus aux résultats de santé du patient, comme le soulignaient les *Guidelines for Implementation of a Drug Use Evaluation Program* publiés par la SCPH en 1995¹⁴³.

Ainsi, les RUM étaient-elles définies comme un « processus structuré et continu d'évaluation du traitement médicamenteux, par les pairs, dans un environnement précis de soins de santé qui prévoit des stratégies d'intervention destinées à améliorer les aspects qui ne satisfont pas aux critères d'évaluation¹⁴⁴ ». « Avec la collaboration de plusieurs cliniciens, la RUM permet de comparer l'utilisation locale du médicament à des critères explicites élaborés par un groupe de travail qui s'appuie sur une revue de la littérature scientifique. Un programme de RUM implique un processus de rétroaction, un cycle où la RUM permet d'autres études de suivi ou portant sur d'autres médicaments, des actions et l'évaluation de son efficacité. Contrairement à l'analyse descriptive, on effectue une RUM pour étudier l'utilisation de médicaments dans un centre en la comparant aux données publiées (médecine basée sur les données probantes, *Evidence-based medicine*) tout en l'adaptant aux particularités locales. La RUM prend en considération les facteurs cliniques et suggère une utilisation optimale des thérapies disponibles. Le processus permet d'appliquer des mesures correctrices puis de procéder à une réévaluation et il constitue une démarche d'évaluation de la qualité appréciée lorsqu'il est bien encadré »¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

Au Québec, les RUM ont fait leur apparition dans les hôpitaux à la fin des années 1970, alors qu'elles sont devenues des éléments d'évaluation exigés par les organismes d'agrément. L'un des premiers programmes de RUM a été implanté à l'Hôpital Saint-Joseph de Trois-Rivières, sous la direction du chef du Service de pharmacie de l'établissement, Roger Leblanc, lors de la mise sur pied d'un sous-comité de pharmacologie (le comité de RUM), veillant à ces activités.

L'entrée en vigueur du *Règlement d'organisation et d'administration des établissements de santé* (ROAES) en 1984, lequel concrétisait le rôle du pharmacien dans la sélection et le contrôle des médicaments, a rendu le pharmacien responsable de l'élaboration de règles d'utilisation des médicaments et de la réalisation des RUM. Dans la foulée

de cette réglementation, plusieurs hôpitaux ont adopté des politiques et procédures de gestion de leur formulaire thérapeutique¹⁴⁸. À cet élément qui favorisait le développement des RUM s'est ajouté l'apport des SPOC, lesquels contribuaient à leur expansion et promotion. En effet, certains SPOC intégraient les RUM à leurs activités professionnelles et formaient des sous-comités dont le mandat était précisément de procéder à de telles études. Par exemple, le SPOC en psychiatrie a formé un comité sur les feuillets d'information et les RUM dès 1987, alors que le SPOC en alimentation parentérale prévoyait former un comité de RUM en 1988-1989¹⁴⁹. Le SPOC en psychiatrie est demeuré relativement actif dans ce domaine, réalisant plusieurs RUM dont celle portant sur la carbamazépine¹⁵⁰ et la fluoxétine¹⁵¹. L'expertise du SPOC en psychiatrie a d'ailleurs été reconnue par le Réseau de revue d'utilisation des médicaments (RRUM), lequel a sollicité les membres du SPOC à plusieurs reprises pour réaliser des études, notamment en 1992 alors que le groupe fut invité à titre d'expert à procéder à l'évaluation des critères¹⁵².

Si les activités liées aux RUM ont commencé à se répandre dans la seconde moitié des années 1980, c'est surtout au début de la décennie suivante que leur utilité a enfin été reconnue par les autorités des établissements et du réseau de la santé. Une analyse de la situation effectuée dans le cadre du *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 1986-1987* démontre que, parmi les répondants, environ 52 % font des RUM¹⁵³. Cette proportion augmente à 64 % en 1990-1991. C'est cependant à partir de 1991-1992 que le sondage montre une augmentation importante du nombre de départements de pharmacie effectuant des RUM, dans le cas de 84 % des répondants¹⁵⁴. Ces données illustrent l'importance croissante accordée à la revue de l'utilisation des médicaments alors que le réseau de la santé fait face à des contraintes financières importantes. L'enquête révèle aussi que la majorité des RUM sont à caractère rétrospectif¹⁵⁵.

Si les antibiotiques sont les médicaments faisant le plus souvent l'objet des RUM en 1986-1987 (plus de 50 % des RUM portent sur les antibiotiques), on note plus de variété en 1992-1993, notamment les antagonistes des récepteurs H₂, les anti-inflammatoires, les inhibiteurs de pompes à proton, les thrombolytiques, les facteurs de stimulation de colonies, etc.¹⁵⁶.

Si les RUM nécessitent la consultation des dossiers patients, la sélection de ceux-ci se fait plus facilement à l'aide de systèmes informatisés. Dans le *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 1987-1988*, 30 % des répondants indiquaient déjà recourir à un ordinateur pour réaliser les RUM¹⁵⁷. Outre les logiciels de pharmacie utilisés dans les départements de pharmacie, on note le logiciel Clinidata®, racheté par Marion Merrell Dow Canada à la fin 1994. Certains pharmaciens avaient recours à cette application, alors que d'autres considéraient que l'utilisation de ce type d'outil pouvait contrevenir aux principes de confidentialité¹⁵⁸.

Alors que les établissements de santé réalisaient des RUM, l'industrie pharmaceutique n'avait pas accès aux données de consommation en hôpital, contrairement à ce qui se faisait en pharmacie communautaire. En effet, les pharmaciens (et la RAMQ) vendaient des données dénominalisées de leurs ventes de médicaments à certaines sociétés (p. ex. : IMS Canada) responsables d'établir des profils de consommation par prescripteur, par molécule ou par classe thérapeutique. En hôpital, l'industrie ne pouvait compter que sur les achats directs de médicaments auprès des fabricants afin d'établir un portrait de la compétition. Comme les concurrents étaient peu enclins à diffuser leurs parts du marché hospitalier, l'industrie a mandaté des sociétés telles que Maclean Fortier pour réaliser des RUM rétrospectifs, ce qui a permis d'établir un profil d'utilisation d'une molécule en hôpital. Contre rémunération, des pharmaciens ont accepté de collecter des données anonymisées de consommation de médicaments durant les années 1990.

À partir de 1993-1994, le nombre de départements de pharmacie collaborant à des activités de RUM a commencé à diminuer. De 80 % des répondants en 1992-1993, la proportion de répondants participant à des RUM est passée à 73 % en 1993-1994, à 68 % en 1994-1995¹⁵⁹ et à 70 % en 1995-1996¹⁶⁰. Plusieurs facteurs ont contribué à cette décroissance, notamment l'émergence du concept de soins pharmaceutiques et la volonté de décentraliser les pharmaciens par clientèles plutôt que par disciplines pharmaceutiques (p. ex. : pharmacovigilance, pharmacocinétique, RUM, etc.). Si la réalisation de RUM a été associée aux économies réelles (au moins 40 % des répondants engagés dans des programmes de RUM ont indiqué avoir réalisé des économies annuelles moyennes de près de 50 000 \$

en centre hospitalier non universitaire et de près de 100 000 \$ en centre hospitalier universitaire¹⁶¹), certains pensaient que les soins pharmaceutiques avaient davantage d'effet que la réalisation de quelques études RUM rétrospectives par année. D'autres soulignaient l'importance d'établir, dès l'ajout d'un nouveau médicament à la liste locale, des critères d'utilisation et d'en assurer le suivi par une présence décentralisée¹⁶². Dans cette perspective, le comité de pharmacologie du CHU Sainte-Justine a mis en place un processus systématique de règles d'utilisation pour toute itération à son formulaire local dès 1997. Les évaluations et les règles d'utilisation de médicaments approuvées étaient d'abord diffusées en copie papier, puis systématiquement sur l'intranet de l'hôpital¹⁶³.

À partir de la fin de la décennie 1990, la diminution des activités de RUM s'est poursuivie en raison de l'augmentation proportionnelle des soins directs aux patients¹⁶⁴. De plus, la pénurie d'effectifs pharmaceutiques qui touchait gravement les départements de pharmacie au tournant des années 2000 a été un facteur supplémentaire pour expliquer l'abandon graduel des activités de RUM, puisque le choix a été fait par plusieurs de diminuer les ressources affectées aux RUM au lieu d'amputer les soins pharmaceutiques. « Dans le contexte où le ministre de la Santé a fait de l'utilisation optimale des médicaments une priorité au Québec, il nous apparaît inquiétant de constater que seulement 3 % des ressources pharmaceutiques sont dédiées au suivi de l'utilisation des médicaments¹⁶⁵ ». Sans disparaître, les RUM sont devenues moins prévalentes. Par ailleurs, de plus en plus de pharmaciens hospitaliers ont participé à des activités de revue rétrospective de l'utilisation qui ont mené à la présentation de résumés à des congrès scientifiques au détriment de rapports administratifs davantage rédigés sous l'égide de la démarche RUM.

LE RÉSEAU DE REVUE D'UTILISATION DES MÉDICAMENTS

On pense que les activités de RUM ont grandement contribué, en favorisant la rationalisation des dépenses associées aux médicaments dans le réseau de la santé, à la reconnaissance du travail des pharmaciens des établissements de santé. Cette reconnaissance se reflète aussi dans la volonté de l'Association des hôpitaux du Québec (AHQ) d'intégrer les activités de RUM à ses structures.

Dès 1989, le Conseil consultatif de pharmacologie (CCP) a envisagé de mettre en place des moyens de diffuser les politiques d'utilisation des médicaments auprès des établissements de santé. En effet, « les comités de pharmacologie des établissements de santé mettent fréquemment en place des politiques d'utilisation pour certains médicaments afin de limiter les coûts tout en assurant le meilleur traitement possible des patients. D'ailleurs, dans plusieurs établissements, des mesures ont déjà été prises afin de rationaliser l'utilisation de certaines substances. Toutefois, ces interventions sont exclusivement menées à un niveau local ce qui explique que les expériences et les résultats qui en découlent ne sont pas toujours connus des professionnels pratiquant dans d'autres établissements¹⁶⁶ ».

L'Association des hôpitaux du Québec, de concert avec l'A.P.E.S. et l'OPQ, a mis en place un Réseau de revues d'utilisation du médicament (RRUM) en 1991 pour « optimiser la thérapie médicamenteuse des bénéficiaires hospitalisés¹⁶⁷ ». Cette initiative, inédite au Canada, réunissait volontairement des établissements qui voulaient mettre en commun leurs ressources afin de se doter de services de soutien permettant la réalisation de RUM multicentriques et la mise en place de programmes continus de RUM. Son mandat était de faciliter la tâche des établissements qui souhaitaient mettre sur pied un processus de RUM. Le RRUM a pris son essor en 1991 avec l'embauche de Manon Lambert, alors pharmacienne au Centre hospitalier Anna-Laberge, à titre de coordonnatrice du RRUM, poste qu'elle a occupé jusqu'en 1995. Lucie Robitaille a pour sa part agi à titre de déléguée de l'A.P.E.S. au sein du conseil exécutif du RRUM hébergé dans les locaux de l'AHQ¹⁶⁸.

Afin d'encadrer la démarche et de diffuser les bonnes pratiques de RUM, le RRUM a produit un guide sur l'ABC de la revue d'utilisation. Ce guide a été diffusé à compter de 1992 à tous les départements de pharmacie et comités de pharmacologie des établissements membres. En outre, le RRUM offrait aussi des formations à ses membres, en collaboration avec l'A.P.E.S. Il a publié les résultats de sa première étude de la revue de l'utilisation de médicaments, de type rétrospective, sur les céphalosporines de troisième génération¹⁶⁹.

À compter du milieu des années 1990, le RRUM a connu des difficultés financières qui ont remis en question son existence. L'organisme a subi des changements en 1995

alors que Chantal Guèvremont, pharmacienne à l'Hôpital général de Montréal, a remplacé Manon Lambert au poste de coordonnatrice¹⁷⁰. À partir de 1996, certains établissements et pharmaciens ont remis en question le processus de revue et l'existence du RRUM. Ils estimaient que les délais entre la collecte des données et la diffusion des résultats étaient trop longs, de sorte que les rapports publiés influençaient peu sur l'utilisation optimale en établissement. Le réseau lui-même s'interrogeait sur les besoins de ses membres et sur les orientations à prendre pour assurer le maintien de ses activités. La même année, l'AHQ a réduit sa contribution financière au RRUM¹⁷¹. Dans la perspective de cette remise en question, une évaluation a été commandée au Groupe de recherche interdisciplinaire en santé (GRIS) de l'Université de Montréal.

Dans le contexte de ces difficultés, l'A.P.E.S. a donné son interprétation de la situation: « Or, il appert que la mise sur pied de programmes de RUM a maintes fois résulté de l'initiative unilatérale d'agents payeurs dans un but avoué de gérer les coûts du système et pas nécessairement de gérer les traitements de façon optimale d'un point de vue pharmacothérapeutique. Il semble également que ces programmes sont subis par les professionnels de la santé plus qu'ils n'y participent¹⁷² ». De plus, l'A.P.E.S. croyait que le RRUM offrait aux professionnels de la santé une chance de prendre en charge la gestion des soins, notamment l'utilisation des médicaments administrés aux patients. L'essence même de la RUM résidait dans le fait qu'il s'agissait d'un processus de recherche évaluative et d'évaluation non coercitif réalisé par les pairs. « La présence du RRUM est quant à nous garante de l'utilisation à bon escient et pour le plus grand bien des patients des programmes de revue d'utilisation des médicaments ». L'A.P.E.S. croyait que l'expertise du RRUM en matière de RUM au Québec méritait d'être plus largement utilisée. Selon l'A.P.E.S., à l'heure où l'on parle de RUM en milieu ambulatoire, il serait surprenant qu'une structure parallèle soit créée, et investir dans un second organisme serait une mauvaise utilisation des ressources, étant donné que le RRUM a réussi à se bâtir une crédibilité auprès des professionnels de la santé.

Ainsi, après que le MSSS ait été sollicité en 1997 pour un financement garantissant la survie du RRUM pendant trois ans, les partenaires du RRUM ont refusé de renouveler leur soutien à l'organisme, ce qui a mené à l'abolition

du RRUM et à son intégration au Conseil du médicament à compter de 2000¹⁷³. Ce Conseil résultait de la fusion du Conseil consultatif de pharmacologie (CCP), du Comité de revue d'utilisation des médicaments (CRUM) et du RRUM. Il avait désormais deux directions, soit la Direction de l'inscription et la Direction du suivi, à laquelle le RRUM est intégré¹⁷⁴. Même si la Direction du suivi avait promis d'assurer la survie d'activités de revue de l'utilisation en établissement de santé, aucune activité de RUM hospitalière n'a été mise en place au cours de la décennie qui a suivie.

Dans le rapport d'activités de l'A.P.E.S. de 2005, on faisait état d'une tournée du Conseil du médicament à laquelle l'A.P.E.S. avait participé. Les échanges avaient porté sur les modalités d'application des nouveaux critères d'inscription à la liste. L'A.P.E.S. a fait part de ses inquiétudes sur les délais de production des avis du Conseil portant sur l'inscription ou non d'un médicament nouvellement commercialisé et la confusion engendrée par les divergences d'opinions émises par d'autres organismes du MSSS, notamment le comité expert des pharmaciens en oncologie¹⁷⁵.

LE PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS (PGTM)

En réponse à la disparition du RRUM et afin de répondre aux besoins des centres hospitaliers universitaires, l'idée naquit chez les pharmaciens des cinq CHU du Québec de former un regroupement visant l'uniformisation de l'utilisation des médicaments dans les CHU pour en arriver à une utilisation optimale, en plus de fournir les outils nécessaires aux membres. Jean-François Bussières (CHUSJ), Dolorès Lepage-Savary (CHUQ), Van Duong (CHUM), Patricia Lefebvre (CUSM) et Marc Vallée (CHUS) ont ainsi mis sur pied le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM), dont les activités ont commencé en 2004¹⁷⁶.

Composé de pharmaciens et de médecins membres des CHUs, le PGTM favorisait le partage de l'expertise entre les membres des différents établissements afin d'uniformiser les pratiques d'évaluation des médicaments dans le but de favoriser une utilisation optimale des médicaments. Pour ce faire, le PGTM a élaboré des documents standards, des règles d'utilisation, des prises de position, des revues d'utilisation et des modèles d'intervention cliniques afin de « limiter la duplication au niveau des différentes étapes

précédant les prises de décision dans les organisations et à fournir aux CHUs des outils facilitant le suivi de l'utilisation des médicaments¹⁷⁷ ».

Au 31 décembre 2010, le PGTM avait publié un guide méthodologique, réalisé plusieurs dizaines d'évaluations complètes, prises de position préliminaires et revues d'utilisation. Il a aussi contribué à faire évoluer la recherche évaluative en établissement de santé en formant plusieurs pharmaciens hospitaliers à une approche rigoureuse et critique de l'évaluation de la documentation scientifique et aux bases de la recherche évaluative.

AUTRES ORGANISMES INTÉRESSÉS PAR L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS

En outre, on note l'émergence de quelques groupes de recherche liés à l'utilisation des médicaments, notamment le Groupe d'étude sur l'interdisciplinarité et les représentations sociales (GEIRSO) de l'Université du Québec à Montréal en 2003, le Réseau Québec de revue de l'utilisation de médicaments (RQRUM) en 2004 et le Groupe de recherche universitaire sur le médicament (GRUM) de l'Université de Montréal en 2005.

PHARMACIEN, CHERCHEUR ET PROMOTEUR

La publication d'une prise de position de l'American College of Clinical Pharmacy (ACCP) en 2000 a provoqué un débat tant aux États-Unis qu'au Canada¹⁷⁸. Alors que l'ACCP soutenait que le pharmacien pouvait être le chercheur principal dans le cadre d'un projet relevant de sa compétence et de son domaine de recherche, la réglementation en recherche clinique de plusieurs pays imposait de recourir à un médecin à titre de chercheur principal. Au Canada, les changements législatifs apportés au début des années 2000 ont confirmé l'obligation d'une présence médicale dans le cadre des protocoles de recherche clinique comportant des éléments diagnostiques et thérapeutiques ainsi qu'un suivi clinique, sans toutefois nier la place et le rôle du pharmacien. Santé Canada affirmait que les pharmaciens ou d'autres professionnels, même détenteurs d'un Ph.D., ne pouvaient assumer seuls l'encadrement et la prise en charge de l'état de santé d'un patient du diagnostic jusqu'au traitement. Ainsi, le pharmacien pouvait lancer un projet de recherche clinique, en assurer le leadership et être le premier auteur d'une publication scientifique, mais devait s'associer à un médecin pour l'expertise et le suivi médical.

Les années 2000 ont été marquées par l'arrivée de pharmaciens chercheurs, notamment grâce à l'accord du statut de professeur de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les pharmaciens hospitaliers profitant d'un statut de professeur adjoint de clinique étaient tenus de participer à des activités de création et de recherche et leur productivité était scrutée par un comité d'évaluation lors d'une demande de promotion au statut d'agrégé ou de titulaire. Ces professeurs de clinique codirigeaient le plus souvent les projets de recherche du Programme de maîtrise en pratique professionnelle.

En 2003, l'A.P.E.S. a publié un cadre de référence en éthique à la suite des événements révélés au public relativement aux liens entre les pharmaciens et l'industrie¹⁷⁹. Ce cadre s'intéressait aussi à certains aspects liés à la recherche.

En 2008, une nouvelle version du *Code de déontologie des pharmaciens* est entrée en vigueur, prévoyant de nouvelles dispositions concernant la participation du pharmacien aux activités de recherche.

Dans le *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 2009-2010*, on présentait quelques documents pivots publiés par l'ACCP sur l'importance de la recherche évaluative en pharmacie¹⁸⁰, notamment les travaux de Chisholm-Burns et coll. et de Nkansah et coll. Si la recherche évaluative est là pour rester, nul doute qu'il faut continuer d'améliorer la formation des pharmaciens, particulièrement celle des détenteurs d'une formation de 2^e cycle (M. Sc., résidences, etc.). Il faut assurer l'accès aux sources de financement, reconnaître à certains la capacité de générer de nouvelles connaissances en les intégrant aux centres de recherche et en leur permettant d'agir en tant que chercheurs cliniciens. En outre, il faut valoriser l'activité de recherche dans les départements de pharmacie et encourager les collaborations interdisciplinaires.

CHAPITRE 11 : La recherche en pharmacie

- 1 Définition de Recherche clinique. *Grand dictionnaire terminologique* [en ligne]: http://www.granddictionnaire.com/BTML/FRA/r_Motclef/index1024_1.asp (page consultée le 23 mars 2010).
- 2 Instituts de recherche en santé du Canada. *Le clinicien-chercheur: hier, aujourd'hui et demain. Énoncés de faits et recommandations de la part de chercheurs canadiens*. Ottawa: IRSC, 2002, p. 7-8.
- 3 Instituts de recherche en santé du Canada. *Le clinicien-chercheur: hier, aujourd'hui et demain...*, p. 5.
- 4 *A Brief history of clinical trials. Site The Human Genome*. [en ligne]: http://genome.wellcome.ac.uk/doc_WTD020948.html (page consultée le 16 septembre 2009).
- 5 *A Brief history of clinical trials. Site The Human Genome*. [en ligne]: http://genome.wellcome.ac.uk/doc_WTD020948.html (page consultée le 16 septembre 2009).
- 6 Séguin N (dir.). *L'institution médicale*. Sainte-Foy: Les Presses de l'Université Laval, 1998, p. 123-140. (Coll. Atlas historique du Québec).
- 7 Séguin N (dir.). *L'institution médicale...*, p. 124.
- 8 Les médecins francophones sont surtout influencés par les méthodes d'enseignement préconisées par un éducateur américain, Abraham Flexner qui publie, en 1910, un rapport préconisant la réforme de l'enseignement médical en le réorientant plus vers la recherche plutôt que la pratique. Pour ce faire, Flexner stipule que la pratique et les recherches médicales doivent s'appuyer sur une méthodologie scientifique rigoureuse. En plus d'initier les étudiants en médecine aux sciences fondamentales, ce type d'enseignement privilégie une formation basée sur la fréquentation régulière des laboratoires et des salles d'hôpitaux. Voir Séguin N (dir.). *L'institution médicale...*, p. 124.
- 9 Par exemple, en 1924, l'Université McGill reçoit une subvention de la Fondation Rockefeller, jumelée à un octroi d'un million de dollars du gouvernement québécois, qui permet de financer l'ouverture d'un centre de recherche clinique consacré aux travaux en endocrinologie, en cardiologie et en pneumologie à l'Hôpital Royal Victoria.
- 10 Séguin N (dir.). *L'institution médicale...*, p. 138.
- 11 Par exemple, l'Université Laval transforme son département d'anatomie pathologique en Institut d'anatomie pathologique en 1928, lequel est affilié à l'Institut du cancer de l'Université Laval dès 1930. Puis, l'Institut de bactériologie et d'hygiène alimentaire de l'Université Laval voit le jour en 1934. Du côté de Montréal, des travaux de recherche clinique sur le BCG et sur le dépistage du cancer sont entrepris à l'Institut du radium de Montréal dans les années 1920. Par la suite, l'Institut d'anatomie pathologique, dirigé par le docteur Pierre Masson, voit le jour en 1937 et devient un centre d'enseignement et de recherche qui réunit les laboratoires de la faculté de médecine, de l'Hôtel-Dieu, de l'Hôpital Notre-Dame, de l'Hôpital Sainte-Justine et de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Cartierville. L'Institut de microbiologie et d'hygiène, l'Institut du cancer de Montréal et l'Institut de médecine et de chirurgie expérimentales voient aussi le jour jusqu'au milieu des années 1940 dans les structures de l'Université de Montréal. Voir Séguin N, (dir.). *L'institution médicale...*, p. 138-141.
- 12 Quelques pionniers font tout de même la promotion de la recherche comme champ d'activités incontournable pour les médecins même si le financement par les autorités hospitalières est limité. Certaines initiatives permettent tout de même de mettre en valeur le travail des médecins dans ce secteur. Par exemple, à l'Hôpital Sainte-Justine, le Dr Edmond Dubé fonde la revue les *Annales médico-chirurgicales de l'Hôpital Sainte-Justine* qui présente les travaux des médecins de l'établissement de 1930 à 1961, alors que *Les Cahiers de l'Hôtel-Dieu de Québec*, revue publiée de 1946 à 1962, regroupe les articles que les chercheurs de l'établissement ont publié dans des revues scientifiques. Voir Baillargeon D. *Naître, vivre, grandir. Sainte-Justine 1907-2007*. Montréal: Boréal, 2007, p. 204 et Rousseau F. *La Croix et le scalpel. Histoire des Augustines et de l'Hôtel-Dieu de Québec. Tome II: 1892-1989*. Sillery: Septentrion, 1994, p. 367.
- 13 Par exemple, à l'Hôpital Sainte-Justine, une subvention du Conseil national des recherches du Canada permet au Dr Henri Baril de mettre au point une poudre de pommes pour le traitement des diarrhées et au début des années 1940, une subvention du gouvernement provincial permet d'amorcer les recherches en endocrinologie dans ces établissements. Voir Baillargeon D. *Naître, vivre, grandir...*, p. 202.
- 14 Goulet D. *L'Hôpital Maisonneuve-Rosemont. Une histoire médicale 1954-2004*. Sillery: Septentrion, 2004, p. 60-61.
- 15 Un laboratoire de recherches cliniques est créé à l'Hôpital Sainte-Justine en 1950 alors que le comité de recherche qui est formé à l'Hôpital Maisonneuve en 1959 peut enfin être transformé en département de recherche l'année suivante. Baillargeon D. *Naître, vivre, grandir...*, p. 203 et Goulet D. *L'Hôpital Maisonneuve-Rosemont...*, p. 61.
- 16 D'autres établissements se dotent aussi de centres de recherche. Par exemple, l'Hôtel-Dieu de Québec et l'Hôpital Sainte-Justine ouvrent des centres de recherche en 1973. L'Hôtel-Dieu de Montréal crée pour sa part un département de recherches cliniques au début des années 1950, qui devient un institut de recherches cliniques en 1964 et prend le nom d'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) en 1968. À ce sujet, voir *Site de l'Institut de recherches cliniques de Montréal* [en ligne]: <http://www.ircm.qc.ca/fr/enbref/statique/histoire.html> (page consultée le 17 mars 2011).
- 17 Goulet D. *L'Hôpital Maisonneuve-Rosemont...*, p. 77.
- 18 Goulet D, Hudon F, Keel O. *Histoire de l'Hôpital Notre-Dame de Montréal (1880-1980)*. Montréal: VLB éditeur, 1993, p. 421-422.
- 19 Rousseau F. *La Croix et le scalpel (Tome II)...*, p. 368.
- 20 *Site du Fonds de la recherche en santé du Québec* [en ligne]: http://www.frsq.gouv.qc.ca/fr/a_propos/qui_sommes_nous.shtml (page consultée le 24 mars 2011).
- 21 Miller J, Morris NR. « Recherche médicale ». *Site de l'Encyclopédie canadienne* [en ligne]: <http://www.thecanadianencyclopedia.com/index.cfm?PgNm=TCE&Params=f1ARTf0005199> (page consultée le 24 mars 2011).
- 22 Faure C. « Comité d'éthique biomédicale ». *Site de l'Encyclopaedia Universalis* [en ligne]: www.universalis-edu.com/php?nref=UN91001 (page consultée le 8 juillet 2009).
- 23 Pimont M, Doucet H. Éthique de la recherche en pédopsychiatrie: du général au particulier. *Prisme* 2003; n° 42: 50.
- 24 Ce serment contient des passages tels « Je considérerai la santé de mon patient comme mon premier souci. [...] je garderai le respect absolu de la vie humaine dès son commencement, même sous la menace et je n'utiliserai pas mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité... ». Voir Serment de Genève. *Site de l'Association médicale mondiale* [en ligne]: http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/c8/17a_fr.pdf (page consultée le 8 juillet 2009).
- 25 *Site de l'AMM* [en ligne]: www.wma.net/f/history/helsinki.htm (page consultée le 8 juillet 2009).
- 26 Expression de Rothman DJ. Ethics and human experimentation. Henry Beecher revisited. *The New England Journal of Medicine* 1987 (November 5); 317 (19): 1195-1199 cité dans Doucet H. Développement des concepts et des enjeux en éthique de la recherche...
- 27 Doucet H. Développement des concepts et des enjeux en éthique de la recherche...

- 28 À la fin des années 1950, la compagnie allemande Chemie Grünenthal met sur le marché dans près d'une cinquantaine de pays la thalidomide, un sédatif antiémétique prescrit aux femmes enceintes afin de contrer les symptômes liés à la nausée du matin. Vendus entre 1957 et 1961, le médicament s'avère tératogène et les patientes en ayant pris ont donné naissance à des enfants atteints de malformations. Après que le nombre de cas de malformations se multiplie, il est révélé qu'aucun essai clinique n'avait été fait avant la mise en marché du produit. De plus, même si des médecins soupçonnent la thalidomide d'être responsable des malformations observées chez certains patients, la compagnie Chemie Grünenthal nie pendant des années les effets tératogènes du médicament. Voir *Site de l'Association canadienne des victimes de la thalidomide* [en ligne]: <http://www.thalidomide.ca/histoire-de-la-thalidomide/> (page consultée le 24 mars 2011).
- 29 Rapporté dans Doucet H. Développement des concepts et des enjeux en éthique de la recherche...
- 30 Des expériences aux fondements éthiques douteux ont aussi été menées au Québec dans l'après-guerre, notamment au Allan Memorial Institute où des centaines de patients ont été soumis, sans leur consentement, à des traitements comprenant des électrochocs, des médicaments expérimentaux ainsi que des hallucinogènes afin de subir un lavage de cerveau. Ces expériences étaient financées conjointement par l'Université McGill, le Allan Memorial Institute et la Central Intelligence Agency. Par ailleurs, entre 1940 et 1956, le gouvernement canadien, avec l'aide des gouvernements américain et britannique, a mené des expériences sur l'anthrax et la peste bovine à la station de Grosse-Île, appelé le projet N. Voir *Montrealer collects compensation for CIA brainwashing. Site de CBC News Canada* (July 7, 2007) [en ligne]: <http://www.cbc.ca/news/canada/montreal/story/2007/07/04/qc-brainwashingsettlement0704.html> (page consultée le 22 mars 2011); Fournier S. Une arme secrète se cachait à La Grosse-Île. *Le Soleil*, 31 mai 2010. *Site de Cyberpresse* [en ligne]: <http://www.cyberpresse.ca/le-soleil/arts-et-spectacles/television-et-radio/201005/30/01-4285216-une-arme-secrete-se-cachait-a-la-grosse-ile.php> (page consultée le 22 mars 2011).
- 31 Pimont M, Doucet H. Éthique de la recherche en pédopsychiatrie: du général au particulier. *Prisme* 2003; n° 42: 51.
- 32 Rapport Belmont: Principes éthiques et directives concernant la protection des sujets humains dans le cadre de la recherche, 1978. *Site de la Commission nationale pour la protection des sujets humains dans le cadre de la recherche biomédicale et behavioriste* [en ligne]: http://www.fhi.org/training/fr/RETC/pdf_files/FrenchBelmont.pdf (page consultée le 9 juillet 2009).
- 33 Pimont M, Doucet H. Éthique de la recherche en pédopsychiatrie..., p. 51.
- 34 Faure C. « Comités d'éthique biomédicale ». *Site de l'Encyclopaedia Universalis*...
- 35 Archives de l'A.RE.S. Boîte 67. 15 avril 1998. Document de travail. Document Services pharmaceutiques pour les médicaments en étude clinique (SMEC), p. 7.
- 36 Le CRMC devient, en 2000, les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC).
- 37 Cet énoncé remplace les *Codes déontologiques de la recherche utilisant des sujets humains* du CRSH, les *Lignes directrices concernant la recherche sur des sujets humains* du CRM et les *Lignes directrices du Conseil de recherches médicales du Canada: recherche sur la thérapie génique somatique chez les humains*.
- 38 Conseil de recherches médicales du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et Conseil de recherches en sciences humaines du Canada. *Énoncé de politique des trois Conseils: Éthique de la recherche avec des êtres humains*, Approvisionnement et Services Canada, 1998.
- 39 Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Instituts de recherche en santé du Canada. *Énoncé de politique des trois Conseils: Éthique de la recherche avec des êtres humains*, Approvisionnement et Services Canada, 2010.
- 40 Le gouvernement québécois établit un Office de révision du Code civil en 1955 pour voir à la mise à jour de ce dernier. Après certaines réformes, l'Office entreprend une révision générale du Code civil en 1966. Il faut savoir que le Code civil du Bas-Canada avait été adopté en 1866, le Québec étant la seule province à s'être dotée d'un tel document. Les travaux de l'Office de révision permettent un premier remplacement du Code civil en 1980 dont les réformes portent strictement sur le droit de la famille. Plusieurs autres réformes sont proposées et la décision est prise à la fin des années 1980 d'établir un nouveau Code civil. Le nouveau Code civil du Québec entre finalement en vigueur en 1994. À ce sujet, voir: MacDonald RA. Code civil. *Site de l'Encyclopédie canadienne* [en ligne]: <http://www.thecanadianencyclopedia.com/index.cfm?PgNm=TCE&Params=F1ARTF0001638> (page consultée le 25 mars 2010).
- 41 Office de révision du Code civil. Comité des droits et devoirs civils. Rapport sur la reconnaissance de certains droits concernant le corps humain. *Bulletin d'information officiel de la SPPH* 1971 (octobre); 3 (10).
- 42 Archives de l'A.RE.S. Boîte 67. 15 avril 1998. Document de travail. Document Services pharmaceutiques pour les médicaments en étude clinique (SMEC), p. 8.
- 43 Archives de l'A.RE.S. Boîte 67. 15 avril 1998. Document de travail. Document Services pharmaceutiques pour les médicaments en étude clinique (SMEC), p. 9.
- 44 En 1994, il est révélé qu'un médecin de l'Hôpital Saint-Luc a falsifié des données amassées dans le cadre du plus important projet de recherche sur le cancer du sein jamais mené en Amérique du Nord, projet qui avait par ailleurs changé le mode de traitement du cancer du sein. Paré I. Allégations de fraude scientifique contre le Dr Poisson. L'Hôpital Saint-Luc montre patte blanche. *Le Devoir*, 15 mars 1994, A4.
- 45 Archives de l'A.RE.S. Boîte 67. 15 avril 1998. Document de travail. Document Services pharmaceutiques pour les médicaments en étude clinique (SMEC), p. 6.
- 46 MSSS. *Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique*. Québec, 1998.
- 47 MSSS. *Plan d'action ministériel en éthique de la recherche...*, p. 1.
- 48 Rapport d'enquête concernant les activités des comités d'éthique clinique et des comités d'éthique de la recherche au Québec. *Site du MSSS* (cité en 1999) [en ligne]: http://www.frsq.gouv.qc.ca/fr/ethique/pdfs_ethique/rapport_enquete.pdf (page consultée le 20 février 2011).
- 49 Santé Canada. Les bonnes pratiques cliniques: directives consolidées (directive tripartite harmonisée de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain), ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux, Ottawa, 1997.
- 50 Vérificateur général du Québec. Rapport à l'Assemblée nationale pour l'année 2000-2001, tome I, chapitre 4 (Gestion des activités de recherche réalisées dans les centres hospitaliers dotés d'un centre de recherche). Gouvernement du Québec. 2001.
- 51 Recherche en santé. Dossier GEREQ – au service de la recherche clinique. *Site FRSQ* (cité le 31 décembre 2003) [en ligne]: <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/bs25854> (page consultée le 3 mars 2011).
- 52 Audy S. *Le plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique: une entreprise insensée*. Québec: MSSS, 2006.

CHAPITRE 11 : La recherche en pharmacie

- 53 Comité central d'éthique de la recherche. *Site du MSSS* [en ligne]: <http://ethique.msss.gouv.qc.ca/site/ccer.phtml> (page consultée le 6 mai 2011).
- 54 Répertoire des comités d'éthique au Québec. *Site du MSSS* [en ligne]: <http://ethique.msss.gouv.qc.ca/site/137.0.0.1.0.0.phtml> (page consultée le 5 mai 2011).
- 55 Goulet D, Hudon F, Keel O. *Histoire de l'Hôpital Notre-Dame de Montréal...*, p. 222.
- 56 Certaines compagnies consentent des sommes d'argent aux hôpitaux qui acceptent de tester leurs produits. Par exemple, dans les années 1930, une somme de 2000 \$ est offerte à l'Hôpital Sainte-Justine, qui accepte en échange de tester un sérum contre la pneumonie fabriqué par la compagnie Ayerst McKenna. Voir Baillargeon D. *Naître, vivre, grandir...*, p. 202.
- 57 Voir *Bulletin d'information officiel de la SPPH* 1969 (juin); 1 (3).
- 58 Sœur Marie-du-Christ-Roi, O.S.A. Le pharmacien à l'hôpital. *L'hôpital d'aujourd'hui* 1957; 3 (11): 44-51; Archives de l'A.P.E.S. Boîte 39. Mémoires SPPH. AHPHQ. *Mémoire présenté à la Commission d'enquête sur la santé et le bien être social*. Avril 1967.
- 59 Au début des années 1950, le conseil médical de l'Hôpital Notre-Dame confie au comité de pharmacie la responsabilité de produire un rapport sur les activités de recherche dans l'établissement. Le rapport déposé en 1953 suggère d'embaucher un biochimiste, M. Jules Labarre, qui est aussi pharmacien, afin d'occuper le poste de chef du laboratoire de biochimie de l'hôpital, ce qui permet de lancer définitivement les activités de recherche dans l'établissement. Une procédure stricte entoure aussi tout projet de recherche. Le médecin désirant amorcer une recherche doit d'abord en faire part au comité de pharmacie pour fins de documentation. Le ou les médicaments en expérimentation sont alors déposés à la pharmacie pour être distribués sur prescription où lorsqu'indiqué par le médecin ayant initié la recherche. Si le projet est obtenu par le comité de pharmacie, les recherches sont confiées à des médecins désignés par le comité et les médicaments sont déposés à la pharmacie pour être distribués selon les indications du médecin qui dirige la recherche. Le comité recommande aussi l'élaboration d'un protocole de recherche au médecin responsable afin de faciliter la compilation et l'interprétation des résultats. Toute recherche doit comporter un rapport écrit présenté au comité de pharmacie qui se charge de la présentation au bureau médical. En 1954, il est demandé au pharmacien chef de donner un compte-rendu des médicaments en essai à chaque réunion mensuelle du comité de pharmacie pour tenir les membres au courant des développements. Voir Hébert G. Le comité de pharmacie dans un hôpital. *L'Hôpital d'aujourd'hui* 1959 (juillet); 5 (7): 34.
- 60 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 8. AHPHQ. *L'importance de la recherche clinique*. s.d.
- 61 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 8. AHPHQ. Assemblées générales 1961-1965. Ferland R. Activités depuis la dernière réunion générale de septembre 1962, 22 novembre 1962; PV de la journée d'étude, 25 avril 1963.
- 62 Steeves R, Blackburn J. A Survey of Hospital Pharmacy Research in Canada. *Can J of Hosp Pharm* 1988 (October); 41 (5); 227.
- 63 Archives de la SCPH. *Statement of Guiding Principles on the Safe Handling of Investigational Drugs in Hospital.*, s.d.
- 64 Statuts du Québec. *Loi sur les services de santé et les services sociaux*. L.R.Q., chapitre S-4.2, 1972.
- 65 Statuts du Québec. *Loi sur la pharmacie*. L.Q., chap. 51, 1973.
- 66 Statement on the competencies required in institutional pharmacy practice. *Am J Hosp Pharm* 1975 (Sep); 32 (9):917-9.
- 67 Lavallée G. Comité consultatif sur la pharmacie hospitalière en milieu psychiatrique (CCPHMP). *Bulletin d'information officiel de l'A.P.E.S.* 1979 (août); 12 (6): 3; Archives de l'A.P.E.S. Boîte 39. Mémoires SPPH. *Mémoire préparé à l'intention des membres du Comité d'étude des professions auxiliaires de la santé* (document de travail), 7 avril 1969.
- 68 Formule de demande d'autorisation pour l'étude clinique d'un médicament à l'hôpital et protocole de distribution de produits en étude clinique à l'hôpital. *Bulletin d'information officiel de la SPPH* 1971 (septembre); 3 (9).
- 69 Archives personnelles – Yves Gariépy. Lettre du directeur adjoint, service de la recherche médicale, JE Curtis, au docteur J. Bouchard de l'Hôpital Sainte-Anne, concernant le versement initial pour une étude clinique réalisée dans l'établissement, 4 décembre 1968.
- 70 Par exemple, l'Hôpital Notre-Dame de Montréal est un précurseur dans le domaine. En 1961, le Centre des travaux pharmacologiques et thérapeutiques ouvre ses portes. Dirigé par un biochimiste, Dr Jules Labarre, assisté du chef du Service de pharmacie, Mme Paule Benfante, ce centre permet d'intensifier la participation du service de pharmacie aux expérimentations médicamenteuses effectuées dans l'établissement. Document transmis par Paule Benfante. Article pour publication dans le journal interne de l'Hôpital Notre-Dame, 1983.
- 71 Chacune des étudiantes s'est intéressée au fonctionnement des services de pharmacie d'une dizaine d'hôpitaux dans chacune des régions de Québec et de Montréal, ainsi qu'au Saguenay, en Mauricie et en Estrie. Voir AUL. Faculté de pharmacie. Allaire L. *La situation de la pharmacie hospitalière. Région de Québec. Observations, commentaires et projections*. École de pharmacie. Université Laval. Rapport de stage en pharmacie d'hôpital, mai 1970-mai 1971; Marier H. *La situation de la pharmacie hospitalière au Québec. Tome II. Observations, commentaires et projections*. École de pharmacie. Université Laval. Rapport de stage en pharmacie d'hôpital, mai 1971-mai 1972, Québec, CHUL, avril 1972; Tremblay L. *La situation de la pharmacie hospitalière au Québec. Tome II. Observations, commentaires et projections*. École de pharmacie. Université Laval. Rapport de stage en pharmacie d'hôpital, mai 1972-mai 1973. Québec. CHUL, avril 1973.
- 72 Barbeau G, Julien JY. Drug utilization control in a long-term care center. *Union Med Can* 1979; 108:1431-6; Julien JY, Barbeau G, Fougues D. Control of the use of laxatives in a long-term care hospital. *Union Med Can* 1983;112:1054-6, 1068; Julien JY, Barbeau G. Pharmacological analysis of patient's charts in a long-term care hospital. *Can J Hosp Pharm* 1981;34 (2):42-6.
- 73 AUL. Faculté de pharmacie. Allaire L. *La situation de la pharmacie hospitalière. Région de Québec...*, p. 47.
- 74 AUL. Faculté de pharmacie. Tremblay L. *La situation de la pharmacie hospitalière au Québec...*, p. 53.
- 75 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 9. PV du conseil d'administration 1985-1986. Lettre de François Schubert, président de l'A.P.E.S. au directeur général de la direction des médicaments de la Direction générale de la protection de la santé sur les présentations cliniques de drogue nouvelle (L.R. n° 691), 18 septembre 1985.
- 76 Assal ÉH, Schubert F. Politique sur les médicaments en recherche clinique au centre hospitalier Royal Victoria. *Bulletin d'information officiel de l'A.P.E.S.* 1980 (octobre); 13 (8): 4.
- 77 Einarson TR. The Dilemma of Clinical Pharmacy Research. *CJHP* 1988 (December); 41 (6): 293.
- 78 Lilly Canada. *Hospital Pharmacy Survey 1986-87*. Eli Lilly Canada Inc, 1987, p. 19 et Lilly Canada. *Hospital Pharmacy Survey 1987-88*. Eli Lilly Canada Inc, 1988, p. 14.
- 79 ASHP *Guidelines on Clinical Drug Research*. 1998, reviewed in 2003.

- 80 *Pharmacies hospitalières canadiennes. Rapport annuel 1989-90.* Eli Lilly Canada Inc, 1990, p. 14.
- 81 *Pharmacies hospitalières canadiennes. Rapport annuel 1991-92.* Eli Lilly Canada Inc, 1992, p. 19; *Pharmacies hospitalières canadiennes. Rapport annuel 1993-94.* Eli Lilly Canada Inc, 1994, p. 11; Sondage sur les pharmacies hospitalières canadiennes. *Journal canadien de la pharmacie hospitalière* 1999 (mars); 52 (1) S; S8.
- 82 *Pharmacies hospitalières canadiennes. Rapport annuel 1991-92.* Eli Lilly Canada Inc, 1992, p. 19.
- 83 *Pharmacies hospitalières canadiennes. Rapport annuel 1990-91.* Eli Lilly Canada Inc, 1991, p. 10; *Pharmacies hospitalières canadiennes. Rapport annuel 1991-92.* Eli Lilly Canada Inc, 1992, p. 19.
- 84 Le sondage comportant vingt questions a été mené auprès de 148 établissements canadiens de plus de 300 lits avec un taux de réponse de 68%. On indique un nombre moyen de 0,31 ETP/répondant (intervalle de 0 à 1,5) pour le service de soutien, soit de 0,05 ETP/site (< 10 protocoles/an) à 0,27 ETP/site (10-19 protocoles/an) et à 0,86 ETP/site (> 19 protocoles/an). L'étude conclut que 75% des essais se déroulent dans les établissements de plus de 500 lits et au-delà de 92% dans les établissements d'enseignement. Cipwynyk DM, McBride J. A survey of pharmacy-coordinated investigational drug services. *Can J Hosp Pharm* 1991; 44 (4): 183-8, 200.
- 85 Bally M, Madore P, Saint-Pierre J, Viel H. Sondage sur la participation des départements de pharmacie aux études cliniques sur les médicaments menées en milieu hospitalier. *Pharmactuel* 1989 (sept-oct); 22 (5): 55-6.
- 86 *Pharmacies hospitalières canadiennes. Rapport annuel 1989-90.* Eli Lilly Canada Inc, 1990 p. 14; *Pharmacies hospitalières canadiennes. Rapport annuel 1990-91.* Eli Lilly Canada Inc, 1991, p. 10.
- 87 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 54. Président. Courriel reçu 1991-1992. Lettre de docteur Juan Roberto Iglesias aux directeurs généraux concernant les essais cliniques de médicaments, 19 juin 1991.
- 88 Bois D. À l'institut de Cardiologie de Montréal Un département en pleine effervescence, une équipe qui s'implique! *Pharmactuel* 1993 (janv-fév); 26 (1): p. 8-10.
- 89 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 27. Comité SMEC, PV 1988-1994. PV de la première réunion du comité de l'élaboration de normes pour les pharmaciens collaborant à des études cliniques, 31 mai 1988.
- 90 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 27. Comité SMEC, PV 1988-1994. Rapport annuel 1988-1989 du comité *ad hoc* sur les études cliniques (comité SMEC), 20 mars 1989; Comité SMEC, PV 1988-1994. PV de la réunion du comité sur l'élaboration de normes pour les pharmaciens collaborant à des études cliniques, 19 octobre 1988.
- 91 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 27. Comité SMEC, PV 1988-1994. PV de la réunion du comité sur l'élaboration de normes pour les pharmaciens collaborant à des études cliniques, 24 août 1988.
- 92 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 27. Comité SMEC, PV 1988-1994. Rapport annuel 1988-1989 du comité *ad hoc* sur les études cliniques (comité SMEC), 20 mars 1989.
- 93 A.P.E.S.-AHQ. *Guide sur les services de médicaments en expérimentation. Guide et Règle de financement des services pharmaceutiques pour les médicaments en étude clinique (SMEC)*, 1991.
- 94 OPQ. *Guide des soins et services pharmaceutiques en centre hospitalier*, 1994.
- 95 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 27. Comité SMEC PV 1988-1994. PV de la réunion du comité SMEC, 17 mars 1994; PV de la réunion du comité SMEC, 7 décembre 1994.
- 96 A.P.E.S. Boîte 41. 12 septembre 1997. PV de la 2^e réunion du conseil d'administration de l'A.P.E.S., 16 juin 1997.
- 97 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 41. 23 avril 1997. PV de la sixième réunion du conseil d'administration de l'A.P.E.S., 7 février 1997.
- 98 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 71. Conseil d'administration 12 avril 2000. PV de la réunion du conseil d'administration de l'A.P.E.S., 16 décembre 1999.
- 99 Bussièrès JF, Pedneault L, Cardinal G, Lebel D, Combes C. Perspectives en matière de recherche pour les pharmaciens en établissement de santé – 1^{re} partie. *Pharmactuel* 2003; 36 (1): 14-24; Bussièrès JF, Lebel D, Pedneault L, Cardinal G, Lebel D, Combes C. Perspectives en matière de recherche pour les pharmaciens en établissement de santé – 2^e partie. *Pharmactuel* 2003; 36 (2); 68-82.
- 100 *Pharmacies hospitalières canadiennes. Rapport annuel 2009-2010. Site du Lilly Hospital Survey [en ligne] http://www.lillyhospitalsurvey.ca* (page consultée le 5 mai 2011).
- 101 Statement on the competencies required in institutional pharmacy practice. *Am J Hosp Pharm* 1975 (Sep); 32 (9):917-9.
- 102 Cité dans Einarson TR. The Dilemma of Clinical Pharmacy Research. *CJHP* 1988 (December); 41 (6): 290.
- 103 *ASHP Guidelines for Pharmaceutical Research in Organized Health-Care Settings*, 1989.
- 104 *ASHP Guidelines for Pharmaceutical Research in Organized Health-Care Settings*, 1989.
- 105 Walker S. Clinical Pharmacy Practice Research. *CJHP* 1988 (December); 41 (6): 287.
- 106 Einarson TR. The Dilemma of Clinical Pharmacy Research..., 292.
- 107 Ce sondage comptant 18 questions a été envoyé à 1598 membres de la SCPH et a obtenu un taux de réponse de 13%, soit 222 réponses sur 1598. Steeves R, Blackburn J. A Survey of Hospital Pharmacy Research in Canada. *CJHP* 1988 (October); 41 (5): 227.
- 108 *Pharmacies hospitalières canadiennes. Rapport annuel 1991-92.* Eli Lilly Canada Inc, 1992, p. 19.
- 109 *Rapport canadien sur la pharmacie hospitalière 2005-2006.* p. 94.
- 110 Einarson TR. The Dilemma of Clinical Pharmacy Research..., p. 293.
- 111 AUM. Fonds E63. *Mémoire de l'Association des facultés de pharmacie du Canada à la Commission des services pharmaceutiques*, 1969.
- 112 Steeves R, Blackburn J. A Survey of Hospital Pharmacy Research in Canada..., p. 229-30.
- 113 Einarson TR. The Dilemma of Clinical Pharmacy Research..., p. 292.
- 114 Einarson TR. The Dilemma of Clinical Pharmacy Research..., p. 293.
- 115 Einarson TR. The Dilemma of Clinical Pharmacy Research..., p. 289.
- 116 Einarson TR. The Dilemma of Clinical Pharmacy Research..., p. 289.
- 117 Steeves R, Blackburn J. A Survey of Hospital Pharmacy Research in Canada..., p. 227.
- 118 Steeves R, Blackburn J. A Survey of Hospital Pharmacy Research in Canada..., p. 231.
- 119 Par exemple, lors de la visite d'agrément réalisée par la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal à l'Hôpital Honoré-Mercier en 1983, il est noté que des études pharmacocinétiques portant sur le Dilantin®, le Lithium et la théophylline y ont été réalisées. Voir AUM. Fonds E63. Boîte 7076. 55-5-5-1. Dossier 500.103. Centre hospitalier Honoré-Mercier 1972 à 1989. Rapport sur la visite d'agrément au Centre hospitalier Honoré-Mercier, 21 février 1983.
- 120 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 13. SPOC en psychiatrie, PV 1988-1989. PV de la réunion du SPOC en psychiatrie, 16 février 1989.
- 121 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 13. SPOC en psychiatrie, PV 1988-1989. PV de la réunion du SPOC en psychiatrie, 24 novembre 1988; Boîte 13 – M4-4. SPOC en psychiatrie PV, convocation, ordre du jour 1990-1991. PV de la réunion du SPOC en psychiatrie, 28 novembre 1991.

CHAPITRE 11 : La recherche en pharmacie

- 122 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 27 – M.1-1. Procès-verbaux du SPOC en pharmacocinétique 1990 à 1993. PV de la réunion du SPOC en pharmacocinétique, 19 novembre 1993.
- 123 AUL. Faculté de pharmacie. Lettre de Jacques Dumas à Marc Lebel concernant le programme actuel de certificat en pharmacie d'hôpital, 22 avril 1987.
- 124 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 16. A5. PV, convocation et ordre du jour du CA 1990-1994. PV de la 5^e réunion ordinaire du conseil d'administration de l'A.P.E.S., 16 décembre 1993.
- 125 AUM. Faculté de pharmacie – N. Turgeon. Réunion du comité pédagogique de la M.Sc. en pratique pharmaceutique (élargi) et des coordonnateurs de la maîtrise au site, 26 mars 1998.
- 126 AUM. Faculté de pharmacie – N. Turgeon. Procès-verbal. Réunion du comité pédagogique (élargi) du programme de maîtrise en pratique pharmaceutique (option établissement de santé), 29 septembre 1998.
- 127 Bussièrès JF. À la recherche du temps perdu! *Pharmactuel* 2003 (janv-fév); 36 (1) : 8.
- 128 Bussièrès JF, Pedneault L, Cardinal G, Lebel D, Combes C. Perspectives en matière de recherche pour les pharmaciens en établissement de santé – 1^{re} partie. *Pharmactuel* 2003; 36 (1) : 14-24; Bussièrès JF, Lebel D, Pedneault L, Cardinal G, Lebel D, Combes C. Perspectives en matière de recherche pour les pharmaciens en établissement de santé – 2^e partie. *Pharmactuel* 2003; 36 (2) : 68-82.
- 129 Bussièrès JF. À la recherche du temps perdu!..., p. 8.
- 130 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 39. Projet de Loi 27, Mémoires. Conseil de la recherche en santé du Québec. Programme de subventions et de bourses 1981-1982. Gouvernement du Québec, MAS, s.d.
- 131 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 9. Procès-verbaux du conseil d'administration 1983-1984. PV de la réunion du conseil d'administration de l'A.P.E.S., 15 avril 1983.
- 132 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 27. PV Regroupement des pharmaciens en nutrition parentérale 1985-1987. PV de la réunion du sous-comité SPOC dispositifs d'administration IV, 20 novembre 1985.
- 133 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 16. A5. PV, convocation et ordre du jour du CA 1990-1994. 12^e réunion ordinaire du conseil d'administration de l'A.P.E.S., 12 novembre 1992.
- 134 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 1 – D.1 Exécutif Procès-verbaux, convocation ordre du jour 1992-1996. PV de la réunion du comité exécutif de l'A.P.E.S., 11 mars 1993.
- 135 Site de CSHP Research and Education Foundation. [en ligne]: <http://www.cshpfoundation.ca/> (page consultée le 3 mai 2011).
- 136 Site CSHP Research and Education Foundation [en ligne]: <http://research.marsworks.com/web/la/en/pa/06174DFBDAF4C808F8FBD7BBA9CF26C/template.asp> (page consultée le 4 mai 2011).
- 137 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 8. Procès-verbaux 13/06/75 au 4/6/76. Mémoire en vue de la création d'une société d'édition par l'A.P.E.S., 1975.
- 138 *Bulletin d'information officiel de l'A.P.E.S.* 1980 (février); 13 (2).
- 139 Steeves R, Blackburn J. A Survey of Hospital Pharmacy Research in Canada..., p. 229.
- 140 Coureau B, Bussièrès JF, Prot-Labarthe S, Lebel D. Évaluation de la qualité des résumés publiés dans le *Pharmactuel* de 1993 à 2006. *Pharmactuel* 2007; 40 (5) : 254-63.
- 141 Perreault M. et coll. *Am J Pharm Edu* 2008; 72 (3):72.
- 142 ASHP. *Criteria for Drug Use Evaluation*. Bethesda : Maryland, Volumes 1, 2 and 3, 1989, 1990, 1992.
- 143 Guidelines for implementation of a drug use evaluation program. Site de la SCPH (cite en 1995) [en ligne]: http://www.cshp.ca/dms/dmsView/1_1_08-Drug-use-e.luation-progr.pdf (page consultée le 1^{er} mars 2003).
- 144 Grand dictionnaire terminologique. Site de l'Office de la langue française du Québec [en ligne]: <http://www.oqlf.gouv.qc.ca/ressources/gdt.html> (page consultée le 4 mai 2011).
- 145 Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM). *Guide méthodologique du PGTM. Revue d'utilisation*. Québec, Canada, 2006, p. 5.
- 146 Selon le Réseau de revue d'utilisation des médicaments, il s'agit d'un « processus d'appréciation cyclique et continu de la qualité de l'utilisation des médicaments qui vise au maintien et à l'amélioration de la qualité de l'utilisation des médicaments. Cette évaluation, pour être efficace, demande à être réalisée par les pairs. RRUM. *Mémoire concernant le projet de loi n° 33. Loi sur l'assurance-médicaments et modifiant diverses dispositions législatives présentée à la Commission parlementaire des Affaires sociales le 28 mai 1996 lors des consultations particulières et auditions publiques*, p. 5.
- 147 Selon le Comité d'experts sur l'assurance-médicaments, il s'agit d'« un processus structuré et continu d'évaluation de l'utilisation des médicaments par des pairs, dans un environnement précis de soins de santé et prévoyant des stratégies d'intervention destinées à améliorer les aspects de la thérapie par les médicaments qui ne satisfont pas aux critères d'évaluation. Le but ultime de cette activité est d'atteindre une pharmacothérapie optimale ». Rapport du comité d'experts sur l'assurance-médicaments. *Des voies de solution*, mars 1996, p. 143.
- 148 Le Département de pharmacie à l'Hôpital Saint-Luc réédite son formulaire. *Pharmactuel* 1992 (mai/juin); 25 (3).
- 149 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 13. M4-4. SPOC en psychiatrie, convocation, ordre du jour 1990-1991. PV de la réunion du SPOC en psychiatrie, 28 novembre 1991. PV de la première réunion du SPOC en psychiatrie, 23 février 1987; Boîte 27. Regroupement en NPT PV 1987-1996. PV de la réunion du SPOC en hyperalimentation monitoring, 4 juin 1987.
- 150 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 13. M4-4. SPOC en psychiatrie PV, convocation, ordre du jour 1990-1991. PV de la réunion du SPOC en psychiatrie, 28 novembre 1991.
- 151 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 13. M4-1. PV SPOC en psychiatrie 1995. PV de la réunion du SPOC en psychiatrie, 17 février 1995.
- 152 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 27. PV Comité de coordination des SPOC 1988-1995. PV de la réunion du comité de coordination des SPOC, 26 mars 1992.
- 153 Lilly Canada. *Hospital Pharmacy Survey 1986-87*. Eli Lilly Canada Inc, 1987, p. 19.
- 154 Pharmacies hospitalières canadiennes. *Rapport annuel 1991-92*. Eli Lilly Canada Inc, 1992, p. 6.
- 155 Pharmacies hospitalières canadiennes. *Rapport annuel 1992-93*. Eli Lilly Canada Inc, 1993, p. 10.
- 156 Pharmacies hospitalières canadiennes. *Rapport annuel 1992-93*. Eli Lilly Canada Inc, 1993, p. 10.
- 157 Lilly Canada. *Hospital Pharmacy Survey 1987-88*. Eli Lilly Canada Inc, 1988, p. 18.
- 158 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 16. A5. PV, convocation et ordre du jour du conseil d'administration 1990-1994. PV de la 5^e réunion ordinaire du conseil d'administration de l'A.P.E.S., 15 décembre 1994.
- 159 Pharmacies hospitalières canadiennes. *Rapport annuel 1993-94*. Eli Lilly Canada Inc, 1994, p. 10; Pharmacies hospitalières canadiennes. *Rapport annuel 1994-95*. Eli Lilly Canada Inc, 1995, p. 13.

- 160 Pharmacies hospitalières canadiennes. *Rapport annuel 1995-96*. Eli Lilly Canada Inc, 1996, p. 12.
- 161 Pharmacies hospitalières canadiennes. *Rapport annuel 1993-94*. Eli Lilly Canada Inc, 1994, p. 10.
- 162 Pharmacies hospitalières canadiennes. *Rapport annuel 1994-95*. Eli Lilly Canada Inc, 1995, p. 13.
- 163 Pelletier E, Bussières JF. Réorganisation d'un outil d'information relatif à la gestion des médicaments: applications pratiques. *Pharmactuel* 2001; mai-juin; 34 (3); 79-85.
- 164 Sondage sur les pharmacies hospitalières canadiennes. Rapport annuel 1997-1998. *Journal canadien de la pharmacie hospitalière* 1999 (mars); 52 (1) S; S8.
- 165 Bussières JF, Lefebvre P. Perspective québécoise et canadienne de la pratique pharmaceutique en établissement en 2003-2004. *Pharmactuel* 2005 (janvier-février); 38 (Dossier 1): 12.
- 166 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 54. Président: Courrier reçu 1989-1990. Lettre du directeur général du CC Φ Pierre Gouin, à la présidente de l'A.P.E.S., Claire Pagé, concernant la diffusion des politiques d'utilisation de médicaments, 5 mai 1989.
- 167 RRUM. Mémoire concernant le projet de loi n $^{\circ}$ 33..., p. 1.
- 168 *Pharmactuel* 1991 (juillet-août); 24 (4): 35.
- 169 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 16. A5. PV, convocation et ordre du jour du conseil d'administration 1990-1994. PV de la 5 $^{\text{e}}$ réunion ordinaire du conseil d'administration de l'A.P.E.S., 16 décembre 1993.
- 170 Babillard. *Pharmactuel* 1995 (mars-avril); 28 (2): 25.
- 171 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 16. 16 février 1996. PV de la 6 $^{\text{e}}$ réunion du conseil d'administration de l'A.P.E.S., 16 février 1996.
- 172 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 71. B3. Correspondance de la directrice générale, août 1995 à mai 1996. Lettre de Manon Lambert, directrice générale de l'A.P.E.S., à Chantal Guèvremont, coordonnatrice du RRUM, au sujet des attentes de l'A.P.E.S. face au RRUM 1996-03-11.
- 173 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 41. Conseil d'administration 16 juin 1997. PV de la 7 $^{\text{e}}$ réunion du conseil d'administration de l'A.P.E.S., 23 avril 1997; Boîte 41. Conseil d'administration 17 juin 1998. PV de la 7 $^{\text{e}}$ réunion du conseil d'administration de l'A.P.E.S., 15 avril 1998; Conseil d'administration – 17 septembre 1999. PV de la réunion du conseil d'administration de l'A.P.E.S., 28 avril 1999; Boîte 71. Conseil d'administration 16 juin 2000. PV de la réunion du conseil d'administration de l'A.P.E.S., 10 mars 2000; Conseil d'administration 16 juin 2000. PV de la réunion du conseil d'administration de l'A.P.E.S., 12 avril 2000; Conseil d'administration – Manon Lambert. PV de la 5 $^{\text{e}}$ réunion du conseil d'administration de l'A.P.E.S., 1 $^{\text{er}}$ décembre 2000.
- 174 Le Conseil met en place une table de concertation à laquelle participe notamment l'A.P.E.S. Des comités de gestion sont formés pour assurer le suivi de cibles spécifiques (p. ex.: inhibiteurs de pompe à protons, inhibiteurs de cyclooxygénase de type 2). A.P.E.S., *Rapport d'activités* 2002. p. 4.
- 175 A.P.E.S., *Rapport d'activités* 2005, p.5.
- 176 La gestion thérapeutique est définie, dans le cadre du PGTM, « comme une approche systématique d'évaluation des médicaments, de leur évaluation pour addition à la liste locale d'un établissement jusqu'à l'évaluation de leur impact auprès de groupes de patients. La gestion thérapeutique intègre des approches de revues systématiques de la littérature, de recherche évaluative sur les pratiques entourant l'utilisation des médicaments et sur la mesure de l'impact sur les coûts des soins de santé. La gestion thérapeutique vise également le développement d'outils d'aide à la décision et de méthodes d'intervention auprès des cliniciens afin de favoriser une utilisation optimale du médicament. » Voir *Site du PGTM* [en ligne]: <http://www.pgtm.qc.ca/faq.asp> (page consultée le 24 mars 2011).
- 177 *Site du PGTM* [en ligne]: <http://www.pgtm.qc.ca/faq.asp> (page consultée le 24 mars 2011).
- 178 ACCP. The clinical pharmacist as a principal investigator: a commentary from the ACCP. *Pharmacotherapy* 2000; 20 (5): 599-608.
- 179 Archives de l'A.P.E.S. Boîte 69. Courrier et correspondance de la directrice générale 2003. Lettre de Manon Lambert, directrice générale de l'A.P.E.S., à Pierre Ducharme, secrétaire général de l'OPQ, sur le cadre de référence en éthique de l'A.P.E.S., 31 octobre 2003.
- 180 Burton ME et al. ACCP White paper. Update: the clinical pharmacist as a principal investigator. *Pharmacotherapy* 2010;30 (12):485-89; Marinac JS, Kuo GM. Characterizing the American College of Clinical Pharmacy practice-based research network. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 865; ACCP White paper. Recommended Education for Pharmacists as Competitive Clinical Scientists. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 236-244; Smith JA, Olson KL, Sowinski KM. Pharmacy practice research careers. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 1007-11.