

Revue de la littérature

Recherche clinique en pédiatrie : un état des lieux de l'encadrement à l'échelle internationale, nationale et québécoise

Corny J, Bussièrès JF

Jennifer Corny, candidate au D.Pharm, assistante de recherche, département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada, Université Paris Descartes, Paris, France

Jean-François Bussièrès, B.Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P., Chef, département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

Pour toute correspondance : Jean-François Bussièrès, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada, H3T1C5 – 514.345.4603 – jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Sommaire

Introduction

Les enfants ne sont pas des adultes

Convention relative aux droits de l'enfant

Particularités pharmacocinétiques et pratiques chez l'enfant

Vue d'ensemble des textes pivots en recherche clinique

Recherche clinique à l'échelle internationale

Définition de la recherche clinique

Origine des textes fondateurs en éthique et code Nuremberg

Déclaration d'Helsinki

Rapport Belmont et Commission nationale pour la Protection des sujets humains dans le cadre de la recherche biomédicale

International Conference on Harmonisation (ICH)

Législation en recherche pédiatrique clinique à l'échelle internationale

Cadre de la recherche clinique au Canada

Structures de recherche au Canada

Éthique de la recherche et énoncé de politique des trois conseils

Comité d'éthique de la recherche et norme canadienne visant la surveillance de l'éthique de recherches comportant des essais cliniques biomédicaux

Loi sur les aliments et drogues

Règlement sur les aliments et drogues

Lignes directrices à l'intention des promoteurs d'essais cliniques

Comité consultatif d'experts sur les initiatives pédiatriques (CCEIP)

Recherche clinique à l'échelle du Québec

Code civil du Québec

Structure de recherche au Québec

La recherche clinique au Québec : quelques chiffres

Comité d'éthique de la recherche

Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique

Bases de données des essais cliniques réalisés ou en cours à l'international

International – World Health Organization

États-Unis

Europe

Canada

Accent sur l'oncologie

Diffusion des résultats des essais cliniques

Obtention d'un avis de conformité par Santé Canada à l'issu d'un essai clinique

Règlement sur les aliments et drogues

Régime actuel d'homologation des médicaments de Santé Canada

Modèle d'homologation progressive proposé par Santé Canada

Rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques après obtention de l'avis de conformité

Rôles du pharmacien en recherche clinique

Pharmacien chercheur

Soutien aux essais cliniques

Autres rôles du pharmacien et de ses collaborateurs

Perspectives futures

Ce qu'il faut retenir

Conclusion

Introduction

Dans le cadre du cours PHM6515 (soins pharmaceutique pédiatriques) de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, nous avons réalisé une revue documentaire sur les questions éthiques, scientifiques et administratives entourant la réalisation de recherche clinique en pédiatrie. Si la prestation pédagogique sur cette thématique a servi initialement à la revue documentaire et à la mise en forme plus structurée de ces connaissances sous forme d'article structuré, ce travail a une portée beaucoup plus large et peut contribuer à la réflexion sur le rôle et les activités des pharmaciens et de leurs collaborateurs en recherche clinique au Québec.

Dans le domaine de la santé, il existe plusieurs types de recherche : la recherche fondamentale, la recherche clinique, la recherche évaluative, la recherche épidémiologique, la recherche qualitative, et la recherche pharmacoéconomique. Dans le cadre de cet article, nous nous intéressons aux aspects éthiques, réglementaires et pratiques associés à la recherche clinique.

Cet article est utilisé dans le cadre de l'enseignement universitaire à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal depuis septembre 2014 et il est diffusé en ligne dans les Annales de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique. Conscient de la complexité et de l'importance des enjeux relatifs à la recherche clinique, cet article donne une vue détaillée des textes importants. Afin de rester fidèle aux différents textes retenus et cités, de nombreux extraits de ces textes sont cités. Le lecteur est prié de consulter les textes originaux si requis.

Les enfants ne sont pas des adultes

Convention relative aux droits de l'enfant

En 1992, l'Organisation des nations unies (ONU) a adopté la Convention relative aux droits de l'enfant. Il s'agit du « premier instrument juridique international ayant force obligatoire qui énonce toute la panoplie des droits de l'homme—civils, culturels, économiques, politiques et sociaux. » [1] Il est étonnant de constater que ce premier juridique visant à protéger les enfants ait été adopté si récemment.

La convention relative aux droits de l'enfant s'inspire d'un « ensemble de normes et d'obligations universellement acceptées et non négociables. Ces normes fondamentales—que l'on appelle aussi les droits de l'homme—définissent des droits et des libertés essentiels que les gouvernements doivent respecter. Elles se fondent sur le respect de la dignité et de la valeur de chaque individu, indépendamment de sa race, de sa couleur, de son

sexe, de sa langue, de sa religion, de ses opinions, de son origine, de sa fortune, de sa naissance ou de ses facultés, et s'appliquent donc à chaque être humain, partout dans le monde. » [1]

Ainsi, les droits des enfants s'inscrivent dans le droit des hommes, et la convention « énonce les droits qui doivent être respectés pour que les enfants puissent développer tout leur potentiel, être à l'abri de la faim et du besoin, et être protégés de la négligence et des mauvais traitements. Elle reflète une nouvelle vision de l'enfant. Les enfants ne sont pas la propriété de leurs parents, pas plus qu'ils ne sont des bénéficiaires passifs de notre charité. Ce sont des êtres humains et ils sont sujets de leurs propres droits. La Convention voit l'enfant en tant qu'individu et membre d'une famille et d'une communauté, et lui reconnaît des droits et des responsabilités qui correspondent à son âge et à sa maturité. En envisageant ses droits de cette façon, la Convention englobe tous les aspects de la vie de l'enfant. » [2]

La convention relative aux droits de l'enfant a été ratifiée de manière quasi-universelle, ce qui a permis de refléter l'adhésion de la majorité des pays à ces principes.

La convention relative aux droits de l'enfant comporte 54 articles regroupés comme suit :

Principes directeurs

« Les principes directeurs de la convention relative aux droits de l'enfant sont

- la non-discrimination,
 - la priorité donnée à l'intérêt supérieur de l'enfant,
 - le droit à la vie, à la survie et au développement,
 - le droit de participer.
- Ils représentent les conditions nécessaires à l'exercice de tous les droits. » [3]

Le droit à la survie et au développement

« [O]n entend par là le droit aux ressources, aux compétences et à l'aide dont un enfant a besoin pour survivre et se développer au mieux de ses capacités. Il s'agit, entre autres, du droit à une alimentation adéquate, à un logis, à de l'eau propre, à une éducation conventionnelle, aux soins de santé primaire, aux loisirs et à la détente, aux activités culturelles et à des informations sur ses droits. Ces droits présupposent non seulement l'existence des moyens requis pour les mettre en œuvre, mais leur accessibilité. Des articles spécifiques traitent des besoins des enfants réfugiés, des enfants handicapés et des enfants de groupes minoritaires ou autochtones. » [3]

Le droit d'être protégé

« [L]enfant a le droit à une protection contre toutes les formes de sévices, de négligence, d'exploitation et de cruauté, y compris une protection spéciale en temps de guerre et une protection contre les mauvais traitements infligés dans le cadre du système de justice pénale. » [3]

Le droit de participer

[L]enfant est libre d'exprimer des opinions et a le droit de donner son avis sur des questions qui ont une incidence sur sa vie sociale, économique, religieuse, culturelle et politique. Le droit de participer recouvre le droit d'exprimer des opinions et d'être entendu, le droit à l'information et la liberté d'association. À mesure qu'ils grandissent, les enfants auxquels on reconnaît ces droits apprennent à exercer tous leurs autres droits et se préparent à jouer un rôle actif dans la société ». [3]

Ce qu'il faut retenir

- Il est raisonnable de penser que la Convention relative aux droits des enfants a contribué à la réflexion entourant l'encadrement approprié de la recherche clinique en pédiatrie
- Cette convention confirme la nécessité d'impliquer, selon les tranches d'âges et les aspects pratiques applicables, les enfants dans le consentement donné à la participation à la recherche clinique

Particularités pharmacocinétiques et pratiques chez l'enfant

Bien que la portée de cet article ne soit pas scientifique, nous pensons utile de revenir brièvement sur les particularités pharmacocinétiques et pratiques chez l'enfant qui font que les enfants ne sont pas de jeunes adultes!

Particularités pharmacocinétiques

De nombreuses différences pharmacocinétiques sont décrites chez les enfants et affectent l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments. Dans son article paru en 2003, Kearns et coll. ont décrit les différences pharmacocinétiques propres à l'enfant et leurs impacts. [4]

Absorption orale

On note plusieurs différences entre l'enfant et l'adulte, notamment :

pH gastro-intestinal

Le pH gastro-intestinal est plus élevé chez les nouveau-nés (~ pH de 4) à cause d'un volume inférieur de sécrétions gastriques. Ces variations du pH intra-luminal peuvent modifier la stabilité et le degré d'ionisation des médicaments ainsi que la quantité absorbée. [5-6] Par exemple, dans le cas des médicaments de type acides faibles comme le phénobarbital, il peut être nécessaire de recourir à des doses plus élevées chez les nouveau-nés pour atteindre des concentrations thérapeutiques. [7]

Motilité intestinale

La motilité intestinale est très élevée lors de la première semaine de vie, due à une augmentation des contractions de l'antrum gastrique. [8] Malheureusement, peu d'études ont démontré l'impact de cette motilité accrue sur l'absorption des médicaments chez les enfants.

Transport actif et passif

Au niveau intestinal, ce transport a été peu étudié. Cependant, une étude a estimé que le processus de transport actif et passif devenait mature à l'âge de 4 mois environ. [9]

Enzymes du métabolisme intestinal et transporteurs d'efflux

Les enzymes du métabolisme intestinal et les transporteurs d'efflux ne sont pas complètement matures à la naissance. Si l'activité de l'époxyde hydrolase et de la glutathion peroxydase varie peu avec l'âge, celle du CYP1A1 augmente avec l'âge. [10]

Absorption percutanée

L'absorption percutanée est souvent plus importante chez les enfants, notamment pour les motifs suivants :

- Le stratum corneum est plus fin chez les prématurés [11];
- L'augmentation de la perfusion cutanée et de l'hydratation de l'épiderme [12];
- Le rapport de la surface corporelle sur la masse corporelle plus important que chez l'adulte. [13]

Cette augmentation de l'absorption percutanée peut mener à des surdosages chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants.

Distribution des médicaments

On note plusieurs différences entre l'enfant et l'adulte, notamment :

- Le rapport eau/graisse est plus important chez les nouveau-nés et nourrissons; [14]
- La quantité totale de protéines incluant l'albumine étant plus faible chez les nouveau-nés et les jeunes enfants, la fraction libre des médicaments peut augmenter et peut être à l'origine de surdosages. Également, la présence d'albumine fœtale (ayant une plus faible affinité pour les médicaments) et l'augmentation de substances pouvant être en compétition avec les médicaments sur les sites de fixation de l'albumine contribuent à ces surdosages. [15]

Métabolisme

On note plusieurs différences entre l'enfant et l'adulte, notamment :

- Les enzymes des phases I et II sont touchées par des modifications majeures au cours de la vie; [16-17]
- Le switch CYP3A7/3A4 est une modification importante des enzymes hépatiques. En effet, le CYP3A7 est présent à la naissance en quantité importante et disparaît à l'âge adulte; [18]
- Le CYP3A4 (p.ex. midazolam) apparaît au cours de la première semaine de vie, ainsi que les CYP2E1, 2D6, 2C9 (p.ex. phénytoïne), 2C19; [19-21]
- En revanche, le CYP1A2 (p.ex. caféine et théophylline) n'apparaît qu'entre un et trois mois de vie; [22]
- En ce qui concerne les enzymes de phase II, les isoformes de glucuronosyltransferase (UGT) semblent avoir un profil de maturation individuel. Par exemple, l'activité de l'UGT1A6 responsable du métabolisme de l'acétaminophène est diminuée chez les nouveau-nés et jeunes enfants. [23]

Élimination rénale

On note plusieurs différences entre l'enfant et l'adulte, notamment :

- La maturation du processus de filtration glomérulaire s'effectue entre la 9^{ème} et la 36^{ème} semaine de gestation; [24]
- Le taux de filtration glomérulaire augmente rapidement dans les deux premières semaines de vie, puis augmente très lentement jusqu'à l'âge de 8-12 mois où il atteint des valeurs adultes; [25]

- De la même manière, la sécrétion tubulaire est mature durant la première année de vie. [25]

Toutes ces différences concernant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments, ont conduit à instaurer des doses différentes en fonction de l'âge de l'enfant. Par exemple, la gentamicine doit être donnée à des intervalles plus longs chez les prématurés (18-36h), toutes les 12h chez les nouveau-nés, puis toutes les 8h chez les enfants.

Autres particularités pratiques

Utiliser et administrer un médicament à un enfant comporte des particularités distinctes de chez les adultes. Notons les éléments suivants :

- On doit recourir à des formes orales liquides, issues très souvent de préparations magistrales non stériles ; ces préparations découlent d'une documentation souvent incomplète dont la validité scientifique est très variable
- L'utilisation de forme orale liquide est possible lorsque la formulation utilisée est acceptable pour l'enfant (c.-à-d. saveur de l'édulcorant, masquage du goût du médicament, consistance, capacité de concentration du médicament afin d'assurer une prise entière de la dose, etc.)
- L'utilisation de forme orale liquide est possible lorsqu'on recourt à des dispositifs sécuritaires pour la mesure précise du volume requis (p.ex. seringue orale adéquatement graduée et non appropriée pour l'administration intraveineuse)
- En outre, on doit parfois recourir à des formes intra-rectales (p.ex. suppositoires, liquides) lorsque la voie orale n'est pas accessible ou que l'enfant ne collabore pas
- L'utilisation de médicaments chez les enfants doit se faire dans un environnement sécuritaire afin d'éviter les ingestions accidentelles
- L'utilisation de médicaments chez les enfants doit s'accompagner d'une conduite à tenir claire en cas de dose régurgitée/refusée
- L'utilisation de préparations magistrales doit se faire en tenant compte des conditions optimales de conservation et de pré-utilisation (p.ex. agitation adéquate de la suspension afin d'assurer la dispersion adéquate du principe actif)

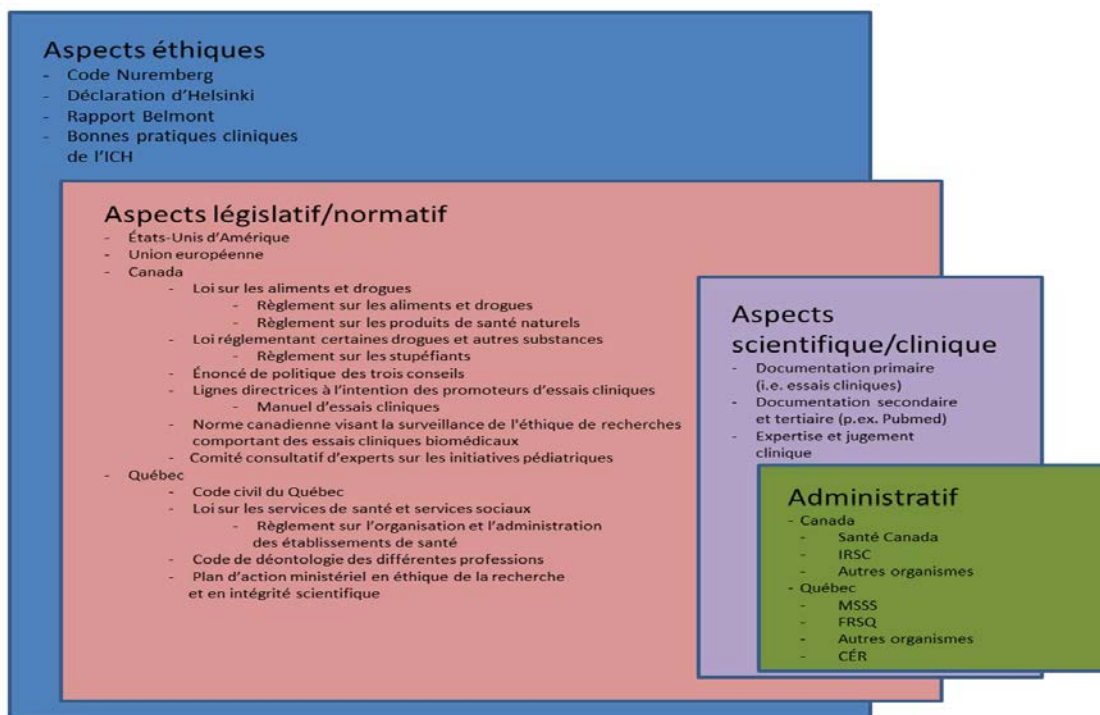
- L'administration de médicaments chez les enfants doit se faire en étant conscient du risque de non ingestion, de dissimulation ou de rejet post-administration; le monitoring de l'observance doit se fonder sur l'observation directe et pas seulement l'échange verbal parent-enfant

Ce qu'il faut retenir

- Il existe des particularités pharmacocinétiques et pratiques qui doivent être prises en compte en recherche clinique pédiatrique

Afin de bien comprendre la hiérarchie des textes ayant contribué à l'encadrement de la recherche clinique, la figure 1 présente la hiérarchie des termes et leurs principales interrelations en ce qui concerne les aspects éthiques, législatif/normatif, scientifique/clinique et administratifs. La conception de la figure met en évidence la possibilité qu'un projet de recherche soit pleinement éthique, réglementaire, scientifique et satisfaisant les exigences administratives des essais cliniques, c.-à-d. à l'intérieur d'une zone satisfaisant les quatre domaines; il est toutefois possible qu'un projet ne satisfasse pas tous les domaines. Cette figure requiert toutefois la consultation du reste de l'article pour être pleinement interprétable.

Vue d'ensemble des textes pivots en recherche clinique



Légende : ICH = international conference on harmonisation, IRSC = instituts de recherche en santé du Canada, MSSS = ministère de la santé et des services sociaux, FRSQ = fond de recherche en santé – Québec, CÉR = comité d'éthique de la recherche.

Fig 1. Synthèse de la hiérarchie des textes et organismes de la Santé et de la recherche clinique en ce qui concerne les aspects éthiques, législatif/normatif, scientifique/clinique et administratifs.

Recherche clinique à l'échelle internationale

Définition de la recherche clinique

Santé Canada définit les essais cliniques comme « des études visant à démontrer l'innocuité et l'efficacité d'un médicament chez les humains. Les participants sont des volontaires. Il peut s'agir de personnes atteintes d'une maladie particulière ou de personnes en santé désireuses de contribuer à l'enrichissement des connaissances médicales. » [26]

Origine des textes fondateurs en éthique et code Nuremberg

Suite à des rapports d'abus perpétrés sur des sujets humains au cours d'expériences biomédicales, notamment lors de la Seconde Guerre mondiale, l'éthique en recherche clinique est devenu un sujet d'intérêt pour les autorités gouvernementales.

C'est notamment pendant les procès des criminels de guerre à Nuremberg que le code Nuremberg a été rédigé en 1947, identifiant « le consentement éclairé comme préalable absolu à la conduite de recherche mettant en jeu des sujets humains. » [27] Il contient dix énoncés qui portent sur le caractère essentiel du consentement du sujet humain et sur l'importance de ne pas faire courir de risques aux sujets impliqués dans la recherche; on retrouve ci-dessous quatre énoncés qui donnent le ton de ce texte.

- « 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. » [27]
- « 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. » [27]
- « L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et tout dommage physique et mental, non nécessaires. » [27]
- « 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. » [27]

C'est le non-respect de ces principes, lors de la Seconde Guerre mondiale, par les médecins allemands s'étant livrés à des expériences biomédicales sur des prisonniers des camps de concentration qui a entraîné leur condamnation.

Ce qu'il faut retenir

- Le Code Nuremberg est un texte pivot ayant établi les premières balises du consentement libre et éclairé des sujets humains participant à une recherche clinique
- Un pharmacien impliqué en recherche clinique en pédiatrie doit connaître les grandes lignes du Code Nuremberg

Déclaration d'Helsinki

Texte fondateur des principes éthiques en recherche clinique, la déclaration d'Helsinki, a été adoptée en 1964 par l'Association Médicale Mondiale (AMM). Elle a été modifiée de nombreuses fois par la suite, incluant sa plus récente mise à jour en octobre 2013. [28]

Elle constitue « un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables. » [28] Les trente-sept énoncés de la déclaration sont répartis dans douze domaines et comportent notamment les items suivants (le nombre entre parenthèse illustre la répartition des 37 énoncés):

Préambule (2 énoncés)

Principes généraux (13 énoncés)

- « engage les médecins en ces termes: la santé de mon patient prévaudra sur toutes les autres considérations » [28]
- L'« objectif premier de la recherche médicale (...) est de comprendre les causes, le développement et les effets des maladies et d'améliorer les interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques » [28]

Risques, contraintes et avantages (3 énoncés)

- « Une recherche médicale impliquant des êtres humains ne peut être conduite que si l'importance de l'objectif dépasse les risques et inconvénients pour les personnes impliquées. » [28]

- « Toutes les mesures destinées à réduire les risques doivent être mises en œuvre. Les risques doivent être constamment surveillés, évalués et documentés par le chercheur. » [28]

Populations et personnes vulnérables (2 énoncés)

- « La recherche médicale impliquant un groupe vulnérable se justifie uniquement si elle répond aux besoins ou aux priorités sanitaires de ce groupe et qu'elle ne peut être effectuée sur un groupe non vulnérable. » [28]

Exigences scientifiques et protocoles de recherche (2 énoncés)

- « La recherche médicale impliquant des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement acceptés, se baser sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique, sur d'autres sources pertinentes d'informations et sur des expériences appropriées en laboratoire et, le cas échéant, sur les animaux. Le bien-être des animaux utilisés dans la recherche doit être respecté. » [28]

Comités d'éthique de la recherche (1 énoncé)

- « Le protocole de recherche doit être soumis au comité d'éthique de la recherche concerné pour évaluation, commentaires, conseils et approbation avant que la recherche ne commence » [28]
- « Il doit prendre en considération les lois et réglementations du ou des pays où se déroule la recherche, ainsi que les normes et standards internationaux » [28]

Vie privée et confidentialité (1 énoncé)

- « Toutes les précautions doivent être prises pour protéger la vie privée et la confidentialité des informations personnelles concernant les personnes impliquées dans la recherche. » [28]

Consentement éclairé (8 énoncés)

- « La participation de personnes capables de donner un consentement éclairé à une recherche médicale doit être un acte volontaire. » [28]
- « Bien qu'il puisse être opportun de consulter les membres de la famille ou les responsables de la communauté aucune personne capable de donner un consentement éclairé ne peut être impliquée dans une recherche sans avoir donné son consentement libre et éclairé. » [28]

Utilisation du placebo (1 énoncé)

- « Les bénéfices, les risques, les inconvénients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux des meilleures interventions avérées, sauf dans les circonstances suivantes : lorsqu'il n'existe pas d'intervention avérée, l'utilisation de placebo, ou la non intervention, est acceptable ; ou lorsque pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées l'utilisation de toute intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, l'utilisation d'un placebo, ou la non intervention, est nécessaire afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention, et lorsque les patients recevant une intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, un placebo, ou une non intervention, ne courent pas de risques supplémentaires de préjudices graves ou irréversibles du fait de n'avoir pas reçu la meilleure intervention éprouvée. » [28]

Conditions de l'accès à l'intervention testée après l'essai clinique (1 énoncé)

- « En prévision d'un essai clinique, les promoteurs, les chercheurs et les gouvernements des pays d'accueil devraient prévoir des dispositions pour que tous les participants qui ont encore besoin d'une intervention identifiée comme bénéfique dans l'essai puissent y accéder après celui-ci. Cette information doit également être communiquée aux participants au cours du processus de consentement éclairé. » [28]

Enregistrement des recherches, publication et dissémination des résultats (2 énoncés)

- « Toute recherche impliquant des êtres humains doit être enregistrée dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche. » [28]
- « Les chercheurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches impliquant des êtres humains. Toutes les parties ont la responsabilité de fournir des rapports complets et précis. Ils devraient se conformer aux directives acceptées en matière d'éthique pour la rédaction de rapports. Les résultats aussi bien négatifs et non concluants que positifs doivent être publiés ou rendus publics par un autre moyen. La publication doit mentionner les sources de financement, les affiliations institutionnelles et les conflits d'intérêts. » [28]

Interventions non avérées dans la pratique clinique (1 énoncé)

- « Dans le cadre du traitement d'un patient, faute d'interventions avérées ou faute d'efficacité de ces interventions, le médecin, après avoir sollicité les conseils d'experts et avec le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal, peut recourir à une intervention non avérée si, selon son appréciation professionnelle, elle offre une chance de sauver la vie, rétablir la santé ou alléger les souffrances du patient. » [28]

Les changements proposés lors de la mise à jour effectuée en 2013 permettent principalement :

- « D'assurer une plus grande protection aux groupes vulnérables ;
- D'apporter une plus grande protection aux participants en intégrant pour la première fois la question de l'indemnisation ;
- De préciser les obligations à remplir concernant les dispositions post étude.
- De fournir une meilleure qualité et plus de transparence dans le fonctionnement des comités d'éthique sur la recherche ;
- D'avoir une approche plus systématique de l'utilisation de placebo sans pour autant minorer l'éthique relative à l'utilisation de placebo ;
- D'offrir une meilleure visibilité en réorganisant et en restructurant le document avec des sous titres. » [29]

Ce qu'il faut retenir

- La déclaration d'Helsinki est un texte pivot énonçant les principes éthiques à respecter en recherche clinique
- Le contenu de cette déclaration a été intégré aux textes récents utilisés dans l'encadrement de la recherche clinique dans la plupart des pays occidentaux
- La publication initiale de cette déclaration précède le rapport Belmont, publié en 1979 et la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (CIH) créée en 1990
- Un pharmacien impliqué en recherche clinique en pédiatrie doit connaître les grandes lignes de la déclaration d'Helsinki

Rapport Belmont et Commission nationale pour la Protection des sujets humains dans le cadre de la recherche biomédicale

En 1974, le *National Research Act* est devenu loi aux États-Unis et a entraîné la création de la Commission nationale pour la Protection des sujets humains dans le cadre de la recherche biomédicale. Cette loi a permis d'assurer un contrôle en faveur des personnes impliquées dans des recherches biomédicales et d'instaurer un comité de protection des personnes. [30] Bien que ce cadre conceptuel ait été applicable aux États-Unis, il a influencé l'encadrement de la recherche clinique en Amérique du Nord et plus largement à l'échelle des pays industrialisés.

« Une des responsabilités de la Commission consistait à identifier les principes éthiques fondamentaux qui doivent sous-tendre la conduite de la recherche biomédicale et behavioriste concernant des sujets humains, et à établir les directives à suivre dans le but de garantir que cette recherche soit effectuée en conformité avec ces principes. À cet effet, la Commission devait considérer » : [31]

- « (i) les frontières entre la recherche biomédicale et behavioriste et l'exercice admis et habituel de la médecine,
- (ii) le rôle de l'évaluation des critères risques/avantages pour déterminer le caractère approprié de la recherche faisant appel à la participation de sujets humains,
- (iii) les directives bien choisies pour sélectionner les sujets humains devant participer à ladite recherche, et
- (iv) la nature et la définition d'un consentement fondé sur l'information dans différents contextes de recherche. » [31]

Le rapport Belmont énonce les principes éthiques fondamentaux identifiés par la Commission. Trois principes sont identifiés dans ce rapport :

Respect de la personne :

- « premièrement, les personnes doivent être traitées comme des agents autonomes, deuxièmement, les personnes avec une autonomie diminuée ont droit à une protection. » [31]
- « Dans la majorité des cas de recherche incluant la participation de sujets humains, le respect de la personne exige que celle-ci participe de son plein gré à la recherche et dispose des informations appropriées. » [31]

Bienfaisance :

- « Les personnes sont traitées avec éthique si leurs décisions sont respectées et si elles sont protégées contre les dommages éventuels, et si des efforts sont faits pour assurer leur bien-être. » [31]
- « Le principe de la bienfaisance joue souvent un rôle bien défini et justificateur dans de nombreux domaines incluant la participation de sujets humains. On en trouve un exemple dans la recherche qui concerne les enfants. Des moyens efficaces de traiter les maladies infantiles et de favoriser un développement sain sont des avantages servant à justifier la recherche faisant appel à la participation d'enfants - même si les sujets de la recherche même n'en bénéficient pas directement. » [31]

Justice :

- « il est nécessaire d'examiner minutieusement la sélection des sujets de recherche afin de déterminer si certaines catégories (comme les patients bénéficiant de l'aide sociale, les minorités représentant certaines races ou des groupes particuliers, ou les personnes enfermées dans des institutions) sont systématiquement sélectionnées, simplement parce qu'elles sont facilement disponibles, que leur position est compromise, ou parce qu'elles peuvent être manipulées, plutôt que pour des raisons directement liées au problème étudié. » [31]
- « lorsque la recherche financée par des fonds publics conduit à la mise au point de dispositifs et de procédures thérapeutiques, la justice exige que les avantages ne reviennent pas seulement à ceux qui peuvent se les offrir et que ce type de recherche n'entraîne pas la participation excessive de groupes ayant peu de chance de bénéficier des applications subséquentes résultant de la recherche. » [31]

Ces trois principes fondamentaux que sont le respect de la personne, la bienfaisance et la justice ont des applications directes, mentionnées dans le rapport Belmont :

Consentement fondé sur l'information

« Le respect de la personne exige que les sujets, dans la mesure où ils en ont la capacité, aient la possibilité de choisir ce qu'il leur arrivera ou ce qu'il ne leur arrivera pas. » [31]

Information

Cette information doit contenir « la procédure de recherche, ses objectifs, les risques et les avantages prévus, les autres procédures possibles (dans le cas de la thérapie) et une déclaration donnant l'occasion au sujet de poser des questions et de renoncer à tout moment à la recherche. Des articles supplémentaires ont été proposés, liés notamment à la façon dont les sujets sont sélectionnés, la personne en charge de la recherche, etc. » [31]

Compréhension

- « La manière et le contexte dans lequel l'information est divulguée sont aussi importants que l'information elle-même. » [31]
- « [P]réserver l'information rapidement et de façon désorganisée, laissant peu de temps pour l'analyse, ou limitant les occasions de poser des questions, peut beaucoup gêner l'aptitude d'un sujet à faire un choix en connaissance de cause. » [31]
- « Alors qu'il est toujours obligatoire de vérifier si le sujet a bien compris l'information concernant les risques, cette obligation est d'autant plus importante que les risques sont plus graves. » [31]

Caractère volontaire

- « L'accord donné à la participation à une recherche ne constitue un consentement valide que s'il est donné volontairement. » [31]

Évaluation des risques et des avantages

- « L'évaluation des risques et des avantages exige un examen attentif des données pertinentes, y compris, dans certains cas, des autres moyens permettant d'obtenir les avantages attendus de la recherche. L'évaluation est donc à la fois l'occasion et la responsabilité de recueillir des informations systématiques et complètes sur la recherche proposée. » [31]

Nature et étendue des risques et des avantages

- « ces évaluations risques/avantages portent sur les probabilités et les magnitudes des dommages possibles et sur les avantages à prévoir. De nombreux types de dommages et d'avantages possibles doivent être pris en compte. Ainsi, il existe des risques de dommages

psychologiques, physiques, juridiques, sociaux et économiques ainsi que les effets correspondants. Même si les dommages les plus probables pouvant affecter les sujets de recherche sont d'ordre psychologique ou physique, comme des douleurs ou des blessures, les autres possibilités ne devraient pas être oubliées. » [31]

Sélection des sujets

- « La justice individuelle dans la sélection des sujets demande que les chercheurs fassent preuve d'équité : ils ne doivent donc pas se contenter d'offrir les avantages potentiels de la recherche à quelques patients seulement qui sont dans leurs bonnes grâces, ni choisir des personnes «indésirables» pour la recherche comportant des risques. La justice sociale exige de faire une distinction entre les catégories de sujets qui peuvent participer à une recherche particulière et ceux qui ne peuvent pas y participer, selon l'aptitude des membres de cette catégorie à en supporter le poids, et selon le caractère approprié de placer de nouveaux fardeaux sur ces personnes qui en subissent déjà beaucoup. » [31]

Ce qu'il faut retenir

- Le rapport Belmont est un texte pivot qui identifie les principes fondateurs de l'éthique de la recherche et leurs conséquences en recherche clinique
- Il s'agit d'un texte pivot en Amérique du Nord
- Un pharmacien impliqué en recherche clinique en pédiatrie doit connaître les principes du rapport Belmont

International Conference on Harmonisation (ICH)



Fig 2. Logo de l'international conference on harmonisation

L'harmonisation des exigences réglementaires a été initiée par la communauté européenne (anciennement Union Européenne) dans les années 1980. Le succès rencontré par cette initiative a montré qu'une harmonisation était souhaitable et faisable. C'est ainsi que l'Europe, les États-Unis et le Japon ont mis en place l'*International Conference of Harmonisation* (ICH) en 1990. [32]

Le comité directeur de l'ICH, encadrant les activités d'harmonisation, regroupe les différentes instances ayant permis

sa création, et trois autres instances n'étant pas à l'origine de sa mise en place [33].

Les six instances à l'origine de la création de l'ICH sont :

- l'Union Européenne;
- l'EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations/Fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques);
- le Ministère japonais de la Santé et des affaires sociales,
- la JPMA (Japanese Pharmaceutical Manufacturers Association/Association japonaise des fabricants pharmaceutiques);
- la FDA (US Food and Drug Administration/Administration des États-Unis chargée des aliments et des médicaments);
- la PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America /Association américaine de la Recherche et de la Fabrication pharmaceutiques).

Les trois instances n'étant pas à l'origine de l'ICH, mais qui jouent maintenant un rôle d'observateur sont :

- World Health Organization (WHO)
- Santé Canada
- L'EFTA (European Free Trade Association)

Sur le portail de l'ICH, on retrouve les différentes recommandations qui ont été émises depuis sa création, concernant les quatre domaines que sont la qualité, la sécurité, l'efficacité et les recommandations multidisciplinaires. [34]

Dans son effort d'harmonisation, les bonnes pratiques cliniques (ICH-E6) est un texte pivot de l'ICH en matière de recherche clinique. Cette ligne directrice a été entérinée par les autorités canadiennes en 1997. Cette ligne directrice définit une bonne pratique clinique comme étant 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, l'innocuité 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. » [35]

La ligne directrice ICH E6 définit les rôles du comité d'examen de l'établissement (CEE - aussi appelé comité d'éthique de la recherche - CER) ou comité d'éthique indépendant, de l'investigateur et du promoteur. Elle définit également ce que doit contenir le protocole d'essai clinique et la brochure de l'investigateur.

En ce qui concerne le comité d'examen de l'établissement (CEE), il « doit protéger les droits, l'innocuité et le bien-être de tous les sujets. Une attention particulière doit être accordée aux essais auxquels peuvent participer des sujets vulnérables. » [35] Il doit également « examiner l'essai clinique proposé dans un délai raisonnable et exposer son point de vue par écrit, en indiquant clairement l'essai visé, les documents examinés et les dates concernant les décisions suivantes :

- approbation/opinion favorable;
- modifications requises avant la formulation d'une approbation/opinion favorable;
- refus/opinion négative;
- abandon/interruption de l'essai par annulation d'une approbation/opinion favorable préalable. » [35]

En ce qui concerne l'investigateur, il « doit posséder les connaissances, la formation et l'expérience nécessaires pour réaliser l'essai de façon appropriée, satisfaire à toutes les qualifications spécifiées dans les exigences réglementaires applicables et faire état de ses qualifications dans un curriculum vitae à jour et dans tout autre document pertinent demandé par le promoteur, le CEE/CEI ou les organismes de réglementation. » [35]

En ce qui concerne le promoteur, il doit « mettre en place et tenir à jour des systèmes d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité (...) afin que les essais soient réalisés conformément au protocole, aux BPC et aux exigences réglementaires applicables et que les données soient produites, consignées (enregistrées) et présentées conformément à ces mêmes directives. » [35] Également, il doit « conclure des ententes avec toutes les parties concernées pour assurer l'accès direct (...) à tous les lieux où se déroule l'essai, aux données/documents de base et aux rapports afin que le promoteur puisse effectuer la surveillance et la vérification nécessaires et que les organismes de réglementation nationaux et étrangers puissent procéder aux inspections requises. » [35] S'il est dans l'incapacité de gérer tout le protocole d'essai clinique, il « peut déléguer une partie ou la totalité des tâches et fonctions liées à l'essai à un ORC, mais il demeure

toujours responsable de la qualité et de l'intégrité des données relatives à l'essai. » [35]

En ce qui concerne le protocole de recherche clinique, il doit contenir les énoncés suivants :

Renseignements généraux

- « Titre du protocole, numéro d'identification du protocole et date. Le numéro et la date de toutes les modifications au protocole doivent également être indiqués
- Nom et adresse du promoteur et du surveillant (s'il s'agit d'une autre personne que le promoteur)
- Nom et titre de la personne autorisée à signer le protocole et les modifications au protocole au nom du promoteur
- Nom, titre, adresse et numéro de téléphone de l'expert médical du promoteur (ou du dentiste, s'il y a lieu) pour l'essai
- Nom et titre de l'investigateur responsable de la réalisation de l'essai, et adresse et numéro de téléphone de l'endroit où se déroule l'essai
- Nom, titre, adresse et numéro de téléphone du médecin qualifié (ou du dentiste, s'il y a lieu) chargé de toutes les décisions médicales (ou dentaires) liées à l'essai et prises sur place (s'il s'agit d'une autre personne que l'investigateur)
- Nom et adresse du laboratoire clinique ainsi que des autres services médicaux ou cliniques ou des établissements participant à l'essai. » [35]

Renseignements de base

- « Nom et description des produits de recherche
- Sommaire des conclusions tirées d'études non cliniques susceptibles d'être significatives sur le plan clinique et d'essais cliniques ayant un rapport avec l'essai
- Sommaire des risques et des avantages connus et éventuels, le cas échéant, pour les sujets humains
- Description et justification du mode d'administration, de la posologie, du schéma posologique et de la période de traitement

- Déclaration indiquant que l'essai sera réalisé conformément au protocole, aux BPC et aux exigences réglementaires applicables
- Description de la population à étudier
- Références à la documentation et aux données ayant un lien avec l'essai et servant de renseignements généraux pour l'essai. » [35]

Autres informations sur le protocole de recherche

- Objectifs et buts de l'essai
- Conception de l'essai
- Choix et retrait des sujets
- Traitement administré aux sujets
- Évaluation de l'innocuité
- Statistiques
- Accès direct aux documents/données de base
- Contrôle et assurance qualité
- Éthique
- Traitement des données et tenue des dossiers
- Financement et assurance
- Règles en matière de publication

En ce qui concerne la brochure investigateur (BI), elle correspond à « une compilation de données cliniques et non cliniques sur les produits de recherche, pouvant servir à l'étude de ceux-ci sur des sujets humains. Son but est de fournir aux investigateurs et aux autres intervenants participant à l'essai des renseignements leur permettant de mieux comprendre la raison d'être de nombreuses caractéristiques clés du protocole (doses, fréquence/intervalle des doses, modes d'administration et méthodes de surveillance concernant l'innocuité) et de se conformer à ces exigences. La BI contient également des conseils sur la façon d'assurer la gestion clinique des sujets participant à l'essai clinique. » [35]

En ce qui concerne les recommandations sur les essais cliniques, elles correspondent aux recommandations d'efficacité des sections E7 à E11 soient :

- E7 : essais cliniques en gériatrie

- E8 : considérations générales sur les essais cliniques
- E9 : principes statistiques concernant les essais cliniques
- E10 : choix du groupe contrôle dans les essais cliniques
- E11 : essais cliniques en pédiatrie

En ce qui concerne la recommandation E11 – Recherche clinique sur les produits médicaux dans la population pédiatrique, elle a été entérinée par le Canada en 2003. [36]

Cette ligne directrice « vise à encourager et à faciliter la mise au point rapide de produits médicaux d'usage pédiatrique au plan international. Elle présente un aperçu des éléments importants dans la mise au point de médicaments à usage pédiatrique et des approches à l'étude des produits médicaux dans la population pédiatrique, de façon sûre et efficace, et dans le respect de l'éthique. » [36]

La ligne directrice E11 aborde les questions suivantes concernant la recherche sur des populations pédiatriques :

Les questions à examiner lors de la mise en route d'un programme pédiatrique pour un produit médical

- « la prévalence de l'affection à traiter dans la population pédiatrique la gravité de l'affection à traiter
- la disponibilité et l'adéquation des autres traitements de l'affection dans la population pédiatrique, incluant l'efficacité et le profil des réactions indésirables (y compris toute question d'innocuité propre à la population pédiatrique) de ces traitements
- la nouveauté du produit médical ou son appartenance à une classe de composés dont les propriétés sont connues
- l'existence d'indications pédiatriques particulières pour le produit médical
- la nécessité d'élaborer des paramètres propres à la population pédiatrique
- les plages d'âge des patients pédiatriques susceptibles de recevoir le produit médical
- les problèmes d'innocuité propres à la population pédiatrique (liés au développement) associés au produit médical, y compris toutes les questions d'innocuité non cliniques

- la nécessité éventuelle de mettre au point une formulation pédiatrique » [36]

Les formulations pédiatriques

- « Il faut mettre au point des formulations pédiatriques qui permettent un dosage exact et qui facilitent l'observance de la part des patients. » [36]
- « Plusieurs formulations, comme des liquides, des suspensions et des comprimés à croquer, peuvent être nécessaires ou souhaitables pour les patients pédiatriques de différents âges. Il peut également être nécessaire d'offrir ces diverses formulations à différentes concentrations. Il convient également d'envisager la mise au point d'autres modes d'administration des médicaments. » [36]

Le choix du moment de la mise en route des études pédiatriques durant la mise au point de produits médicinaux

- « [L]e choix du moment des études pédiatriques variera selon le produit médicinaux, le type de maladie traitée, les questions d'innocuité, l'existence d'autres traitements sûrs et efficaces » [36]
- Médicaments pour traiter des affections exclusivement ou principalement pédiatriques :
 - o « le programme de mise au point sera mis en oeuvre dans la population pédiatrique, à l'exception des données préliminaires sur l'innocuité et la tolérabilité qui seront habituellement obtenues chez l'adulte. Dans le cas de certains produits, l'étude, même préliminaire, pourra être effectuée exclusivement dans la population pédiatrique, par exemple, quand elle ne produirait que peu de renseignements utiles si elle était menée chez les adultes ou exposerait ces derniers à des risques inacceptables. » [36]
- Médicaments pour traiter des maladies graves ou mortelles qui concernent des adultes et des enfants pour lesquelles les options thérapeutiques sont rares ou inexistantes :
 - o « il convient de démarrer rapidement la mise au point du produit médicinaux dans la population pédiatrique, après avoir évalué les données préliminaires d'innocuité et obtenu une preuve raisonnable d'un bienfait potentiel. » [36]
- Médicaments pour traiter d'autres maladies ou affections

- o « [L]'urgence est moins pressante que dans les cas précédents, et les études pourraient généralement commencer à des stades ultérieurs du développement clinique ou, s'il existe des préoccupations relatives à l'innocuité, n'avoir lieu qu'après une expérience post-commercialisation importante chez les adultes. » [36]

Les types d'études

- Études pharmacocinétiques :
 - o Elles «doivent généralement être effectuées à l'appui du développement des formulations et afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques dans différents groupes d'âge de manière à étayer les recommandations posologiques. Les comparaisons de la biodisponibilité relative des formulations pédiatriques par rapport à la formulation orale destinée aux adultes doivent habituellement être effectuées chez les adultes. Les études pharmacocinétiques définitives pour le choix des doses dans tous les groupes d'âge des patients pédiatriques à qui le produit médicinaux est susceptible d'être administré doivent se dérouler dans la population pédiatrique. » [36]
 - o Elles « sont généralement menées auprès de patients atteints de la maladie, ce qui peut entraîner une variabilité inter sujet plus élevée que dans les études chez des volontaires en bonne santé, mais les données reflètent mieux l'utilisation clinique. » [36]
 - o « Les recommandations posologiques pour la plupart des produits médicinaux utilisés en pédiatrie sont généralement établies en milligramme (mg)/kilogramme (kg) de poids corporel jusqu'à une dose adulte maximale. Bien que la posologie établie en mg/mètre carré de surface corporelle puisse être préférable, l'expérience clinique indique que les erreurs de mesure de la taille ou de la longueur (notamment chez les petits enfants et les nourrissons) et les erreurs de calcul de la surface corporelle à partir du poids et de la taille sont courantes. » [36]

- Études d'efficacité :
 - o « Si des études sur l'efficacité sont requises, il peut être nécessaire d'élaborer, de valider et d'employer différents paramètres pour des sous-groupes précis d'âge et de développement. » [36]
 - o « De nombreuses maladies chez le nourrisson prématuré et à terme sont particulières ou présentent des manifestations uniques qui empêchent l'extrapolation de l'efficacité à partir de patients pédiatriques plus âgés et nécessitent de nouvelles méthodes d'évaluation de l'issue du traitement. » [36]
 - Études d'innocuité :
 - o « La déclaration des réactions indésirables doit comprendre les valeurs normales de laboratoire et les mesures cliniques correspondant à l'âge des patients. Les expositions non intentionnelles aux produits médicaux (ingestions accidentelles, etc.) peuvent être l'occasion d'obtenir des informations sur l'innocuité et la pharmacocinétique, et d'accroître la compréhension des effets secondaires liés à la dose. » [36]
 - o « Puisque les systèmes en développement peuvent réagir différemment des organes adultes parvenus à maturité, certaines réactions indésirables et interactions médicamenteuses qui surviennent chez les patients pédiatriques peuvent ne pas être signalées dans les études chez l'adulte. » [36]
- Classification des patients par groupe d'âge
- Nouveau-nés prématurés
 - o « L'étude des produits médicaux chez les nouveau-nés prématurés présente des défis spéciaux en raison de la physiopathologie et des réactions aux traitements propres à cette population » [36]
 - o « Il ne sera que très rarement possible d'extrapoler l'efficacité à des nouveau-nés prématurés à partir d'études chez les adultes ou même chez des patients pédiatriques plus âgés. » [36]
 - Nouveau-nés à terme (de 0 à 27 jours)
 - o « La catégorie des nouveau-nés prématurés ne se présente pas comme un groupe homogène de patients. » [36]
 - o « Bien que le développement des nouveau-nés à terme soit plus complet que celui des prématurés, de nombreux principes physiologiques et pharmacologiques abordés ci-dessus s'appliquent également à eux. » [36]
 - o « [L]es nouveau-nés à terme peuvent être moins sujets à certains types d'effets indésirables (par exemple, la néphrotoxicité due aux aminosides) que le sont les patients des groupes plus âgés. » [36]
 - Nourrissons et tout-petits (de 28 jours à 23 mois)
 - o « Cette période en est une de maturation du SNC [système nerveux central], de développement du système immunitaire et de croissance corporelle totale rapides. » [36]
 - o « Il y a souvent une grande variabilité interindividuelle dans la maturation. » [36]
 - Enfants (de 2 à 11 ans)
 - o « Les protocoles devraient aborder des stratégies spécifiques pour établir avec précision les effets d'un produit médicamenteux sur la croissance et le développement. » [36]
 - o « Les enfants franchissent plusieurs étapes importantes dans le développement psychomoteur, que des médicaments agissant sur le SNC peuvent affecter. » [36]
 - Adolescents (de 12 à 16-18 ans)
 - o « C'est une période de maturation sexuelle; les produits médicaux peuvent interférer avec l'action des hormones sexuelles et freiner le développement. Dans certaines études, il peut convenir d'effectuer des tests de grossesse et de passer en revue l'activité sexuelle et l'utilisation de contraceptifs. » [36]
 - o « L'adolescence est également une période de croissance rapide et de développement

neurocognitif continu. Les produits médicinaux et les maladies qui retardent ou accélèrent le début de la puberté peuvent avoir un effet marqué sur la poussée de croissance pubertaire et, en modifiant le schéma de croissance, affecter la taille définitive. » [36]

- « La non-observance d'un traitement constitue un problème particulier, notamment quand les produits médicinaux (par exemple, les stéroïdes) modifient l'apparence. » [36]

L'aspect éthique de la recherche clinique pédiatrique

- « La population pédiatrique représente un sous-groupe vulnérable. Par conséquent, il faut prendre des mesures spéciales visant à protéger les droits des participants aux études pédiatriques et à les mettre à l'abri de risques indus. » [36]
- « Le recrutement des participants aux études doit se faire sans pression indue ni sur le(s) parents(s) ou tuteur légal, ni sur le participant lui-même. » [36]
- Consentement
 - « En principe, un sujet pédiatrique n'a pas la capacité du point de vue légal de fournir un consentement éclairé. Par conséquent, ce sont le(s) parent(s) ou le tuteur légal qui assument la responsabilité de la participation des patients pédiatriques aux études cliniques. » [36]
 - « Les participants ayant une maturité intellectuelle suffisante doivent personnellement signer et dater soit un formulaire écrit d'assentiment distinct soit le formulaire de consentement éclairé. » [36]
 - « Les mineurs émancipés ou ayant suffisamment de maturité (définis selon les lois locales) peuvent avoir la capacité de donner un consentement autonome. » [36]
- Réduire au minimum le risque
 - « Pour réduire au minimum le risque dans les études cliniques pédiatriques, ceux qui les effectuent doivent posséder une formation et une expérience adéquates pour étudier la population pédiatrique, notamment en ce qui concerne l'évaluation et la prise en charge des réactions

indésirables potentielles chez les patients pédiatriques. » [36]

- « Dans la conception des études, il faut essayer de réduire au minimum le nombre de participants et d'interventions ». [36]

Ce qu'il faut retenir

- L'ICH est un organisme mondial pivot pour l'harmonisation des pratiques incluant notamment la recherche clinique
- L'ICH s'intéresse à la qualité, la sécurité, l'efficacité et les recommandations multidisciplinaires
- La recommandation ICH-E11 (Recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique) est la première recommandation à préciser les modalités particulières de la recherche en pédiatrie
- Un pharmacien impliqué en recherche clinique en pédiatrie doit maîtriser le contenu de la ligne directrice ICH-E11

Législation en recherche clinique pédiatrique à l'échelle internationale

Initiative américaine



Fig 3. Logo de la Food and Drug Administration.

Suite à des observations de la FDA concernant la faible quantité de médicaments disponibles pour les enfants aux États-Unis, deux documents relatifs à la recherche clinique en pédiatrie ont été publiés en 1977 : [37]

- « General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs in Infants and Children » par la FDA [38];
- « Guidelines for the Ethical Study of Drugs in Infants and Children » par l'American Academy of Pediatrics, et révisée en 1995 [39].

En 1983, l'Orphan Drug Act est entré en vigueur, permettant de définir les statuts de maladie orpheline et de médicament orphelin. La dernière modification de cette loi date du 12 juin 2013. Ce texte fait suite à différents points énoncés dans les fondements de cette loi : [40]

- Il existe de nombreuses maladies rares, qui affectent peu de personnes résidents aux États-Unis

- Les médicaments permettant de traiter la majorité de ces maladies, appelés « médicaments orphelins » n'ont pas été développés, car les risques financiers apparaissent surpasser les avantages économiques pour le promoteur
- Un encadrement fédéral favorable pourrait favoriser la recherche clinique pour les maladies rares

Cette loi comporte plusieurs titres, répartis comme ceci :

Définition des médicaments pour maladies rares

- Médicament permettant de traiter une maladie affectant moins de 200 000 personnes aux États-Unis
- Médicament permettant de traiter une maladie affectant plus de 200 000 personnes aux États-Unis mais dont le coût de développement estimé dépasse les recettes estimées par la vente du médicament

Protection des médicaments orphelins non brevetés

Protection intellectuelle de ces médicaments par un brevet d'exclusivité de 7 ans

Conseil des médicaments orphelins

- Crédit d'impôts correspondant à la moitié de la valeur des coûts de développement
- Bourses pour le développement de ces médicaments

Grâce à ces modifications législatives, plus de 400 médicaments et produits biologiques permettant de traiter des maladies rares ont été développés depuis 1983. [41] En 2009, la répartition des médicaments orphelins approuvés aux États-Unis était telle que le montre la figure ci-dessous (Fig 4).

Diseases/Conditions Targeted by Designated Orphan Drugs*

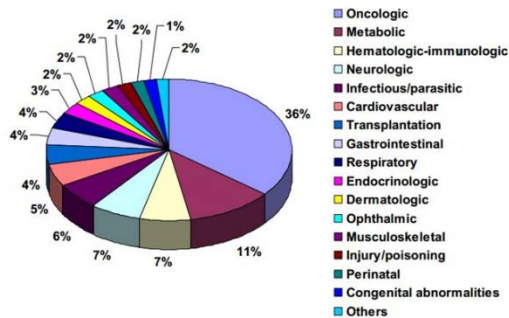


Fig 4. Répartition des maladies ciblées par les médicaments orphelins. Source : Mathew T. Thomas. Office of Orphan Products Development. US Food and Drug Administration - 2009

En 1997, le Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA) a permis d'établir des mesures incitatives afin d'encourager la recherche en pédiatrie. [42]

- Un laboratoire pharmaceutique est autorisé à diffuser des articles pour des indications non approuvées (c.-à-d. « *off-label*») d'un médicament [42]
- Pour l'évaluation des médicaments par la FDA, au moins deux études contrôlées sont nécessaires. Cependant dans certains, cas, une étude peut suffire pour prouver l'efficacité et l'innocuité.
- En contrepartie de la satisfaction des nouvelles exigences pédiatriques, la FDA peut octroyer une prolongation de brevet de 6 mois.

D'autres items sont également abordés dans le FDAMA, mais ne concernent pas la recherche clinique et ne seront donc pas abordés plus largement dans cet article, notamment la réglementation des dispositifs médicaux et la sécurité alimentaire.

En 2002, le Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) est créé par la FDA. [43] Il développe notamment les points suivants :

Études concernant des médicaments déjà autorisés

- « Le Secrétaire détermine si l'information relative à l'utilisation en pédiatrie d'un médicament approuvé peut entraîner des bénéfices en pédiatrie. » [43] [traduit de l'anglais]

Programme pour les études en pédiatrie

- « Liste des médicaments pour lesquels des études pédiatriques sont nécessaires » [43] [traduit de l'anglais]
- Contrats avec les organismes capables de réaliser ces études « *including qualified universities, hospitals, laboratories, contract research organizations, federally funded programs such as pediatric pharmacology research units, other public or private institutions, or individuals* » [43]

Requête écrite pour l'initiation d'études pédiatriques pour des médicaments déjà autorisés

- Le laboratoire pharmaceutique a un délai de 180 jours après réception de la requête pour informer le Secrétaire de la date de début des études pédiatriques

Création de l'Office of Pediatric Therapeutics

- « Responsable de la coordination des études en pédiatrie » [43] [traduit de l'anglais]

Ajout de mentions concernant la pédiatrie

- Ajout de la mention « *neonates* »
- Mention « *the drug is not labeled for pediatric use* » dans la monographie si aucune étude en pédiatrie n'a été menée [43]

Recherche impliquant des enfants

- Consentement éclairé des parents ou tuteurs
- Compréhension des enfants et des parents ou tuteurs
- Définition du risque minimal
- Dédommagement financier

Récompenses

La FDA peut octroyer une prolongation de brevet de 6 mois si toutes les études pédiatriques ont été réalisées par le laboratoire pharmaceutique.

En 2003, le Pediatric Research Equity Act (PREA) a été créé, puis modifié en 2007 [44]. Il inclut les points suivants :

Demande d'autorisation pour une nouvelle substance, une nouvelle indication, un nouveau dosage, une nouvelle posologie, ou une nouvelle voie d'administration

- Données concernant chaque groupe d'âge concerné, pour témoigner de l'efficacité et de l'innocuité du médicament pour cette indication et pour toutes les sous-populations pédiatriques concernées et pour appuyer les posologies pour lesquelles le médicament est efficace et sécuritaire

- Si la maladie et les effets du médicament sont similaires chez les adultes et les enfants, les études chez l'adulte peuvent être suffisantes
- Des données dans chaque sous-population pédiatrique peuvent ne pas être nécessaires si les données sont extrapolables d'une sous-population à une autre

Exceptions à l'obligation de fournir des études en pédiatrie :

- « Il est impossible ou irréalisable de mener ces études (nombre de patients trop faible par exemple) » [44] [traduit de l'anglais]
- « Il existe des preuves suffisantes que le médicament serait inefficace ou non sécuritaire chez l'enfant » [44] [traduit de l'anglais]
- « Le médicament ne présente pas d'intérêt en pédiatrie : faible nombre de patients concernés, maladie n'affectant pas l'enfant » [44] [traduit de l'anglais]

En réponse à ces deux dernières lois (BPCA et PREA), le nombre d'études réalisées en pédiatrie a considérablement augmenté aux États-Unis. En effet, au 15 juillet 2014, 523 nouvelles indications pédiatriques ont été approuvées par la FDA dont 474 grâce à des nouvelles études en pédiatrie [45]. Parmi ces indications, 158 ont été approuvées grâce au BPCA, 244 grâce au PREA et 70 grâce aux deux textes.

De plus, entre 2007 et 2012, 397 études en pédiatrie ont été recensées sur la Pediatric Studies Characteristics Database (FDA) [46]

L'ensemble de ces initiatives américaines est résumée dans la figure ci-dessous (Fig 5).

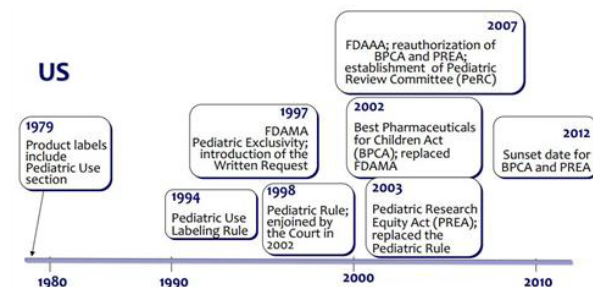


Fig 5. Résumé de la chronologie des initiatives américaines sur la recherche clinique en pédiatrie. Source : ODAC Pediatric Subcommittee, Novembre 2010.

Ce qu'il faut retenir

- L'*Orphan Drug Act* a contribué au développement de médicaments disponibles pour le traitement de maladies orphelines
- Le FDAMA a notamment permis de statuer sur les utilisations off-label, en autorisant les laboratoires pharmaceutiques à utiliser des articles scientifiques pour discuter de cet usage concernant leurs médicaments
- Le FDAMA a notamment donné la possibilité à la FDA d'accorder une prolongation de 6 mois de brevet pour tout médicament lorsque l'industriel a fourni suffisamment d'études pédiatriques
- Le BPCA et le PREA ont créé un cadre favorable à la recherche clinique en pédiatrie et contribué à augmenter le nombre d'études réalisées en pédiatrie et le nombre d'indications approuvées en pédiatrie depuis leurs créations respectives en 2002 et 2003
- Un pharmacien impliqué en recherche clinique doit connaître les grandes lignes du cadre législatif américain

Initiative européenne



Fig 6. Logo de la European Medicines Agency.

De son côté, l'Europe a débuté ses initiatives pédiatriques en 2007. Son objectif était « d'améliorer la santé des enfants en Europe en facilitant le développement et la disponibilité de médicaments pour les enfants âgés de 0 à 17 ans, en s'assurant que les médicaments utilisés chez l'enfant soient de haute qualité, qu'ils aient fait l'objet d'une recherche éthique et d'une autorisation appropriée. » [traduit de l'anglais] [47]

De ce texte réglementaire a découlé différents points : [48]

Introduction du Plan d'Investigations Pédiatriques (PIP)

- « Il doit spécifier les mesures qui seront réalisées, ainsi que le moment où elles seront réalisées, pour évaluer la qualité, l'efficacité et l'innocuité du médicament dans toutes les sous-populations pédiatriques pouvant être concernées » [48] [traduit de l'anglais]
- Il doit contenir des « informations concernant la formulation pédiatrique qui sera utilisée, pour la rendre plus simple d'utilisation, plus sécuritaire ou plus efficace en pédiatrie » [48] [traduit de l'anglais]

- Le Pediatric Committee « doit prévenir dans les 60 jours le laboratoire de la validité des études prévues » dans le cadre du PIP [48] [traduit de l'anglais]
- Exceptions :
 - o « Le médicament semble être inefficace ou non sécuritaire lorsqu'utilisé en pédiatrie » [48] [traduit de l'anglais]
 - o « La maladie traitée par le médicament n'est présente que chez les adultes » [48] [traduit de l'anglais]
 - o « Le médicament ne présente pas d'avantages par rapport à l'arsenal thérapeutique disponible en pédiatrie » [48] [traduit de l'anglais]

Autorisation de mise sur le marché pour une indication pédiatrique

En aucun cas, elle ne sera accordée avant l'autorisation de mise sur le marché chez l'adulte.

Récompenses et incitations

- Extension de brevet de six mois accordée si tous les résultats des études du PIP sont transmis au Pediatric Committee et si le médicament est autorisé dans tous les États Membres
- Cette extension de brevet sera de deux ans dans le cas des médicaments orphelins (trois conditions suivantes remplies) [49]
 - o « Médicaments permettant de traiter des maladies n'affectant pas plus de cinq sur dix mille personnes en Europe, ou dont la commercialisation ne permettrait pas de rembourser les coûts liés à la recherche
 - o Médicaments prévus pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie potentiellement mortelle ou invalidante
 - o Il n'existe pas de méthode satisfaisante pour le diagnostic, la prévention ou le traitement de la maladie concernée, ou si une méthode existe, le médicament doit avoir un avantage significatif pour les personnes affectées par cette maladie. » [49] [traduit de l'anglais]

Création du Pediatric Committee

Le *Pediatric Committee* a pour missions :

- L'évaluation des PIP soumis
- L'émission d'un avis pour l'obtention d'autorisation de mise sur le marché en regard du PIP réalisé
- L'émission de conseils concernant toute question concernant des médicaments utilisés en pédiatrie
- L'évaluation de l'intérêt des études proposées en pédiatrie, à savoir si elles ont un intérêt thérapeutique et si elles correspondent à un réel besoin en pédiatrie

L'historique des réglementations pédiatriques en Europe est résumé à la figure 7.

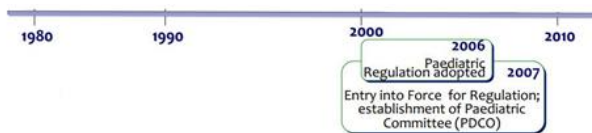


Fig 7. Résumé de la chronologie des initiatives européennes sur la recherche clinique en pédiatrie. Source : ODAC Pediatric Subcommittee, Novembre 2010.

En Europe, entre 2007 (création du Pediatric Committee de l'European Medicines Agency) et 2011, 31 nouveaux médicaments ont été approuvés en pédiatrie lors de leur commercialisation initiale, et 72 médicaments ont obtenu une indication pédiatrique alors qu'ils étaient déjà commercialisés. [50]

Création du European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA)

En 2008, l'EMA a créé le European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA), un réseau d'investigateurs et de centres de recherche avec une expertise reconnue dans la conduite d'essais cliniques en pédiatrie. « Les membres font de la recherche impliquant des enfants (des nouveau-nés aux adolescents), dans de nombreux domaines thérapeutiques, allant de la pharmacocinétique à la pharmacovigilance. » [51] [traduction de l'anglais]

Les missions de ce réseau sont notamment :

- « Encourager les recherches d'efficacité et d'innocuité éthique et de haute qualité pour les enfants

- Collaboration efficace au sein du réseau afin d'obtenir des compétences suffisantes au niveau européen et d'éviter la duplication d'études
- Informer les parents, soignants, enfants et jeunes adultes sur les essais cliniques et favoriser leur participation
- Sensibiliser les professionnels de santé sur la nécessité de conduire des essais cliniques sur tous les groupes d'âge et soutenir leur implication dans ce type d'étude
- Discussion avec les comités d'éthique des questions pertinentes à la recherche chez les enfants. » [51] [traduction de l'anglais]

Une base de données du réseau est également disponible sur le portail web de l'EMA, et répertorie les informations sur les différents réseaux membres du réseau. [52] On retrouve sur cette base de données des informations concernant le pays du réseau membre, les catégories d'âges concernées par les études de ce membre (nouveau-né prématuré ou à terme, nourrisson de 1 à 24 mois, enfant de 2 à 12 ans, adolescent de 12 à 18 ans), spécialités ou maladies couvertes, nombre de pays et centres du réseau membre et type d'études réalisées.

À titre d'exemple, pour le Canada, un seul réseau membre a été retrouvé sur la base de données : Maternal Infant Child & Youth Research Network (MICYRN), qui répertorie des études pour tous les groupes d'âge pédiatriques. Ce réseau regroupe 19 centres de recherche incluant des mères et des enfants au Canada, incluant le centre de recherche du CHU Sainte-Justine.

Ce qu'il faut retenir

- L'initiative européenne fait écho à l'initiative américaine et est relativement similaire
- Le Enpr-EMA peut contribuer à l'uniformisation des études pédiatriques au niveau européen grâce à des réseaux d'experts en recherche clinique pédiatrique.
- Un pharmacien impliqué en recherche clinique doit connaître les grandes lignes du cadre législatif européen

Comparaison des initiatives américaines et européennes

Ces initiatives américaines et européennes pour encourager la recherche clinique en pédiatrie possèdent des similitudes et des différences. Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques de ces deux initiatives (Tab. I) et est adapté d'une figure présentée au congrès sur les médicaments essentiels pour les enfants de l'Organisation Mondiale de la Santé en 2007 [53].

Tab I. Similitudes et différences entre les initiatives américaines et européennes permettant de favoriser la recherche clinique en pédiatrie

	États-Unis		Europe
Textes actuellement en vigueur	BPCA	PREA	EU Pediatric Regulation
Participation	Volontaire	Obligatoire	Obligatoire
Génériques	Exclus	Inclus	Exclus
Récompenses	6 mois + 2 ans si orphelin	Aucune	6 mois + 2 ans si orphelin
Pénalités	Aucune	Possibilité de retrait du marché si informations pédiatriques non fournies	Pénalités financières
Diffusion des résultats	Modification de l'étiquetage souhaité mais pas obligatoire, publication du rapport de la FDA sur le web	Modification de l'étiquetage, publication du rapport de la FDA sur le web	Résultats de toutes les études dans la monographie, rapport de l'EMA publié sur le web

Légende : BPCA = best pharmaceuticals for children act, PREA = pediatric research equity act, FDA = food and drug administration, EMA = european medicines agency

Cadre de la recherche clinique au Canada



Fig 8. Logo de Santé Canada.

Structures de recherche au Canada

Au niveau fédéral, trois conseils de recherche encadrent l'évaluation et le financement de la recherche scientifique au Canada, soit le Conseil de recherches en sciences humaines (CRSH), le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie et les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) [54].

Conseil de recherches en sciences humaines

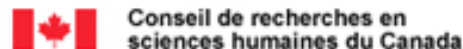


Fig 9. Logo du conseil de recherches en sciences humaines du Canada.

Le CRSH « finance des projets de recherche et de formation universitaires dans le domaines des sciences sociales et humaines. La recherche financée par le CRSH aide les Canadiens et les Canadiennes à innover et à faire concurrence, à conserver leur qualité de vie et à comprendre un monde qui change rapidement. » [54]

Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie



Fig 10. Logo du conseil de recherches en sciences naturelles et en génie.

Le CRSNG « investit dans les gens, dans la découverte et dans l'innovation pour le bénéfice de tous les Canadiens et de toutes les Canadiennes en appuyant plus de 17 700 étudiants universitaires et détenteurs d'une bourse de perfectionnement post-doctoral au cours de leurs études avancées. Le CRSNG fait la promotion de la découverte en finançant plus de 9 600 professeurs d'université tous les ans. Et le CNRSNG participe à l'innovation en encourageant plus de 500 entreprises canadiennes à investir dans la recherche universitaire. » [54]

Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)



Fig 11. Logo des instituts de recherche en santé du Canada.

Les IRSC « représentent l'agence gouvernementale principale du Canada pour la recherche dans le domaine de la santé. Son objectif est d'exceller, conformément aux normes acceptées internationalement pour l'excellence scientifique, dans la création de nouvelles connaissances et dans leur traduction en une santé améliorée pour les Canadiens et les Canadiennes, en des services et des produits de santé plus efficaces et en un système

de soins de santé plus fort. » [54] Ce troisième conseil est le principal organisme canadien impliqué dans le financement public de projet de recherche clinique en santé.

Ce qu'il faut retenir

- Au Canada, il existe trois principaux organismes de recherche : le CRSH, le CRSNG et l'IRSC

Éthique de la recherche et Énoncé de politique des trois conseils

En 2010, le Groupe canadien consultatif inter agences en éthique de la recherche (GER) a publié la deuxième version de l'Énoncé de politique des trois conseils, précédemment cités : Éthique de la recherche avec des êtres humains. [55]

Dans l'énoncé de politique des trois conseils (ETPC2), il est notamment précisé que « pour être admissibles à recevoir et à administrer les fonds de recherche des Organismes, les établissements doivent accepter de se conformer à diverses politiques que les Organismes précisent en annexe au Protocole d'entente avec les établissements. » [55]

Également, il est dit que « les organisations et autres entités qui ne sont pas signataires du protocole d'entente susmentionné sont invitées à adopter la Politique comme guide sur les aspects éthiques de l'élaboration, de l'évaluation et de la réalisation de travaux de recherche avec des êtres humains. » [55]

Cet énoncé de politique constitue donc une série d'obligations à respecter en cas de financement par l'un des organismes, mais constitue uniquement un guide pour les autres entités souhaitant faire de la recherche.

Les différents thèmes abordés dans cet énoncé de politique des trois conseils sont les suivants :

Le cadre éthique

- Trois principes directeurs
 - o Respect des personnes
 - o Préoccupation pour le bien-être
 - o Justice
- Reprend les mêmes principes éthiques que les textes fondateurs en éthique abordés précédemment

Portée et approche

- « Doivent être évaluées sur le plan de l'éthique et approuvées par un CÉR avant le début des travaux :
 - o a) les recherches avec des participants humains vivants;
 - o b) les recherches portant sur du matériel biologique humain, des embryons, des fœtus, des tissus fœtaux, du matériel reproductif humain ou des cellules souches humaines. Il peut s'agir de matériel provenant de personnes vivantes ou de personnes décédées. » [55]
- « À la suite de l'examen initial et de l'approbation du projet de recherche par le CÉR, l'évaluation éthique de la recherche doit se poursuivre pendant toute la durée du projet » [55]
- « L'analyse, la recherche de l'équilibre et la répartition des bénéfices potentiels et des risques revêtent une importance cruciale pour l'éthique de tout projet de recherche avec des êtres humains. Le principe de préoccupation pour le bien-être impose une obligation éthique: celle d'élaborer, d'évaluer et d'exécuter le projet en veillant à protéger les participants contre tout risque inutile ou évitable. Dans leur examen, les CÉR chercheront à vérifier si l'évaluation des résultats éventuels et des bénéfices potentiels de la recherche justifie les risques. » [55]

Processus de consentement

- Trois conditions doivent être remplies concernant le consentement volontaire
 - o « a) Le consentement doit être donné volontairement.
 - o b) Le participant peut retirer son consentement en tout temps.
 - o c) Le participant qui retire son consentement peut aussi demander le retrait de ses données et de son matériel biologique humain. » [55]
- Le consentement doit être éclairé
 - o « Les chercheurs doivent divulguer aux participants éventuels ou aux tiers autorisés tous les renseignements pertinents leur permettant de

prendre une décision éclairée relativement à leur participation au projet de recherche. » [55]

- « Le consentement doit être attesté soit par une signature sur un formulaire soit par un autre moyen approprié, consigné par le chercheur. » [55]
- « La recherche doit débiter seulement après que les participants, ou les tiers autorisés, ont donné leur consentement. » [55]
- « Le CÉR peut approuver un projet de recherche sans demander au chercheur d'obtenir le consentement des participants conformément aux articles 3.1 à 3.5 à condition que le CÉR soit satisfait et obtienne la preuve que :
 - o a) les travaux de recherche envisagés comportent tout au plus un risque minimal pour les participants;
 - o b) l'absence de consentement des participants risque peu d'avoir des conséquences négatives sur le bien-être des participants;
 - o c) il est impossible ou pratiquement impossible de mener à bien le projet de recherche et de répondre de manière satisfaisante à la question de recherche telle qu'elle est définie dans le devis de recherche si le consentement préalable des participants est nécessaire;
 - o d) quand ce sera possible et s'il y a lieu, après leur participation ou plus tard pendant le projet, les participants seront débriefés et recevront de l'information supplémentaire pertinente conformément aux articles 3.2 et 3.4, et ils auront, à ce moment, la possibilité de refuser de donner leur consentement conformément à l'article 3.1;
 - o e) le projet de recherche ne porte pas sur une intervention thérapeutique ni sur d'autres interventions cliniques ou diagnostiques. » [55]

Justice et équité dans la participation à la recherche

- Pas d'inclusion inappropriée
- Pas d'exclusion inappropriée
- Recherche avec des enfants
 - o « La maturité des enfants peut se situer à divers niveaux – sur les plans métabolique,

immunologique et cognitif –, d'où les difficultés importantes que peuvent présenter l'élaboration des travaux de recherche et le processus du consentement, selon la nature et la complexité du projet. » [55]

- o « En plus de la vulnérabilité associée à leur stade de développement, les enfants peuvent aussi être incapables de consentir à participer à une recherche. » [55]
- o « Les enfants ne doivent pas être indûment exclus d'un projet de recherche uniquement en raison de leur âge ou de leur stade de développement. » [55]

Vie privée et confidentialité

- « La façon la plus simple de protéger les participants consiste à recueillir et à utiliser des données anonymes ou rendues anonymes » [55]
- « Les chercheurs doivent protéger les renseignements qui leur sont confiés et éviter de les utiliser ou de les divulguer à tort. Les établissements doivent aider les chercheurs à tenir leurs engagements de confidentialité. » [55]
- « Les chercheurs doivent décrire les mesures qu'ils prendront pour s'acquitter de leurs obligations en matière de confidentialité et doivent expliquer les exigences de divulgation raisonnablement prévisibles :
 - o a) dans la documentation accompagnant la demande qu'ils présentent au CÉR;
 - o b) au cours des discussions visant à obtenir le consentement des participants éventuels à la recherche. » [55]

Gouvernance de l'évaluation éthique de la recherche

- « Les établissements doivent constituer ou mandater des CÉR pour évaluer, conformément à la présente politique, l'acceptabilité éthique de tout projet de recherche avec des êtres humains réalisé sous leur autorité ou sous leurs auspices, c'est-à-dire par les membres de leur corps professoral, leurs employés ou leurs étudiants, et ce, peu importe l'endroit où les travaux de recherche sont exécutés. » [55]
- « Les CÉR doivent être composés de cinq membres au moins, dont des hommes et des femmes, soit :

- o a) au moins deux personnes ayant une expertise pertinente en ce qui concerne les méthodes, les domaines et les disciplines de recherche relevant de l'autorité du CÉR;
- o b) au moins une personne versée en éthique;
- o c) au moins une personne versée en droit dans un domaine pertinent, mais cette personne ne doit pas être le conseiller juridique de l'établissement ni son gestionnaire de risques. La présence de cette personne est obligatoire pour la recherche biomédicale et est conseillée mais non obligatoire pour les recherches dans d'autres domaines;
- o d) au moins un membre de la collectivité n'ayant aucune affiliation avec l'établissement. » [55]

- « Les chercheurs doivent présenter les propositions de recherche, y compris les propositions pour un projet de recherche pilote, au CÉR pour examen et approbation de leur acceptabilité éthique avant de commencer à recruter des participants, d'accéder à des données ou de recueillir du matériel biologique humain. » [55]
- « En conformité avec l'approche proportionnelle de l'évaluation éthique de la recherche, le CÉR devra déterminer le niveau de son évaluation selon le niveau de risques prévisibles pour les participants. » [55]

Conflits d'intérêts

« On doit évaluer les conflits d'intérêts quand on mène des activités de recherche puisque ces conflits peuvent compromettre l'intégrité de la recherche et la protection assurée aux participants. » [55]

Recherches relevant de plusieurs autorités

- « L'établissement qui a mis sur pied un CÉR peut, conformément à la Politique, approuver des modèles alternatifs d'évaluation de la recherche faisant intervenir plusieurs CÉR ou établissements. Cet établissement demeure néanmoins responsable de l'acceptabilité éthique et du déroulement éthique de la recherche relevant de sa compétence ou entreprise sous ses auspices, quel que soit l'endroit où la recherche se déroule. » [55]

Recherche visant les premières nations, les inuits ou les métis du Canada

- « Les protocoles de recherche et les CÉR doivent respecter les autorités de ces communautés si des personnes appartenant à ces communautés sont susceptibles de participer au projet de recherche ou si la recherche peut se dérouler sur leur territoire » [55]

Recherche qualitative

- Nature de la recherche qualitative
- Évaluation éthique des recherches qualitatives

Essais cliniques

- « Au moment d'élaborer et d'évaluer un essai clinique, les chercheurs et les CÉR doivent tenir compte du type d'essai (par exemple, médicament, produit de santé naturel, instrument médical, psychothérapie), de la phase en cause (s'il y a lieu) et des questions éthiques particulières y correspondant, et ceci à la lumière des principes directeurs de la Politique. » [55]

Essais contrôlés versus placebo

- o « a) Une thérapie ou une intervention nouvelle sera généralement comparée à une thérapie qui a fait ses preuves quant à son efficacité.
- o b) Au même titre que toutes les autres options qui s'offrent en matière de contrôle, le recours à un placebo est acceptable sur le plan éthique dans un essai clinique contrôlé randomisé uniquement si toutes les conditions suivantes sont réunies :
 - son utilisation est scientifiquement et méthodologiquement indiquée pour établir l'efficacité ou l'innocuité de la thérapie ou de l'intervention expérimentale;
 - cette utilisation ne menace pas la sécurité ni la santé des participants;
 - le chercheur fournit au CÉR une justification scientifique probante quant au recours au groupe placebo.

- o c) Dans les essais cliniques contrôlés contre placebo, le chercheur et le CÉR doivent s'assurer

que les principes généraux du consentement sont respectés (voir l'article 3.2). Ils doivent s'assurer également que les participants ou les tiers autorisés sont expressément renseignés au sujet:

- des thérapies qui seront supprimées ou suspendues aux fins de la recherche;
 - des conséquences attendues du retrait ou de la suspension de la thérapie. » [55]
- « Les chercheurs et les CÉR s'assureront que le risque prévisible pour les participants aux essais cliniques est à la fois
- o a) justifié par les bénéfices potentiels, et
 - o b) réduit au minimum de manière appropriée. » [55]

Matériel biologique humain y inclus le matériel lié à la reproduction humaine

« Les questions éthiques que soulève la recherche avec du s'articulent surtout autour des aspects suivants : un accès au matériel et une utilisation qui soient acceptables; les éventuelles préoccupations pour le respect de la vie privée qui peuvent découler de l'utilisation de renseignements obtenus à partir de ce matériel; la valeur particulière que certaines personnes et certains groupes accordent au corps humain et à ses parties. » [55]

Recherche en génétique humaine

- « La recherche en génétique humaine concerne l'étude des facteurs génétiques responsables des traits humains et de l'interaction qu'ont ces facteurs entre eux et avec l'environnement qui les affecte. » [55]
- « La recherche en génétique peut avoir de profondes répercussions sociales, tant positives que négatives. » [55]

Ce qu'il faut retenir

- L'ETPC2 est une ligne directrice pivot au Canada concernant la réalisation d'essais cliniques, découlant des documents de l'ICH
- Bien qu'il ne s'agisse pas d'une loi ou d'un règlement, elle est contraignante pour les promoteurs qui souhaitent profiter du financement de l'un des conseils
- Un pharmacien impliqué en recherche clinique doit maîtriser le contenu de l'énoncé

Comité d'éthique de la recherche et norme canadienne visant la surveillance de l'éthique de recherches comportant des essais cliniques biomédicaux

Plus récemment, l'Office des normes générales du Canada (ONGC) a publié la norme CAN/CGSB-191.1-2013, visant la surveillance de l'éthique de recherches comportant des essais cliniques biomédicaux. [56]

Publiée en juin 2013, « cette norme volontaire vise à offrir aux comités d'éthique de la recherche (CER) au Canada une plateforme commune en matière de gouvernance, de participation aux comités, de fonctionnement, de processus d'examen de l'éthique et de gestion de la qualité. Les utilisateurs cibles de la présente norme sont les personnes et les groupes chargés de veiller à ce que les recherches comportant des essais cliniques biomédicaux répondent aux attentes élevées des Canadiens en matière d'éthique de la recherche. » [56]

Cette norme « est destinée à servir de référence pour ceux qui ont la responsabilité de suivre de près la qualité de la surveillance de l'éthique de recherches comportant des essais cliniques biomédicaux. » [56]

Ce qu'il faut retenir

- La norme canadienne visant la surveillance de l'éthique de la recherche est fédérale mais est applicable à l'échelle provinciale
- Plusieurs provinces canadiennes font/feront écho à cette norme dans leur cadre de pratique
- Un pharmacien impliqué en recherche clinique doit connaître les grandes lignes de cette norme, particulièrement s'il siège sur un CÉR

Loi sur les aliments et drogues

Au Canada, l'encadrement législatif entourant la recherche clinique, la fabrication, la commercialisation, la pharmacovigilance et la publicité sur les médicaments (appelées aussi drogues) est prévu par la *Loi sur les aliments et drogues* et sa réglementation (c.-à-d. *Règlement sur les aliments et drogues*, *règlement sur les produits de santé naturels*). Cette loi concerne aussi les aliments, cosmétiques et instruments thérapeutiques. [57-58] Notons aussi la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* et son *Règlement sur les stupéfiants*. Bien que cette seconde loi n'ait pas de rôle particulier en termes de recherche clinique, les contraintes inhérentes à la distribution de substances contrôlées (p.ex. stupéfiants, drogues contrôlées et

benzodiazépines/substances ciblées) ont aussi un impact sur la recherche clinique. Santé Canada est chargé de l'application de ce cadre législatif.

Règlement sur les aliments et drogues

Généralités

Dans le Règlement sur les Aliments et Drogues, le titre 5 de la section Drogues (section C) est réservé aux drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains. La table des matières de ce titre est la suivante : [59]

« C.05.001 - Titre 5 - Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains

C.05.001 - Définitions

C.05.002 - Champ d'application

C.05.003 - Interdiction

C.05.004 - Disposition générale

C.05.005 - Demande d'autorisation

C.05.006 - Autorisation

C.05.007 - Notification

C.05.008 - Modification

C.05.009 - Renseignements complémentaires et échantillons

C.05.010 - Obligations du promoteur

C.05.010 - Bonnes pratiques cliniques

C.05.011 - Étiquetage

C.05.012 - Registres

C.05.013 - Présentation de renseignements et d'échantillons

C.05.014 - Rapport sur les réactions indésirables graves et imprévues à la drogue

C.05.015 - Cessation d'un essai clinique

C.05.016 - Suspension et annulation » [59]

L'article C.05.001 définit notamment le « chercheur qualifié » comme le « responsable auprès du promoteur de la conduite de l'essai clinique à un lieu d'essai clinique, qui est habilitée à

dispenser des soins de santé en vertu des lois de la province où ce lieu d'essai clinique est situé et qui est :

- dans le cas d'un essai clinique portant sur une drogue destinée à être utilisée exclusivement en médecine dentaire, un médecin ou un dentiste, membre en règle d'une association médicale ou dentaire professionnelle;
- dans tout autre cas, un médecin, membre en règle d'une association médicale professionnelle. (qualified investigator) » [59]

Suite à l'entrée en vigueur de ce titre, une étude d'impact a été réalisée en 2001. [60] Dans cette étude d'impact, on retrouve les attentes de cette nouvelle réglementation :

- « raccourcir le délai d'examen des demandes d'essais cliniques sans mettre en danger la santé et la sûreté des Canadiens;
- améliorer les mécanismes visant à assurer la sûreté des sujets d'essais cliniques, tels le respect des principes généralement reconnus des bonnes pratiques cliniques;
- faire suite à la recommandation du vérificateur général du Canada que l'organisme de réglementation devrait accroître la surveillance et le suivi des essais cliniques;
- prévoir pour les essais cliniques un cadre canadien qui soit doté de la flexibilité et des garanties nécessaires pour assurer l'exécution de l'examen des demandes d'essais cliniques dans un délai convenable, conformément aux recommandations formulées par le Comité permanent de la santé dans son rapport du 22 avril 1999, intitulé « Le don et la transplantation d'organes et de tissus : Une approche canadienne »;
- apporter d'autres améliorations pour accroître l'efficacité opérationnelle;
- enrayer les obstacles nuisant à la croissance des activités de recherche et de développement au Canada qui ne mettent pas en danger la santé et la sûreté des Canadiens;
- évaluer les modifications proposées et leur incidence sur la recherche et le développement au Canada ainsi que sur la santé et la sûreté des sujets utilisés dans les essais cliniques;

- garantir aux Canadiens l'accès à des traitements innovateurs et à l'expertise des médecins canadiens versés dans la recherche sur ces traitements. » [60]

On ne connaît pas encore les retombées de ces changements législatifs menés il y a moins de 15 ans.

Obligations entourant la documentation à fournir par un chercheur qualifié pour réaliser un essai clinique

En vertu du *Règlement sur les aliments et drogues*, l'article C.08.005 précise les obligations entourant la documentation à fournir par un chercheur qualifié aux fins de réaliser un essai clinique [61]. Ainsi,

- « a) le fabricant d'une drogue nouvelle peut vendre celle-ci à un chercheur qualifié à la seule fin d'effectuer un essai clinique pour obtenir des preuves sur l'innocuité, la posologie et l'efficacité de la drogue nouvelle, si les conditions suivantes sont réunies
 - o la marque nominative de la drogue nouvelle ou le nom ou code d'identification projeté pour celle-ci,
 - o la structure chimique ou tout autre détail spécifique qui permet de déterminer la composition de la drogue nouvelle,
 - o la provenance de la drogue nouvelle,
 - o un protocole détaillé de l'essai clinique,
 - o les résultats des recherches effectuées pour motiver l'usage clinique de la drogue nouvelle,
 - o les contre-indications et les précautions connues relativement à la drogue nouvelle, ainsi que le traitement recommandé en cas d'absorption de dose excessive,
 - o tous les ingrédients de la drogue nouvelle, déclarés sous forme quantitative,
 - o l'usine, les méthodes, l'outillage et les contrôles utilisés pour la fabrication, le conditionnement et l'emballage de la drogue nouvelle,
 - o les essais effectués en vue de contrôler l'activité, la pureté et l'innocuité de la drogue nouvelle,
 - o les noms et les titres et compétences de tous les chercheurs auxquels la drogue doit être vendue,

ainsi que les noms de tous les établissements où l'essai clinique doit avoir lieu

- b) dans les 60 jours suivant la date de réception de la présentation préclinique, le Directeur n'a pas fait parvenir au fabricant, par courrier recommandé, un avis indiquant que la présentation de drogue nouvelle n'est pas satisfaisante;
- c) toutes les étiquettes intérieures et extérieures utilisées relativement à la vente de la drogue nouvelle portent les mentions suivantes :
 - o (i) « Drogue de recherche » ou « Investigational Drug »,
 - o (ii) « Réservé uniquement à l'usage de chercheurs compétents » ou « To Be Used By Qualified Investigators Only »;
- d) le fabricant, avant la vente, vérifie que tout chercheur compétent à qui il est censé vendre la drogue nouvelle :
 - o (i) dispose des installations voulues pour l'essai clinique qu'il doit effectuer,
 - o (ii) a reçu les renseignements et la documentation visés aux sous-alinéas a)(i) à (vi);
- e) tout chercheur compétent à qui la drogue nouvelle doit être vendue a convenu par écrit avec le fabricant qu'il :
 - o (i) n'utilisera pas la drogue nouvelle ou ne permettra pas son utilisation à d'autres fins que l'essai clinique,
 - o (ii) ne permettra pas l'usage de la drogue nouvelle par une personne autre que lui-même, sauf sous sa direction,
 - o (iii) signalera immédiatement au fabricant, ainsi qu'au Directeur si celui-ci le lui demande, tout ce qui touche les réactions indésirables importantes qui auront été observées pendant l'essai clinique,
 - o (iv) rendra compte au fabricant, sur demande de celui-ci, de toutes les quantités de drogue nouvelle qu'il aura reçues». [61]

Ces dispositions législatives s'appliquent autant à un fabricant de médicament qu'à un pharmacien désireux d'évaluer l'efficacité ou l'innocuité d'un médicament dans le cadre de sa pratique, si les

paramètres évalués sont à l'extérieur des données de l'avis de conformité.

Également, tout médicament destiné à la recherche doit comporter la mention « *Drogue de recherche* » ou « *Investigational Drug* ».

Pour effectuer une recherche sur un médicament, l'obtention d'une Lettre de Non-Objection est nécessaire :

- Lors de l'examen du projet de recherche par Santé Canada, si aucune lacune n'a été décelée et que la demande d'essai clinique est considérée acceptable, une lettre de non-objection (LNO) ou « *Non-Objection Letter*» (NOL) est transmise au promoteur
- Ceci inclut normalement l'utilisation hors-monographie

Essais cliniques effectués à l'initiative d'un établissement ou d'un chercheur

Dans le cadre d'un essai clinique non effectué à l'initiative d'un promoteur commercial (c.-à-d. laboratoire pharmaceutique), Santé Canada précise que « l'établissement ou le chercheur est considéré comme le promoteur de l'essai clinique lorsque celui-ci concerne :

- l'utilisation d'un produit non autorisé pour la vente au Canada;
- un produit commercialisé au Canada, où l'utilisation du produit dans l'essai clinique est en dehors des paramètres de l'AC [avis de conformité] et/ou du DIN [drug identification number], par exemple lorsqu'un ou plusieurs des éléments suivants sont différents:
- indication(s) et usage clinique,
- population(s) de patients ciblée(s),
- voie(s) d'administration,
- régime(s) posologique(s). » [62]

Examen par Santé Canada d'une demande d'essai clinique

« Selon le type d'essai clinique, le promoteur peut être exigé à déposer une Demande d'essai clinique (DEC) pour les essais cliniques de médicaments à usage humain. Les types d'essais cliniques où une DEC doit être déposée sont récapitulés dans le tableau ci-dessous. » [63] (Fig 12)

Types d'essais cliniques	Dec exigée?
Essais cliniques de médicaments à usage humain aux phases I à III de leur mise au point	Oui
Études de biodisponibilité comparatives	Oui
Essais cliniques de médicaments commercialisés qui débordent les paramètres de la demande de DIN ou de l'AC autorisé, p. ex. lorsqu'un ou plusieurs des éléments suivants sont différents : <ul style="list-style-type: none"> • indication(s) et usage clinique • population(s) de patients ciblée(s) • voie(s) d'administration • régime(s) posologique(s) 	Oui
Essais cliniques au Canada avec les produits qui ont reçu un Avis de conformité avec conditions (AC-C)	Oui
Essais cliniques d'un médicament commercialisé lorsque la recherche est censée s'inscrire dans les limites des paramètres de la demande de DIN ou de l'AC autorisé (essai clinique de phase IV)	Non

Fig 12. Résumé des essais cliniques nécessitant une DEC auprès de Santé Canada. Source : Portail web de Santé Canada – Médicaments et produits de santé – Essais cliniques – Aperçu du processus de demandes d'essais cliniques (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/cta_overview-fra.php)

Lors d'une DEC ou une modification de demande d'essai clinique (MDEC) à Santé Canada, « un délai d'examen par défaut de 30 jours à compter de la date de réception de la demande complète à Santé Canada » est nécessaire. [64] Cependant, « Santé Canada vise comme objectif d'examiner dans un délai de 7 jours (pour les DEC comme pour les MDEC) les demandes concernant des études de biodisponibilité comparatives et des essais de phase I chez des volontaires adultes en santé. » [64]

En cas d'acceptation de Santé Canada, le promoteur reçoit une LNO au décours de la période d'examen de 30 jours.

En revanche, « si des lacunes majeures sont décelées au cours de l'examen de la demande (...), un Avis de non-satisfaction (ANS) sera envoyé au promoteur. » [64]

Enfin, Santé Canada a adopté en 2003 l'ICH-thème E11 pour la recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique [65]. Lors de l'adoption, Santé Canada a apporté des modifications à l'ICH-thème E11 afin qu'elle corresponde mieux aux attentes du Canada. Pour ce faire, un addendum a été rédigé par Santé Canada, qui sert de « complément à la ligne directrice de l'ICH et apporte des précisions sur les recherches et le cadre réglementaire au Canada. Il a pour but d'expliquer plus en détail les exigences réglementaires à considérer pour le choix du moment et le déroulement des études cliniques dans la population pédiatrique. L'addendum de Santé Canada présente également

d'autres conseils sur certaines considérations déontologiques. » [66]

Dans les précisions apportées par cet addendum, Santé Canada insiste particulièrement sur l'importance d'obtenir des données précliniques animales et, si possible, des données chez l'adulte avant de faire des essais cliniques chez les enfants.

Drogues innovantes et ligne directrice sur la protection des données

En 2006, des changements ont été apportés au *Règlement sur les aliments et drogues* et une ligne directrice sur la protection des données en vertu de l'article C.08.004.1 a été publiée. [67]

« Selon la définition d'une drogue innovante, les drogues qui contiennent des ingrédients médicinaux préalablement approuvés au Canada, y compris les drogues qui ont déjà reçu un AC ou un numéro d'identification du médicament (DIN), ne bénéficieront pas d'une protection en vertu de ces dispositions. On ne peut prolonger la durée de la période de protection des drogues qui ont reçu un AC pour une nouvelle indication, une nouvelle forme posologique ou d'autres changements apportés par la présentation d'un supplément d'une présentation de drogue nouvelle (SPDN) à l'exception des SPDN contenant des données d'essais cliniques en pédiatrie ». [67]

« Outre la période de protection des données d'une durée de huit ans, une période supplémentaire de six mois sera appliquée si l'innovateur inclut dans sa présentation de drogue nouvelle ou dans tout supplément à cette présentation soumis au cours des cinq premières années de la période de protection de huit ans les résultats d'essais cliniques conçus et menés dans le but d'accroître les connaissances sur l'utilisation de la drogue dans des populations pédiatriques et qui entraîneront des bienfaits pour la santé des enfants. Pour être admise, la drogue doit être innovante et être admissible à la période de huit ans. La prolongation de la période de protection des résultats d'études pédiatriques vise à encourager les promoteurs à soumettre des données d'essais portant sur l'usage de la drogue dans des populations pédiatriques ». [67]

Ce qu'il faut retenir

- Le titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues* prévoit l'encadrement de la recherche clinique réalisée sur des sujets humains
- Le *Règlement sur les aliments et drogues* précise les nombreuses obligations entourant la documentation à fournir par un chercheur qualifié pour réaliser un essai clinique
- L'obtention d'une lettre non-objection est pivot à la réalisation d'un essai clinique, même pour les essais réalisés en établissement de santé par les chercheurs cliniciens
- Le promoteur doit aussi fournir une demande d'essais cliniques, à l'exception des essais de phase IV
- Le pharmacien peut être chercheur principal mais pas chercheur qualifié, rôle réservé à un médecin pour les essais cliniques chez les sujets humains
- L'article C.08.004.01 prévoit une prolongation de brevet de six mois pour les promoteurs qui fournissent des données suffisantes soutenant l'utilisation de leur médicament en pédiatrie

Lignes directrices à l'intention des promoteurs d'essais cliniques

Sur le portail de Santé Canada, il est précisé que « dans la plupart des cas, Santé Canada ne participe pas à la recherche sur les essais cliniques, mais seulement à la réglementation de la vente (distribution) et de l'importation de médicaments non approuvés pour être utilisés dans les essais cliniques avec des sujets humains. Cela s'applique aux médicaments qui ne sont pas sur le marché au Canada et pour les médicaments approuvés à l'extérieur des paramètres de l'avis de conformité. » [68]

C'est pourquoi « la Direction des produits thérapeutiques et la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques exigent que le commanditaire (personne, personne morale, institution ou organisme) qui entreprend une recherche se procure une approbation auprès du CER approprié avant que les essais cliniques ne puissent débiter, et ce, conformément à la Division 5 de la *Loi et du règlement sur les aliments et drogues*. »

Sur le portail de Santé Canada, on retrouve les lignes directrices à l'attention des promoteurs d'essais cliniques « destinée à guider tous les promoteurs [par exemple (p. ex. industrie, université, organisme de recherche sous contrat qui souhaitent obtenir l'autorisation de vendre ou d'importer une drogue destinée à un essai clinique au Canada)]. » [69]

La dernière modification de cette ligne directrice, réalisée en 2011, apporte de nouvelles exigences concernant l'importation de médicaments pour essais cliniques et le formulaire d'accompagnement.

Cette ligne directrice est applicable à tous les promoteurs menant une étude parmi :

- Essais cliniques sur un produit dont la vente n'est pas autorisée au Canada y compris les essais cliniques des phases I à III de la mise au point de médicaments et les études de biodisponibilité comparatives.
- Essais cliniques portant sur des drogues commercialisées dont l'usage envisagé déborde les paramètres de l'avis de conformité (AC) ou de la demande d'identification numérique de la drogue (DIN).
- Modification de demande d'essai clinique (MDEC) [C.05.008] et notifications relatives à la demande d'essai clinique (NDEC) [C.05.007].

De cette ligne directrice découle le manuel d'essais cliniques de Santé Canada, qui « fournit des renseignements pour les essais cliniques prévoyant l'utilisation de produits pharmaceutiques et/ou de produits biologiques et radiopharmaceutiques sur des sujets humains. » [70] Ces renseignements « ne s'appliquent pas aux essais cliniques prévoyant l'utilisation de matériels médicaux ou de produits de santé naturels. » [70]

Ce qu'il faut retenir

- Santé Canada est incontournable en matière de recherche clinique pour les promoteurs, quels qu'ils soient (p.ex. laboratoire pharmaceutique, médecin, pharmacien)
- Les pharmaciens qui soutiennent les essais cliniques au sein de leur établissement de santé devraient maîtriser les lignes directrices à l'intention des promoteurs d'essais cliniques

Santé Canada a mis à disposition sur son portail web un ensemble de liens pertinents sur les essais cliniques. [71] On y retrouve notamment la Loi et le Règlement sur les aliments et drogues, les lignes directrices, des formulaires et modèles, les directives sur la façon de remplir les formulaires/modèles et les sites web pertinents sur les essais cliniques. Une foire aux questions sur les essais cliniques est également accessible. [72]

Comité consultatif d'experts sur les initiatives pédiatriques (CCEIP)

En 2009, le Comité consultatif d'experts sur les initiatives pédiatriques (CCEIP) a été créé, et « permet à Santé Canada d'obtenir l'avis d'experts et l'apport du public en ce qui a trait à la mise au point et à l'homologation des produits de santé commercialisés - produits pharmaceutiques, matériels médicaux et produits biologiques, y compris les vaccins et les produits de

santé naturels - destinés aux enfants et aux femmes enceintes ou qui allaitent. » [73]

Actuellement, le comité consultatif d'experts sur les initiatives pédiatriques est constitué de 17 membres. [74] Parmi ces membres, quasiment tous ont une expérience importante en pédiatrie. On retrouve également un représentant de patients, président d'une association de patients. Parmi ces membres sont présents deux professeurs de pharmacie cliniques et quatre membres ayant une formation en pharmacologie.

Un mandat provisoire a été établi pour le CCEIP. [75] La portée de ce comité est telle qu'il s'étend à toute la population pédiatrique, qui « s'entend des nourrissons, des enfants et des adolescents âgés de zéro à 18 ans. » [75] Également, le comité doit « porter son attention sur les femmes enceintes et les mères allaitantes, c'est-à-dire la santé maternelle, dans la mesure où les enfants peuvent être affectés par des expositions uniques à des produits de santé et à des aliments in utero et dans le lait maternel. » [75] Cependant, ce comité a un rôle uniquement consultatif et Santé Canada reste le décideur final.

Les quatre points essentiels de la mission de ce comité sont les suivants :

- « Situation quant aux renseignements faisant autorité au Canada, particuliers à la population pédiatrique, aux femmes enceintes et aux mères allaitantes, sur les avantages et les risques des produits de santé et des denrées alimentaires. Ce thème suppose la définition des enjeux prioritaires et la recommandation d'approches;
- Comment favoriser le recrutement d'enfants, de femmes enceintes et de mères allaitantes dans des études cliniques sécuritaires et conformes à l'éthique, y compris des essais cliniques, puis encourager la délivrance de ces données à la Direction générale des produits de santé et des aliments;
- Prestation de conseils sur les partenariats nationaux et internationaux qui pourraient être mis à profit pour appuyer les efforts de la DGPSA dans le domaine de la santé infantile et maternelle;
- Renforcement de la vigilance à l'égard des produits de santé et de la salubrité des aliments pour ces populations, notamment par une meilleure sensibilisation aux activités de surveillance des produits après leur mise sur le marché, plus particulièrement la déclaration des effets défavorables. » [75]

Ce qu'il faut retenir

- Le comité consultatif d'experts en initiatives pédiatriques a été créé dans la foulée des initiatives américaine et européenne, afin de soutenir la recherche clinique en pédiatrie
- Il n'a qu'un rôle consultatif et aucune décision n'est prise au sein de ce comité en ce qui concerne l'obtention d'un avis de conformité pour une indication pédiatrique
- Il n'existe pas de législation favorisant la recherche clinique en pédiatrie

Recherche clinique à l'échelle du Québec

Code civil du Québec

Le *Code civil du Québec*, sanctionné 1991, « est une loi générale qui contient les dispositions de base régissant la vie en société, c'est-à-dire les rapports des citoyens entre eux et les rapports entre les personnes et les biens. Il régit tous les droits en matière civile, par exemple, la location de meubles et immeubles, les contrats de vente, etc. Il traite également du droit de la famille comme des régimes matrimoniaux. » [76] Nous nous intéressons dans cette partie aux différents titres du code civil du Québec ayant un lien avec les soins ou la recherche clinique.

Lors de son adoption, le *Code civil du Québec* a remplacé le code civil du Bas-Canada et le code civil de 1980.

Dans la dernière version du *Code civil du Québec*, datant de juin 2013, la section I du chapitre premier du titre deuxième concerne les soins. On y retrouve 15 titres, concernant le consentement. [77] On retrouve ci-après quelques exemples de ce que le *Code civil du Québec* mentionne dans cette section :

- « Nul ne peut être soumis sans son consentement à des soins, quelle qu'en soit la nature, qu'il s'agisse d'examen, de prélèvements, de traitements ou de toute autre intervention. Si l'intéressé est inapte à donner ou à refuser son consentement à des soins, une personne autorisée par la loi ou par un mandat donné en prévision de son inaptitude peut le remplacer. » [77]
- « Celui qui consent à des soins pour autrui ou qui les refuse est tenu d'agir dans le seul intérêt de cette personne en tenant compte, dans la mesure du possible, des volontés que cette dernière a pu manifester. S'il exprime un consentement, il doit s'assurer que les soins seront bénéfiques, malgré la gravité et la permanence de certains de leurs effets, qu'ils sont opportuns dans les circonstances

et que les risques présentés ne sont pas hors de proportion avec le bienfait qu'on en espère. » [77]

- « En cas d'urgence, le consentement aux soins médicaux n'est pas nécessaire lorsque la vie de la personne est en danger ou son intégrité menacée et que son consentement ne peut être obtenu en temps utile. » [77]
- « Le consentement aux soins requis par l'état de santé du mineur est donné par le titulaire de l'autorité parentale ou par le tuteur. Le mineur de 14 ans et plus peut, néanmoins, consentir seul à ces soins. Si son état exige qu'il demeure dans un établissement de santé ou de services sociaux pendant plus de 12 heures, le titulaire de l'autorité parentale ou le tuteur doit être informé de ce fait. » [77]

Le chapitre deuxième s'intéresse aux droits de l'enfant. On y retrouve notamment la mention suivante :

- « les décisions concernant l'enfant doivent être prises dans son intérêt et dans le respect de ses droits. Sont pris en considération, outre les besoins moraux, intellectuels, affectifs et physiques de l'enfant, son âge, sa santé, son caractère, son milieu familial et les autres aspects de sa situation. » [77]

Le chapitre troisième attire au respect de la vie privée. On y retrouve notamment la mention suivante :

- « Toute personne qui constitue un dossier sur une autre personne doit avoir un intérêt sérieux et légitime à le faire. Elle ne peut recueillir que les renseignements pertinents à l'objet déclaré du dossier et elle ne peut, sans le consentement de l'intéressé ou l'autorisation de la loi, les communiquer à des tiers ou les utiliser à des fins incompatibles avec celles de sa constitution; elle ne peut non plus, dans la constitution ou l'utilisation du dossier, porter autrement atteinte à la vie privée de l'intéressé ni à sa réputation. » [77]

Le 14 juin 2013, la « Loi modifiant le Code civil et d'autres dispositions législatives en matière de recherche » est entrée en vigueur. Les modifications suivantes ont été apportées : [78]

- Le terme « expérimentation » a été remplacé par la mention « recherche susceptible de porter atteinte à l'intégrité » [78]
- « La recherche impliquant des majeurs aptes doit être évaluée par un CER » [78]

- « Un mineur ou un majeur inapte ne peut participer à une recherche susceptible de porter atteinte à son intégrité qu'à la condition que le risque couru, en tenant compte de son état de santé et de sa condition personnelle, ne soit pas hors de proportion avec le bienfait qu'on peut raisonnablement en espérer. » [78]
- « Un mineur de 14 ans et plus peut consentir seul à une recherche si, de l'avis d'un CER désigné, celle-ci ne comporte qu'un risque minimal pour sa santé et que les circonstances le justifient. » [78]
- « Si le majeur inapte n'est pas représenté par un mandataire, un tuteur ou un curateur, le consentement peut être donné par la personne habilitée à consentir à ses soins si, de l'avis d'un CER désigné, la recherche ne comporte qu'un risque minimal pour la santé du majeur. » [78]
- « Suppression du dernier alinéa de l'art. 21 portant sur les soins innovateurs » Les soins anciennement dits novateurs sont désormais gérés par les dispositions sur les soins classiques. [78]
- « Le consentement peut être donné par la personne qui pouvait ou aurait pu consentir aux soins requis par la personne décédée. » [78]
- « Le consentement peut être donné autrement que par écrit si, de l'avis d'un CER, les circonstances le justifient. Le CER détermine alors les modalités d'obtention du consentement qui permettent d'en constituer une preuve. » [78]
- « Le mécanisme de traitement des plaintes doit permettre à toute personne qui participe à une recherche de formuler une plainte, que cette personne soit ou non un usager. » [78]
- « La loi remplace la notion de risque sérieux qui se trouve au premier alinéa de l'article 21 du *Code civil du Québec* par la notion de proportionnalité, ce qui signifie que le risque couru ne doit pas être hors de proportion avec le bienfait qu'on peut raisonnablement espérer de la recherche. Lors de l'appréciation du risque, le CER doit également tenir compte de l'état de santé et de la condition personnelle du mineur ou du majeur inapte. » [78]

Ce qu'il faut retenir

- Le *Code civil du Québec* est la loi pivot encadrant le consentement à la recherche clinique au Québec
- Tout ce qui ne constitue pas un soin classique ou usuel est réputé relever de la recherche clinique

Structure de recherche au Québec



Fig 13. Logo des Fonds de la recherche en santé Québec.

Au niveau provincial, la structure de recherche principale du Québec est le Fond de recherche en Santé – Québec (FRSQ) qui est un organisme subventionnaire à but non lucratif. « Relevant du ministre de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche, de la Science et de la Technologie (MESRST), le FRQS met en œuvre les stratégies gouvernementales en matière de recherche en santé humaine telles que définies par la Stratégie québécoise de la recherche et de l'innovation. » [79] Cet organisme créé en 1964 a pour missions :

- « de promouvoir et d'aider financièrement l'ensemble de la recherche sur la santé, y compris la recherche fondamentale, clinique, épidémiologique, la recherche en santé publique et la recherche sur les services de santé;
- de promouvoir et d'aider financièrement la diffusion des connaissances dans les domaines de la recherche sur la santé;
- de promouvoir et d'aider financièrement la formation de chercheurs par l'attribution de bourses d'excellence aux étudiants des 2^e et 3^e cycles universitaires et aux personnes qui effectuent des recherches postdoctorales ainsi que par l'attribution de bourses de perfectionnement aux personnes qui désirent réintégrer les circuits de la recherche;
- d'établir tout partenariat nécessaire, notamment avec les universités, les collèges, les établissements du réseau de la santé, les ministères et les organismes publics concernés. » [79]

Les centres de recherche du FRQS sont situés dans « les établissements de santé à vocation universitaire (centres hospitaliers universitaires - CHU, instituts universitaires – IU et centres affiliés universitaires - CAU) et chacun d'eux regroupe une masse critique de chercheurs. » [79] Des pharmaciens hospitaliers peuvent être membres de l'Assemblée des chercheurs, contribuer activement à l'activité de recherche au sein de leur institution et mettre à jour leur curriculum vitae canadien, commun à toutes les demandes de fonds.

Ce qu'il faut retenir

- Au Québec, la structure de recherche principale est le FRSQ, relevant du ministre de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche, de la Science et de la Technologie
- Le FRSQ permet de promouvoir et d'aider financièrement la recherche sur la santé, la diffusion des connaissances et la formation des chercheurs
- Tous les centres hospitaliers à vocation universitaire comportent un centre de recherche et les pharmaciens hospitaliers peuvent être membre de l'Assemblée des chercheurs au sein de ces centres de recherche

La recherche clinique au Québec : quelques chiffres

La recherche clinique au Québec est très développée. En effet, « alors qu'il ne compte que 23 % de la population canadienne, il recueille en moyenne 30 % du financement provenant des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), le principal organisme subventionnaire de la recherche en santé du Canada. » [80]

De plus, « dans le secteur public, des centaines d'équipes de recherche travaillent dans les universités et dans les hôpitaux. Le Québec compte notamment quatre facultés de médecine (Université McGill, Université de Montréal, Université Laval et Université de Sherbrooke) associée chacune à un réseau universitaire intégré de santé (RUIS), des groupes de recherche, des centres de recherche ainsi que des réseaux thématiques qui offrent une occasion unique aux chercheurs à travers le Québec de collaborer dans des domaines ciblés » [80]

Également, du côté de l'industrie pharmaceutique, « une vingtaine de multinationales pharmaceutiques ont établi leur siège social canadien à Montréal. Le Québec est l'un des rares endroits au monde où une entreprise pharmaceutique peut réaliser toutes les étapes de développement d'un médicament, qu'il s'agisse de recherche fondamentale ou clinique, de fabrication ou de mise en marché. » Sur le portail du FRSQ, il est indiqué que les « 10 plus grandes sociétés pharmaceutiques du monde exercent des activités au Québec » et que « Montréal se classe sixième en Amérique pour la densité d'emplois dans le secteur pharmaceutique et huitième pour le nombre d'emplois. » [81]

La figure ci-dessous indique les domaines de recherche dans lesquels le Québec s'est vu allouer des fonds de recherche importants en 2009-2010 (Fig 14).

Parts du Québec dans le financement alloué par les IRSC (2009-2010)

Miellissement	37 %
Neurosciences et santé mentale	36 %
Cancer	33 %
Diabète, maladies cardiovasculaires et obésité	30 %
Génétique, génomique et protéomique	29 %

Source : IRSC, mars 2010

Fig 14. Résumé des parts du Québec dans le financement alloué par les IRSC (2009-2010). Source : Portail web du FRSQ – La recherche en santé au Québec – Expertise québécoise et domaines de recherche.

(http://www.frqs.gouv.qc.ca/fr/recherche_sante/expertise_quebec/ose.shtml)

Comité d'éthique de la recherche

Au niveau du Ministère de la santé et des services sociaux

Au Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS), une Direction de l'éthique et de la qualité (DEQ) voit à « maintenir, à améliorer ou à restaurer la santé et le bien-être des Québécoises et des Québécois » [82]. Le portail de cette direction propose notamment une section consacrée aux modifications législatives, une section consacrée à la recherche dans le RUIS et une section sur la formation en éthique de la recherche. La DEQ « s'est vue confier plusieurs mandats d'une grande importance, dont :

- mettre en œuvre et effectuer le suivi du dispositif québécois visant l'encadrement éthique des activités de recherche menées dans le domaine de la santé et des services sociaux;
- définir des orientations relatives à l'éthique dans le domaine de la santé et des services sociaux;
- effectuer le suivi de l'application de l'article 21 du Code civil du Québec et soutenir les comités d'éthique de la recherche du réseau;
- assurer l'élaboration d'une politique ministérielle d'assurance qualité et en coordonner le suivi;
- coordonner les liens entre le MSSS et les organismes externes concernés par la qualité et la sécurité des soins et services (ex. : organismes d'agrément, Protecteur du citoyen, Curateur public, coroner, etc.);
- assurer le suivi des mécanismes de gestion des risques et d'examen des plaintes dans les établissements;
- assurer le suivi de l'agrément des établissements;

- assurer la coordination provinciale des prix d'excellence du MSSS » [83].

On souligne sur le portail que « l'éthique est donc une discipline en mouvement, en constante évolution et dont les conclusions sont susceptibles de variations au fil du temps » [84]. On retrouve sur le site de la DEQ le répertoire des comités d'éthique du Québec. Par exemple, on note la présence de 54 CÉR. [85] La figure ci-dessous illustre le nombre et le type de comités par catégories à l'échelle du Québec (Fig 15). Notons qu'il n'existe pas de structure régionale pour les CÉR.

Répertoire des comités d'éthique du Québec

	comités d'éthique en santé et services sociaux					
	établissements	CÉR désignés	CÉR non désignés	CE cliniques	CE mixtes	
1 - Bas-Saint-Laurent	10	11	-	2	9	-
2 - Saguenay - Lac-Saint-Jean	9	12	1	1	10	-
3 - Québec	16	25	9	3	13	-
4 - Mauricie et Centre-du-Québec	8	11	2	2	7	-
5 - Estrie	10	14	2	4	8	-
6 - Montréal-Centre	56	89	34	14	41	-
7 - Outaouais	3	4	1	1	2	-
8 - Abitibi-Témiscamingue	5	5	-	1	4	-
9 - Côte-Nord	4	4	-	-	4	-
10 - Nord-du-Québec	1	1	-	-	1	-
11 - Gaspésie - Îles-de-la-Madeleine	5	5	-	-	5	-
12 - Chaudière-Appalaches	8	11	2	1	8	-
13 - Laval	3	4	1	-	3	-
14 - Lanaudière	5	7	-	2	5	-
15 - Laurentides	8	9	1	-	8	-
16 - Montérégie	13	17	1	2	14	-
cumulatif	164	229	54	33	142	0

Fig 15. Répertoire des comités d'éthique du Québec par région. Source : Portail web du ministère de la santé et des services sociaux – Direction de l'éthique et de la qualité (<http://ethique.msss.gouv.qc.ca/site/137.0.0.1.0.0.phtml>)

Au niveau universitaire

Au niveau universitaire, la recherche est une mission centrale. Par exemple, l'université de Montréal s'est dotée de trois comités d'éthique de la recherche : [86]

- **Comité d'éthique de la recherche en santé (CERES)** « pour les projets émanant des professeurs, chercheurs et étudiants des Facultés de pharmacie, médecine dentaire, sciences infirmières, de l'École d'optométrie, du Département de kinésiologie et de tous les départements, groupes et

centres de recherche de la Faculté de médecine œuvrant sur le campus. » [86]

- **Comité d'éthique de la recherche de la Faculté des arts et des sciences (CERFAS)** « pour les projets émanant des professeurs, chercheurs et étudiants de tous les départements, écoles, groupes et centres de recherche de la Faculté des arts et des sciences. » [86]
- **Comité plurifacultaire d'éthique de la recherche (CPER)** « pour les projets émanant des professeurs, chercheurs et étudiants des Facultés des sciences de l'éducation, aménagement, musique, droit et théologie et sciences des religions. » [86]

Au niveau local (CÉR)

Au niveau local, les établissements de santé possèdent un CÉR. « C'est un comité multidisciplinaire qui veille à assurer la sécurité et le bien-être des participants aux projets de recherche. Il s'assure que la recherche se déroule conformément aux principes scientifiques et éthiques. Le CER est également un comité institutionnel relevant directement du Conseil d'administration de l'Établissement. Le Comité reçoit cependant un support administratif du Centre de recherche pour l'implantation des plans ministériels. » [87]

Par exemple, au Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, à Montréal, le CÉR regroupe « une pédiatre, un hémato-oncologue, une généticienne, un psychiatre, une pharmacienne, une infirmière de recherche, deux représentants du public, un éthicien et une juriste. » [87] Cet établissement étant un hôpital mère-enfants, il est important que les membres du CÉR aient une expérience significative en pédiatrie et en obstétrique-gynécologie.

Sur le portail sur CÉR du CHU Sainte-Justine, on retrouve notamment que « tous les projets de recherche portant sur des sujets humains (incluant par exemple les tissus humains) réalisés à l'intérieur ou à l'extérieur du centre hospitalier doivent être évalués par le comité:

- S'ils sont réalisés par un chercheur du CHU.
- S'ils concernent des patients ou employés du CHU. » [87]

Les rôles du comité sont notamment d'être attentif « à la validité scientifique du projet, la faisabilité, la pertinence du projet, aux modes de recrutement des participants, au respect de la liberté de participation, aux risques et bénéfices du projet, aux mécanismes

assurant la confidentialité des données personnelles des participants et à la qualité du formulaire de consentement. » [87]

Le portail met également à disposition des chercheurs un ensemble de documents, permettant de refléter le mode de fonctionnement des essais cliniques au CHU Sainte-Justine : [88]

- Formulaire de soumission
- Formulaire de renouvellement de l'approbation d'un projet
- Formulaire de fin de projet
- Formulaire d'amendement d'un projet
- Formulaire de déclaration d'une réaction indésirable grave ou inattendue et Formulaire d'analyse d'une réaction indésirable grave ou inattendue

L'ensemble de ces procédures nécessite une approbation du CÉR local. Notons que le CÉR du CHU Sainte-Justine comporte un comité central chargé du respect des balises éthiques et de la décision finale, de trois comités scientifiques chargés d'évaluer la pertinence scientifique du projet, d'un comité administratif chargé d'évaluer les retombées économiques de la tenue du projet incluant la supervision des ententes contractuelles.

Les études consacrées à l'assurance de la qualité et à l'amélioration de la qualité, les activités d'évaluation de programmes et les évaluations de rendement, s'ils servent exclusivement à des fins d'évaluation, de gestion ou d'amélioration, ne constituent pas de la recherche et ne relèvent pas de la compétence du CÉR [89].

Ce qu'il faut retenir

- La majorité des établissements universitaires possèdent un CÉR, regroupant différents professionnels dont le pharmacien
- Le CÉR évalue régulièrement les projets de recherche soumis de l'établissement et peut compter sur un ou plusieurs comités, selon les volumes d'activités
- Le CÉR évalue la validité scientifique du projet, la faisabilité, la pertinence, et les notions d'éthique associées au projet (p.ex. recrutement, protocole, consentement, confidentialité, risques et bénéfices pour les patients)
- Tout pharmacien impliqué en recherche doit connaître l'organisation et la portée des activités du CÉR et la nature des projets qui doivent y être soumis

Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique

En 1998, le Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS) a créé son Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique, qui a deux objectifs : « la protection des personnes et le partage des responsabilités. Ce plan d'action est donc basé sur la responsabilisation des milieux et des individus. » [90] La dernière section de ce plan ministériel regroupe « les normes et les standards qui doivent guider les comités d'éthique de la recherche désignés par le ministre de la Santé et des Services sociaux aux fins de l'application de l'article 21 du *Code civil du Québec*. Ces comités sont habilités à approuver les projets de recherche auxquels participent des personnes mineures ou des personnes majeures inaptes et à en assurer le suivi. » Le plan ministériel est disponible en ligne. [91]

« En ce qui concerne les services pharmaceutiques, le plan d'action précise que le « contrôle des médicaments d'expérimentation est indissociable de la protection des personnes prêtant leur concours à des activités de recherche. L'utilisation de médicaments de recherche peut comporter des risques qui, en raison même de la nature expérimentale de la substance, ne sont pas entièrement connus. Ces médicaments doivent donc, au minimum profiter des mesures de contrôle applicables aux autres médicaments d'ordonnance. À cette fin, les établissements du réseau de la santé et des services sociaux où se déroulent les activités de recherche doivent appliquer les mesures suivantes » : [91]

- « 16) Soumettre les médicaments d'expérimentation aux même type de contrôle que celui prévu pour les médicaments d'ordonnance, conformément aux dispositions des articles 116 et 117 de la LSSS » [91]
- « 17) Au cours de l'évaluation éthique des projets, porter une attention toute particulière aux conséquences pour les participants de l'introduction de nouveaux médicaments dans le cadre des protocoles de recherche (...) ». [91]

Ce qu'il faut retenir

- Le circuit des médicaments en expérimentation doit profiter du même encadrement que tous les autres médicaments utilisés en établissement de santé
- En conséquence, le pharmacien doit être étroitement impliqué dans la mise en place de tout protocole de recherche affectant la clientèle hospitalisée et ambulatoire d'un établissement de santé

Bases de données des essais cliniques réalisés ou en cours à l'échelle internationale

On reconnaît les problèmes de sous-publication en présence de résultats négatifs. Afin de contrer ce biais, on recourt de plus en plus à des registres d'essais cliniques où l'enregistrement est requis dès le départ [92]. Cette transparence a plusieurs avantages, notamment :

- de ne pas reproduire une recherche existante ou terminée, afin de ne pas réitérer les mêmes études et de mieux cibler la recherche (population non étudiée, indication différente, doses différentes, etc.)
- d'inciter les chercheurs à divulguer les résultats de leur recherche, qu'ils soient négatifs ou positifs.

International – World Health Organization



Fig 16. Logo de la world health organization.

Sur le site de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) on note que « le Système d'enregistrement international des essais cliniques (ICTRP) de l'OMS a pour mission de veiller à ce que tous les décideurs impliqués dans le secteur des soins de santé aient accès à toutes les recherches cliniques. Ceci a pour objectif de renforcer la transparence de la recherche scientifique et partant de rendre les données factuelles scientifiques plus fiables. » [93]

Les différentes ressources du site de l'OMS concernant les essais cliniques sont les suivantes : [94]

- Australian New Zealand Clinical Trials Registry,
- Clinicaltrials.gov,
- EU Clinical Trials Register,
- Et les bases de données des pays suivants : Brésil, Chine, Inde, Corée, Cuba, Allemagne, Iran, Japon, Sri Lanka, Pays-Bas, Thaïlande.

En date du 21 mars 2014, cette base de données de l'OMS recensait 230 223 essais cliniques à travers le monde et 34 551 en pédiatrie.

États-Unis

Aux États-Unis, le portail clinicaltrials.gov « fournit aux patients, aux membres de leur famille, aux professionnels de la santé, aux chercheurs, et au public un accès facile à l'information qui concerne les essais cliniques publics ou privés sur un large éventail de maladies. » [traduction de l'anglais] [95]

Sur le portail de clinicaltrials.gov, on retrouve que « les informations sont entrées et mises à jour sur la base de données par le promoteur ou l'investigateur principal de l'étude. Généralement, les essais cliniques sont enregistrées au moment où elles débutent, et les informations sont mises à jour tout au long de l'essai clinique. » [95] [traduction de l'anglais]

Cette base de données a été créée en 2000, suite au FDA Modernization Act de 1997. L'accès aux résultats a été ajouté par la suite, en 2008, et contient des informations relatives aux participants de l'étude, aux issues de l'étude et aux événements indésirables ayant eu lieu durant l'étude.

Aux États-Unis, les essais cliniques contrôlés pour des médicaments, autre que ceux de phase I, doivent être enregistrés dans une banque de données, selon la définition de la section 801 des Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 (FDAAA). [96]

Clinicaltrials.gov regroupe des études du monde entier. En date du 15 juillet 2014, on retrouvait 170 951 essais cliniques dont 68223 aux États-Unis uniquement. Les figures 17 et 18 représentent les distributions des études recensées sur clinicaltrials.gov.

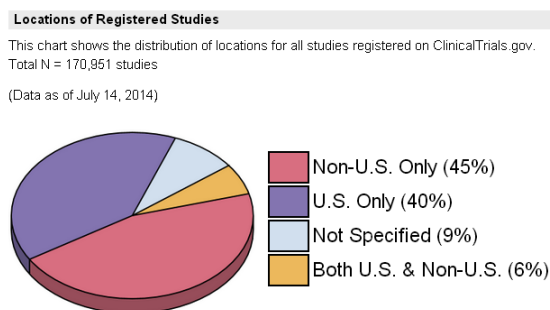


Fig 17. Répartition des études recensées sur clinicaltrials.gov. Source : Portail web de clinicaltrials.gov – Trends, charts and maps (<http://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>).

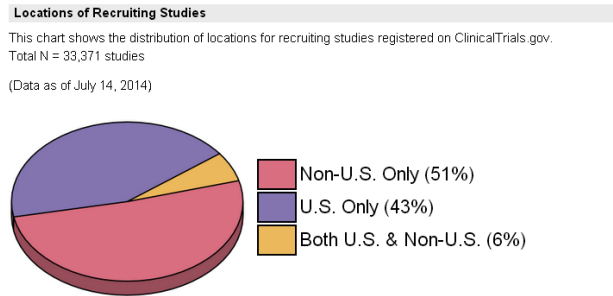


Fig 18. Répartition des études recensées sur clinicaltrials.gov en phase de recrutement de patients. Source : Portail web de clinicaltrials.gov – Trends, charts and maps (<http://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>).

De plus, l'évolution du nombre d'études recensées depuis 2000 peut être retrouvée sur le portail web de clinicaltrials.gov (Fig 19).

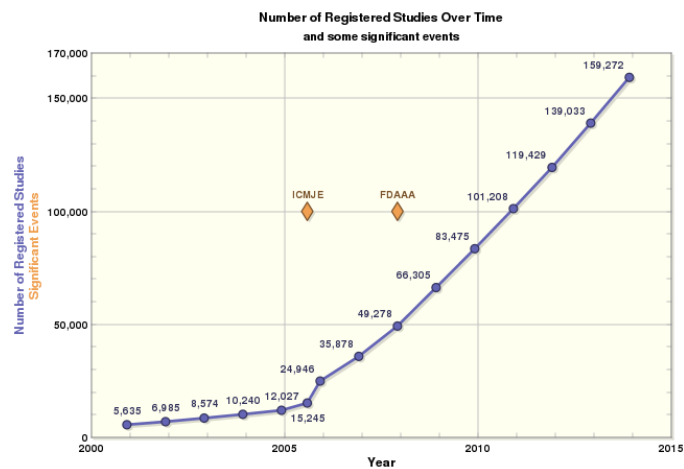


Fig 19. Évolution du nombre d'études recensées sur clinicaltrials.gov de 2000 à aujourd'hui. Source : Portail web de clinicaltrials.gov – Trends, charts and maps (<http://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>).

Europe

En Europe, le *EU Clinical Trials Register* a été créé le 22 mars 2011. Il permet, lui aussi, de référencer « les protocoles et les résultats des essais cliniques interventionnels conduit en Union Européenne (UE), dans l'Espace économique européen (EEE) et les essais cliniques en dehors de l'UE ou de l'EEE s'ils font partie d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP). » [traduction de l'anglais] [97]

Ces protocoles sont ceux ayant débuté à partir de Mai 2004 et ayant été inclus dans la base EudraCT, qui est la base de données utilisée par les autorités compétentes des différents

États pour entrer les informations relatives aux essais cliniques menés dans leur pays respectif. [98]

Contrairement aux États-Unis où les résultats sont publiés sur clinicaltrials.gov par les investigateurs, les résultats sont inscrits sur EudraCT par les promoteurs, et ajoutés à la base de données EU Clinical Trials Register après accord et validation du promoteur.

En date du 21 mars 2014, on retrouvait 22 657 essais cliniques, dont 2 981 incluant des enfants de moins de 18 ans sur le portail.

Fait étonnant, en ce qui concerne l'Europe, on retrouve 45204 études sur le site clinicaltrials.gov contre 22657 sur le site du EU Clinical Trials database. Cette différence pourrait s'expliquer notamment par le fait que le site clinicaltrials.gov recense une étude par centre dans le cas d'études multicentriques alors que le EU Clinical Trials Register n'en recense qu'une seule. De plus, le site américain est en fonction depuis plus longtemps.

Canada

Sur le portail web de Santé Canada, il est précisé qu'« il a été reconnu qu'un des principaux moyens d'accroître la transparence est de rendre publiquement accessibles les renseignements sur les essais cliniques au moyen de registres. Ainsi, les renseignements sont plus facilement accessibles aux patients, aux médecins, aux chercheurs et à d'autres parties intéressées. » [99]

En mai 2013, Santé Canada a créé une base de données des essais cliniques réalisés au Canada, accessible en ligne. [100]

Ce portail comprend « des essais pour lesquels Santé Canada a émis une lettre de non-objection (LNO) à compter du 1er avril 2013. Si une DEC est autorisée, et implique un essai chez des patients (phase I, II ou III), les informations suivantes concernant l'essai clinique, si elles sont connues, seront publiées par Santé Canada et accessible au public par l'entremise de sa base de données: numéro de protocole, titre du protocole, nom du médicament, condition médicale, population à l'étude, date d'autorisation, nom du promoteur, numéro de contrôle de Santé Canada et date du début et de fin de l'essai clinique. Les informations sur chaque DEC autorisée seront publiées peu après l'envoi de la LNO. La base de données sera mise à jour sur une base quotidienne au fur et à mesure que de nouvelles informations, telles que les dates de commencement ou de fin de l'essai, seront disponibles ». [101]

Par ailleurs, « Santé Canada continue d'encourager les promoteurs à enregistrer leurs essais cliniques dans les deux registres accessibles au public actuellement disponibles, comme Clinical Trials.gov » [100]

Accent sur l'oncologie

Certaines bases de données sont plus spécifiques, et notamment certaines recensent les essais cliniques ayant lieu en oncologie.

États-Unis

Aux États-Unis, le *National Cancer Institute* (NCI) a créé sa propre base de données concernant les essais cliniques en oncologie. [102] En date du 21 mars 2014, on retrouvait sur ce site 12 851 essais cliniques en oncologie actifs enregistrés, dont 5 785 aux États-Unis. De plus, on recensait 28 939 essais cliniques terminés et ne recrutant plus de patients.

Canada

Au Canada, la base de données de *Canadian Cancer Trials* recense les essais cliniques portant sur le domaine de l'oncologie au Canada. [103] En date du 21 mars 2014, on y retrouvait 789 essais cliniques référencés dont 701 en cours.

Au Québec, l'enregistrement des essais cliniques sur la base de données de *Canadian Cancer Trials* se fait en coopération avec le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ), « un organisme à but non lucratif dont l'objectif principal est de promouvoir la communication et la coopération entre les différents professionnels impliqués dans le diagnostic, l'investigation, la recherche et le traitement des différentes formes de cancer ainsi que certaines conditions hématologiques associées. » [104] En date du 21 mars 2014, on retrouvait 337 essais dont 315 ouverts. [105]

Diffusion des résultats des essais cliniques

Les résultats des essais cliniques sont généralement publiés dans la documentation scientifique primaire (p.ex. *New England Journal of Medicine*, *Canadian Medical Association Journal*), étant indexée dans différentes bases de données, telles que Pubmed® (National Library of Medicine). Ces données sont ensuite accessibles aux professionnels de la santé et au grand public.

Sur le portail web de *clinicaltrials.gov* [95], les résultats des études sont parfois renseignés par les investigateurs et peuvent être retrouvés dans l'onglet « Study results » de chaque essai clinique. De plus, les liens vers les publications correspondantes à chaque

essai clinique peuvent être retrouvés dans la section « More information ».

Aux États-Unis, le FDAMA précise que les résultats des essais cliniques enregistrés doivent être publiés « dans les 30 jours après que les résultats soient rendus publics ». [96]

Également, le portail web de SCImago donne un portrait quantitatif de l'impact de nombreuses revues scientifiques indexées dans la base de données Scopus® (Elsevier®) avec révision par les pairs. [106]

Ce qu'il faut retenir

- De nombreuses bases de données de référencement des essais cliniques en cours ou achevés existent, afin de contrer les biais de publication de résultats négatifs et d'accroître la transparence scientifique
- La diffusion des résultats des essais cliniques est généralement faite dans la littérature primaire et les résultats sont de plus en plus accessibles en ligne
- Les principales bases de données sont la base de la WHO, le site *clinicaltrials.gov* et le *EU Clinical Trials Register*
- Santé Canada développe depuis peu une base de données de référencement des essais cliniques
- Le pharmacien impliqué en recherche clinique doit maîtriser l'accès et la consultation à ces bases de données

Obtention d'un avis de conformité par Santé Canada à l'issu d'un essai clinique

Règlement sur les aliments et drogues

Au terme de la recherche clinique, le fabricant pharmaceutique peut déposer une présentation de drogues nouvelles ou l'équivalent afin d'obtenir un droit de commercialisation dans l'autorité réglementaire de son choix.

Au Canada, l'article C.08.005.1 du *Règlement sur les aliments et drogues* précise les documents à fournir pour examen par Santé Canada en vue de l'obtention d'un avis de conformité. [63]

Le Règlement précise notamment que « [l]e fabricant qui dépose une présentation de drogue nouvelle, une présentation de drogue nouvelle pour usage exceptionnel, une présentation abrégée de drogue nouvelle, une présentation abrégée de drogue nouvelle pour usage exceptionnel, un supplément à l'une de ces présentations ou une présentation pour l'essai clinique d'une drogue nouvelle pour usage vétérinaire doit, en plus des renseignements et du matériel exigés aux articles C.08.002, C.08.002.01, C.08.002.1, C.08.003 et C.08.005, y inclure :

- une copie des rapports d'observations cliniques relatifs à chaque sujet ayant participé à une étude comprise dans la présentation ou le supplément si celui-ci soit est mort, soit a subi une réaction indésirable grave ou une réaction indésirable imprévue, ou si l'étude, dans la mesure où elle a trait au sujet, n'a pas été complétée;
- un résumé de section pour chaque étude sur l'homme, sur l'animal et in vitro comprise dans la présentation ou le supplément;
- une synthèse globale de chaque étude sur l'homme, sur l'animal et in vitro qui est comprise dans la présentation ou le supplément ou à laquelle il est fait renvoi;
- une attestation concernant les renseignements et le matériel que contient la présentation ou le supplément, ainsi que les renseignements ou le matériel supplémentaires déposés, le cas échéant, aux fins de la modification de la présentation ou du supplément. » [63]

Au Canada, à l'issu de l'examen du dossier par Santé Canada, un avis de conformité peut être émis; notons qu'il existe plus d'un type d'avis de conformité.

Ce qu'il faut retenir

- Au terme de la recherche clinique, un laboratoire pharmaceutique peut obtenir un avis de conformité pour commercialiser son médicament dans une entité réglementaire
- L'article C.08.005 du Règlement sur les Aliments et Drogues définit ce que doit contenir le dossier de demande d'avis de conformité
- À l'issu de l'examen de ce dossier par Santé Canada, un avis de conformité peut être émis

Régime actuel d'homologation des médicaments de Santé Canada

Sur le portail Internet de Santé Canada, on retrouve le régime actuel de réglementation des médicaments au Canada, qui « se concentre sur les activités préalables à la mise en marché et est ponctuel plutôt que continu (c.-à-d. que le rôle fédéral ne croise les médicaments qu'à des moments définis, comme l'homologation ou le retrait) ». [107]

«Le fabricant d'un médicament doit soumettre une demande d'essai clinique (DEC) pour obtenir l'autorisation de procéder à un essai clinique au Canada et il doit soumettre à Santé Canada une présentation de drogue nouvelle (PDN) pour établir que son

médicament est sûr, efficace, et de haute qualité. Les fabricants doivent aussi satisfaire aux exigences d'octroi de permis aux établissements producteurs et aux exigences de bonnes pratiques de fabrication, tandis que Santé Canada détient des pouvoirs d'inspection correspondants ». [107]

«Un fabricant choisit des molécules prometteuses et leur fait passer les étapes de la mise au point de médicaments et des essais cliniques. Quand le produit est prêt, le fabricant soumet une PDN à Santé Canada, qui en vérifie la conformité à la *Loi sur les aliments et drogues* et à son règlement d'application. Si les renseignements fournis sont conformes aux conditions d'utilisation proposées (c.-à-d. l'indication thérapeutique, la définition des doses et la définition de la population apte à l'employer), Santé Canada délivre un avis de conformité. Le Ministère, au moment de délivrer cet avis de conformité, autorise également l'étiquetage du médicament. L'étiquetage comprend une monographie de produit où est résumée l'information d'ordre scientifique et médical portant sur le médicament ». [107]

L'avis de conformité est défini comme « une notification délivrée en vertu du paragraphe C.08.004(1)(a), indiquant que le fabricant/promoteur se conforme aux articles C.08.002 ou C.08.003 et C.08.005.1 du Règlement sur les aliments et drogues. Un avis de conformité est émis si la présentation est jugée conforme après un examen complet. » [108]

Après obtention de l'avis de conformité, le fabricant peut « commercialiser le médicament au Canada pour l'usage exact auquel il est destiné. Il peut aussi demander son inscription aux formulaires pharmaceutiques, ce qui signifie que le médicament sera couvert aux fins du remboursement (entier ou partiel) par le régime d'assurance-santé qui gère le formulaire en question (...) Les fabricants, dès qu'ils entreprennent la mise en marché, doivent se plier aux obligations suivantes :

- informer Santé Canada de tout signalement d'effet indésirable;
- respecter les restrictions de la Loi et du règlement en ce qui a trait la publicité;
- maintenir la qualité du médicament selon les normes appropriées;
- demander Santé Canada une autorisation supplémentaire avant d'apporter modifications importantes aux produits. » [109]

Le règlement donne à Santé Canada des outils d'application de la loi et d'assurance de la conformité, y compris l'inspection de la

conformité de la fabrication et le retrait d'un médicament du marché pour des motifs de sécurité ». [109]

La liste des médicaments ayant obtenu un avis de conformité de Santé Canada sont disponibles sur la base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP), accessible en ligne depuis le portail de Santé Canada. [109]

La figure ci-dessous, issue du portail web de Santé Canada, présente l'implication de Santé Canada dans le cycle d'un médicament dans le régime actuel de réglementation (Fig 20).

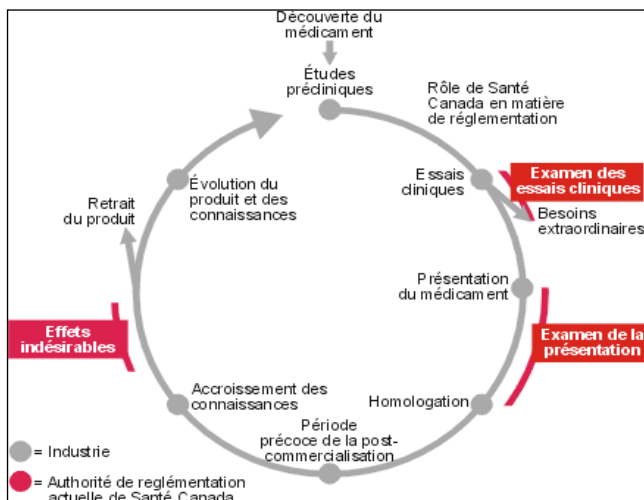


Fig 20. Gestion du cycle de vie d'un médicament par Santé Canada dans le régime actuel d'homologation des médicaments. Source : Portail web de Santé Canada – Médicaments et produits de santé – Homologation progressive (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/homologation-licensing/model/life-cycle-vie-fra.php>)

Ce qu'il faut retenir

- Actuellement, Santé Canada n'encadre le cycle d'un médicament qu'à certains moments-clés
- Santé Canada intervient au niveau de la demande d'essai clinique, de la présentation d'une drogue nouvelle et de l'obtention de l'avis de conformité

Modèle d'homologation progressive proposé par Santé Canada

Santé Canada mène depuis plusieurs années des consultations et réflexions sur le modèle d'homologation progressive reposant sur « des principes scientifiques éprouvés et sur l'application des principes de gestion des risques. Il favorise l'accès aux nouvelles thérapies prometteuses, la surveillance continue de l'innocuité, de la qualité et de l'efficacité ainsi que de l'effet utile » [110]. Si ce

modèle apparaît prometteur et souhaitable compte tenu des problèmes vécus dans le marché du médicament, il apparaît peu probable à court terme.

La figure ci-dessous, issue du portail Internet de Santé Canada, présente l'implication de Santé Canada proposée dans le modèle d'homologation progressive (Fig 21).

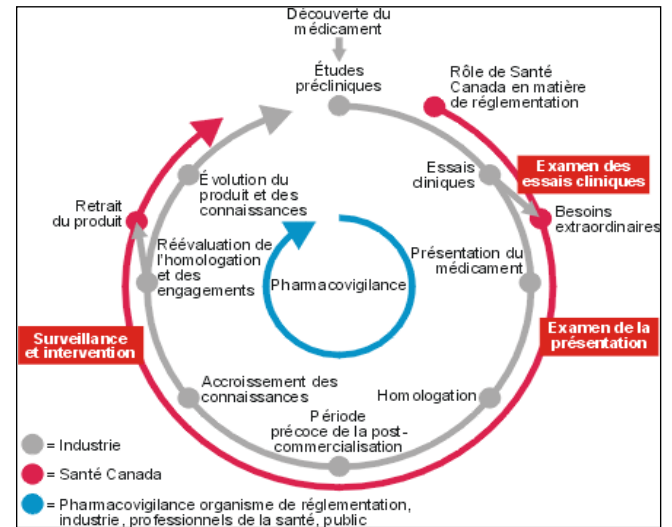


Fig 21. Gestion du cycle de vie d'un médicament par Santé Canada dans le régime d'homologation progressive des médicaments proposé. Source : Portail web de Santé Canada – Médicaments et produits de santé – Homologation progressive (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/homologation-licensing/model/life-cycle-vie-fra.php>)

Rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques après obtention de l'avis de conformité

Sur le portail Internet de Santé Canada, il est précisé que « lorsque la commercialisation d'un produit médicamenteux est approuvée, la démonstration de son innocuité et de son efficacité est généralement fondée sur des données relatives à un nombre limité de patients, dont beaucoup ont été observés dans des conditions contrôlées d'essais répartis de façon aléatoire. Souvent, les patients et les sous-groupes à risque élevé ayant des maladies concomitantes qui nécessitent l'utilisation d'autres médicaments sont exclus des essais cliniques, et les données de traitement à long terme sont limitées. » [111]

Après obtention de l'avis de conformité pour un médicament, Santé Canada demande aux détenteurs d'une autorisation de mise sur le marché (DAMM) de fournir un rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR), dont l'objectif est de « présenter une analyse complète, concise et

critique de la nouvelle information sur les risques d'un produit médicinal et de ses avantages, suivant les indications approuvées, afin de rendre possible une évaluation du profil risques-avantages global du produit. Le RPEAR devrait comprendre une évaluation de la nouvelle information pertinente au produit médicinal devenue accessible aux DAMM pendant la période examinée, dans un contexte d'information cumulative en :

- résumant l'information sur l'innocuité qui pourrait avoir une incidence sur le profil risques-avantages du produit;
- résumant toute information nouvelle importante sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle devenue accessible pendant la période examinée;
- examinant si l'information obtenue par les DAMM pendant la période examinée concorde avec les connaissances antérieures du profil risques-avantages du produit;
- réalisant une évaluation intégrée des risques et des avantages pour les indications approuvées dans les cas où de l'information importante sur l'innocuité a été découverte.

S'il y a lieu, le RPEAR devrait comprendre les mesures proposées pour optimiser le profil risques-avantages. » [111]

Actuellement, une ébauche de lignes directrices pour la préparation d'une évaluation des avantages par rapport aux risques après la mise en marché est en cours de consultation. « L'objectif de ces lignes directrices est d'aider les détenteurs d'une autorisation de mise en marché (DAMM) à effectuer l'évaluation des avantages par rapport aux risques d'un produit de santé commercialisé lorsqu'une telle évaluation leur sont demandée ou qu'ils la soumettent volontairement. Ces lignes directrices sont destinées, mais pas limitées, aux gammes de produits suivantes: les produits pharmaceutiques, produits biologiques, produits de biotechnologie et vaccins. » [112]

Ce qu'il faut retenir

- Après obtention d'un avis de conformité, les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de fournir un RPEAR du médicament
- Ce rapport permet d'intégrer les données d'innocuité et d'efficacité d'un grand nombre de patients, en condition réelle d'utilisation
- Des lignes directrices sont en cours de rédaction par Santé Canada pour la préparation de ce rapport par les laboratoires pharmaceutiques

Rôle du pharmacien en recherche clinique

Au Canada et au Québec, la recherche clinique en établissements de santé touche la pratique des pharmaciens des centres universitaires et affiliés mais aussi de plusieurs autres centres. Plusieurs éléments du cadre normatif touchent la pratique des pharmaciens d'établissements. Une revue de la documentation et des aspects particuliers à la pratique au Québec a fait l'objet de deux publications. [113-114]

La participation des pharmaciens aux activités de recherche clinique est essentielle et devrait être incontournable, encadrée notamment par plusieurs articles du chapitre VI du *Code de déontologie des pharmaciens*.

Code de déontologie des pharmaciens

En vertu de la mise à jour effectuée en 2008 du *Code de déontologie des pharmaciens* de la *Loi sur la pharmacie*, le chapitre VI précise des éléments clés entourant la participation de pharmaciens à la recherche clinique [115].

- « 87. Le pharmacien doit, avant d'entreprendre une recherche sur des êtres humains, obtenir l'approbation du projet par un comité d'éthique de la recherche qui respecte les normes en vigueur, notamment dans sa composition et dans ses modalités de fonctionnement. Il doit également s'assurer que tous ceux qui collaborent avec lui à la recherche soient informés de ses obligations déontologiques ». [115]
- « 88. Avant d'entreprendre une recherche, le pharmacien doit en évaluer les conséquences pour les participants; il doit notamment:
 - o 1° consulter les personnes susceptibles de l'aider dans sa décision d'entreprendre la recherche ou dans l'adoption de mesures destinées à éliminer les risques pour les participants;
 - o 2° s'assurer que les personnes qui collaborent avec lui à la recherche respectent l'intégrité physique et psychologique des participants ». [115]
- « 89. Le pharmacien ne peut obliger ni inciter de façon pressante une personne à participer à une recherche ou à continuer d'y participer ». [115]
- « 90. Le pharmacien doit, à l'égard d'un participant ou de son représentant légal, s'assurer:

- 1° qu'il soit adéquatement informé des objectifs du projet de recherche, des avantages, risques ou inconvénients, des avantages que lui procureraient les soins usuels s'il y a lieu, ainsi que du fait, le cas échéant, que le pharmacien retirera un avantage de son inscription ou de son maintien dans le projet de recherche;
 - 2° qu'un consentement libre, éclairé, écrit et révocable en tout temps, soit obtenu de celui-ci avant le début de sa participation à la recherche ou lors de tout changement significatif au protocole de recherche;
 - 3° qu'un consentement manifeste, spécifique et éclairé soit obtenu de celui-ci avant de communiquer des renseignements le concernant à des tiers aux fins d'une recherche scientifique ». [115]
- « 91. Dans l'exercice de la pharmacie, le pharmacien doit tenir compte de l'ensemble des conséquences prévisibles que peuvent avoir ses recherches et ses travaux sur la société ». [115]
 - « 92. Le pharmacien doit refuser de collaborer à toute activité de recherche dont les risques à la santé des sujets lui semblent hors de proportion par rapport aux avantages potentiels qu'ils peuvent en retirer ou aux avantages que leur procureraient le traitement ou les soins usuels, le cas échéant ». [115]
 - « 93. Le pharmacien doit respecter le droit d'un participant de se retirer en tout temps d'un projet de recherche ». [115]

Pharmacien chercheur

La réalisation d'un essai clinique nécessite la participation dans le protocole de recherche d'un chercheur qualifié, qui doit être un médecin ou un dentiste. [64] En revanche, un pharmacien peut être l'investigateur principal d'un protocole de recherche clinique impliquant des patients, à condition qu'un chercheur qualifié soit aussi inclus dans le protocole de recherche.

En effet, en 2000, l'American College of Clinical Pharmacy (ACCP) identifiait le rôle d'un pharmacien en tant qu'investigateur principal d'un protocole de recherche clinique. Un article publié en 2010 par l'ACCP note aussi que le nombre d'investigateurs principaux ayant un Pharm.D. et ayant été financés pour leurs

projets de recherche par les National Institutes of Health (NIH) a significativement augmenté : en 1998, seuls trois détenteurs de Pharm.D avaient obtenu un financement, contre 24 en 2007. [116]

Aux États-Unis, le nombre de pharmaciens chercheurs impliqués dans des protocoles de recherche clinique a augmenté ces dernières années. En effet, en recherchant les essais cliniques comportant la mention « PharmD » ou « Pharm.D » ou « Pharm.D. » sur le portail de clinicaltrials.gov, 1265 essais cliniques ont été retrouvés. Dans l'article de l'ACCP de 2010, 523 essais cliniques étaient mentionnés. [117]

Au Canada, nous ne détenons pas de données sur le nombre de pharmaciens impliqués comme chercheur en recherche clinique. On constate leur présence chez les pharmaciens détenant une affiliation universitaire (p.ex. les professeurs de clinique dans leur champ de spécialité à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal), ou en recherchant les auteurs dans les publications sur Pubmed. En outre, il convient de dire que la formation de base pour devenir pharmacien (c.-à-d. Pharm.D.) ne prépare pas à la recherche clinique; la formation de 2^{ème} cycle en pharmacothérapie avancée expose les pharmaciens aux principes de base de la recherche et l'essai dirigé réalisé durant le programme peut être un protocole de recherche clinique. Les pharmaciens intéressés par la recherche clinique peuvent aussi compléter une formation traditionnelle de 2^{ème} cycle, compléter et réussir des formations à la carte en recherche clinique pour des besoins spécifiques, etc.

Ce qu'il faut retenir

- Le pharmacien peut participer à l'équipe d'un projet de recherche clinique; s'il peut être chercheur principal, il ne peut toutefois être chercheur qualifié car ce rôle est réservé au médecin ou au dentiste compte tenu des habilités diagnostiques et de suivis cliniques requis
- On note une augmentation de la participation des pharmaciens aux essais cliniques au cours des dernières années
- Les pharmaciens sont peu/pas formés en recherche clinique dans leur formation de base; les programmes de 2^{ème} cycle sont requis pour y contribuer significativement

Soutien aux essais cliniques

Outre la contribution scientifique à la recherche clinique originale, le pharmacien peut aussi contribuer au soutien des essais cliniques réalisés dans son établissement, dans la foulée des exigences du Plan d'action québécois en recherche clinique.

Dans le *Règlement sur les aliments et drogues*, le titre 5 de la section C n'oblige étonnamment pas le recours aux pharmaciens pour la gestion des médicaments de recherche. Il faut comprendre que cette réglementation a une portée sur l'ensemble de la recherche clinique, incluant celle réalisée en cabinets de médecins où il n'y a pas de pharmaciens.

L'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) a publié en 1998 un document sur la recherche clinique. [118] Il est précisé que le pharmacien « devrait être responsable de s'assurer que des procédures de contrôle des médicaments utilisés en recherche sont développées » [118]

De plus, dans ce document, l'ASHP décrit les rôles du pharmacien dans le soutien aux essais cliniques :

- « une copie du protocole de recherche et de la brochure investigateur devraient être conservées par le pharmacien » [118] [traduit de l'anglais]
- « le pharmacien devrait rédiger un feuillet d'information sur le médicament de l'essai, comprenant les informations médicales, pharmaceutiques et infirmières pertinentes » [118] [traduit de l'anglais]
- « les médicaments de l'essai devraient être stockés à la pharmacie » [118] [traduit de l'anglais]
- « le pharmacien devrait tenir un inventaire à jour des médicaments de l'essai stockés à la pharmacie » [118] [traduit de l'anglais]
- « L'éducation des patients et le suivi thérapeutique sont deux fonctions cliniques particulièrement importantes et applicables aux médicaments de l'essai » [118] [traduit de l'anglais]
- « À la fin de l'étude, le pharmacien devrait retourner, transférer ou détruire les médicaments de l'essai non utilisés » [118] [traduit de l'anglais]
- « Le pharmacien devrait préparer un rapport annuel ou semi-annuel des médicaments à l'essai pour le chef du département de pharmacie et le comité de pharmacologie » [118] [traduit de l'anglais]
- « Les médicaments de l'essai devraient être stockés dans un environnement approprié contrôlé dans une zone d'accès limité, séparés des médicaments de routine » [118] [traduit de l'anglais]

- « Les pharmaciens doivent gérer l'accès aux documents d'assignation des traitements pour les essais en aveugle » [118] [traduit de l'anglais]
- « Les pharmaciens gérant les médicaments de l'essai ont une position unique pour évaluer l'observance des patients aux médicaments » [118] [traduit de l'anglais]

La Canadian Society of Hospital Pharmacists (CSHP) a également émis de nouvelles lignes directrices sur le rôle des pharmaciens dans les essais cliniques en établissements de santé en 2013. [119]

Les rôles du pharmacien y sont clairement établis :

- « Gérer l'inventaire des médicaments de recherche, en incluant l'achat, le stockage et la distribution
- Améliorer l'utilisation sécuritaire de ces médicaments
- Améliorer la compliance au protocole de recherche et à la législation en ce qui concerne les médicaments de recherche
- Maintenir un fichier contenant toutes les informations pour chaque médicament de recherche
- S'assurer que les patients inclus dans les essais cliniques reçoivent les mêmes soins pharmaceutiques que tout patient recevant des soins classiques » [119] [traduction de l'anglais]

Il est également précisé que le département de pharmacie peut participer de différentes manières à l'essai clinique, en :

- « Développant le protocole d'essai clinique
- Coordonnant l'étude sur plusieurs centres
- Préparant des codes de randomisation
- Préparant des formulations particulières
- Développant des outils d'information à l'attention des professionnels de santé qui administreront le médicament ou en réaliseront son suivi
- Développant des informations pour les patients
- Incluant des patients dans le protocole
- Effectuant le suivi des réponses au traitement
- Analysant les résultats

- Affichant les résultats de l'étude (posters, publications) » [119] [traduction de l'anglais]

En 2012, Guérin et coll. ont développé une grille d'évaluation facilitant l'organisation et l'évaluation d'un service de soutien aux essais cliniques à partir d'une revue documentaire et particulièrement les bonnes pratiques cliniques. [120] Cette grille d'évaluation comporte 40 critères portant sur les ressources humaines (4 critères), les ressources matérielles (6 critères), la gestion de l'essai (9 critères), la gestion des produits de recherche (10 critères), les soins aux patients (9 critères), l'évaluation des pratiques (2 critères) ainsi qu'un exemple de l'outil d'autoévaluation. [120]. Elle a été extrapolée à partir des bonnes pratiques cliniques applicables à la pratique pharmaceutique, ainsi que des lignes directrices de l'ASHP [118], de la Société française de pharmacie clinique (SFPC) [121] et de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCHP) [122].

Autres rôles du pharmacien et de ses collaborateurs

En plus de ses rôles de chercheur principal ou associé et de soutien aux essais cliniques, le pharmacien en établissement de santé peut également avoir d'autres rôles:

- Participation d'un pharmacien CÉR
- Rédaction de politiques et procédures incluant, par exemple, l'encadrement de l'approvisionnement, de l'entreposage, de la documentation, de la dispensation et de la facturation.
- Connaissance et respects des bonnes pratiques cliniques fédérales, incluant l'énoncé des trois conseils et les autres documents pivots pertinents
- Connaissance des lois et règlements au niveau provincial (Code civil du Québec, Loi sur la santé et les services sociaux, Loi sur la pharmacie et sa réglementation, etc.)
- Obtention de la lettre de non objection de Santé Canada
- Obtention de la lettre du CÉR local et du formulaire de consentement, lorsqu'applicable.

Plus d'informations sur les différentes activités pharmaceutiques des pharmaciens en recherche clinique retrouvée dans la littérature scientifique sont accessibles sur la fiche synthèse « Recherche clinique » du site Impact Pharmacie. [123] Notons que l'encadrement du soutien aux essais cliniques repose aussi sur la collaboration du personnel professionnel et technique qui y est associé.

Ce qu'il faut retenir

- Le pharmacien en établissement de santé a un rôle primordial de soutien aux essais cliniques. Il peut également avoir un rôle d'investigateur, en développant et coordonnant des essais cliniques menés dans un établissement. De plus, le pharmacien est régulièrement présent au CÉR.

Perspective future

Cette revue documentaire portant sur les questions éthiques, scientifiques et administratives entourant la réalisation de recherche clinique en général et plus spécifiquement en pédiatrie met en évidence un certain nombre d'enjeux pharmaceutiques que nous résumons brièvement :

- On ne connaît pas le nombre de pharmaciens impliqués en recherche clinique au Canada et au Québec, tant en recherche originale qu'en soutien aux essais cliniques
- On ne connaît pas l'importance quantitative de la recherche clinique sur les médicaments au Québec dans le réseau hospitalier (p.ex. nombre de protocoles actifs, nombre de doses dispensées, revenus et dépenses associées à ces protocoles)
- On ne connaît pas le profil des pharmaciens impliqués en recherche et connaissance/maitrise des documents pivots pertinents à ce rôle
- On ne connaît pas les retombées canadiennes des initiatives internationales et nationales mises en place afin d'encourager la recherche clinique en pédiatrie
- On ne connaît pas au Canada la proportion des essais cliniques pédiatriques vs autres populations à l'étude
- La législation fédérale en place ne permet pas un encadrement sécuritaire du circuit du médicament impliquant des médicaments utilisés en recherche clinique
- La législation fédérale ne reconnaît pas clairement le rôle du pharmacien; toutefois, le cadre normatif québécois exige pour les médicaments de recherche clinique un encadrement similaire à tout autre médicament; en outre, le Code de déontologie des pharmaciens reconnaît les obligations et devoirs des pharmaciens en recherche clinique
- Le circuit du médicament est complexe et comporte plus de 50 étapes en milieu hospitalier; l'utilisation de médicaments issus de la recherche clinique contribuent plus encore à la complexité de ce circuit, compte tenu de l'absence d'uniformité entre les protocoles et de la présence de nombreuses particularités.
- Il n'existe actuellement pas d'organisation facilitant le réseautage des pharmaciens impliqués en recherche

clinique; en établissement de santé, l'APES et la table des chefs de CHU pourraient jouer un rôle pivot afin de favoriser le partage de connaissances et d'outils et favoriser l'uniformisation des pratiques et leur conformité aux balises en place

- En somme, nous pensons que la reconnaissance du rôle du pharmacien et sa participation à la planification de tout essai clinique en établissement de santé est essentielle, et cet article peut être utile à ces discussions.

Ce qu'il faut retenir

Afin de faciliter l'identification des éléments clés de cette revue documentaire, on retrouve au tableau II les mentions relatives à ce qu'il faut retenir, proposées au fil de l'article dans les encadrés.

Tableau II Ce qu'il faut retenir

Convention relative aux droits de l'enfant de l'OMS

- Il est raisonnable de penser que la Convention relative aux droits des enfants a contribué à la réflexion entourant l'encadrement approprié de la recherche clinique en pédiatrie
- Cette convention confirme la nécessité d'impliquer, selon les tranches d'âges et les aspects pratiques applicables, les enfants dans le consentement donné à la participation à la recherche clinique

Particularités pharmacocinétiques et pratiques en ce qui concerne les enfants

- Il existe des particularités pharmacocinétiques et pratiques qui doivent être prises en compte en recherche clinique pédiatrique

Le code de Nuremberg

- Le Code Nuremberg est un texte pivot ayant établi les premières balises du consentement libre et éclairé des sujets humains participant à une recherche clinique
- Un pharmacien impliqué en recherche clinique en pédiatrie doit connaître les grandes lignes du Code Nuremberg

La déclaration d'Helsinki

- La déclaration d'Helsinki est un texte pivot énonçant les principes éthiques à respecter en recherche clinique
- Le contenu de cette déclaration a été intégré aux textes récents utilisés dans l'encadrement de la recherche clinique dans la plupart des pays occidentaux
- La publication initiale de cette déclaration précède le rapport Belmont, publié en 1979 et l'international conference on harmonisation créée en 1990
- Un pharmacien impliqué en recherche clinique en pédiatrie doit connaître les grandes lignes de la déclaration d'Helsinki

Le rapport Belmont

- Le rapport Belmont est un texte pivot qui identifie les principes fondateurs de l'éthique de la recherche et leurs conséquences en recherche clinique
- Il s'agit d'un texte pivot en Amérique du Nord
- Un pharmacien impliqué en recherche clinique en pédiatrie doit connaître les principes du rapport Belmont

L'International Conference on Harmonisation

- L'International Conference on Harmonisation est un organisme mondial pivot pour l'harmonisation des pratiques incluant notamment la recherche clinique
- L'International Conference on Harmonisation s'intéresse à la qualité, la sécurité, l'efficacité et les recommandations multidisciplinaires
- La recommandation ICH-E11 (Recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique) est la première recommandation à préciser les modalités particulières de la recherche en pédiatrie
- Un pharmacien impliqué en recherche clinique en pédiatrie doit maîtriser le contenu de la ligne directrice ICH-E11

L'initiative américaine

- L'Orphan Drug Act a contribué au développement de médicaments disponibles pour le traitement de maladies orphelines
- Le Food and Drug Administration Modernization Act a notamment permis de statuer sur les utilisations off-label, en autorisant les laboratoires pharmaceutiques à utiliser des articles scientifiques pour discuter de cet usage concernant leurs médicaments
- Le Food and Drug Administration Modernization Act a notamment donné la possibilité à la FDA d'accorder une prolongation de 6 mois de brevet pour tout médicament lorsque l'industriel a fourni suffisamment d'études pédiatriques

- Le Best Pharmaceutical for Children Act et le Pediatric Research Equity Act ont créé un cadre favorable à la recherche clinique en pédiatrie et contribué à augmenter le nombre d'études réalisées en pédiatrie et le nombre d'indications approuvées en pédiatrie depuis leurs créations respectives en 2002 et 2003
- Un pharmacien impliqué en recherche clinique doit connaître les grandes lignes du cadre législatif américain

L'initiative européenne

- L'initiative européenne fait écho à l'initiative américaine et est relativement similaire
- Le European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency peut contribuer à l'uniformisation des études pédiatriques au niveau européen grâce à des réseaux d'experts en recherche clinique pédiatrique
- Un pharmacien impliqué en recherche clinique doit connaître les grandes lignes du cadre législatif européen

Structures de recherche au Canada

- Au Canada, il existe trois principaux organismes de recherche : le conseil de recherches en sciences humaines, le conseil de recherches en sciences naturelles et en génie et les instituts de recherche en santé du Canada

Énoncé de politique des trois conseils

- L'énoncé des trois conseils est une ligne directrice pivot au Canada concernant la réalisation d'essais cliniques, découlant des documents de l'International Conference on Harmonisation
- Bien qu'il ne s'agisse pas d'une loi ou d'un règlement, elle est contraignante pour les promoteurs qui souhaitent profiter du financement de l'un des conseils
- Un pharmacien impliqué en recherche clinique doit maîtriser le contenu de l'énoncé

Norme canadienne visant la surveillance de l'éthique de recherches comportant des essais cliniques biomédicaux

- La norme canadienne visant la surveillance de l'éthique de la recherche est fédérale mais est applicable à l'échelle provinciale
- Plusieurs provinces canadiennes font/feront écho à cette norme dans leur cadre de pratique
- Un pharmacien impliqué en recherche clinique doit connaître les grandes lignes de cette norme, particulièrement s'il siège sur un Comité d'Éthique de la Recherche

Règlement sur les aliments et drogues

- Le titre 5 du Règlement sur les aliments et drogues prévoit l'encadrement de la recherche clinique réalisée sur des sujets humains
- Le Règlement sur les aliments et drogues précise les nombreuses obligations entourant la documentation à fournir par un chercheur qualifié pour réaliser un essai clinique
- L'obtention d'une lettre non-objection est pivot à la réalisation d'un essai clinique, même pour les essais réalisés en établissement de santé par les chercheurs cliniciens
- Le promoteur doit aussi fournir une demande d'essais cliniques, à l'exception des essais de phase IV
- Le pharmacien peut être chercheur principal mais pas chercheur qualifié, rôle réservé à un médecin pour les essais cliniques chez les sujets humains
- L'article C.08.004.01 prévoit une prolongation de brevet de six mois pour les promoteurs qui fournissent des données suffisantes soutenant l'utilisation de leur médicament en pédiatrie

Lignes directrices à l'intention des promoteurs d'essais cliniques

- Santé Canada est incontournable en matière de recherche clinique pour les promoteurs, quels qu'ils soient (c.-à-d. laboratoire pharmaceutique, médecin, pharmacien, etc.)
- Les pharmaciens qui soutiennent les essais cliniques au sein de leur établissement de santé devraient maîtriser les lignes directrices à l'intention des promoteurs d'essais cliniques

Comité consultatif d'experts sur les initiatives pédiatriques

- Le comité consultatif d'experts en initiatives pédiatriques a été créé dans la foulée des initiatives américaine et européenne, afin de soutenir la recherche clinique en pédiatrie
- Il n'a qu'un rôle consultatif et aucune décision n'est prise au sein de ce comité en ce qui concerne l'obtention d'un avis de conformité pour une indication pédiatrique
- Il n'existe pas de législation favorisant la recherche clinique en pédiatrie

Code civil du Québec

- Le Code civil du Québec est la loi pivot encadrant le consentement à la recherche clinique au Québec
- Tout ce qui ne constitue pas un soin classique ou usuel est réputé relever de la recherche clinique

Fond de la recherche en Santé – Québec

- Au Québec, la structure de recherche principale est le Fond de recherche en Santé – Québec, relevant du ministre de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche, de la Science et de la Technologie
- Le Fond de recherche en Santé – Québec permet de promouvoir et d'aider financièrement la recherche sur la santé, la diffusion des connaissances et la formation des chercheurs
- Tous les centres hospitaliers à vocation universitaire comportent un centre de recherche et les pharmaciens hospitaliers peuvent être membre de l'Assemblée des chercheurs au sein de ces centres de recherche

Comités d'éthique de la recherche

- La majorité des établissements universitaires possèdent un Comité d'Éthique de la Recherche, regroupant différents professionnels dont le pharmacien
- Le Comité d'Éthique de la Recherche évalue régulièrement les projets de recherche soumis de l'établissement et peut compter sur un ou plusieurs comités, selon les volumes d'activités
- Le Comité d'Éthique de la Recherche évalue la validité scientifique du projet, la faisabilité, la pertinence, et les notions d'éthique associées au projet (recrutement, protocole, consentement, confidentialité, risques et bénéfices pour les patients, etc.)
- Tout pharmacien impliqué en recherche doit connaître l'organisation et la portée des activités du Comité d'Éthique de la Recherche et la nature des projets qui doivent y être soumis

Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique

- Le circuit des médicaments en expérimentation doit profiter du même encadrement que tous les autres médicaments utilisés en établissement de santé
- En conséquence, le pharmacien doit être étroitement impliqué dans la mise en place de tout protocole de recherche affectant la clientèle hospitalisée et ambulatoire d'un établissement de santé

Diffusion des résultats des essais cliniques

- De nombreuses bases de données de référencement des essais cliniques en cours ou achevés existent, afin de contrer les biais de publication de résultats négatifs et d'accroître la transparence scientifique
- La diffusion des résultats des essais cliniques est généralement faite dans la littérature primaire et les résultats sont de plus en plus accessibles en ligne
- Les principales bases de données sont la base de l'Organisation Mondiale de la Santé, le site clinicaltrials.gov et le EU Clinical Trials Register
- Santé Canada développe depuis peu une base de données de référencement des essais cliniques
- Le pharmacien impliqué en recherche clinique doit maîtriser l'accès et la consultation à ces bases de données

Obtention d'un avis de conformité à l'issue de la recherche clinique

- Au terme de la recherche clinique, un laboratoire pharmaceutique peut obtenir un avis de conformité pour commercialiser son médicament dans une entité réglementaire
- L'article C.08.005 du Règlement sur les Aliments et Drogues définit ce que doit contenir le dossier de demande d'avis de conformité
- À l'issue de l'examen de ce dossier par Santé Canada, un avis de conformité peut être émis

Régime actuel d'homologation de Santé Canada

- Actuellement, Santé Canada n'encadre le cycle d'un médicament qu'à certains moments-clés
- Santé Canada intervient au niveau de la demande d'essai clinique, de la présentation d'une drogue nouvelle et de l'obtention de l'avis de conformité

Rapport périodique d'évaluation des avantages et risques après obtention de l'avis de conformité

- Après obtention d'un avis de conformité, les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de fournir un rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques du médicament
- Ce rapport permet d'intégrer les données d'innocuité et d'efficacité d'un grand nombre de patients, en condition réelle d'utilisation
- Des lignes directrices sont en cours de rédaction par Santé Canada pour la préparation de ce rapport par les laboratoires pharmaceutiques

Rôles du pharmacien en recherche clinique

- Le pharmacien peut participer à l'équipe d'un projet de recherche clinique; s'il peut être chercheur principal, il ne peut toutefois être chercheur qualifié car ce rôle est réservé au médecin ou au dentiste compte tenu des habilités diagnostiques et de suivis cliniques requis
- On note une augmentation de la participation des pharmaciens aux essais cliniques au cours des dernières années
- Les pharmaciens sont peu/pas formés en recherche clinique dans leur formation de base; les programmes de 2ème cycle sont requis pour y contribuer significativement
- Le pharmacien en établissement de santé a un rôle primordial de soutien aux essais cliniques. Il peut également avoir un rôle d'investigateur, en développant et coordonnant des essais cliniques menés dans un établissement. De plus, le pharmacien est régulièrement présent au Comité d'Éthique de la Recherche

Conclusion

Le circuit du médicament est complexe et les médicaments utilisés en recherche clinique contribuent à cette complexité. Cet article présente une revue documentaire portant sur les questions éthiques, scientifiques et administratives entourant la réalisation de recherche clinique en général et plus spécifiquement en pédiatrie. Il contribue à la réflexion entourant le rôle du pharmacien et l'organisation du circuit du médicament.

Relecteur : Cynthia Tanguay

Financement : Aucune source de financement.

Conflits d'intérêts : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

Références

1. UNICEF. Convention relative aux droits de l'enfant. [en ligne] <http://www.unicef.org/french/crc/> (site visité le 13 mars 2014).
2. UNICEF. Convention relative aux droits de l'enfant. Protéger et faire appliquer les droits des enfants. [en ligne] http://www.unicef.org/french/crc/index_protecting.html (site visité le 13 mars 2014).
3. UNICEF. Convention relative aux droits de l'enfant. Les droits énoncés dans la Convention relative aux droits de l'enfant. [en ligne] http://www.unicef.org/french/crc/index_30177.html (site visité le 13 mars 2014).
4. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. *N Engl J Med* 2003;349(12):1157-67.
5. Agunod M, Yamaguchi N, Lopez R, Luhby AL, Glass GB. Correlative study of hydrochloric acid, pepsin, and intrinsic factor secretion in newborns and infants. *Am J Dig Dis* 1969;14:400-14.
6. Rodbro P, Krasilnikoff PA, Christiansen PM. Parietal cell secretory function in early childhood. *Scand J Gastroenterol* 1967;2:209-13.
7. Morselli PL. Antiepileptic drugs. In: Morselli PL, ed. *Drug disposition during development*. New York: Spectrum, 1977:311-60.
8. Gupta M, Brans YW. Gastric retention in neonates. *Pediatrics* 1978;62:26-9.
9. Heimann G. Enteral absorption and bioavailability in children in relation to age. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;18:43-50.
10. Stahlberg MR, Hietanen E, Maki M. Mucosal biotransformation rates in the small intestine of children. *Gut* 1988;29:1058-63.
11. Rutter N. Percutaneous drug absorption in the newborn: hazards and uses. *Clin Perinatol* 1987;14:911-30.
12. Okah FA, Wickett RR, Pickens WL, Hoath SB. Surface electrical capacitance as a noninvasive bedside measure of epidermal barrier maturation in the newborn infant. *Pediatrics* 1995;96:688-92.
13. West DP, Worobec S, Solomon LM. Pharmacology and toxicology of infant skin. *J Invest Dermatol* 1981;76:147-50.
14. Siber GR, Echeverria P, Smith AL, Paisley JW, Smith DH. Pharmacokinetics of gentamicin in children and adults. *J Infect Dis* 1975;132:637-51.
15. Ehrnebo M, Agurell S, Jalling B, Boreus LO. Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human fetuses, neonates and adults. *Eur J Clin Pharmacol* 1971;3:189-93.
16. Hines RN, McCarver DG. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:355-60.
17. McCarver DG, Hines RN. The ontogeny of human drug metabolizing enzymes: phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:361-6.
18. Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T. Expression of CYP3A in the human liver: evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem* 1997;247:625-34.
19. Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T. Expression of CYP3A in the human liver: evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem* 1997;247:625-34.
20. Vieira I, Sonnier M, Cresteil T. Developmental expression of CYP2E1 in the human liver: hypermethylation control of gene expression during the neonatal period. *Eur J Biochem* 1996;238:476-83.
21. Treluyer J-M, Jacqz-Aigrain E, Alvarez F, Cresteil T. Expression of CYP2D6 in developing human liver. *Eur J Biochem* 1991;202:583-8.
22. Sonnier M, Cresteil T. Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. *Eur J Biochem* 1998;251:893-8.
23. Miller RP, Roberts RJ, Fischer LJ. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:284-94.
24. Robillard JE, Guillery EN, Petershack JA. Renal function during fetal life. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, eds. *Pediatric nephrology*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:21-37.
25. Arant BS Jr. Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J Pediatr* 1978;92:705-12.
26. Santé Canada. Les essais cliniques et l'innocuité des médicaments. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/med/clinical_trials-essais_cliniques-fra.php (site visité le 14 mars 2014).
27. Tribunal Militaire Américain. Le Code de Nuremberg. [en ligne] http://www.frsq.gouv.qc.ca/fr/ethique/pdfs_ethique/nuremberg_f.pdf (site visité le 17 mars 2014).

28. World Medical Association. Déclaration d'Helsinki de l'association médicale mondiale. Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. [en ligne]
<http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/> (site visité le 14 mars 2014).
29. World Medical Association (WMA). Consultation publique à propos des modifications de la Déclaration d'Helsinki de l'AMM. [en ligne]
http://www.wma.net/fr/40news/20archives/2013/2013_08/ (site visité le 19 mars 2014).
30. US Government Printing Service. Public Law 93-348. National Research Service Award Act of 1974. [en ligne]
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/STATUTE-88/pdf/STATUTE-88-Pg342.pdf> (site visité le 17 mars 2014).
31. Commission nationale pour la Protection des sujets humains. Rapport Belmont : principes éthiques et directives concernant la protection des sujets humains dans le cadre de la recherche. [en ligne] <http://www.chu-sainte-justine.org/documents/General/CdeR/BER/rapportbelmont.pdf> (site visité le 17 mars 2014).
32. International Conference on Harmonisation. History. [en ligne] <http://www.ich.org/about/history.html> (site visité le 17 mars 2014).
33. ICH. Organisation of ICH. [en ligne]
<http://www.ich.org/about/organisation-of-ich.html> (site visité le 17 mars 2014).
34. ICH. ICH guidelines. [en ligne]
<http://www.ich.org/products/guidelines.html> (site visité le 17 mars 2014).
35. Santé Canada. Ligne directrice de l'ICH E6 : les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées. [en ligne]
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e6-fra.php> (site visité le 19 mars 2014).
36. Santé Canada. L'adoption de la ligne directrice de l'ICH: Recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique - ICH thème E11. [en ligne]
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e11-fra.pdf (site visité le 17 mars 2014).
37. Archives de la World Health Organization (WHO). Brief Selective History of Pediatric Initiatives in the United States of America. [en ligne]
<http://archives.who.int/eml/expcom/children/Items/USinitiatives.pdf> (site visité le 17 mars 2014).
38. US Food and Drugs Administration. General considerations for the clinical evaluation of drugs in infants and children. [en ligne]
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071687.pdf> (site visité le 17 mars 2014).
39. Pediatrics. American Academy of Pediatrics. Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations [en ligne]
<http://pediatrics.aappublications.org/content/125/4/850.full> (site visité le 17 mars 2014).
40. US Food and Drug Administration. Orphan Drug Act. [en ligne]
<http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdact/significantamendmentstotheact/orphandrugact/default.htm> (site visité le 17 mars 2014).
41. US Food and Drug Administration. Developing products for rare diseases and conditions. [en ligne]
<http://www.fda.gov/forindustry/DevelopingProductsforrareDiseasesConditions/default.htm> (site visité le 17 mars 2014).
42. US Food and Drug Administration. FDA Modernization Act of 1997. [en ligne]
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/SignificantAmendmentstotheFDCA/FDAMA/ucm089179.htm> (site visité le 18 mars 2014).
43. US Food and Drug Administration. Best Pharmaceuticals for Children Act. [en ligne]
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/SignificantAmendmentstotheFDCA/ucm148011.htm> (site visité le 18 mars 2014).
44. US Food and Drug Administration. Pediatric Research Equity Act. [en ligne]
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM077853.pdf> (site visité le 18 mars 2014).
45. US Food and Drug Administration. New Pediatric Labelling Information Database. [en ligne]
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdNavigation.cfm?sd=labelingdatabase> (site visité le 18 mars 2014).
46. US Food and Drug Administration. Pediatric Studies Characteristics. [en ligne]
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/SDA/sdNavigation.cfm?sd=fdaaadescrptorsortablewebdatabase> (site visité le 18 mars 2014).
47. European Medicines Agency. Pediatric Regulation. [en ligne]
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000068.jsp (site visité le 18 mars 2014).

48. European Medicines Agency. Regulation No 1901/2006 on medicinal products for paediatric use. [en ligne] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf (site visité le 18 mars 2014).
49. European Medicines Agency. Orphan designation. [en ligne] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp& (site visité le 18 mars 2014).
50. European Medicines Agency. 5-year Report to the European Commission. [en ligne] http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_pediatic_report-annex1-2_en.pdf (site visité le 19 mars 2014).
51. Eichler I. European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency. European Medicines Agency.
52. European Medicines Agency. European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency. [en ligne] <http://enprema.ema.europa.eu/enprema/> (site visité le 18 juillet 2014).
53. Hoppu K, Hirschfeld S, Zajicek A. WHO Expert Consultation on Essential Medicines for Children. 2007.
54. Santé Canada. Ressources en matière d'éthique. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/sr-sr/advice-avis/reb-cer/ethiques/index-fra.php> (site visité le 19 mars 2014).
55. Groupe consultatif interagences en éthique de la recherche (GER). Énoncé de politique des trois conseils, 2ème version. [en ligne] http://www.ger.ethique.gc.ca/pdf/fra/eptc2/EPTC_2_FINAL_Web.pdf (site visité le 18 mars 2014).
56. Travaux publics et services gouvernementaux Canada. Nouvelle norme canadienne visant la surveillance de l'éthique de recherches comportant des essais cliniques biomédicaux. [en ligne] <http://www.tpsgc-pwgsc.gc.ca/oncg-cgsb/publications/nouvelles-news/nncvcb-ncsreo-fra.html> (site visité le 10 juillet 2014).
57. Loi sur les aliments et drogues. [en ligne] <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/F-27/page-1.html> (site visité le 24 mars 2014).
58. Règlement sur les aliments et drogues. [en ligne] http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.,_ch._870/ (site visité le 24 mars 2014).
59. Règlement sur les Aliments et Drogues. Section C, titre 5. [en ligne] http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.,_ch._870/ (site visité le 20 mars 2014).
60. Santé Canada. Résumé de l'étude d'impact de la réglementation – 2001. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/compl-conform/1024-fra.pdf (site visité le 20 mars 2014).
61. Lois – Justice Canada. Règlement sur les aliments et drogues. [en ligne] http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.,_ch._870/page-307.html#docCont (site visité le 13 mars 2014).
62. Santé Canada. Essais cliniques effectués à l'initiative d'un établissement ou d'un chercheur. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/cta_for_sponsors-fra.php (site visité le 10 juillet 2014).
63. Santé Canada. Aperçu du processus de demande d'essais cliniques. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/cta_overview-fra.php (site visité le 10 juillet 2014).
64. Santé Canada. Examen de votre demande. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/cta_review-fra.php (site visité le 18 mars 2014).
65. Santé Canada. L'adoption pour l'ICH – ligne directrice : recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique – ICH thème E11. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e11-fra.php> (site visité le 19 mars 2014).
66. Santé Canada. Addendum de Santé Canada sur la ligne directrice de l'ICH thème E11 « Recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique ». [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/e11_addendum-fra.php (site visité le 21 mars 2014).
67. Santé Canada. Ligne directrice : la protection des données en vertu de l'article C.08.004.1 du Règlement sur les aliments et drogues. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/data_donnees_protection-fra.php#a4 (site visité le 16 juillet 2014).
68. Santé Canada. Réglementation sur les essais cliniques. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/sr-sr/advice-avis/reb-cer/pol/clini-reg-fra.php> (site visité le 18 mars 2014).
69. Santé Canada. Ligne directrice à l'attention des promoteurs d'essais cliniques : demandes d'essai clinique. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/ctdcta_ctddec-fra.php (site visité le 18 mars 2014).
70. Santé Canada. Manuel d'essais cliniques. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/cta_intro-fra.php (site visité le 10 juillet 2014).

71. Santé Canada. Essais cliniques. Liens pertinents. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/cta_documents-fra.php (site visité le 10 juillet 2014).
72. Santé Canada. Essais cliniques. Foire aux questions. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/cta_frequent-fra.php (site visité le 10 juillet 2014).
73. Santé Canada. Comité consultatif d'experts sur les initiatives pédiatriques. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/opi-bip/peac-cceip/index-fra.php> (site visité le 20 mars 2014).
74. Santé Canada. Membres du comité consultatif d'experts sur les initiatives pédiatriques. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/opi-bip/peac-cceip/memb-fra.php#sa> (site visité le 20 mars 2014).
75. Santé Canada. Mandat provisoire du comité consultatif d'experts en initiatives pédiatriques. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dgpsa/opi-bip/peac-cceip/terms-mandat-fra.php> (site visité le 20 mars 2014).
76. Justice Québec. Le code civil. [en ligne] <http://www.justice.gouv.qc.ca/francais/sujets/glossaire/code-civil.htm> (site visité le 20 mars 2014).
77. Code civil du Québec. Version à jour au 1er mars 2014. Chapitre premier - Section I. [en ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/CCQ_1991/CCQ1991.html (site visité le 20 mars 2014).
78. Ministère de la santé et des services sociaux. Loi modifiant le Code civil et d'autres dispositions législatives en matière de recherche. [en ligne] <http://ethique.msss.gouv.qc.ca/site/modificationslegislatives.phtml> (site visité le 20 mars 2014).
79. Fond de recherche du Québec – Santé. Notre mission. [en ligne] http://www.frqs.gouv.qc.ca/fr/a_propos/qui_sommes_nous.shtml (site visité le 19 mars 2014).
80. Fond de recherche du Québec – Santé. La recherche au Québec. [en ligne] http://www.frqs.gouv.qc.ca/fr/recherche_sante/recherche_qubec.shtml (site visité le 19 mars 2014).
81. Fond de recherche du Québec – Santé. Recherche privée. [en ligne] http://www.frqs.gouv.qc.ca/fr/recherche_sante/recherche_privée.shtml (site visité le 19 mars 2014).
82. Ministère de la santé et des services sociaux. Direction de l'éthique et de la qualité. [en ligne] <http://ethique.msss.gouv.qc.ca/site/accueil.phtml> (site visité le 13 mars 2014).
83. Ministère de la santé et des services sociaux. Direction de l'éthique et de la qualité. À propos de la DEQ. [en ligne] http://ethique.msss.gouv.qc.ca/site/fr_a_propos.phtml (site visité le 13 mars 2014).
84. Ministère de la santé et des services sociaux. L'éthique et certaines dimensions de la santé et de services sociaux. [en ligne] http://ethique.msss.gouv.qc.ca/site/fr_ethique_etat.phtml (site visité le 13 mars 2014).
85. Ministère de la santé et des services sociaux. Répertoire des comités d'éthique du Québec. [en ligne] <http://ethique.msss.gouv.qc.ca/site/137.0.0.1.0.0.phtml> (site visité le 13 mars 2014).
86. Université de Montréal. Éthique de la recherche avec des êtres humains. [en ligne] <http://www.recherche.umontreal.ca/ethique-de-la-recherche/les-comites/les-comites-sectoriels-dethique-de-la-recherche/> (site visité le 20 mars 2014).
87. CHU Sainte-Justine. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine. Rôles du CER. [en ligne] https://www.chu-sainte-justine.org/recherche/page.aspx?ID_Menu=4178&ID_Page=4199&ItemID=4a (site visité le 20 mars 2014).
88. CHU Sainte-Justine. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine. Rôles du CER. [en ligne] https://www.chu-sainte-justine.org/recherche/page.aspx?ID_Menu=4178&ID_Page=4202&ItemID=4a (site visité le 20 mars 2014).
89. CHUSJ. Comité d'éthique de la recherche. Statut du CÉR. 2014. P.2.
90. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique. Bref historique. [en ligne] http://ethique.msss.gouv.qc.ca/site/fr_pam.phtml (site visité le 21 mars 2014).
91. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique. [en ligne] <http://ethique.msss.gouv.qc.ca/site/download.php?c6d3e3200feeca4c50623083af406127> (site visité le 21 mars 2014).
92. Abaid LN, Grimes DA, Schulz KF. Reducing publication bias of prospective clinical trials through trial registration. *Contraception* 2007;76(5):339-41.
93. Organisation Mondiale de la Santé. Système d'enregistrement international des essais cliniques. [en ligne] <http://www.who.int/ictrp/fr/> (site visité le 21 mars 2014).

94. Organisation Mondiale de la Santé. International Clinical Trials Registry Platform. [en ligne] <http://apps.who.int/trialsearch/> (site visité le 21 mars 2014).
95. Clinicaltrials.gov. Clinicaltrials.gov background. [en ligne] <http://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background> (site visité le 21 mars 2014).
96. Food and Drug Administration. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. [en ligne] <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf#page=82> (site visité le 14 juillet 2014).
97. EU Clinical Trials Register. [en ligne] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search> (site visité le 21 mars 2014).
98. EU Clinical Trials Register. About the EU Clinical Trials Register. [en ligne] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/about.html> (site visité le 21 mars 2014).
99. Santé Canada. Essais cliniques. Enregistrement et divulgation des résultats. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/proj/enreg-clini-info/index-fra.php> (site visité le 10 juillet 2014).
100. Santé Canada. Base de données sur les essais cliniques de Santé Canada. <http://ctdb-bdec.hc-sc.gc.ca/ctdb-bdec/index-fra.jsp> (site visité le 10 juillet 2014).
101. Santé Canada. Médicaments. Publication des informations concernant certaines demandes d'essais cliniques autorisées par Santé Canada. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/activit/annonce-annonce/ct_notice_ec_avis-fra.pdf (site visité le 10 juillet 2014).
102. National Cancer Institute. Clinical Trials. [en ligne] <http://www.cancer.gov/clinicaltrials> (site visité le 21 mars 2014).
103. Canadian Cancer Trials. [en ligne] <http://www.canadiancancertrials.ca/Default.aspx?lang=fr> (site visité le 21 mars 2014).
104. Groupe d'Étude en Oncologie du Québec. [en ligne] <http://www.geoq.info/> (site visité le 21 mars 2014).
105. Canadian Cancer Trials. Essais sur le cancer au Québec. [en ligne] <http://www.quebec.canadiancancertrials.ca/Default.aspx?lang=fr> (site visité le 21 mars 2014).
106. SCImago. [en ligne] <http://www.scimagojr.com/> (site visité le 10 juillet 2014).
107. Santé Canada. Régime réglementaire actuel. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/homologation-licensing/system/intro-fra.php> (site visité le 10 juillet 2014).
108. Santé Canada. Avis de conformité. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/index-fra.php> (site visité le 18 mars 2014).
109. Santé Canada. Recherche de produits pharmaceutiques en ligne. [en ligne] <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> (site visité le 18 mars 2014).
110. Santé Canada. Modèle d'homologation progressive. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/homologation-licensing/model/index-fra.php> (site visité le 10 juillet 2014).
111. Santé Canada. Médicaments. Ligne directrice - Rapport périodique d'évaluation des avantages et des risques (RPEAR) International Conference on Harmonisation (ICH) thème E2C(R2). [en ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e2c\(r2\)_step4_etape4-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e2c(r2)_step4_etape4-fra.php) (site visité le 10 juillet 2014).
112. Santé Canada. Consultation : Ébauche - Lignes directrices pour la préparation d'une évaluation des avantages par rapport aux risques après la mise en marché. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/medeff/_2014/bra-ear/index-fra.php (site visité le 10 juillet 2014).
113. Bussières JF, Cardinal G, Pedneault L, Lebel D, Combes C. Perspectives en matière de recherche pour les pharmaciens en établissement de santé – 1ère partie. *Pharmactuel* 2003;36(1):14-24. [en ligne] <http://www.pharmactuel.com/sommaires/200301re.pdf>. (site visité le 10 juillet 2014).
114. Bussières JF, Cardinal G, Pedneault L, Lebel D, Combes C. Perspectives en matière de recherche pour les pharmaciens en établissement de santé – 2ème partie – *Pharmactuel* 2003;36(2):68-82. [en ligne] <http://www.pharmactuel.com/sommaires/200302re.pdf>. (site visité le 10 juillet 2014).
115. Publications Québec. Code de déontologie des pharmaciens. [en ligne] http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=%2F%2FP_10%2FP10R7.htm (site visité le 18 juillet 2014).
116. American College of Clinical Pharmacy. Update: The Clinical Pharmacist as Principal Investigator. *Pharmacotherapy* 2010;30(12):485e–89e
117. Clinicaltrials.gov. [en ligne] <http://clinicaltrials.gov/ct2/home> (site visité le 19 mars 2014).
118. American society of hospital pharmacists. Guidelines on clinical drug research. [en ligne] <http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/ResearchGdlClinical.aspx> (site visité le 14 juillet 2014).

119. Canadian Society of Hospital Pharmacists. Clinical Trials : Guidelines for Pharmacists in Healthcare Institutions. 2013.
120. Guérin A, Tanguay C, Lebel D, Bussièrès JF. Création d'une grille d'autoévaluation du soutien pharmaceutique aux essais cliniques. *Can J Hosp Pharm* 2012;65(6):450–457.
121. Société française de pharmacie clinique. Manuel d'auto-évaluation de pharmacie hospitalière. [en ligne] <http://www.optimiz-sih-circ-med.fr/documents/sfpc-manuel-autoevaluation-1998.pdf> (site visité le 28 juillet 2014).
122. Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Lignes directrices sur l'utilisation des médicaments pour des essais cliniques en établissement de santé. 2001.
123. Impactpharmacie.org. Fiche synthèse Recherche clinique [en ligne] <http://impactpharmacie.org/synthese.asp?TLien=Synthese&Valeur=rclin> (site visité le 14 juillet 2014).