

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2004

N°

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mme Marine de GESTAS-BOBET

Présentée et soutenue publiquement le 14 juin 2004

REALISATION D'ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MEDICAUX : ASPECTS
REGLEMENTAIRES ET CONDUITE

Président :

Mr MERLE Christian - Professeur de Pharmacie Galénique

Membres du Jury :

Mr TRUCHAUD Alain - Professeur de Technologie Biomédicale

Mr GRIMANDI Gaël - Pharmacien Praticien hospitalier

Mme GOBIN Chantal – Directeur-Gérante - BIOMATLANTE

REMERCIEMENTS

- ◆ Monsieur le Professeur Merle, vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous en remercie et je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour le temps que vous avez bien voulu m'accorder.
- ◆ Monsieur le Professeur Truchaud, vous avez dirigé l'élaboration de ce travail. Pour votre disponibilité et vos conseils, pour votre aide et vos marques de sympathie depuis la 5^e année de pharmacie, je vous adresse mes plus sincères remerciements. Vous vous êtes toujours attachés à garder le contact, je vous en suis très reconnaissante.
- ◆ Monsieur Grimandi, vous avez accepté de juger ce travail. Pour le temps et l'intérêt que vous avez porté à cette thèse, et pour m'avoir « donné goût » aux DM, trouvez ici le témoignage de ma sincère gratitude.
- ◆ Mme Gobin, vous avez très gentiment accepté de faire partie de ce jury. Pour le temps et l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour m'avoir permis de réaliser ma première expérience professionnelle au sein de votre équipe, je vous remercie chaleureusement.
- ◆ A Arnaud, mon mari, pour son soutien et sa patience. Il a su me remotiver encore et encore, qu'il soit soulagé de me voir enfin finir mon cycle universitaire.

A Gwénola, ma jumelle, pour sa complicité et son aide pratique dans la réalisation de ce travail.

- ◆ A mes parents, pour leur écoute attentive, leurs encouragements et leurs conseils. Malgré l'éloignement, ils ont su se rendre disponibles et ils m'ont apporté une aide précieuse.
- ◆ A mes beaux-parents, pour leur sympathie et leurs coups de main avec les enfants.

- ◆ A Timothée et à Arthur, pour la joie d'être maman et tous les petits bonheurs qu'ils m'apportent chaque jour.

1. INTRODUCTION

Sous l'appellation « Dispositifs Médicaux » se trouve une grande famille de produits de santé peu ou mal connue du grand public et pourtant ces produits sont omniprésents auprès des malades.

Depuis l'article de pansement jusqu'aux appareils de radiologie, en passant par les prothèses et les instruments chirurgicaux pour ne citer qu'eux, les Dispositifs Médicaux (DM) sont utilisés pour des applications très variées dans lesquelles ils peuvent avoir une action thérapeutique, diagnostique, ou même encore, servir uniquement de support.

Ainsi, les Dispositifs Médicaux font partie intégrante de notre système de santé, ils sont d'une grande utilité pour notre thérapeutique, ils procurent notamment une diversification dans l'offre de soins.

Comme tout produit de santé, ils sont testés chez l'homme afin d'apporter la preuve de leur sécurité et de leurs performances voire même la preuve de leur efficacité.

Pour effectuer de telles évaluations cliniques, des investigations cliniques peuvent être réalisées et elles s'avèrent aujourd'hui de plus en plus nécessaires afin de répondre aux exigences de la réglementation qui tend à se renforcer au niveau de la sécurité des DM.

Au cours de mon expérience professionnelle, j'ai été amenée à travailler sur le lancement d'une étude clinique et j'ai réalisé la complexité de la tâche, et surtout le peu de guides pratiques dont nous disposons pour connaître la bonne marche à suivre face à une réglementation volumineuse qui impose d'être très méthodique.

Aussi, je souhaite que cette thèse puisse faciliter l'accès au domaine des essais cliniques de DM pour tous ceux qui sont acteurs dans ce processus.

Pour cela, la première partie de cette thèse présente la réglementation applicable aux essais cliniques de Dispositifs Médicaux. Un rappel est d'abord fait sur la réglementation des dispositifs médicaux car c'est elle aujourd'hui qui tend à augmenter le nombre d'essais cliniques à l'hôpital.

La deuxième partie concerne les particularités et les aspects pratiques de conduite d'un essai clinique de Dispositifs Médicaux. Les caractéristiques, les acteurs, et les différentes

étapes de ces essais sont présentés afin de montrer l'ampleur de l'entreprise à mener, l'intérêt que représente la sous-traitance et la nécessité de mettre en place des démarches qualité.

2. ASPECTS DE DEFINITION ET REGLEMENTATION

DES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS

MEDICAUX

2.1.SITUATION REGLEMENTAIRE DES DISPOSITIFS MEDICAUX

2.1.1.STATUT DES DISPOSITIFS MEDICAUX

2.1.1.1.Eléments de définition d'un Dispositif Médical

Les Dispositifs Médicaux (DM) représentent une grande famille de produits de santé. Leur définition apparaît dans l'article L.5211-1 du Code de la Santé Publique (CSP) 5^{ème} partie, Livre II, Titre I, Chapitre I [11] :

« On entend par Dispositif Médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut-être assistée par de tels moyens. »

On dénombre plus de 80.000 Dispositifs Médicaux en Europe [1]. On les trouve regroupés en grande famille selon la Nomenclature européenne des Dispositifs Médicaux (Global Medical Device Nomenclature), système mis au point pour identifier sans ambiguïté un dispositif au niveau international.

En voici quelques exemples : [17]

- Dispositifs d'assistances pour les personnes invalides : chaise roulante, béquille, lit électrique, appareils auditifs
- Dispositifs implantables actif et non actif : stent, pacemaker cardiaque, pompe à insuline, neurostimulateurs
- Equipeement anesthésique/respiratoire : masque à oxygène, circuit respiratoire
- Dispositifs orthopédiques : prothèse du genou, chaussures orthopédiques, corset vertébral

- Dispositifs dentaires : instruments et roulette dentaire, résines et amalgames, brosse à dents
- Équipement électronique et imagerie médicale : scanner, appareil de radiographie, électrocardiographe, laser, microscope
- Dispositifs de diagnostic in-vitro : dispositifs pour la microbiologie, l'immunologie, les tests génétiques
- Dispositifs ophtalmiques : lentilles de contact, lunettes de vue
- Instruments chirurgicaux : scalpel, forceps, drain, cathéter, sutures, masque
- Produits des biotechnologies : tissus d'ingénierie osseuse, cartilage et peau
- Consommable médical : bandage, vêtement, seringue

Ainsi, allant du consommable du plus banal à l'équipement le plus onéreux, ils représentent un **ensemble très hétérogène et d'évolution rapide, essentiel à la pratique médicale préventive, diagnostique, thérapeutique ou de suppléance, et qui englobe presque tous les moyens diagnostiques et thérapeutiques qui ne sont pas des médicaments.**

2.1.1.2. Les problèmes de classification : quelles frontières avec les médicaments ?

La complexité de cet ensemble de produits commence avec la définition même, assez ambiguë, des DM [1]. Si certains équipements ou produits à usage unique sont à l'évidence des DM, certains appareils qui pourraient répondre à la définition du CSP, par exemple une ambulance ou un ascenseur d'hôpital ne sont pas considérés comme des DM.

La proposition de **considérer un dispositif comme « médical » émane du constructeur** et découle de l'utilisation envisagée, mais celle-ci doit être **validée** par les autorités compétentes : **l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)**.

*Par exemple, un laser d'épilation ne sera considéré comme Dispositif Médical que si il est destiné au traitement de l'hirsutisme [1].

*Les gaz médicaux, utilisés en coeliochirurgie, sont considérés comme des DM, alors que s'ils sont employés en réanimation-ventilation, ce sont des médicaments [30].

Mais, le classement peut changer au cours du temps. Ainsi, les générateurs de liquide de dialyse naguère considérés comme hors du champ des DM y ont été intégrés récemment.

De plus, des chevauchements importants ont été signalés entre le champ couvert par le médicament et celui couvert par les dispositifs médicaux [26]. A ce titre, rappelons qu'un médicament se définit selon l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique comme :

« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. »

D'une manière générale, il a été admis qu'un produit relevait soit de la réglementation des médicaments soit de la réglementation des dispositifs médicaux : il n'y a pas de statut cumulatif. Il existe cependant des situations où certaines règles particulières régissant les médicaments et les dispositifs médicaux s'appliquent sur un même produit. Tel est le cas des DM incorporant un médicament ayant une action accessoire et des dispositifs destinés à administrer un médicament.

Aussi, afin de trancher sur la classification d'un produit, des critères plus ou moins déterminants doivent être pris en compte.

Le **critère déterminant** est la **méthode par laquelle l'action principale voulue est atteinte**. En reprenant la définition d'un DM du CSP, il est important de noter que ce n'est pas l'efficacité thérapeutique qui permet de distinguer un médicament d'un DM mais le **mode d'action du produit**. Si l'**action des DM** est remplie par des **moyens physiques**, celle des **médicaments** est atteinte par des **moyens pharmacologiques, immunologiques** ou **par métabolisme**. Les DM peuvent être assistés dans leur fonction par ces moyens mais dès qu'ils ne sont plus accessoires au but principal poursuivi, le produit devient médicament.

Des critères accessoires relatifs au caractère inerte ou non du produit, ou encore à la destination voulue, peuvent être également utilisés pour définir le régime d'un produit. Cependant, il existe des cas où ces critères sont inapplicables. Ainsi, certains produits

remplissent effectivement leurs fonctions par des moyens physiques mais ils sont toutefois considérés, par convention, comme des médicaments à travers l'Union Européenne : larmes artificielles, agent de conservation des organes destinés à la transplantation, les agents de diagnostic in-vivo, les produits de contraste. Si une liste de produits entrant dans l'une ou l'autre des catégories est dressée au niveau communautaire, des cas restent encore à l'étude et font l'objet de débat. L'AFSSAPS est conduite à trancher les cas litigieux et plus de 200 dossiers ont été examinés à cet effet en 2001, ce qui illustre les difficultés de mise en œuvre de la définition des Dispositifs Médicaux [1].

2.1.1.3. Les différentes catégories de DM

Dans cette grande famille des Dispositifs Médicaux, il est important de distinguer 4 types de Dispositifs Médicaux .

➤ *Les DM de diagnostic in-vitro :*

Le Code de la Santé Publique (CSP) fait une distinction entre les « DM » et « DM de Diagnostic In Vitro ». Ces derniers sont définis selon l'article L.5221-1 du CSP.

« Constituent des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro les produits, réactifs, matériaux, instruments et systèmes, leurs composants et accessoires, ainsi que les récipients pour échantillons, destinés spécifiquement à être utilisés in vitro, seuls ou en combinaison, dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, afin de fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique, avéré ou potentiel, ou une anomalie congénitale, pour contrôler des mesures thérapeutiques, ou pour déterminer la sécurité d'un prélèvement d'éléments du corps humain ou sa compatibilité avec des receveurs potentiels. »

On peut citer par exemple :

- les réactifs pour la détermination des groupes sanguins (ABO, rhésus)
- les solutions d'étalonnage et de contrôle des automates
- les récipients pour échantillons sous vide ou non

Les DM de diagnostic in-vitro ne sont donc pas destinés à être utilisés de façon directe chez l'homme et à ce titre ils ne seront pas traités dans la suite de cette étude.

➤ *Les DM implantables actifs*

Selon l'article L.5211-1 du CSP :

« Les Dispositifs Médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés Dispositifs Médicaux Implantables Actifs. »

Nous pouvons citer par exemple :

- les stimulateurs cardiaques implantables
- les implants cochléaires
- les défibrillateurs implantables

➤ *Les DM fabriqués sur mesure*

Selon l'article R.665-24 du CSP, les DM fabriqués sur mesure sont des DM fabriqués spécifiquement suivant la prescription écrite d'un médecin spécialiste indiquant, sous la responsabilité de ce dernier, les caractéristiques de conception spécifiques. Chaque DM fabriqué sur mesure est destiné à n'être utilisé que pour un patient déterminé.

Nous pouvons citer par exemple :

Les semelles orthopédiques réalisées par un podologue.

Mais, si les DM sont obtenus suivant des méthodes de fabrication continue et ont reçu une adaptation pour répondre aux besoins spécifiques du médecin, ils ne sont pas considérés comme des DM sur mesure.

➤ *les accessoires des DM*

Les accessoires sont définis selon l'article R.665-2 du CSP comme tout article destiné principalement par son fabricant à être utilisé avec un dispositif médical afin de permettre l'utilisation de ce dispositif conformément aux intentions de son fabricant. Les accessoires des DM sont traités comme des dispositifs à part.

Nous pouvons citer par exemple :

les désinfectants destinés à être utilisés avec un endoscope spécifique

les lubrifiants destinés à être utilisés avec des gants spécifiques

A l'hétérogénéité des Dispositifs Médicaux et au vague de leur définition répond la complexité de la réglementation qui leur est appliquée. Celle-ci repose sur 2 concepts complémentaires que nous allons développer à présent : le marquage CE indispensable à la mise sur le marché européen et la prise en charge des DM par l'Assurance Maladie.

2.1.2.LE MARQUAGE CE DES DM

Le marquage CE des produits symbolise l'autorisation de mise sur le marché au sein de la communauté européenne. L'obtention de ce marquage impose la conformité du DM aux exigences essentielles de la directive dont il dépend, cela peut alors nécessiter des investigations cliniques.

Organisé à l'échelle européenne, le marquage CE subordonne la mise sur le marché des DM à la **démonstration** préalable de la **sécurité** et des **performances** des Dispositifs médicaux [1].

2.1.2.1. Principes de base [26]

Depuis l'Acte Unique adopté par le Conseil Européen en décembre 1985 et entré en vigueur le 1^{er} juillet 1987, un espace sans frontières internes a été réalisé avec 3 objectifs :

- Construire le Marché Unique Européen
- Supprimer les barrières techniques aux échanges
- Maintenir un haut niveau de sécurité et de santé

Mais réaliser un grand marché sans frontières a nécessité une harmonisation des législations et des réglementations techniques déjà existantes au sein des états membres. Cette politique d'harmonisation s'est basée sur les principes de la « nouvelle approche » pour l'élaboration des directives. Ainsi, **les directives ne fixent plus de spécifications techniques précises mais imposent des objectifs généraux : les « exigences essentielles »**. Cette technique de rédaction introduit un élément de souplesse considérable dans la politique d'harmonisation européenne tout en accélérant la rédaction des textes réglementaires.

De ces directives « nouvelle approche », il est possible de dégager quelques grands principes fondamentaux :

- Les exigences essentielles définies au sein de directives spécifiques.
- Les normes harmonisées qui confèrent une présomption de conformité aux Exigences Essentielles de la directive dont elles traitent mais dont l'application reste volontaire.
- Le marquage CE, symbole visuel de conformité des produits aux exigences essentielles de la directive correspondante.
- Le Dossier Technique que doit fournir tout fabricant. Il contient un ensemble d'informations visant à démontrer la conformité de son produit aux exigences de la directive.
- La clause de sauvegarde. Dans certaines conditions, des procédures de sauvegarde permettent de contester la conformité d'un produit, la validité d'un certificat ou même la qualité d'une norme.

Le marquage CE est délivré par un organisme agréé dit « organisme notifié ».

Par son caractère obligatoire, le marquage CE n'est donc pas une marque, ni un label de qualité mais une garantie de sécurité.

2.1.2.2. Les directives européennes relatives aux DM [12], [13], [27]

Au plan réglementaire, les Dispositifs Médicaux (hormis les Dispositifs Médicaux de Diagnostic in Vitro) sont soumis aux dispositions de 2 directives européennes, à savoir :

- La Directive 90/385/CEE relative aux DMIA
- La Directive 93/42/CEE relative aux DM

➤ *La directive 90/385 du 20/06/90*

Cette directive s'applique à l'ensemble des appareillages « actifs » conçus pour être implantés au cours d'une intervention médicale ou chirurgicale dans le corps humain. Le terme « actif » signifie que le fonctionnement du dispositif fait appel à une source d'énergie non générée par le corps humain ou par la pesanteur.

La première transposition en droit interne est intervenue par la loi n°94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale. Cette directive est d'application obligatoire depuis le 1^{er} janvier 1995.

➤ *La directive 93/42 du 14 juin 1993*

Cette seconde directive, entrée en vigueur le 12 juillet 1993, couvre un champ d'application beaucoup plus large : elle concerne **tous les DM et leurs accessoires sauf, les articles destinés au diagnostic in vitro, et les DM implantables actifs**. Elle ne s'applique pas aux médicaments qui relèvent de la directive 65/65/CEE, aux produits cosmétiques qui relèvent de la directive 76/765/CEE, aux produits sanguins, aux organes, aux tissus, aux cellules, aux dispositifs contenant des « produits » d'origine humaine et les équipements de protection individuelle.

Cette directive a été transposée en droit français par le biais de la loi 94-43 du 18 janvier 1994 et du décret n°95-292 relatif aux DM définis dans l'article L.665-3 du CSP. Elle est d'application obligatoire depuis le 14 Juin 1998.

Elle se compose de 23 articles et 12 annexes.

Les principes fondamentaux de ces deux directives sont :

- la **protection** du patient
- la **responsabilité** du fabricant
- le produit doit satisfaire à des exigences (dites essentielles) de **sécurité** (analyse de risque) et de respect des **performances**
- la **traçabilité** des dispositifs du fabricant jusqu'à l'utilisateur doit être assurée.

En résumé, l'objectif de ces directives est de **garantir la qualité des soins** et la **sécurité des consommateurs et des utilisateurs** grâce à une réglementation européenne harmonisée couvrant quasiment l'ensemble des DM tout en favorisant la libre circulation de ces produits sur le marché européen par l'apposition du marquage CE.

Ainsi, ces directives permettent de mettre fin aux disparités en matière de réglementation des DM d'un Etat membre à l'autre, lesquelles pouvaient être préjudiciables à la santé publique.

2.1.2.3. Exigences essentielles [26]

Chaque DM doit satisfaire aux exigences essentielles de la directive qui lui est applicable.

Il s'agit d'abord de répondre à :

- *des exigences générales* : les DM **ne doivent pas faire courir** aux patients et aux soignants **des risques inacceptables au regard des bienfaits apportés**. Pour cela, le fabricant doit éliminer ou réduire les risques autant qu'il est possible de le faire, le cas échéant, prévoir des mesures de protection (alarmes...). En dernier recours, le fabricant

doit informer les utilisateurs des risques résiduels encourus. De plus, les DM **doivent atteindre les performances qui leur sont assignées par le fabricant** et ces performances ne doivent pas être altérées pendant la durée de vie des DM, leur stockage et leur transport.

- *des exigences relatives à la conception et à la fabrication des DM* : Il s'agit d'exigences relatives aux propriétés chimiques, physiques, et biologiques des dispositifs, aux risques d'infection et de contamination microbienne, aux interactions avec l'environnement, aux informations fournies par le fabricant...

Ces exigences essentielles portent également sur les conditions d'emballage, de stérilisation, les indications et instructions à mentionner sur l'emballage, le contenu de la notice d'instruction et les données cliniques.

« **L'évidence clinique** » reflète les exigences essentielles et **doit être obtenue** par le fabricant quel que soit le type de DM.

La démonstration est alors fondée sur les données cliniques :

- issues de la **littérature scientifique**
- ou provenant de toutes les **investigations cliniques** réalisées
- ou d'une association des deux sources

Les données cliniques doivent être en liens réels avec le dispositif concerné et scientifiquement probantes.

Les conditions dans lesquelles ces investigations doivent être menées sont indiquées dans les directives.

Les **annexes VII et X**, des directives 90/385/CEE et 93/42/CEE respectivement, fixent des **exigences** en matière de **méthodologie des investigations cliniques** pour garantir la qualité scientifique des résultats.

- Les **annexes VIII et VI**, des directives 90/385/CEE et 93/42/CEE respectivement, concernent la réalisation de la **déclaration de conformité** du DM utilisé au cours de l'investigation clinique et les **documents à tenir à disposition** de l'autorité compétente.

Le marquage CE implique la responsabilité du fabricant en terme de performances et de sécurité [40].

➤ **Notion de performance :**

Les directives européennes ne donnent pas de définition de performance, c'est un attribut intrinsèque du DM. Elle ne concerne ni l'efficacité médicale, ni l'efficience (donc le service rendu).

La norme NF EN ISO14155-1 relative aux investigations cliniques des DM pour les sujets humains [2] la définit comme le « comportement du DM en fonction de son utilisation prévue, lorsqu'il est correctement utilisé sur des sujets appropriés ».

Une performance technique c'est :

- La précision d'un thermomètre
- Le temps de résorption d'un substitut osseux
- La résistance mécanique d'un implant articulaire
- La puissance optique d'une lentille intra-oculaire
- Le débit d'un pousse seringue
- Le caractère stérile d'une compresse

Le fabricant doit définir, démontrer et revendiquer les performances.

➤ **Notion de sécurité :**

La sécurité des DM est une exigence essentielle, c'est l'absence de risque inacceptable.

Un **risque** se définit comme la **fréquence** globale d'un **danger** causant un dommage et le **degré de gravité** du dommage.

Un risque ne peut être accepté qu'au regard de son impact sur la situation réelle ou future du patient

Maîtriser un risque, cela signifie qu'on le **réduit** ou on le **supprime** en terme d'intensité et de fréquence.

Quel que soit le mode de preuve retenu pour la validation de la conception, une analyse de risques doit avoir été faite par le fabricant.

C'est une **procédure obligatoire pour tous les DM**, elle est **continue**, y compris après l'autorisation de mise sur le marché.

Elle consiste en un examen méthodique et périodique des informations disponibles. Elle s'applique à toutes les étapes de vie d'un DM, c'est à dire à la conception, à la fabrication, à la notice, le cas échéant à la maintenance insuffisante, au mésusage ou extension d'usage non prévu par le marquage CE.

Voici le principe de l'analyse de risques :

- 1- Identifier tous les dangers
- 2- Estimer les risques pour chaque danger (fréquence d'apparition et degré de gravité)
- 3- Evaluer s'ils sont acceptables
- 4- Formaliser l'analyse
- 5- Réviser périodiquement l'analyse de risques

Elle contribue à l'évaluation permanente du ratio « Bienfaits/Risques » de chaque DM.

Les informations permettant d'**estimer le niveau de risque** relatif à chaque danger, c'est à dire la fréquence d'apparition du danger et le degré de gravité, peuvent être obtenus notamment **à partir de résultats d'investigations cliniques**.

2.1.2.4. Les normes harmonisées européennes [1]

La législation européenne est fondée sur une logique de responsabilité : les directives fixent des objectifs de sécurité à atteindre qui sont obligatoires, mais les moyens pour y parvenir sont laissés au libre choix des fabricants.

Les normes harmonisées européennes constituent un corpus de références de la méthode d'évaluation des dispositifs médicaux. D'application volontaire, ces normes proposent des **solutions techniques, des moyens pratiques et facilitent ainsi la mise en conformité** aux exigences essentielles.

On distingue des normes dites « horizontales » et d'autres dites « verticales » :

- Les normes horizontales, les plus importantes, traitent des sujets suivants : analyse de risques (EN 1441), essais cliniques (EN 540 et 14155), biocompatibilité (EN 10993), stérilisation, assurance qualité (EN ISO 9001) et les normes dérivées relatives aux conditions particulières d'application des dispositifs médicaux (EN 13485).
- Les normes verticales ont une approche sectorielle et concernent les dispositifs médicaux spécifiques.

Les normes harmonisées évoluent en permanence pour tenir compte de l'expérience, elles acquièrent progressivement une portée mondiale du fait de la politique d'harmonisation entre l'Europe et le reste du monde.

Dans la majorité des cas, plusieurs normes horizontales et verticales sont applicables à un dispositif médical donné.

La mise en œuvre des normes harmonisées est parfois difficile et les problèmes rencontrés diffèrent selon le type de dispositif. Les normes horizontales sont toujours applicables et dominantes, mais elles sont parfois floues, quant aux normes verticales, elles sont en nombre insuffisant.

2.1.2.5. Procédure d'obtention du marquage CE [26] :

Le fabricant doit établir une déclaration CE de conformité après avoir **soumis le dispositif à une des procédures** de la directive visant à **attester sa conformité aux exigences essentielles**.

Les procédures d'évaluation de conformité varient en fonction de la classe du DM.

➤ *Les Classes des DM*

La caractérisation de chaque type de DM dépend d'un certain nombre de critères, à savoir

- la nature du dispositif
- sa destination (la partie vitale ou non du corps concerné par le dispositif : système nerveux central, système circulatoire central,...)
- son mode d'utilisation : actif, non actif, réutilisable ou non.
- sa durée d'utilisation : de quelques minutes (temporaire) à plusieurs années (implantable)
- son caractère invasif ou non.

Mais la **classification** va essentiellement **dépendre du risque lié à l'utilisation** du dispositif et c'est au fabricant que revient le choix de cette classe [4]. Les DM répartis entre 4 classes (I, IIa, IIb, III) correspondent à des niveaux de risque croissants, définis dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractérisation des risques en fonction de la classe du DM

CLASSE	CARACTERISATION
I	Faible degré de risque
IIa	Degré moyen de risque
IIb	Potentiel élevé
III	Potentiel très sérieux de risque

Les DMIA sont classés à part.

La différenciation de chaque classe se fait selon une méthodologie très dichotomique décrite dans l'annexe IX de la directive 93/42/CEE. On y trouve 18 règles de classification.

A titre d'exemple :

- en classe I sont regroupés : les Dispositifs non invasifs comme les objets de pansements, les instruments chirurgicaux réutilisables

- En classe Ia : les Dispositifs non invasifs destinés à la perfusion , transfusion, injection et au stockage du sang, les dispositifs implantables dentaires, les objets de pansements pour brûlure de 2nd degré.
- En classe Ib : les objets de pansement pour brûlure 3^{ème} degré, les dispositifs actifs thérapeutiques délivrant des médicaments qui sont potentiellement dangereux
- En classe III : les dispositifs invasifs de type chirurgical en rapport avec le cœur, le système circulatoire central, le SNC, les dispositifs incorporant des médicaments ou des substances présentant une activité biologique.

Dans le cas où plusieurs règles semblent pouvoir s'appliquer à un même dispositif, la règle la plus stricte devra être appliquée.

Cette classification est primordiale et revêt un caractère fondamental car elle détermine les méthodes d'évaluation de conformité acceptables.

➤ *Les modes de preuve*

Ainsi, aux 4 grandes classes de risque que nous venons de voir correspondent des procédures d'évaluation de la conformité de plus en plus contraignantes quand le numéro augmente. **Chaque directive définit dans ses annexes les modes de preuve de la conformité aux exigences essentielles.** Plusieurs combinaisons sont possibles pour arriver au même résultat, le choix étant laissé au fabricant.

➤ *Les Organismes Notifiés*

Les structures prévues pour encadrer la conformité aux exigences essentielles sont les organismes notifiés.

Les organismes notifiés sont désignés par les autorités administratives de chacun des états membres où ils sont implantés. Tous les états membres s'engagent à considérer un produit marqué suite à l'intervention d'un de ces organismes comme s'il avait été marqué sur leur propre territoire. De ce fait, les entraves aux échanges sont éliminées et les DM de différente provenance sont traités de la même façon.

Ces organismes font l'objet d'une communication officielle (notification) à la Commission Européenne qui leur attribue un numéro d'identification, celui-là même qui apparaît aux côtés du sigle CE inscrit sur les DM.

Ainsi, les organismes notifiés procèdent aux **évaluations de la conformité** en vue du marquage CE et **délivrent les certificats nécessaires**. De ce fait, ils sont amenés à **porter un jugement sur le contenu des données cliniques** et en cas de faiblesse de justification concernant les performances ou la sécurité d'un DM, ils peuvent **réclamer la réalisation d'un essai clinique supplémentaire**.

La démarche de l'organisme notifié se veut une démarche d'accompagnement : son rôle est d'aider l'industriel à monter les dossiers de marquage CE tout en conservant son indépendance et en veillant au respect des exigences essentielles.

Chaque fabricant est libre de choisir en Europe le ou les organismes notifiés avec lesquels il veut travailler.

2.1.2.6. La Matériovigilance [20]

La matériovigilance trouve son origine dans les directives européennes relatives aux DM. Chaque état membre est chargé d'organiser une **structure pour recenser et évaluer les incidents** concernant les dysfonctionnements, les altérations des performances ou des caractéristiques d'un dispositif médical, quelle que soit sa classe, ainsi que les erreurs d'étiquetage ou de notice d'utilisation **susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné la mort ou la dégradation de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers**.

La matériovigilance a pris effet en France avec la loi n°93-43 publiée au JO le 19 Janvier 1994. Celle-ci stipule **l'obligation de signalement sans délai de tout incident ou risque d'incident mettant en cause un dispositif**. Cette notification relève du fabricant mais aussi des utilisateurs ou de tiers (acheteurs, distributeurs).

Pour rendre fonctionnel le système, des décrets d'application sont parus : le décret n°95-292 du 16 mars 1995 (transposition en droit français des 2 directives concernant les dispositifs médicaux) et le décret n°96-32 du 15 janvier 1996 qui décrit l'organisation de la matériovigilance.

Ainsi en France, le dispositif de Matériovigilance mis en œuvre repose au niveau central sur une commission consultative d'experts, La Commission Nationale de Matériovigilance. Celle-ci a pour missions (article R.665-54 du CSP) :

D'évaluer les infos sur les incidents ou les risques d'incidents mettant en cause des DM.

De donner un avis au directeur générale de l'AFSSAPS sur les mesures à prendre pour les faire cesser.

De proposer au directeur général de l'AFSSAPS les enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la matériovigilance.

Au niveau local, le dispositif de matériovigilance est constitué de correspondants locaux désignés au sein des établissements de santé, des associations distribuant des DM à domicile, et chez les fabricants.

La matériovigilance s'exerce sur les DM après leur mise sur le marché en dehors de ceux faisant l'objet d'une investigation clinique. Les **incidents** entrant dans le cadre d'une **investigation clinique sont à déclarer à l'AFSSAPS**, au niveau de la Direction de l'évaluation des DM/ Département DM/ Unité de veille et d'évaluation clinique.

2.1.2.7. Les faiblesses du marquage CE [1], [15], [16]

Les limites du marquage CE sont évidentes :

Préalablement au marquage CE il n'y a pas d'études cliniques obligatoires.

Chez les fabricants, une question prime, celle de savoir **comment estimer le besoin réel ou non de réaliser un nouvel essai clinique** étant donné que la réglementation ne les y oblige pas.

En effet, la notion de « générique » peut être employée notamment avec des DM semblables présentant des caractéristiques globales identiques pour des performances identiques (exemple :les cathéters).

De plus, les essais cliniques ne sont pas toujours pratiqués car les fabricants peuvent choisir une procédure d'évaluation de la conformité, l'Annexe II de la directive 93/42/CEE, qui permet en principe de s'affranchir de beaucoup d'essais. Les fabricants fondent alors leur dossier de marquage CE sur des données précliniques et animales solides, et renforcent l'assurance qualité et la matériovigilance.

1. Les essais cliniques de marquage CE sont avant tout **destinés à vérifier la sécurité et les performances** des dispositifs médicaux. Ils ne sont **pas conçus pour déceler les erreurs de conception, sources d'effets indésirables rares ou tardifs**, que seul le suivi après mise sur le marché permet de révéler.

Le marquage CE ne juge pas de la qualité du produit, ni de son efficacité. Pour un nouveau dispositif, il ne préjuge pas de sa supériorité par rapport aux produits déjà mis sur le marché.

Les directives européennes n'utilisent jamais le terme d'efficacité mais celui de performance. Citons l'exemple des endoprothèses coronaires pour lesquelles la majorité des investigations cliniques pré-marquage CE ne donnent que des résultats immédiats avec, entre autres, la bonne pose du stent et le taux de thrombose à 24h. Mais l'efficacité d'une endoprothèse s'évalue plutôt sur le taux de rethrombose à 6 mois. Il est donc actuellement difficile de juger de l'efficacité réelle d'un nouveau stent coronaire mis sur le marché. [24]

Problèmes d'unicité des Organismes Notifiés.

En matière d'étude clinique, les Organismes Notifiés ont des exigences très variables.

En voici une illustration par l'exemple des endoprothèses coronaires [24]. Parmi les nouveaux stents jamais commercialisés, nous retiendrons pour l'un d'entre eux une demande de l'organisme notifié de réaliser des investigations cliniques sur 100 stents avec un suivi à 1 mois des patients, alors que pour un autre une étude sur 50 stents avec un simple suivi téléphonique à 48heures, était suffisante.

Aussi, il apparaît nécessaire d'harmoniser les pratiques des organismes notifiés en terme d'exigence des essais cliniques et notamment dans les cas suivants : dispositif innovant, nouvelle indication d'un dispositif existant, dispositif médical à haut risque pour une population particulière (enfants, femmes enceintes) [1].

En conclusion :

Quelle que soit la classe à laquelle appartient le dispositif et la procédure choisie, le fabricant doit procéder à une **analyse des risques** pour valider la conception du DM et doit **démontrer**, à l'aide de **données cliniques**, que les **performances qui lui sont assignées sont atteintes** et que les **effets indésirables sont acceptables**.

Il apparaît que si la nécessité du marquage CE n'est pas remise en cause la conjugaison des termes « dispositifs médicaux » et « essai clinique » n'est pas un principe encore acquis pour tous.

2.1.3.PRISE EN CHARGE DES DM A USAGE INDIVIDUEL PAR L'ASSURANCE MALADIE [27]

En France, la prise en charge d'un dispositif médical par le système de santé est conditionnée à l'évaluation du service rendu ou de l'amélioration du service rendu.

Ces concepts de service rendu ou d'amélioration du service rendu concernent **l'évaluation de l'intérêt d'un dispositif médical** ou d'une classe de dispositifs médicaux **dans la prise en charge d'une maladie ou d'un handicap.**

La loi de financement de la sécurité sociale du 29 Décembre 1999 a donné lieu à une réforme de l'inscription au remboursement des DM à usage individuel. C'est ainsi que le **Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires (TIPS) a été remplacé en l'état par la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPP)** inscrits à l'article L. 165-1 du code de la Sécurité Sociale. Le 26 Mars 2001, des décrets d'application ont rendu cette réforme effective.

Rappelons que ce remboursement est indispensable à la diffusion des DM dans les établissements de soins privés, les hôpitaux publics n'étant pas assujettis à la même contrainte [1].

Cette nouvelle procédure d'admission au remboursement se fait en 2 étapes :

- une évaluation médico-technique réalisée par la CEPP (Commission d'Evaluation des Produits et Prestations)
- une évaluation médico-économique réalisée par le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) qui a en charge la fixation de la tarification

L'inscription d'un nouveau dispositif ne peut entraîner de surcoût que s'il apporte une Amélioration du Service Rendu.

➤ ***Rôle de la CEPP (Commission d'Evaluation des Produits et Prestations)***

La CEPP assure l'évaluation médico-technique des DM afin d'émettre des avis sur :

- le **service rendu** aux assurés par les produits
- **l'Amélioration du Service Rendu (ASR)** qu'apporte le dispositif par rapport à ses comparateurs (produits déjà inscrits sur la liste)

- le caractère remboursable des dispositifs au regard de leur finalité thérapeutique grâce à une méthodologie qu'elle a définie et qui lui permet de mettre en évidence ce service rendu. (Articles R. 165-11, -12, -13 du Code de la Sécurité Sociale)

Elle fournit aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale **un avis sur le service rendu d'un produit et/ou d'une prestation**, et par conséquent sur **l'inscription sur la LPP**.

Contrairement au médicament, le service rendu par le DM n'est pas qualifié de médical. Il peut en effet être d'un autre ordre : technique ou de commodité d'emploi.

Pour rendre son avis, la CEPP examine chaque dossier de demande d'inscription établi par le demandeur (fabricant ou distributeur) où figure notamment :

- la place du DM dans la stratégie thérapeutique : elle regarde ce qu'apporte le DM par rapport aux alternatives (autres DM, médicaments, procédure chirurgicale).
- comment il se situe dans la prise en charge de la maladie et du patient.
- sa facilité d'utilisation.
- la population cible.
- Le rapport performances / effets indésirables

➤ ***Rapport Performance / Effets indésirables***

Cette partie vise à démontrer la **performance, le bénéfice** qu'on peut tirer du dispositif avec le moins d'effets indésirables possibles.

Par performance, on entend efficacité thérapeutique ou efficacité technique mais aussi bénéfice direct ou indirect pour le patient. De même, pour les effets indésirables, on peut parler aussi de risques liés à l'utilisation.

Pour juger de l'importance du ratio efficacité/sécurité, il faut se baser sur des études cliniques, si possible prospectives et randomisées.

L'efficacité est évaluée par rapport à un **critère de performance** qui peut être par exemple l'absence de complications.

Les effets indésirables sont appréciés sur la base des rapports de matériovigilance et/ou des rapports d'analyse de risques, afin d'évaluer leur nature ou leur incidence. Ils s'expriment en terme technique, mais aussi en terme de gêne ou d'inconfort pour le patient.

Il est important de préciser que dans le secteur des DM, l'obtention du résultat attendu, en terme de rapport bénéfice-risque, dépend fréquemment autant des **conditions** dans lesquelles le dispositif est **mis en œuvre** que de ses **performances propres**.

➤ *Amélioration du Service Rendu (ASR)*

Dans le cas d'une ASR, on retombe sur un système comparable à celui existant pour les médicaments avec cinq niveaux d'ASR allant du Niveau I (apport majeur) au Niveau V (absence d'amélioration, suffisante tout de même pour une inscription).

La démonstration de l'ASR est basée sur :

- Le choix du comparateur

Le comparateur choisi doit être soit déjà inscrit sur la LPP soit une autre alternative thérapeutique mais, en tout cas, il faut réaliser cette comparaison par rapport au «mieux existant» disponible.

Or, cette comparaison est souvent délicate dans le secteur des DM où la rapidité du renouvellement des gammes de produits ne permet généralement pas à la CEPP de disposer d'éléments de comparaison directe entre innovations également récentes. Il lui est en revanche plus facile d'apprécier l'ASR par rapport à des spécifications techniques minimales ou à des comparateurs plus anciens.

- L'analyse des études et données comparatives

Une fois la stratégie adoptée par rapport au comparateur, il faut fournir des éléments en faveur du dispositif concerné par l'évaluation. L'amélioration peut en effet porter sur :

- des critères cliniques ou techniques
- des notions de qualité de vie et de confort pour le patient
- des critères économiques comme le rapport coût/efficacité

Pour cela, on devrait exploiter **des études cliniques comparatives avec le dispositif versus le comparateur**. Toutefois, de telles études ne sont pas encore très répandues et c'est pourquoi, la «voie » bibliographique reste souvent privilégiée.

La CEPP garantit le **contrôle de l'efficacité thérapeutique** des produits, en s'appuyant notamment sur des études scientifiques et cliniques.

De ce point de vue, elle complète les insuffisances du marquage CE qui régit essentiellement les normes techniques de mise sur le marché des dispositifs médicaux.

Ainsi, même si les autorités ont conscience qu'il n'est pas aussi aisé de conduire un essai clinique pour les DM que pour les médicaments, **les données cliniques transmises constituent un élément primordial dans la démonstration du Service Rendu**. Il est important de noter ce niveau d'exigence des autorités de santé.

Pour ces différentes raisons réglementaires (obtention du marquage CE, et demande de remboursement), le fabricant est amené à conduire des investigations cliniques. Les institutions publiques sont amenées, elles aussi, à réaliser des essais cliniques sur les DM mais dans une démarche de recherches cognitives ou d'évaluation clinique (dans le cadre d'achat pour les hôpitaux ou de préoccupations de Santé Publique).

2.2.SITUATION REGLEMENTAIRE DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE

2.2.1.QUELQUES ASPECTS DE DEFINITION

2.2.1.1.Qu'est ce qu'une recherche biomédicale ?

On entend par « recherche biomédicale » les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. (article L.1121-1 du CSP). La recherche biomédicale doit obéir à un protocole et vise à déboucher sur une publication.

2.2.1.2.Définition de l'investigation clinique de DM

Selon la norme NF EN 540 : Investigation clinique des DM sur les sujets humains, une investigation clinique est définie comme toute étude systématique sur les sujets humains, entreprise pour **vérifier la sécurité et les performances** d'un dispositif particulier dans les **conditions normales d'utilisation**. Dans cet objectif, des essais cliniques peuvent être réalisés sur un **DM non marqué CE** ou sur un **DM ayant déjà obtenu le marquage CE**.

2.2.1.3.Distinction évaluation clinique / essais cliniques [25]

Les essais cliniques de DM font partie du processus d'évaluation clinique des DM.

De nombreuses méthodes permettent l'évaluation clinique des DM mais elles ne s'appliquent pas à tous les DM et surtout ne fournissent pas la même qualité d'information.

Nous pouvons distinguer **l'évaluation non expérimentale** avec les **essais fondés sur la simple observation** (essais non randomisés avec témoin simultané ou antérieur, essais de cohorte prospectifs, essais cas-témoin rétrospectifs, essais de suivi, séries de cas consécutifs,

simples rapports de cas) de **l'évaluation expérimentale** sous forme d'études clinique, en particulier celles précédant la commercialisation de certains DM à risque[5].

Ainsi, l'évaluation des DM ne se limite pas à la réalisation d'essais cliniques. Il existe en effet de nombreux travaux effectués régulièrement au sein des établissements de soins dans le but d'une procédure d'achat, ces études concernent des dispositifs commercialisés dont l'évaluation réglementaire a déjà été réalisée. Les études entrant dans ce cadre **explorent des points particuliers d'indication ou de performance**. Il s'agit le plus souvent **d'études rétrospectives**, dont la validité scientifique est limitée, mais qui ont l'intérêt d'identifier ou de formuler certaines questions pour des recherches plus ambitieuses. Certaines études ont pour but d'évaluer et comparer des techniques et pratiques, chirurgicales ou non invasives, communément utilisées [4].

2.2.1.4. Essais précliniques et cliniques [11]

Les essais des dispositifs médicaux en vue du marquage CE sont de 3 types :

- essais techniques
- essais sur l'animal
- essais cliniques

➤ *Essais techniques*

Les essais techniques sont effectués en général par des ingénieurs, au stade de recherche-développement, voire de conception du dispositif médical. Les cliniciens sont peu impliqués à ce stade.

Ces essais constituent un pré-requis indispensable avant les essais sur animal et a fortiori sur l'homme. Ils sont indispensables pour étudier le **vieillissement** des dispositifs médicaux ou des biomatériaux constitutifs (résistance sous contraintes dans divers milieux), en sachant qu'il peut être difficile de simuler de manière réaliste certaines contraintes sur des bancs d'essais.

➤ *Essais sur l'animal*

Les essais chez l'animal ont pour objectif de démontrer la sécurité et les performances d'un dispositif.

Pour les dispositifs médicaux nécessitant une évaluation de la biocompatibilité, une confusion est souvent faite entre l'évaluation de la biocompatibilité du dispositif entier et celle des matériaux constitutifs. Les essais **d'implantation de dispositifs entiers** chez l'animal, pré-requis indispensable avant les essais cliniques, ont pour objectif de démontrer leur **biocompatibilité à court terme** et de prévoir d'éventuels effets cliniques adverses. Des essais de biocompatibilité des matériaux à long terme restent indispensables, si ils n'ont pas déjà été faits pour des dispositifs analogues.

➤ *Essais cliniques chez l'homme pour le marquage CE*

Comme nous l'avons vu précédemment, les essais cliniques pratiqués chez l'homme dans le but du marquage CE ont pour objectif principal de **vérifier que le dispositif répond au cahier des charges en termes de sécurité et de performances**, telles que celles-ci ont été définies lors de la conception du dispositif. Ils portent habituellement sur des populations de quelques dizaines de patients. Ils n'ont pas pour but d'évaluer l'efficacité clinique du dispositif. Ils ne devraient être effectués, éthiquement parlant, qu'après que des essais sur animal ont prouvé la fonctionnalité et la biocompatibilité du dispositif médical à court terme.

➤ *Essais cliniques sur DM marqués CE [10]*

Plusieurs raisons incitent les industriels à évaluer leur DM au moyen d'une investigation clinique après l'obtention du marquage CE :

- Le DM a obtenu un marquage CE dans un pays mais la **réglementation du pays** dans lequel le fabricant souhaite le commercialiser demande des **garanties supplémentaires** (cas de l'agrément FDA).

- Le fournisseur souhaite poursuivre l'évaluation du DM dans un **intérêt scientifique ou commercial**.
- Une évaluation clinique est nécessaire pour l'inscription sur la LPP et donc **l'obtention du remboursement**

Ces essais servent alors à démontrer l'efficacité ou l'utilité d'un DM. Par efficacité, on entend l'aptitude d'une activité médicale à modifier le cours naturel d'une maladie en tant que phénomène de masse [23]. L'utilité, c'est l'avantage que présente le dispositif pour le patient en terme de sécurité, d'efficacité, de qualité de vie, de réduction de traitements associés.

2.2.2.EXPERIMENTATION HUMAINE DES DISPOSITIFS MEDICAUX : NOTIONS D'ETHIQUE [8]

Dans nos sociétés, personne ne songerait à s'opposer aux progrès de la Thérapeutique ou même à ne pas les souhaiter. Or ces progrès passent nécessairement par une évaluation scientifique, c'est à dire par la réalisation d'une forme d'expérimentation humaine précisément dénommée « essais cliniques ». Il y a donc un **devoir d'essai** fondé sur l'idée qu'il n'est **pas conforme à l'éthique d'administrer des produits** dont on n'a **pas préalablement démontré la sécurité d'emploi et les performances** (dans un premier temps) et **l'efficacité**, (dans un second temps), au regard de l'évolution et de la gravité naturelles des affections à traiter.

Le rapport bénéfices / risques, c'est à dire la somme des avantages qu'il procure face aux inconvénients dont il peut être la cause, doit être favorable aux patients.

L'évaluation et la validation d'une thérapeutique ne peuvent venir que d'une démarche scientifique, réalisée selon une **methodologie rigoureuse, celle de l'essai clinique**. L'évaluation rigoureuse d'une thérapeutique est de l'intérêt des patients et elle est un devoir. Ce qui est contraire à l'éthique, ce n'est donc pas de faire des essais, c'est de ne pas en faire, ou de faire des essais non scientifiques, c'est à dire inutiles.

Mais ce n'est pas pour autant que l'on peut déduire que tout essai clinique est éthique. Pour être éthique, un essai clinique doit avoir été précédé d'études précliniques, avoir une valeur scientifique et n'exposer des patients volontaires qu'à un risque acceptable, compte tenu de leur état et de la gravité de la pathologie à traiter.

➤ *L'obligation du pré-requis*

On doit disposer, avant de passer à l'homme, de pré-requis « suffisants » obtenus à la suite **d'essais techniques, in vitro et sur l'animal**. Il importe de tester le produit, en particulier sur des espèces animales judicieusement choisies, afin de se faire une idée, la plus précise possible, de son innocuité ou de sa toxicité, avant de l'essayer chez l'homme. L'objectif est **d'évaluer de manière prédictive**, à partir de données expérimentales animales, les **risques** encourus par l'espèce humaine du fait de l'exposition au produit. Dans ces circonstances, l'animal est substitué à l'homme pour courir à sa place des risques inacceptables, parce qu'inconnus et de permettre **une expérimentation humaine ultérieure mieux ciblée et beaucoup moins risquée**.

Bien que les résultats observés chez l'animal ne soient pas directement extrapolables à l'homme, ce type de pré-requis est un préalable scientifique et éthique à toute utilisation (implantation) chez l'homme.

➤ *La valeur scientifique*

La valeur scientifique de l'essai clinique se fonde :

- sur **l'intérêt scientifique, médical ou de santé publique** qu'il y a à le mettre en œuvre. On ne doit pas faire un essai pour faire un essai, ni refaire un essai déjà et bien réalisé.
- Sur la **rigueur de sa méthodologie**, autrement dit sur les moyens que l'on se donne d'avoir un résultat fiable et exploitable. Il ne serait en effet pas éthique d'inclure des patients dans un essai dont l'objectif ne serait ni intéressant ni profitable à la collectivité ou dont on n'aurait aucune chance de pouvoir tirer la moindre conclusion.

Lorsque l'on réalise un essai clinique sur des malades, il s'agit de concilier deux impératifs : soigner un patient et, dans le même temps, **évaluer une thérapeutique**. Pour le malade recruté dans un essai, il peut exister de sérieux avantages à participer à cette recherche. Le nouveau traitement par le DM testé étant peut-être le meilleur, il pourra être parmi les premiers à le recevoir pendant l'étude. Dans tous les cas, il bénéficiera en cours d'essai d'une **surveillance** particulièrement **attentive**. Enfin, il devient un **partenaire de recherche** et cette motivation peut aider certains patients à supporter des moments difficiles.

L'essai clinique est donc un compromis permettant de répondre au double objectif de l'évaluation et des soins. Il ne sacrifie pas le malade d'aujourd'hui au bien être du patient de demain.

2.2.3.LES PRINCIPAUX TEXTES INTERNATIONAUX ET EUROPEENS ENCADRANT LES ESSAIS CLINIQUES DE DM [19]

Historiquement, les premiers principes en matière de bioéthique au niveau international ont été posés par le code de Nuremberg en 1947. Celui-ci a autorisé l'expérimentation humaine pour le bien de la société, qu'assortie de 10 conditions fortes dont la première était l'obligation du consentement volontaire et dont la plupart était en théorie inscrites dans la déontologie médicale.

2.2.3.1.La déclaration d'Helsinki

La déclaration d'Helsinki en juin 1964 est fondamentale ; elle reprend les principes du code de Nuremberg et les précise. Il s'agit en fait de simples **recommandations** « destinées à guider les médecins dans les recherches biomédicales portant sur l'être humain ». Elle reconnaît la **nécessité de l'expérimentation sur l'homme** malgré les risques qu'elle comporte comme toute pratique médicale. Elle distingue les contraintes liées à la réalisation des essais thérapeutiques ou diagnostiques d'une part et celles liées à la mise en œuvre des expérimentations sans objectif thérapeutique direct d'autre part.

2.2.3.2. Les Bonnes Pratiques Cliniques

Les Bonnes Pratiques Cliniques couramment appelées BPC correspondent à un ensemble de dispositions pour mener à bien les essais cliniques dans le **respect des personnes qui s'y prêtent**, sans **compromettre la validité des données** et ceci afin de permettre une exploitation de ces données.

Le guide européen des BPC appelé « **BPC européennes** » est entré en vigueur le 1^{er} juillet 1991 sous la forme d'une note explicative de la Commission européenne. « Ces principes concernent essentiellement l'industrie pharmaceutique (...) De plus, ils peuvent être appliqués plus largement par toutes personnes entreprenant des études expérimentales chez l'homme » [7]. Ces recommandations s'impose donc scientifiquement et non par la voie réglementaire aux essais cliniques de DM.

Elles insistent sur la **nécessité de formaliser à l'avance** et par écrit **des procédures** concernant l'**organisation** et la **conduite** d'un essai, le **recueil des données**, les **documents** et les **vérifications**. Le respect de telles procédures permet d'attester que toutes les données, toutes les informations et tous les documents ont été correctement produits, consignés et rapportés.

Depuis le 17 janvier 1997, de nouvelles Bonnes Pratiques Cliniques internationales s'appliquent aux essais : les BPC-ICH (*International Conference of Harmonization*). L'objectif de ces recommandations ICH est de fournir une norme applicable par les pays de l'union européenne, par le Japon et les Etats-Unis, afin de faciliter l'acceptation mutuelle des données par les différentes autorités compétentes.

2.2.3.3. Les nouvelles normes harmonisées NF EN ISO 14155 :2003 [2], [3]

De nouvelles normes sur les investigations cliniques des dispositifs médicaux pour sujets humains NF EN ISO 14155-1 : exigences générales et NF EN ISO 14155-2 : Plan d'investigation ont été publié tout dernièrement au Journal Officiel. Ce sont des normes homologuées au titre des directives 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux

implantables actifs, et 93/42/CEE, relative aux dispositifs médicaux, elles viennent remplacées l'EN 540. Elles sont d'application volontaire et constituent un outil permettant de respecter les exigences de ces directives.

➤ *La partie 1*

Cette partie est relative à toutes les investigations cliniques portant sur des dispositifs médicaux dont la **performance clinique et la sécurité sont évaluées sur des sujets humains**.

Cette partie définit les exigences relatives à **l'organisation, la conduite, le contrôle, le recueil des données et la documentation** des investigations cliniques portant sur un dispositif médical. Elle fixe aussi des exigences générales pour :

- protéger les sujets humains,
- assurer la conduite scientifique des investigations cliniques,
- aider les promoteurs, les moniteurs, les investigateurs cliniques, les comités d'éthique, les autorités de réglementation et les organismes impliqués dans l'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux.

L'ensemble de ces exigences permet donc de **démontrer la performance** d'un dispositif médical **pendant l'utilisation clinique**, de **révéler tout événement indésirable** dans des conditions normales d'utilisation et de **permettre l'évaluation des risques acceptables au regard des performances assignées** au dispositif médical.

➤ *La partie 2*

Cette partie spécifie plus en détail des exigences relatives à la préparation d'un plan d'investigation clinique pour une étude clinique de dispositifs médicaux. Un plan d'investigation clinique, élaboré en accord avec les exigences de la présente norme et le respect de ses dispositions, permettra d'aider à **optimiser la validité scientifique et la reproductibilité des résultats** d'une investigation clinique.

Les modifications apportées par les normes NF EN ISO 14155 à la norme NF EN 540 sont précisées dans l'annexe 1.

Conclusion :

Ces 2 normes apportent une amélioration de la norme NF EN 540 en clarifiant et précisant certaines exigences. Les nouvelles exigences ne font que formaliser des pratiques existantes et permettent d'éviter des échecs et d'améliorer dans certains cas, la qualité et le niveau scientifique de certaines recherches.

Elles conduiront à une amélioration de la valeur scientifique des investigations cliniques des DM et à une plus large reconnaissance de ces investigations.

2.2.4.LEGISLATION FRANCAISE DES ESSAIS CLINIQUES DE DM

La France dispose d'une législation spécifique destinée à encadrer les recherches biomédicales en visant à protéger les personnes se prêtant à de telles recherches.

2.2.4.1.Loi Huriet-Serusclet :[8]

La loi Huriet-Sérusclet n° 88-1138 du 20 décembre 1988 concerne la protection des personnes se prêtant aux recherches biomédicales.

Cette loi rappelle, dans ses grandes lignes, la majorité des grands principes éthiques et leur donne une forme légale. Elle a une portée générale applicable à toutes les recherches quels que soient les produits testés. Bien évidemment, l'industrie pharmaceutique est concernée au premier chef mais aussi les industries de dispositifs médicaux.

- Les **conditions de recherche** en particulier, chez le volontaire sain, la femme enceinte, les personnes privées de liberté, les mineurs et les majeurs protégés par la loi sont fixées.
- Des **assurances couvrant la responsabilité civile du promoteur** sont obligatoires pour l'indemnisation en cas de dommages.
- Il faut obtenir un **consentement personnel, libre, éclairé, exprès, écrit**, vérifiable de la personne qui se prête à la recherche. Sur ce point la loi française va au-delà des recommandations internationales, puisque la nécessité du recueil du consentement préalable et écrit est clairement une obligation
- Le médecin investigateur doit **soumettre son projet de recherche à un comité de protection des personnes (CCPPRB)**. Ce comité donne son avis sur la valeur scientifique du projet et la garantie des personnes, c'est à dire la protection des participants en termes de bénéfices escomptés, de risques encourus, d'information des sujets et de modalités du recueil de leur consentement. Sans l'obtention d'un avis favorable du CCPPRB, un essai clinique ne peut avoir lieu.

- les essais sont autorisés dans certaines conditions, dont le non respect fait encourir des sanctions pénales qui font l'objet du chapitre V de la loi (durée d'emprisonnement, montant des amendes.)
- une distinction est faite entre les recherches avec ou sans bénéfice individuel direct. Les essais sans Bénéfice Individuel Direct (BID) ne peuvent être menés que dans des centres agréés par l'AFSSAPS et les sujets sont alors indemnisés.

Les décrets d'application de cette loi énumèrent le contenu d'informations à transmettre aux différents acteurs ou participants à la recherche (autorités administratives, CCPPRB, directeurs d'établissements, investigateurs, ...)

Ils précisent aussi les conditions à respecter concernant notamment :

- la gratuité : les produits ou fournitures utilisés dans l'essai doivent être fournis gratuitement par le promoteur, qui prend également en charge les frais liés spécifiquement au protocole
- les contrats d'assurance : l'assurance obligatoire contractée par le promoteur pour garantir l'indemnisation des victimes d'une recherche peut prévoir des clauses d'exclusion (absence de consentement, d'avis d'un CCPPRB,...), conduisant le promoteur à indemniser sur ses fonds propres.

2.2.4.2. Loi Informatique et Liberté :

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés régit l'utilisation sur support informatique de données nominatives ou indirectement nominatives (c'est à dire pouvant permettre l'identification des personnes, même si cela n'est possible qu'en suivant des procédures) quel que soit le domaine d'exploitation.

Ce texte a été complété par la loi n°94-548 du 1^{er} juillet 1994 qui prévoit que tous les traitements informatiques comportant des données médicales utilisées à des fins de recherche dans le domaine de la santé doivent faire l'objet d'une autorisation préalable afin de vérifier la mise en place de procédures de sécurité et de confidentialité des informations à caractère médical collectées. La Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) veille au respect de cette confidentialité.

2.2.4.3.Loi DMOS (Diverses Mesures d'Ordre Social) du 27 janvier 1993

L'article L.365-1 du CSP précise que les avantages ou rémunérations perçus par l'investigateur doivent faire l'objet d'un contrat financier qui sera signé par le promoteur et l'investigateur. Une copie de ce document doit être adressée au Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins dont l'investigateur principal dépend.

2.2.4.4.Loi « droit des malades et qualité du système de santé »

La loi n°2002-303 du 4 mars 2002 comporte des articles relatifs à l'accès direct par le malade aux données médicales le concernant et à l'obligation faite aux organisateurs de communiquer les résultats globaux des recherches aux personnes qui s'y sont prêtées.

2.2.5.INADAPTATION ET REVISION DE LA LOI HURIET-SERUSCLAT

2.2.5.1.Dysfonctionnements de la loi Huriet-Serusclat :

La loi Huriet du 20 décembre 1988 fixe les conditions dans lesquelles toute recherche clinique doit être menée. Le respect de ces exigences, et notamment celle concernant la **fourniture gratuite** des produits soumis à évaluation, a été acceptée au fil des ans et est entrée dans les mœurs de l'industrie pharmaceutique.

La situation dans le domaine du dispositif médical est un peu plus complexe. Si le bien fondé de la loi elle-même n'est pas remis en question par les industriels de ce secteur d'activité, ce sont ses règles d'application

qui posent problème et ne semblent pas tout à fait adaptées aux spécificités des produits auxquels elles sont supposées s'appliquer.

En effet, des coûts unitaires plus élevés, des cycles de vie plus courts, des marchés fragmentés et limités pour chaque modèle de dispositif ne permettent pas d'envisager la mise à disposition gratuite des produits soumis à évaluation. Des aménagements à la marge ont été apportés dans la pratique et ont donné lieu à des accords entre certains établissements hospitaliers et les industriels, mais cela reste ponctuel [16].

De plus, les **règles de consentement** sont jugées **trop strictes** empêchant notamment la réalisation de recherche sur des personnes hors d'état d'exprimer leur consentement du fait de leur état de santé et non protégées légalement (par exemple dans le coma ou atteintes de la maladie d'Alzheimer).

Aussi la plupart des industriels ont souhaité que certaines dispositions relatives à l'application de la loi Huriet soient revues de façon à les rendre compatibles avec les caractéristiques de leurs produits.

2.2.5.2.Principaux changements introduits par le projet de loi de la révision de la loi Huriet [18], [28], [31]

Le projet de loi relatif à la politique de santé publique doit être prochainement réexaminé à l'assemblée nationale. Ce projet contient en partie la révision de la loi Huriet-Serusclet . Cette révision s'impose par la nécessité de transposer la directive européenne 2001/20/CEE relative aux essais cliniques de médicaments, qui doit être effective au 1^{er} mai 2004, et par le besoin d'améliorer le dispositif législatif existant, compte tenu de l'évolution de la médecine et de la recherche en 16 ans.

Ce projet prévoit :

1. Le remplacement du régime de déclaration par un régime d'autorisation

La demande d'autorisation doit se faire auprès de l'autorité compétente (l'AFSSAPS) qui s'appuiera sur l'avis d'un Comité de Protection des Personnes dans la Recherche (CPPR)- en remplacement des CCPPRB. Cet avis doit être favorable pour qu'il y ait autorisation.

2. La suppression de la distinction entre recherches avec bénéfice individuel direct et recherches sans bénéfice individuel direct.

Partant du principe qu'il n'y a pas de limite établie entre les participants qui ont ou non un bénéfice, il est donc proposé de s'en tenir désormais à l'évaluation de la balance bénéfice/risque. Celle-ci prend en compte les risques et inconvénients prévisibles d'une part et le bénéfice attendu pour la personne participant ou l'intérêt pour la santé publique d'autre part. Cette suppression annule l'obligation d'autorisation préalable des lieux de recherche et modifie le régime de responsabilité du promoteur qui devra assumer l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche biomédicale. Lorsque le promoteur aura pu dégagé sa responsabilité, les accidents seront indemnisés selon le nouveau régime des aléas thérapeutiques créé par la loi du 4 Mars 2002.

3. Adaptation des règles de consentement pour les recherches portant sur des personnes hors d'état d'exprimer leur consentement.

Le projet autorise le recueil du consentement de la personne de confiance, ou de la famille.

4. Mise en place d'un répertoire public des recherches biomédicales en cours pour promouvoir les essais cliniques auprès du personnel de santé et du grand public afin de faciliter les inclusions dans les recherches biomédicales.

Dans ce projet, aucune proposition de modification, pourtant très attendue, telle que la suppression de la gratuité de certaines fournitures (DM) utilisées dans le cadre de recherches n'est envisagée ce qui est regrettable.

De plus, la transposition de la directive telle qu'elle est proposée risque de poser un problème concurrentiel entre la France et ses partenaires européens. Le 1^{er} Mai 2004, date d'entrée en

vigueur de la directive, l'ensemble des pays membres de l'Union disposeront de législations harmonisées en matière d'essais cliniques de médicaments. Mais qu'en sera-t-il pour les autres recherches biomédicales ? Il y a le risque qu'un tel projet de loi applicable à l'ensemble des recherches biomédicales conduira de nombreux protocoles, ne portant pas sur des médicaments, hors de nos frontières dans des pays plus conciliants (un seul interlocuteur pour obtenir l'autorisation, délai d'attente maximal minimisé...)

Un équilibre est donc à trouver entre exigences de sécurité pour les patients participant aux essais cliniques et la compétitivité de la France en la matière.

Ainsi, les recherches biomédicales de DM sont encadrées en France par plusieurs textes qui ont pour but de permettre la mise en œuvre de recherches obéissant à plusieurs critères incontournables :

- Le respect de la personne
- La pertinence des recherches
- La qualité des recherches

**3. PARTICULARITES, METHODOLOGIE ET
CONDUITE D'ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS
MEDICAUX**

3.1.LES CARACTERISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MEDICAUX

3.1.1.LES DIFFERENTS TYPES D'ESSAIS CLINIQUES

Les recherches biomédicales sont conduites selon des méthodologies variées. En effet, en fonction de l'objectif recherché, une investigation clinique peut se faire :

- En comparaison à un **traitement de référence** (essai comparatif) ou non.
- De façon **ouverte** (le patient et l'investigateur connaissent la nature du DM appliqué ou implanté), en **simple insu** (seul l'investigateur connaît la nature du traitement appliqué), ou en **double insu** (le patient et l'investigateur ne connaissent pas la nature du DM utilisé)
- Soit dans un seul établissement de soins (essai monocentrique) soit dans plusieurs centres (essai multicentrique) [21].

Il est admis que la méthode des essais cliniques utilisée pour les médicaments est exemplaire et qu'elle doit, pour certains d'entre eux, être appliquée aux dispositifs médicaux. L'essai idéal serait **prospectif, randomisé, effectué en aveugle** (patients, cliniciens, analystes) avec **groupe de contrôle simultané** et devrait porter sur un **nombre suffisant de patients** pour détecter, avec un niveau de confiance acceptable, les véritables avantages du dispositif [1].

Pour vérifier que les **performances** sont atteintes (exigence du marquage CE) il n'est pas indispensable d'effectuer une comparaison entre 2 groupes de malades, puisque la référence est la performance assignée par le fabricant ; un suivi d'une **série de malades** peut être suffisant.

En revanche, l'**efficacité** (exigence de la procédure de remboursement) est généralement évaluée à l'aide **d'essais comparatifs**.

Nous allons à présent revenir sur ces définitions.

3.1.1.1. Les essais multicentriques [8]

Les DM sont très nombreux et ont cette particularité qu'ils ne sont utiles qu'à une faible tranche de la population. Aussi, il est presque impossible à un seul centre d'assurer, dans des délais raisonnables, le recrutement de l'effectif requis. En revanche, l'association de plusieurs centres dans un essai commun permet **d'obtenir plus facilement le nombre de sujets nécessaire**, de **raccourcir la durée d'inclusion** des malades et d'éviter ainsi, compte tenu de la rapide évolution des connaissances médicales, que les participants ne soient démotivés et que l'essai ne devienne obsolète avant d'être terminé.

Un essai multicentrique nécessite coordination, standardisation, communication.

Il faut de la coordination pour former l'ensemble des médecins investigateurs, pour préparer et attribuer les DM et également pour s'assurer du bon déroulement de l'essai. La standardisation intéresse surtout les méthodes diagnostiques et d'évaluation des résultats. C'est ainsi qu'on sera amené à choisir, avant le début de l'essai, les critères à retenir par l'ensemble des investigateurs pour définir la maladie et les malades à inclure ; à uniformiser entre les centres les appareillages et les techniques de dosages biologiques, les interprétations de clichés radiographiques ou de tracés électrocardiographiques...

Il faut privilégier la communication entre tous les partenaires de l'essai. Tout au long de l'essai, l'information circulera du centre coordinateur vers les investigateurs et inversement, en particulier grâce aux visites des Attachés de Recherche Clinique (ARC).

Mais la méthode des essais cliniques randomisés peut être difficile à appliquer voire complètement inapplicable aux dispositifs médicaux. C'est ce que nous allons détailler à présent.

3.1.1.2. Principes des essais cliniques comparatifs [8],[25]

Les essais cliniques comparatifs consistent à comparer sur deux groupes (ou plusieurs) de patients, les effets de deux (ou plus) dispositifs mesurés par un critère de jugement et ceci dans l'objectif de mettre en évidence l'**efficacité** d'un dispositif.

La méthodologie de ces essais cliniques est basée sur 3 grands principes :

- le principe de comparaison : le dispositif ou la technique de soin est-elle plus efficace que l'absence d'intervention ? Qu'un autre dispositif ?
- le principe de signification : le résultat observé n'est-il pas dû au hasard ?
- le principe de causalité : le résultat est-il réellement dû à l'intervention ?

➤ *La comparaison*

L'efficacité ou l'intérêt d'un dispositif ou d'une technique de soins ne peuvent être appréciés dans l'absolu. Si l'on observe, par exemple, 60% de succès dans un groupe de patients atteints de la maladie et traités par le produit testé, cela ne permet pas de conclure que ce dispositif ou cette technique de soins est un traitement efficace de la maladie, car les 60% de succès observés peuvent être aussi bien dus à **l'effet du dispositif** qu'à **la régression spontanée de la maladie**. Aussi, L'efficacité ou l'intérêt d'un dispositif doit être apprécié de manière relative par rapport à une référence même implicite.

➤ *La signification*

Généralement, à la fin d'un essai comparant deux dispositifs médicaux, on obtient des pourcentages de succès différents. Cette **différence est-elle réelle ou est-elle due au hasard** c'est à dire aux fluctuations d'échantillonnage ? Pour le savoir, il faut comparer ces pourcentages par un test statistique. Le résultat de ce test donne la probabilité d'obtenir une telle différence par le simple fait du hasard, si les deux pourcentages ne diffèrent pas dans la réalité. Si cette probabilité est égale ou inférieure à 5% (seuil adopté pour la signification), on dit alors que les deux pourcentages **diffèrent significativement au risque $\alpha= 5\%$** et on peut alors conclure que la différence existe réellement.

En revanche, si la probabilité calculée par le test est supérieure à 5%, il n'est pas possible de conclure que la différence n'existe pas car l'essai n'est peut être pas assez puissant pour la mettre en évidence. On peut seulement conclure que **la différence est non significative au seuil α choisi.**

➤ **La causalité :**

L'essai doit pouvoir permettre de dire si l'effet mesuré est réellement dû à l'intervention. Pour cela les deux groupes de patients comparés doivent être le plus semblables possible et ne différer que par la nature de l'intervention reçue.

Les moyens les plus efficace pour constituer des groupes comparables à tous égards sont la **randomisation**, c'est à dire le tirage au sort, et les **procédures aveugles** (c'est à dire en simple insu ou en double insu).

En effet, les autres méthodes de constitution des groupes sont à l'origine de biais qui risqueraient à eux seuls d'expliquer les différences finales observées entre les groupes.

En voici quelques exemples :

- L'attribution est laissée au choix du soignant. Or celui-ci a obligatoirement un a priori (favorable ou non) pour le DM testé et sera tenté de favoriser certains patients.
- La répartition systématique : un patient sur deux ou en fonction du numéro d'hospitalisation,... Il est alors possible de prévoir avant l'inclusion quel dispositif va lui être attribué, et de décider alors de l'inclure ou non, selon l'a priori qu'a le soignant pour le dispositif testé.

Il est donc nécessaire de s'en remettre au hasard pour constituer les deux groupes comparables puisqu'il peut répartir les facteurs pronostiques de façon équitable.

Le moyen le plus simple pour tirer au sort est de constituer à partir d'une table de nombres au hasard, soit une liste de randomisation, soit des enveloppes de randomisation

Une randomisation correcte permet donc de constituer deux groupes comparables au début de l'essai ; encore faut-il que la **comparabilité soit maintenue** tout au long de celui-ci. Pour cette raison, l'essai doit se dérouler en simple aveugle (le patient ne sait pas quel DM il reçoit), et même de préférence en double aveugle (le patient et le personnel soignant sont

tenus dans l'ignorance du dispositif reçu). Cette connaissance risquerait en effet d'influencer –inconsciemment- leur attitude.

Il faudrait donc **comparer des dispositifs ayant le même aspect**, ce qui est **très rarement possible**.

Il existe cependant des moyens pour contourner cette difficulté :

- uniformiser au maximum les pratiques de soin concernant le dispositif testé en établissant des protocoles rigoureux et précis pour l'essai, et s'assurer qu'ils sont respectés
- Recueillir le critère de jugement principal en aveugle toutes les fois que c'est possible, la personne qui pratique les prélèvements et les analyses ne connaissant pas les dispositifs attribués aux malades ce qui assure l'égalité des conditions de mesure.

3.1.2.SPECIFICITES DES INVESTIGATIONS CLINIQUES DE DM FACE AUX MEDICAMENTS :[1], [4], [5]

Les méthodes développées pour démontrer l'efficacité et l'innocuité des médicaments ne peuvent être transposées sans tenir compte de la spécificité des dispositifs médicaux.

Voici certains aspects propres aux DM qu'il est important de souligner :

- **Il n'existe pas de phase I, II, III, et IV**. Les exigences précliniques sont très importantes et ont pour but de s'assurer de la sécurité et des performances du dispositif. En revanche, les essais thérapeutiques ne constituent pas l'outil adapté pour déceler les défauts de conception dont la fréquence est rare ou la survenue tardive, et qui peuvent être identifiés soit par un dossier préclinique rigoureux, soit par la matériovigilance.
- **Les marchés** sont très **segmentés, financièrement limités**, n'autorisant pas des dépenses de développement élevées.
- **Importance du rapport ergonomique DM/Opérateur** ; c'est la plus grande particularité des DM par rapport aux médicaments. Le rapport qu'il y a entre l'opérateur et le produit

est étroit, fort et déterminant pour la qualité du résultat et donc pour la qualité du service rendu. Il n'est pas seulement lié à une certaine nécessité de confiance même subjective que l'opérateur doit avoir envers le produit, mais aussi à son expérience, à sa volonté et à sa capacité d'adaptation à un éventuel changement de gestuelle ou de méthodes opératoires (notion « d'école » par exemple en orthopédie). Les résultats peuvent être excellents avec un opérateur, et médiocres, voire mauvais avec un autre.

Cet état de fait pose surtout la question de l'objectivité de l'opérateur, de sa fiabilité, et de son indépendance vis à vis du fournisseur ou d'un autre partenaire et cette influence de l'opérateur est source d'un biais méthodologique.

- Le **placebo n'existe pas** pour les dispositifs médicaux. Contrairement aux médicaments, la mise à disposition des dispositifs placebo est impossible et n'a même pas de sens puisque la distinction entre dispositifs considérés comme similaires porte sur les caractéristiques du produit.
- **Méthodologie comparative peu utilisée.**
 - Les essais cliniques rapportent souvent les résultats de stratégies concurrentes ou alternatives pour la prise en charge d'une pathologie, par exemple techniques de cathétérisme versus technique chirurgicale, mais elles ne comparent pratiquement jamais entre elles des marques concurrentes de DM.
 - Dans certains cas, **aucun comparateur** ne peut être trouvé. Comment alors valider un dispositif innovant proposé dans une pathologie pour laquelle n'existait jusqu'alors aucun traitement efficace ?

Dans le cas de DM thérapeutiques innovants le **choix du comparateur est parfois délicat**, ce qui peut limiter la portée de l'essai. Pour un fabricant, il est plus facile et valorisant de comparer entre eux deux dispositifs médicaux voisins innovants que de comparer un DM innovant à un dispositif médical plus ancien.

A titre d'exemple, dans le domaine du traitement de la sténose carotidienne, on comparera plus volontiers les résultats obtenus avec deux prothèses vasculaires, l'une sans revêtement et l'autre revêtue d'un hydrogel destiné à augmenter la tolérance de l'implant, plutôt que le résultat obtenu avec chacune de ces prothèses par rapport à celui de la chirurgie carotidienne, technique de référence. Dans le premier cas, il est intéressant pour le fabricant d'inclure

plusieurs centaines de patients dans chacun des deux groupes, également traités avec son dispositif médical. Dans le second cas, le fabricant du dispositif médical innovant peut être réticent à participer, à égalité avec d'autres fabricants concurrents, à un essai de comparaison de sa technique à une technique existante ou un état de l'art. La valeur finale de ces deux types d'essais sera très différente.

- **Difficulté à inclure un nombre important de patients.** Les populations concernées sont souvent de très petite taille. Les différents types d'essais randomisés (équivalence vraie, ou supériorité) nécessitent des **effectifs importants** (plusieurs centaines de patients par groupe, plusieurs milliers pour les essais d'équivalence vraie). La taille des populations requise est de ce fait souvent supérieure au nombre de malades pouvant être recrutés pour l'évaluation d'un DM, sauf éventuellement à l'échelle européenne ou mondiale.
- Quasi impossibilité de concevoir des protocoles en double aveugle.

En d'autres termes, les objectifs d'un essai clinique porte sur des stratégies ou pratiques thérapeutiques ayant recours à un dispositif, et non pas sur le dispositif lui-même.

3.1.3.BILAN DES INVESTIGATIONS CLINIQUES DE DM SUR UNE ANNEE (du 1^{er} septembre 2001 au 31 Août 2002) [21]

D'après les données d'un bilan annuel de l'AFSSAPS, établi sur la base des déclarations d'intention d'investigation clinique qu'elle a reçues, on peut relever plusieurs informations caractérisant ces investigations.

3.1.3.1.Type d'investigations :

- une grande partie des investigations réalisées sur les DM est conduite **sans comparateur (55%)**
- **45%** des investigations cliniques sont **randomisées**, ce qui permet d'améliorer la qualité des investigations cliniques. En effet, l'attribution aléatoire du traitement au fur et à mesure de l'inclusion des patients est la seule mesure qui évite le biais de sélection et qui permet la comparabilité des groupes expérimentaux.
- **80%** des traitements lors des investigations cliniques randomisées sont appliqués en **ouvert**, **8 % en simple insu** et **12%** sont appliquées en **double aveugle**.

La réalisation des investigations cliniques en double aveugle peut certes être difficile pour les DM cependant, les évaluations des endoprothèses à libération de médicament, de la stimulation neurologique ou encore de l'imagerie médicale, font appel à cette méthodologie du double insu ce qui montre bien que cela n'est pas impossible.

- **2/3** des investigations cliniques déclarées à l'AFSSAPS sont **multicentriques**, nationales ou internationales (essentiellement européennes).

3.1.3.2. Statut du DM :

- **57%** des investigations concernent des **DM utilisés dans la destination prévue par le marquage CE** (et celles-ci correspondent quelquefois à la première utilisation chez l'homme). Ces investigations sont alors réalisées dans une démarche d'évaluation clinique du DM.
- **36%** sont conduites sur les **DM non marqués CE**. Elles correspondent soit à une première utilisation ou à une étude de tolérance à long terme du DM.

- **7%** sont réalisées sur des **DM utilisés en dehors de la destination initialement prévue par le marquage**. Ces investigations se font en vue d'une extension d'indications.

3.1.3.3. Classe du DM :

- $\frac{3}{4}$ des investigations concernent des DM présentant un **potentiel élevé de risque** pour la santé humaine (IIb, III, DMIA)
-
- **6 %** des investigations sont réalisées sur des DM de classe I. Celles-ci sont notamment réalisées dans le but d'obtenir les données cliniques nécessaires à l'apposition du marquage CE, rappelons que la déclaration CE de conformité ne peut s'établir qu'à partir d'une documentation technique qui contient, entre autres, les données cliniques du DM.

3.1.3.4. Domaines médicaux de la recherche :

- **1/3** des investigations sont réalisées dans le **domaine cardiovasculaire**. (implantation de DMIA tels que stimulateurs cardiaques, défibrillateurs et de DM tels que les endoprothèses coronaires et les valves cardiaques).

Les autres investigations cliniques portent sur des domaines très divers. (diagnostic, gastro-entérologie, neurologie, dermatologie, ophtalmologie, néphrologie/urologie, orthopédie...)

3.1.3.5. Promoteur

- **35%** des investigations cliniques sont initiées par les « **institutionnels** », à savoir les centres hospitaliers, les organismes de recherche (CNRS, INSERM) et les associations.

- **Une très large majorité** des investigations cliniques (65%) sont donc initiées par les **fabricants** de DM.

3.2.LES ACTEURS ET LEURS ROLES [8], [10]

La réalisation une étude clinique de DM requiert l'intervention de nombreuses personnes que nous allons maintenant présenter.

- **LE PROMOTEUR OU SPONSOR**

C'est la personne physique ou morale **prenant l'initiative de la recherche et en assumant les conséquences**. Le promoteur peut être un industriel ou un organisme institutionnel (centre hospitalier, organisme de recherche, etc.).

- **LE MONITEUR**

C'est la personne physique désignée par le promoteur et **responsable** auprès de ce dernier, de la **surveillance et des rapports concernant l'avancement de l'investigation clinique**.

Le moniteur est assisté dans sa tâche par un ou plusieurs Attaché(s) de Recherche Clinique (ARC) pour assurer la gestion et le suivi de l'essai sur le terrain.

- **L'INVESTIGATEUR**

C'est la personne physique qui **dirige et surveille** la recherche. Il doit s'agir obligatoirement d'un médecin ou d'un chirurgien dentiste disposant des conditions médicales et techniques adaptées à cette recherche.

- **L'ARC :**

L'ARC doit veiller à l'application du protocole et au manuel des opérations associés à tout essai clinique. Il doit aussi être capable d'identifier les difficultés éventuelles rencontrées par les investigateurs et les aider à résoudre ces dernières. Il est le lien privilégié entre le Moniteur et le Centre Investigateur.

Un ARC peut être affecté à un seul centre mais, en général, il est plutôt en charge de plusieurs centres, hospitaliers ou libéraux. La plupart du temps, l'ARC n'est responsable que d'un seul essai, de sa mise en place à sa finalisation.

Pas nécessairement médecin, l'ARC doit cependant avoir une formation qui lui permette de connaître le contexte médical auquel s'applique l'essai et surtout de pouvoir dialoguer avec les investigateurs.

- **LE CCPPRB :**

Le Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à des Recherches Biomédicales) est une personnalité juridique dont le rôle est de **rendre des avis sur les conditions de validité** des projets de recherche qui lui sont soumis. Il est composé de manière à assurer la diversité des compétences et des sensibilités dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques.

Ce comité juge de la **pertinence** de la recherche et du **niveau de risque** qu'elle fait encourir au patient. En outre, il valide les documents qui seront remis au patient afin de s'assurer qu'il sera correctement informé.

- **L'AFSSAPS : [21]**

Elle **donne des avis** et **centralise les données sur les expérimentations**.

Elle vérifie que les recherches se déroulent dans le respect de la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 (Huriet-Sérusclat).

Elle **peut suspendre ou interdire la recherche** dans le cas où celle-ci présente un risque dommageable pour la santé publique.

L'AFSSAPS a en charge la réception, l'évaluation et le contrôle de l'ensemble des activités liées aux recherches biomédicales portant sur un produit de santé.

Elle reçoit ainsi les amendements au protocole, les déclarations d'événements défavorables graves susceptibles d'être liés à la recherche et les déclarations des faits nouveaux susceptibles de remettre en cause la sécurité des patients.

L'ensemble de ces informations est évalué et peut avoir de nombreuses conséquences comme, par exemple :

- ✓ une modification de l'information délivrée à l'investigateur ou de l'information délivrée au patient
- ✓ un amendement au protocole pour augmenter la durée de suivi des patients
- ✓ une demande de données complémentaires (préclinique ou clinique)
- ✓ la suspension voire l'interdiction de l'investigation clinique
- ✓ une décision d'inspection par la Direction de l'inspection et des établissements. Selon l'article L.1123-8 du CSP, cela peut intervenir uniquement lors de non réponse à une demande d'informations complémentaires, de risque pour la santé publique ou, de non respect des dispositions du livre II bis du CSP (loi Huriet).

• **LE DIRECTEUR DE L'ETABLISSEMENT DE SOINS PUBLIC OU PRIVE**

Il est informé par le promoteur de toutes recherches se déroulant dans son établissement. Le promoteur passe avec le directeur de l'établissement de soins une convention précisant la prise en charge effective du coût de la gestion pharmaceutique et du coût découlant de la participation du personnel ou l'utilisation des matériels, équipements, services et structures de l'établissement de soins.

• **LE PHARMACIEN DES ETABLISSEMENTS DE SOINS**

Selon l'article L.5126-11 du CSP, les médicaments **et les Dispositifs médicaux stériles** en essais cliniques doivent être **détenus et dispensés par le pharmacien de l'établissement de santé**. L'article R.5124-1 du livre V du CSP décrit l'ensemble des **informations que le**

promoteur d'essais cliniques doit adresser au pharmacien afin que ce dernier puisse réaliser les actes pharmaceutiques inhérents à ces essais.

Pour les sites hospitaliers, c'est en général, la pharmacie CAMSP (Centrale d'Achat du Matériel Stérile et des Pansements) qui suit et répertorie les essais cliniques de dispositifs médicaux.

Ainsi, le Pharmacien hospitalier assure l'organisation du circuit de détention – dispensation des DM en essais cliniques, et apporte ses compétences pharmaceutiques aux équipes de soins.

- **LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE**

Ce sont des personnes volontaires ayant donné par écrit un consentement libre, éclairé et expresse après avoir reçu une information complète sur la recherche.

- **L'ASSUREUR**

Il garantit la **responsabilité civile du promoteur et celle de tout intervenant**. Le montant minimum de l'assurance est fixé par décret.

A ce grand nombre d'intervenants vient s'ajouter le personnel infirmier et les ARC hospitaliers qui sont d'un grand soutien pour les investigateurs et concourent au bon déroulement et à la bonne coordination d'un essai.

Nous allons à présent aborder les grandes étapes d'un essai clinique en précisant à chaque fois les actions menées par chaque acteur.

3.3.LES 5 GRANDES PHASES D'UNE ETUDE CLINIQUE [7]

Une étude clinique est une succession d'étapes bien codifiées, selon une chronologie définie par les contraintes du processus, et la réglementation.

3.3.1.PHASE 1 : FAISABILITE

Cette étape permet d'évoluer de l'idée de l'étude jusqu'à l'approbation du protocole et la planification de l'essai. Les **ressources financières, humaines** et la **chronologie** sont évaluées. L'idée de l'étude peut émaner soit de l'industriel, soit d'un médecin, soit d'une institution.

Un bon essai, c'est un essai conçu pour **répondre à une vraie question** et dont on peut exploiter les résultats. Reste à **choisir les bons critères**. Ils doivent permettre une démonstration scientifique, et pour cela faire l'unanimité dans la communauté scientifique et médicale. Il faut ensuite se demander **comment** on va **mesurer ces critères** et, surtout si l'essai se déroule dans plusieurs pays, il faut s'assurer de l'harmonisation des méthodes. Le profil des patients à inclure dans l'essai doit lui aussi être soigneusement défini. Si on choisit des critères d'inclusion trop contraignants, on n'arrive pas à recruter les patients et à l'inverse, si ces c'est trop large, on ne peut plus interpréter les résultats car il y a un biais dans l'échantillonnage. Il faut aussi s'attacher à déterminer le **nombre de patients nécessaire** : c'est le travail du statisticien. Enfin, reste le choix du comparateur éventuel [14].

En amont de ce processus de construction, un certain nombre de questions stratégiques doivent aussi avoir été réglées et notamment la dimension de la ou des **indications**, la tendance étant à viser large, espérant fabriquer ainsi un DM à fort potentiel économique. De plus, il est important de savoir quels médecins sont potentiellement intéressés pour faire partie de cette étude.

➤ *Le coût d'un essai clinique [29]*

Lorsqu'un laboratoire promoteur programme un essai clinique, il doit prendre en compte de nombreux éléments budgétaires.

Les coûts qu'il faut envisager dans la réalisation d'une étude clinique sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Les types de coûts à engager pour la réalisation d'une étude clinique.

PRESTATIONS à envisager	ELEMENTS BUDGETAIRES
Protocole	Temps interne de conception et de rédaction, comité de relecture, honoraires de consultation extérieure, coûts administratifs (CCPPRB, CNO, Agence), impression des documents
Cahier d'observation	Création maquette spécifique, temps interne de réalisation, comité de relecture, impression des documents
Documents	Ensemble des documents BPC à imprimer, enveloppes de randomisation
Produits expérimentaux	Coût de fabrication, coût d'analyse, étiquetage et mise en conditionnement pour l'étude, envoi sur les sites investigateurs. Coût d'achat des produits de référence. Coût de gestion des stocks
Recrutement des investigateurs	Temps interne, coût téléphonique,

	déplacements éventuels si visites de pré- investigation, courriers et frais postaux. Rémunérations
Comité de coordination	Temps de mise en place, honoraires des experts, frais de réunion. Prestataires de coordination
Réunion d'investigateurs	Coût interne d'organisation et de préparation, frais de déplacements, frais de réception, frais d'expert ou de coordinateur présent.
Gestion hospitalière	Frais de gestion hospitalière et prise en charge des surcoûts.
Monitoring de l'étude	Temps interne des moniteurs d'étude impliqués dans le suivi ou prestataire extérieur, coût de déplacement pour les visites de suivi des sites (transport et hébergement), gestion des produits et coût des envois de renouvellement, coût de distribution du DM à l'hôpital, éléments de communication et de motivation pendant l'étude : lettre d'information, réunions.
Matéριοvigilance	Temps interne à la gestion des effets indésirables, déplacements éventuels
Statistique Data management	Temps interne des statisticiens et data manager ou coût d'une société extérieure, envoi des résultats aux investigateurs, expert consultant pour finalisation du support
Honoraires biologie	Coût de la biologie exigée par le protocole scientifique (centralisé ou non), déplacements éventuels de patients, frais de monitoring biologie, coût de la gestion des honoraires
Examens supplémentaires	Achat de matériel. Surcoûts des examens à l'hôpital.
Honoraires des investigateurs	Coût par observation, gestion comptable et financière des honoraires.
Article médical et exploitation	Conception et rédaction de l'article, supports

	de diffusion
Audits	Temps interne du service d'assurance qualité ou société extérieure, frais de déplacements, secrétariat
Autres	Réalisation d'un poster, présentation dans un congrès, dans des réunions scientifiques.

- Le financement d'une investigation clinique [4]

Rappelons que les décrets d'application de la loi Huriet-Sérusclat ont fixés les principes du financement des essais cliniques. Ils instituent la **fourniture gratuite par le promoteur** des objets, matériels, médicaments ou produits utilisés pendant le temps de l'essai, ainsi que la **prise en charge par le promoteur des surcoûts résultant du protocole** (article R2038 du CSP). Ces dispositions ont pour fondements : « les promoteurs qui tirent bénéfice des essais doivent en assurer le financement ».

La crainte des pouvoirs publics, dans ce domaine, vient de ce que l'on pourrait, par le biais de protocoles de recherche, tenter de contourner la réglementation des marchés publics pour introduire dans les établissements de nouveaux DM qui n'ont pas fait l'objet des mises en concurrence réglementaires.

Ainsi, on s'aperçoit qu'un essai clinique est une entreprise coûteuse qui représente une lourde charge pour les industriels notamment et ça ne peut pas s'envisager facilement.

➤ *Les problèmes liés au financement [4]*

- La fourniture gratuite :

Comme nous l'avons vu précédemment, les industriels ont des difficultés à financer des essais sur des dispositifs implantables onéreux, attendu que, selon la loi, le dispositif faisant l'objet de l'essai doit être fourni gratuitement et qu'en fait, le patient inclus dans l'essai sortira du protocole alors que la durée de vie du DM est largement supérieure à la période d'observation requise. Une discussion avec l'administration hospitalière peut aboutir à la facturation du DM au prorata temporis, c'est à dire en réduisant le prix d'un pourcentage correspondant au temps de l'étude par rapport à la longévité du dispositif. Une solution alternative, de plus en plus

souvent adoptée et qui a la préférence des industriels, consiste à facturer le dispositif au prix marché d'un dispositif comparable.

- Les surcoûts :

Aucune définition de ce qu'est un surcoût n'a pu être faite de manière homogène, de telle sorte que, d'un hôpital à l'autre, voire au sein d'une même administration hospitalière, le coût d'une même recherche varie très substantiellement. On peut néanmoins établir qu'un surcoût est la différence entre le coût représenté par le « suivi normal du patient » et celui représenté par les actes supplémentaires spécifiquement rattachés à l'exécution du protocole.

Le budget de la recherche est, de par la loi, distinct de celui de la Sécurité Sociale et c'est au promoteur tel que défini par la loi qu'incombe, en théorie du moins, la prise en charge de ces surcoûts. En théorie seulement, puisque, contrairement aux promoteurs industriels, les promoteurs institutionnels ne financent qu'exceptionnellement l'intégralité des surcoûts des recherches dont ils assument la promotion.

- Cas des financements d'essais comparatifs impliquant différents types de dispositifs ou différents laboratoires :

Ces essais cliniques sont plus difficiles à financer. En effet, les firmes sont rarement enthousiastes pour organiser la comparaison de leurs dispositifs avec ceux des concurrents. Un financement industriel n'est généralement obtenu que s'il s'agit d'une comparaison avec un autre traitement : par exemple, dans le traitement par ballonnet des occlusions artérielles, la mise en place d'un stent de principe comparé à la mise en place d'un stent positionné sélectivement en fonction des lésions artérielles.

Les financements institutionnels peuvent être une solution pour la comparaison de deux stratégies impliquant différents types de dispositifs ou différentes firmes. Cependant, ils se heurtent d'une part à la définition de la recherche et, d'autre part, à la limite des moyens disponibles pour chaque étude. Le Projet Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) permet de financer des dispositifs qui ne sont pas encore validés.

Que faire lorsque le budget obtenu ne permet pas de couvrir toutes les dépenses ?

Il y a alors un réel besoin de cofinancement par les différents intervenants, ministère de la santé, organismes de recherche, industrie.

La CNAM pourrait aussi être impliquée car, les objectifs coût/efficacité et ceux de service rendu sont théoriquement à même de l'intéresser.

Aussi il serait souhaitable d'avoir plus d'interventions des institutions en terme de cofinancements (comme c'est le cas à l'étranger) sinon, il y a un risque de bloquer toute investigation.

3.3.2.PHASE 2 : PREPARATION

La phase de préparation se traduit par la rédaction et l'approbation des documents précisant le projet : protocole clinique, cahier d'observation. Cette étape s'achève par l'avis favorable du comité d'éthique : le CCPPRB. Pour cela, un dossier complet doit être soumis au CCPPRB dont l'investigateur principal dépend. Ce dossier comprend :

- le protocole
- l'attestation d'assurance
- l'information/consentement du patient

Le CCPPRB dispose d'un délai d'un mois pour rendre son avis. Sans l'avis favorable du CCPPRB, un essai clinique ne peut avoir lieu. Le CCPPRB peut exiger des modifications du protocole ou de l'information du patient. Ces modifications feront l'objet d'amendements.

Une fois l'avis obtenu, une déclaration des essais doit être faite à la CNIL.

La préparation d'un essai passe par la **rédaction d'un protocole**, d'un **cahier d'observation** et d'un **manuel des opérations** qui définit l'organisation et les liens entre les différents partenaires.

3.3.2.1.Le protocole clinique [8]

Le protocole est le document écrit qui, de manière à éviter toute ambiguïté d'interprétation et toute improvisation ultérieure, définit dans le détail :

- **L'objectif de l'essai.**
- **Sa méthodologie :** modalités d'attribution du DM (randomisation éventuelle), procédures aveugles ou non, nombre de patients.
- **Les modalités d'inclusion, d'information, de traitement et de surveillance des patients**
- **Les dispositifs médicaux à utiliser**
- **Le(s) critère(s) de jugement**
- **Le type d'analyse prévu**
- **L'organisation pratique et ce qu'il faut faire en cas de survenue d'un événement critique.**

➤ *L'objectif de l'essai*

Tout essai doit avoir un objectif principal simple, précis et clairement exprimé qui peut se formuler sous la forme d'une question. L'objectif principal peut parfois être complété par des objectifs secondaires.

Il peut s'agir d'une étude de sécurité d'emploi, ou pour vérifier les performances ou pour démontrer l'efficacité ou l'utilité d'un nouveau dispositif

➤ *Méthodologie de l'essai*

Le nombre de patients à inclure dans l'essai doit être déterminé avant de commencer l'essai. Ce nombre se calcule ou se lit dans des tables, il dépend :

- De l'objectif de l'essai : une étude de performances nécessite moins de personne qu'une étude d'efficacité.
- De la taille de la différence que l'on souhaite mettre en évidence entre les deux dispositifs. Il est donc nécessaire de faire une hypothèse sur l'efficacité du dispositif testé.(équivalence ou supériorité)

- Du seuil de signification choisi (risque α)
- De la puissance que l'on choisit pour le test de comparaison (probabilité d'observer une différence entre les deux groupes si cette différence existe vraiment). Plus elle est grande, plus il faudra de sujets.

➤ ***Choix des patients à inclure***

La population est toujours définie en termes de critères d'inclusion (caractéristiques requises pour participer à l'essai) et de critères d'exclusion (caractéristiques faisant réfuter la participation).

➤ ***Critères de jugement***

Ils doivent permettre de répondre à la question posée dans l'objectif de l'essai. Ils doivent être pertinents ; c'est-à-dire en accord avec l'intérêt que le dispositif doit présenter.

Le critère de jugement principal vise à traduire directement l'objectif de l'essai. c'est ce critère qui permettra de calculer le nombre de sujets nécessaires, et de conclure sur l'essai. Des critères secondaires peuvent être étudiés s'ils n'alourdissent pas le protocole, mais la conclusion de l'essai ne doit pas reposer sur eux.

➤ ***Perdus de vue***

On appelle perdus de vue les sujets pour lesquels manque le critère de jugement au moment de son évaluation. Ces patients sont forcément exclus de l'analyse. Or, le fait d'être perdu de vue n'est pas forcément indépendant du dispositif étudié : on peut imaginer de façon caricaturale que des patients soient perdus de vue parce qu'ayant été transférés dans un autre service du fait de l'aggravation de leur état. Ainsi, l'analyse faite en excluant ces patients a de fortes chances d'être biaisée. Il faut donc chercher à limiter au maximum le nombre de perdus de vue et s'attacher à rechercher le plus d'information sur ces sujets, et en particulier, les raisons qui ont empêché le recueil du critère de jugement.. Un nombre trop important de

perdus de vue reflète soit un problème de faisabilité de l'essai, soit une mauvaise organisation et un mauvais suivi, et peut faire douter de la qualité de cet essai.

Plusieurs acteurs participent à la rédaction d'un protocole clinique :

- le promoteur qui est à l'origine du projet et le moniteur
- des cliniciens souvent choisis parmi ceux impliqués dans l'essai pour leur expertise clinique
- un méthodologiste garant d'une bonne méthodologie

Après plusieurs réunions réalisées à l'initiative du promoteur, un consensus devra être établi à propos des critères d'inclusion des patients, du critère de jugement principal et des critères secondaires.

C'est la qualité du protocole qui garantit la valeur scientifique de l'essai.

3.3.2.2. L'information / consentement du patient

C'est un document écrit que l'on fournit obligatoirement à tout patient désireux d'entrer dans une étude clinique, le loisir étant laissé à ce dernier dans prendre connaissance

Avant d'accepter ou non de participer à un essai, chaque patient est informé de l'essai par l'investigateur. Reprenant l'ensemble des informations communiquées oralement au patient, ce document avertit le patient de l'**objectif de l'essai**, de la méthodologie employée et de sa durée ; des **avantages personnels** qu'il peut en tirer, des **contraintes** et des **risques encourus** ; du **droit** qui lui est donné **de refuser de participer** à cet essai et **de se retirer** de l'essai à tout instant sans avoir à se justifier et l'assurance de recevoir les meilleurs soins.

3.3.2.3. Le cahier d'observation

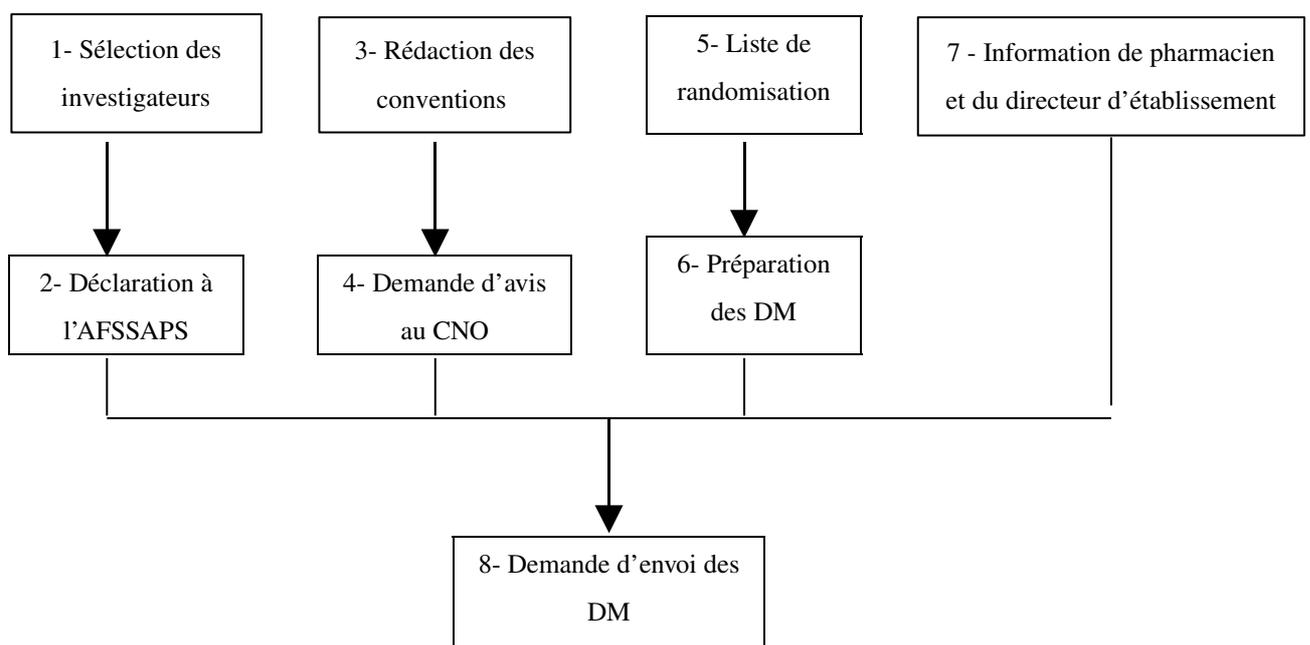
Le cahier d'observation ou CRF (*Case Report Form*) est le support utilisé pour le recueil des données. L'investigateur en attribue un à chaque patient qui a donné son consentement pour

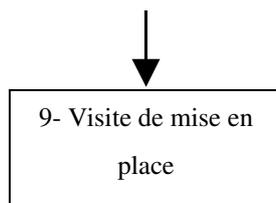
entrer dans l'essai. Constitué de formulaires prêts à remplir et spécifiques à chaque étape de l'essai clinique conformément au protocole, le cahier d'observation doit faciliter au maximum l'enregistrement des données par les investigateurs ainsi que leur traitement (data management). Les cahiers d'observation existent le plus souvent sous la forme papier et parfois, sous forme informatique.

3.3.3.PHASE 3 : MISE EN PLACE

La mise en place comporte les formalités administratives de mise en place de l'étude qu'elles soient générales ou liées aux centres d'investigation. C'est l'organisation matérielle de l'essai. Les différentes étapes de mise en place d'une investigation clinique sont présentés dans la Figure 1. Cette phase se termine, tous les documents administratifs étant en règle, par la visite de mise en place.

FIGURE 1 : Mise en place d'une étude clinique





1- Sélection des investigateurs [8]

Dans la phase de préparation de l'essai, le moniteur a pour rôle de faire le choix des investigateurs (éventuellement avec l'aide des ARC) en fonction de leur **compétence personnelle**, des **moyens cliniques** à leur disposition, de leur **capacité de recrutement** et de leur **disponibilité** liés à l'objectif de l'essai.

Lorsque l'investigateur, par exemple chef de service, ne peut pas personnellement prendre l'essai en charge, il doit alors désigner un responsable, au sein de son équipe, qui sera l'interlocuteur privilégié de l'ARC.

Recruter les bons patients, c'est avant tout **recruter les bons investigateurs**. Et un bon investigateur, c'est un médecin qui a déjà fait des essais dans le même domaine et qui respecte bien les contraintes liées à l'essai, c'est aussi quelqu'un qui inclut effectivement des patients et ne les perd pas de vue ensuite. Cet investigateur idéal devra toutefois être panaché avec ceux « chaudement recommandés par la force de vente parce qu'ils sont déjà de bons clients du laboratoire » et également avec les « incontournables », ces leaders d'opinion qui n'incluront parfois pas un seul patient, mais sans lesquels le lancement futur du produit serait impossible. La rigueur ne doit pas escamoter le pragmatisme [14].

2- Déclaration à l'AFSSAPS :[21]

L'article L. 1123-8 du CSP définit, entre autres, l'obligation du promoteur d'informer l'AFSSAPS avant la mise en œuvre de la recherche biomédicale. L'article R.2034 du CSP

précise quant à lui les modalités pratiques permettant la déclaration. Le promoteur doit transmettre une lettre d'intention (dont le contenu est défini à l'article R.2032) accompagnée d'une liste de documents dont :

- le résumé du protocole
- le descriptif du matériel et les instructions d'utilisation
- les documents attestant la conformité du matériel aux exigences de sécurité et de santé c'est à dire le certificat de marquage CE, si le DM est marqué CE, ou la déclaration de conformité établie selon l'article R.665-25. Cette déclaration repose sur une documentation, telles que les résultats de l'analyse des risques et la liste des normes appliquées pour satisfaire aux exigences essentielles.

En application de l'article L.1123-8, les investigations cliniques portant sur les DM de classe I ou IIa peuvent débiter immédiatement après cette déclaration si l'avis du CCPPRB est favorable. Par dérogation, l'article L.1125-3 instaure pour les DM de classe IIb, III et les DMIA, après leur déclaration, un délai de deux mois avant la mise en œuvre de l'essai.

3- Rédaction des conventions de recherche

La convention de recherche est le document servant de contrat entre le promoteur et l'investigateur. Tout médecin participant à une étude doit avoir, au préalable, signé avec le promoteur de l'investigation clinique une convention de recherche.

Cette convention doit :

- définir l'essai clinique dans ses grandes lignes (résumé et/ou tableau synoptique de l'essai)
- présenter la liste des médecins et des principaux acteurs participant à l'essai et préciser les responsabilités de chacun au cours de l'essai.
- contenir la convention financière individuelle chiffrée, libellée par catégorie d'intervenants précisant leur charge de travail et la rémunération correspondante.

Ces conventions sont obligatoires, et doivent être transmises avant leur mise en application, aux instances ordinales par le promoteur de l'étude selon les modalités générales prévues à l'article L.4113-6 du CSP.

4- Demande d'avis au Conseil National de l'Ordre (CNO)

Le rôle de l'ordre consiste à **étudier les missions confiées aux médecins** dans le cadre de la réalisation du protocole de l'étude concernée, à **apprécier les conditions financières de rémunération** proposées aux praticiens en contrepartie de la charge de travail qu'ils s'engagent à réaliser. La justification de cette adéquation répond aux dispositions légales prévues et aux impératifs du code de déontologie médicale garantissant l'indépendance professionnelle et les conditions d'exercice des praticiens.

5- Liste de randomisation éventuelle

Dans le cas d'un essai randomisé, une liste de randomisation doit être suivie par les investigateurs.

6- Préparation des DM pour l'essai

Les DM destinés à une investigation clinique doivent se présenter sous un conditionnement particulier adapté à la méthodologie choisie (essai randomisé, en aveugle).

Les DM doivent notamment être identifiés par une étiquette spécifique précisant dans quel protocole ils sont utilisés.

7- Information du pharmacien et du directeur d'établissement [25]

Le promoteur est tenu d'informer les directeurs d'établissements publics ou privés où l'essai clinique va prendre place.

De plus, selon l'article L5126-1 du CSP, les **DM stériles** en essais cliniques doivent être **détenus et dispensés par le pharmacien** de l'établissement de santé. Cela contribue à renforcer la qualité des essais au bénéfice de la santé publique. L'article R.5124-1 du CSP

décrit l'ensemble des informations que le promoteur d'essais cliniques doit adresser au pharmacien d'établissement afin que ce dernier puisse réaliser les actes pharmaceutiques inhérents à ces essais.

8- Envoi des DM

Les DM stériles sont envoyés à chaque centre d'investigation auprès du pharmacien responsable des DM. Cet envoi peut se faire grouper ou en plusieurs fois, cela dépend généralement de la grandeur de la période d'inclusion. Les autres DM sont souvent mis à disposition de l'investigateur directement au niveau de son service sans être géré par la pharmacie. Cela n'est pas idéalement souhaitable car la charge de détention-dispensation des DM se trouve répercutée sur le personnel infirmier, ce qui ne facilite pas la gestion de l'essai.

9- Visite de mise en place

Au cours de cette visite, l'ARC doit recueillir tous les éléments administratifs nécessaires tels que le curriculum vitae et les références bibliographiques de l'investigateur, l'accord de participation et la convention financière signés par l'investigateur. Il remet à l'investigateur tous les documents nécessaires : enveloppes de randomisation, cahiers d'observation. Cette visite est aussi l'occasion d'un rappel des étapes-clés du protocole. Un calendrier des contacts téléphoniques et des visites de suivi est alors retenu.

L'ARC s'assure, le cas échéant, que le pharmacien hospitalier est en possession de tous les lots de dispositifs nécessaires à l'essai, et il s'assure également de la bonne coordination lorsque différents partenaires (biologistes, radiologues) sont impliqués dans l'essai.

3.3.4.PHASE 4 : REALISATION

Cette phase correspond au **recueil des données**. Au cours de cette phase caractérisée par le monitoring, l'investigateur fait entrer des patients dans l'étude, utilise le DM selon le

protocole et assure le suivi des patients tout en collectant les données. Cette phase se termine par la clôture des centres d'investigation.

L'ARC effectue des visites périodiques de monitoring en fonction du calendrier prévu ou bien de sa propre initiative ou encore à la demande du clinicien.

Monitoring des essais cliniques [8]

Un essai clinique est une entreprise difficile, lourde et coûteuse qui implique de nombreux partenaires : promoteur, investigateurs, Attachés de Recherche Clinique (ARC). Au-delà de la pertinence scientifique de son objectif, la crédibilité d'un essai repose sur la qualité de sa réalisation et sur la fiabilité de ses données. On peut toujours refaire une mauvaise analyse à partir de données correctes, en revanche aucune analyse sophistiquée ne peut remédier à des données de mauvaise qualité. C'est pourquoi, il faut s'acharner à **obtenir des données de qualité** au cours des essais. Le monitoring des essais constitue le moyen d'accéder à cette exigence en permettant le contrôle, sur le terrain et en temps réel, des informations recueillies en conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques.

Pour cela, l'investigateur s'engage à recevoir l'ARC et à lui donner libre accès aux documents sources (dossiers cliniques) pertinents pour l'essai.

Ces visites sont particulièrement rapprochées en période de démarrage de l'essai afin de vérifier que « tout » se déroule conformément aux exigences du protocole et en accord avec les BPC.

Ainsi, en période d'inclusion, l'ARC s'assure que la randomisation respecte l'ordre chronologique d'inclusion des patients et que les caractéristiques des patients inclus sont en accord avec les critères d'inclusion et de non inclusion définis. Il peut ainsi identifier précocement les erreurs d'inclusion, souvent dues à une mauvaise compréhension du protocole, et par des explications complémentaires éviter qu'un nombre important de patients ne soit inclus à tort. Tous ces éléments participent à la mesure de la qualité d'un essai : le nombre d'inclus à tort doit normalement tendre vers zéro.

Il surveille globalement le recrutement des patients et le compare aux prévisions des investigateurs. Il a ainsi le rôle d'encourager et de stimuler les centres dans leur recrutement.

Il vérifie que les consentements éclairés ont été signés par tous les patients inclus.

Une des tâches fondamentales de l'ARC est le contrôle de l'authenticité et de la qualité du recueil des informations dans les cahiers d'observation. Ces données qui doivent être lisibles et indélébiles seront consignés en temps réel. Il peut être amené à aider le clinicien à remplir ces fiches, à recoder les informations et parfois les saisir sur informatique.

Il doit être tout particulièrement vigilant pour réduire le nombre de patients perdus de vue en incitant le clinicien à reprendre contact avec son malade de façon à récupérer le maximum d'informations le concernant .

Il devra s'assurer que toute l'intendance de l'essai fonctionne sans problème : c'est à dire l'approvisionnement, le stockage et l'archivage des documents, des lots de dispositifs.

Il participe aux éventuelles réunions organisées par le moniteur pour faire un bilan sur l'état d'avancement de l'essai tout en stimulant la motivation des cliniciens par des informations nouvelles sur la pathologie, les différentes thérapeutiques, etc...

L'ARC doit tenir à jour un document dans lequel toutes ses interventions de monitoring sont répertoriées. Ce document identifiera les appels téléphoniques, les courriers, les fax, les comptes-rendus des visites aux investigateurs.

A la fin de l'essai, l'ARC organise une **visite de clôture** des centres au cours de laquelle il récupérera les lots de DM non utilisés et l'ensemble des matériels de l'essai, les cahiers d'observation.

L'investigateur a pour obligation d'archiver les documents pendant une période de 15 ans après la fin de l'essai.

3.3.5.PHASE 5 : EXPLOITATION

Cette phase correspond au traitement des données recueillies pendant la phase de réalisation. Une fois l'ensemble des données saisies, l'analyse statistique conformément au protocole est menée. Elle conduit à la rédaction et à la validation d'un rapport d'étude et se termine par l'archivage de la documentation de l'étude. Ce rapport d'étude est utilisé dans le dossier de

marquage CE ou de demande de prise en charge par l'Assurance Maladie ou encore pour servir de support à la communication scientifique.

En conclusion :

La réalisation d'une étude clinique est une succession d'étapes bien codifiées qui ne peuvent pas être gérées à la légère et doivent répondre à un niveau de qualité élevé. Cela requiert une organisation adéquate au sein d'une structure adaptée. Partant de ce constat, des structures prestataires de service en recherche clinique se sont développées et nous allons à présent les étudier.

3.4.LES PRESTATAIRES DE SERVICE EN RECHERCHE BIOMEDICALE

Nous pouvons évoquer deux raisons principales à la sous-traitance :

- Une insuffisance de moyens internes chez le promoteur : manque de personnel, surcharge de travail
- La nécessité de faire appel à des compétences extérieures

En effet, qu'il s'agisse ou non d'un essai important, la gestion d'une étude clinique se révèle être lourde et implique tellement de métiers différents que les promoteurs font appel de plus en plus à des prestataires extérieurs, spécialisés en recherche clinique.

Aussi le promoteur peut être amené à sous-traiter la totalité ou une partie de la réalisation d'un essai clinique à un organisme prestataire de services que sont les Contract Research Organisations (CRO) et les Centres d'investigations Cliniques (CIC).

3.4.1.LES CROs [6],[14]

Apparues dans le courant des années 70 aux Etats-Unis et il y a une dizaine d'années en France (où on en compte plus de 130), les CRO (*Contract Research Organisations*) sont des prestataires de services qui réalisent aujourd'hui pour le compte des laboratoires

pharmaceutiques mais aussi des industries de technologies médicales une grande partie du développement de leurs produits.

3.4.1.1. Les activités proposées

Lorsque les CROs ont été créées, les industries pharmaceutiques leur sous-traitaient seulement certains aspects de la logistique de leurs essais cliniques. Au tout début, les CROs étaient des entités hautement spécialisées qui fournissaient, par exemple, soit des conseils biostatistiques, soit des partenaires de recherche clinique pour effectuer le monitoring des sites d'investigations sur la conformité réglementaire, soit un support réglementaire.

Progressivement, les CROs développèrent un service de plus en plus complet, offrant une large gamme de services pour les essais cliniques. Ces services sont détaillés à titre d'exemple dans le Tableau 3.

Tableau 3 : les activités des prestataires de services en recherche clinique de DM

- conception des cahiers d'observation et rédaction du protocole d'étude
- sélection des investigateurs (accès à un réseau d'investigateurs disponibles)
- mise en place de l'étude
- Aide au recrutement des patients
- monitoring de l'étude
- prise en charge de la logistique de l'étude (gestion des documents, du matériel, des DM)
- centralisation des examens biologiques
- Data management
- Analyse et rapport statistique
- audits de sites

Quintiles, Covance, Parexel, Clin Trails et AAI-LAB sont les principales sociétés internationales dans ce domaine.

3.4.1.2. Les avantages et inconvénients d'une CRO

Ce partenariat grandissant, les CROs ont du assumé de plus en plus les risques réglementaires et éthiques et, les responsabilités inhérentes à la conduite d'essais cliniques.

Dans cette fonction de service complet, les CROs sont sujettes à la réglementation des dispositifs médicaux (cf paragraphe 1.1) et à celle des essais cliniques (cf paragraphe 1.2).

Les CROs sont jugées par les industries sur la base de l'**étendue** et de la **qualité du service fourni**, incluant le degré **d'adhésion au protocole** de recherche, aux **exigences réglementaires et aux délais**, la **qualité des relations professionnelles** avec les investigateurs et les institutions, et la justesse des données. De plus, les CROs sont sujettes à de vastes audits menés aussi bien par les promoteurs que par l'AFSSAPS et les autres autorités réglementaires pour s'assurer que les lois, la réglementation et les standards industriels destinés à la protection des sujets et à l'intégrité des données sont maintenus.

Si les CRO les plus importantes sont capables d'assurer la totalité du plan de développement, certains laboratoires ne leur confient qu'une partie de la logistique de leurs essais.

Du point de vue de Michel Abiteboul, directeur général en France de Quintiles, cette **externalisation** répond tout d'abord à la question de **flexibilité**. Il n'est pas possible, en effet, à un industriel de mobiliser en permanence le personnel nécessaire. En outre, les **autorités** ont fortement **accru leurs exigences en matière de sécurité** ce qui oblige les laboratoires à **contrôler** d'avantage leur **qualité**. Le développement étant la spécialité des CRO, elles sont plus efficaces. Pour les industriels, le recours aux CRO est donc un moyen de **réduire leurs charges fixes et d'aller plus vite sur le marché**. Cette contrainte de temps pousse les CRO à rationaliser le processus au maximum en utilisant les nouvelles technologies. Avec la généralisation d'internet, le recueil des données, leur contrôle et leur traitement peuvent désormais être effectués en ligne.

Mais les CRO ne sont pas pour autant la panacée car de nombreux **investigateurs** avouent ne **pas** être toujours très motivés par une collaboration avec les CRO, qui auraient un peu trop tendance à ne pas reconnaître leur contribution à sa juste valeur.

D'autres structures, comme la société Cardial, basée à Lille, qui se positionnent comme « architecte des essais cliniques » tentent de répondre à la relative insatisfaction des laboratoires en offrant d'être l'interface avec les CRO [14].

Lorsqu'un promoteur confie la gestion d'un essai clinique, pour tout ou partie, à un sous-traitant, un cahier des charges détaillé est établi, afin de déterminer précisément la répartition des tâches et les responsabilités de chacun.

Les CRO peuvent donc être des structures capables d'assurer l'ensemble des étapes d'un essai clinique allant de la préparation de l'essai à sa mise en œuvre et à son contrôle, dans les délais et coûts annoncés.

3.4.2.LES CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUE : CIC [22]

Les CIC sont implantés au sein d'établissements hospitaliers et sont soutenus par l'INSERM et les Hôpitaux afin de constituer une interface entre les médecins cliniciens et les chercheurs fondamentalistes.

Entièrement dédiés à la réalisation de projets de recherche clinique, les CIC sont des lieux adaptés à la recherche chez le sujet sain et l'homme malade.

Constitués par des services hospitaliers et par des unités de recherche de l'INSERM, les CIC sont **ouverts aux investigateurs de toute origine institutionnelle et aux partenaires industriels.**

➤ *Des locaux agréés et un personnel qualifié :*

Les CIC assurent aux sujets sains ou malades qui se prêtent aux recherches biomédicales, toutes les **garanties de sécurité** et de **respect des bonnes pratiques cliniques** et des règles éthiques encadrant les essais cliniques.

Il existe un comité technique garant de la qualité méthodologique et scientifique des projets : Ce comité, présidé par le médecin coordonnateur du CIC, encadre l'activité scientifique du CIC.

➤ *Des objectifs majeurs :*

Les CIC ont pour objectifs de :

- Mobiliser des acteurs scientifiques et hospitaliers autour de :
 - l'évaluation de nouvelles méthodes thérapeutiques et diagnostiques innovantes
 - la réalisation d'études physiologiques, physiopathologiques et épidémiologiques.
- Répondre aux besoins de la communauté scientifique, médicale et industrielle.

3.4.2.1. Des missions multiples :

Créés autour du lien entre la recherche fondamentale et la recherche médicale finalisée, les CIC ont une **mission de service commun** :

- Une mission de soutien logistique et technique pour la réalisation des projets de recherche clinique initiés par des équipes extérieures
- Une mission d'animation et d'incitation à la recherche clinique au sein de la communauté hospitalo-universitaire et scientifique dans laquelle ils sont implantés
- Une mission de participation à la formation à la recherche clinique des médecins, des pharmaciens et des professions paramédicales en matière de bonnes pratiques cliniques et d'assurance qualité, de rigueur méthodologique et scientifique, dans le cadre de la réglementation instituée par la loi Huriet-Serusclet

3.4.2.2. Services proposés

Les CIC comportent 2 à 6 lits d'investigation clinique, réservés aux explorations ambulatoires, aux hospitalisations de jour ou de semaine, ainsi qu'une salle de consultation, un poste infirmier, des locaux techniques et un secrétariat.

En fonction de la demande formulée par les investigateurs ou les industriels, le soutien du CIC peut intervenir depuis la **phase préparatoire de mise en œuvre** des projets jusqu'à la **diffusion de leurs résultats**, en passant par leur **réalisation pratique**.

Ainsi, tout comme les CRO, les CIC peuvent proposer :

- Une analyse de la faisabilité des projets
- La réalisation des protocoles de recherche clinique
- Un conseil méthodologique pour la formalisation des projets :
- Une assistance technique pour les démarches administratives :
 - démarches auprès d'un promoteur institutionnel
 - consultation du CCPPRB
 - démarches auprès de la CNIL
- Le recrutement de volontaires sains
- Les agréments ministériels pour la réalisation de recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct
- Le soutien technique et/ou logistique pour la réalisation de protocoles complexes
- L'équipe soignante mobile en dehors des locaux du CIC
- L'aide à la saisie des données et/ou à l'analyse des résultats
- Des aides ponctuelles au financement de certains projets

A travers un comité technique de chercheurs, cliniciens, pharmaciens, biostatisticiens, cadres infirmiers, les CIC peuvent assurer tout cela.

Les CIC réunissent l'expertise requise pour

- Répondre aux exigences scientifiques, méthodologiques, éthiques et juridiques et de qualité
- Assurer la formation des investigateurs et le suivi des études cliniques

3.4.2.3. les différents CIC :

Vingt et un CIC ont été créés, sur appels d'offres, depuis 1992 :

- Huit au sein de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
- Treize en régions

Les CIC sont financés par l'INSERM et par les Hôpitaux. Ils sont constitués par des services hospitaliers et par des unités de l'INSERM.

Les CIC sont créés pour 4 ans. L'évaluation quadriennale de leur activité de recherche, conduite par leur double tutelle, conditionne le renouvellement de leur mandat.

Les CIC font de plus l'objet d'un audit externe de structure au cours des premières années de leur fonctionnement.

3.4.2.4. Les atouts des CIC

Les CIC fonctionnent en réseau , ils sont multidisciplinaires mais en fonction de leur environnement, certains CIC ont privilégié, pour une partie de leur activité et de façon non restrictive, certains axes thématiques. Ces réseaux thématiques de CIC sont une réponse bien adaptée pour des essais cliniques multicentriques (coordination nationale, définition de procédures communes). Installés au cœur de l'hôpital, les CIC sont en **relation très étroite avec les investigateurs** et peuvent alors servir de plateforme idéale de gestion et de suivi de l'essai.

Principalement sollicités par les investigateurs des sites hospitaliers où ils sont implantés, les CIC ont aussi en charge la réalisation d'études cliniques pour le compte de laboratoires industriels.

En faisant appel aux CIC, la communauté scientifique et les industriels ont l'assurance de réaliser leurs projets de recherche dans un environnement optimal tant du point de vue scientifique que logistique.

3.5.DEMARCHE QUALITE DANS LES ESSAIS CLINIQUES DE DM

3.5.1.DEMARCHE QUALITE DU MONITEUR OU DU SOUS-TRAITANT D'UNE ETUDE CLINIQUE [9]

Comme nous venons de le voir, au-delà de la pertinence scientifique de l'objectif d'un essai, la crédibilité de celui-ci repose sur la **qualité de sa réalisation** et sur la **fiabilité de ses données**. C'est pourquoi il faut s'acharner à obtenir des données de qualité, exploitables au cours des essais. Le monitoring des études constitue le moyen d'accéder à cette exigence en permettant le contrôle sur le terrain des informations recueillies en conformité avec les BPC. Le respect de toutes ces règles et recommandations garantit un niveau de qualité élevé pour la conduite des essais en permettant la protection des personnes qui s'y prêtent et l'obtention de données fiables et exploitables pour l'évaluation d'un DM.

Les sociétés prestataires de service en recherche clinique, sont très engagées sur le respect de toutes ces exigences.

Certaines CRO ont pour cela fait le choix de la certification ISO 9001 :2000 permettant de donner confiance aux promoteurs sur la satisfaction des exigences du protocole, sur le respect du budget et des délais. L'obtention de la certification ISO 9001 constitue donc un atout commercial et concurrentiel majeur vis à vis des promoteurs.

Les CIC font, quant à eux, l'objet d'un audit externe de structure au cours des premières années de leur fonctionnement. Les autorités s'assurent alors de la mise en place effective d'un système d'assurance qualité adéquat.

En recherche clinique, les BPC constituent le référentiel officiel d'assurance de la qualité.

Les BPC définissent l'assurance qualité comme l'ensemble des « systèmes et procédures mis en œuvre pour s'assurer que l'essai est réalisé et que les données sont obtenues selon les Bonnes Pratiques Cliniques, y compris les modalités portant sur l'éthique, les procédures opératoires standards, les rapports, les qualifications du personnel, etc. La confirmation en est apportée par les contrôles de qualité en cours d'essai et les audits en cours d'essai ou après celui-ci. Ces contrôles et audits portent sur le déroulement de l'essai ainsi que sur les données »[7].

Cela implique donc la création d'une structure qui doit être capable de préparer l'essai, de le mettre en œuvre et de le contrôler, dans les délais et coûts annoncés. La maîtrise de toutes ces étapes est le seul garant d'une délivrance d'un produit final, le rapport d'étude, conforme.

La mise en place d'un système d'assurance qualité dans le cadre d'un essai clinique implique les actions suivantes :

- rédiger les procédures pour préciser chaque étape d'un essai clinique
- garder un enregistrement de toutes les actions menées dans le cadre de l'essai
- décrire et justifier les procédures de vérification des données de l'essai
- effectuer des contrôles de qualité à chaque stade de recueil et de gestion des données
- réaliser des audits de l'essai

La procédure et les modes opératoires permettent de décrire de manière précise les opérations à effectuer, les documents nécessaires pour chaque opération et les personnes habilitées à réaliser ces opérations.

La mise en œuvre d'un système d'assurance qualité est indispensable pour garantir la maîtrise du processus de conduite des essais cliniques.

3.5.2.DEMARCHE QUALITE AU SEIN D'UNE PHARMACIE D'UN ETABLISSEMENT DE SOINS [10], [25]

L'assurance qualité de la gestion des essais s'avère nécessaire dans le cadre de la politique d'accréditation des établissements de santé. En effet, afin d'améliorer l'assurance de la qualité et de la sécurité des soins, tous les établissements de santé publiques et privés doivent faire l'objet d'une procédure externe d'évaluation dénommée accréditation. Cette procédure, conduite par l'Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, vise à porter une appréciation indépendante sur la qualité d'un établissement ou le cas échéant, d'un ou plusieurs services ou activités d'un établissement. Ceci s'établit à l'aide d'indicateurs, de critères et de référentiels portant sur les procédures, les bonnes pratiques cliniques et les résultats des différents services et activités de l'établissement.

La mise en œuvre de cette démarche qualité dans les établissements de soins a pour objectif **d'améliorer la qualité et la sécurité des soins et la prise en charge des patients.**

La mise en assurance qualité de la gestion des essais cliniques concernant les DM nécessite la rédaction d'une procédure de gestion des essais cliniques et d'un ensemble de modes opératoires permettant le suivi complet de l'essai, de sa mise en place à sa clôture. Ces documents permettent ainsi à n'importe quel pharmacien du service de prendre en charge les essais cliniques, ce qui est important car les personnes en charge des essais (internes) changent régulièrement.

Les dispensations de DM dans le cadre d'essais cliniques se font de façon globale ou nominative. Lorsqu'une dispensation nominative est difficile à mettre en œuvre (cas des établissements de soins multi-sites), une ou deux unités de DM sont mis en dépôt dans le service investigateur, il faut alors s'attacher à assurer la traçabilité du DM en essai clinique. Le mode de dispensation nominative permet d'obtenir une qualité de suivi supérieure, notamment au niveau de la traçabilité des numéros de lot.

Les avantages de la mise en place d'une procédure de gestion des investigations cliniques sont :

- La mise en œuvre pour chaque essai d'une technique correcte et fiable de gestion ce qui améliore la qualité de suivi des essais
- la sécurité des opérations menées, par une indication de ce qu'il faut faire
- la définition du rôle et de la responsabilité de chaque acteur pour chaque opération ce qui permet d'obtenir une meilleure efficacité de fonctionnement
- la détection des anomalies et des problèmes rencontrés ainsi que leur correction (gain de temps)
- le maintien de l'autonomie pharmaceutique par rapport aux différents acteurs des essais

Ainsi, l'assurance de la qualité de la gestion des essais cliniques contribue à garantir la sécurité des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et attribue au pharmacien un rôle déterminant dans le déroulement de l'essai.

4. CONCLUSION

Les essais cliniques de Dispositifs Médicaux chez l'homme font partie du processus d'évaluation des DM.

Ces essais poursuivent différents objectifs et sont notamment réalisés afin d'apporter la preuve de la sécurité d'emploi pour le patient et l'utilisateur, ainsi que la preuve des performances revendiquées, et de l'efficacité d'un dispositif médical.

Les investigations cliniques de DM sont encadrées par une réglementation stricte afin d'assurer la protection des personnes et la validité des données. La méthodologie utilisée est celle des essais cliniques de médicaments mais elle n'est pas toujours facile à suivre du fait des spécificités des DM par rapport aux médicaments.

Conduire une investigation clinique est une entreprise difficile qui nécessite une organisation semblable à celle des essais cliniques de médicaments. Cette organisation doit donc être rigoureuse, méthodique, et orientée dans une démarche qualité car la qualité de la réalisation d'un essai est le fondement même de sa crédibilité.

Cependant, il ne faut pas oublier que tout essai clinique, quand bien même il est de qualité, n'est pas dénué de risques pour les patients.

De ce fait, et étant donné que la réglementation des DM ne rend pas obligatoire la réalisation d'essai clinique, il faut se poser la question de savoir ce qui justifie le besoin réel de conduire une nouvelle investigation clinique.

Au-delà du débat, Charles NICOLLE, célèbre médecin français pour sa découverte de la transmission du typhus, précise que :

« La conscience humaine, les lois de l'humanité, la conscience des médecins condamnent l'expérimentation sur l'homme mais... elle s'est toujours faite, et se fera parce qu'elle est indispensable au progrès de la science médicale pour le plus grand bien de l'humanité ».

5. BIBLIOGRAPHIE

1. Académie Nationale de Médecine. Recommandations pour améliorer l'évaluation et le contrôle des dispositifs médicaux. Avril 2003. Site : http://www.hosmat.com/marquagece/DmetAcademie_Medecine.pdf. Consultation octobre 2003.
2. AFNOR. Norme NF EN ISO 14155-1: Octobre 2003: Investigations cliniques des DM pour les sujets humains: Exigences générales.
3. AFNOR. Dispositifs médicaux : anticiper la révision des normes pour le montage du dossier CE. Séminaire d'information Juin 2002.
4. 13^e Journée d'étude de l'Association pour le Développement de la Pharmacologie Clinique (ADPC). La lettre du pharmacologue. 2001. Vol.15 n°6.
5. BASLE.B. Evaluation clinique du Dispositif Médical : problématique des professionnels. ADPHSO. 2002. Tome 27 n°4 :37-43
6. BEACH J.E. Clinical trials integrity- a CRO perspective. Accountability in research. 2001. 8 (3): 245-260
7. Bonnes Pratiques cliniques pour les essais de médicaments dans la communauté Européenne (BPC II/3976/88).
8. BOUVENOT et VRAY. Essais Cliniques : Théorie, pratique et critique. 1999. 3^e édition Flammarion.
9. BRIANCON S. et al. Recherche clinique, évaluation des soins et assurance qualité. Thérapie. Nov-Dec 1998. 53 (6) :559-563.

10. CHALLIES C. *et al.* Pour une meilleure maîtrise pharmaceutique des essais cliniques concernant les Dispositifs Médicaux. Pharmacie Hospitalière Française. 2002.133 : 4-13
11. Code de la Santé Publique. Site : <http://www.legifrance.gouv.fr>. Consultation octobre 2003.
12. Directive 93/42/CEE du 14 Juin 1993 relative aux dispositifs médicaux
13. Directive 90/385/CEE du 20 Juin 1990 relative aux dispositifs médicaux implantables actifs.
14. DUCRUET C. & HARMAND S. Dossier industrie. Les Echos. Mercredi 9 octobre 2002. P.45-48.
15. DUGUET A.M. Législation française et les recherches biomédicales: l'étude LEGIBIO. ADPHSO. 2002. Tome 27 n°4 : 57-62.
16. ELMAYAN E. Du dispositif médical « produit technique » à l'ASMR. ADPHSO. 1999. Tome 24 n°4 :13-22
17. Site Eucomed : <http://www.eucomed.com>. Consultation octobre 2003.
18. FAVIER A.L. Révision de la loi Huriet-Sérusclat pour une harmonisation européenne. site Hospimédia : <http://www.hospimedia.fr>. Consultation Mars 2004.
19. HARCAUT Emmanuelle. Système qualité d'une société prestataire de services en recherche clinique conformément à la norme ISO 9002. Thèse de Pharmacie. Bordeaux 2000.
20. Site Hosmat : <http://www.hosmat.fr>. Consultation octobre 2003.
21. HECQUET N. Bilan des investigations cliniques de Dispositifs Médicaux et perspectives. ADPHSO. 2002. Tome 27 n°4 :45-49

22. Site <http://www.inserm.fr/cic>. Consultation janvier 2004
23. JENICEK M. & CLEROUX R. Epidémiologie. Principes techniques. Applications. Maloine Sa. Paris 1987.
24. JOSSERAN-GERMAIN *et al.* Enquête auprès des industriels sur l'évaluation clinique des DM stériles. ADPHSO. 1999. Tome 24 n°4 :135-137
25. KEBABTI Lamine. Essais cliniques concernant les dispositifs médicaux stériles : réglementation, méthodologie, techniques d'évaluation et mise en assurance qualité de la gestion à la CAMSP du CHU de Grenoble. Thèse de Pharmacie. Grenoble 1998
26. NEVEU David. Normalisation des Dispositifs Médicaux. Thèse de Pharmacie. Bordeaux 1997.
27. POYET Angélique. Le dispositif médical. Aspects réglementaires et économiques. Evolution sur les dix dernières années. Thèse de pharmacie. Lyon 2003.
28. Projet de loi relatif à la politique de santé publique. Site : <http://www.legifrance.gouv.fr>. Consultation d'octobre 2003 à mai 2004.
29. Site : <http://www.rechercheclinique.com>. Consultation février 2004
30. ROCHE T. Dispositifs Médicaux : quelle réglementation ? Cahier pratique Tissot n°13. Avril 2003. Editions Tissot.
31. ROCHE T. Quelle évolution pour les recherches biomédicales en France ?. site : <http://www.rechercheclinique.com/fr/informations/?v=3&art=a09f1>. Consultation mars 2004
32. SNITEM. Assemblée générale. 21 octobre 2003. site : <http://www.snitem.fr>. Consultation novembre 2003

6. LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ARC	: Attaché de Recherche Clinique
ASR	: Amélioration su service Rendu
BID	: Bénéfice Individuel Direct
BPC	: Bonnes Pratiques Cliniques
CNAM	: Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CNIL	: Commission Nationale Informatique et Liberté
CCPPRB	: Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant aux Recherches Biomédicales
CEPP	: Commission d'Evaluation des Produits et Prestations
CNO	: Conseil National de l'Ordre
CSP	: Code de la Santé Publique
DM	: Dispositifs Médicaux
DMIA	: Dispositifs de Diagnostic in-Vitro
DMOS	: Diverses Mesures d'Ordre Social
FDA	: <i>Food Drug Administration</i>
ICH	: <i>International Conference of Harmonization</i>
INSERM	: Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
ISO	: <i>International Standard Organization</i>
LPP	: Liste des Produits et Prestations remboursables
TIPS	: Tarif Interministériel de Prestations Sanitaires

ANNEXE 1 :

LES NOUVELLES EXIGENCES OU CLARIFICATIONS PAR RAPPORT A LA NORME NF EN 540 [3]

➤ *Partie 1*

- Ajout de certains termes ou modifications des définitions pouvant avoir des incidences sur les exigences de ces normes :
 - ✓ **Effet indésirable du dispositif (EID)** = « toute réponse indésirable et non intentionnelle liée à un DM ». Cela ne concerne plus exclusivement le sujet et inclut également les événements résultant d'insuffisances ou d'inadéquations dans l'étiquetage et l'installation.
 - ✓ **Investigateur clinique coordinateur** = Investigateur clinique désigné par le promoteur pour coordonner les travaux lors d'une investigation clinique multicentrique.
 - ✓ **Investigateur clinique principal** = Investigateur clinique responsable de l'organisation de l'investigation clinique sur un site.
 - ✓ Notion de **recrutement** = processus d'identification des sujets susceptibles d'être engagés dans l'investigation clinique.
 - ✓ Notion de **moment de l'engagement** = Après le recrutement, moment où un sujet a signé le formulaire de consentement éclairé et est considéré comme faisant partie intégrante de la population étudiée.

Les nouvelles exigences portent notamment sur :

- Le consentement éclairé : toute une section est consacrée au consentement : processus d'obtention, contenu de l'information, déclaration de consentement éclairé et son objectif.
- La gestion de l'interruption anticipée ou suspension. Il est nécessaire d'informer (et de justifier rapidement) les investigateurs, le comité d'éthique, les autorités, les sujets et/ou leur médecin

- La constitution, la vérification, et la conservation des documents et données. Ceux-ci sont à établir et à conserver de manière à assurer leur maîtrise et à protéger la vie privée du sujet autant que raisonnablement réalisable ».
 - Au contenu de la notice de l'investigateur il faut ajouter les résultats de l'analyse des risques. Il faut aussi fournir aux investigateurs outre le plan d'investigation clinique, l'avis du comité d'éthique, les accords conclus entre promoteur et investigateurs
 - La correspondance pertinente avec le comité d'éthique ainsi que celle avec les autorités
 - Le formulaire de consentement et toute autre information remise au patient
 - Le formulaire de déclaration des EI et EID
 - Le nom et les coordonnées du moniteur

- La gestion des déviations. Elles sont enregistrées et signalées au promoteur et si appropriées, au comité d'éthique par l'investigateur. Elles sont approuvées par le promoteur et rapportées dans le cahier d'observation du patient et dans le rapport final. Elles donnent suite à des actions correctives ou préventives appropriées par le promoteur.

- L'audit. Les investigateurs cliniques doivent autoriser l'audit des modes opératoires de leur investigation clinique.

- Les responsabilités et fonctions. Avant l'initiation d'une investigation clinique, le promoteur doit, entre autres, définir, établir, allouer et communiquer toutes les responsabilités et fonctions liées à l'investigation.

- Le décompte et la traçabilité Dispositifs. Un décompte précis des dispositifs et des systèmes de traçabilité doivent être garantis par le promoteur. Le décompte est sous la responsabilité de l'investigateur.
- L'équipement. Il faut un suivi des réalisations et des enregistrements de l'entretien et de l'étalonnage par le moniteur des équipements pertinents pour l'évaluation de l'investigation.
- Le sujet : Tous sujets engagés (y compris ceux qui se sont rétractés et ceux absents pour le suivi) doivent être pris en compte et consignés par écrit.
- La gestion des EI. L'investigateur doit informer le promoteur de tout EI et EID au moment opportun. Dans l'EN 540, seuls les EIG avaient cette obligation.
- Le rapport final. Il doit être établi même en cas d'interruption anticipée. Il doit entre autres inclure toute déviation au plan d'investigation clinique et une analyse des données basée sur une analyse statistique. Tous les investigateurs doivent avoir la possibilité de vérifier et de commenter le rapport final. Les commentaires doivent alors être enregistrés et communiqués aux autres investigateurs.
- Les annexes : Elles doivent présenter la revue de la littérature scientifique.

➤ ***Partie 2: Plan d'investigation clinique***

Cette nouvelle partie spécifie, plus en détail, les **exigences relatives à la préparation des plans d'investigation clinique** afin **d'optimiser la validité scientifique et la reproductibilité des résultats** d'une investigation clinique.

Ce plan doit contenir notamment :

- Les dispositions en matière de surveillance
- La gestion des données et de la qualité
- Le synopsis général
- L'identification et la description du dispositif
- La justification de l'étude
- L'objectif poursuivi
- Les considérations statistiques
- Les déviations
- Les amendements
- Le traitement des événements indésirables et effets indésirables du dispositif
- La gestion d'une interruption anticipée ou suspension
- La politique en matière de publication
- Les cahiers d'observation

Nom – Prénoms : de GESTAS-BOBET Marine, Chantal

Titre de la Thèse : REALISATION D'ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS
MEDICAUX : ASPECTS REGLEMENTAIRES ET CONDUITE

Résumé de la Thèse :

L'essai clinique est une méthode utilisée dans l'évaluation clinique des Dispositifs Médicaux afin d'apporter la preuve des performances, de la sécurité et de l'efficacité d'un DM. Pour mener une investigation clinique, il faut bien cerner tout l'environnement réglementaire et il faut être méthodique. La réglementation des investigations cliniques de DM est axée sur la protection des personnes et la pertinence des recherches. Des recommandations de Bonnes pratiques Cliniques et les nouvelles normes harmonisées NF EN ISO 14155 sont des référentiels utiles à la conduite de ces études. La réalisation d'une étude clinique est un processus complexe et coûteux, qui implique de nombreux acteurs et nécessite une méthodologie particulière. Cela demande une organisation adéquate soucieuse de qualité. Pour ces raisons, les promoteurs ont souvent recours à des organismes prestataires de service.

MOTS CLES : DISPOSITIFS MEDICAUX – ESSAIS CLINIQUES – REALISATION –
REGLEMENTATION – METHODOLOGIE

JURY

PRESIDENT : Mr MERLE Christian - Professeur de Galénique – Faculté de
Pharmacie - Nantes

ASSESEURS : Mr TRUCHAUD Alain – Professeur de Technologie Biomédicale- Faculté de
Pharmacie – Nantes

Mr GRIMANDI Gaël – Pharmacien Praticien Hospitalier - Chef de
service de la Pharmacie Centrale–Hôpital Saint Jacques – Nantes

Mme GOBIN Chantal – Directeur-Gérante - BIOMATLANTE –
Vigneux de Bretagne (44)

Table des matières

1.INTRODUCTION.....	5
2.ASPECTS DE DEFINITION ET REGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MEDICAUX.....	8
2.1.SITUATION REGLEMENTAIRE DES DISPOSITIFS MEDICAUX.....	9
2.1.1.STATUT DES DISPOSITIFS MEDICAUX.....	9
2.1.1.1.Eléments de définition d'un Dispositif Médical.....	9
2.1.1.2.Les problèmes de classification : quelles frontières avec les médicaments ?.....	10
2.1.1.3. Les différentes catégories de DM.....	12
2.1.2.LE MARQUAGE CE DES DM.....	14
2.1.2.1.Principes de base [26].....	15
2.1.2.2.Les directives européennes relatives aux DM [12], [13], [27].....	16
2.1.2.3.Exigences essentielles [26].....	17
2.1.2.4.Les normes harmonisées européennes [1].....	20
2.1.2.5.Procédure d'obtention du marquage CE [26] :	21
2.1.2.6.La Matériorvigilance [20].....	24
2.1.2.7.Les faiblesses du marquage CE [1], [15], [16].....	25
2.1.3.PRISE EN CHARGE DES DM A USAGE INDIVIDUEL PAR L'ASSURANCE MALADIE [27].....	27
2.2.SITUATION REGLEMENTAIRE DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE	32
2.2.1.QUELQUES ASPECTS DE DEFINITION	32
2.2.1.1.Qu'est ce qu'une recherche biomédicale ?.....	32
2.2.1.2.Définition de l'investigation clinique de DM	32
2.2.1.3.Distinction évaluation clinique / essais cliniques [25].....	32
2.2.1.4.Essais précliniques et cliniques [11].....	33
2.2.2.EXPERIMENTATION HUMAINE DES DISPOSITIFS MEDICAUX : NOTIONS D'ETHIQUE [8].....	35
2.2.3.LES PRINCIPAUX TEXTES INTERNATIONAUX ET EUROPEENS ENCADRANT LES ESSAIS CLINIQUES DE DM [19].....	37
2.2.3.1.La déclaration d'Helsinki.....	37
2.2.3.2.Les Bonnes Pratiques Cliniques	38
2.2.3.3.Les nouvelles normes harmonisées NF EN ISO 14155 :2003 [2], [3].....	38
2.2.4.LEGISLATION FRANCAISE DES ESSAIS CLINIQUES DE DM.....	41

2.2.4.1.Loi Huriet-Serusclat :[8]	41
2.2.4.2.Loi Informatique et Liberté :	42
2.2.4.3.Loi DMOS (Diverses Mesures d'Ordre Social) du 27 janvier 1993.....	43
2.2.4.4.Loi « droit des malades et qualité du système de santé ».....	43
2.2.5.INADAPTATION ET REVISION DE LA LOI HURIET-SERUSCLAT.....	43
2.2.5.1.Dysfonctionnements de la loi Huriet-Serusclat :.....	43
2.2.5.2.Principaux changements introduits par le projet de loi de la révision de la loi Huriet [18], [28], [31].....	44
3.PARTICULARITES, METHODOLOGIE ET CONDUITE D'ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS	
MEDICAUX.....	47
3.1.LES CARACTERISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MEDICAUX.....	48
3.1.1.LES DIFFERENTS TYPES D'ESSAIS CLINIQUES.....	48
3.1.1.1.Les essais multicentriques [8].....	49
3.1.1.2.Principes des essais cliniques comparatifs [8],[25].....	49
3.1.2.SPECIFICITES DES INVESTIGATIONS CLINIQUES DE DM FACE AUX	
MEDICAMENTS :[1], [4], [5].....	52
3.1.3.BILAN DES INVESTIGATIONS CLINIQUES DE DM SUR UNE ANNEE (du 1er	
septembre 2001 au 31 Août 2002) [21].....	54
3.1.3.1.Type d'investigations :.....	54
3.1.3.2.Statut du DM :.....	55
3.1.3.3.Classe du DM :.....	56
3.1.3.4.Domaines médicaux de la recherche :.....	56
3.1.3.5. Promoteur.....	56
3.2.LES ACTEURS ET LEURS ROLES [8], [10].....	58
3.3.LES 5 GRANDES PHASES D'UNE ETUDE CLINIQUE [7].....	62
3.3.1.PHASE 1 : FAISABILITE.....	62
3.3.2.PHASE 2 : PREPARATION.....	67
3.3.2.1.Le protocole clinique [8].....	67
3.3.2.2.L'information / consentement du patient.....	70
3.3.2.3. Le cahier d'observation.....	70
3.3.3.PHASE 3 : MISE EN PLACE.....	71
3.3.4.PHASE 4 : REALISATION.....	75
3.3.5.PHASE 5 : EXPLOITATION.....	77
3.4.LES PRESTATAIRES DE SERVICE EN RECHERCHE BIOMEDICALE.....	78
3.4.1.LES CROs [6],[14].....	78
3.4.1.1.Les activités proposées.....	79
3.4.1.2.Les avantages et inconvénients d'une CRO.....	80
3.4.2.LES CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUE : CIC [22].....	81
3.4.2.1.Des missions multiples :.....	82

3.4.2.2.Services proposés.....	83
3.4.2.3.les différents CIC :.....	84
3.4.2.4.Les atouts des CIC.....	84
3.5.DEMARCHE QUALITE DANS LES ESSAIS CLINIQUES DE DM.....	85
3.5.1.DEMARCHE QUALITE DU MONITEUR OU DU SOUS-TRAITANT D'UNE ETUDE CLINIQUE [9].....	85
3.5.2.DEMARCHE QUALITE AU SEIN D'UNE PHARMACIE D'UN ETABLISSEMENT DE SOINS [10], [25].....	87
4.CONCLUSION.....	88
5.BIBLIOGRAPHIE.....	90
6.LISTE DES ABREVIATIONS.....	94