

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DOCTEUR en PHARMACIE

par

Samuel ROCHER

né le 12 Octobre 1976 à Château-Gontier (53)

Présentée et soutenue publiquement le: **12 janvier 2004**

**APPLICATION DES NORMES DE QUALITE AU SEIN DU
CENTRE D'EVALUATION CLINIQUE DU CENTRE DE LUTTE
CONTRE LE CANCER DE NANTES (« CENTRE RENE
GAUDUCHEAU »)**

Directeur de Thèse : Madame Geneviève PERROCHEAU – Praticien des CLCC

Président : Monsieur Alain PINEAU - Professeur de Toxicologie

Membres du Jury : Monsieur Marc MAUSSION – Pharmacien

A Blandine, à ma famille et à mes amis

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Alain PINEAU, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Nantes, d'avoir accepté de diriger cette thèse et pour son aide lors de la préparation de cette soutenance de thèse d'exercice. Je tiens également à le remercier pour ses précieux conseils lors de mes études et notamment lors de sa direction de la filière industrie.

A Madame Geneviève PERROCHEAU, Directeur de cette thèse, pour son soutien, son aide, ses conseils lors de la réalisation de cette dernière ainsi que pour son accueil lors de mon stage d'externe en pharmacie au sein du Centre d'Evaluation Clinique du Centre de Lutte Contre le Cancer de Nantes.

A Monsieur Marc MAUSSION, membre du Jury, qui m'a accompagné tout au long de mon parcours universitaire.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	3
SOMMAIRE.....	4
CHAPITRE I : INTRODUCTION	9
CHAPITRE II : ABREVIATIONS ET DEFINITIONS.....	12
1 ABRÉVIATIONS	13
2 DÉFINITIONS.....	14
CHAPITRE III :	20
GENERALITES SUR LA RECHERCHE CLINIQUE.....	20
1 LA NAISSANCE D'UN MÉDICAMENT : SYNTHÈSE DES DIFFÉRENTES ÉTAPES.....	21
2 INTRODUCTION SUR LA RECHERCHE ET LE DÉVELOPPEMENT.....	22
3 LES QUATRE GRANDES VOIES CLASSIQUES DE LA RECHERCHE.....	22
3.1 L'EXTRACTION D'UNE SUBSTANCE À PARTIR DE PRODUITS NATURELS DE DIFFÉRENTES ORIGINES, VÉGÉTALE, ANIMALE OU MINÉRALE.	22
3.2 LA SYNTHÈSE CHIMIQUE DES MOLÉCULES.....	23
3.3 LA CRÉATION ET PRODUCTION DE SUBSTANCES BIOLOGIQUES PAR LES BIOTECHNOLOGIES.	23
3.4 LA MODÉLISATION DE MOLÉCULES THÉRAPEUTIQUEMENT ACTIVES.....	23
4 LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA RECHERCHE ET DU DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES MOLÉCULES JUSQU'À L'AMM'	24
4.1 LES ÉTUDES PRÉ-CLINIQUES	24
4.1.1 <i>Le screening</i>	24
4.1.2 <i>La pharmacologie expérimentale</i>	24
4.1.3 <i>La toxicologie</i>	24
4.1.4 <i>La pharmacocinétique et le métabolisme du médicament : essais sur l'animal</i>	24
4.1.5 <i>Les méthodes alternatives</i>	25
4.2 LES ÉTUDES CLINIQUES CHEZ L'HOMME	25
4.2.1 <i>Les essais cliniques : une condition nécessaire au développement de nouveaux médicaments</i>	25
4.2.2 <i>Protection des personnes : un cadre strict</i>	26
4.2.2.1 <i>La PHASE 1 : étudie la tolérance et le métabolisme</i>	26
4.2.2.2 <i>La PHASE 2 : étudie l'efficacité du produit sur de petites populations</i>	27
4.2.2.3 <i>La PHASE 3 : correspond à un essai thérapeutique étendu</i>	27
4.2.2.4 <i>La PHASE 4 : se déroule lorsque le produit est commercialisé</i>	27
CHAPITRE IV	28
LE CENTRE RENE GAUDUCHEAU ET SON CENTRE D'ÉVALUATION CLINIQUE	28
1 LE CENTRE RENE GAUDUCHEAU	29

1.1	PRESENTATION.....	30
1.1.1	<i>Un établissement spécialisé en cancérologie.....</i>	30
1.1.2	<i>Un plateau technique de haut niveau pour une démarche pluridisciplinaire</i>	30
1.1.3	<i>Un enseignement universitaire.....</i>	30
1.1.4	<i>Une structure de Recherche reconnue au niveau international</i>	30
1.1.5	<i>Un réseau ouvert pour une meilleure prise en charge des patients</i>	31
1.1.6	<i>Quelques chiffres.....</i>	31
1.1.6.1	Données d'activités médicales	31
1.1.6.2	Données administratives et financières	31
1.2	HISTORIQUE.....	32
1.2.1	<i>La genèse des Centres de Lutte Contre le Cancer</i>	32
1.2.2	<i>Les débuts de la lutte contre le cancer à Nantes (1923-1924).....</i>	32
1.2.3	<i>Evolution du CRLCC : de sa création à son autonomie (1924-1947).....</i>	33
1.2.3.1	Au cours de ces vingt-quatre années	33
1.2.3.2	De l'autonomie à l'HÔTEL-DIEU retrouvé.....	34
1.2.3.3	Le développement du CRLCC à l'hôtel-dieu (1967-1991)	34
1.2.3.4	Le nouveau Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Nantes-Atlantique.....	35
1.3	ORGANISATION	36
1.4	RECHERCHE AU CENTRE RENE GAUDUCHEAU	36
1.5	LES SPECIFICITES DU CLCC	37
1.5.1	<i>Pluridisciplinarité de l'oncologie.....</i>	37
1.5.2	<i>Activité de Recherche importante.....</i>	38
1.5.3	<i>Un important rayonnement régional</i>	39
2	LE CENTRE D'ÉVALUATION CLINIQUE.....	39
2.1	HISTORIQUE ET DÉFINITION	39
2.2	LES CARACTÉRISTIQUES DU CENTRE D'ÉVALUATION CLINIQUE.....	39
2.3	RÉALITÉ ET FONCTIONNEMENT DU CENTRE D'ÉVALUATION CLINIQUE	40
2.4	MISSIONS DU CENTRE D'ÉVALUATION CLINIQUE.....	43
2.4.1	<i>Coordination d'essais thérapeutiques.....</i>	43
2.4.1.1	Lancement d'une étude clinique.....	43
2.4.1.2	Mise en place d'un essai.....	44
2.4.1.3	Inclusion d'un patient dans un essai clinique.....	44
2.4.1.4	Suivi de la mise en place de l'étude au sein du Centre d'Evaluation Clinique.....	45
2.4.2	<i>Elaboration de protocoles d'études cliniques,.....</i>	46
	<u>CHAPITRE V.....</u>	47
	<u>LES NORMES DE QUALITE</u>	47
1	INTRODUCTION	48
2	LA LOI HURIET-SERUSCLAT : LOI DE PROTECTION DES PERSONNES SE PRÊTANT À DES RECHERCHES BIOMÉDICALES'.....	49
2.1	INTRODUCTION.....	49
2.2	OBJET DE LA LOI DU 20 DÉCEMBRE 1988	51
2.3	DÉFINITION DE LA RECHERCHE BIOMÉDICALE SUR L'HOMME	51
2.3.1	<i>Tout essai ou expérimentation</i>	52
2.3.2	<i>Organisé ou pratiqué sur l'être humain</i>	52
2.3.3	<i>En vue du développement des connaissances.....</i>	52
2.4	LES DEUX CATÉGORIES DE RECHERCHES BIOMÉDICALES	53
2.4.1	<i>Recherche avec bénéfice individuel direct</i>	53
2.4.2	<i>Recherche sans bénéfice individuel direct</i>	54
2.4.3	<i>Les cas des études de phase IV</i>	54
2.5	LES LIMITES DE LA LOI HURIET.....	54
2.5.1	<i>Conclusions du rapport de 1994 généré par le Professeur MATTEI'.....</i>	54
2.5.2	<i>Conclusions du rapport du 9 mai 2000 généré par le sénateur Claude HURIET.....</i>	56
2.5.2.1	Les enseignements pratiques de la mission	56
2.5.2.2	Les défaillances propres à l'organisation des comités	57

2.5.2.3	Les relations entre les comités et les pouvoirs publics	57
2.5.2.4	Les propositions de Claude HURIET	57
2.5.3	La révision de la loi HURIET.....	58
2.5.3.1	Remplacement de l'actuel régime de déclaration par un régime d'autorisation.....	58
2.5.3.2	Suppression de la distinction entre « recherches avec bénéfice individuel direct » et « recherches sans bénéfice individuel direct »,.....	59
2.5.3.3	Clarification des règles de protection des personnes, notamment en ce qui concerne le recueil de leur consentement ou celui de leur représentant légal	59
2.5.3.4	Mise en place d'un répertoire public des recherches biomédicales en cours	60
3	LES NORMES ICH	60
3.1	HISTORIQUE	60
3.1.1	<i>Le besoin d'harmoniser</i>	<i>60</i>
3.1.2	<i>Initiation de l'ICH.....</i>	<i>61</i>
3.1.3	<i>Les premières rencontres</i>	<i>61</i>
3.1.4	<i>Engagement et processus.....</i>	<i>62</i>
3.1.5	<i>Items et conférences</i>	<i>63</i>
3.2	LES DOSSIERS ET DIRECTIVES DE L'ICH	63
3.2.1	<i>Les sujets « Qualité »</i>	<i>63</i>
3.2.2	<i>Les sujets « Sécurité ».....</i>	<i>63</i>
3.2.3	<i>Les sujets « Efficacité ».....</i>	<i>64</i>
3.2.4	<i>Les sujets « Multidisciplinaires »</i>	<i>64</i>
3.3	LES PRINCIPALES RÈGLES DES BONNES PRATIQUES INTERNATIONALES GÉNÉRÉES PAR L'ICH.	64
3.3.1	<i>Les 12 règles d'or de l'investigateur.....</i>	<i>64</i>
3.3.2	<i>Les 10 règles d'or du pharmacien.....</i>	<i>65</i>
	CHAPITRE VI :	66
	LA DÉMARCHE QUALITÉ AU SEIN DU CENTRE D'ÉVALUATION CLINIQUE	66
1	INTRODUCTION	67
2	LES INTÉRÊTS D'UNE DÉMARCHE DE QUALITÉ'.....	67
2.1	LES INTÉRÊTS POUR TOUTE ENTREPRISE.....	68
2.1.1	<i>Enjeu économique</i>	<i>68</i>
2.1.2	<i>Enjeu par rapport aux clients</i>	<i>68</i>
2.1.3	<i>Enjeu stratégique</i>	<i>68</i>
2.1.4	<i>Enjeu humain.....</i>	<i>68</i>
2.2	LES INTÉRÊTS POUR UN PRESTATAIRE DE SERVICES.	68
2.3	LES INTÉRÊTS POUR UN ÉTABLISSEMENT DE SOIN'	69
2.4	INTÉRÊTS DE CETTE DÉMARCHE POUR LE CENTRE D'ÉVALUATION CLINIQUE	69
2.5	INTÉRÊTS POUR LES PROMOTEURS.....	70
3	PRINCIPES ESSENTIELS DES DÉMARCHES QUALITÉ'''	70
3.1	L'ATTENTION AUX CLIENTS	70
3.2	L'IMPORTANCE DU LEADERSHIP.....	71
3.3	UNE DÉMARCHE PARTICIPATIVE : IMPLICATION DU PERSONNEL	72
3.4	L'APPROCHE PROCESSUS	72
3.5	MANAGEMENT PAR APPROCHE SYSTÈME.....	73
3.6	AMÉLIORATION CONTINUE	73
3.7	APPROCHE FACTUELLE POUR LA PRISE DE DÉCISION	74
3.8	RELATIONS MUTUELLEMENT BÉNÉFIQUES AVEC LES FOURNISSEURS.....	74
4	LES MOYENS DE LA DÉMARCHE QUALITÉ.	75
4.1	INTRODUCTION.....	75
4.2	L'APPROCHE PROCESSUS	76
4.2.1	<i>Définitions.....</i>	<i>76</i>
4.2.1.1	<i>Qu'est ce qu'un processus ?</i>	<i>76</i>
4.2.1.2	<i>Entrées</i>	<i>76</i>

4.2.1.3	Sorties	76
4.2.1.4	Produits	76
4.2.1.5	Client	76
4.2.1.6	Macro processus.....	76
4.2.2	<i>Ce qu'il faut savoir</i>	78
4.2.2.1	Qu'est ce que l'approche processus	78
4.2.2.2	Les thèmes de l'approche processus	78
4.2.2.3	Les étapes de l'approche processus	78
4.2.2.4	Identification des macros processus.....	79
4.2.2.5	Etat des lieux	79
4.2.2.5.1	Etapes du processus et cheminement.....	79
4.2.2.5.2	Interactions entre les processus	79
4.2.2.5.3	Synthèse	80
4.2.2.5.4	Objectifs, indicateurs et tableaux de bord	80
4.2.2.5.5	Formalisme	80
4.2.3	<i>Management des processus.....</i>	81
4.2.4	<i>Synthèse – Conclusion</i>	82
4.2.4.1	Synthèse.....	82
4.2.4.2	Conclusion	83
4.3	LA MISE EN PLACE DE LA DÉMARCHE QUALITÉ.....	83
4.3.1	<i>Apprendre à connaître son personnel, ses clients et sa concurrence.</i>	83
4.3.1.1	Connaître son personnel.	84
4.3.1.2	Connaître ses clients ou ses partenaires.....	84
4.3.1.3	Connaître la concurrence ou les structures similaires.....	84
4.3.2	<i>Définir ce que doit être la qualité de service.....</i>	85
4.3.2.1	Concevoir une promesse.....	85
4.3.2.2	Elaborer les standards.....	85
4.3.2.3	Traduire en garantie de service :	86
4.3.3	<i>Mettre en place :</i>	86
4.3.3.1	Mener des actions.....	86
4.3.3.2	Former le personnel.....	86
4.3.3.3	Stimuler et récompenser	87
4.3.4	<i>Mesurer les progrès et communiquer.....</i>	87
4.3.4.1	Mesurer les progrès	87
4.3.4.2	Communiquer.....	87
4.3.4.2.1	En interne.....	87
4.3.4.2.2	En externe.....	87
5	MOTEURS ET FACTEURS CLÉS DE RÉUSSITE	87
	<u>CHAPITRE VII :</u>.....	89
	<u>MISE EN PLACE PRATIQUE DE LA DEMARCHE QUALITE AU SEIN DU CENTRE D'ÉVALUATION CLINIQUE</u>	89
1	POURQUOI UNE DÉMARCHE QUALITÉ AU SEIN DU CENTRE D'ÉVALUATION CLINIQUE ?.....	90
2	APPRENDRE À CONNAÎTRE SON PERSONNEL, SES CLIENTS ET SES PARTENAIRES. 90	
2.1	APPRENDRE À CONNAÎTRE SON PERSONNEL.	90
2.1.1	<i>Intérêt de cette connaissance.</i>	90
2.1.2	<i>Moyen mis en place : questionnaire.....</i>	91
2.1.2.1	Intérêts, objectifs et mise en place	91
2.1.2.2	Analyse des réponses au questionnaire	92
2.1.2.2.1	Points Négatifs.....	92
2.1.2.2.2	Points positifs	92
2.1.2.3	Actions à mettre en place.....	93
2.2	APPRENDRE À CONNAÎTRE SES CLIENTS ET SES PARTENAIRES.....	93
2.2.1	<i>Intérêt de cette démarche</i>	93
2.2.2	<i>Moyens.....</i>	94

3	MISE EN PLACE D'UN LEADER	94
4	IMPLICATION DU PERSONNEL	95
	<u>CHAPITRE VIII :</u>	96
	<u>CONCLUSION</u>.....	96
	<u>Liste des figures</u>.....	98
	<u>Bibliographie</u>	99
1	SITES INTERNET	99
1.1	SITES D'INFORMATION SUR LA QUALITÉ	99
1.2	SITES ASSOCIATIFS	99
1.3	SITES INSTITUTIONNELS	99
1.4	DIVERS	99
2	BIBLIOGRAPHIE	100
2.1	TEXTES DE LOI ET DIRECTIVES INTERNATIONALES	100
2.2	ARTICLES ET OUVRAGES	100
2.3	DOCUMENTATION INTERNE.....	101
	<u>ANNEXES</u>	102
1	ANNEXE 1 : PROCÉDURES DU CENTRE D'ÉVALUATION CLINIQUE	103
1.1	PROCÉDURE 1 : GESTION DES CLASSEURS DES PROTOCOLES.....	103
1.2	PROCÉDURE 2 : CRÉATION DU CLASSEUR DE TRANSMISSION.....	109
1.3	PROCÉDURE 3 : MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE	118
1.4	PROCÉDURE 4 : INCLUSION D'UN PATIENT DANS UN ESSAI CLINIQUE	126
1.5	PROCÉDURE 5 : SUIVI D'UN PATIENT DANS UN ESSAI CLINIQUE	132
1.6	PROCÉDURE 6 : DEMANDE ET RETOUR DES DOSSIERS MÉDICAUX	138
1.7	PROCÉDURE 7 : DÉCLARATION D'UN EFFET INDÉSIRABLE GRAVE	146
1.8	PROCÉDURE 8 : ARCHIVAGE DES DOCUMENTS DES ÉTUDES CLÔTURÉES	152
2	ANNEXE 2 : EXEMPLAIRE VIERGE DU « QUESTIONNAIRE QUALITÉ »	161

CHAPITRE I : **INTRODUCTION**

Le médicament est un produit de consommation courante dont les exigences de qualité, de traçabilité et de sécurité d'emploi sont parmi les plus importantes du domaine industriel. Ceci implique que la part du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique est la plus importante de toutes les autres industries au monde loin devant l'industrie automobile. En effet, le budget recherche et développement représente environ 12 à 13% du chiffre d'affaires total de ces entreprises¹.

Afin de satisfaire à toutes ces exigences, le développement de molécules thérapeutiques est un long processus où les démarches de qualité sont prépondérantes et notamment dans les parties précliniques et cliniques du développement.

En ce qui concerne la partie clinique de ce développement, c'est à dire les tests de nouvelles molécules à visée thérapeutique sur l'homme, les exigences de qualité sont définies et codifiées par les bonnes pratiques cliniques internationales. Elles ont été générées par la conférence internationale sur l'harmonisation (ICH = International Conference on Harmonisation)² afin d'harmoniser le développement mondial de nouvelles molécules thérapeutiques et de générer des standards mondiaux. Ces normes de qualité sont dérivées en partie de la loi HURIET-SERUSCLAT³ mise en application en France en 1988. Cette loi fut l'une des premières de ce type à être votées dans le monde et a pour objectif de protéger les personnes se prêtant à des recherches biomédicales.

Ces essais cliniques sont réalisés à l'initiative de promoteurs, que l'on appelle également sponsors, qui sont majoritairement d'origine privée et plus précisément les laboratoires pharmaceutiques. Mais des institutions publiques, des services hospitaliers ou des médecins libéraux peuvent également promouvoir des essais cliniques. Les essais sont réalisés par des investigateurs hospitaliers ou libéraux. Cette réalisation suit un protocole thérapeutique qui est un contrat entre le promoteur et les investigateurs. Le protocole définit les bénéfices, les risques, le rationnel, les objectifs, le plan de l'étude, les critères de sélection, les traitements, les critères d'évaluations, l'assurance de qualité, les méthodes d'analyse statistique et les procédures spécifiques de l'étude qui doivent être impérativement suivis par l'investigateur et son équipe.

Depuis quelques années, des unités médicales spécialisées en recherche clinique ont vu le jour. Ces centres ont pour objectifs de créer des structures dont l'activité est uniquement orientée vers la recherche clinique. Par conséquent l'expérience emmagasinée par ces centres ainsi que les moyens logistiques disponibles permettent d'améliorer la qualité de la gestion des essais cliniques et d'améliorer la qualité de suivi des patients et de satisfaire les promoteurs.

A l'origine, ces centres se sont développés afin de satisfaire aux exigences supplémentaires des phases I. Progressivement, ce type de structure s'est étendu aux autres phases de développement clinique. Ces unités de recherche clinique sont des services hospitaliers composés de personnels médico-techniques,

¹ www.leem.org

² www.ICH.org

³ Loi HURIET-SERUSCLAT n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

professionnels de la recherche clinique offrant aux investigateurs les services suivants :

- aide méthodologique,
- encadrement logistique de la réalisation ou coordination de protocoles de recherche clinique,
- système d'assurance de qualité dans la gestion des projets de recherche selon les bonnes pratiques cliniques,
- formation à la recherche clinique des futurs médecins et des personnels paramédicaux.

Le Centre de Lutte Contre le Cancer de Nantes (CLCC), le Centre René GAUDUCHEAU, s'est doté dans les années 90 d'un Centre d'Evaluation Clinique (CEC) afin de palier à l'augmentation du nombre de protocoles à gérer par les différents services du Centre René GAUDUCHEAU. Cet accroissement est notamment dû à la recherche en oncologie qui devrait continuer à se développer en raison du caractère prioritaire de ces recherches pour le gouvernement français dont le président Jacques CHIRAC s'est fait l'écho très récemment.

Le Centre René GAUDUCHEAU est une structure hospitalière spécialisée en oncologie. Il permet une prise en charge multidisciplinaire des patients. Au sein du CLCC, le Centre d'Evaluation Clinique est chargé de gérer et de coordonner les essais cliniques ainsi que le suivi des patients. Ces essais nécessitent l'intervention de différents services cliniques, pharmaceutiques, chirurgicaux ou diagnostiques.

Le Centre d'Evaluation Clinique a décidé de se lancer dans une démarche de qualité afin d'être en conformité avec les normes internationales de qualité globales et spécifiques aux essais cliniques mais également afin de développer la qualité de ses prestations.

Au cours du développement de cette thèse nous ferons dans un premier temps un état des lieux du contexte de la recherche clinique, du CLCC et du CEC puis des normes de qualité, aussi bien les généralistes que les spécifiques aux essais cliniques, et des obligations réglementaires existantes. Dans un second temps nous verrons l'intérêt pour le Centre d'Evaluation Clinique de la mise en place d'une démarche de qualité et les conditions de son application.

Ce descriptif de la mise en place d'un système de management de la qualité au sein d'un Centre d'Evaluation Clinique est également destiné à montrer quels sont les intérêts pour tout autre type de service hospitalier de mettre en place une telle démarche mais également d'indiquer les conditions d'application, les principales règles à respecter et les moyens à mettre en place.

La réalisation de cette thèse d'exercice découle d'un stage en tant qu'externe en pharmacie durant 8 mois au sein du Centre René GAUDUCHEAU dont les objectifs étaient de lancer la mise en place d'un système d'assurance de qualité au sein du Centre d'Evaluation Clinique. Un état des lieux sera établi. La méthodologie employée, les actions mises en place lors de cette période et celles qu'il reste à mener seront également développées.

CHAPITRE II : **ABREVIATIONS ET** **DEFINITIONS**

1 Abréviations

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
AP-HP	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
ARC	Attaché de Recherche Clinique
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CA	Commission Administrative
CCPPRB	Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
CEC	Centre d'Evaluation Clinique
CEE	Communauté Economique Européenne
CHR	Centre Hospitalier Régional
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
COFRAC	Comité Français d'Accréditation
CRLCC	Centre Régional de Lutte Contre le Cancer
DGS	Direction Générale Santé
DRASS	Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales
DRRC	Direction Régionale de la Recherche Clinique
EMA	European Medicine Evaluation Agency soit Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments
EORTC	Organisation Européenne de Recherche sur les Traitements du Cancer
FDA	Food and Drug Administration
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
ICH	International Conference on Harmonisation soit Conférence Internationale d'Harmonisation
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IRCNA	Institut Régional du Cancer Nantes-Atlantique
ISA	Indice Synthétique d'Activité
ISO	Organisation Internationale de Standardisation
JO	Journal Officiel
LEEM	Les Entreprises du Médicament
SROS	Schéma Régional d'Organisation Sanitaire

2 Définitions⁴

Accréditation : Il s'agit de la reconnaissance formelle de la compétence d'un organisme par rapport à un domaine d'activité défini et la reconnaissance de la mise en place d'un système d'assurance qualité.

Audit qualité : Examen méthodique et indépendant en vue de déterminer si les activités et les résultats relatifs à la qualité satisfont aux dispositions préétablies et si ces dispositions sont mises en œuvre de façon effective et sont aptes à atteindre les objectifs.

Attaché de Recherche Clinique : personne mandatée par le promoteur pour effectuer le contrôle de qualité des protocoles d'études cliniques (respect de l'éthique et des droits des personnes) et pour vérifier que la recherche se déroule en conformité avec la législation en vigueur et les bonnes pratiques cliniques (respect du protocole et authenticité des données).

Amélioration de la qualité : partie du management de la qualité axée sur l'accroissement de la capacité à satisfaire aux exigences pour la qualité. Elle s'intéresse notamment à :

- l'efficacité, c'est-à-dire le niveau d'obtention des résultats par rapport aux objectifs initiaux planifiés,
- l'efficience, c'est-à-dire le rapport entre le résultat obtenu et les ressources consommées (notion de rendement, la qualité n'est pas indépendante de l'économie).

Amélioration continue de la qualité : l'objectif « continu » est utilisé pour indiquer que l'amélioration est régulière. L'organisme recherche activement des opportunités d'amélioration et les concrétise.

Avec le principe d'amélioration continue de la qualité, l'objectif de progrès est rendu permanent. Si l'assurance qualité visait à donner confiance dans le fait d'obtenir inmanquablement un niveau de qualité spécifié, l'amélioration continue de la qualité est la conformité, l'anticipation permanente dans le sens de l'amélioration. Il y a ainsi dans l'amélioration continue de la qualité une vision d'avenir que ne comporte pas le concept d'assurance de qualité.

⁴ EDELSTEIN R. Lexique français-anglais des termes usuels dans les essais cliniques. *La Lettre du Pharmacologue* 1987 ; 1 : 67-68, 91-101, 103-104 et 166-167

Assurance de la qualité : Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité. L'organisme peut ainsi assurer qu'il a mis en place un système qui détecte, mesure, corrige les dysfonctionnements potentiels et met en place les actions préventives appropriées.

BPC : (*Bonnes Pratiques Cliniques*) standards pour la création, la conduite, la réalisation, le suivi, l'audit, l'enregistrement, l'analyse et le report des essais cliniques ce qui garantit que les données et les résultats reportés sont exacts et précis et que les droits, l'intégrité et la confidentialité des sujets de l'étude sont protégés.

Brochure Investigateur : Recueil des données cliniques et non cliniques sur le produit de recherche et ayant trait à l'étude de ce produit sur des sujets humains.

Cahier d'observation (ou Case Report Forms) : Document imprimé ou électronique sur lequel tous les renseignements concernant le sujet participant à l'étude sont reportés. Ce document, une fois complet, est transmis au promoteur de l'étude. Dans l'industrie pharmaceutique, le terme anglophone CRF est communément utilisé et signifie Case Report Forms.

Centre /site investigateur : Lieu où se déroulent les activités liées à l'étude.

Certification : Procédure qui sert à faire valider la conformité d'un système qualité par un organisme compétent et indépendant et permettant de donner une assurance écrite qu'un produit, un processus ou un service est conforme aux exigences spécifiées. La certification d'entreprise consiste à évaluer la conformité du système de management de la qualité à la norme ISO 9001.

Client : Organisme ou personne qui reçoit un produit. Le produit est un terme générique désignant tout ce qui peut être issu d'un processus. Le client peut être un consommateur, un utilisateur final, un détaillant, un bénéficiaire, un acheteur, un client interne ou externe.

On notera que cette définition du client ne comporte pas intrinsèquement la notion de rétribution en échange du produit reçu.

Co-investigateur : Membre de l'équipe chargé de réaliser l'étude clinique, désigné et supervisé par l'investigateur principal et dont le rôle consiste à exécuter les procédures fondamentales liées à l'étude ou à prendre des décisions importantes à cet égard.

Voir aussi Investigateur.

Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) : Comité composé de professionnels des milieux médical et scientifique et de personnes de la société civile dont la responsabilité consiste à assurer la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des sujets humains participant à une étude et à garantir publiquement cette protection, d'une part, en examinant le protocole d'étude, la compétence des investigateurs, les installations ainsi que les méthodes et les documents à utiliser pour obtenir le consentement éclairé des sujets

après les avoir informés adéquatement et, d'autre part, en formulant une approbation/opinion favorable à cet égard.

Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes notamment la protection des sujets, leur information avant et pendant la durée de la recherche et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre, ainsi que la qualification du ou des investigateurs.

Consentement éclairé : Processus au cours duquel les risques, les avantages et les exigences liés à un essai clinique sont expliqués aux participants potentiels pour qu'ils puissent décider, en toute connaissance de cause, s'ils souhaitent s'inscrire à l'étude. Avant de s'inscrire à un essai clinique, un participant doit signer une formule de consentement éclairé qui expose, par écrit, une description des risques, des avantages potentiels et de la structure de base de l'essai.

Contrôle de la qualité (CQ) : Techniques et activités opérationnelles s'inscrivant dans le système d'assurance de la qualité pour vérifier si les exigences relatives à la qualité des activités liées aux études ont été respectées. (Voir ARC)

Critères d'inclusion/d'exclusion : Raisons médicales ou sociales selon lesquelles une personne peut ou ne peut pas participer à un essai. Par exemple, la plupart des essais ne permettent pas aux femmes enceintes de participer. D'autres ne permettent pas la prise de certains médicaments, d'autres encore n'acceptent pas les personnes qui ont certaines maladies.

Déclaration d'Helsinki : Les protocoles d'études cliniques citent fréquemment le texte de la Déclaration d'Helsinki. Ce texte, dont la 1ère version a été adoptée par l'Assemblée Médicale Mondiale en 1964, énonce les devoirs du médecin chercheur et constitue la référence en matière d'éthique concernant l'expérimentation humaine. Ce texte a été à plusieurs reprises amendé et la dernière version date de octobre 2000.

Démarche qualité : ce n'est pas un terme normalisé et il faut lui conférer un sens très ouvert. Une démarche qualité est une « façon d'agir » en qualité.

Documents source : Documents originaux, données et dossiers (dossiers d'hospitalisation, dossiers écrits, électroniques, magnétiques et optiques ainsi que les scanners, fiches cliniques et administratives, résultats de laboratoire, les radiographies et les électrocardiogrammes, dossiers pharmacologiques, données enregistrées à partir de moyens automatisés, microfiches, négatifs, microfilms ou supports magnétiques, radiographies, fichiers des sujets et dossiers conservés à la pharmacie, aux laboratoires et aux services médico-techniques participant à l'étude clinique).

EMEA : Établissement installé à Londres depuis 1995, chargé d'organiser l'évaluation et d'harmoniser les exigences techniques et de surveiller les médicaments humains et vétérinaires au sein de l'Union Européenne.

Essais cliniques : Études effectuées sur l'homme. Il s'agit de tous les essais systématiques d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains, afin d'en mettre en évidence ou d'en vérifier les effets et (ou) d'identifier tout effet indésirable et (ou) d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en établir l'efficacité et la sécurité d'emploi.

Événement Indésirable Grave : on définit par événement indésirable grave, tout événement médical qui :

- entraîne un décès,
- met en jeu le pronostic vital,
- nécessite une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation,
- provoque une incapacité significative ou persistante,
- entraîne une anomalie congénitale ou un avortement.

Formulaires d'information et de consentement éclairé : Documents destinés au patient afin de lui présenter le plus simplement possible l'étude, ses droits, les risques. Et de recueillir son consentement indiquant qu'il a une compréhension complète de l'étude.

ICH (International Conference on Harmonisation) : Une bonne pratique clinique (BPC) est une norme de qualité éthique et scientifique internationale s'appliquant à la conception et à la réalisation d'études auxquelles participent des sujets humains ainsi qu'à l'enregistrement et à la présentation des données relatives à ces études. Le respect d'une telle norme garantit au public que les droits, la sécurité et le bien-être des sujets participants à l'étude sont protégés conformément aux principes découlant de la Déclaration d'Helsinki et que les données sur les études cliniques sont fiables.

Les présentes lignes directrices concernant les BPC visent à fournir à l'Union Européenne, au Japon et aux Etats-Unis une norme unifiée sur laquelle pourront se fonder leurs autorités réglementaires respectives pour l'acceptation mutuelle des données cliniques liées aux études.

Ces lignes s'inspirent des bonnes pratiques cliniques en vigueur dans les pays de l'Union Européenne, au Japon, aux Etats-Unis, en Australie, au Canada et dans les pays nordiques, ainsi que de celles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Ces lignes directrices doivent être respectées lorsque l'on produit des données sur les études cliniques qui sont destinées à être présentées à des autorités réglementaires.

Investigateur : L'investigateur est toujours une personne physique, docteur en médecine, qui dirige et surveille la réalisation de la recherche. Dans le domaine de l'odontologie, les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un chirurgien dentiste et d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée (précision apportée par l'art. 2 de la loi n° 91-73 du 18 janvier 1991).

Dans les sciences du comportement humain, une personne qualifiée, conjointement avec l'investigateur, peut exercer la direction de la recherche (précision apportée par l'article 1er de la loi n° 94-630 du 25 juillet 1994).

Loi Huriet (20/12/1988) relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales est considérée comme la référence actuelle. Elle

s'applique aux essais et expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Elle dénonce l'obligation d'obtenir de tout sujet sollicité son consentement écrit après avoir reçu une information loyale et complète sur la nature des essais (la personne est libre de refuser sa participation ou de se retirer à tout moment de l'essai. En outre, tout projet d'étude clinique doit être soumis par le laboratoire pharmaceutique au CCPPRB*, dont la mission est de vérifier la rigueur scientifique et la garantie de la sécurité offerte aux personnes impliquées. (* : *Comité Consultatif de Protection des Personnes Soumises à une Recherche biomédicale*) (Voir Essais Cliniques).

Maîtrise de la qualité : Techniques et activités à caractère opérationnel utilisées pour satisfaire aux exigences pour la qualité.

Management de la qualité : Ensemble des activités de la fonction générale de management qui déterminent la politique qualité, les objectifs et les responsabilités, et les mettent en œuvre par des moyens tels que la planification de la qualité, la maîtrise de la qualité, l'assurance de la qualité et l'amélioration de la qualité dans le cadre du système qualité.

Management total de la qualité (TQM) ou management total par la qualité : Mode de management d'un organisme, centré sur la qualité, basé sur la participation de tous ces membres et visant au succès à long terme par la satisfaction du client, et à des avantages pour tous les membres de l'organisme et pour la société. Il suppose un engagement fort des dirigeants.

Le terme TQM est parfois traduit par la qualité totale pour traduire cette implication nécessaire de tout le personnel de l'organisme et la satisfaction de toutes ses parties prenantes.

Manuel qualité : Document énonçant la politique qualité et décrivant le système qualité d'un organisme.

Monitoring : acte de surveillance de l'évolution de l'essai clinique et de s'assurer qu'il est conduit, enregistrer et reporter en accord avec le protocole, les procédures opératoires standards, les Bonnes Pratiques Cliniques et les réglementations locales.

Objectif qualité : ce qui est recherché ou visé, relatif à la qualité. Un objectif doit être mesurable et comporter une date cible pour sa réalisation. Dans une démarche qualité, on distingue en général :

- des objectifs principaux, stratégiques, à moyen terme ; ce sont ceux de la politique qualité ;
- des objectifs lus opérationnels à court terme, découlant d'un plan d'actions.

Point ISA : rapport du budget réel au budget théorique.

Politique qualité : Orientations et objectifs généraux d'un organisme concernant la qualité, tels qu'ils sont exprimés formellement par la direction au plus haut niveau. Intégrée dans le projet d'établissement, la politique qualité est l'expression des objectifs stratégiques poursuivis par l'établissement en matière de qualité. La politique qualité identifie les axes déterminants suivant lesquels elle sera déstructurée, ainsi que la qualité de l'organisation et du mandat donné à des

responsables pour sa mise en place. Les objectifs principaux rattachés à la politique qualité de l'établissement sont mesurables. Leur suivi permettra d'évaluer dans le temps le succès de la démarche.

Procédure : la procédure est la « manière spécifiée d'accomplir une activité ou un processus ». Il ne faut pas confondre procédure et processus : la procédure décrit le processus.

Processus : le processus est défini comme un ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie. On peut dire également qu'il s'agit d'un ensemble complexe de tâches à réaliser dans un objectif donné. Il ne faut pas le confondre avec la procédure qui décrit la manière de réaliser le processus.

Promoteur : Le promoteur est une personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain même, fait important, s'il n'en a pas la paternité intellectuelle.

Protocole : Document décrivant la justification, les objectifs, la méthodologie et les méthodes d'analyse statistique d'un essai thérapeutique. Il précise également les conditions dans lesquelles cet essai doit être réalisé et géré. Draft = Brouillon, maquette, version intermédiaire.

Qualité : aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences.

Servuction : organisation systématique et cohérente de tous les éléments physiques et humains de l'interface client-entreprise nécessaire à la réalisation d'une prestation de service dont les niveaux de qualité ont été déterminés⁵.

Système qualité : Ensemble de l'organisation des procédures, des processus et des moyens nécessaires pour mettre en œuvre le management de la qualité.

Système de management de la qualité : c'est l'ensemble des dispositions humaines, techniques et organisationnelles qui permettent d'établir et mettre en œuvre la politique qualité et de faire fonctionner la démarche au sein de l'organisme.

⁵ www.treuhaender.ch/05-98/audit200/06

CHAPITRE III :

GENERALITES

SUR LA

RECHERCHE

CLINIQUE

1 La naissance d'un médicament : synthèse des différentes étapes¹

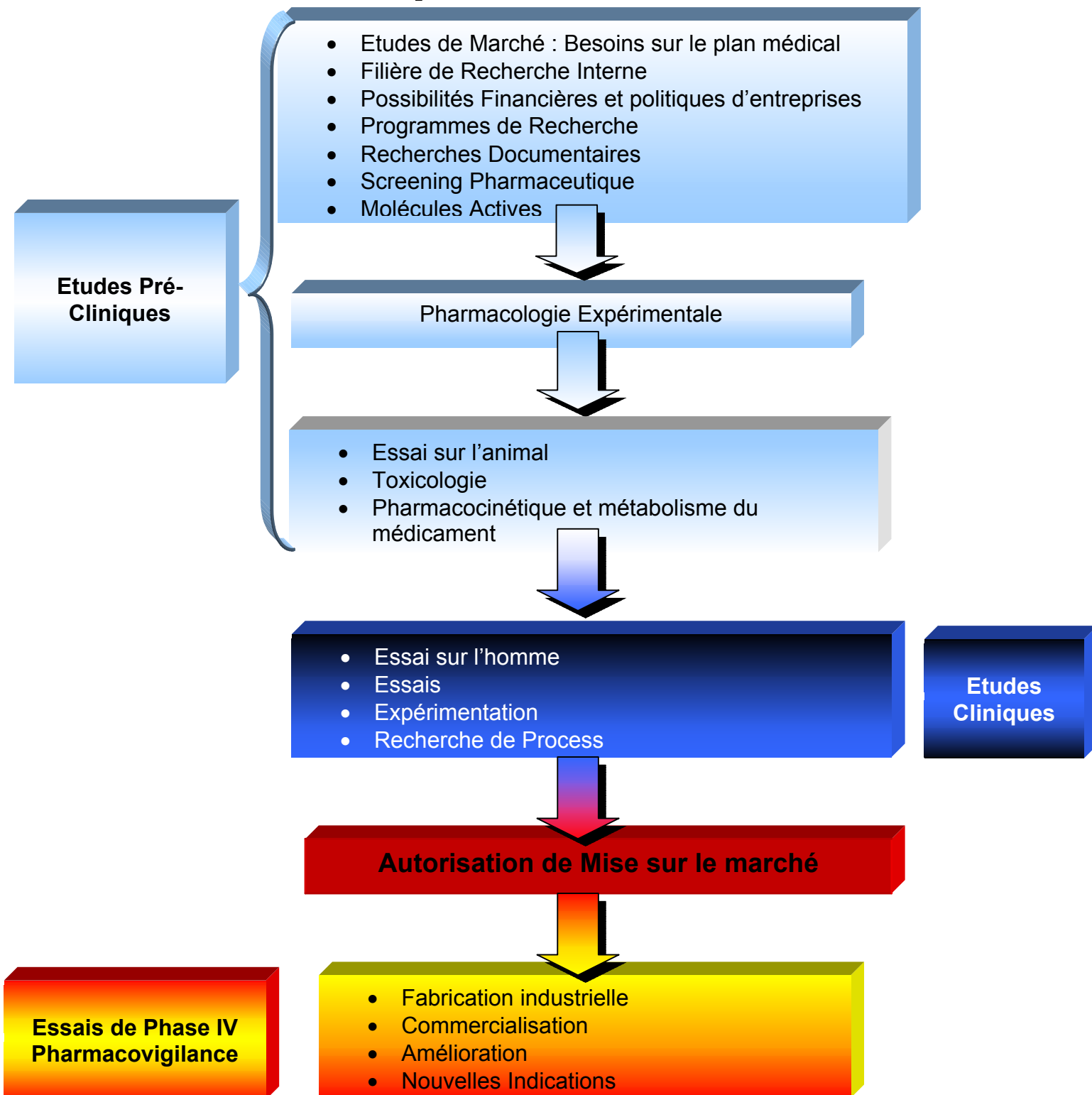


Figure 1: les étapes du développement d'un médicament

2 Introduction sur la recherche et le développement

La recherche et le développement sont deux activités clés de l'industrie pharmaceutique, dont la réalisation n'est possible que si les bénéfices de la société sont largement réinvestis pour développer de nouveaux médicaments. Ces recherches sont longues et coûteuses (300 à 450 millions d'euros). Dans le cadre d'une recherche et d'un développement classique, sur 10000 molécules qui sont "screenées", en tant que nouveaux médicaments potentiels, les tests de laboratoire identifient environ une quinzaine de molécules candidates pour des études ultérieures de précliniques. Après l'évaluation de ces molécules chez l'animal, quelques unes d'entre elles sont étudiées en clinique chez l'homme, et seules une ou deux arrivent à l'ultime étape : l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Entre la conception d'une nouvelle molécule et le moment où elle est susceptible d'arriver sur le marché, il faut compter de sept à douze ans. Une bonne planification des recherches et du développement permet d'agir sur ce délai ; chaque gain de temps représente bien entendu un bénéfice potentiel et améliore la rentabilité d'une molécule, d'autant que son exploitation avec protection sera plus longue. Car le brevet déposé garantit une période de commercialisation sans concurrence de 20 ans à partir de l'obtention de celui-ci. Pour cela, certaines étapes du diagramme précédent peuvent se superposer.

Par ailleurs, des nouveaux procédés tels que la biotechnologie, la chimie combinatoire peuvent réduire les délais et coût de la recherche. C'est ainsi que les entreprises pharmaceutiques cherchent toutes à obtenir une surface financière suffisante pour assumer les investissements nécessaires pour acquérir ces nouvelles technologies. Ceci confirme que la quasi intégralité des molécules thérapeutiques sont produites par les laboratoires pharmaceutiques.

Les dépenses de recherche et développement dans l'industrie pharmaceutique française sont autofinancées par les entreprises. En 1996, la part du financement public était inférieure à 1%. On peut estimer que ces dépenses ont représenté de l'ordre de 2.14 milliards d'euros (soit 13,5% du chiffre d'affaires en médicaments des laboratoires). En Suisse, Angleterre, USA, les pourcentages d'investissements en R & D par rapport au chiffre d'affaires atteignent les 16 à 20 %.

3 Les quatre grandes voies classiques de la recherche.

3.1 L'extraction d'une substance à partir de produits naturels de différentes origines, végétale, animale ou minérale.

Cette recherche se base sur des pratiques ancestrales. Il s'agit d'isoler le principe actif d'un végétal, d'un animal ou d'un élément minéral qui sont utilisés depuis très longtemps par différents peuples pour traiter différentes pathologies. Par exemple c'est sur ce principe que l'hirudine a été extraite de salamandres ou que le

TAXOTERE® (Docetaxel), qui est utilisé dans le traitement des cancers du sein ou du poumon non à petites cellules, a été extrait de l'if⁶.

3.2 La synthèse chimique des molécules

Elle se fait à partir de radicaux dont on connaît ou suppose les propriétés thérapeutiques. Ces molécules imitent, renforcent ou inhibent des activités biologiques. La synthèse peut être totale (fabrication à partir d'"éléments" chimiques) ou partielle : on utilise alors une molécule ou une fraction de molécule qu'on "module". La synthèse peut aboutir soit à une substance artificielle totalement inconnue jusqu'alors, soit à une molécule analogue à une molécule naturelle.

3.3 La création et production de substances biologiques par les biotechnologies.

Le principe est de modifier génétiquement un organisme vivant afin de lui faire produire une molécule qu'elle ne produit pas naturellement. Par exemple certaines molécules sont produites à partir d'ovaire de hamster chinois génétiquement modifié.

3.4 La modélisation de molécules thérapeutiquement actives.

La démarche de ce nouveau concept comporte un certain nombre d'étapes dont la première est la détermination de la structure tridimensionnelle d'une substance, qui au sein de l'organisme, agit à un niveau précis du développement d'une maladie. La seconde étape consiste à "créer" une molécule dont la structure est en parfaite adéquation avec celle de la cible de la substance concernée. Une autre approche fait appel à la même démarche mais consiste à "prendre une empreinte" de cette cible et à "fabriquer" d'après un "moulage" la molécule susceptible d'agir.

Un autre type de recherche est la forme galénique qui permet d'améliorer ce qui existe déjà en étudiant de nouveaux modes d'administration plus adaptés, plus efficaces, mieux tolérés, plus faciles d'emploi. Ces dernières années ont vu l'arrivée de forme retards, de patch, de transporteurs nouveaux tels les liposomes, les implants, permettant des avancées thérapeutiques parfois importantes.

Enfin, nous ne développerons pas ici les nouvelles voies de recherche que sont les thérapies géniques (transfert de gènes à des patients à des fins diagnostiques ou thérapeutiques dans le but de compenser une anomalie génétique, de modifier les fonctions de la cellule ou d'induire un suicide de la cellule cible) les thérapies cellulaires (injection de cellules transformées par des procédés "pharmacologiques" à des êtres humains dans le but de prévenir, traiter ou atténuer une maladie). Ces deux types de thérapies bénéficient d'un cadre juridique spécifique.

Les nouvelles technologies (chimie combinatoire, biotechnologie) permettent certes un gain de temps parfois important en terme de recherche, en terme de production, mais le développement reste lourd et cher.

⁶ www.biam.fr

4 Les différentes étapes de la recherche et du développement de nouvelles molécules jusqu'à l'AMM^{7,8}.

La Recherche et le Développement couvrent l'ensemble des étapes qui amènent la molécule choisie au stade du médicament autorisé et commercialisé. Ces étapes s'étendent de l'isolement de la molécule jusqu'à la sortie du médicament, sur deux volets essentiels pré-clinique et clinique indispensables.

4.1 Les études pré-cliniques

4.1.1 Le screening

Le screening consiste, à analyser les effets d'une molécule injectée à un animal à travers le crible d'un certain nombre de tests. C'est une méthode exhaustive, lente, qui associe la modulation moléculaire "drug design" et l'exploration pharmacologique systématique.

4.1.2 La pharmacologie expérimentale

Le nouveau produit existe avec des propriétés physico-chimiques strictement définies. On en dresse sa carte d'identité pour garantir ultérieurement sa reproduction à l'identique. Des essais d'efficacité sont alors réalisés sur des systèmes moléculaires inertes, sur des cellules et cultures de cellules et enfin sur l'animal.

4.1.3 La toxicologie

Depuis plusieurs années, les tests de toxicologie imposés par cette étape s'affinent de plus en plus ; ils permettent d'améliorer la prévision des effets secondaires des futurs médicaments. Les tests élaborés sur les cellules ou sur l'animal renseignent sur les risques de mutagenèse, de tératologie et de toxicité des organes cibles.

4.1.4 La pharmacocinétique et le métabolisme du médicament : essais sur l'animal

Malgré les controverses sur les expérimentations animales, l'utilisation de l'animal reste indispensable pour évaluer les nouvelles molécules car, aujourd'hui, aucune méthode n'offre le même degré de fiabilité et d'acceptabilité. Ainsi, le devenir du médicament est étudié dans l'organisme animal, notamment son absorption, son métabolisme, sa distribution par la circulation sanguine ou lymphatique, son élimination.

⁷ SPRIET A, DUPIN-SPRIET T, SIMON P, Méthodologie des essais cliniques des médicaments. 3ème édition. KARGER 1993

⁸ SPRIET A, DUPIN-SPRIET T. Bonne pratique des essais cliniques des médicaments. 2ème édition. KARGER 1996

4.1.5 Les méthodes alternatives

L'objectif de ces méthodes est de remplacer les modèles animaux par des préparations *in vitro* pour tester de nouvelles substances médicamenteuses aussi bien en toxicologie qu'en pharmacocinétique ou métabolisme. La mise au point de tests sur des cultures de cellules humaines provenant de divers organes et tissus permet ainsi d'apprécier plus directement leur toxicité pour l'homme.

Ces nouvelles stratégies, alternatives, raccourcissent la durée des études, limitent les dépenses consacrées à la recherche et développement de nouvelles molécules et réduisent le nombre d'animaux sacrifiés. Cependant, si ces méthodes sont plus économiques en temps, en argent et en vies animales, elles ne peuvent pas se substituer totalement aux expérimentations menées sur animal entier.

Lorsque les résultats sur l'animal le permettent et seulement après examen complet par les autorités administratives, les essais peuvent débuter chez l'homme.

4.2 Les études cliniques chez l'homme⁹

4.2.1 Les essais cliniques : une condition nécessaire au développement de nouveaux médicaments¹⁰

Cette étape est la plus importante dans la chronologie du développement d'une molécule comme nous le montre les items ci-dessous.

- La recherche est indispensable au progrès des soins et dans le progrès scientifique.¹¹
- La médecine ne sait pas encore guérir certaines maladies. C'est le cas notamment des maladies orphelines ou d'un grand nombre de cancers qui nécessitent actuellement un très fort investissement de la part des promoteurs d'essais cliniques malgré un risque de faibles retombées économiques dans le cas des maladies orphelines.
- Les chercheurs doivent trouver de nouveaux moyens pour mieux connaître ou traiter ces maladies.
- Avant de proposer ces nouveaux moyens à toutes les personnes concernées ou aux patients, il faut être sûr qu'ils sont efficaces et bien tolérés ou que le ratio bénéfice/risque est largement en faveur du bénéfice proposé par ce nouveau médicament.
- La dernière étape de ces recherches doit être faite obligatoirement chez l'homme car l'obtention de l'AMM est largement conditionnée par la partie clinique du dossier de soumission aux agences internationales (ex : EMEA¹²) ou nationales (AFSSAPS¹³ ou FDA¹⁴).

⁹ ALLAIN H, BENTUE-FERRER D, SCHUCK S, ZEKRI O. Méthodologie de l'évaluation des médicaments : principes et généralités. *Angéiologie* 1997 ; 49 : 69-78

¹⁰ ALLAIN H, MILON D, REYMANN JM. Doit-on encore justifier l'essai clinique des médicaments ? *La Vie Médicale* 1985 ; 28 : 1337-1339

¹¹ ALMERAS J.P. La recherche biomédicale à finalité thérapeutique. *Le concours médical*. 4 février 1989

¹² www.emea.eu.int

- La recherche clinique nécessite la participation de personnes volontaires ayant pris leur décision à l'aide d'un consentement éclairé.
- Leur participation est utile pour tous et fondamentale pour le développement de nouveaux médicaments. L'autorisation de mise sur le marché par les autorités de santé nationales ou internationales est largement conditionnée par la partie clinique du dossier de submission.

4.2.2 Protection des personnes : un cadre strict¹⁵

- Les essais cliniques se font sous la conduite d'équipes compétentes et expérimentées dans la conduite d'essais cliniques. La loi HURIET impose que les recherches biomédicales soient conduites sous la responsabilité d'un médecin.¹⁶
- Les responsables de ces recherches rassemblent et étudient tout ce qui est connu de la maladie et de ses traitements avant de commencer l'essai clinique.
- Les personnes qui se prêtent aux recherches bénéficient d'une surveillance médicale adaptée.
- Ces recherches sont encadrées par une loi, la loi Huriet-Sérusclat¹⁷, votée en 1988 et relative à la protection des personnes qui participent à des recherches biomédicales. Cette loi impose des règles précises pour que les essais cliniques ne s'effectuent pas au détriment des personnes et sans leur consentement.
- Les Comités Consultatifs pour la Protection des Personnes qui se prêtent à des Recherches Biomédicales (CCPPRB), créés par cette loi, vérifient que les conditions de protection des personnes sont respectées.
- Les études cliniques sont mises en place tant en milieu hospitalier qu'en cabinet médical libéral. Des protocoles scientifiques stricts déterminent les modalités d'essais sur l'homme sous la responsabilité d'experts, au cours de trois phases principales qui doivent se dérouler selon des Bonnes Pratiques Cliniques prédéfinies.

4.2.2.1 La PHASE 1 : étudie la tolérance et le métabolisme¹⁸

C'est la première administration chez l'homme. Des quantités croissantes, à doses uniques ou multiples, de la nouvelle molécule sont administrées à une faible quantité de volontaires sains. A cette étape, il est impossible de proposer de nouvelles molécules à des malades en substituant à leur traitement habituel une substance encore insuffisamment connue. Cette phase permet d'obtenir des informations sur la pharmacocinétique du produit ainsi que d'évaluer les grandes lignes de son profil de tolérance

¹³ <http://agmed.sante.gouv.fr>

¹⁴ www.fda.gov

¹⁵ www.med.univ-rennes1.fr

¹⁶ ALLAIN H, MILON D, VAN DEN DRIESSCHE J. Le praticien et les essais cliniques. *Ouest Médical* 1985 ; 38 : 571-574

¹⁷ J.M. Auby. La loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. JCP 1989, 3384

¹⁸ www.pharmacorama.com

Ces études sont réalisées dans des centres spécialisés sur ces phases et agréées par les autorités de santé afin de garantir la sécurité des volontaires qui se prêtent à ces phases de développement.

L'oncologie est une exception à cette règle car en raison de la forte toxicité des produits utilisés cette phase est obligatoirement réalisée sur des patients malades et non des sujets sains.

4.2.2.2 La PHASE 2 : étudie l'efficacité du produit sur de petites populations

Il est impossible de démontrer un **effet thérapeutique** sur des volontaires sains, aussi la seconde étape " phase II ", se déroule chez un petit nombre de patients volontaires. Il s'agit de voir si la nouvelle substance possède l'effet thérapeutique espéré sans entraîner trop d'effets secondaires avec un rapport bénéfice / tolérance favorable ou au moins équivalent à ce qui existe déjà. Les paramètres pharmacocinétiques et l'excrétion du produit sont réévalués. La **dose optimale**, c'est à dire celle pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur pour le moins d'effets secondaires, est établie. Cette dose optimale doit correspondre à la posologie future.

Les groupes de patients doivent être « homogènes » au sens statistique du terme afin de ne pas biaiser l'analyse statistique.

4.2.2.3 La PHASE 3 : correspond à un essai thérapeutique étendu

Pratiquement dans les conditions quasi "normales" d'emploi, on vérifie et confirme le rapport efficacité-tolérance sur un grand groupe de malades. On détermine les précautions d'emploi chez les personnes à risques et les interactions avec d'autres produits associés. Selon le type de molécules, les essais peuvent couvrir quelques dizaines de patients à plusieurs centaines. Dans cet objectif on étend les critères de sélection afin d'obtenir une population qui se rapproche au maximum de la population dite « normale ».

Après avoir franchi avec succès ces trois étapes, le dossier du médicament potentiel est prêt ; il devra être présenté, aux autorités d'enregistrement, pour recevoir l'approbation officielle appelée Autorisation de Mise sur le Marché ou A.M.M. Les procédures actuelles d'enregistrement sont européennes, soit à point de départ national (ou dite de reconnaissance mutuelle), soit à point de départ européen (ou dite centralisée). Une quatrième phase de commercialisation est alors entreprise en étroite collaboration avec le marketing.

4.2.2.4 La PHASE 4 : se déroule lorsque le produit est commercialisé.

La recherche poursuit ses investigations avec des essais qui aident à une meilleure connaissance du produit, de son rapport bénéfice/risque, permettant une meilleure utilisation et compréhension des mécanismes d'action dans les indications retenues par l'A.M.M. et bien entendu, une information des médecins prescripteurs.

Par leur biais, on recueille également tous les événements indésirables liés à l'utilisation du nouveau produit sur la population globale dans le cadre de son utilisation courante : c'est l'activité de pharmacovigilance. Elle est supervisée par l'AFSSAPS.

CHAPITRE IV
LE CENTRE RENE
GAUDUCHEAU ET
SON CENTRE
D'EVALUATION
CLINIQUE

1 LE CENTRE RENE GAUDUCHEAU¹⁹

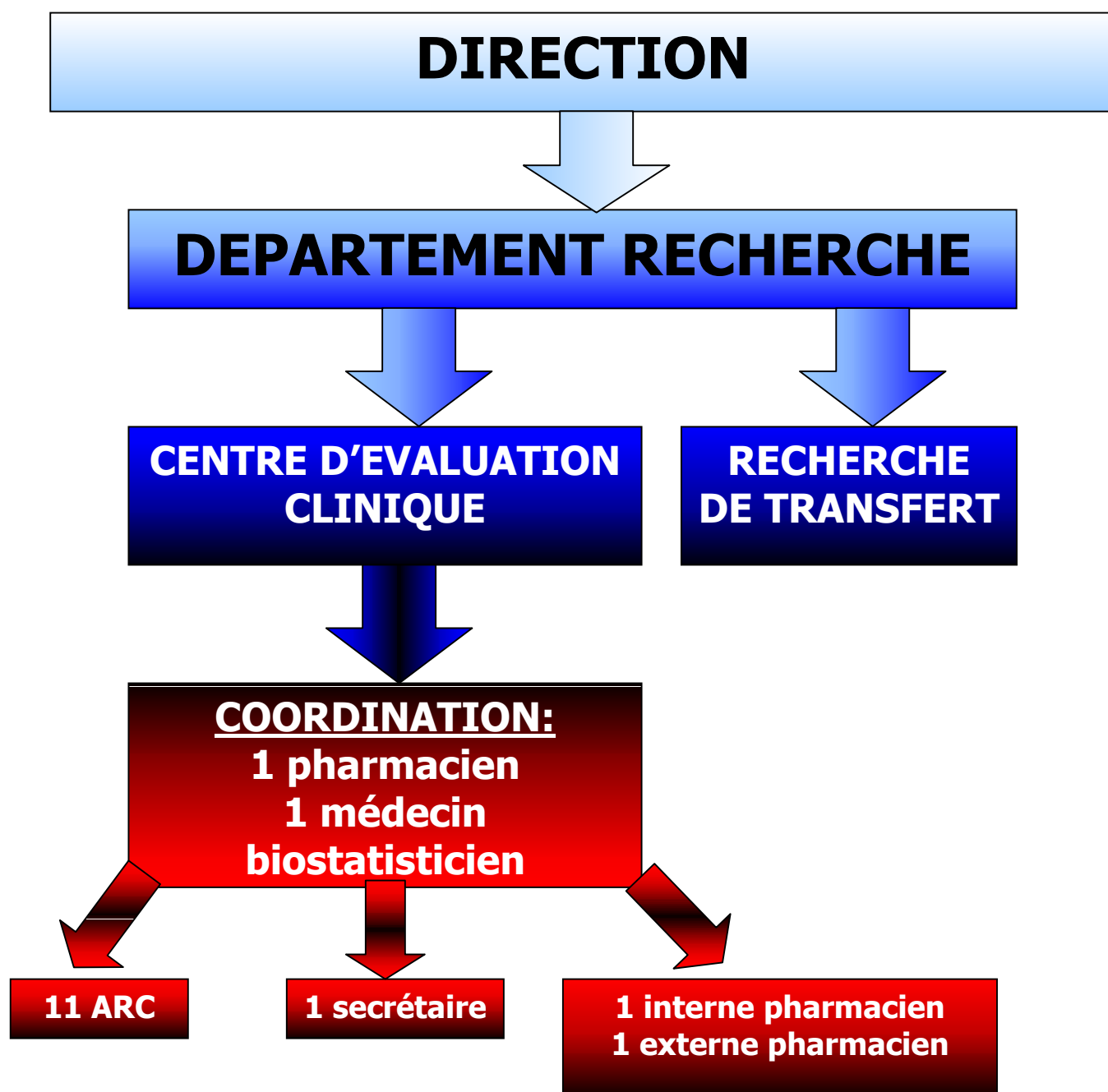


Figure 2: Organigramme de la structure du Centre René GAUDUCHEAU (juillet 2003)

¹⁹ G. PERROCHEAU, Pr. P. FUMOLEAU. Le Centre d'Evaluation Clinique, Centre René GAUDUCHEAU. Présentation interne.

1.1 PRESENTATION²⁰

1.1.1 Un établissement spécialisé en cancérologie

Le Centre René GAUDUCHEAU, créé en 1924, est un établissement privé à but non lucratif, d'utilité publique, participant au service hospitalier. Membre de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)²¹, il a quatre missions en cancérologie :

- Les soins (du diagnostic au suivi post-traitement),
- L'enseignement,
- La recherche,
- La prévention et le dépistage.

1.1.2 Un plateau technique de haut niveau pour une démarche pluridisciplinaire

Fort de 400 salariés dont une cinquantaine de médecins, il comporte un hôpital de jour et de semaine, un plateau technique de radiothérapie et une clinique centrale regroupant les services de chirurgie oncologique, d'oncologie médicale, de médecine nucléaire, d'imagerie médicale ainsi que les laboratoires de biologie oncologique (facteurs prédictifs, pharmacocinétique, radiologie).

1.1.3 Un enseignement universitaire

Outre un centre de formation intégré, il assure des fonctions d'enseignement initial et continu en liaison avec les facultés de médecine et de pharmacie de Nantes. Cela passe notamment par l'intégration d'externes et d'internes aux différents services du Centre René GAUDUCHEAU.

C'est notamment grâce à cette formation et à cette prise en charge des externes en pharmacie que le sujet de cette thèse a pu être déterminé.

1.1.4 Une structure de Recherche reconnue au niveau international

L'établissement possède également une structure de recherche dont les travaux portent sur l'évaluation des nouvelles molécules anticancéreuses ou de nouvelles stratégies, l'oncogénétique, ainsi que la radioimmunothérapie des Cancers. Outre les accréditations ministérielles françaises, le Centre René GAUDUCHEAU est affilié à l'Organisation Européenne de Recherche et Traitements des Cancers (EORTC)²² et accrédité par la Food and Drug Administration¹⁴ (équivalent américain de l'Agence Française de Sécurité et Sanitaire des Produits de Santé).

²⁰ www.centregauducheau.fr

²¹ www.fnclcc.fr

²² www.eortc.be

1.1.5 Un réseau ouvert pour une meilleure prise en charge des patients

Le Centre René GAUDUCHEAU travaille en réseau avec les principaux établissements de la région prenant en charge le cancer. Il développe, avec le CHU de Nantes, un Institut Régional du Cancer et une collaboration avec les cancérologues de Bretagne, des Pays de Loire, de Poitou-Charentes et de la région Centre. Son objectif est d'assurer la coordination des projets de recherche issus des équipes labellisées, des services de soins orientés vers l'innovation et des plateformes technologiques. Les principales missions seront de travailler sur la vectorisation tumorale (ciblage des tumeurs), la valorisation des produits de la mer en cancérologie, les thérapies cellulaires et la pharmacogénétique.

Le centre fait également partie de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer²¹ dont les objectifs sont les suivants :

- défendre les intérêts des Centres de Lutte Contre le Cancer, en particulier auprès des ministères de tutelle,
- développer avec eux des projets visant à faire " exceller " la prise en charge des personnes malades (excellence managériale, excellence médicale et scientifique),
- développer des projets d'intérêt général concernant l'ensemble des missions de soins, d'enseignement et de recherche qui sont confiées par le ministère de la santé aux Centres de Lutte Contre le Cancer,
- examiner les questions qui concernent les Centres sur le plan juridique et social,
- représenter l'ensemble des Centres chaque fois qu'une action collective s'impose en ces matières.

1.1.6 Quelques chiffres

1.1.6.1 Données d'activités médicales²³

- 4603 nouveaux dossiers,
- 36363 consultations,
- 18405 journées d'hospitalisations complètes,
- 7745 venues en alternative à l'hospitalisation,
- 2727 interventions chirurgicales,
- 1925 plans de traitement en radiothérapie,
- 14,44 millions de points ISA (Valeur du point ISA : 11.23 FF).

1.1.6.2 Données administratives et financières²⁰

- 273 équivalents temps plein de personnel non médicaux,
- 47 équivalents temps plein de personnel médicaux,
- 185 millions de budget autorisés par l'Agence Régionale de l'Hospitalisation.

²³ L. CAMPION, N. EVENOU, G. GAUTIER, P. RAVART. Centre René GAUDUCHEAU : Activité Médicale 2002, 2, 7

1.2 HISTORIQUE

Le Centre de Lutte Contre le Cancer Nantes-Atlantique a été créé en 1924 par le Docteur René GAUDUCHEAU.

Vous trouverez ci-dessous les principaux faits marquant de cette création et de l'évolution de l'établissement²⁴.

1.2.1 La genèse des Centres de Lutte Contre le Cancer

- 5 juillet 1922 : Le professeur Jean BERGONIE expose au sénat, devant le groupe médical interparlementaire, sa conception des « Centres de Traitement du Cancer » qui « doivent être à la fois d'assistance, d'enseignement et de recherche scientifique ».
- 1923 : la loi des finances fait figurer la lutte contre le cancer au budget de la nation. Les futurs Centres de Lutte Contre le Cancer seront subventionnés grâce aux fonds du « Pari Mutuel ».
- Dès lors, les centres anticancéreux prennent naissance. De 1923 à 1928, ils vont s'ouvrir partout en France et notamment à Nantes.
- A leur origine, ces centres n'étaient pas tous des établissements autonomes, beaucoup n'étaient que des services spécialisés de grands hôpitaux liés à une faculté ou une école de médecine. Suite à l'ordonnance du 1^{er} octobre 1945, les CRLCC obtinrent un statut homogène leur assurant une autonomie complète.

1.2.2 Les débuts de la lutte contre le cancer à Nantes (1923-1924)

A Nantes, comme dans plusieurs grandes villes, la création d'un service spécialisé dans la lutte contre le cancer fut décidée dès novembre 1922, aussitôt que la conception des Centres de Lutte Contre le Cancer, élaborée par Régaud et Bergonié fut suffisamment connue et que les premières mesures réglementaires furent prises par le ministère de l'hygiène et de la prévoyance sociale (circulaire du 25 novembre 1922).

Mais si la création du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer de Nantes fut une œuvre collégiale, le principal acteur en fut, à l'évidence, le Docteur René GAUDUCHEAU, médecin spécialiste en électroradiologie, chef du service d'électricité médicale des hôpitaux de Nantes depuis 1919.

Extraits des registres de la Commission Administrative des Hospices Civils (C. A. dans le texte)

- 16 février 1923 : la CA dans une délibération très circonstanciée, décide « la création d'un service régional de radiothérapie profonde et de curiethérapie à l'HÔTEL-DIEU » et sollicite les aides financières nécessaires (ville, départements de Loire inférieure et limitrophes, Pari Mutuel).

²⁴ J. UZUREAU. Un hôpital face au cancer : le centre René GAUDUCHEAU

- 21 mars 1924 : la CA adopte le « règlement administratif concernant l'organisation et le fonctionnement du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer ». Ce texte venait d'être élaboré par une commission émanant du Conseil de Santé. Il sera approuvé simultanément par le ministère. La lecture de ce document est essentielle pour bien comprendre le fonctionnement de ce service spécialisé qui portait le nom officiel de Centre Régional de Lutte Contre le Cancer, sans avoir d'autonomie juridique et qui dépendait à la fois de l'école de médecine et des hospices civils. En outre, ce service avait à sa tête un médecin-directeur, nommé par le ministre, et était régi par une commission spéciale sans réel pouvoir de décision.
- 25 mars 1924 : parution au Journal Officiel de l'arrêté ministériel approuvant le règlement intérieur.
- 29 mars 1924 : date de l'arrêté ministériel nommant le directeur et les chefs de service du nouveau CRLCC dont la création est ainsi confirmée.

Ces deux arrêtés consacrent la création officielle du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer de Nantes.

1.2.3 Evolution du CRLCC : de sa création à son autonomie (1924-1947)

1.2.3.1 Au cours de ces vingt-quatre années

La vie du centre fut brusquement interrompue par les bombardements aériens des 16 et 23 septembre 1943, qui détruisirent l'HÔTEL-DIEU où était implanté le CRLCC. Si le pavillon 10 ne fut pas totalement rasé ni incendié contrairement à d'autres services du CHR, il était néanmoins inutilisable. Il fallut donc trouver une nouvelle implantation et, alors que sévissait la pénurie de matériaux et de main d'œuvre, aménager de nouveaux locaux. Ce fut une dure et longue épreuve. Elle fut surmontée grâce à la ténacité du Docteur R. GAUDUCHEAU et de ses collaborateurs.

Les bombardements aériens avaient donc détruit la plupart des services de l'HÔTEL-DIEU, dont le CRLCC. Une fois passées les dramatiques journées qui suivirent cette catastrophe, l'administration s'efforça de trouver à l'hospice général Saint-Jacques une place pour chacun des services sinistrés, après avoir transféré sur d'autres établissements les vieillards, les orphelins et une partie des aliénés.

Au centre fut attribué un pavillon de psychiatrie, la salle 34, dite aussi 11° section. En décembre 1942, le Professeur CHEVALLIER, fondateur de l'institut national d'hygiène (futur INSERM) amène la commission du cancer, en avril 1943, à procéder à une étude de la réorganisation administrative des centres.

Cette étude aboutira, après plusieurs étapes auprès des institutions appelées à donner leur avis, à l'ordonnance du 1^{er} octobre 1945.

1.2.3.2 De l'autonomie à l'HÔTEL-DIEU retrouvé

Créé en 1924, mais resté simple service spécialisé des hospices civils, le centre régional de lutte contre le cancer de Nantes a donc été agréé comme établissement autonome en 1947. Si l'agrément officiel date du 21 mai, la mise en place effective de l'institution nouvelle ne s'est faite que le 1^{er} octobre, car il fallait d'abord régler un certain nombre de problèmes.

Les nouvelles techniques de soins : isotopes radioactifs, chimiothérapie, curiethérapie... , exigèrent de plus en plus de lits de proximité, entre autres pour des raisons de sécurité et de suivi médical. Les dirigeants du centre s'employèrent donc activement à en créer.

De 12 lits installés à l'hôtel-dieu en 1924, on était passé à 16 lits à l'hôpital Saint-Jacques, en avril 1946, une fois les travaux d'adaptation terminés.

En mars 1958, on ouvrit 10 lits supplémentaires après avoir construit un bâtiment fermant la cour du pavillon, côté Loire. Ce n'est qu'en janvier 1964, que l'on put ajouter 7 lits en aménageant un dortoir du pavillon 10 libéré par la psychiatrie. Le centre disposa alors en propre de 33 lits jusqu'à son transfert à l'HOTEL-DIEU en octobre 1967.

1.2.3.3 Le développement du CRLCC à l'hôtel-dieu (1967-1991)

En 1967, le directeur était le Professeur TARDIVEAU qui avait succédé en 1952 au Docteur René GAUDUCHEAU qui avait atteint la limite d'âge. Le secrétaire général était encore Monsieur Vincent et le trésorier était Monsieur Bernard Le Cam qui avait succédé, toujours à temps partiel, à Monsieur Castagné, en octobre 1960, sur la recommandation de Monsieur le trésorier payeur général.

Les modifications furent dans l'ordre chronologique :

- décembre 1972 : nomination d'un sous-directeur, Monsieur le professeur Rogatien Guilhard.
- en 1977, c'est à la fois le directeur et le secrétaire général qui prenaient leur retraite. Pour le poste de directeur, deux candidats étaient en présence : Monsieur le professeur Bernard Herzog représentant les médecins hospitaliers publics et Monsieur le professeur Rogatien Guilhard représentant les médecins du CRLCC. Les avis que devaient donner, selon la réglementation, le conseil d'administration du centre d'une part et la commission du cancer d'autre part furent contradictoires. Madame Simone VEIL, alors ministre de la santé, suivit l'avis de la commission du cancer et nomma Monsieur le professeur R. Guilhard avec effet au 19 septembre 1977. Pour le secrétaire général, le choix du conseil d'administration se porta sur Monsieur Joseph UZUREAU, attaché de direction au CHR de Nantes, qui fut détaché au CRLCC avec l'accord du ministère. Il prit ses fonctions le 1^{er} octobre 1977.
- En juin 1980, l'augmentation importante du travail du trésorier le nécessitant, le trésorier Monsieur Le Cam du opter pour le plein temps.
- En 1988, c'est à nouveau le directeur et le secrétaire général qu'il fallait remplacer.

- Le 1^{er} juin, Monsieur Alain Le Henaff succéda à Monsieur J. UZUREAU. Il fut choisi après un appel à candidatures très ouvert, orienté vers des cadres de formation économique. Monsieur Le Henaff avait une bonne expérience de la gestion d'établissements privés mutualistes.
- Le 1^{er} octobre, le professeur B. Le Mevel prenait la suite du Professeur R. GUILHARD dans le poste de directeur. Sa nomination avait fait l'unanimité. Aussitôt après, le Docteur WEBER, qui préparait lui aussi sa retraite, abandonnait le poste de sous-directeur au profit du Docteur P. FUMOLEAU.

C'est donc une équipe entièrement nouvelle et jeune qui s'attacha à la lourde tâche de construire, d'équiper et d'animer le nouveau centre sur le site de Saint-Herblain. Les prédécesseurs, après de multiples tentatives, avaient réussi à faire approuver et financer le projet et en avaient élaboré le programme en collaboration avec tous ceux qui étaient concernés par le devenir du « Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Nantes-Atlantique ».

1.2.3.4 Le nouveau Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Nantes-Atlantique

Ce chapitre commence en octobre 1988 et se termine le 2 octobre 1991. Quatre années au cours desquelles seront successivement construites, aménagées, équipées et transférées les diverses entités du Centre René GAUDUCHEAU.

Nous ne ferons que lister les grandes dates qui ont marquées ces quatre années :

- 21 octobre 1988 : autorisation préfectorale de diviser le site hospitalier Nord de Nantes Saint-Herblain en six lots.
- 21 octobre 1988 : délivrance du permis de construire du nouveau Centre René GAUDUCHEAU par le maire de Saint-Herblain.
- 10 novembre 1988 : le conseil d'administration du centre retient les entreprises qui seront chargées de construire les bâtiments du nouveau Centre René GAUDUCHEAU.
- 1^{er} décembre 1988 : signature de l'acte notarié par Monsieur le directeur général du CHR de Nantes, Monsieur Georges Costargent et par Monsieur le directeur du Centre René GAUDUCHEAU, Monsieur le professeur B. LE MEVEL concernant l'échange de terrain entre les 2 établissements.
- 5 décembre 1988 : signature des ordres de services autorisant les travaux de la première tranche : construction des bâtiments de l'hôpital de semaine et radiothérapie. Démarrage immédiat de ces travaux.
- 5 juin 1989 : signature de l'arrêté attributif de subventions par l'état d'une somme de 24 millions de francs.
- 16 mai 1990 : ouverture du bâtiment hôpital de semaine – hôpital de jour.
- 13 octobre 1990 : inauguration des bâtiments hôpital de semaine et radiothérapie par Monsieur Claude EVIN, ministre des affaires sociales et de la santé.
- 4 mars 1991 : premier passage des malades sur l'accélérateur de particules saturne 41.

- 25 mars 1991 : livraison du troisième et dernier bâtiment de l'opération « Nouveau Centre René GAUDUCHEAU ».
- octobre 1991 : transfert des patients des anciens locaux vers les nouveaux.
- 28 février 1992 : remise officielle des clés au CHR de Nantes des derniers locaux occupés Quai MONCOUSU.

1.3 ORGANISATION

Le Centre René GAUDUCHEAU est un établissement privé à but non lucratif, d'utilité publique, participant au service hospitalier.

Ses statuts très particuliers ont été définis par une ordonnance du 1^{er} octobre 1945 au titre de laquelle il a été agréé en mai 1947.

Il est présidé par Monsieur le Préfet de Région. Outre le conseil d'administration, différents comités (Comité Technique, Commission Médicale d'Etablissement ...) concourent au bon fonctionnement de l'établissement et à la réalisation de ses projets d'évolution.

1.4 RECHERCHE AU CENTRE RENE GAUDUCHEAU

L'activité de recherche clinique est organisée au sein du Centre René GAUDUCHEAU autour de trois axes thématiques :

- Radio-immuno-intervention et radiologie clinique
- Essais Cliniques et études pharmacocinétiques
- Oncogénétique et biologie moléculaire

Les nombreuses publications et conférences réalisées par les médecins et chercheurs du Centre René GAUDUCHEAU, tant au niveau national qu'international, soulignent tout l'intérêt que portent les partenaires du Centre René GAUDUCHEAU aux actions de recherche menées dans l'établissement.

Cette activité, représentant une enveloppe financière annuelle proche de 915000 euros, est financée principalement par des dons et legs (Mécénat) ainsi que par des contrats avec l'industrie pharmaceutique et des subventions.

Une liste des différentes thématiques des travaux de recherche menés au sein du Centre René GAUDUCHEAU est indiquée ci-dessous.

- Essais Cliniques
- Etudes pharmacocinétiques
- Génomique du cancer
- Tomographie par émission de positons (TEP)
- Santé publique
- Radio-immuno-intervention et radiobiologie Clinique
- Oncogénétique

Il existe actuellement des projets de collaboration avec le CHU, les autres CLCC de la région et également, dans le cadre du plan Cancer présenté par J. CHIRAC, avec la région « Grand Ouest Cancéropôle ».

Dans le cadre du dernier projet d'établissement²⁵, de nouveaux objectifs ont été établis pour le Centre René GAUDUCHEAU :

- Harmoniser la recherche clinique entre les différentes composantes de l'IRCNA et accroître les partenariats avec les 3 autres sites de référence du grand ouest : Angers, Rennes et Brest et de l'ouvrir à d'autres partenaires dans le cadre d'un réseau inter régional de recherche clinique en cancérologie.
- Augmenter le nombre des patients dans les essais cliniques : oncologie médicale, hématologie, oncopédiatrie, oncochirurgie, radiothérapie, soins palliatifs, prévention, etc.
- Permettre à plus de patients d'accéder à des protocoles thérapeutiques,
- Augmenter le nombre des thérapeutiques nouvelles à évaluer.

L'IRCNA a également pour objectif de développer la recherche de transfert qui est l'application contrôlée de la recherche fondamentale à la recherche clinique. Les axes principaux de cette recherche sont :

- Les molécules biologiques,
- Les thérapies géniques et cellulaires,
- La vectorisation tumorale d'agents diagnostiques et thérapeutiques,
- Les tumorothèques.

1.5 LES SPECIFICITES DU CLCC

Comme nous l'avons vu précédemment, le centre possède trois caractéristiques principales :

- Pluridisciplinarité de l'oncologie,
- Activité de Recherche importante,
- Large rayonnement régional.

Ces spécificités seront développées dans les paragraphes ci-dessous.

1.5.1 Pluridisciplinarité de l'oncologie

La structure du Centre René GAUDUCHEAU permet une approche multidisciplinaire de l'oncologie car tous les moyens de traitement (Médecine, Radiothérapie et Chirurgie) et de diagnostic (Imagerie et Laboratoire) se trouvent sur le même site. En effet, le CLCC dans sa structure actuelle est composé des services suivants :

- Chirurgie,
- Médecine interne I, II, III,
- Hôpital de jour,
- Radiothérapie,
- Radiodiagnostic et échographie,
- Sénologie,
- Médecine Nucléaire,
- Laboratoire de biologie,
- Consultations.

De plus, le CLCC possède sa propre pharmacie qui est spécialisée en Oncologie et une salle propre destinée à la reconstitution des traitements anticancéreux. Cette

²⁵ Anonyme. Projet d'Etablissement du Centre René GAUDUCHEAU, 29/11/2002

pharmacie a un rôle très important en recherche clinique car elle est chargée de la réception et de la gestion des produits d'essais cliniques.

Cette organisation permet de simplifier et d'optimiser la prise en charge du patient car les schémas thérapeutiques envisagés pour un patient sont discutés lors de réunions réunissant les différentes spécialités. De plus, la localisation unique des moyens thérapeutiques permet d'augmenter le confort des patients lors de leur prise en charge.

On peut résumer le parcours longitudinal d'un patient à partir de son arrivée au Centre René GAUDUCHEAU jusqu'à son suivi post-thérapeutique selon le modèle schématisé sur la [Figure 3](#).

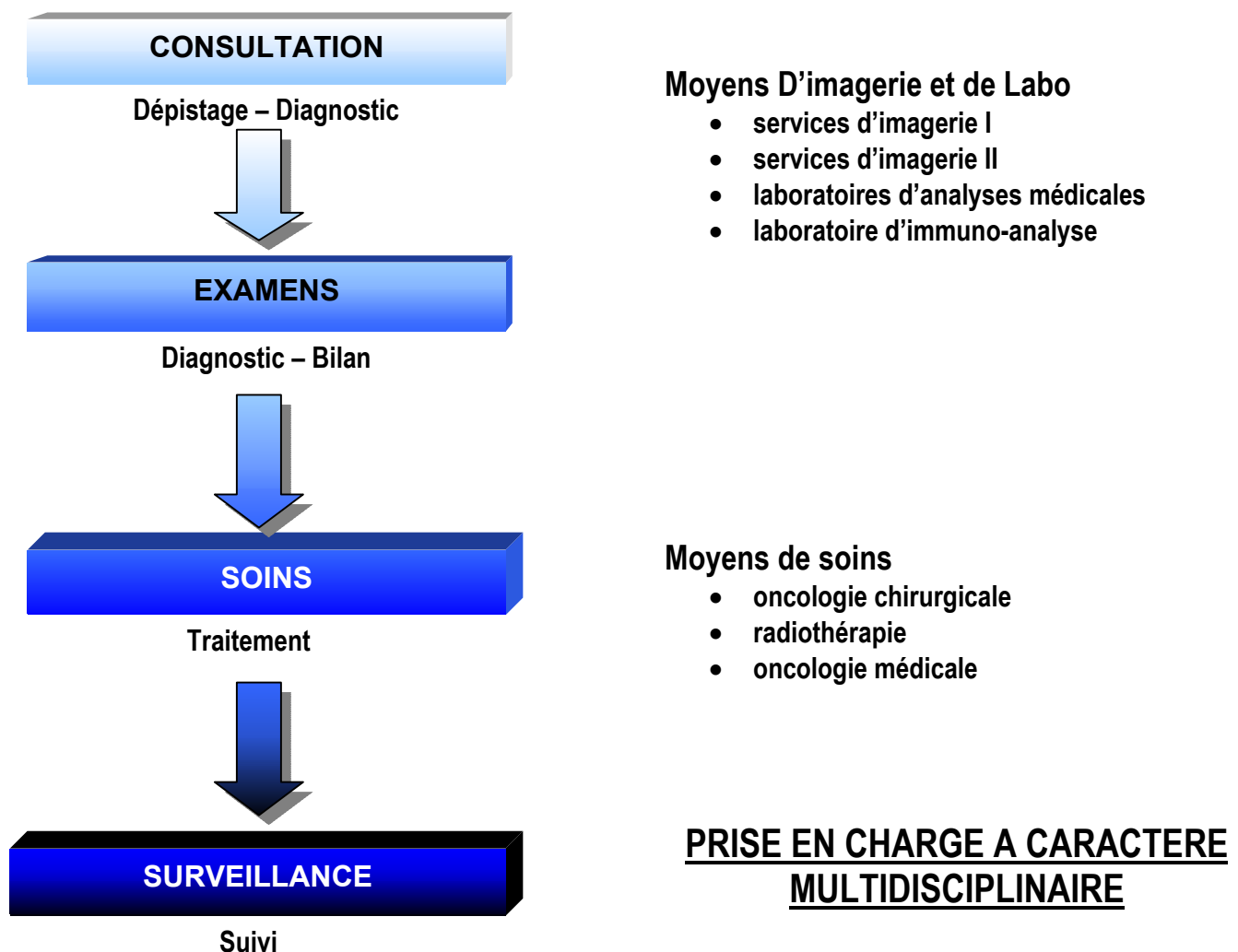


Figure 3: Parcours longitudinal de la prise en charge d'un patient au sein du Centre René GAUDUCHEAU.

1.5.2 Activité de Recherche importante

La seconde spécificité du centre est son importante mission de recherche sur les plans cliniques et fondamentaux. Il participe à l'évaluation de nouveaux traitements anticancéreux, à l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques, à l'application

des techniques de biologie moléculaire en génétique du cancer et de radioimmunothérapie.

Ces activités sont reconnues aussi bien au niveau national qu'international à l'aide de publications ou de présentations dans de nombreux congrès mondiaux.

Cette contribution à la recherche clinique permet une augmentation annuelle de 1% des chances de guérison pour l'ensemble des cancers²⁰. Actuellement, 25% des patients qui sont suivis par le Centre René GAUDUCHEAU sont inclus dans un essai²⁵. Un des objectifs actuels du Centre est d'augmenter cette proportion afin de faire profiter des nouveaux protocoles d'essais à un plus grand nombre.

1.5.3 Un important rayonnement régional

La troisième spécificité est un important rayonnement régional. En effet sa structure multidisciplinaire et sa renommée font que sa zone de rayonnement s'étend de Lorient à La Rochelle. Les départements majoritairement représentés sont la Loire-Atlantique (64% des patients), la Vendée (15% des patients), le Maine et Loire (8% des patients) et le Morbihan (5,5% des patients).

Les centres de recherche et de lutte contre le cancer les plus proches sont Angers, Rennes et Bordeaux.

2 Le Centre d'Evaluation Clinique

2.1 Historique et définition

Le Centre d'Evaluation Clinique a été créé en 1994 à l'initiative des Professeurs P. FUMOLEAU et J. Y. DOUILLARD.

Les missions du Centre d'Evaluation Clinique sont les suivantes¹⁹ :

- centraliser l'organisation et la gestion de la recherche clinique,
- garantir le respect de la législation en vigueur,
- assurer la conformité aux Bonnes Pratiques Cliniques.

Concrètement, le Centre d'Evaluation Clinique est un service hospitalier du Centre René GAUDUCHEAU. Il gère toute la logistique inhérente aux essais thérapeutiques tandis que les investigateurs et les co-investigateurs effectuent la partie clinique et médicale de ces protocoles d'études cliniques.

2.2 Les caractéristiques du Centre d'Evaluation Clinique.

Il coordonne ou gère des protocoles en provenance de promoteurs privés (tels que les laboratoires pharmaceutiques) ou de promoteurs publics. Afin de lui permettre de mener à bien sa mission, il dispose d'Attachés de Recherche Clinique et de personnel administratif.

Sa seconde caractéristique est le fait qu'il est une structure transversale qui travaille en partenariat avec toutes les autres unités du CLLC. En effet, afin de mener à bien la réalisation des protocoles d'étude clinique, il s'associe avec le personnel le plus à même de satisfaire aux exigences des protocoles.

2.3 Réalité et fonctionnement du Centre d'Evaluation Clinique

Afin de répondre à ses missions, le Centre d'Evaluation Clinique s'est doté du personnel susceptible de répondre aux impératifs de la recherche clinique et de ses missions au sein du CLCC.

Le Centre d'Evaluation Clinique est supervisé par un responsable de service chargé des relations avec les autres services du CLCC, avec les partenaires extérieurs et de définir les orientations du service.

Des Attachés de Recherche Clinique Hospitaliers travaillent au sein du Centre d'Evaluation Clinique. Leur mission est d'assister les médecins investigateurs dans la réalisation des essais cliniques en cours au sein du CLCC.

Leurs activités essentielles sont les suivantes²⁶ :

- Participer à la mise en place et suivre le déroulement du protocole (mise en place de la logistique de l'essai au sein du CLCC, convocation des patients, etc. ...).
- Assurer le suivi de l'essai en conformité avec le protocole, les « bonnes pratiques cliniques » et dans le cadre de la loi HURIET-SERUSCLAT sous la direction et le contrôle d'un médecin.
- Assister l'investigateur au quotidien dans la réalisation des protocoles.
- Assurer un lien entre l'équipe médicale et le médecin investigateur.
- Tenir et mettre en forme un cahier d'investigations que l'on appelle plus généralement cahier d'observations ou C.R.F. (Case Report Forms) à partir du dossier médical du patient et y recueillir les données demandées à partir de différents documents sources (dossier médical, dossiers de soins infirmiers ...).
- Etre le contact auprès du promoteur de l'essai clinique avec notamment accueil des ARCs lors des visites de monitoring, transmission des requêtes des promoteurs et inversement, etc.

Le CEC possède également un médecin statisticien, un interne en pharmacie et un externe en pharmacie pour palier aux autres activités du Centre d'Evaluation Clinique telle que l'activité statistique.

L'activité administrative est gérée par un secrétariat qui a une expérience dans les essais thérapeutiques et qui par conséquent est à même de répondre aux exigences administratives de la recherche clinique (documentation, relation avec les promoteurs, suivi des finances, archivage, etc. ...).

En 1996, 90 protocoles d'études cliniques ont été réalisés au sein du CLCC et coordonnés par le Centre d'Evaluation Clinique²⁶.

Depuis, le nombre de protocoles n'a cessé d'augmenter comme le montre les figures ci-dessous (Figure 4, Figure 5, Figure 6). En effet, le nombre d'essais cliniques gérés par le Centre est passé de 90 en 1996 à 210 en 2002. Par conséquent, le Centre a

²⁶ Rapport d'activité du CEC, 1996

dû adapter ses moyens humains et financiers pour faire face à cet accroissement important de ses activités. En 1998, 4 ARC travaillaient pour le Centre d'Evaluation Clinique contre 11 ARC à plein temps actuellement.

Les trois figures ci-dessous représentent l'évolution du nombre total d'essais pris en charge, leur répartition par promoteurs ou par phase de développement et l'évolution du nombre de patients inclus puis suivis ^{27,28,29,30,31,32}.

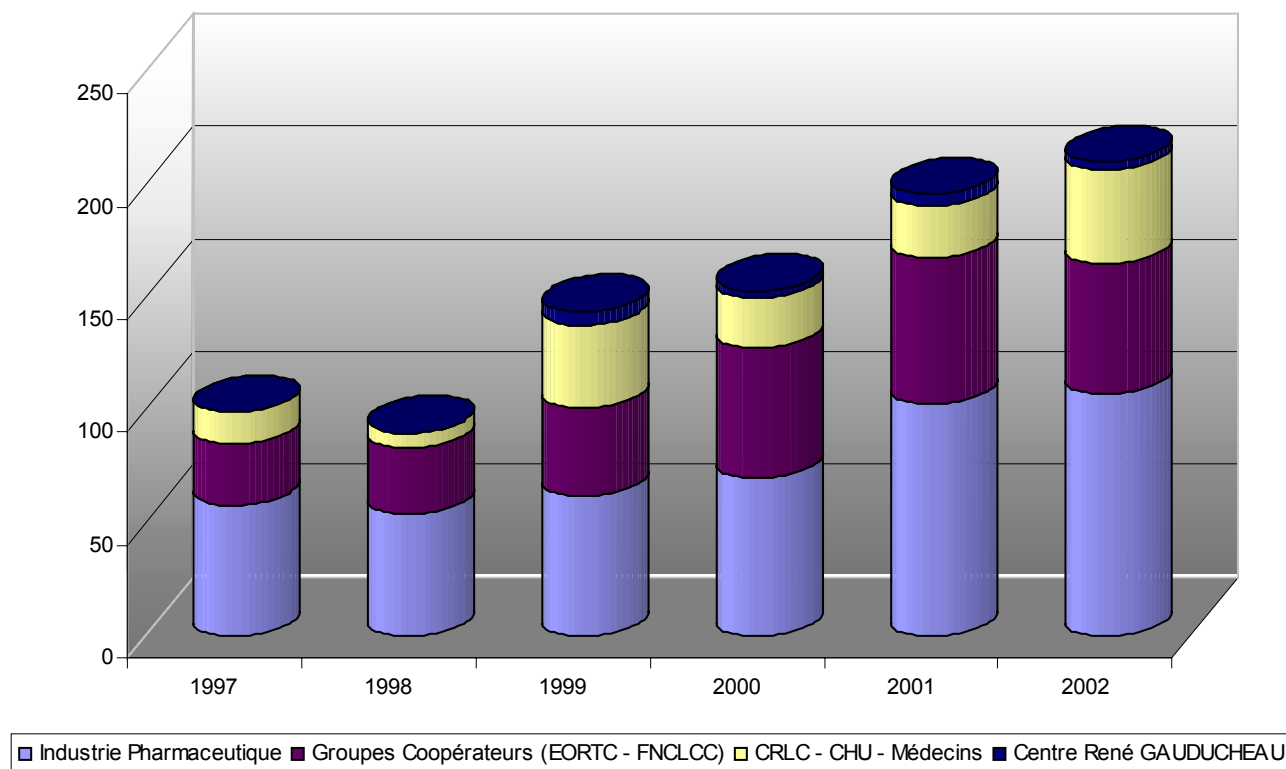


Figure 4 : évolution du nombre de protocoles pris en charge par le Centre d'Evaluation Clinique

²⁷ Rapport d'activité du CEC, 1997

²⁸ Rapport d'activité du CEC, 1998

²⁹ Rapport d'activité du CEC, 1999

³⁰ Rapport d'activité du CEC, 2000

³¹ Rapport d'activité du CEC, 2001

³² Rapport d'activité du CEC, 2002

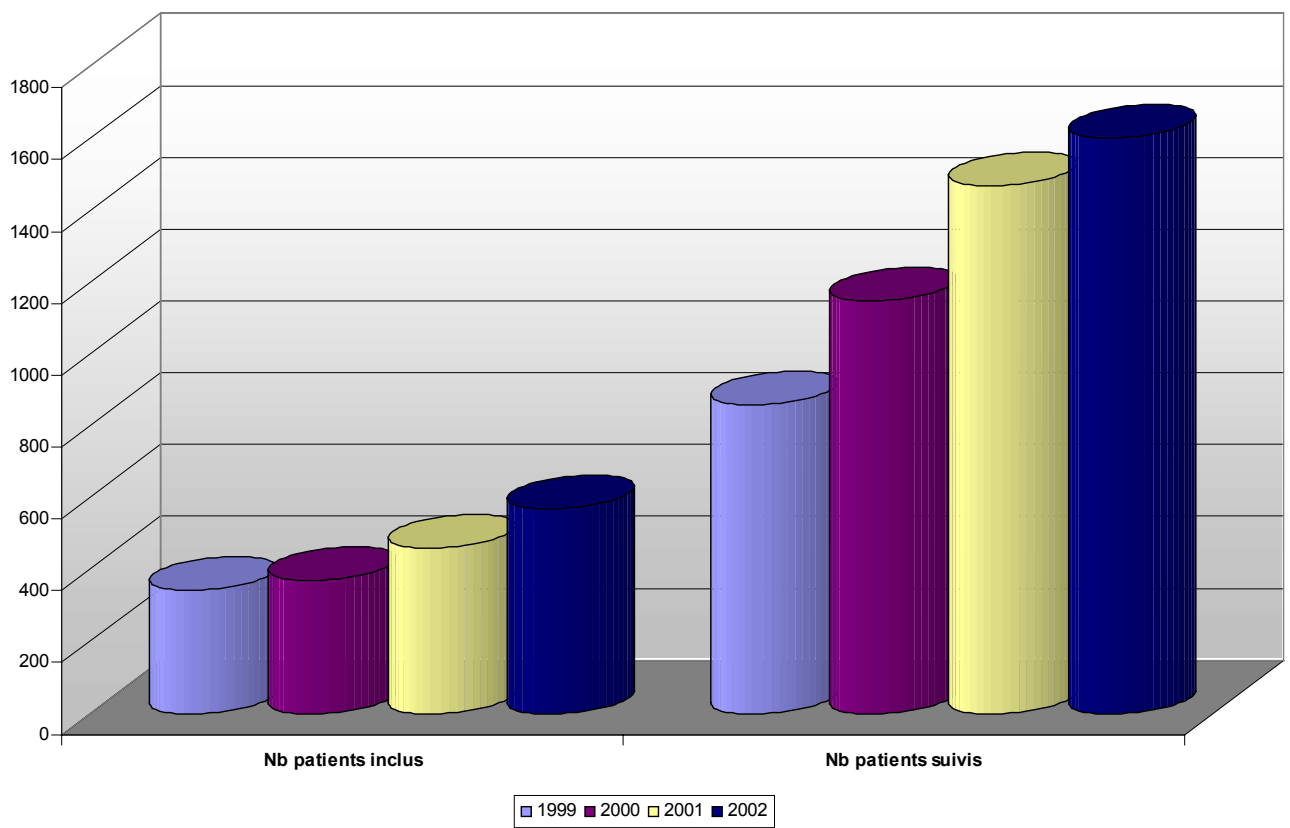


Figure 5: évolution du nombre de patients suivis et inclus par le Centre d'Evaluation Clinique

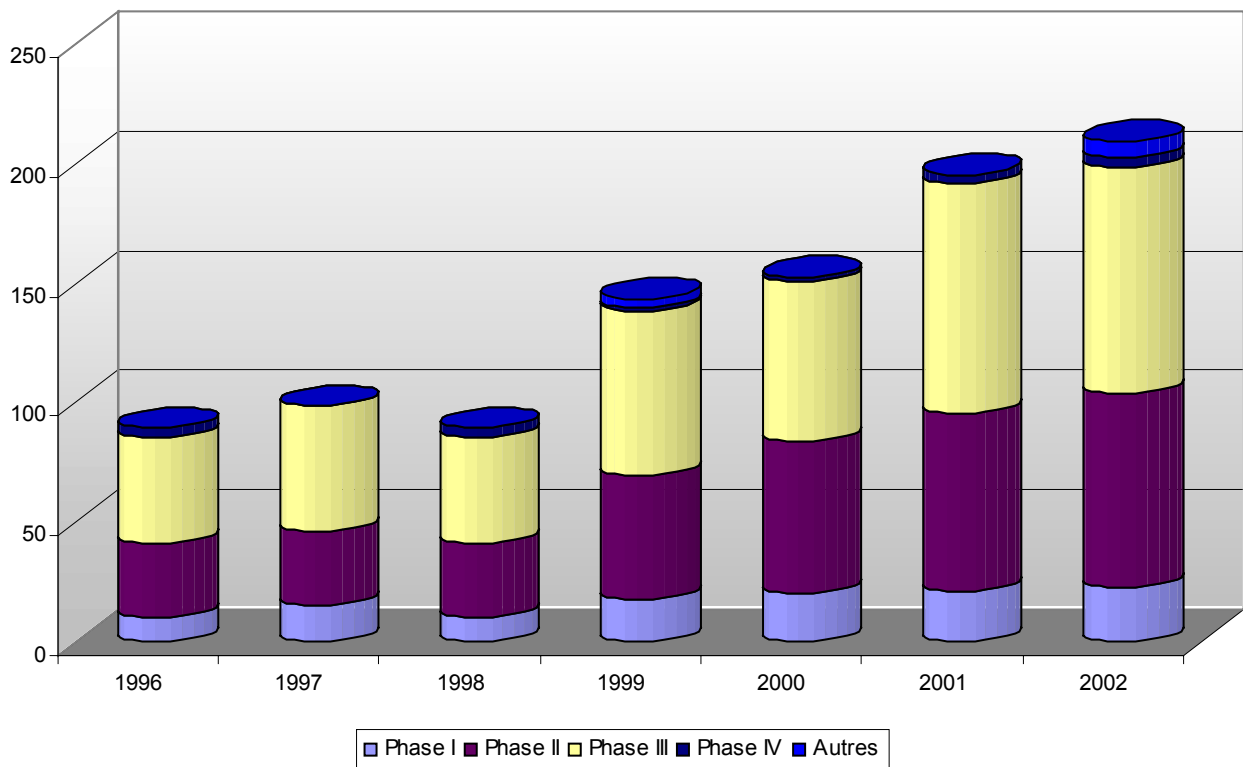


Figure 6: évolution des protocoles suivis par le Centre d'Evaluation Clinique représentée par phase de développement

2.4 Missions du Centre d'Evaluation Clinique

2.4.1 Coordination d'essais thérapeutiques

Il est important de préciser que le médecin investigateur est un médecin du Centre René GAUDUCHEAU. Les premiers contacts lors d'un lancement d'une étude clinique se font entre le promoteur et ce médecin ou entre le promoteur et le responsable du Centre d'Evaluation Clinique qui s'adresse aux médecins qualifiés pour participer à cette étude.

2.4.1.1 Lancement d'une étude clinique^{33,3}.

Lors des premiers contacts entre le promoteur et le médecin, le comité d'éthique régional, appelé Comité de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB), sera saisi si l'investigateur principal du centre est l'investigateur coordinateur de l'étude en France. Des accords de confidentialité sont obtenus et le promoteur remet à l'investigateur le protocole ou son synopsis, les caractéristiques du produit sous la forme de la brochure investigateur, le formulaire d'information et d'obtention du consentement éclairé et tous les éventuels autres documents établis par le promoteur pour détailler toutes les procédures du protocole. Certains promoteurs génèrent des manuels où toutes les procédures des prélèvements sanguins et urinaires ainsi que le matériel à utiliser ou les examens d'imagerie médicale sont détaillés afin de s'assurer que les procédures seront standards entre tous les centres et afin que le protocole soit respecté.

Dans le même temps, le promoteur doit envoyer à la direction hospitalière et à la pharmacie, un courrier les informant qu'une nouvelle étude sera conduite dans l'établissement. Un exemplaire du protocole, de la brochure investigateur, du formulaire d'information et d'obtention du consentement éclairé ainsi que tous les autres documents relatifs à cette étude seront joints à ces lettres.

Le Centre d'Evaluation Clinique prend ensuite le relais et va coordonner tout l'essai. Cela débute par l'élaboration d'un contrat, une étude des coûts et des surcoûts liés à l'essai par le Centre d'Evaluation Clinique et le médecin investigateur (prise en charge du patient, surcoûts hospitaliers, examens de laboratoires, évaluations tumorales supplémentaires ou études de pharmacocinétique). En effet, les surcoûts liés à la réalisation d'un protocole d'étude clinique par une structure hospitalière ou un investigateur ne peuvent en aucun cas être imputé aux caisses d'assurance maladie mais doivent être pris en charge en intégralité par le promoteur. Les surcoûts sont calculés à partir du protocole et de tous les documents fournis par le promoteur. Par exemple, les surcoûts de la pharmacie concernent les frais de dossier et de gestion des traitements, leur reconstitution si nécessaire, les frais de réception, de dispensation, de destruction ou de retour des unités thérapeutiques.

L'étude est par la suite présentée à un comité scientifique interne qui se réunit tous les mois. Ce comité est composé du directeur de l'établissement, de médecins, de radiologues, de biologistes, de pharmacocinéticiens et de pharmaciens. La décision de participer à un essai est donc une décision collégiale.

³³ ICH Topic E6 : Guideline for Good Clinical Practice (17/07/96)

2.4.1.2 Mise en place d'un essai^{33,3}

La visite de mise en place se fait avec le ou les représentants du promoteur et l'investigateur ainsi que tous les membres du Centre René GAUDUCHEAU impliqués dans l'essai (co-investigateurs, infirmières, pharmaciens, biologistes et attachés de recherche clinique).

L'investigateur présente au promoteur l'organisation du site et le rôle de chacun des membres, la nature des documents sources existants puis visite éventuelle des locaux.

La partie administrative du protocole est ensuite abordée. L'investigateur principal remet son CV actualisé (daté et signé) et son numéro d'enregistrement à l'ordre des médecins ainsi que ceux de ses co-investigateurs, la liste des personnes aptes au recueil des données avec leurs CV (avec leur numéro d'enregistrement au conseil de l'ordre pour les médecins et les pharmaciens), les normes de laboratoires et le certificat d'accréditation du laboratoire de biologie si celui-ci est utilisé ainsi que tous les autres documents requis par le promoteur tels que les accords de confidentialité, les FDA 1572 form si c'est une étude à soumission auprès de la Food and Drug Administration des Etats-Unis.

Dans le même temps, les représentants du promoteur remettent à l'investigateur un dossier investigateur dans lequel sont classés tous les documents requis par les bonnes pratiques cliniques de l'ICH et par la loi Huriet. Ce classeur comprend notamment le protocole et ses éventuels amendements signés par l'investigateur principal, la brochure Investigateur, une copie de la lettre d'intention à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, une copie de l'attestation d'assurance, une copie de l'avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à des recherches biomédicales, les formulaires d'information et d'obtention du consentement éclairé. Les cahiers d'observations ainsi que tout le matériel nécessaire à la conduite de l'étude sont fournis lors de cette visite ou inventoriés s'ils ont été reçus précédemment.

Les objectifs, le schéma et le calendrier de l'étude, le suivi des patients et les modalités de remplissage du CRF sont présentés à l'ensemble du personnel du site. L'essai est également présenté à la pharmacie. Les modalités de délivrance et de gestion des unités thérapeutiques, le mode de reconstitution des chimiothérapies sont discutées. Si besoin, l'essai est également présenté à l'unité de pharmacocinétique. En résumé, l'essai est présenté à l'ensemble du personnel du Centre René GAUDUCHEAU susceptible d'être impliqué dans l'essai.

2.4.1.3 Inclusion d'un patient dans un essai clinique^{3,33}

Le médecin avertit la personne du Centre d'Evaluation Clinique responsable de l'essai (ARC ou interne) de l'éventuelle inclusion dans un essai clinique d'un patient vu en consultation.

Après obtention de la confirmation du diagnostic et vérifications des critères d'inclusion et d'exclusion, le médecin (investigateur) revoit le patient en consultation et lui propose de participer à un essai clinique. Il l'informe alors sur ce protocole en lui soumettant la lettre d'information prévue à cet effet afin d'obtenir son

consentement écrit et éclairé. L'ARC ou l'interne rencontre ensuite le patient afin de revoir avec lui en détails les modalités pratiques de l'essai.

Si le patient accepte de participer à cet essai, il paraphe la lettre d'information puis date et signe le consentement éclairé en 2 exemplaires. Puis le médecin date et signe les 2 exemplaires. Un exemplaire est remis au patient et le second est rangé dans le dossier de l'étude du Centre d'Evaluation Clinique.

Le médecin ou l'ARC responsable de l'essai informe le promoteur de cette inclusion par divers systèmes informatiques ou téléphoniques ou par fax.

Le promoteur informe en retour le Centre d'Evaluation Clinique et la pharmacie du numéro attribué au patient dans le cas des études en aveugle. Le patient peut alors participer à l'essai et possédera un numéro d'identification unique durant toute l'étude.

2.4.1.4 Suivi de la mise en place de l'étude au sein du Centre d'Evaluation Clinique.

Après la mise en place de l'essai, la logistique interne est mise en place. Cela consiste notamment à établir une feuille de thésaurus. Ces feuilles ont pour objectifs de résumer l'étude et d'indiquer à chaque personne impliquée sur le protocole les actions à mener au cours de l'étude.

L'ARC du Centre d'Evaluation Clinique reporte les données du dossier médical dans le cahier d'observations, également appelé Case Report Forms (CRF), et s'assure de l'adéquation avec les données requises par le protocole et le cahier d'observation.

Une fois ce dossier rédigé, l'ARC du Centre d'Evaluation Clinique s'assurera qu'il est utilisé par les investigateurs et le personnel du Centre René GAUDUCHEAU impliqué dans l'essai mais surtout qu'il est complet et en adéquation avec la réalité du patient comme indiqué dans les Bonnes Pratiques Internationales.

Durant toute l'étude, l'ARC du Centre d'Evaluation Clinique est un contact privilégié du promoteur et est chargé de s'assurer que le protocole est conduit selon les souhaits du promoteur. Il est nécessaire de préciser que l'investigateur principal du centre reste le responsable de la conduite de l'essai par ses équipes vis-à-vis du promoteur et des autorités de santé. Par conséquent il est régulièrement informé (souvent de manière hebdomadaire) du déroulement de l'essai ainsi que des éventuels problèmes rencontrés par le personnel du site ou par les patients vis-à-vis de l'essai.

Le patient est vu lors de chaque visite au Centre, par un médecin investigateur et par l'ARC hospitalier.

Lorsque l'étude est à son terme, le Centre d'Evaluation Clinique se charge également de la prise en charge des procédures de clôture du centre :

- clarifications des données transmises au promoteur,
- régularisation des paiements,
- classification des dossiers et archivage pendant un minimum de 15 ans,
- retour du matériel non utilisé au promoteur,

- réalisation de la visite de clôture par le promoteur.

Toutes ces missions fondamentales du Centre d'Evaluation Clinique ont été les premières à être mises sous forme de procédures car elles sont la base de l'activité du CEC et sont en première ligne lors des audits. L'ensemble des procédures déjà établies, mais qui nécessitent une finalisation et une validation par les responsables des départements du Centre René GAUDUCHEAU impliqués dans les essais cliniques, est inséré en annexe de ce document (Annexe 1 : Procédures du Centre d'Evaluation Clinique).

2.4.2 Elaboration de protocoles d'études cliniques^{34, 35, 36}

Ce rôle correspond au rôle de promoteur.

Comme le montraient les diagrammes précédents, la moitié des essais est sponsorisée par l'industrie pharmaceutique dont l'objectif est de développer de nouvelles molécules thérapeutiques ou de nouveaux systèmes thérapeutiques.

En plus de ces promoteurs privés, il existe des promoteurs publics dont les services hospitaliers ou les instituts de recherche font partie. Le Centre René GAUDUCHEAU est promoteur de certaines études : 4 à 10 selon les années. Par conséquent, le Centre d'Evaluation Clinique fut responsable des formalités inhérentes au rôle de promoteur jusqu'en 2000. Depuis lors, ces formalités sont assurées par la cellule de promotion ; structure commune entre le Centre Hospitalier Universitaire et le Centre de Lutte Contre le Cancer. Cette décision a été prise suite à une évaluation interne qui mettait en évidence que pour des raisons juridiques et éthiques ainsi que pour des raisons financières et organisationnelles, il était nécessaire de séparer investigation et promotion.³⁷

Le Centre d'Evaluation Clinique continue d'assurer avec le médecin à l'initiative de l'étude, la rédaction du protocole et l'élaboration du cahier d'observation.

Ces études dites académiques concernent :

- le développement de nouveaux produits issus par exemple d'une recherche fondamentale réalisée dans les unités INSERM³⁸ (ex. : IL2-Butyrate),
- plus fréquemment, la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques (ex. : associations radiothérapie, chimiothérapies, techniques chirurgicales ...).

³⁴ ICH Topic E8 : General Considerations for Clinical Trials (17/07/96)

³⁵ ICH Topic E9 : Statistical Principles for Clinical Trials (17/07/96)

³⁶ ICH Topic E10 : Choice of Control Group in Clinical Trials (17/07/96)

³⁷ PERROCHEAU G., PICHON J., Structure promotionnelle commune ou nécessité de séparer investigation et promotion, 2000.

³⁸ www.inserm.fr

CHAPITRE V

LES NORMES DE

QUALITE

1 INTRODUCTION

La recherche et le développement de molécules à but thérapeutique est l'un des secteurs industriels où les normes de qualité sont les plus importantes et ce, afin de protéger les futurs consommateurs de ces produits. Les producteurs de nouvelles molécules thérapeutiques doivent démontrer que leur produit possède un rapport bénéfice/risque très en faveur du bénéfice. Pour cela, ils doivent suivre des recommandations des autorités de santé pour le développement de leurs nouveaux médicaments pour les études précliniques et cliniques.

En effet, les autorités de santé nationales et internationales ont mené des politiques de développement des Bonnes Pratiques cliniques afin de codifier le développement de nouveaux médicaments et de s'assurer que les produits qui seront commercialisés tendent à atteindre la qualité maximale.

Dans le domaine des essais cliniques, La France fut un précurseur avec la loi votée le 20 décembre 1988 et qui faisait suite au projet de loi rédigé par le sénateur Claude HURIET et le député SERUSCLAT. Cette loi appelée loi de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales fut l'une des premières de cette nature à être votée dans le monde et servie de référence à l'établissement de normes internationales pour la conduite des essais thérapeutiques.

Par la suite, tous les pays industrialisés et leurs autorités de santé ont établi des lois similaires. Cependant, les lois possédaient leurs propres spécificités et un grand nombre de différences existaient entre chaque pays ce qui limitait et compliquait la mise en place de protocoles d'étude clinique au niveau international. De plus, chaque pays exigeait que des essais cliniques soient conduits sur leur sol afin d'autoriser la commercialisation de nouveaux médicaments.

C'est pourquoi, à l'initiative des USA, du Japon et de l'Europe, une commission d'harmonisation internationale a été créée. La création, les objectifs et la réalité de cette commission seront développés par la suite. Cette Commission internationale d'harmonisation (ICH) a désormais établi des standards internationaux de bonnes pratiques cliniques. Les autorités de santé internationales ont également imposé des standards de qualité aux promoteurs d'essais cliniques. Tous les protocoles qui sont réalisés aux USA, au Japon ou en Europe doivent être réalisés en conformité avec les directives de l'ICH ce qui permet la soumission dans tous ces pays avec de très faibles modifications du dossier².

L'ICH a établi des normes de qualité qui codifie le développement clinique des nouveaux médicaments. Cependant, il existe des organismes internationaux qui ont établi des normes de qualité globales qui peuvent être appliquées à tous les types de service telles que les normes de qualité et la certification ISO³⁹. Ces normes plus générales sont également applicables aux services hospitaliers. Certains hôpitaux tel que le Centre René GAUDUCHEAU se sont lancés dans une politique de qualité. Cette politique est validée par un organisme indépendant appelé Agence Nationale d'accréditation ou ANAES⁴⁰. Il existe d'autres organismes français qui fournissent

³⁹ www.iso.ch

⁴⁰ www.anaes.fr

des directives sur la normalisation tel que l'AFNOR⁴¹ ou sur la qualité tel que l'AFAQ⁴².

2 La loi HURIET-SERUSCLAT : loi de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales^{3,43}.

2.1 Introduction⁴⁴

La loi du 20 décembre 1988, modifiée par celles des 23 janvier 1990, 18 janvier 1991, 25 juillet 1994 et 28 mai 1996, fréquemment appelée loi HURIET-SERUSCLAT, et le décret d'application du 27 septembre 1990, forment le livre II bis du code de la santé publique.⁴⁵

Ce livre organise la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Ce texte a comblé un vide juridique. En le promulguant, la France a pris une initiative essentielle.

La loi définit les conditions de réalisation des recherches biomédicales en France. Elle prévoit les responsabilités pénales et civiles qui désormais s'appliquent à tous ceux qui sont impliqués dans une recherche sur l'être humain sain ou malade. Elles concernent le promoteur et l'investigateur.

Cette loi a mis un terme à une situation paradoxale tenant au fait que les textes réglementant la procédure d'autorisation de mise sur le marché aient imposé depuis 1975 que des essais contrôlés soient pratiqués chez l'homme, alors même que de tels essais étaient illicites⁴⁶. Elle protège également les personnes qui se prêtent aux essais et recherches et elle protège les promoteurs et investigateurs pour autant, cela va de soi, qu'ils respectent la loi. La loi du 20 décembre 1988 a enfin pour objectif de permettre le progrès des connaissances dans le domaine biomédical pour l'amélioration de la santé des hommes.⁴⁷

La simple évocation de ces objectifs, principalement des deux derniers, la protection et le progrès, donne à penser que les difficultés, pour parvenir à un texte d'équilibre, n'ont pas manqué. Comment concilier, par exemple, le respect du recueil du consentement éclairé de la personne et les particularités de certaines pathologies ? Par exemple, il est très difficile de réaliser des essais de nouveaux médicaments sur des pathologies où les patients n'ont pas conscience de leur état (telles que

⁴¹ www.afnor.fr

⁴² www.afaq.fr

⁴³ www.legifrance.gouv.fr

⁴⁴ www.drcc.ap-hop-paris.fr

⁴⁵ <http://ordmed.org/CSP.html>

⁴⁶ Y. Bouafia-Nguyen. La reconnaissance légale des essais, études et expérimentations pratiqués chez l'homme par la loi du 20 décembre 1988. Les Petites Affiches n° 22.

⁴⁷ G. Viala et A. Viandier. La loi du 20 décembre 1988 et ses conséquences sur les essais en matière d'innovation thérapeutique médicamenteuse. Gazette du Palais du 7 octobre 1989.

certaines maladies neurologiques) et sont donc incapables à donner un consentement éclairé écrit.

C'est pourquoi des articles du Code de la Santé Publique définissent désormais des personnes de confiance habilitées à donner ce consentement à la place du patient⁴⁸. Ces personnes peuvent être des membres de la famille ou à défaut un des proches du patient. La désignation de cette personne doit suivre la réglementation suivante : toute personne majeure peut désigner une personne de confiance qui peut être un parent, un proche ou le médecin traitant, et qui sera consultée au cas où elle-même serait hors d'état d'exprimer sa volonté et de recevoir l'information nécessaire à cette fin. Cette désignation est faite par écrit. Elle est révocable à tout moment. Si le malade le souhaite, la personne de confiance l'accompagne dans ses démarches et assiste aux entretiens médicaux afin de l'aider dans ses décisions⁴⁹.

Lors de toute hospitalisation dans un établissement de santé, il est proposé au malade de désigner une personne de confiance dans les conditions prévues à l'alinéa précédent. Cette désignation est valable pour la durée de l'hospitalisation, à moins que le malade n'en dispose autrement.

Les dispositions du présent article ne s'appliquent pas lorsqu'une mesure de tutelle est ordonnée. Toutefois, le juge des tutelles peut, dans cette hypothèse, soit confirmer la mission de la personne de confiance antérieurement désignée, soit révoquer la désignation de celle-ci.

D'autre part, lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur des mineurs ou des majeurs protégés par la loi⁵⁰ :

- Le consentement doit être donné, selon les règles prévues à l'article L 1122-1⁵¹ de ce même code, par les titulaires de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés. Pour les mineurs ou les majeurs protégés par la loi, le consentement est donné par le représentant légal pour les recherches avec bénéfice individuel direct ne présentant pas un risque sérieux et, dans les autres cas, par le représentant légal autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles.
- Le consentement de mineur ou de majeur protégé par la loi doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement.

De plus l'article 1111-4 (alinéa 5) de la loi du n° 2002-303 du 4 mars 2002, indique que le consentement du mineur ou du majeur sous tutelle doit être systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision. Dans le cas où le refus d'un traitement par la personne titulaire de l'autorité parentale ou par le tuteur risque d'entraîner des conséquences graves pour la santé du mineur ou du majeur sous tutelle, le médecin délivre les soins indispensables.

⁴⁸ Art. L 1111-4, Code de la Santé Publique

⁴⁹ Art. L 1111-6, Code de la Santé Publique

⁵⁰ Art. L 1122-2, Code de la Santé Publique

⁵¹ Art. L 1122-1, Code de la Santé Publique

Comment faire, également, en sorte que les procédures administratives nécessairement complexes n'entraînent un allongement des délais d'instruction, dissuadant et pénalisant les promoteurs pour qui chaque mois compte.

Outre les consultations et auditions auxquelles il procède nécessairement lors des travaux préparatoires à la loi, le législateur a pu s'appuyer sur des avis, des recommandations et des documents émanant d'instances mondiales ou nationales dont l'autorité morale et les compétences sont unanimement reconnues : Comité National d'Ethique de l'ordre des médecins, conseil d'état ...

Les CCPPRB sont désormais chargés d'émettre des avis sur les protocoles dont ils sont obligatoirement saisis. Ils sont "les pivots" sur lesquels repose une bonne application de la loi.

Ils ne sont ni des "super conseils scientifiques" ni des "échelons régionaux" du Comité National d'Ethique. Les modifications apportées au texte initial en janvier 1991 et en juillet 1994 concernent les modalités de désignation des personnalités qui les composent et leur répartition géographique mais ne remettent nullement en cause leur mission. Pour que les CCPPRB puissent l'assumer dans les meilleures conditions possibles, une information claire de leurs membres, voire une formation, est indispensable.

2.2 Objet de la loi du 20 décembre 1988

Par définition, et dans son intitulé même, cette loi protège les personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. La protection concerne leur dignité, leur sécurité et leur dédommagement s'il advenait un incident ou un accident au cours de la recherche.

Le texte est fondé sur des valeurs éthiques et scientifiques indissociables. A ce titre, chacun des intervenants dans la recherche bénéficie de la nouvelle loi.

Au plan technique, la loi offre des garanties sur :

- l'utilité de la recherche,
- la rigueur scientifique du protocole d'investigation,
- la conformité aux règles de bonnes pratiques cliniques,
- les conditions de sécurité du site et de l'environnement où se déroule la recherche.

2.3 Définition de la recherche biomédicale sur l'homme

On entend par recherche biomédicale sur les personnes tout essai ou expérimentation organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Les trois expressions suivantes seront développées ultérieurement :

- tout essai ou expérimentation,
- organisés ou pratiqués sur l'être humain,
- en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

Elles sont importantes car elles permettent de comprendre et de définir le champ d'application de la loi.

2.3.1 Tout essai ou expérimentation

Le texte ne se limite pas aux essais médicamenteux. Ainsi, toutes les recherches, qu'elles soient cliniques, biologiques ou chirurgicales entrent dans le champ d'application de la loi.

En revanche, sont implicitement exclus du texte de la loi, les actes d'investigation et d'intervention pratiqués sur le malade dans un but diagnostique et thérapeutique lorsque leurs conséquences sont a priori connues par l'état de la science. Le bon sens et la bonne foi définissent ce qui relève d'une pratique médicale réalisée dans le seul intérêt du malade concerné. Par exemple, le fait de réaliser un bilan sanguin à but de diagnostic n'entre pas dans le cadre de cette loi. Ceci implique que toute atteinte de l'intégrité physique en plus des actes de routine doit faire l'objet d'un protocole de recherche biomédicale.

Les études rétrospectives de nature biologique, clinique ou épidémiologique, n'entrent pas dans le cadre de la loi du 20 décembre 1988. Néanmoins, toutes les études comportant l'examen des caractéristiques génétiques des sujets ou leur identification par empreintes génétiques doivent être menées dans le cadre de cette loi même si ces examens sont réalisés sur des déchets opératoires⁵². En revanche, aucun consentement n'est exigé pour des examens pratiqués sur des éléments ou des déchets opératoires susceptibles d'aucune identification⁵³.

2.3.2 Organisé ou pratiqué sur l'être humain

Le texte visant l'être humain, il faut exclure de son application les recherches menées sur des personnes décédées. Les dispositions de la loi du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain s'appliquent alors.⁵⁴

Une exception à ce principe général a été apportée par la loi n° 94-630 du 25 juillet 1994. Celle-ci a rangé les recherches menées sur des personnes en état de mort cérébrale dans le champ d'application de la loi du 20 décembre 1988, parmi les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct.

Les recherches sur l'embryon, qui ne sont autorisées qu'à titre exceptionnel, relèvent de la loi du 29 juillet 1994⁵⁵ et non de la loi du 20 décembre 1988.

2.3.3 En vue du développement des connaissances.

Le « développement des connaissances » concerne la recherche permettant d'aller au-delà de ce qui est connu, ou au-delà de l'« état de l'art » tel qu'appliqué dans la pratique médicale.

Les conséquences d'une pratique médicale menée selon l'état des connaissances

⁵² Art. L 1131-1, Code de la Santé Publique

⁵³ Art. L 1245-2, Code de la Santé Publique

⁵⁴ Art. L 5141, Code de la Santé Publique

⁵⁵ Art. L 2141-8, Code de la Santé Publique

sont a priori prévisibles, alors que celles d'une recherche biomédicale ne sont qu'attendues avec l'incertitude inhérente à toute innovation.

Il est donc raisonnable d'entendre par recherche biomédicale toute démarche, innovante ou non, structurée et prospective, destinée à accroître les connaissances sur :

- l'homme sain ou malade, sa physiologie et les mécanismes physiopathologiques,
- les produits ou interventions susceptibles de lui être appliqués.

La standardisation des procédures employées et l'organisation de la recherche doivent être décrites dans un protocole.

Une démarche expérimentale non structurée est par définition non scientifique et peut relever du domaine de la faute professionnelle selon les circonstances appréciées par le juge.

Les questions que doit se poser tout praticien voulant mener une activité scientifique sont:

- y a-t-il atteinte à l'intégrité des personnes ?
- y a-t-il un risque particulier ou des contraintes supplémentaires induites par ce protocole ?
- les traitements sont-ils attribués selon une procédure expérimentale ?
- y a-t-il une modification de la prise en charge normale du patient et de sa relation avec le médecin traitant ?

Une réponse positive à l'une de ces questions fait présumer que la recherche concernée relève de la loi du 20 décembre 1988.

2.4 Les deux catégories de recherches biomédicales

La loi distingue 2 catégories de recherches biomédicales sur les personnes :

- les recherches dont on attend un bénéfice individuel direct qui peut être d'ordre préventif, diagnostique, thérapeutique, etc.
- celles dont on n'attend pas de bénéfice individuel direct.

Le choix de la catégorie se fait lors de l'élaboration du protocole. Ce choix est soumis à l'appréciation du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) et des autorités administratives compétentes lors de l'envoi de la lettre d'intention.

2.4.1 Recherche avec bénéfice individuel direct

On entend par recherches avec bénéfice individuel direct, les investigations et manœuvres innovantes, diagnostiques ou thérapeutiques, conduites sur des personnes ayant donné leur consentement et susceptibles de tirer un bénéfice de cette recherche. La grande majorité des recherches diagnostiques ou thérapeutiques, qu'elles soient médicales ou chirurgicales, entre dans ce cas de figure.

Les essais de phase IIb et III sont des exemples de recherches avec bénéfice individuel direct.

2.4.2 Recherche sans bénéfice individuel direct⁵⁶

On entend par recherches sans bénéfice individuel direct toutes celles qui portent sur des personnes volontaires malades ou saines, acceptant de participer à une évaluation dont on sait qu'elles ne tireront pas de bénéfice immédiatement personnel. Il peut s'agir d'essais pour connaître le devenir et le métabolisme d'un nouveau médicament ou pour en apprécier la dose maximale tolérée, en fonction de l'âge, de l'existence d'une pathologie rénale ou hépatique, ou de toutes autres situations physiopathologiques. Pour les recherches sans bénéfice individuel direct, la loi ne fait pas de distinction entre les essais menés sur les volontaires sains et ceux réalisés sur des personnes malades.

Les essais de phase I et IIa sont des exemples de recherches sans bénéfice individuel direct.

2.4.3 Les cas des études de phase IV

Dans ce cas, le choix doit être guidé par l'objectif de la recherche et l'on peut schématiser les situations en proposant que les essais :

- à but cognitif, pharmacocinétique, pharmacodynamique ou d'évaluation de tolérance sont à considérer comme étant sans bénéfice individuel direct.
- ceux destinés à évaluer l'efficacité, l'utilité du traitement ou une stratégie thérapeutique sont avec bénéfice individuel direct.

2.5 Les limites de la loi HURIET⁵⁷

2.5.1 Conclusions du rapport de 1994 généré par le Professeur MATTEI^{58,59,60,61}

En 1994, un premier bilan de l'application de cette loi a été réalisé par le professeur J.F. MATTEI. Ce rapport évoque des difficultés par rapport au champ d'application de la loi dans certains domaines (cosmétologie, génie biomédical), la réticence des industriels devant l'inclusion de médicaments dits de phase IV (après leur autorisation de mise sur le marché), la difficulté de recueillir le consentement des personnes surtout dans certains domaines (pédiatrie, gériatrie, psychiatrie ...) et la contrainte du passage devant un CCPPRB.

⁵⁶ Art. L 1124-1 à 1124-7, Code de la santé Publique

⁵⁷ T. CANARELLI, G. MOUTEL, C. HERVE. Synthèse 2002 sur l'évolution de la loi HURIET et de l'encadrement de la recherche biomédicale. INSERM. 2002.

⁵⁸ Rapport de M. Jean-François Mattei, au nom de la commission des affaires culturelles, n° 1291, Assemblée Nationale

⁵⁹ www.medcost.fr

⁶⁰ www.sfar.org

⁶¹ Lemaire F, Langlois A, Outin H, Rameix S. Groupe de travail de la commission d'éthique de la Société de réanimation de langue française. Recherche clinique en réanimation : problèmes liés à l'application de la loi du 20 décembre 1988. Réanimation Urgences 2000;9:215-23

Le coût des dispositifs médicaux soumis aux essais ressort également comme un problème et enfin, il remarque que la loi réserve de manière implicite la direction des recherches aux seuls médecins, mettant à l'écart les membres des autres disciplines.

Par rapport à l'activité interne des CCPPRB, il signale que leur nombre devrait être adapté pour que chacun voit entre 50 et 150 dossiers par an. Il remarque que les comités sont souvent soumis à une dépendance matérielle par rapport aux établissements de santé qui les accueillent et à un manque de moyens matériels (secrétariat, archivage).

De plus, il indique des lacunes concernant le dispositif de suivi du protocole par l'administration (pas véritablement de suivi des effets graves ni de contacts avec la pharmacovigilance). La faiblesse du dispositif de ce suivi est selon lui « à l'origine d'une situation dangereuse ».

Le rapport de Monsieur le professeur Mattei a inspiré plusieurs dispositions en ce qui concerne la protection des personnes, leur consentement et l'organisation des comités. La création de l'AFSSAPS a permis quant à elle d'améliorer le suivi des effets indésirables graves.

Une deuxième évaluation complète par rapport au fonctionnement des CCPPRB est nécessaire 7 ans après ce premier bilan, à la veille de la révision des lois de bioéthique.

En effet, de nombreux problèmes soulevés depuis quelques années concernant notamment l'opacité du financement et les difficultés à déterminer le champ d'application de la loi ont motivé la mise en place d'une commission d'évaluation.

Des questionnaires ont ainsi été envoyés à chaque président des 48 comités existants comportant notamment des questions sur la composition des comités, la périodicité de leurs réunions, la nature et le nombre de protocoles examinés. Il était également demandé aux comités de communiquer toutes les suggestions pouvant donner lieu à une amélioration de fonctionnement potentiel.

D'autre part, des questions ont été adressées au Gouvernement par rapport à l'activité, au fonctionnement et au financement des comités.

Enfin, des auditions des organismes de tutelle (DGS, DRASS, AFSSAPS) ont été effectuées pour mieux comprendre les règles de fonctionnement et de suivi des comités. Ont été également auditionnés certains promoteurs publics (APHP, INSERM, CNRS) ou privés ainsi que le président de la conférence nationale des CCPPRB, Monsieur Chapuis.

En ce qui concerne les réponses obtenues, les deux tiers des comités ont répondu au questionnaire de manière prompt et détaillée. Par contre, peu de réponses sont revenues du ministère, prouvant le peu d'informations dont dispose la DGS sur le suivi de l'application de la loi.

Suite à cette enquête les remarques suivantes ont été formulées :

- 1- il est difficile de recueillir des informations précises et cohérentes sur l'activité des comités.
- 2- Monsieur François CHAPUIS, président de la conférence nationale des CCPPRB, a estimé que 40 à 50% des recherches biomédicales n'étaient pas conformes à la loi du 20 décembre 1988.
- 3- La qualification des essais en essais avec ou sans bénéfice individuel direct ne paraît pas toujours évidente.
- 4- Au niveau du fonctionnement des CCPPRB il existe un fort taux d'absentéisme du à un défaut d'information initiale des membres sur leur charge de travail, du à l'absence d'indemnisation des membres ou encore en raison des horaires de réunion (l'après midi le plus souvent).
- 5- Certains CCPPRB ont désormais un rôle de conseil ce qui ne fait pas partie de leurs attributions.
- 6- Les CCPPRB n'auraient pas tous les mêmes exigences.
- 7- Il existe également d'importantes disparités dans les budgets des CCPPRB.

2.5.2 Conclusions du rapport du 9 mai 2000 généré par le sénateur Claude HURIET

Ce rapport a pour objectif de répondre aux questions adressées au gouvernement depuis 1996 concernant le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

Dix ans après la mise en application de la loi, il était temps de réaliser un bilan sur le fonctionnement des CCPPRB, afin d'être en mesure d'avancer des propositions d'amélioration pour la révision des lois dites «bioéthiques».

Un an plus tard, au cours de la réunion de la commission des affaires sociales du 4 avril 2001, Claude HURIET a établi une image très précise du paysage concernant l'activité des structures mises en place suite à l'adoption de la loi du 20 décembre 1988 grâce aux réponses issues d'un questionnaire envoyé à l'ensemble des comités, accompagné d'un programme d'auditions

2.5.2.1 Les enseignements pratiques de la mission

La première constatation concerne le manque de précision des statistiques disponibles. Ainsi, il y a eu 2280 avis rendus par les comités en 1999 (63% des avis ont été demandés par des industriels contre 37% par les personnes physiques ou les organismes sans but lucratif). 78% de ces avis concernaient des médicaments, 10% des dispositifs médicaux, 9% des recherches cognitives et 3% des recherches en psychologie.

En revanche, il est par exemple impossible de connaître le nombre de recherches en cosmétique. Plus grave, Claude HURIET a estimé que des doutes subsistaient quant à l'application de la loi pour certaines recherches comme les études épidémiologiques nécessitant un prélèvement sanguin. Il est également apparu que les comités comme les promoteurs rencontrent des difficultés pour qualifier les essais « avec » ou « sans » bénéfice individuel direct.

A cette redéfinition des termes, il est actuellement nécessaire d'établir un recueil des positions adoptées par les divers comités afin d'établir une sorte de « jurisprudence » pour la recherche biomédicale en France. Cette consultation nationale a également permis de mieux percevoir la préoccupation des fabricants de dispositifs médicaux qui doivent fournir gratuitement les dispositifs nécessaires à la recherche (cette situation pénalisant le développement de la recherche clinique en France).

2.5.2.2 Les défaillances propres à l'organisation des comités

Claude HURIET a également constaté que la qualité du fonctionnement des CCPPRB était fonction du pluralisme de leur composition. La présence de certaines catégories de membres était loin d'être assurée dans nombre de comités (notamment suite à un nombre élevé de démissions, à l'absence de formation des membres, ainsi qu'à l'absence de rémunération des professionnels de santé libéraux). D'autre part, cette enquête a permis de réaliser que certains comités ne se bornaient pas à donner un avis mais qu'en amont ils acceptaient un rôle de conseil, au bénéfice de la qualité des essais cliniques.

Cette analyse a également permis de voir que le nombre de demande d'amendements aux protocoles est de plus en plus fréquent, situation gênante si elle devait amener les comités à consacrer moins de temps à l'examen des protocoles.

Enfin, la forte variation du nombre d'avis rendus par certains comités par rapport à d'autres, malgré cette loi du 20 décembre 1988 commune, laisse craindre la création d'un « GAULT et MILLAU » des CCPPRB.

2.5.2.3 Les relations entre les comités et les pouvoirs publics

Le suivi des comités par la direction générale de la santé (DGS), malgré la récente réforme de ses services, ne semble pas satisfaisante. En effet, la procédure d'affectation des moyens budgétaires aux comités est particulièrement opaque. Initialement, le financement des comités reposait sur une redevance payée par les promoteurs pour chaque protocole et en contrepartie, les crédits étaient redistribués aux comités en fonction du nombre d'avis rendu (mode mécanique mais transparent). Depuis 1998, les modalités de répartition ont été modifiées, la DGS retenant désormais deux critères : les charges salariales et de fonctionnement et la situation des comités au vu des comptes de résultats et des bilans financiers (mode souple mais opaque).

Cette réforme du financement s'est traduite également par un accroissement de l'écart entre le montant total des redevances et les sommes globales distribuées aux comités, les crédits non distribués étant reportés d'année en année sur le fonds de concours correspondant.

Pour Claude HURIET, cette situation nécessite une « remise à plat » urgente des modalités de financement des CCPPRB.

2.5.2.4 Les propositions de Claude HURIET

A l'issu de cette consultation, Claude HURIET a donc proposé de revenir sur les points suivants :

- clarifier la définition des essais « avec » ou « sans » bénéfice individuel direct,

- obliger le promoteur à fournir gratuitement les dispositifs médicaux,
- associer davantage les personnes se prêtant à la recherche,
- mettre en place des moyens pour assurer une meilleure régulation du nombre des amendements aux protocoles,
- doter les CCPPRB d'un statut adapté et réformer l'organisation de leur financement,
- reconnaître le rôle de conseil des comités,
- garantir le pluralisme de la composition des comités,
- mettre un terme à l'absentéisme (en modifiant la composition des CCPPRB, en augmentant les moyens des DRASS, en améliorant l'information des candidats, la formation des membres et en indemnisant certaines catégories de membres),
- encourager les relations entre les comités et les autres acteurs de la recherche biomédicale comme l'AFSSAPS et la DGS notamment.

L'ensemble de ces propositions s'est traduit par une évolution des textes réglementaires d'une part et par des modifications législatives d'autre part. La révision des lois dites de « bioéthique », qui aurait dû intervenir dès juillet 1999, pourrait être l'occasion de débattre de ces dernières. Le conseil des ministres devrait prochainement étudier ce dossier.

2.5.3 La révision de la loi HURIET⁶²

A la suite de ces rapports, un avant projet de loi a été déposé afin de modifier la loi HURIET. Ces modifications peuvent être résumées en 4 points principaux :

- remplacement de l'actuel régime de déclaration par un régime d'autorisation,
- suppression de la distinction entre « recherches avec bénéfice individuel direct » et « recherches sans bénéfice individuel direct »,
- clarification des règles de protection des personnes, notamment en ce qui concerne le recueil de leur consentement ou celui de leur représentant légal,
- mise en place d'un répertoire public des recherches biomédicales en cours.

2.5.3.1 Remplacement de l'actuel régime de déclaration par un régime d'autorisation

C'est le changement principal apporté par la directive. Nous allons passer d'un régime dit « déclaratif » à un régime d'autorisation par une « autorité compétente » et un avis, obligatoirement favorable, d'un « comité d'éthique ».

Ceci implique une responsabilité renforcée du rôle des Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale, les CCPPRB, qui ne seront plus consultatifs, et une modification de leur organisation.

Par ailleurs, les missions de ces comités ont été modifiées pour prendre en compte les amendements récemment adoptés par le sénat dans le cadre de la révision de la

⁶² www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/loi_huriet/avant_projet.htm

loi bioéthique, introduisant notamment la notion de comités nationaux spécialisés et un rôle dans la constitution des collections d'échantillons biologiques.

2.5.3.2 Suppression de la distinction entre « recherches avec bénéfice individuel direct » et « recherches sans bénéfice individuel direct »,

Cette suppression n'est pas formellement exigée par la directive européenne⁶³ qui suit une autre logique, celle de l'évaluation de la balance " bénéfice/risque ". Cependant, la distinction entre " recherches avec bénéfice individuel direct " et " recherches sans bénéfice individuel direct " ainsi que l'expérience de plusieurs années de mise en œuvre est source de nombreuses difficultés :

- La notion même de " recherches avec bénéfice individuel direct " est délicate à manier ; la frontière entre ces recherches et celles " sans bénéfice individuel direct " est parfois difficile à établir.
- La catégorie des " recherches sans bénéfice individuel direct " est très hétérogène et recouvre des situations diverses en termes de risque pour les participants.
- Pour les recherches à visée cognitive, la protection renforcée prévue pour ces recherches biomédicales, ne semble pas pertinente et paraît même de nature à freiner des recherches importantes pour le développement des connaissances. C'est pourquoi lors de la révision de la loi bioéthique^{64,65}, au Sénat en janvier dernier, un amendement gouvernemental a introduit pour ces recherches un régime juridique adapté à leur spécificité tout en garantissant la protection des personnes qui y participent (article 3 bis du projet de loi).

Il est donc proposé de renoncer à la distinction opérée par la loi HURIET entre les recherches qualifiées " avec bénéfice individuel direct " et celles " sans bénéfice individuel direct " et de s'en tenir désormais, comme cela était déjà le cas dans la loi HURIET, mais en la renforçant, à l'évaluation de la balance " bénéfice/risque ", entendue, au sens de la Directive, comme prenant en compte, d'une part les risques et inconvénients prévisibles et d'autre part le bénéfice attendu pour la personne participant à la recherche ou l'intérêt pour la santé publique.

Il en résulte un certain nombre de conséquences, notamment en ce qui concerne l'autorisation préalable des lieux de recherche, le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches sans bénéfice individuel direct et le régime de responsabilité du promoteur. Elle impose également de modifier les règles de protection des personnes vulnérables.

2.5.3.3 Clarification des règles de protection des personnes, notamment en ce qui concerne le recueil de leur consentement ou celui de leur représentant légal

Depuis des années, des interrogations se sont exprimées sur les règles à suivre pour les recherches incluant, en dehors des situations d'urgence, des personnes qui, sans être sous un régime de protection légale, ne sont pas en état de donner leur

⁶³ Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001

⁶⁴ Loi 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain

⁶⁵ Loi 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.

consentement. La Directive européenne ne prévoit pas de dérogation possible au principe de consentement préalable de la personne participant à une recherche biomédicale ou d'un représentant prévu par la loi. Ce principe nécessite certains ajustements du droit français, en particulier pour les personnes dont l'état de santé ne permet pas d'exprimer ce consentement et qui ne sont pas placées sous un régime de protection légale. Ceci concerne notamment les personnes en coma neurovégétatif ou certaines personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer. Il est donc proposé la création d'un représentant légal ad hoc pour la recherche concernant les personnes incompétentes à consentir du fait de leur état de santé.

Dans le cas des recherches biomédicales réalisées dans des situations d'urgence, il est proposé de maintenir globalement les dispositions actuelles. Ce maintien est motivé par l'intérêt de santé publique de ces recherches et récemment rappelé par les sociétés savantes dans le domaine de l'urgence et de la réanimation. Un ajustement est cependant nécessaire pour que la personne de confiance puisse également consentir, comme les membres de la famille, à la place de la personne participant à la recherche.

2.5.3.4 Mise en place d'un répertoire public des recherches biomédicales en cours

Afin de mieux faire connaître auprès des professionnels de santé et du grand public l'ensemble des recherches en cours, il est proposé de créer des répertoires publics des recherches biomédicales, dans des conditions qui seront fixées par voie réglementaire.

Ceci facilitera, notamment, l'inclusion de personnes dans les recherches biomédicales.

3 Les normes ICH

3.1 Historique⁶⁶

3.1.1 Le besoin d'harmoniser

Dans la plupart des pays industrialisés, l'histoire de l'enregistrement des produits médicaux a suivi le même cheminement décrit de la manière suivante :

- initiation,
- accélération,
- rationalisation,
- harmonisation.

Pour la plupart des pays, qu'ils aient ou non initiés un enregistrement des produits plus tôt, les années 60 et 70 ont vu se développer rapidement des lois, des règles et des directives pour le report et l'évaluation des données de tolérance, de qualité et d'efficacité de nouveaux produits médicaux. Dans le même temps, l'industrie pharmaceutique devenait plus internationale mais l'enregistrement des nouveaux produits restait une responsabilité nationale.

⁶⁶ www.ifpma.org

Bien que différents systèmes réglementaires étaient basés sur des obligations fondamentales similaires pour l'évaluation de la qualité, de la tolérance et de l'efficacité, les pré-requis techniques divergeaient et par conséquent l'industrie pharmaceutique devaient mettre en place des procédures qui demandait beaucoup de temps et d'argent afin de commercialiser des produits internationalement.

Le besoin urgent de rationaliser et d'harmoniser les réglementations fut déclencher par l'augmentation des coûts de santé, l'escalade des coûts de recherche et de développement et le besoin de satisfaire les attentes du public pour obtenir rapidement des produits efficaces et sûrs.

3.1.2 Initiation de l'ICH

L'initiation des requis réglementaires fut initiée par la Communauté Economique Européenne dans les années 80. En effet, la CEE fut la première à développer un marché pharmaceutique unique. Le succès obtenu en Europe prouve que l'harmonisation était possible. Dans le même temps, des discussions étaient engagées entre l'Europe, les USA et le Japon sur la possibilité d'harmoniser.

En fait, c'est lors de la conférence organisée par la World Health Organisation⁶⁷ sur les autorités de Autorités Réglementaires des Médicaments à Paris en 1989, que les discussions ont pris corps. C'est à la suite de cette conférence que les autorités ont approchés les industries afin de créer une harmonisation internationale. C'est de cette manière que l'ICH a été créée.

La naissance de l'ICH a eu lieu lors de la réunion du mois d'avril 1990 à Bruxelles. Les représentants des autorités de santé et des associations des industries pharmaceutiques européennes, américaines et japonaises se rencontraient à l'origine pour prévoir une conférence internationale mais lors de cette réunion, les implications et les termes de références de l'ICH ont également été discutés.

Le comité de pilotage (Steering Committee) de l'ICH fut établi lors de cette conférence. Le comité se réunit 2 fois par an dans des localisations tournantes entre les différentes régions.

3.1.3 Les premières rencontres

Lors de la première réunion du comité de pilotage, les termes de références furent acceptés et il fut décidé que les items sélectionnés pour l'harmonisation seront divisés en 3 sections : sécurité, qualité et efficacité pour refléter les 3 critères qui sont la base pour l'approbation et l'autorisation de nouveaux produits médicaux. Il fut aussi décidé de créer 6 groupes de travail d'experts pour discuter les aspects scientifiques et techniques de chaque item d'harmonisation. Onze items furent sélectionnés lors de la première conférence d'harmonisation. La configuration du travail fut également établie.

⁶⁷ www.who.int/fr/

3.1.4 Engagement et processus

Les facteurs clés du succès de l'ICH furent l'engagement des différentes parties pour les objectifs, l'émergence de l'ICH et le développement du processus de l'ICH pour développer les directives d'harmonisation sur les points techniques. Les engagements de l'ICH furent bâtis lors de la déclaration du comité de pilotage durant le meeting de Tokyo en octobre 1990.

Déclaration du comité de pilotage de l'ICH, Tokyo, octobre 1990 :

- les parties qui co-sponsorisent cette conférence, représentés lors de la seconde réunion du comité de pilotage à Tokyo, les 23 et 24 octobre 1990, réaffirment leur accord pour développer l'harmonisation internationale, dont le but est d'assurer que la bonne qualité, la sécurité d'emploi et l'efficacité des médicaments sont développés et enregistrés de la manière la plus efficace et la plus économique possible.
- Les activités sont mises en place dans l'intérêt des consommateurs et de la santé publique, pour prévenir la duplication inutile d'essais cliniques chez l'homme et de minimiser l'utilisation d'animaux lors des tests, sans compromis vis à vis des obligations réglementaires de sécurité d'emploi et d'efficacité.
- Cette conférence fournira une opportunité unique pour les législateurs et l'industrie pharmaceutique d'obtenir un consensus pour les différentes étapes nécessaires à l'atteinte des objectifs d'une plus grande harmonisation des exigences techniques et d'établir des aides pratiques et réalistes pour harmoniser les requis où des obstacles significatifs au développement de nouveaux traitements et des processus réglementaires ont été identifiés.
- Reconnaître les progrès substantiels qui ont déjà été effectués pour atteindre l'harmonisation en Europe et à travers les contrats entre l'Europe, le Japon et les USA et d'autres régions. La conférence va essayer de faire plus de progrès à travers une approche trilatérale, avec des priorités, des méthodes de travail et des recommandations clairement définies pour les industries et les autorités réglementaires.
- La conférence n'est pas vue comme une fin en soi mais comme une étape dans le développement de procédés, à un haut niveau, entre les autorités réglementaires et l'industrie.
- La conférence, sa préparation et les activités de suivi, seront conduites de manière ouverte et transparente et la présence d'observateurs d'autres autorités réglementaires et de la World Health Organisation est la bienvenue comme un moyen d'assurer que les bénéfices des progrès grâce à l'harmonisation pourront être utilisés mondialement.
- La conférence ne s'occupera pas uniquement de problèmes existants mais également de minimiser les futures divergences des nouvelles exigences réglementaires comme une conséquence des progrès techniques.

3.1.5 Items et conférences

Les items sélectionnés pour discussion lors des 3 ateliers de travail de l'ICH I et particulièrement ceux concernant la qualité et la sécurité étaient très larges.

L'ICH I fut un succès et il était évident que les items à harmoniser devront être plus ciblés avec des objectifs clairs et réalistes.

De plus, la majorité des 11 items de l'ICH I (identifiés simplement comme « qualité T1-T3 », « sécurité T1-T4 » et « efficacité T1-T4 ») étaient sous-divisés et donnèrent les codes ICH qui nous sont plus familiers.

3.2 Les dossiers et directives de l'ICH

Les sujets de l'ICH sont divisés en 4 catégories majeures et les codes des sujets de l'ICH sont assignés en fonction de ces catégories. Les directives dérivées des sujets réfèrent fréquemment aux codes de l'ICH.

Ces 4 catégories majeures sont:

- les sujets « Qualité » : Q,
- les sujets « Sécurité » : S,
- les sujets « Efficacité » : E,
- Les sujets « Multidisciplinaires » : M.

3.2.1 Les sujets « Qualité »

Ils décrivent ce que doit être l'assurance de qualité dans les industries chimiques et pharmaceutiques.

Ces items sont divisés en sept sections :

- Q1 : stabilité,
- Q2 : validation analytique,
- Q3 : impuretés,
- Q4 : pharmacopées,
- Q5 : qualité en biotechnologie,
- Q6 : spécificités,
- Q7 : bonnes pratiques de fabrication.

3.2.2 Les sujets « Sécurité »

Ils sont divisés en 7 sous-sections et donnent des recommandations pour l'étude de la sécurité d'emploi des futurs produits pharmaceutiques et la manière de déterminer les éventuels effets indésirables de ces produits.

- S1 : cardiogénicité,
- S2 : génotoxicité,
- S3 : cinétique,
- S4 : toxicité,
- S5 : reprotoxicité,
- S6 : sécurité des produits issus des biotechnologies,
- S7 : pharmacologie.

3.2.3 Les sujets « Efficacité »

Les sous-sections sont au nombre de 12. Ils fournissent des recommandations fondamentales et internationalement appliquées par tous les pays de l'ICH pour la conduite des essais cliniques chez l'homme. Ce sont ceux qui sont en relation directe avec les activités du Centre d'Evaluation Clinique et plus particulièrement l'item E6 qui traite des bonnes pratiques cliniques. Il s'agit du texte de référence international. Tous les essais réalisés dans les 3 zones de l'ICH doivent l'être en conformité avec ces bonnes pratiques cliniques.

Les sous-sections sont les suivantes :

- E1 : exposition,
- E2 : tolérance clinique,
- E3 : rapport d'étude,
- E4 : « Dose response »,
- E5 : facteurs ethniques,
- E6 : bonnes pratiques cliniques,
- E7 : populations spéciales,
- E8 : considérations générales,
- E9 : principes statistiques pour les essais cliniques,
- E10 : choix des groupes contrôles,
- E11 : pédiatrie,
- E12 : catégories thérapeutiques.

3.2.4 Les sujets « Multidisciplinaires »

Ce sont les sujets qui ne peuvent être classés dans une catégorie unique

- M1 : terminologie médicale,
- M2 : standards électroniques pour la transmission des informations réglementaires,
- M3 : calendrier des essais pré-cliniques en relation avec les essais cliniques,
- M4 : document technique commun.

3.3 Les principales règles des bonnes pratiques internationales générées par l'ICH.

L'item E6 des bonnes pratiques cliniques internationales générées par l'ICH décrit de manière exhaustive toutes les étapes du développement clinique des nouveaux médicaments. Afin de montrer un aperçu de ces recommandations, les principales directives à suivre par les investigateurs et les pharmaciens sont énoncées ci-dessous.

3.3.1 Les 12 règles d'or de l'investigateur⁶⁸.

- connaître et suivre le protocole,

⁶⁸ D. HUTCHINSON. The 12 GCP Golden Rules for investigator

- sélectionner, former et identifier le personnel nécessaire,
- enregistrer attentivement les données,
- s'assurer que les équipements de l'étude sont adéquats,
- protéger au maximum les sujets de l'étude,
- prédire de manière précise le recrutement des sujets,
- documenter de manière méticuleuse la comptabilité des traitements,
- s'assurer de la transmission efficace et dans les délais des données de tolérance,
- s'assurer de la qualité des évaluations du laboratoire,
- maintenir un archivage correct de toute la documentation de l'étude,
- obtenir des données de qualité,
- tenir informer l'ensemble du personnel.

Ces règles indiquent parfaitement la qualification, le rôle, les obligations et les moyens nécessaires à tout investigateur pour conduire un essai clinique. Lors d'un audit par le promoteur, par un prestataire de service ou par les autorités de santé nationales ou internationales, ces points seront particulièrement inspectés. Ces éléments constituent également la base de la formation des investigateurs lors de la mise en place d'un essai clinique et constituent le point de départ de la démarche de qualité.

3.3.2 Les 10 règles d'or du pharmacien⁶⁹

- obtenir, lire et adhérer au protocole de l'étude,
- discuter les requis du protocole avec l'investigateur et le moniteur de l'étude,
- mettre en place une zone de stockage, d'enregistrement et d'archivage spécifique à l'étude,
- tenir un registre détaillé des produits de l'essai reçu du sponsor,
- tenir un registre des dispensations précis et détaillé,
- allouer les produits de l'étude dans un ordre numérique strict,
- contrôler régulièrement les conditions de stockage,
- tenir un registre des produits retournés par le patient,
- maintenir l'aveugle de l'étude (si applicable),
- ne détruire les produits qu'après obtention de l'autorisation du sponsor.

Même si l'investigateur est le seul responsable de la conduite de l'étude clinique, le pharmacien a un rôle prépondérant dans le bon déroulement de l'essai clinique car il est garant de la qualité des produits administrés aux sujets ou aux patients. Par conséquent la qualité de la gestion des unités thérapeutiques sera également susceptible d'être auditée.

⁶⁹ D. HUTCHINSON, the 10 GCP Golden Rules for pharmacist

CHAPITRE VI :

LA DEMARCHE

QUALITE AU SEIN

DU CENTRE

D'EVALUATION

CLINIQUE

1 INTRODUCTION

La qualité n'est pas une notion nouvelle dans le domaine de la santé. Depuis plusieurs années, des actions ont été engagées pour l'amélioration de la qualité des prestations hospitalières dans tous les domaines. Dans l'environnement concurrentiel dans lequel il se trouve, aucun établissement de santé ne peut se soustraire à l'obligation d'améliorer ses services existants, en rechercher de nouveaux, conquérir de nouveaux marchés et de développer son image vis à vis du public et des autorités de santé s'il veut rester compétitif. Nous avons l'exemple récent de cliniques privées dont l'activité a été suspendue en raison de dysfonctionnements graves de celles-ci.

L'engagement dans une politique de qualité a permis au Centre René GAUDUCHEAU de Nantes d'obtenir une accréditation de la part de l'ANAES⁴⁰ en octobre 2000. Cette accréditation est la récompense des efforts fournis par toutes les équipes ayant participé à cette démarche. Celle-ci doit cependant être maintenue afin que la qualité se maintienne ou s'améliore.

Comme nous l'avons vu précédemment le Centre d'Evaluation Clinique possède une double personnalité. C'est à la fois un service hospitalier qui par conséquent doit répondre aux spécificités de ce rôle mais il est également un prestataire de services pour les promoteurs d'études cliniques. Cette dernière fonction implique une satisfaction du client afin que cette activité perdure et se développe dans le futur.

Par conséquent le Centre d'Evaluation Clinique par le biais d'une démarche qualité cherchera à la fois à satisfaire à la démarche de qualité du Centre René GAUDUCHEAU mais aussi à améliorer la qualité de ses prestations et les justifier vis-à-vis de ses partenaires de l'industrie pharmaceutiques ou d'autres organismes.

Avant de lancer une démarche de qualité, il faut définir ses paramètres et ses indicateurs, expliciter l'intérêt pour le service et les moyens à mettre en œuvre. Tout ceci sera explicité par des exemples d'actions mises en place au sein du Centre d'Evaluation Clinique.

2 Les intérêts d'une démarche de qualité^{70,71}.

Le Centre d'Evaluation Clinique par son double statut de structure hospitalière et de prestataire de service peut envisager la mise en place d'une démarche de qualité selon deux angles différents mais qui seront appliqués dans le même temps. En effet la mise en place d'une démarche de qualité doit lui apporter des bénéfices en tant que prestataire et également en tant que structure hospitalière. Les modifications des méthodes de travail ne pourront pas être différenciées selon leur rôle.

Ces intérêts découlent d'intérêts plus globaux déjà assimilés par de nombreuses entreprises dans des domaines très diverses.

⁷⁰ www.qualiteonline.com

⁷¹ www.qualite7acteurs.com

2.1 Les intérêts pour toute entreprise

2.1.1 Enjeu économique

- Diminuer les coûts de fonctionnement ou de production.
- Augmenter la valeur ajoutée.
- Améliorer les résultats de façon durable.
- Réduire la non qualité.

2.1.2 Enjeu par rapport aux clients

- Donner confiance et satisfaire les clients.
- Fidéliser les clients actuels et en gagner de nouveaux.
- Réduire les réclamations.
- Répondre aux attentes d'une clientèle donnée en terme de qualité, de coût et de délai.

2.1.3 Enjeu stratégique

- Améliorer l'image de marque en supprimant une éventuelle mauvaise publicité et en augmentant la notoriété.
- Renforcer son avantage par rapport à la concurrence.
- Se développer et renforcer son avantage.

2.1.4 Enjeu humain

- Mettre en valeur le travail du personnel et augmenter la motivation vis à vis du travail bien fait.
- Améliorer les relations internes, moins de désordres et plus de prévention.
- Mobiliser et impliquer de manière plus importante par un travail bien fait.
- Faire évoluer le management.

2.2 Les intérêts pour un prestataire de services.

Par le biais de la mise en place d'une démarche de qualité, le Centre d'Evaluation Clinique peut chercher à se différencier par l'amélioration de son image. En effet, cette démarche est à même de satisfaire les partenaires du centre et plus particulièrement l'industrie pharmaceutique. Celle-ci, dont les exigences de qualité sont particulièrement importantes est à la recherche de partenaires et de prestataires de services à même de satisfaire à ses exigences et à celles des réglementations internationales.

Par conséquent en améliorant très nettement la qualité de ses prestations et en justifiant cette amélioration auprès de ses partenaires habituels et de nouveaux, le centre est susceptible de les fidéliser ou d'en obtenir de nouveaux. En effet, les industriels qui développent des protocoles d'études cliniques en oncologie possèdent souvent un « pipeline » composé de différents projets dans le même domaine et

seront susceptibles de les proposer au Centre d'Evaluation Clinique si ils sont satisfaits de la réalisation des précédents.

2.3 Les intérêts pour un établissement de soin^{72,73}

Cet engagement dans une politique d'assurance de qualité devrait non seulement permettre d'obtenir une accréditation mais également de se différencier par l'amélioration de son image.

De plus, pour les utilisateurs de nouvelles technologies et techniques thérapeutiques dont l'oncologie est un très bon exemple, il est souhaitable que le Centre René GAUDUCHEAU reste précurseur dans tous les domaines y compris celui de la qualité. Bien que le pouvoir de décision y soit plus souvent politique que financier, l'établissement de santé français n'a plus d'autre alternative que celle de la qualité pour continuer à assurer sa vocation de soins, d'enseignement et de recherche et de satisfaire aux exigences croissantes en terme de qualité des malades.

Cette démarche doit être mise en place afin de satisfaire les usagers dont les exigences médicales se sont développées et qui choisissent désormais leur praticien.

En effet si le « zéro défaut » de la prestation de soins est difficile à atteindre compte tenu de la non égalité de chacun devant la maladie, de sa différence physiologique, de la spécificité du soin, il doit néanmoins rester le maître mot des intentions d'améliorations. En cultivant un état d'esprit entièrement tourné vers le patient, l'établissement de soins doit concentrer son effort sur la dimension préventive du risque en surveillant plus particulièrement ses points de vulnérabilité.

Cette démarche d'amélioration de la qualité peut déboucher sur une accréditation. Elle ouvre alors des pistes d'innovation où chacun exprime son potentiel pour la satisfaction de son client. Pour être efficace et durable, l'accréditation doit générer des ouvertures de progrès. C'est alors que la structure hospitalière entre dans le monde de la qualité supérieure et de l'excellence.

L'accréditation ANAES est une procédure d'évaluation externe d'un établissement de santé. L'accréditation est un terme utilisé abusivement par l'ANAES. A l'origine, et c'est toujours le cas, l'accréditation est délivrée par la COFRAC à un organisme. Dans ce cas, il s'agit alors d'une reconnaissance formelle de la compétence d'un organisme par rapport à un domaine d'activité défini et la reconnaissance de la mise en place d'un système d'assurance qualité⁷⁰.

2.4 Intérêts de cette démarche pour le Centre d'Evaluation Clinique

⁷² BOULONGNE M. et al. Principes de mise en œuvre d'une démarche qualité en établissement de santé. ANAES, avril 2002

⁷³ www.sudqualite.fr

- Valoriser le savoir faire du Centre d’Evaluation Clinique en interne et en externe. Ce qui permet la recherche de nouveaux « clients » au sein de l’hôpital mais également aux niveaux national et international.
- Valoriser la structure du Centre René GAUDUCHEAU.
- Développer la renommée du Centre René GAUDUCHEAU.
- Augmenter la qualité du service.
- Améliorer la formation et les performances du personnel du Centre d’Evaluation Clinique.
- Développer la traçabilité au sein du Centre d’Evaluation Clinique.

2.5 Intérêts pour les promoteurs

- Structure de qualité au plan médical et au plan des Bonnes Pratiques Cliniques.
- Traçabilité des données.
- Démarche de qualité du Centre d’Evaluation Clinique certifiée.
- Structure professionnelle expérimentée, possédant une longue expérience en recherche clinique et une renommée internationale.
- Système de qualité accrédité par l’ANAES et en adéquation avec les bonnes pratiques cliniques.

3 Principes essentiels des démarches qualité^{39,72,74,75}

3.1 L’attention aux clients

Toute démarche qualité est mise en place afin de fournir aux clients un produit ou un service qui satisfait leurs attentes et qui atteint un niveau d’exigence de qualité maximal. Cette notion de satisfaction des clients est une notion qui peut ne pas être admise par l’ensemble de la structure. C’est pourquoi il est important de communiquer sur ce sujet et également de bien expliciter les intérêts que peut en retirer le personnel en terme d’efficacité et en terme de bien-être professionnel.

Cela permettra une augmentation des recettes résultant de la souplesse et de la rapidité des réactions face aux opportunités du marché. Une efficacité accrue dans l’utilisation des ressources du Centre pour augmenter la satisfaction des clients en découlera et une plus grande loyauté des clients conduisant à un renouvellement des relations d’affaires est à prévoir.

En effet, l’écoute attentive des clients est une source importante d’informations sur la perception du produit par le monde extérieur à l’entreprise. Ces informations seront bénéfiques pour l’amélioration des prestations, la compréhension des éventuelles erreurs, corriger les dysfonctionnements et si nécessaire créer de nouveaux produits (tels que l’extension des activités des ARCs hospitaliers qui pourront jouer le rôle de moniteur pour les promoteurs). Cela permet de s’assurer que les objectifs de l’organisme sont en phase avec les besoins et les attentes des clients, d’exposer les

⁷⁴ www.qualite-publique.com

⁷⁵ www.qualite.fr

besoins et les attentes du client dans tout l'organisme, de mesurer la satisfaction du client et agir sur les résultats, de gérer méthodiquement les relations avec le client et enfin d'assurer, dans la démarche visant la satisfaction de la clientèle, une approche équilibrée avec les autres parties intéressées (notamment les employés, les fournisseurs, les financiers et les collectivités locales dans son ensemble).

3.2 L'importance du leadership

Dans toute démarche de qualité, il est indispensable que celle-ci soit supervisée et coordonnée par une personne unique qui jouera le rôle de leader. Il est souhaitable que cette personne soit extérieure au management traditionnel car son rôle est différent du manager classique. En effet les dirigeants établissent la finalité et les orientations de l'organisme et il convient qu'ils créent et maintiennent un environnement interne dans lequel les personnes peuvent pleinement s'impliquer dans la réalisation des objectifs de l'organisme.

Le rôle du leader consiste à fixer des buts à un groupe de personnes et à mobiliser celles-ci dans une action commune après leur avoir exposé les buts et objectifs de l'organisme. L'intérêt de cette démarche est de concilier un ensemble de personnes vers un objectif commun qui est le développement de la structure.

Ce rôle s'exerce lors de sessions de travail en groupe au cours desquelles les participants coordonnent leurs apports relatifs à un but précis grâce à la régulation du responsable. Un plus grand niveau d'initiatives doit être laissé à l'ensemble du personnel et quelque soit leur niveau au sein de la hiérarchie de l'entreprise. Le leadership permet de faire le tri dans toutes ces initiatives et de cibler les actions qui seront entreprises. Il permet également de limiter les défauts de communication entre les différents niveaux d'un organisme.

Un certain nombre d'aspects vont par conséquent découler de l'application de ce principe :

- prendre en compte les besoins de toutes les parties intéressées notamment les clients, les employés, les fournisseurs, les financiers, les collectivités locales et la structure dans son ensemble,
- établir une vision claire du futur de l'organisme,
- définir des objectifs et des cibles réalisables,
- créer et entretenir des valeurs communes et des modèles de comportement fondés sur l'équité et l'éthique à tous les niveaux de l'organisme.

Au sein du Centre d'Evaluation Clinique et du Centre René GAUDUCHEAU, le leadership pourra être donné au responsable de la qualité suite à la décision de la mise en place de cette démarche de qualité par le responsable du centre. Ensuite tout le personnel du centre aussi bien médecins qu'infirmières ou personnel technique seront invités à contribuer à cette démarche sous la supervision du responsable qualité. Il est préférable que ce rôle de leader soit attribué à un qualitatif car il possède l'expérience nécessaire et sera à même de s'assurer que le schéma de la mise en place de la démarche sera suivi.

3.3 Une démarche participative : implication du personnel

Une démarche de qualité ne peut être mise en place sans l'adhérence entière du personnel. Les personnes à tous niveaux sont l'essence même d'un organisme et une totale implication de leur part permet d'utiliser leurs aptitudes au profit de l'organisme.

Même si cette démarche est développée à l'initiative de la direction comme une méthode de management, elle ne pourra se développer que si l'ensemble du personnel est impliqué. De nombreux avantages en découlent :

- personnel motivé, impliqué et engagé pour l'organisme,
- innovation et créativité pour atteindre les objectifs de l'organisme,
- membres du personnel responsables de leurs performances individuelles,
- personnel soucieux de participer et de contribuer à l'amélioration continue.

Pour cela la démarche, le rôle de chacun et l'importance de leur contribution doivent être expliqués et compris par l'ensemble des acteurs.

- Le personnel identifie ce qui freine les performances.
- Il accepte d'être responsabilisé et d'assumer sa part de responsabilité à résoudre les problèmes.
- Il évalue sa performance par rapport aux buts et objectif individuels.
- Le personnel recherche activement des occasions d'accroître sa compétence, ses connaissances et son expérience.
- Le personnel partage librement le savoir-faire et l'expérience.
- Le personnel débat ouvertement des problèmes et des questions.

La démarche se construira alors grâce à l'apport d'éléments de la part de tous. Chacun apportera ses compétences et son savoir-faire dans un domaine précis du processus.

Tous ses apports devront être coordonnés par le responsable Assurance Qualité. Chaque intervenant aura un rôle d'expert dans son domaine de compétences et ces prises d'initiatives devront être stimulées et favorisées.

3.4 L'approche processus

Cette approche sera développée plus longuement dans la partie suivante. Mais le but est d'obtenir les résultats escomptés de manière plus efficiente lorsque les ressources et les activités afférentes sont gérées comme un processus.

➤ Les avantages clés sont les suivants :

- coûts et durées de cycle réduits par l'utilisation efficace des ressources,
- résultats améliorés, cohérents et prévisibles,
- focalisation sur les opportunités d'amélioration et classement par ordre de priorité.

- Aspects découlant de son application :
 - définition systématique des activités nécessaires pour obtenir un résultat désiré,
 - établissement des responsabilités claires pour la gestion des activités clés,
 - analyse et mesure du potentiel des activités clés,
 - identification des interfaces des activités clés avec et entre les différentes fonctions de l'organisme,
 - focalisation sur les facteurs – notamment les ressources, les méthodes et les matériels – qui améliorent les activités clés de l'organisme,
 - évaluation des risques, des conséquences et des impacts des activités sur les clients, les fournisseurs et d'autres parties intéressées.

Cette partie sera développée plus longuement par la suite car c'est une approche simple et efficace pour le management de la qualité et qui peut s'appliquer à tous les organismes ou structures. Cette approche pourra servir de base de travail pour l'établissement de la démarche de qualité au sein du CEC.

3.5 Management par approche système

Identifier, comprendre et gérer des processus corrélés comme un système contribue à l'efficacité et l'efficience de l'organisme à atteindre ses objectifs.

- Avantages clés :
 - intégration et alignement des processus qui permettront d'atteindre au mieux les résultats désirés,
 - aptitude à focaliser les efforts sur les processus clés,
 - conférer aux parties intéressées la confiance dans la cohérence, l'efficacité et l'efficience de l'organisme.
- Aspects découlant de l'application de ce principe :
 - structuration du système pour atteindre les objectifs de l'organisme de la façon la plus efficace et efficiente possible,
 - compréhension des interdépendances entre les processus du système,
 - approches structurées avec harmonisation et intégration des processus,
 - assurer une meilleure compréhension des rôles et des responsabilités nécessaires pour réaliser les objectifs communs et réduire ainsi les blocages interfonctionnels,
 - comprendre les possibilités organisationnelles et établir avant d'agir les contraintes liées aux ressources,
 - cibler et définir comment devraient s'opérer des activités particulières au sein d'un système,
 - amélioration continue du système par le biais de mesures et d'évaluations.

3.6 Amélioration continue

Il convient que l'amélioration continue de la performance d'un organisme soit un objectif permanent. Le principe de base est l'identification et l'analyse des erreurs

commises et la recherche de la non répétition de ces erreurs. Il est la base du concept de DEMING qui sera développé ultérieurement.

- Avantages clés :
 - Améliorer le pouvoir concurrentiel grâce à des capacités organisationnelles améliorées,
 - Aligner les activités d'amélioration à tous les niveaux par rapport aux objectifs stratégiques de l'organisme,
 - Augmenter la souplesse et la rapidité de réaction face aux opportunités.
- Aspects découlant de l'application de ce principe :
 - Utiliser une approche cohérente à l'ensemble de l'organisme en vue de l'amélioration continue des performances de l'organisme,
 - Assurer la formation du personnel aux méthodes et outils d'amélioration continue,
 - Améliorer les produits, processus et systèmes devient l'objectif de chaque individu dans l'organisme,
 - Etablir des buts afin d'orienter l'amélioration continue et des mesures pour en assurer le suivi,
 - Reconnaître et prendre acte des améliorations.

3.7 Approche factuelle pour la prise de décision

Les décisions efficaces se fondent sur l'analyse de données et d'informations. Cela passe par des audits de la situation actuelle du fonctionnement du Centre d'Evaluation Clinique avec rédaction d'un rapport transmis à l'équipe dirigeante.

- Avantages clés :
 - prendre des décisions bien informées,
 - développer une meilleure aptitude à démontrer l'efficacité des décisions antérieures par référence à des données factuelles enregistrées,
 - augmenter l'aptitude à examiner, mettre en cause et changer les opinions et les décisions.
- Aspects découlant de l'application de ce principe :
 - garantir que les données et les informations sont suffisamment exactes et fiables,
 - rendre les données accessibles à ceux qui en ont besoin,
 - analyser les données et les informations à l'aide de méthodes valides,
 - prendre des décisions et mener des actions fondées sur une analyse factuelle, équilibrée par l'expérience et l'intuition.

3.8 Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs

Un organisme et ses fournisseurs sont interdépendants. Des relations mutuellement bénéfiques augmentent les capacités des deux organismes à créer de la valeur.

- Avantages clés :
 - aptitude accrue à créer de la valeur pour les deux parties,

- souplesse et rapidité des réactions face à l'évolution du marché ou des besoins et des attentes des clients,
 - optimisation des coûts et des ressources.
- Aspects découlant de l'application de ce principe :
- établir des relations qui équilibrent les gains à court terme et des considérations à long terme,
 - mettre en commun des acquis et des ressources avec les partenaires,
 - identifier et choisir les fournisseurs clés,
 - communiquer de manière claire et ouverte,
 - partager l'information et les plans futurs,
 - établir les activités communes de développement et d'amélioration,
 - inspirer, encourager et reconnaître les améliorations et les réalisations des fournisseurs.

4 Les moyens de la démarche qualité.

4.1 Introduction

La mise en place d'une politique de la qualité n'est pas une vue de l'esprit et ne se décrète pas. Elle s'appuie sur des moyens définis et surtout sur des hommes selon un schéma que l'on peut résumer de la manière suivante :

- Prévoir et décider des actions à mettre en œuvre,
- Faire conformément à ce qui a été écrit,
- Prouver, contrôler que l'on a agi conformément à ce qui a été prévu,
- Réagir après l'évaluation des actions accomplies en améliorant, en simplifiant et en prévoyant de nouvelles actions.

En anglais ce système est symbolisé sous les initiales PDCA :

- **P**lan
- **D**o
- **C**heck
- **A**ct

Ce système est également appelé roue de l'amélioration de la qualité ou concept de DEMING⁷⁶.

Ces principes devront être suivis et mis en place à chaque moment de la démarche de qualité. Chacun devra être proactif dans sa démarche et toujours se rapporter à ses préceptes lors de tout développement de nouvelles actions.

Une des approches qui peut être appliquée dans le cadre d'une démarche de qualité est l'approche processus. Celle-ci sera développée plus longuement dans les paragraphes qui suivent.

⁷⁶ <http://qualite.univ-lyon1.fr/cadregeneral.html>

4.2 L'approche Processus⁷⁰

4.2.1 Définitions

4.2.1.1 Qu'est ce qu'un processus ?

C'est l'ensemble des ressources et des activités liées qui transforment des éléments entrants en éléments sortants. Toute tâche ou activité qui génère un produit ou un service constitue un processus ou un enchaînement de processus.

Par exemple, le fait de générer une base de données destinée à l'analyse statistique des résultats d'un protocole d'étude clinique constitue un processus.

4.2.1.2 Entrées

Il s'agit des éléments entrants ou produits, consommés par le processus, nécessaires à l'élaboration du produit et sortants d'un processus amont.

Si l'on reste dans le même cadre d'exemple, les données patients obtenues lors de l'essai clinique et qui seront insérées dans la base de données constituent les données entrantes de ce processus. C'est pourquoi il faudra s'assurer que ces données sont exactes, fiables et en adéquation avec la réalité avant de les insérer dans la base de données. Ceci est le rôle du moniteur d'essai clinique.

4.2.1.3 Sorties

Les sorties sont les éléments sortants ou produits issus d'un processus. Après insertion des données entrantes dans la base de données, validation et traitement de celles-ci, on obtient des résultats statistiques formalisés : ce sont les données de sorties du processus.

4.2.1.4 Produits

Ce sont les résultats d'activités ou de processus. Ils incluent :

- les services,
- les matériels,
- les logiciels.

Dans le cadre de l'activité d'analyse statistique du Centre d'Evaluation Clinique, le produit correspond au bilan statistique fourni au client en fonction des objectifs déterminés par ce dernier.

4.2.1.5 Client

Le client est le destinataire d'un produit fourni par le fournisseur. Il peut être interne ou externe à l'organisme.

Remarque : il ne peut y avoir de sorties sans client ni d'entrée sans fournisseur. La raison d'être d'un processus est la satisfaction des besoins explicites et implicites des clients finaux du processus.

4.2.1.6 Macro processus.

C'est l'ensemble des processus liés, depuis la demande du client à la mise à disposition du produit/service, pour répondre à une activité de l'entreprise. Boucle

fermée de client à client : on détermine les exigences du client puis on mesure sa satisfaction par rapport au produit/service fourni.

A titre d'exemple, on peut supposer que le client est un laboratoire pharmaceutique qui contacte le Centre d'Evaluation Clinique pour la réalisation d'un protocole d'étude clinique ce qui constitue le produit. Cette réalisation devra être effectuée selon les standards de bonnes pratiques cliniques et selon des exigences particulières propres au sponsor ou promoteur. La réalisation de ce protocole va nécessiter l'intervention de différentes personnes et de différents services (ex : unité médicale, service pharmacie et service des ARCs). Chacun de ces services constituera un processus et l'ensemble de ces processus constituera un macro-processus.

Le produit fini est un ensemble de données patients sur l'utilisation d'un nouveau médicament (efficacité et tolérance). Ces données sont fiables et obtenues en suivant les bonnes pratiques cliniques et le protocole établi par le promoteur. Ces étapes sont symbolisées dans les figures suivantes (Figure 7 - Figure 8).

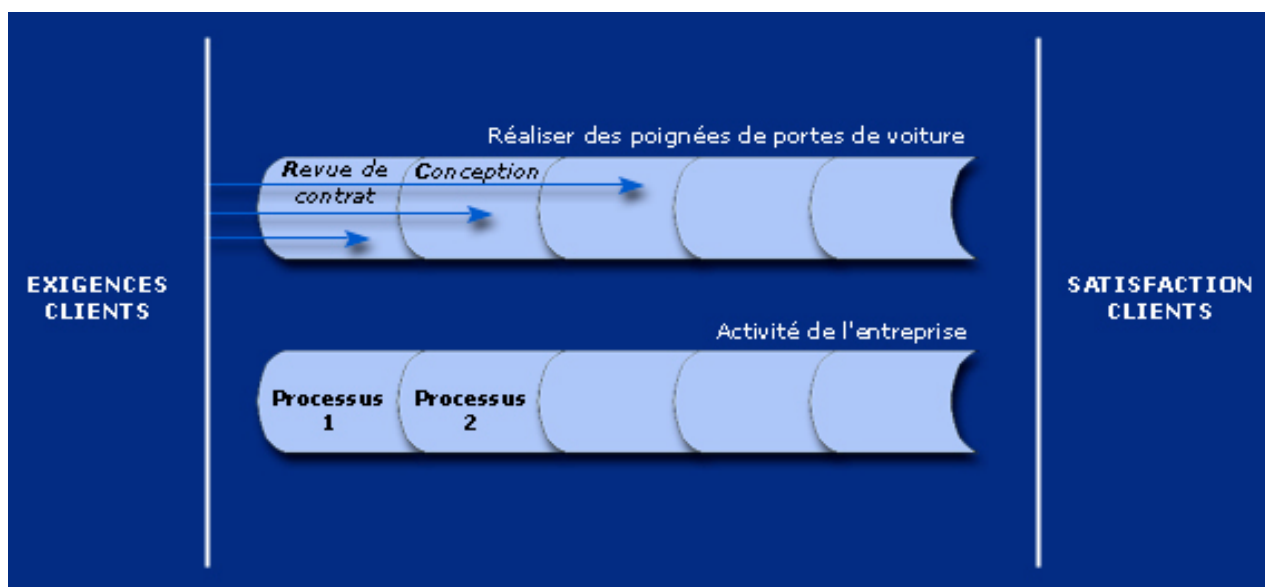


Figure 7: exemple de macro-processus

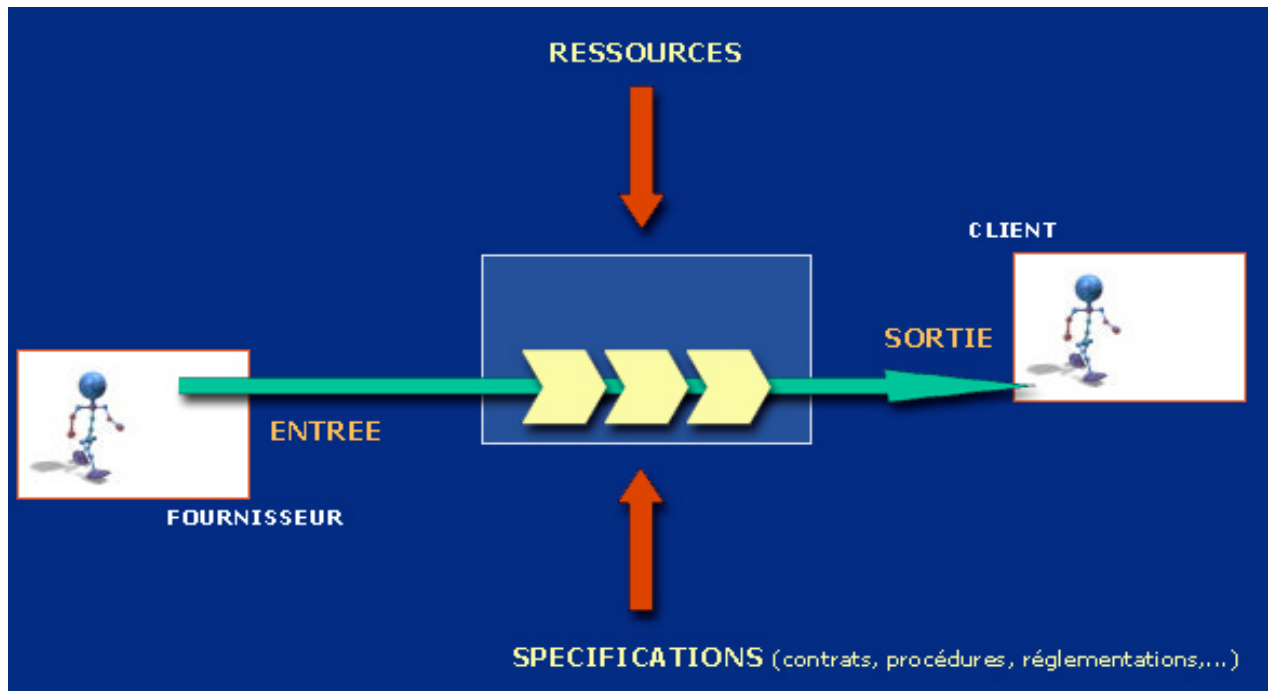


Figure 8: schéma d'un processus

4.2.2 Ce qu'il faut savoir

4.2.2.1 Qu'est ce que l'approche processus

Elle a sa place dans le cadre d'une démarche de qualité. Il s'agit de rendre les grands processus de l'entreprise ou de la structure plus aptes à satisfaire les clients finaux, au meilleur coût et en faisant participer les différents acteurs du processus à cet objectif.

Au sein du Centre d'Evaluation Clinique on peut définir différents types de processus majeurs : réalisation d'un protocole d'étude clinique pour un promoteur extérieur, développement d'un protocole d'étude clinique à titre de promoteur et réalisation de l'analyse statistique. Les grands processus sont également divisés en processus secondaires.

4.2.2.2 Les thèmes de l'approche processus

- l'identification des processus,
- l'interaction entre les processus,
- le management des processus.

4.2.2.3 Les étapes de l'approche processus

- identification des macro processus,
- Etat des lieux :
 - les étapes du processus et leur cheminement,
 - Interaction entre les processus,
 - Analyse des processus « Qui fait quoi »
- détermination des objectifs, indicateurs

- Formalisme
 - Ecriture des procédures,
 - Respect des procédures.
- Management des processus.

4.2.2.4 Identification des macros processus

Déterminer le périmètre des macros processus. Où commencent-ils et où s'arrêtent-ils ?

4.2.2.5 Etat des lieux

4.2.2.5.1 Etapes du processus et cheminement

- Identifier les processus constituant le macro processus.
- Identifier le cheminement des flux à travers ces processus.
- Identifier les données d'entrées et de sorties.
- Identifier les compétences, les moyens, les méthodes et la documentation à la réalisation du processus.

4.2.2.5.2 Interactions entre les processus

- Dépendance des processus entre eux : les données de sortie d'un processus sont les données d'entrée du processus suivant.
- Dépendance de tous les processus par rapport aux exigences du client de départ.
- Dépendance des processus par rapport aux ressources et à la gestion de celles-ci (processus support).

Tout ceci est symbolisé dans la Figure 9.

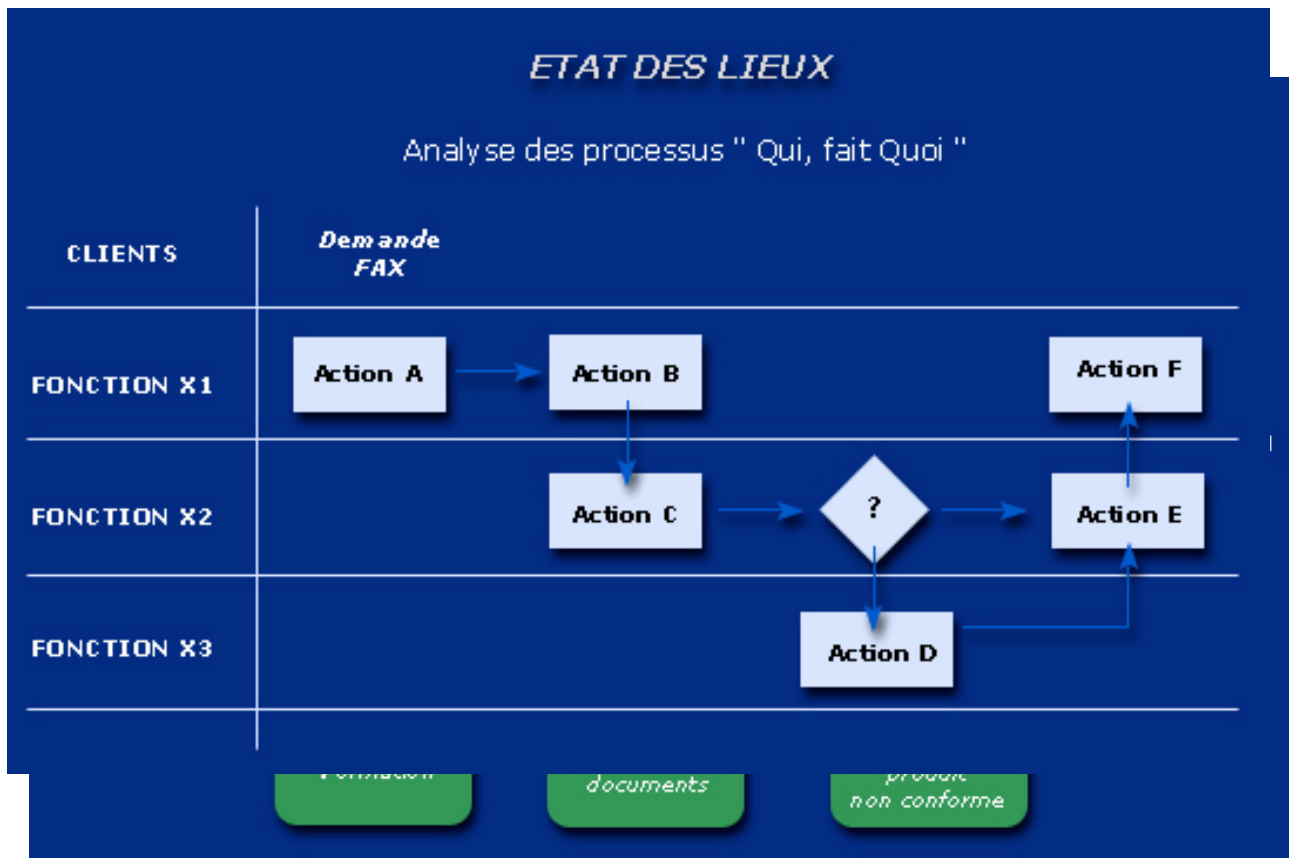


Figure 9: interactions entre les processus

4.2.2.5.3 Synthèse

Chaque processus est un fournisseur du processus suivant. La prestation de chacun en terme de qualité et de délais va avoir des répercussions sur la prestation du processus suivant et donc sur le produit/service final.

Il faut donc identifier pour chaque processus les éléments nécessaires à la bonne réalisation de celui-ci, à savoir :

- les éléments d'entrée et de sortie pour chaque processus,
- les compétences, les moyens, les méthodes et la documentation,
- le cheminement des processus,
- les interactions entre les processus.

Ceci est résumé dans la Figure 10.

Figure 10: analyse des processus « qui fait quoi »

4.2.2.5.4 Objectifs, indicateurs et tableaux de bord

- se fixer des objectifs à atteindre.
- déterminer des indicateurs pour construire un tableau de bord.
- élaborer un tableau de bord pour suivre la situation réelle par rapport à celle souhaitée et pour déclencher des actions si nécessaire.

4.2.2.5.5 Formalisme

- Ecrire des procédures.
- Respecter les procédures.
- Former le personnel aux procédures.
- Faire participer le personnel à l'élaboration des documents.

4.2.3 Management des processus

Le management des processus est basé sur le concept de DEMING. C'est un concept important pour la mise en place d'une démarche de qualité au sein d'un service. Son objectif est une recherche continue de la qualité ce qui constitue la base de toute démarche de qualité.

Il est basé sur un concept simple qui consiste à planifier ses actions, les réaliser selon le plan défini. Lorsque les actions ont été réalisées, il faut les vérifier et tirer les conclusions de cette réalisation : ce sont les actions de correction ou d'amélioration. Pour faire simple on peut résumer ce concept sous un sigle à quatre lettres, PDCA, qui est décrit ci-dessous (Figure 11).

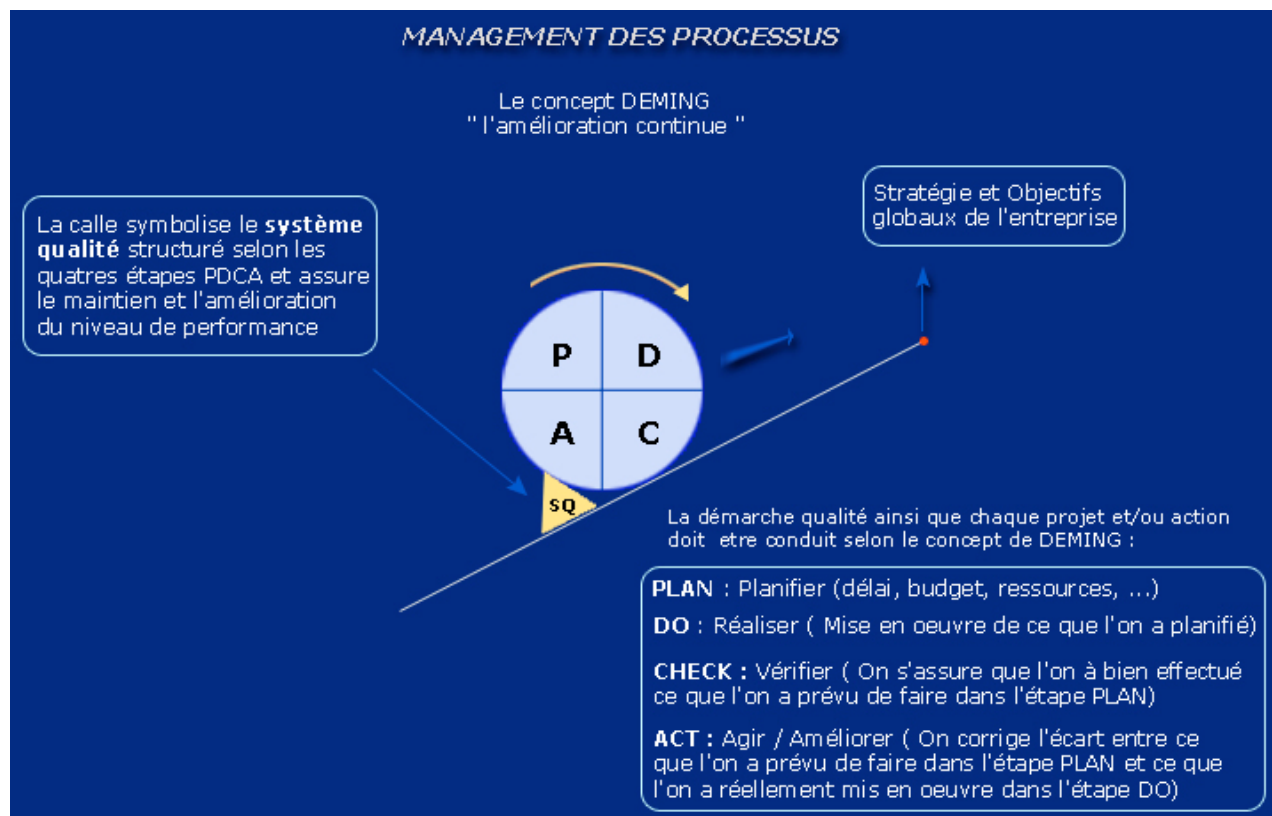


Figure 11: Le concept de DEMING

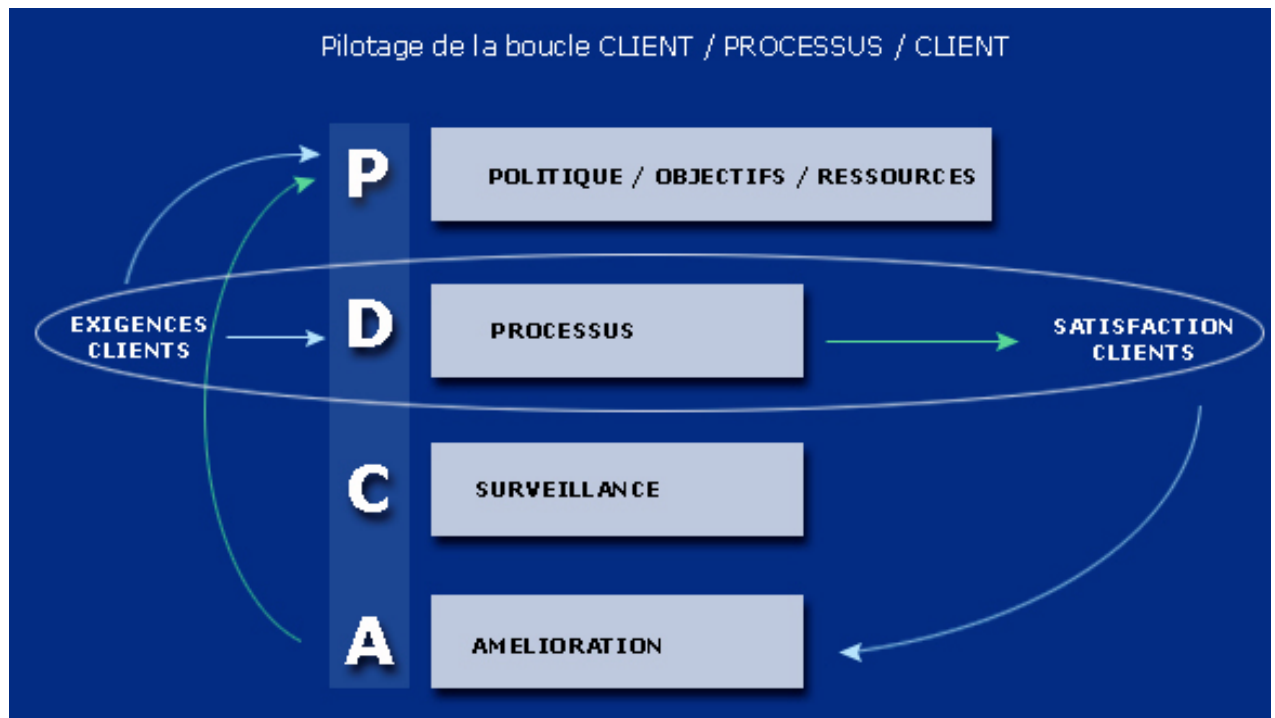


Figure 12: Pilotage de la boucle CLIENT/ PROCESSUS /CLIENT

4.2.4 Synthèse – Conclusion

4.2.4.1 Synthèse

Le management des processus passe par l'application du PDCA à chaque niveau hiérarchique.

Pour cela il faut :

- se fixer des objectifs (pour savoir où l'on va),
- planifier les projets (pour savoir où l'on en est),
- déterminer les règles (pour savoir comment faire),
- déterminer les indicateurs et élaborer les tableaux de bord (pour piloter le processus).

Ceci est mis en place lors de toute démarche de qualité. Cette règle de base est le fondement de la mise en place de la qualité de toutes les structures.

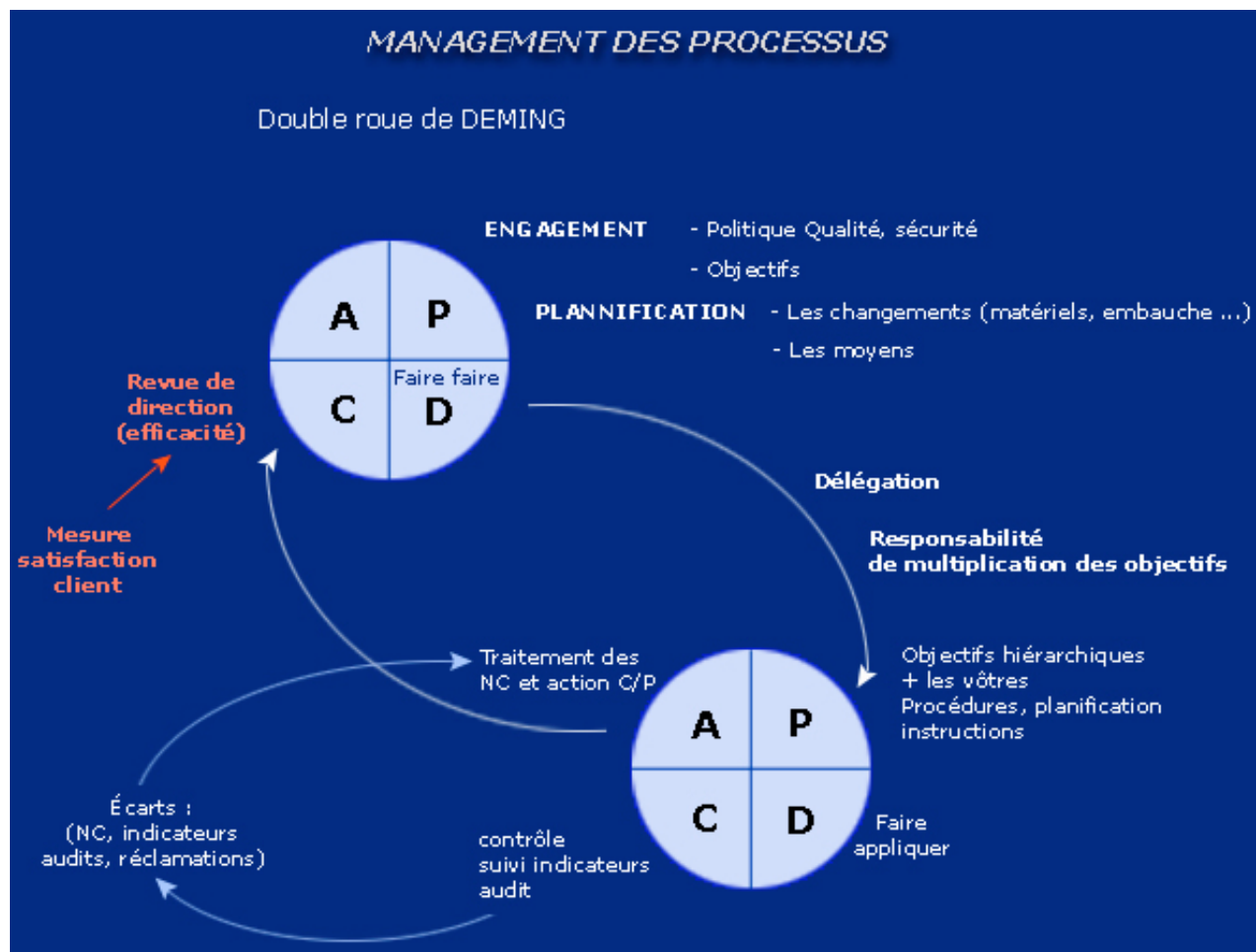


Figure 13: Management des processus

4.2.4.2 Conclusion

Maîtriser un processus c'est :

- obtenir un résultat conforme du premier coup,
- stabiliser le temps du cycle du processus,
- prévenir les risques de défaillance,
- allouer correctement les ressources.

4.3 La mise en place de la démarche qualité⁷¹.

4.3.1 Apprendre à connaître son personnel, ses clients et sa concurrence.

Cette démarche est fondamentale avant toute mise en place d'un système de qualité. Il permet d'analyser l'existant de l'entreprise ou de la structure en déterminant les forces, les faiblesses mais également les opportunités et les menaces auxquelles on peut être confronté.

Cette étape est primordiale car elle va permettre d'analyser l'environnement dans lequel évoluent la structure et les contextes extérieur et intérieur. A partir de là, seront déterminés des objectifs réalistes et adaptés à la structure qui permettront de fonder un système sur mesure.

4.3.1.1 Connaître son personnel.

Cela n'est pas destiné à mettre en exergue les faiblesses et défaillances éventuelles du personnel mais à identifier sa perception de la qualité offerte au client, de connaître ses attentes dans différents domaines, en terme de formation, de moyens à mettre à sa disposition ou de tout autre sujet. Ces dernières évaluations doivent être les plus ouvertes possibles et accompagnées d'un suivi.

Les freins au développement ainsi que les éventuelles défaillances du personnel devront être investigués et toutes les causes devront être recherchées afin que la politique de qualité puisse remédier à ces problèmes. Le degré de faisabilité devra également être investigué.

Les moyens de réalisation peuvent se présenter sous forme d'entretiens qualitatifs ou quantitatifs personnalisés ou sous d'autres formes. Dans le cas du CLCC et comme nous le verrons par la suite, cette évaluation a été réalisée à l'aide d'un questionnaire distribué à tous les intervenants des services impliqués dans la réalisation des essais cliniques. Une analyse de ce questionnaire est alors réalisée afin de mettre en exergue les réponses des participants.

4.3.1.2 Connaître ses clients ou ses partenaires

Cela permet de connaître les perceptions des clients et des partenaires vis-à-vis des activités du centre et de recueillir leurs attentes.

Par conséquent, il est nécessaire de définir les clients qui sont multiples dans le cas du Centre d'Evaluation Clinique. Les clients ou partenaires du Centre d'Evaluation Clinique sont à la fois des praticiens du CHU de Nantes, des groupements ou des associations mais également l'industrie pharmaceutique. Ensuite, il faut définir les principales attentes de ces derniers. Afin de connaître tous les éléments, il est nécessaire de réaliser une analyse quantitative et qualitative des attentes, de leur perception du CEC et de leurs satisfactions.

Cette évaluation peut également découler de l'analyse d'audits réalisés par le client ou par d'autres autorités compétentes lors de la réalisation d'essais cliniques par le CLCC. Les conclusions émises par les auditeurs sont une source importante d'informations sur les points forts et les points faibles du Centre et ce qu'il reste à mettre en place ou à améliorer pour tendre vers la qualité maximale.

4.3.1.3 Connaître la concurrence ou les structures similaires

L'intérêt d'une telle démarche est de découvrir les meilleures pratiques mises en place à l'extérieur, détecter les opportunités et déceler d'éventuelles niches. L'objectif est de rechercher ce qui se fait de mieux dans d'autres centres ou d'autres types de structures et de l'appliquer au sein du Centre d'Evaluation Clinique. En effet, il est important de profiter de l'expérience des autres structures et d'intégrer ces points positifs au système déjà mis en place.

Par conséquent il est important de savoir qui sont les concurrents ou plutôt les structures similaires dans le cadre du Centre d'Evaluation Clinique. Il faut assister à des colloques ou à des conférences. Le CLCC de Nantes faisant partie de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer, de nombreuses conférences sont mises en place afin d'échanger les expériences ou les informations sur de nombreux points. Ces conférences sont très bénéfiques. Mais afin d'aller plus en profondeur sur différents domaines et notamment dans le domaine de la qualité, des groupes de travail ou des réunions informelles entre les centres peuvent être développés afin que l'expérience de chacune puisse profiter à l'ensemble du groupe.

Par conséquent, il est nécessaire de se poser les questions suivantes :

- qui sont mes concurrents ?
- que proposent-ils de plus par rapport à moi ?
- quels sont mes points forts ou mes points faibles par rapport à lui ?

Cette analyse peut être réalisée en observant la concurrence, en assistant à des colloques et des conférences ou faire des études de benchmarking.

4.3.2 Définir ce que doit être la qualité de service

Elle se base sur une question simple mais qui sert de référentiel à toute la démarche. Elle sera toujours le point de départ de la démarche et avant toute action, il faudra se poser cette question : que voulez vous donner comme qualité de service ?

La mise en place va se construire en trois points principaux :

- concevoir une promesse,
- élaborer les standards,
- traduire en garantie de service.

4.3.2.1 Concevoir une promesse

Ces promesses sont les objectifs à atteindre. Il faut limiter leur nombre. En effet, en général une dizaine d'engagements suffit s'ils sont correctement tenus. Leur choix et leur ciblage sont importants. Ces promesses peuvent par exemple être « aucune déviation au protocole ne sera réalisée sans l'aval du promoteur ».

L'intérêt est de définir l'engagement de l'entreprise et de la direction et de déterminer le niveau de service à offrir au client. Pour cela, il est nécessaire de mettre en place un comité de pilotage qui fixera les objectifs à atteindre et les promesses à définir et à tenir. C'est également lui qui supervisera leur application pratique et déterminera si ces promesses ont été tenues. Ce comité de pilotage devra également apporter un soutien et une aide à toutes les personnes impliquées dans ce processus afin d'atteindre les objectifs fixés.

4.3.2.2 Elaborer les standards

Ces standards sont destinés à définir les références pour satisfaire les clients et définir le rôle de chacun : qui fait quoi et comment.

Pour que cela fonctionne il faut que les éléments suivants soient mis en place :

- concevoir le schéma de servuction,

- définir les résultats attendus par le client : réalisation d'un essai clinique en respectant le protocole fourni par le promoteur et en respectant les bonnes pratiques cliniques internationales énoncées par l'ICH,
- anticiper les éventuelles erreurs ou problèmes qui pourraient survenir,
- organiser des réunions avec les opérationnels.

4.3.2.3 Traduire en garantie de service :

L'objectif est d'extérioriser vis-à-vis des clients, de communiquer sur la mise en place d'un système de qualité et de démontrer le plus tôt possible qu'il fonctionne et qu'il est en constante amélioration afin que le client soit en confiance et vous confie des missions. Par exemple, des résultats positifs d'audits réalisés par des autorités de santé nationales ou internationales telles que la Food and Drug Administration américaine ou l'EMA européenne sont des garanties très sérieuses vis-à-vis des futurs clients que le centre est très performant et qu'il présente des garanties suffisantes pour lui confier de nouvelles missions.

Il faut également marquer sa différence par rapport à la concurrence. Par exemple le Centre d'Evaluation Clinique du Centre René GAUDUCHEAU peut démontrer sa spécificité par rapport à un autre centre d'investigations cliniques. En effet le Centre d'Evaluation Clinique possède une grande expérience dans la réalisation d'essais cliniques en Oncologie qui possèdent de nombreuses contingences. Cette expérience et cette spécificité peuvent être mises en avant afin de démontrer au client les intérêts qu'il peut retirer de la réalisation de son essai par le Centre d'Evaluation Clinique.

Pour cela il faut :

- déterminer les priorités,
- analyser les compensations,
- le communiquer au public.

4.3.3 Mettre en place :

4.3.3.1 Mener des actions.

L'intérêt est de faire vivre le cadre de référence défini, de donner des priorités et d'assurer une cohérence entre l'existant et le futur en définissant des critères pour hiérarchiser les actions, donner des objectifs de délais et créer des groupes d'action qualité.

4.3.3.2 Former le personnel

L'objectif est de renforcer l'état d'esprit service, le mobiliser autour du client et développer le savoir faire et le savoir être relationnel. Cela doit se faire par métier et sans niveau hiérarchique et en choisissant et formant des relais dans l'entreprise. Ces relais sont des personnes chargées de transmettre les directives à leurs homologues mais également de participer aux réunions de qualité afin d'apporter la connaissance de leur domaine d'activité, de comprendre le rôle d'une telle démarche

et d'expliquer à ses confrères l'intérêt d'une telle démarche de qualité. C'est la notion d'implication du personnel qui est mise en avant.

4.3.3.3 Stimuler et récompenser

Pour que la démarche qualité puisse être mise en place et fonctionner, il faut reconnaître les performances de chacun, valoriser ce qui est visible et bien pour le client et entretenir la dynamique d'amélioration.

Pour cela il faut définir des signes de reconnaissance (tangibles et intangibles) et avoir une politique de rémunération liée à la satisfaction du client. Cette reconnaissance est importante car elle est la base de la continuité et de l'implication de tout le personnel à cette démarche. C'est pourquoi les moyens de reconnaissance devront être rendus publics.

4.3.4 Mesurer les progrès et communiquer.

4.3.4.1 Mesurer les progrès

Cela permet de contrôler en permanence la satisfaction des clients et par conséquent de mettre en place la reconnaissance du personnel de manière immédiate ou de mettre en place des actions correctrices si besoin.

Pour cela il faut évaluer l'externe (mise en place de baromètres), évaluer l'interne (définition d'indicateurs de service) et exploiter les réclamations.

4.3.4.2 Communiquer

4.3.4.2.1 En interne

Afin de sensibiliser l'ensemble du personnel et informer de l'avancement de la démarche. Pour cela, il est nécessaire d'intervenir à toutes les phases du projet et d'utiliser les circuits et supports existants.

4.3.4.2.2 En externe

Cela permet de fidéliser les clients actuels et d'attirer de nouveaux clients. Pour cela il faut présenter la stratégie service et annoncer les garanties.

5 Moteurs et facteurs clés de réussite

- Prendre en compte les attentes et les besoins du client.
- Raisonner client : faire la différence entre la qualité conçue et la qualité perçue, pour cela, il faut s'assurer que ce que l'on propose au client correspond à ce qu'il souhaite et que l'expérience vécue par le client le satisfasse à 100%. C'est le rapport et l'équilibre entre : la prestation et la performance.
- Travailler en équipe : une équipe solidaire atteint plus facilement ses objectifs dans une meilleure ambiance.
- La direction doit s'engager officiellement et adhérer totalement à la démarche.

- La définition de la politique qualité et la détermination des objectifs qualité sont un élément incontournable préalable à toute mise en place d'une démarche qualité.
- Etre à l'écoute des exigences et des besoins des clients et du personnel pour aboutir à une bonne compréhension de leurs attentes.
- Etre créatif et prendre des initiatives, ne pas copier un système déjà existant mais partir de l'analyse de l'existant pour fonder un système adapté et original.
- Etre fiable c'est-à-dire être conforme sur une longue durée, produire la même qualité à toute heure.
- Mettre en place un système d'amélioration permanente pour toujours se remettre en cause et avancer.
- Adopter une position de transparence et de communication à tous les niveaux, sensibiliser le personnel à la démarche.

Les éléments incontournables à la mise en place d'une telle démarche peuvent être synthétisés sous ses 10 composantes :

- accès facile,
- informations complètes,
- compréhension,
- crédibilité,
- fiabilité,
- compétence,
- courtoisie,
- capacité de réaction,
- matérialisation,
- sécurité.

CHAPITRE VII :
MISE EN PLACE
PRATIQUE DE LA
DEMARCHE
QUALITE AU SEIN
DU CENTRE
D'EVALUATION
CLINIQUE

1 Pourquoi une démarche qualité au sein du Centre d'Evaluation Clinique ?

Comme nous l'avons vu précédemment le Centre d'Evaluation Clinique est une entité avec deux fonctions : un rôle de prestataire de services pour les promoteurs d'essais cliniques extérieur à la structure hospitalière et un rôle de soutien et de coordination d'essais cliniques pour l'hôpital.

Par conséquent cette démarche a pour objectif de satisfaire aux exigences en terme de qualité de ces clients extérieurs identifiés et de satisfaire aux exigences des bonnes pratiques cliniques. Cette démarche doit s'inscrire dans la continuité de celle mise en place au sein du Centre René GAUDUCHEAU. Celui-ci s'est doté d'une structure qualité afin d'orienter, de soutenir et d'apporter des solutions aux services hospitaliers lors de la mise en place de leur démarche.

Mon rôle au sein du Centre d'Evaluation Clinique lors de mon stage en tant qu'externe en pharmacie était de lancer les bases de la future démarche qualité et de sensibiliser l'ensemble du personnel à l'existence de cette démarche. Dans la suite de cette partie nous verrons comment les prémices de la démarche qualité ont été mises en place. Nous ne pouvons parler que de prémices car comme nous l'avons vu précédemment une démarche qualité est une démarche longue et progressive et en perpétuelle amélioration. Cette démarche nécessite un suivi permanent et à temps plein afin de la dynamiser à tout instant et d'assurer son suivi et son développement.

2 Apprendre à connaître son personnel, ses clients et ses partenaires.

2.1 Apprendre à connaître son personnel.

2.1.1 Intérêt de cette connaissance.

Lors de la mise en place d'une démarche qualité l'important est de connaître son personnel. Le Centre d'Evaluation Clinique possède son personnel à temps plein et par le biais de son rôle de coordinateur travaille en étroite collaboration avec les services médicaux, la pharmacie ou divers services médico-techniques, tel que le laboratoire d'analyses qui peut intervenir pour les études de pharmacocinétiques, du Centre René GAUDUCHEAU.

Il est nécessaire de connaître la perception de tous les participants vis à vis des essais cliniques car certaines catégories de personnel ne sont pas spécialisées en essais cliniques comme par exemple les infirmières. Il est également utile de savoir si les essais cliniques sont correctement expliqués et compris par l'ensemble des équipes impliquées, savoir si une documentation adéquate est disponible auprès de tous et si le suivi est correctement effectué.

2.1.2 Moyen mis en place : questionnaire.

2.1.2.1 Intérêts, objectifs et mise en place

Afin de faire connaître la démarche qualité au sein du Centre, de recueillir les impressions du personnel vis-à-vis de la gestion des essais cliniques, de connaître les points forts et les points faibles du système en place, de créer des contacts plus importants avec les services et obtenir des recommandations sur des éventuelles améliorations à apporter au système, un questionnaire a été rédigé et transmis à l'ensemble du personnel du CLCC impliqué dans les essais cliniques. Une copie de ce questionnaire est insérée en annexe 2.

Ce questionnaire a été diffusé à tous les services médicaux (Chirurgie, Médecine I, II et III, Hôpital de jour et Consultation), aux services médico-techniques (radiothérapie, laboratoire de biologie et pharmacie) et à l'ensemble du personnel du Centre d'Evaluation Clinique. Le but de cette large diffusion est d'obtenir une vision exhaustive de la recherche clinique au sein du Centre René GAUDUCHEAU et d'obtenir un nombre important de réponses.

Les questions posées étaient les suivantes :

- 1- quelles sont les principales difficultés rencontrées lors de la réalisation d'un essai :
 - informations sur le protocole
 - existent-elles dans votre service et où ?
 - sont-elles facilement accessibles ?
 - sont-elles exhaustives ?
 - avez-vous des propositions à faire pour améliorer leur disponibilité ?
 - relation avec les autres services impliqués sur le protocole
 - quelles sont ces difficultés?
 - avec quel(s) service(s) en particulier ?
 - transmission des informations
 - contraintes liées au respect du protocole
 - Autres (à préciser ci-dessous).
- 2- Comment jugez-vous vos contacts avec les différents partenaires impliqués dans ces études ?
- 3- Quels sont d'après vous les domaines ou les procédures à améliorer ?
 - Informations concernant le protocole
 - Voudriez-vous améliorer les mises en place ?
 - La création des synopsis standardisés serait-elle une solution ?
 - Où souhaiteriez-vous que les informations soient disponibles ?
 - Autres.
- 4- Avez-vous des propositions à faire pour améliorer le déroulement des études dans le centre ?
- 5- Pourriez-vous classer par ordre décroissant de priorité les modifications à apporter à l'organisation des essais cliniques ?
- 6- Possédez-vous déjà des procédures internes ou des aides mémoire concernant l'activité spécifique de votre service ? (si oui, pouvez vous nous les faire parvenir ?)

- 7- Dans le cadre de cette démarche, seriez-vous prêts à faire partie d'un comité de rédaction ?
- 8- Autres remarques.

Des réponses ont été obtenues à la fois des médecins, des infirmières, des internes en médecine et en pharmacie, des pharmaciens et des ARC hospitaliers.

2.1.2.2 Analyse des réponses au questionnaire

Les principales catégories de personnel impliquées dans la réalisation des essais cliniques au sein du Centre René GAUDUCHEAU ont répondu à ce questionnaire. Cela permet de connaître la perception de la réalisation des essais cliniques au sein du CLCC. L'analyse du questionnaire a fait ressortir les points négatifs et positifs listés ci-dessous.

2.1.2.2.1 Points Négatifs

- Le classeur de l'étude est difficilement accessible dans certains services.
- Les informations disponibles sont parfois très complexes et non adaptées à l'application pratique du protocole. Par exemple une synthèse standardisée des examens à effectuer par les infirmières pourrait être mise en place.
- Les résultats des analyses biologiques arrivent trop lentement aux postes de soins.
- Les prélèvements de cinétiques réalisés la nuit entraînent un surcroît d'activité. La seule infirmière de nuit en charge de tous les patients peut difficilement effectuer tous les soins et gérer dans le même temps les spécificités d'un protocole.
- La variation du temps IDE nécessaire en fonction des protocoles doit être prise en compte.
- La feuille de surveillance et le Thésaurus sont incomplets ou mal adaptés pour certains protocoles.
- La surveillance des effets secondaires nécessite des informations complémentaires.
- Les horaires des réunions sur les protocoles sont souvent non compatibles avec ceux des infirmières.
- Les informations à certains services et aux personnels ne sont pas à renouvellement périodique.
- La transmission des informations et la communication entre les différents services sont parfois insuffisantes.
- Le nom précis et la fonction précise du référent sont souvent méconnus.
- L'accès aux informations Informatisées est trop limité.
- Lors de la mise en route des protocoles et lors de leur réalisation, les impératifs de chaque département ne sont pas entièrement pris en compte. Par exemple, les préparations des chimiothérapies nécessitent des délais plus importants dans le cadre des protocoles d'essais cliniques.

2.1.2.2.2 Points positifs

- Le personnel du centre ressent une certaine fierté de participer à une recherche clinique reconnue.

- L'ensemble du personnel est satisfait de l'organisation et de la gestion actuelle des essais cliniques.

L'impression générale qui découle de cette analyse, c'est un avis très favorable de ce qui est actuellement mis en place. Ceci montre que le système actuel fonctionne « naturellement » de façon correcte et que cette base devra être maintenue et servira de référentiel pour la mise en place du système de qualité.

2.1.2.3 Actions à mettre en place.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'analyse de ce questionnaire doit permettre de mettre en place des actions afin d'améliorer le système qualité en place. Ce questionnaire doit également être prolongé par des actions concrètes ou l'expertise des intervenants doit être prise en compte dans la mise en place du système de qualité.

En effet, toutes les personnes interrogées qui le souhaitent peuvent et doivent être impliquées dans la rédaction des procédures qui sont en accord avec leur domaine de compétences. Il est d'autant plus important que l'ensemble du personnel soit impliqué que les principales doléances concernent la communication inter-services et la prise en compte des impératifs de chacun.

Par conséquent les actions à mettre en place peuvent être les suivantes :

- Aborder annuellement ou mettre à l'ordre du jour des comités mensuels l'organisation des essais afin de recentrer les objectifs, que chacun puisse s'exprimer sur les dysfonctionnements éventuels et que des actions soient mises en place pour l'amélioration du système.
- Améliorer le système informatique actuel afin qu'il soit encore plus fonctionnel, performant, interactif et accessible par tous et que de nouveaux documents soient informatisés (ex. : courriers extérieurs).
- Modifier le thésaurus et étendre le circuit de relecture afin qu'il soit plus complet.
- Afin d'améliorer la qualité des prestations, il est souhaitable de tendre vers une spécialisation et de créer un service uniquement dédié à la recherche clinique où tout le personnel serait spécialisé.
- Le Centre d'Evaluation Clinique pourrait être amené à intervenir sur les protocoles « non loi HURIET » afin d'y apporter son rôle d'expert et sa parfaite connaissance de la logistique des essais cliniques.

2.2 Apprendre à connaître ses clients et ses partenaires.

2.2.1 Intérêt de cette démarche

Le Centre d'Evaluation Clinique possède de nombreux clients et partenaires qui sont très différents les uns des autres. Par conséquent, il est important de connaître leur perception d'autant plus que celle-ci variera certainement selon la nature du client.

D'autre part, les clients et les partenaires par le biais de cette enquête de satisfaction seront informés de cette démarche de qualité. Ceci est un atout supplémentaire pour

la fidélisation car le lancement d'une politique de qualité est la garantie d'une amélioration de la satisfaction des clients.

2.2.2 Moyens

Il existe différents moyens d'obtenir l'opinion et la perception des clients et des partenaires vis-à-vis des services fournis par le Centre d'Evaluation Clinique.

Une enquête sous forme d'un questionnaire similaire à celui présenté en interne peut être utilisée. Un autre moyen est d'utiliser les résultats des audits pratiqués par les promoteurs d'études cliniques ou par les autorités de santé internationales.

Ces audits sont une source très importante d'informations surtout en ce qui concerne l'application des Bonnes Pratiques Cliniques internationales. Ces audits sont réalisés par le service Assurance de Qualité des promoteurs par le biais d'auditeurs spécialisés. L'objectif est de s'assurer que le protocole et les bonnes pratiques cliniques internationales sont respectés par le site investigateur. Ces audits peuvent être mis en place suite aux visites de monitoring, lors de la suspicion de fraude par le promoteur ou simplement de manière systématique. Lors de ces audits, tout le management de l'étude par les différents services de l'hôpital est inspecté. Cela concerne bien sûr l'investigateur et ses assistants, les dossiers sources du site mais également la pharmacie et tous les services annexes comme le laboratoire d'analyses biomédicales.

A la suite de cet audit un rapport est rédigé par les auditeurs et est parfois transmis à l'investigateur et à son équipe. Dans tous les cas, à l'issue de l'audit, un entretien réunit les investigateurs, le responsable du Centre d'Evaluation Clinique et les auditeurs. Ces derniers énoncent leurs conclusions et les points du rapport. Par ce biais, des actions correctrices seront mises en place afin de satisfaire les exigences de ce promoteur.

L'intérêt de ces rapports est de prendre en compte les remarques formulées par les auditeurs et de les insérer dans la démarche qualité du centre.

Des inspections par les autorités de santé nationales (AFSSAPS) ou internationales (EMA ou FDA) peuvent être réalisées. De même que précédemment ces audits conduisent également à des rapports dans les cas mineurs, mais peuvent dans des cas plus graves (ex : fraudes) conduire à des sanctions financières ou pénales des investigateurs. Les conclusions de ces rapports seront également des atouts importants pour améliorer la qualité des prestations du centre et lors de l'obtention de rapports favorables, une communication sur ces rapports pourra être envisagée auprès des prestataires extérieurs.

3 Mise en place d'un leader

Comme nous l'avons vu précédemment la démarche qualité est une démarche progressive, nécessitant l'implication de tous mais surtout c'est une démarche longue. Par conséquent cette démarche doit être supervisée par une personne qualifiée qui jouera différents rôles. Elle doit être le référent, le manager, le catalyseur et le rapporteur de ce projet.

Le Centre René GAUDUCHEAU a intégré une qualitiennne afin que sa politique de qualité soit encadrée. Elle a supervisé la démarche de qualité du Centre d’Evaluation Clinique et l’a intégrée à celle plus globale du Centre René GAUDUCHEAU.

4 Implication du personnel

Les employés du Centre d’Evaluation Clinique ont été impliqués très tôt dans cette démarche afin que leur connaissance du fonctionnement du Centre soit prise en compte. Il est important qu’ils soient sensibilisés et intégrés au plus tôt à cette démarche de qualité car ils en seront les piliers.

Le personnel du Centre René GAUDUCHEAU a été informé par le biais d’un questionnaire qu’une démarche de qualité avait été lancée au sein du Centre d’Evaluation Clinique. Dans ce questionnaire nous avons également demandé à ces personnes si elles voulaient participer à cette démarche.

La décision de mettre en place une démarche de qualité étant prise, lors de différentes réunions de services ce projet était régulièrement discuté. Les premières actions concrètes mises en place ont été la rédaction de procédures afin de standardiser les principales missions du Centre d’Evaluation Clinique (Cf. Annexe 1).

Ces procédures, présentes en annexes, ont été rédigées grâce à l’aide des ARCs et secrétaire du Centre d’Evaluation Clinique. Leur rôle d’expert sur leurs domaines de compétence était important car il permet d’avoir des procédures précises et applicables. Ces différentes procédures doivent être revues par l’ensemble du personnel du Centre d’Evaluation Clinique afin de les valider et également par la qualitiennne du centre afin de les standardiser et de les insérer au système de procédures du Centre René GAUDUCHEAU.⁷⁷

⁷⁷ <http://perso.wanadoo.fr/nathalie.diaz/>

CHAPITRE VIII :

CONCLUSION

Le Centre d'Evaluation Clinique du Centre René GAUDUCHEAU de Nantes est un service hospitalier spécialisé dans la réalisation de protocoles d'études cliniques en oncologie. Les investigateurs qui conduisent ces essais possèdent une grande renommée au niveau national et international. Le Centre d'Evaluation Clinique contribue à cette reconnaissance par la qualité de ces prestations. Dans un souci d'améliorer celles-ci, il s'est lancé dans une démarche de qualité qui demande beaucoup d'investissement en terme de management et de moyens humains.

Le Centre d'Evaluation Clinique doit se conformer à un grand nombre de directives internationales ou nationales spécifiques ou non à la recherche clinique qui sont en constantes modifications et nécessitent un système de veille informative. L'application de ces contraintes est un challenge important et stimulant car à terme les promoteurs de la recherche clinique seront de plus en plus attirés par ce type de structure compétentes et efficaces afin de réduire leur temps de développement et par la même de réduire leurs coûts. Cela permettra également d'améliorer la prise en charge des patients se prêtant à des recherches biomédicales.

La politique de qualité est un moyen de prouver ces compétences et ce savoir-faire. Le Centre René GAUDUCHEAU et le Centre d'Evaluation Clinique ont déjà fait un pas dans ce sens en obtenant une accréditation par l'ANAES et en rédigeant des procédures. Cependant, cette démarche doit se poursuivre afin de maintenir le niveau de qualité actuel et tenter de l'améliorer. Ceci pourra être supporté par la rédaction d'un manuel d'assurance de qualité qui organisera la politique de qualité et servira de référentiel, par la création de nouvelles procédures et par l'édition d'indicateurs de qualité⁷⁸.

⁷⁸ <http://perso.wanadoo.fr/mathieu.laureau/>

LISTE DES FIGURES

Figure 1: les étapes du développement d'un médicament	21
Figure 2: Organigramme de la structure du Centre René GAUDUCHEAU (juillet 2003)	29
Figure 3: Parcours longitudinal de la prise en charge d'un patient au sein du Centre René GAUDUCHEAU	38
Figure 4 : évolution du nombre de protocoles pris en charge par le Centre d'Evaluation Clinique	41
Figure 5: évolution du nombre de patients suivis et inclus par le Centre d'Evaluation Clinique	42
Figure 6: évolution des protocoles suivis par le Centre d'Evaluation Clinique représentée par phase de développement	42
Figure 7: exemple de macro-processus	77
Figure 8: schéma d'un processus	78
Figure 9: interactions entre les processus	80
Figure 10: analyse des processus « qui fait quoi »	80
Figure 11: Le concept de DEMING	81
Figure 12: Pilotage de la boucle CLIENT/ PROCESSUS /CLIENT	82
Figure 13: Management des processus	83

BIBLIOGRAPHIE

Les références sont classées par catégorie et par ordre alphabétique.

1 Sites Internet

1.1 Sites d'information sur la qualité

- <http://perso.wanadoo.fr/mathieu.laureau/>
- <http://perso.wanadoo.fr/nathalie.diaz/>
- www.qualite.fr
- www.qualite7acteurs.com
- www.qualiteonline.com
- www.qualite-publique.com
- <http://qualite.univ-lyon1.fr/cadregeneral.html>
- www.sudqualite.fr

1.2 Sites associatifs

- www.afaq.fr
- www.afnor.fr
- www.fnclcc.fr
- www.ifpma.org
- www.leem.org
- www.sfar.org

1.3 Sites Institutionnels

- <http://agmed.sante.gouv.fr>
- www.anaes.fr
- www.emea.eu.int
- www.eortc.be
- www.inserm.fr
- www.ISO.ch
- www.fda.org
- www.ICH.org
- www.sante.gouv.fr
- www.who.int/fr/

1.4 Divers

- www.biam.fr
- www.centregauducheau.fr
- www.drrc.ap-hop-paris.fr
- www.legifrance.gouv.fr
- www.medcost.fr
- www.med.univ-rennes1.fr
- <http://ordmed.org/CSP.html>
- www.pharmacorama.com

- www.treuhaender.ch/05-98/audit200/06

2 Bibliographie

2.1 Textes de loi et directives internationales

- Art. L 1111-4 Code de la Santé Publique
- Art. L 1111-6 Code de la Santé Publique
- Art. L 1122-1 Code de la Santé Publique
- Art. L 1122-2 Code de la Santé Publique
- Art. L 1124-1 à 1124-7 Code de la Santé Publique
- Art. L 1131-1 Code de la Santé Publique
- Art. L 1245-2 Code de la Santé Publique
- Art. L 2141-8 Code de la Santé Publique
- Art. L 5141 Code de la Santé Publique
- Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001
- ICH Topic E6 : Guideline for Good Clinical Practices (17/07/96)
- ICH Topic E8: General Considerations for Clinical Trials (17/07/96)
- ICH Topic E9: Statistical Principles for Clinical Trials (17/07/96)
- ICH Topic E10: Choice of Control Group in Clinical Trials (17/07/96)
- Loi HURIET-SERUSCLAT n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
- Loi 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain
- Loi 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.
- Rapport de Monsieur J.F. MATTEI, au nom des affaires culturelles, n°1291, Assemblée Nationale.

2.2 Articles et ouvrages

- ALLAIN H, BENTUE-FERRER D, SCHUCK S, ZEKRI O. Méthodologie de l'évaluation des médicaments : principes et généralités. *Angéiologie* 1997 ; 49 : 69-78.
- ALLAIN H, MILON D, REYMAN J.M. Doit-on encore justifier l'essai clinique des médicaments ? *La Vie Médicale* 1985 ; 28 : 1337-1339
- ALLAIN H, MILON D, VAN DEN DRIESSCHE J. Le praticien et les essais cliniques. *Ouest Médical* 1985 ; 38 : 571-574
- J.P. ALMERAS. La recherche biomédicale à finalité thérapeutique. *Le concours médical*, 4 février 1989.
- AUBY J.M. La loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. *JCP* 1989, 3384.
- BOUAFIA-NGUYEN Y. La reconnaissance légale des essais, études et expérimentations pratiqués chez l'homme par la loi du 20 décembre 1988. *Les Petites Affiches* n° 22.
- BOULONGNE M. et al. Principes de mise en œuvre d'une démarche de qualité en établissement de santé. *ANAES* avril 2002.
- CANARELLI T. et al. Synthèse 2002 sur l'évolution de la loi HURIET et de l'encadrement de la recherche biomédicale. *INSERM*. 2002

- EDELSTEIN R. Lexique français-anglais des termes usuels dans les essais cliniques. *La Lettre du Pharmacologue* 1987 ; 1 : 67-68, 91-101, 103-104 et 166-167
- HUTCHINSON D. The 12 GCP Golden Rules for Investigator.
- HUTCHINSON D. The 10 GCP Golden Rules for Pharmacist
- LEMAIRE F, LANGLOIS A, OUTIN H, RAMEIX S. Groupe de travail de la commission d'éthique de la Société de réanimation de langue française. Recherche clinique en réanimation : problèmes liés à l'application de la loi du 20 décembre 1988. *Réanimation Urgences* 2000;9:215-23
- SPRIET A, DUPIN-SPRIET T, SIMON P, Méthodologie des essais cliniques des médicaments. 3ème édition. KARGER 1993
- SPRIET A, DUPIN-SPRIET T. Bonne pratique des essais cliniques des médicaments. 2ème édition. KARGER 1996.
- UZUREAU J. Un hôpital face au cancer : le Centre René GAUDUCHEAU.
- VIALA G., VIANDIER A. La loi du 20 décembre 1988 et ses conséquences sur les essais en matière d'innovation thérapeutique médicamenteuse. *Gazette du Palais* du 7 octobre 1989.

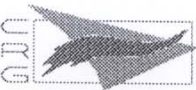
2.3 Documentation interne

- Anonyme. Projet d'établissement du Centre René GAUDUCHEAU, 29/11/2002.
- Anonyme. Rapport d'activité du CEC ; 1996
- Anonyme. Rapport d'activité du CEC ; 1997
- Anonyme. Rapport d'activité du CEC ; 1998
- Anonyme. Rapport d'activité du CEC ; 1999
- Anonyme. Rapport d'activité du CEC ; 2000
- Anonyme. Rapport d'activité du CEC ; 2001
- Anonyme. Rapport d'activité du CEC ; 2002
- CAMPION L., EVENOU L., GAUTIER G., RAVART P. Centre René GAUDUCHEAU Activité médicale 2002 ;2 :7
- PERROCHEAU G., FUMOLEAU P. Le Centre d'Evaluation Clinique, Centre René GAUDUCHEAU. Présentation Interne.
- PERROCHEAU G., PICHON J., Structure promotionnelle commune ou nécessité de séparer investigation et promotion, 2000.

ANNEXES

1 Annexe 1 : Procédures du Centre d'Evaluation Clinique

1.1 Procédure 1 : Gestion des classeurs des protocoles

	PROCEDURE : GESTION DES CLASSEURS DES PROTOCOLES	Page 1/5
PR 001 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

Historique :

Date	N° version	Auteur	Modification
19/09/00	1.0	F. SISTAC - S. ROCHER	création

Sommaire :

1	OBJET :	2
2	DOMAINE D'APPLICATION :	2
3	DOCUMENTS DE REFERENCE :	2
4	DEFINITIONS ET ABREVIATIONS :	2
5	PROCEDURE OPERATOIRE :	2
5.1	Descriptif :	2
5.2	Contenu général des classeurs	3
5.3	Localisation des classeurs	3
5.4	Mise à jour des classeurs :	4
6	DIFFUSION :	4
6.1	Destinataires	4
6.2	Modalités	5

	NOM	DATE	SIGNATURE
Rédigé par	F. SISTAC - S. ROCHER	19/09/00	
Validé par	Pr. J.Y. DOUILLARD		
	Pr. P. FUMOLEAU		
	Dr F. ROLLAND		
Approuvé par	A.M. CHOUILLET		
Visa	B. LE MEVEL		

Cette copie est destinée à :

	PROCEDURE : GESTION DES CLASSEURS DES PROTOCOLES	Page 2/5
PR 001 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

1 OBJET :

Cette procédure a pour but de définir la composition, la localisation et la périodicité des remises à jour des classeurs des protocoles d'études cliniques présents dans les services du Centre René Gauducheau.

2 DOMAINE D'APPLICATION :

Tout classeur des protocoles d'études cliniques réalisés par le Centre d'Evaluation Clinique et présent dans les services d'Oncologie Médicale du Centre René Gauducheau.

3 DOCUMENTS DE REFERENCE :

Charte de fonctionnement

4 DEFINITIONS ET ABREVIATIONS :

Localisation : on entend par localisation, la situation anatomique initiale d'une tumeur.

Traitement adjuvant :

5 PROCEDURE OPERATOIRE :

5.1 Descriptif :

Chaque classeur contient un sommaire (cf. annexes) qui doit être remis à jour après chaque mise en place d'étude et après chaque visite de clôture. La secrétaire du Centre d'Evaluation Clinique se chargera de modifier ces sommaires et de les rééditer. Elle les rangera dans chaque classeur une fois la remise à jour faite.

A chaque modification du sommaire, un exemplaire sera remis à chaque A.R.C. La date de mise à jour devra apparaître en bas de page.

Ce sommaire est sans numérotation et se présente sous forme chronologique par localisation anatomique.

5.1.1 Format du sommaire :

Le sommaire devra contenir les mentions suivantes :

- Nom de l'investigateur,
- Localisations,
 - Seins, pharmacocinétique, ovaires, col et corps de l'utérus, , tumeurs solides, système nerveux,
 - Digestif, poumon ou autre.

En fonction de la localisation, les études sont classées par type de protocole :

- Néo-adjuvant,
- Adjuvant,
- Métastatique,
- Rubriques :
Doivent figurer :
 - Le titre en abrégé de l'étude,
 - Le nom de l'A.R.C. responsable,
 - La référence de l'étude (n° et nom du promoteur),
 - La date de mise à jour en bas de page.

	PROCEDURE : GESTION DES CLASSEURS DES PROTOCOLES	Page 3/5
PR 001 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

REMARQUE :

- Le sommaire du classeur du **Pr. J.Y. DOUILLARD** se trouve dans le fichier suivant : voisinage réseau/1-svr-crg-bur/ CEC/ Sandra/ médecins/ DOUILLARD/ CLASSEURS/ LISTE ETUDE CLASSEURS.
- Le sommaire du classeur du **Pr. P. FUMOLEAU** se trouve dans le fichier suivant : voisinage réseau/ 1-svr-crg-bur/ CEC/ Sandra/ médecins/ FUMOLEAU/ DIVERS/ LISTE ESSAIS CLINIQUES/ OVAIRES ET AUTRES ou SEIN + PHARMACO.

5.1.2 Répartition des classeurs par investigateur :

Les classeurs doivent être répartis par investigateur et par localisations selon le schéma suivant :

- Pr. J.Y. DOUILLARD :
 - Un classeur pour le digestif,
 - Un classeur pour poumon et autres.
- Pr. P. FUMOLEAU :
 - Un classeur pour le sein et la pharmacocinétique,
 - Un classeur ovaire et autre.

Chaque classeur doit être étiqueté par médecin, par localisation et par secteur.

Les classeurs de Médecine III et de l'Hôpital de jour ne contiendront uniquement que les études réalisées dans ces unités et ce pour les deux investigateurs :

- Un classeur Pr. P. FUMOLEAU avec toutes les localisations confondues,
- Un classeur Pr. J.Y. DOUILLARD avec toutes les localisations confondues.

5.2 Contenu général des classeurs

Pour chaque étude présente dans le classeur, les documents suivants devront absolument être présents :

- Résumé du protocole (i possible en français),
- Critères d'inclusion et d'exclusion,
- Adaptation des doses,
- Calendrier de l'étude et le plan de traitement,
- Coordonnées du promoteur, de l'A.R.C. du promoteur, du service de pharmacovigilance du promoteur,
- Un exemplaire du Thesaurus.

Remarque : dans le classeur du Pr. J.Y. DOUILLARD et de son assistant de consultation, doivent être inclus dans chaque protocole :

- Un exemplaire du consentement et de l'information patient,
- Un bilan de pré-inclusion.

5.3 Localisation des classeurs

En fonction du médecin investigateur, il faut adapter la liste de diffusion de ces classeurs dans les services d'Oncologie Médicale.

	PROCEDURE : GESTION DES CLASSEURS DES PROTOCOLES	Page 4/5
PR 001 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

5.3.1 Pr. J.Y. DOUILLARD :

La liste de diffusion est la suivante :

SERVICE	SITUATION	NOMBRE DE CLASSEURS
Unité 2	Salle des internes	2
Unité 3	Salle de soin	1
Hôpital de jour	Salle de soin	1
Pr. J.Y. DOUILLARD	Bureau	2
Assistant consultation	Bureau	2
TOTAL		8

5.3.2 Pr. P. FUMOLEAU :

La liste de diffusion est la suivante :

SERVICE	SITUATION	NOMBRE DE CLASSEURS
Unité 1	Salle des internes	2
Unité 3	Salle de soin	1
Hôpital de jour	Salle de soin	1
Consultation gynécologie	Secrétariat	2
P. FUMOLEAU	Bureau	2
TOTAL		8

5.4 Mise à jour des classeurs :

Les nouvelles études doivent être insérées immédiatement après la visite de mise en place. Les documents seront remis à la secrétaire du Centre d'Evaluation Clinique par l'A.R.C. responsable de l'essai.

Les études dont les inclusions sont terminées doivent être conservées dans le classeur jusqu'à la sortie du dernier patient inclus. Cette information sera fournie par l'A.R.C. responsable de l'essai et le classeur sera remis à jour une fois par trimestre par la secrétaire du Centre d'Evaluation Clinique.

6 DIFFUSION :

6.1 Destinataires

La procédure sera distribuée aux personnes suivantes :

- Pr. J.Y. DOUILLARD
- Pr. P. FUMOLEAU
- Dr F. ROLLAND
- G. PERROCHEAU
- F.GIACALONE
- F.SISTAC
- C. BOURCIER
- V. DOUGE
- INTERNE PHARMACIE
- P. VIAU

	PROCEDURE : GESTION DES CLASSEURS DES PROTOCOLES	Page 5/5
PR 001 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

Cette procédure sera également diffusée à toute personne concernée par la gestion des classeurs des protocoles.

6.2 Modalités

La diffusion sera effectuée par le référent qualité du CEC à l'aide d'un courrier type qui servira également d'accusé de réception à retourner au secrétariat du CEC où sera mis à jour un registre de diffusion et de réception de la procédure.

1.2 Procédure 2 : Création du classeur de transmission

	PROCEDURE : CREATION DU CLASSEUR DE TRANSMISSION	Page 1/8
PR 027 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

Historique :

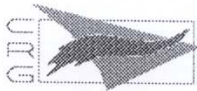
Date	N° version	Auteur	Modification
19/09/00	1.0	C. BOURCIER - S. ROCHER	création

Sommaire :

1	OBJET :	2
2	DOMAINE D'APPLICATION :	2
3	DOCUMENTS DE REFERENCE :	2
4	DEFINITIONS ET ABREVIATIONS :	2
5	PROCEDURE OPERATOIRE :	2
5.1	Sommaire du Classeur Investigateur	2
5.2	Page de références :	2
5.3	Résumé de l'étude	2
5.4	Feuilles d'inclusion	3
5.5	Autres documents	3
6	DIFFUSION :	3
6.1	Destinataires	3
6.2	Modalités	3
7	ANNEXES :	4
7.1	Annexe 1 : logigramme de création du classeur investigateur.	4
7.2	Annexe 2 : check-list de création du classeur investigateur.	4
7.3	Annexe 3 : sommaire type d'un classeur investigateur.	4
7.4	Annexe 4 : page de références type.	4
7.5	Annexe 5 : formulaire de déclaration d'un effet indésirable grave.	4

	NOM	DATE	SIGNATURE
Rédigé par	C. BOURCIER - S. ROCHER	19/09/00	
Validé par	Pr. J.Y. DOUILLARD		
	Pr. P. FUMOLEAU		
	Dr F. ROLLAND		
Approuvé par	A.M. CHOUILLET		
Visa	B. LE MEVEL		

Cette copie est destinée à :

	PROCEDURE : CREATION DU CLASSEUR DE TRANSMISSION	Page 2/8
PR 027 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

1 OBJET :

Cette procédure a pour objectif de décrire les étapes de création du classeur investigateur. Elle est réalisée par l'Attaché de Recherche Clinique en charge de l'étude.

2 DOMAINE D'APPLICATION :

Toute étude réalisée par le Centre d'Evaluation Clinique et supervisée par un des investigateurs du Centre René Gauducheau.

3 DOCUMENTS DE REFERENCE :

- ICH Topic E6 : Guideline for Good Clinical Practice (17/07/96).
- Loi HURIET n° 88-1138 du 20/12/88, modifiée.

4 DEFINITIONS ET ABREVIATIONS :

5 PROCEDURE OPERATOIRE :

5.1 Sommaire du Classeur Investigateur

Le classeur sera composé des rubriques mentionnées ci-dessous et disposées dans le même ordre:

- Sommaire,
- Page de références,
- Résumé de l'étude,
- Exemple du formulaire de consentement,
- Composition du bilan de pré-inclusion,
- Documents infirmiers,
- Questionnaire de qualité de vie,
- Feuilles d'inclusion,
- Formulaires de déclaration d'un événement indésirable grave,
- Particularités (*si applicable*).

5.2 Page de références :

Sur cette page doivent être représentées les mentions suivantes :

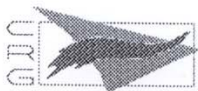
- Nom de l'étude et référence de celle-ci,
- Numéro de thesaurus,
- Nom de l'investigateur avec ses coordonnées,
- Nom du promoteur avec ses coordonnées.

Elle devra être la plus lisible possible et mise bien en évidence dans le classeur.

5.3 Résumé de l'étude

Il décrit l'étude de manière brève mais exhaustive. Sa rédaction est le plus souvent réalisée par le promoteur mais l'A.R.C. du Centre d'Evaluation Clinique en charge de sa réalisation pourra rajouter les informations qui lui semble pertinentes afin d'améliorer le déroulement de celle-ci. De plus le résumé devra si possible être en français.

Le résumé devra obligatoirement comporter au moins les informations suivantes dans l'ordre mentionné ci-dessous.

	PROCEDURE : CREATION DU CLASSEUR DE TRANSMISSION	Page 3/8
PR 027 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

- Objectifs et descriptif de l'étude,
- Critères de sélection (inclusion, exclusion),
- Schéma thérapeutique,
- Adaptation des doses,
- Effets secondaires du traitement,
- Critères d'évaluation de la réponse,
- Tableau récapitulatif ou check-list
- plan de traitement.

5.4 Feuilles d'inclusion

Sur cette feuille, devront figurer les numéros de fax ou les procédures d'inclusion ainsi que les personnes à contacter chez le promoteur en cas de difficultés lors de l'inclusion. De plus, un formulaire d'inclusion fourni par le promoteur devra être joint à cette procédure.

5.5 Autres documents

Tous les autres documents à intégrer sont fournis par le promoteur. En ce qui concerne les particularités, l'A.R.C. se chargera de les mettre en évidence dans le classeur afin que les utilisateurs de ce classeur soit sensibilisés.

6 DIFFUSION :

6.1 Destinataires

La procédure sera distribuée aux personnes suivantes :

- Pr. J.Y. DOUILLARD
- Pr. P. FUMOLEAU
- Dr F. ROLLAND
- G. PERROCHEAU
- INTERNE PHARMACIE
- F.GIACALONE
- F.SISTAC
- C. BOURCIER
- V. DOUGE
- P. VIAU

Cette procédure sera également diffusée à toute personne concernée par la mise en place d'un essai clinique.

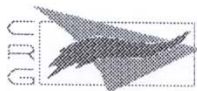
6.2 Modalités

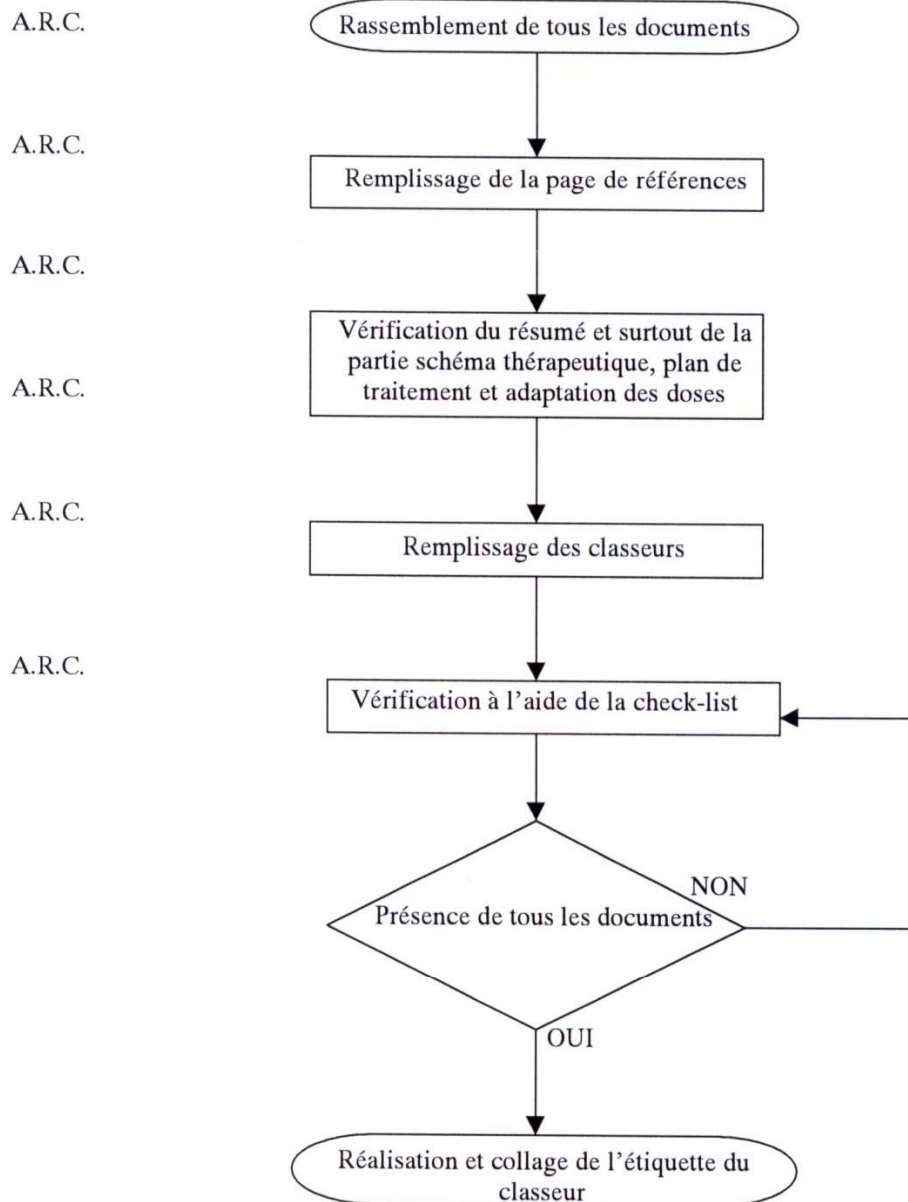
La diffusion sera effectuée par le référent qualité du CEC à l'aide d'un courrier type qui servira également d'accusé de réception à retourner au secrétariat du CEC où sera mis à jour un registre de diffusion et de réception de la procédure.

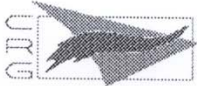
	PROCEDURE : CREATION DU CLASSEUR DE TRANSMISSION	Page 4/8
PR 027 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

7 ANNEXES :

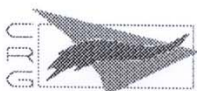
- 7.1 Annexe 1 : logigramme de création du classeur investigateur.
- 7.2 Annexe 2 : check-list de création du classeur investigateur.
- 7.3 Annexe 3 : sommaire type d'un classeur investigateur.
- 7.4 Annexe 4 : page de références type.
- 7.5 Annexe 5 : formulaire de déclaration d'un effet indésirable grave.

	ANNEXE 1 : LOGIGRAMME DE CREATION DU CLASSEUR INVESTIGATEUR	Page 5/8
PR 027 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC



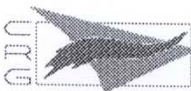
 PR 027 Version 1.0	ANNEXE 2 : CHECK LIST D'ARCHIVAGE DES DOCUMENTS DES ETUDES CLOTUREES	Page 6/8
		Domaine : OPC/CEC

Dénomination	Objet du document	Document présent		
		O	N	N.A.
SOMMAIRE				
	Page de références			
	Résumé de l'étude			
	Exemplaire du formulaire de consentement			
	Composition du bilan de pré-inclusion			
	Documents infirmiers			
	Formulaire de déclaration d'un événement indésirable			
	Particularités			
PAGE DE REFERENCES				
	Nom de l'étude			
	Référence			
	N° de thesaurus			
	Nom et coordonnées de l'investigateur			
	Nom et coordonnées du promoteur			
FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE				
COMPOSITION DU BILAN DE PRE-INCLUSION				
DOCUMENTS INFIRMIERS				
QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE (si applicable)				
FEUILLE D'INCLUSION				
	Procédure d'inclusion			
	Coordonnées du responsable			
	Feuille d'inclusion			
FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE				
PARTICULARITES				

	ANNEXE 3 : SOMMAIRE TYPE D'UN CLASSEUR INVESTIGATEUR	Page 7/8
PR 027 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

PROTOCOLE : (à compléter)

- 1- SOMMAIRE
- 2- PAGE DE REFERENCES
- 3- RESUME DE L'ETUDE
- 4- FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE
- 5- COMPOSITION DU BILAN DE PRE-INCLUSION
- 6- DOCUMENTS INFIRMIERS
- 7- QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE
- 8- FEUILLES D'INCLUSION
- 9- FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT
INDESIRABLE
- 10- PARTICULARITES

	ANNEXE 4 : PAGE DE REFERENCES TYPE	Page 8/8
PR 027 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

PROTOCOLE : (à compléter)

PROMOTEUR :

SPONSOR Laboratoire X Adresse Tel : xx xx xx xx xx Fax : xx xx xx xx xx
--

MONITOR NOM Adresse Tel : xx xx xx xx xx Fax : xx xx xx xx xx
--

INVESTIGATEUR :

Empty box for Investigator signature

1.3 Procédure 3 : Mise en place d'un essai clinique

	PROCEDURE : MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE	Page 1/7
PR 030 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

Historique :

Date	N° version	Auteur	Modification
21/08/00	1.0	ROCHER S.	création

Sommaire :

1	OBJET :	2
2	DOMAINE D'APPLICATION :	2
3	DOCUMENT DE REFERENCE :	2
4	DEFINITIONS ET ABREVIATIONS	2
5	PROCEDURE OPERATOIRE :	3
5.1	Avant la mise en place :	3
5.2	Lors de la mise en place :	3
5.3	Après la visite de mise en place :	4
6	DIFFUSION :	5
6.1	Destinataires	5
6.2	Modalités	5
7	ANNEXES :	6
7.1	Annexe 1 : logigramme de mise en place d'un essai clinique.	6
7.2	Annexe 2 : liste des personnes aptes au recueil des données. (à créer)	6
7.3	Annexe 3 : normes des analyses nécessaires à l'essai pour le Centre. (à créer)	6
7.4	Annexe 4 : feuille de thesaurus. (à créer)	6
7.5	Annexe 5 : feuille de surveillance infirmière. (à créer)	6
7.6	Annexe 6 : feuille de suivi en intercure. (à créer)	6
7.7	Annexe 7 : planning de suivi du patient. (à créer)	6
7.8	Annexe 8 : ordonnance de biologie standard. (à créer)	6

	NOM	DATE	SIGNATURE
Rédigé par	ROCHER S.	21/08/00	
Validé par	Pr. J.Y. DOUILLARD		
	Pr. P. FUMOLEAU		
	Dr F. ROLLAND		
Approuvé par	A.M. CHOUILLET		
Visa	B. LE MEVEL		

Cette copie est destinée à :

	PROCEDURE : MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE	Page 2/7
PR 030 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

1 OBJET :

Cette procédure a pour objet de décrire les étapes préalables à toute inclusion dans un essai clinique au Centre René Gauducheau.

2 DOMAINE D'APPLICATION :

Tout essai clinique ayant :

- **comme promoteur :**
 - l'industrie pharmaceutique,
 - une structure hospitalière,
 - un groupe coopérateur constitué.
- **comme investigateur :** un médecin titulaire du centre René Gauducheau (CRG).

3 DOCUMENTS DE REFERENCE :

- ICH Topic E6 : Guideline for Good Clinical Practice (17/07/96).
- Loi HURIET n° 88-1138 du 20/12/88, modifiée.
- Charte de fonctionnement

4 DEFINITIONS ET ABREVIATIONS

Groupe Coopérateur Constitué :

Centre Régional de Lutte Contre le Cancer (CRLCC) : selon l'ordonnance du 1^{er} Octobre 1945, c'est un établissement hospitalier privé, participant au service public hospitalier, à but non lucratif et reconnu d'utilité publique. Il est habilité à recevoir dons et legs. Il est chargé de la prévention, du dépistage, des soins, de l'enseignement et de la recherche en oncologie.

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) : Organisation Européenne de recherche à but non lucratif dont la mission est de conduire, développer, coordonner et stimuler la recherche fondamentale et clinique contre le cancer et de ses problèmes en Europe.

Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) : structure collective fondée en 1964, chargée de la coordination dans les domaines scientifique, économique et social des 20 CRLCC.

Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB) : Comité d'éthique indépendant qui assure le respect des droits et du bien-être des sujets de l'étude et évalue et donne un avis sur la conduite d'une étude.

Comité de Recherche Biomédicale (CRBM) : comité interne au Centre René Gauducheau composé de représentants des différents services dont le rôle est de décider de la participation du centre à un essai clinique.

Centre d'Evaluation Clinique (CEC) : assure la gestion des protocoles d'essais thérapeutiques du Centre René Gauducheau.

Assistant de Recherche Clinique (ARC) : personne chargée de la réalisation pratique d'un protocole pour seconder l'investigateur.

	PROCEDURE : MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE	Page 3/7
PR 030 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

5 PROCEDURE OPERATOIRE :

5.1 Avant la mise en place :

- Contact préalable, par téléphone et/ou courrier, du médecin investigateur du CRG par le promoteur :
 - renseignements sur le CCPPRB (Comité Consultatif de protection des Personnes se Prêtant à la Recherche Biomédicale) local (*si le médecin titulaire du Centre René Gauducheau est investigateur principal*)
 - accord de confidentialité,
 - documents remis : protocole ou son résumé, présentation du produit, projets de formulaires d'information au patient et de consentement.

- Etude des coûts et surcoûts et signature d'une convention par le Centre d'Evaluation Clinique et le médecin investigateur. (examens de laboratoire, évaluations tumorales supplémentaires, prélèvements de pharmacocinétique...) puis enregistrement dans la base de données du Centre d'Evaluation Clinique.

- Présentation de l'essai au CRBM (Comité de Recherche Biomédicale) qui se réunit mensuellement suivant une charte de fonctionnement : décision collégiale des personnes présentes (médecins, radiologue, biologiste, pharmacocinéticien, pharmacien) de participer à l'essai.

5.2 Lors de la mise en place :

Visite de mise en place à une date déterminée entre le promoteur et l'investigateur :

- Présentation par l'investigateur de l'organisation du site et du rôle de chacun des membres, de la nature des documents source existants puis visite éventuelle des locaux.

- Echange de documents :
 - Tout investigateur remet au promoteur :
 - son curriculum vitae actualisé et celui du (des) coinvestigateur(s),
 - la liste des personnes aptes au recueil des données avec leurs curriculum vitae, leurs initiales et signatures,
 - les normes des analyses nécessaires à l'essai pour le Centre.

	PROCEDURE : MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE	Page 4/7
PR 030 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

- le promoteur remet à l'investigateur :
 - une brochure investigateur signée avec les éventuels addendum,
 - un exemplaire signé du protocole avec les éventuels amendements,
 - une copie de la lettre de déclaration à l'agence du médicament,
 - une copie de l'attestation d'assurance,
 - une copie de l'avis favorable du CCPPRB,
 - les formulaires d'information des patients et de consentement écrit ,
 - les cahiers d'observation.
- Présentation de l'essai au Centre d'Evaluation Clinique (CEC) par le moniteur et/ou l'attaché(e) de recherche clinique du promoteur en présence de l'investigateur et de toutes personnes concernées par l'étude :
 - objectifs, schéma et calendrier de l'étude,
 - suivi du patient,
 - modalités de remplissage du cahier d'observation (remplissage à blanc d'un cahier).
- Présentation de l'essai à la pharmacie :
 - modalités de délivrance et de gestion des unités de traitement,
 - mode de reconstitution de la chimiothérapie.
- Présentation de l'essai au laboratoire de pharmacocinétique (*si besoin*) : schéma et modalités de prélèvements.

5.3 Après la visite de mise en place :

- Elaboration d'une feuille de Thesaurus par le médecin ou par l'interne de la pharmacie ainsi que par l'A.R.C. (document servant de référence pour la prescription de la chimiothérapie et la reconstitution à la pharmacie et sur laquelle figure les noms du promoteur, de l'investigateur et de l'A.R.C., le titre et l'indication de l'essai, le schéma thérapeutique, l'éventuelle prémédication les bilans biologiques à effectuer, le rythme des évaluations tumorales ainsi que les consignes particulières). En bas de page, il est important de noter la date de mise à jour.
- Présentation de l'essai aux infirmières du service où se déroulera l'essai, par le médecin investigateur.
- Rédaction des documents nécessaires au suivi du patient par la personne en charge du recueil des données (feuille de surveillance infirmière, feuille de suivi en intercure à remettre au patient, planning de suivi du patient, ordonnance de biologie).

	PROCEDURE : MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE	Page 5/7
PR 030 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

6 DIFFUSION :

6.1 Destinataires

La procédure sera diffusée aux personnes suivantes :

- Pr. J.Y. DOUILLARD
- Pr. P. FUMOLEAU
- Dr F. ROLLAND
- G. PERROCHEAU
- F.GIACALONE
- F.SISTAC
- C. BOURCIER
- V. DOUGE
- INTERNE PHARMACIE

Cette procédure sera également diffusée à toute personne concernée par la mise en place d'un essai clinique.

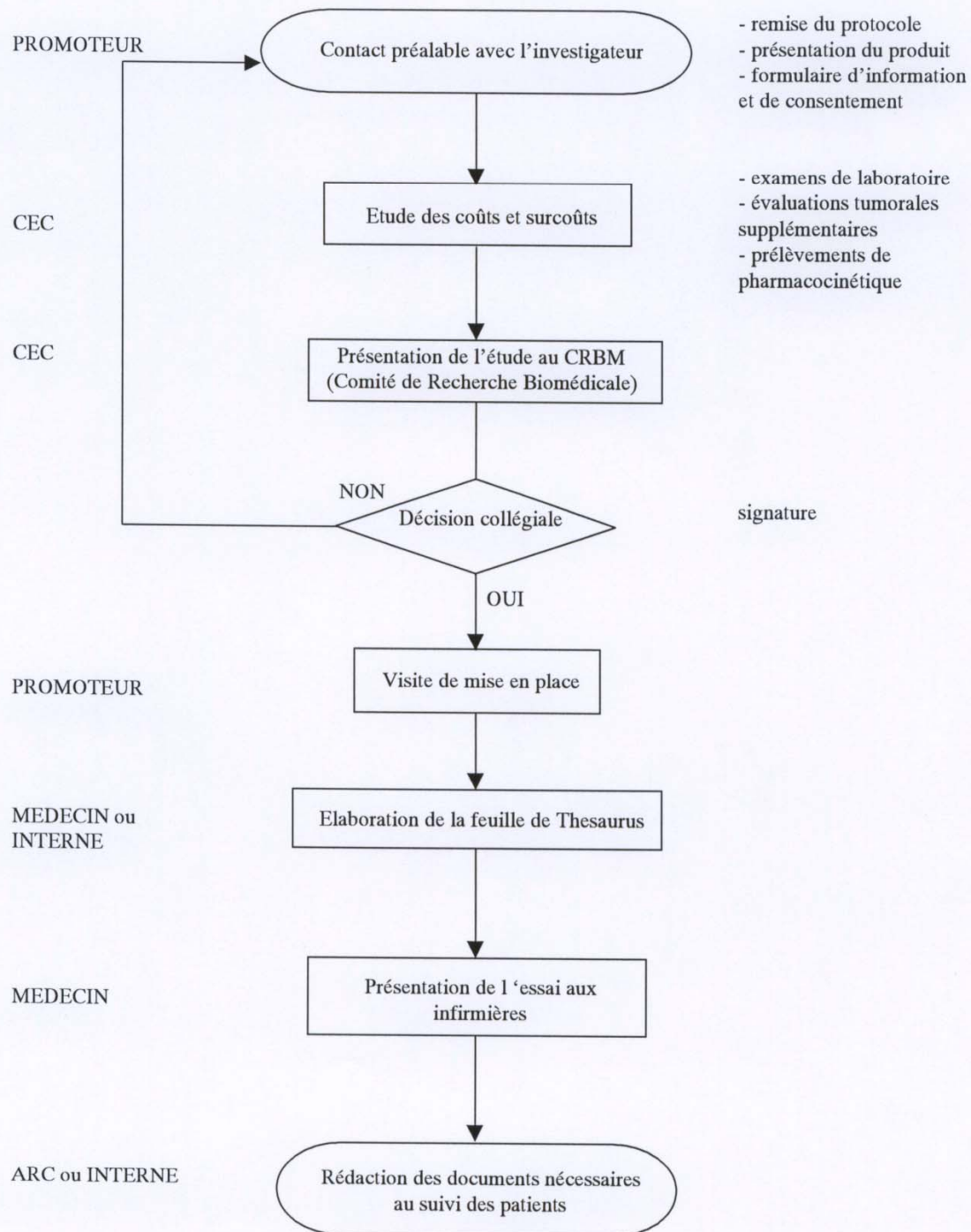
6.2 Modalités

La diffusion sera effectuée par le référent qualité du CEC à l'aide d'un courrier type qui servira également d'accusé de réception à retourner au secrétariat du CEC où sera mis à jour un registre de diffusion et de réception de la procédure.

	PROCEDURE : MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE	Page 6/7
PR 030 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

7 ANNEXES :

- 7.1 Annexe 1 : logigramme de mise en place d'un essai clinique.
- 7.2 Annexe 2 : liste des personnes aptes au recueil des données. *(à créer pour chaque essai)*
- 7.3 Annexe 3 : normes des analyses nécessaires à l'essai pour le Centre. *(à créer pour chaque essai)*
- 7.4 Annexe 4 : feuille de thesaurus. *(à créer pour chaque essai)*
- 7.5 Annexe 5 : feuille de surveillance infirmière. *(à créer pour chaque essai)*
- 7.6 Annexe 6 : feuille de suivi en intercure. *(à créer pour chaque essai)*
- 7.7 Annexe 7 : planning de suivi du patient. *(à créer pour chaque essai)*
- 7.8 Annexe 8 : ordonnance de biologie standard. *(à créer pour chaque essai)*



1.4 Procédure 4 : inclusion d'un patient dans un essai clinique



PROCEDURE : INCLUSION D'UN PATIENT DANS UN ESSAI CLINIQUE

Page 1/5

PR 029
Version 1.0

Domaine :
OPC/CEC

Historique :

Date	N° version	Auteur	Modification
28/08/00	1.0	ROCHER S.	création

Sommaire :

1	OBJET :	2
2	DOMAINE D'APPLICATION :	2
3	DOCUMENTS DE REFERENCE :	2
4	DEFINITIONS ET ABREVIATIONS :	2
5	PROCEDURE OPERATOIRE :	2
6	DIFFUSION :	3
6.1	Destinataires	3
6.2	Modalités	4
7	ANNEXES	4
7.1	Annexe 1 : Logigramme d'inclusion d'un patient dans un essai clinique.	4
7.2	Annexe 2 : Ordonnance nominative de chimiothérapie du Centre René Gauducheau. (à créer)	4

	NOM	DATE	SIGNATURE
Rédigé par	ROCHER S.	28/08/00	
Validé par	Pr. J.Y. DOUILLARD		
	Pr. P. FUMOLEAU		
	Dr F. ROLLAND		
Approuvé par	A.M. CHOUILLET		
Visa	B. LE MEVEL		

Cette copie est destinée à :

	PROCEDURE : INCLUSION D'UN PATIENT DANS UN ESSAI CLINIQUE	Page 2/5
PR 029 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

1 OBJET :

Cette procédure décrit le déroulement de l'inclusion d'un patient dans un essai clinique, ainsi que les différents intervenants.

2 DOMAINE D'APPLICATION :

Tout patient susceptible d'être inclus dans un Essai Clinique géré par le Centre d'Evaluation Clinique (CEC) du Centre René Gauducheau

3 DOCUMENTS DE REFERENCE :

- ICH Topic E6 : Guideline for Good Clinical Practice (17/07/96).
- Loi HURIET n° 88-1138 du 20/12/88, modifiée.
- Formulaires d'inclusion spécifiques à chaque essai
- Mode opératoire de chaque essai (coordonnées de l'ARC du laboratoire promoteur).

4 DEFINITIONS ET ABREVIATIONS :

Centre d'Evaluation Clinique (CEC) : assure la gestion des protocoles d'essais thérapeutiques du Centre René Gauducheau.

Assistant de Recherche Clinique (ARC) : personne chargée de la réalisation pratique d'un protocole pour seconder l'investigateur.

Promoteur : individu, compagnie, institution ou organisation qui prend la responsabilité d'initier, de diriger et/ou de financer un essai clinique.

Consentement éclairé : procédé par lequel, un sujet volontaire confirme son désir de participer à un essai clinique, après avoir été informé de tous les aspects de l'étude. Le consentement éclairé est documenté au moyen d'un formulaire de consentement écrit, signé et daté.

Lettre d'information : information écrite sur le protocole qui ne doit pas utiliser de terme technique, doit être concret et compréhensible pour le sujet, le représentant légal ou un témoin neutre si applicable.

5 PROCEDURE OPERATOIRE :

- Le médecin, lors de la consultation avec le patient, lui présente l'étude et lui propose de participer à celle-ci. Le patient est libre de refuser ou d'accepter.
- Le médecin avertit la personne au CEC responsable de l'essai (Assistante de Recherche Clinique ou interne) de la possibilité d'inclure dans cet essai clinique un patient vu en consultation.
- Après la consultation, l'Assistant de Recherche Clinique ou l'interne responsable de l'essai voit le patient afin de lui expliquer les modalités pratiques de cet essai.

	PROCEDURE : INCLUSION D'UN PATIENT DANS UN ESSAI CLINIQUE	Page 3/5
PR 029 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

- Si le patient accepte de participer, il paraphrase la lettre d'information et signe le consentement éclairé en présence de l'investigateur.
- Le médecin signe ensuite le consentement :
 - Une copie de la lettre d'information paraphée et du consentement éclairé signé par le médecin et le patient est remise au patient.
 - L'original du consentement éclairé signé par le médecin et le patient et de la lettre d'information au patient paraphée est rangé dans le cahier de suivi de l'essai au Centre d'Evaluation Clinique.
- Après obtention de tous les résultats du bilan, le médecin vérifie qu'ils sont en accord avec les critères d'inclusion. Parallèlement, l'A.R.C. s'assure que tous les tests nécessaires au bilan d'inclusion ont été effectués.
- L'investigateur revoit le patient en consultation et lui indique si les résultats sont en accord ou non avec le protocole ce qui conditionne la poursuite ou la sortie de l'étude du patient.
- Le médecin ou l'Assistant de Recherche Clinique ou l'interne responsable de l'essai réalise l'inclusion selon la procédure définie par le promoteur.
- Le promoteur faxe en retour au Centre d'Evaluation Clinique(et parfois à la pharmacie selon la procédure d'inclusion du protocole) le numéro d'inclusion et le traitement.
- Le médecin prescrit sur l'ordonnance nominative de chimiothérapie du Centre René Gauducheau le traitement et le plan de traitement.

6 DIFFUSION :

6.1 Destinataires

La procédure sera diffusée aux personnes suivantes :

- Pr. J.Y. DOUILLARD
- Pr. P. FUMOLEAU
- Dr F. ROLLAND
- G. PERROCHEAU
- F.GIACALONE
- F.SISTAC
- C. BOURCIER
- V. DOUGE
- INTERNE PHARMACIE

	PROCEDURE : INCLUSION D'UN PATIENT DANS UN ESSAI CLINIQUE	Page 4/5
PR 029 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

Cette procédure sera également diffusée à toute personne concernée par l'inclusion d'un patient dans un essai clinique.

6.2 Modalités

La diffusion sera effectuée par le référent qualité du CEC à l'aide d'un courrier type qui servira également d'accusé de réception à retourner au secrétariat du CEC où sera mis à jour un registre de diffusion et de réception de la procédure.

7 ANNEXES

7.1 Annexe 1 : Logigramme d'inclusion d'un patient dans un essai clinique.

7.2 Annexe 2 : Ordonnance nominative de chimiothérapie du Centre René Gauducheau. *(à créer)*

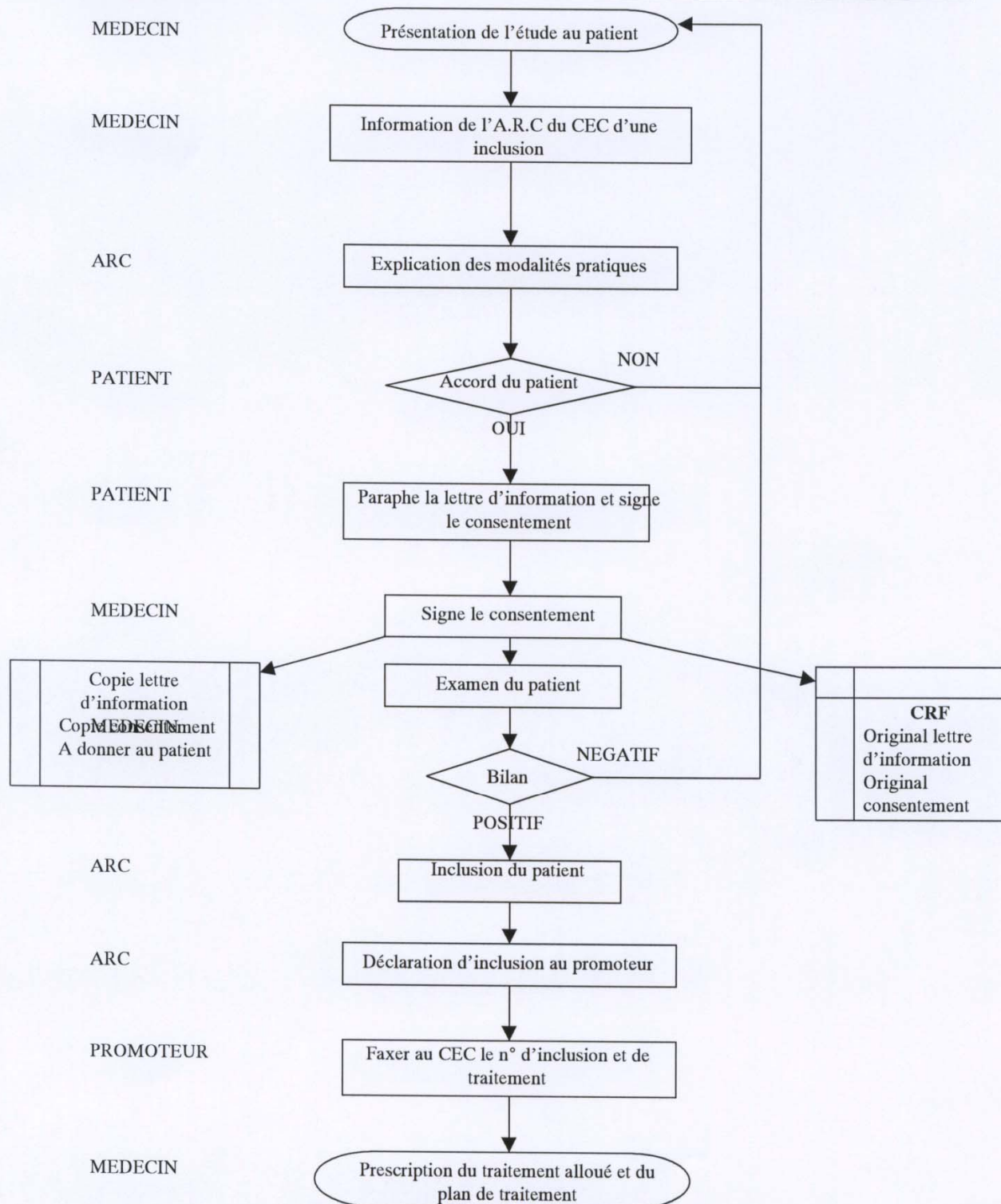


PR 029
Version 1.0

ANNEXE 1 : LOGIGRAMME D'INCLUSION D'UN PATIENT DANS UN ESSAI CLINIQUE

Page 5/5

Domaine :
OPC/CEC



1.5 Procédure 5 : Suivi d'un patient dans un essai clinique

	PROCEDURE : SUIVI DES PATIENTS D'UN ESSAI CLINIQUE	Page 1/5
PR 031 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

Historique :

Date	N° version	Auteur	Modification
28/08/00	1.0	ROCHER S.	création

Sommaire :

1	OBJET :	2
2	DOMAINE D'APPLICATION :	2
3	DOCUMENTS DE REFERENCE :	2
4	DEFINITIONS ET ABREVIATIONS :	2
5	PROCEDURE OPERATOIRE :	3
6	DIFFUSION :	3
6.1	Destinataires	3
6.2	Modalités	4
7	ANNEXES	4
7.1	Annexe 1 : logigramme : suivi des patients d'un essai clinique.	4
7.2	Annexe 2 : Feuille de suivi infirmier. <i>(à créer)</i>	4
7.3	Annexe 3 : Feuille de surveillance intercure. <i>(à créer)</i>	4
7.4	Annexe 4 : Feuille de liaison CEC-Imagerie. <i>(à créer)</i>	4
7.5	Annexe 5 : Ordonnances de sortie. <i>(à créer)</i>	4

	NOM	DATE	SIGNATURE
Rédigé par	ROCHER S.	28/08/00	
Validé par	Pr. J.Y. DOUILLARD		
	Pr. P. FUMOLEAU		
	Dr F. ROLLAND		
Approuvé par	A.M. CHOUILLET		
Visa	B. LE MEVEL		

Cette copie est destinée à :

	PROCEDURE : SUIVI DES PATIENTS D'UN ESSAI CLINIQUE	Page 2/5
PR 031 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

1 OBJET :

Cette procédure a pour objet de décrire les investigations et documents nécessaires au suivi d'un patient inclus dans un essai clinique, au Centre René Gauducheau.

2 DOMAINE D'APPLICATION :

Tout patient inclus dans un essai clinique et suivi par l'Assistant de Recherche Clinique ou l'interne en pharmacie responsable de l'essai au Centre d'Evaluation Clinique du Centre René Gauducheau.

3 DOCUMENTS DE REFERENCE :

- feuille de suivi infirmier avec les renseignements nécessaires au protocole (cf. Mode opératoire de chaque essai),
- feuille de surveillance intercure,
- dossier de soins infirmiers du patient,
- dossier clinique du patient,
- dossier radiologique du patient,
- feuille de liaison du Centre d'Evaluation Clinique-Imagerie.

4 DEFINITIONS ET ABREVIATIONS :

ECG : électrocardiogramme.

Gamma-GT : gammaglutamyl-transpeptidase. Enzyme hépatique dont le taux augmentent lors des pathologies hépatiques. Taux normal < 67 U/l.

TGO : transaminase glutamique oxaloacétique. Elle est libérée lorsqu'il y a une nécrose des organes qui la produisent. Taux normal < 30 U/l.

TGP : transaminase glutamique pyruvique. Elle est libérée lorsqu'il y a une nécrose des organes qui la produisent. Taux normal < 30 U/l.

TP : Taux de prothrombine. Evaluation de la quantité de prothrombine contenue dans un plasma sanguin donné par rapport à un plasma normal : le taux normal est de 100%.

TCA : temps de céphaline activée. Temps de recalcification d'un plasma totalement dépourvu de plaquettes en présence de céphaline. Il est normalement d'environ 30 secondes.

NFS : Numération formule sanguine.

LDH : Lacticoeshydrogénase. Taux normal < 300 U/l.

	PROCEDURE : SUIVI DES PATIENTS D'UN ESSAI CLINIQUE	Page 3/5
PR 031 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

5 PROCEDURE OPERATOIRE :

- Les surveillantes dressent la liste des patients hospitalisés chaque semaine (Médecine I, II, Hôpital de Jour et consultations).
- L'Assistant de Recherche Clinique ou l'interne en pharmacie responsable de l'essai se rend dans le service de soins à chaque hospitalisation d'un patient inclus dans un essai clinique avec :
 - Une feuille de suivi infirmier permettant de recueillir les paramètres cliniques : poids, pouls, tension, doses et heure d'administration du produit, ECG (*si besoin*).
 - Une feuille de surveillance intercure :
 - recueillir la feuille de la précédente cure où sont notés le suivi des paramètres définis dans le protocole,
 - donner une nouvelle feuille.
- un questionnaire de qualité de vie (*si besoin*).
- vérifier que les bilans sanguins et/ou urinaires demandés par le service correspondent à ceux demandés dans le cahier d'observation de l'essai.
- Remplir le cahier d'observation de l'essai (*cf. mode opératoire de chaque essai*) :
 - bilans sanguins et/ou urinaires réalisés entre la dernière cure et la cure actuelle,
 - effets indésirables apparus entre la dernière cure et la cure actuelle,
 - médicaments pris entre la dernière cure et la cure actuelle,
 - examens d'évaluation,
 - dose administrée, examen clinique de la cure actuelle
- vérifier avec le médecin :
 - les ordonnances de sortie (examens biologiques) parfois différents d'une surveillance habituelle de chimiothérapie,
 - les examens d'évaluation à prévoir avant la cure suivante : remplir la feuille de liaison au Centre d'Evaluation Clinique-Imagerie.
- Demander au médecin de noter les dosages éventuellement manquant sur le dossier infirmier (feuilles jaunes).

6 DIFFUSION :

6.1 Destinataires

La procédure sera distribuée aux personnes suivantes :

- Pr. J.Y. DOUILLARD

	PROCEDURE : SUIVI DES PATIENTS D'UN ESSAI CLINIQUE	Page 4/5
PR 031 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

- Pr. P. FUMOLEAU
- Dr F. ROLLAND
- G. PERROCHEAU
- F. GIACALONE
- F. SISTAC
- C. BOURCIER
- V. DOUGE
- INTERNE PHARMACIE

Cette procédure sera également diffusée à toute personne concernée par le suivi des patients d'une étude clinique.

6.2 Modalités

La diffusion sera effectuée par le référent qualité du CEC à l'aide d'un courrier type qui servira également d'accusé de réception à retourner au secrétariat du CEC où sera mis à jour un registre de diffusion et de réception de la procédure.

7 ANNEXES

7.1 Annexe 1 : logigramme : suivi des patients d'un essai clinique.

7.2 Annexe 2 : Feuille de suivi infirmier. *(à créer)*

7.3 Annexe 3 : Feuille de surveillance intercure. *(à créer)*

7.4 Annexe 4 : Feuille de liaison CEC-Imagerie. *(à créer)*

7.5 Annexe 5 : Ordonnances de sortie. *(à créer)*



PR 031
Version 1.0

ANNEXE 1 : LOGIGRAMME DE SUIVI DES PATIENTS D'UN ESSAI CLINIQUE

Page 5/5

Domaine :
OPC/CEC

SURVEILLANTE

Diffusion de la liste des patients
hospitalisés chaque semaine

ARC ou INTERNE

Visite du patient

ARC ou MEDECIN

Vérifier :

- les ordonnances de sortie
- examens d'évaluation à prévoir

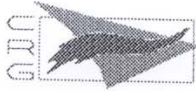
ARC ou INTERNE

Remplir le CRF

- **Emmener**
 - Feuille de suivi infirmier
 - Feuille de surveillance intercure
 - Questionnaire qualité de vie
- **Vérifier les biologies**

Réaliser un tableau qui
permet de vérifier que tout
est à jour

1.6 Procédure 6 : demande et retour des dossiers médicaux

	PROCEDURE : DEMANDE ET RETOUR DE DOSSIERS MEDICAUX	Page 1/7
PR 001 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

Historique :

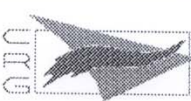
Date	N° version	Auteur	Modification
19/09/00	1.0	S. RATTINAME - S. ROCHER	création

Sommaire :

1	OBJET :	2
2	DOMAINE D'APPLICATION :	2
3	DOCUMENT DE REFERENCE :	2
4	DEFINITIONS ET ABREVIATIONS :	2
5	PROCEDURE OPERATOIRE :	2
5.1	Dossiers médicaux stockés aux archives :	2
5.2	Dossiers médicaux situés dans les secrétariats ou les unités de soins :	3
6	DIFFUSION :	4
6.1	Destinataires	4
6.2	Modalités	4
7	ANNEXES	5
7.1	Annexe 1 : logigramme de demande et de retour des dossiers médicaux situés aux archives.	5
7.2	Annexe 2 : logigramme de demande et de retour des dossiers médicaux situés aux secrétariats ou dans les unités de soins.	5

	NOM	DATE	SIGNATURE
Rédigé par	S. RATTINAME - S. ROCHER	19/09/00	
Validé par	Pr. J.Y. DOUILLARD		
	Pr. P. FUMOLEAU		
	Dr F. ROLLAND		
Approuvé par	A.M. CHOUILLET		
Visa	B. LE MEVEL		

Cette copie est destinée à :

	PROCEDURE : DEMANDE ET RETOUR DE DOSSIERS MEDICAUX	Page 2/7
PR 001 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

1 OBJET :

Cette procédure a pour objet de décrire les étapes de demandes de dossiers médicaux aux archives ou aux secrétariats et unités de soins ainsi que les étapes à suivre pour le retour de ces dossiers.

2 DOMAINE D'APPLICATION :

Toute demande de dossier médical par les Attachés de Recherche Clinique ou par toute personne du Centre d'Evaluation Clinique qui en a le besoin.

3 DOCUMENT DE REFERENCE :

Charte de fonctionnement

4 DEFINITIONS ET ABREVIATIONS :

Numéro d'Identifiant Personnel Permanent (I.P.P.) :

SIMBAD® : logiciel de rédaction, de suivi, de gestion des dossiers médicaux du Centre René Gauducheau. Il permet aussi la prise de rendez-vous.

FLUIDELEC® : système de transport automatisé de documents ou d'éléments légers par l'intermédiaire de valises.

5 PROCEDURE OPERATOIRE :

5.1 Dossiers médicaux stockés aux archives :

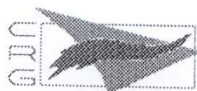
5.1.1 Demandes de dossiers :

5.1.1.1 Demandes de dossiers pour monitoring :

- La liste des dossiers doit être déposée au secrétariat du Centre d'Evaluation Clinique 3 jours avant la date prévue du monitoring afin que le secrétariat puisse regrouper les demandes.
- La liste faite par l'A.R.C., doit indiquer clairement pour chaque patient :
 - Le nom du patient,
 - Son prénom,
 - Son numéro d'Identifiant Personnel Permanent (I.P.P.).
- La secrétaire réalise ensuite la demande sur le logiciel SIMBAD® par la fonction ARDEM avant 14h pour livraison le lendemain à partir de 9h par les archivistes.

5.1.1.2 Demandes de dossiers de l'A.R.C. pour le jour même dans la demi-heure :

- L'A.R.C. laisse le message sur le répondeur des archives en donnant :
 - Le nom du patient,
 - Le nom de naissance (*si besoin*),
 - Sa date de naissance.
- La livraison se fait par le FLUIDELEC®,
- Les archivistes font la localisation à l'aide du logiciel SIMBAD® par la fonction DMSUIV.

	PROCEDURE : DEMANDE ET RETOUR DE DOSSIERS MEDICAUX	Page 3/7
PR 001 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

5.1.2 Retour des dossiers aux archives

- L'A.R.C. range les dossiers sur le chariot prévu à cet effet au secrétariat en les mettant dans le bon sens sur le rail et pense à bien les refermer (clip intérieur),
- Ne pas faire de localisation car les archivistes font la localisation par code barre sur le logiciel SIMBAD® aux archives,
- Le chariot sera descendu aux archives régulièrement par les archivistes.

5.2 Dossiers médicaux situés dans les secrétariats ou les unités de soins :

5.2.1 Demandes de dossiers médicaux aux secrétariats et unités de soins :

5.2.1.1 Demande programmée de dossiers pour monitoring :

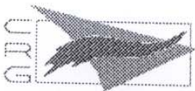
- L'A.R.C. rédige la liste des dossiers médicaux en indiquant pour chaque patient :
 - Le nom du patient,
 - Son prénom,
 - Son numéro d'Identifiant Personnel Permanent (I.P.P.).
- La secrétaire du Centre d'Evaluation Clinique :
 - Recherche la localisation des dossiers médicaux à l'aide de la fonction DMSITU du logiciel SIMBAD®,
 - Se déplace pour récupérer les dossiers :
 - ➔ si la secrétaire médicale est présente, c'est elle qui fera la localisation à l'aide de la fonction DMSUIV du logiciel SIMBAD®,
 - ➔ si la secrétaire est absente, la secrétaire du Centre d'Evaluation Clinique prend le dossier médical et fait elle-même la localisation sur son propre ordinateur en lui laissant une note sur son bureau pour l'informer que le(s) dossier(s) de tel(s) patient(s) a été récupéré,
 - Ou appelle la secrétaire qui lui transmet le dossier par le FLUIDELEC®. Dans ce cas, c'est la secrétaire médicale qui localise le dossier en l'envoyant.

NB : pour résumer, l'émetteur du dossier se charge de localiser le dossier.

5.2.1.2 Demande ponctuelle de dossiers :

- **1° cas :** l'A.R.C. qui a besoin d'un dossier médical (Clinique – Radiologique – Soins ...) contacte la secrétaire qui possède ce dossier (soit par téléphone, soit en se déplaçant) et effectue sa demande. La secrétaire le dossier chez l'A.R.C. et le donne directement ou l'envoie par le FLUIDELEC®.
- **2° cas :** l'A.R.C. qui a besoin d'un dossier médical ne trouve pas la secrétaire médicale (absence ponctuelle du secrétariat). Dans ce cas, l'A.R.C. peut prendre le dossier mais doit par contre le localiser immédiatement sur son propre outil informatique et doit laisser une note sur le bureau de la secrétaire afin de l'informer que tel(s) a(ont) été pris.

NB : Si l'A.R.C. ne peut effectuer cette démarche, elle demande alors au secrétariat du Centre d'Evaluation Clinique de le faire.

	PROCEDURE : DEMANDE ET RETOUR DE DOSSIERS MEDICAUX	Page 4/7
PR 001 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

5.2.2 Retour des dossiers dans le secrétariat ou l'unité de soins :

5.2.2.1 Dossiers des demandes programmées :

- L'A.R.C. les redonne à la secrétaire du Centre d'Evaluation Clinique,
- La secrétaire :
 - Fait la localisation par la fonction DMSUIV du logiciel SIMBAD®,
 - Renvoie le dossier par FLUIDELEC® ou se déplace pour le ramener dans le service concerné.

5.2.2.2 Dossiers demandés de manière ponctuelle :

- L'A.R.C. les ramène ou les renvoie par FLUIDELEC® et fait la localisation à l'aide de la fonction DMSUIV du logiciel SIMBAD®.
- Si elle ne peut la ramener, les donner au secrétariat du Centre d'Evaluation Clinique en lui indiquant à quel service le rendre. La secrétaire fera la localisation à l'aide de la fonction DMSUIV du logiciel SIMBAD®.

6 DIFFUSION :

6.1 Destinataires

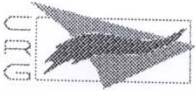
La procédure sera diffusée aux personnes suivantes :

- Pr. J.Y. DOUILLARD
- Pr. P. FUMOLEAU
- Dr F. ROLLAND
- G. PERROCHEAU
- F.GIACALONE
- F.SISTAC
- C. BOURCIER
- V. DOUGE
- INTERNE PHARMACIE
- Secrétaire du Centre d'Evaluation Clinique

Cette procédure sera également diffusée à toute personne concernée par la demande de dossier médicaux.

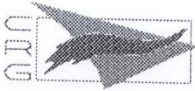
6.2 Modalités

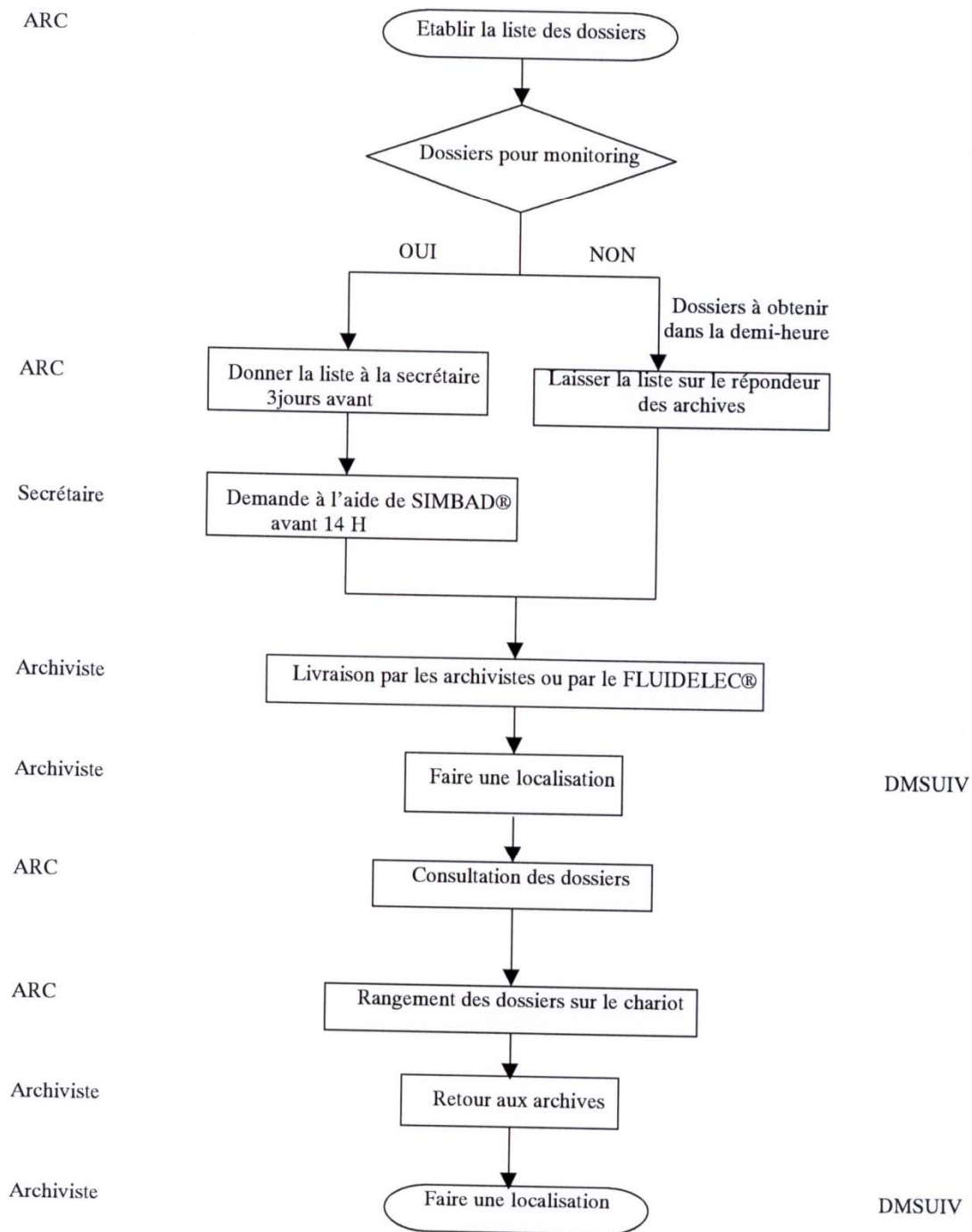
La diffusion sera effectuée par le référent qualité du CEC à l'aide d'un courrier type qui servira également d'accusé de réception à retourner au secrétariat du CEC où sera mis à jour un registre de diffusion et de réception de la procédure.

	PROCEDURE : DEMANDE ET RETOUR DE DOSSIERS MEDICAUX	Page 5/7
PR 001 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

7 ANNEXES

- 7.1 Annexe 1 : logigramme de demande et de retour des dossiers médicaux situés aux archives.
- 7.2 Annexe 2 : logigramme de demande et de retour des dossiers médicaux situés aux secrétariats ou dans les unités de soins.

	ANNEXE 1 : LOGIGRAMME DE DEMANDE ET DE RETOUR DES DOSSIERS MEDICAUX SITUES AUX ARCHIVES	Page 6/7
PR 001 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC



	ANNEXE 2 : LOGIGRAMME DE DEMANDE ET DE RETOUR DES DOSSIERS MEDICAUX SITUES AUX SECRETARIATS OU DANS LES UNITES DE SOINS	Page 7/7
PR 001 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

ARC

ARC

ARC

Secrétaire

ARC

Secrétaire

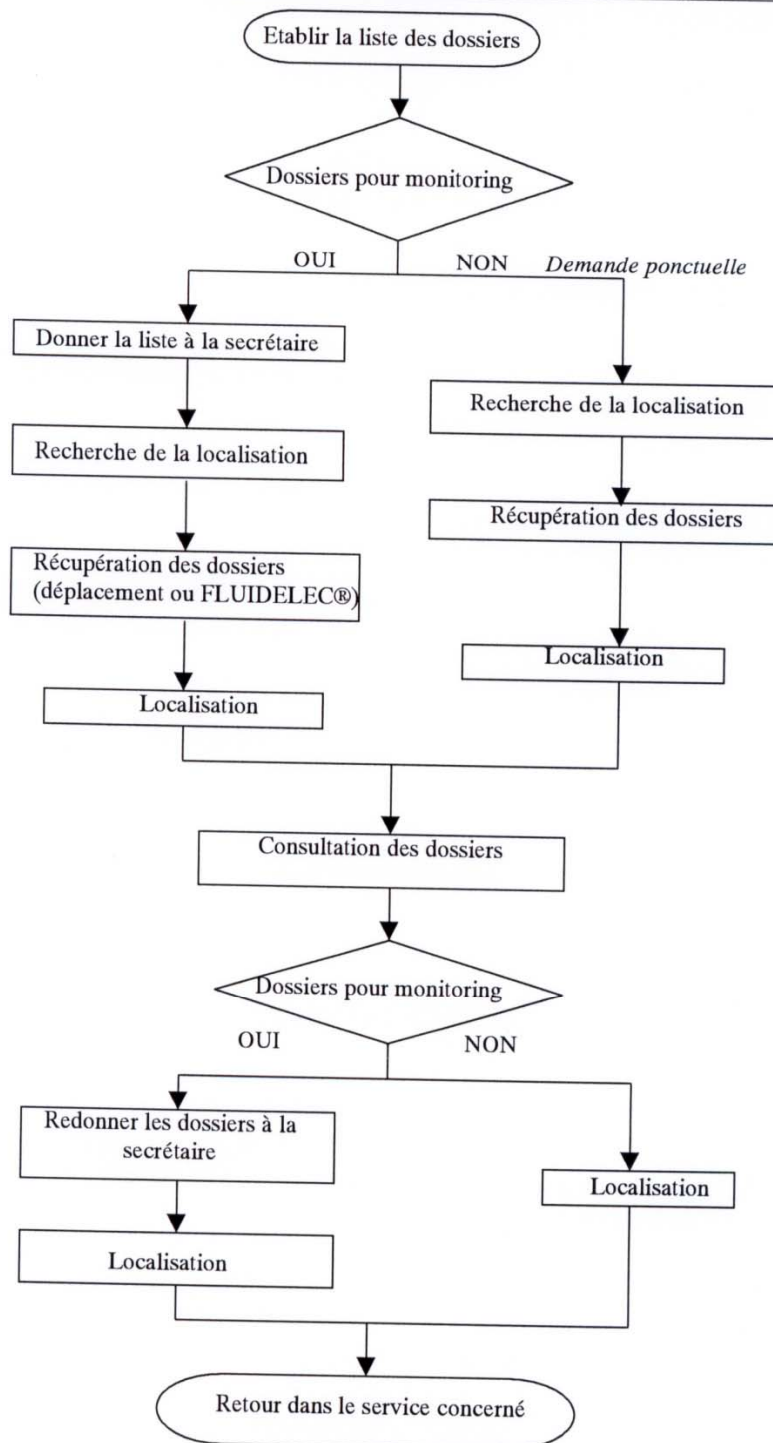
ARC

Secrétaire

ARC

ARC

Secrétaire



1.7 Procédure 7 : Déclaration d'un effet indésirable grave

	PROCEDURE : DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE	Page 1/5
PR 028 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

Historique :

Date	N° version	Auteur	Modification
28/08/00	1.0	ROCHER S.	création

Sommaire :

1	OBJET :	2
2	DOMAINE D'APPLICATION :	2
3	DOCUMENTS DE REFERENCES :	2
4	DEFINITIONS ET ABREVIATIONS	2
5	PROCEDURE :	2
6	DIFFUSION :	3
6.1	Destinataires	3
6.2	Modalités	3
7	ANNEXES	4
7.1	Annexe 1 : logigramme de déclaration d'un effet indésirable grave	4
7.2	Annexe 2 : feuille de déclaration type (<i>à créer</i>)	4

	NOM	DATE	SIGNATURE
Rédigé par	ROCHER S.	28/08/00	
Validé par	Pr J.Y. DOUILLARD		
	Pr P. FUMOLEAU		
	Dr F. ROLLAND		
Approuvé par	A.M. CHOUILLET		
Visa	B. LE MEVEL		

Cette copie est destinée à :

	PROCEDURE : DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE	Page 2/5
PR 028 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

1 OBJET :

Cette procédure décrit quand et comment déclarer au laboratoire promoteur, un effet indésirable grave ou SAE (Serious Adverse Event) d'un patient inclus dans un essai clinique.

2 DOMAINE D'APPLICATION :

Tout patient inclus dans un essai clinique présentant un effet indésirable nécessitant une hospitalisation supplémentaire ou un prolongement d'hospitalisation ou entraînant le décès.

3 DOCUMENTS DE REFERENCES :

- ICH Topic E6 : Guideline For Good Clinical Practice (17/07/96)
- Loi HURIET n° 88-1138 du 20/12/88, modifiée
- Feuille de déclaration spécifique à chaque essai
- Mode opératoire de chaque essai (coordonnées de l'ARC du laboratoire promoteur)

4 DEFINITIONS ET ABREVIATIONS

Serious Adverse Event (SAE) ou Événement Indésirable Grave (EIG) : Correspond à tout événement indésirable suspecté d'être lié au traitement et se définissant par :

- fatal ou mettant en jeu le pronostic vital du patient,
- nécessitant une hospitalisation ou bien sa prolongation,
- entraînant un handicap invalidant ,
- suggérant un risque significatif, une contre-indication ou des précautions d'emploi,
- provoquant une anomalie congénitale, un cancer ou un surdosage.

5 PROCEDURE :

- Le médecin investigateur avertit le CEC (G. PERROCHEAU ou l'Assistante de Recherche Clinique ou l'interne responsable de l'essai) de l'hospitalisation d'un patient inclus dans un protocole pour effet indésirable grave.

	PROCEDURE : DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE	Page 3/5
PR 028 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

- L'Assistante de Recherche Clinique ou l'interne prépare la feuille de déclaration d'un SAE (Serious Adverse Event), propre à chaque essai, où sont demandés :
 - le numéro d'inclusion du patient
 - la description de l'effet indésirable
 - les valeurs biologiques si besoin
 - le numéro de la cure actuelle (dosage, date)
 - le rapport avec le médicament, ou avec la maladie
- L'Assistante de Recherche Clinique ou l'interne :
 - Fait signer cette déclaration au médecin investigateur de l'essai.
 - Faxe cette déclaration au laboratoire promoteur (cf mode opératoire de chaque essai) 24 heures maximum après la survenue du Serious Adverse Event.
- La survenue d'un Serious Adverse Event a des conséquences sur la posologie des médicaments utilisés dans l'essai pour la cure suivante (cf Mode opératoire de chaque essai) :
 - passage au palier inférieur (Phase I) ,
 - réduction de dose,
 - sortie d'essai.
- Mettre un exemplaire de cette déclaration dans le dossier clinique du patient et un dans le dossier de l'essai de suivi du patient .

6 DIFFUSION :

6.1 Destinataires

La procédure sera distribuée aux personnes suivantes :

- Pr. J.Y. DOUILLARD
- Pr. P. FUMOLEAU
- Dr F. ROLLAND
- G. PERROCHEAU
- F.GIACALONE
- F.SISTAC
- C. BOURCIER
- V. DOUGE
- INTERNE PHARMACIE
- P. VIAU

Cette procédure sera également diffusée à toute personne concernée par la déclaration d'un événement indésirable grave.

	PROCEDURE : DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE	Page 4/5
PR 028 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

6.2 Modalités

La diffusion sera effectuée par le référent qualité du CEC à l'aide d'un courrier type qui servira également d'accusé de réception à retourner au secrétariat du CEC où sera mis à jour un registre de diffusion et de réception de la procédure.

7 ANNEXES

7.1 Annexe 1 : logigramme de déclaration d'un effet indésirable grave

7.2 Annexe 2 : feuille de déclaration type *(à créer)*



PR 028
Version 1.0

ANNEXE 1 : LOGIGRAMME DE DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE

Page 5/5

Domaine :
OPC/CEC

MEDECIN

Avertit le CEC de l'hospitalisation
d'un patient inclus dans un protocole

ARC ou INTERNE

Prépare la feuille de déclaration d'un
SAE propre à chaque essai

MEDECIN

Signature de la déclaration

ARC ou INTERNE

Faxer la déclaration au promoteur dans
les 24 heures et envoi de l'original par
courrier

Accusé de réception du fax

PROMOTEUR

Faxer le SAE à l'investigateur
coordinateur

PROMOTEUR

Imputabilité du produit

OUI

Déclaration à l'AFSSAPS

NON

MEDECIN

Modification de la posologie

Exemplaire de la déclaration dans le
dossier clinique du patient et dans le
dossier de suivi de l'essai

1.8 Procédure 8 : archivage des documents des études clôturées

	PROCEDURE : ARCHIVAGE DES DOCUMENTS DES ETUDES CLOTUREES	Page 1/8
PR 027 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

Historique :

Date	N° version	Auteur	Modification
04/09/00	1.0	F. GIACALONE - S. ROCHER	création

Sommaire :

1	OBJET	2
2	DOMAINE D'APPLICATION	2
3	DOCUMENTS DE REFERENCE	2
4	DEFINITIONS ET ABREVIATIONS	2
5	PROCEDURE OPERATOIRE	2
5.1	archivage des documents	2
5.2	Attribution du numéro d'archivage d'une étude	4
5.3	Classement dans la salle d'archives	4
5.4	Rentrée des dossiers dans la base	4
5.5	Conditions d'archivage	5
6	DIFFUSION :	5
6.1	Destinataires	5
6.2	Modalités	5
7	ANNEXES	5
7.1	Annexe 1 : logigramme d'archivage des documents des études clôturées.	5
7.2	Annexe 2 : check-list d'archivage des documents des études clôturées.	5
7.3	Annexe 3 : exemple d'étiquette des boîtes d'archives.	5

	NOM	DATE	SIGNATURE
Rédigé par	F. GIACALONE - S. ROCHER	04/09/00	
Validé par	Pr. J.Y. DOUILLARD		
	Pr. P. FUMOLEAU		
Approuvé par	A.M. CHOUILLET		
Visa	B. LE MEVEL		

Cette copie est destinée à :

	PROCEDURE : ARCHIVAGE DES DOCUMENTS DES ETUDES CLOTUREES	Page 2/8
PR 027 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

1 OBJET

Cette procédure a pour but de décrire les étapes de l'archivage des documents d'une étude clinique clôturée. L'archivage est réalisé par l'Attaché de Recherche Clinique et la secrétaire du Centre d'Evaluation Clinique, en charge de l'étude.

2 DOMAINE D'APPLICATION

Toute étude clinique du Centre René Gauducheau dont le suivi des patients est terminé.

3 DOCUMENTS DE REFERENCE

- ICH Topic E6 : Guideline for Good Clinical Practice (17/07/96).
- Loi HURIET n° 88-1138 du 20/12/88, modifiée.

4 DEFINITIONS ET ABREVIATIONS

Brochure Investigateur : ensemble de données cliniques et précliniques concernant le produit étudié et qui sont pertinentes pour la conduite de l'étude.

Case Report Form (CRF) ou Cahier d'Observation : document écrit, optique ou électronique destiné à recueillir toutes les informations indiquées par le protocole et qui doivent être transmises au promoteur concernant chaque sujet de l'étude.

Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB) : Comité d'éthique indépendant qui assure le respect des droits et du bien-être des sujets de l'étude et évalue et donne un avis sur la conduite d'une étude.

Randomisation : procédé d'attribution des sujets au groupe traité ou au groupe témoin utilisant la chance afin de réduire les biais.

Serious Adverse Event (SAE) ou Evénement Indésirable Grave (EIG) : Correspond à tout événement indésirable suspecté ou non d'être lié au traitement et se définissant par :

- fatal ou mettant en jeu le pronostic vital du patient,
- nécessitant une hospitalisation ou bien sa prolongation,
- entraînant un handicap invalidant ,
- suggérant un risque significatif, une contre-indication ou des précautions d'emploi,
- provoquant une anomalie congénitale, un cancer ou un surdosage.

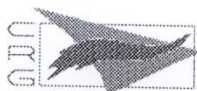
5 PROCEDURE OPERATOIRE

L'archivage se décompose en 3 étapes principales qui sont :

- l'archivage des documents proprement dit,
- l'attribution du numéro d'archivage,
- la rentrée des dossiers dans la base.

5.1 archivage des documents

On peut subdiviser cet archivage en deux catégories en fonction du type de documents que l'on archive. En effet, il faut différencier les documents administratifs des documents cliniques que sont les cahiers d'observation ou Case Report Forms (CRF).

	PROCEDURE : ARCHIVAGE DES DOCUMENTS DES ETUDES CLOTUREES	Page 3/8
PR 027 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

5.1.1 Boîte administrative

Elle renferme tous les documents relatifs à la partie administrative de l'étude.

5.1.1.1 Classeur investigateur

L'Attaché de Recherche Clinique rassemble tous les documents du classeur investigateur :

- Brochure investigateur et prérequis,
- Protocole signé,
- Liste d'identification des personnes impliquées dans l'étude,
- Avis favorable et composition du CCPPRB,
- Attestation d'assurance,
- Laboratoire d'analyses,
- Formulaire de consentement éclairé et lettre d'information au patient,
- Correspondance,
- Liste des patients,
- Rapport des événements indésirables graves,
- Rapports et publications,
- Listing des patients de la base ACCESS®.

5.1.1.2 Dossier directeur

La secrétaire du Centre d'Evaluation Clinique rassemble tous les documents du dossier directeur :

- Lettre d'information d'ouverture d'une étude,
- Copie de l'avis favorable et de la composition du CCPPRB,
- Conventions,
- Assurance,
- Lettre de clôture de l'étude.

De plus elle s'assurera auprès de la Responsable du Centre d'Evaluation Clinique que la convention financière a été réglée et insérera dans le classeur investigateur la copie des factures honorées.

5.1.1.3 Dossier pharmacie

Il sera mis à jour par le pharmacien ou l'interne en Pharmacie puis récupérer par la secrétaire du Centre d'Evaluation Clinique. Ce dossier devra contenir les documents suivants :

- Brochure investigateur,
- Protocole,
- Lettre d'information au pharmacien,
- Listings de gestion :
 - des stocks,
 - des commandes,
 - des dispenses nominatives aux patients,
- Lettre de clôture.

Lorsque tous ces documents (dossiers : administratif, directeur et pharmacie) seront rassemblés, la secrétaire du Centre d'Evaluation Clinique les rangera dans des boîtes d'archives afin de pouvoir les identifier.

	PROCEDURE : ARCHIVAGE DES DOCUMENTS DES ETUDES CLOTUREES	Page 4/8
PR 027 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

5.1.2 Boîte C.R.F.

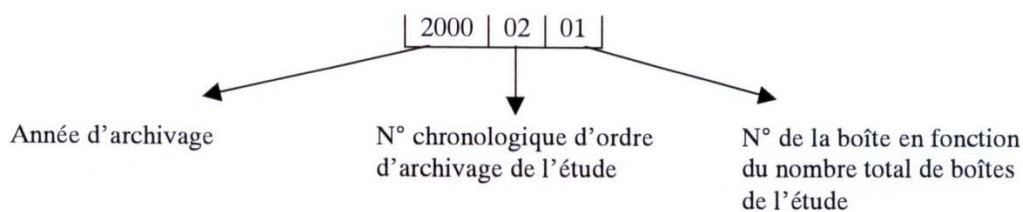
L'A.R.C. remettra les cahiers d'observations à la secrétaire après avoir trier ceux-ci c'est à dire les avoirs classer par ordre d'inclusion, supprimer les feuilles non remplies après accord du promoteur, etc. ...

Sur chaque boîte de C.R.F., il faudra coller une étiquette sur laquelle figureront les mentions suivantes :

- Nom du promoteur,
- Référence de l'étude,
- Date de clôture administrative,
- Initiales du patient allouée lors de la randomisation,
- Référence du patient.

5.2 Attribution du numéro d'archivage d'une étude

Les numéros d'archivage d'une étude sont créés comme indiqué ci-dessous :



Sur chaque boîte, il faut noter :

- L'identification de celle-ci ,
- Le nom du promoteur,
- La référence de l'étude,
- La date de clôture administrative,
- Le contenu de celle-ci.

Un modèle standard d'étiquette est disponible dans : CEC/SANDRA/archivage/étiquette archive.

5.3 Classement dans la salle d'archives

La salle d'archives se trouve au niveau zéro. Le classement se fait par ordre chronologique. Pour accéder à cette salle, demander la clé aux personnes s'occupant des archives actives situées au même niveau.

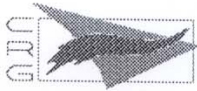
5.4 Rentrée des dossiers dans la base

La secrétaire entrera dans la partie administrative de l'étude :

- Date de clôture,
- Date d'arrêt de suivi (*si besoin*),
- Année d'archivage,
- Numéro chronologique d'ordre d'archivage de l'étude.

Dans la partie patient, elle entrera le numéro de la boîte où le cahier d'observation est archivé.

Ensuite elle éditera un listing d'archivage qui sera disponible au secrétariat dans la pochette archive.

	PROCEDURE : ARCHIVAGE DES DOCUMENTS DES ETUDES CLOTUREES	Page 5/8
PR 027 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

5.5 Conditions d'archivage

Les dossiers investigateurs ainsi que les cahiers d'observation (copie), seront archivés dans le Centre durant 15 ans après la fin de l'étude dans des locaux protégés contre le vol, l'incendie et d'accès limité.

6 DIFFUSION :

6.1 Destinataires

La procédure sera distribuée aux personnes suivantes :

- Pr. J.Y. DOUILLARD
- Pr. P. FUMOLEAU
- G. PERROCHEAU
- F.GIACALONE
- F.SISTAC
- C. BOURCIER
- V. DOUGE
- INTERNE PHARMACIE
- P. VIAU

Cette procédure sera également diffusée à toute personne concernée par la mise en place d'un essai clinique.

6.2 Modalités

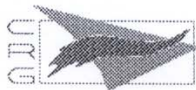
La diffusion sera effectuée par le référent qualité du CEC à l'aide d'un courrier type qui servira également d'accusé de réception à retourner au secrétariat du CEC où sera mis à jour un registre de diffusion et de réception de la procédure.

7 ANNEXES

7.1 Annexe 1 : logigramme d'archivage des documents des études clôturées.

7.2 Annexe 2 : check-list d'archivage des documents des études clôturées.

7.3 Annexe 3 : exemple d'étiquette des boîtes d'archives.



PR 027
Version 1.0

ANNEXE 1 : LOGIGRAMME D'ARCHIVAGE DES DOCUMENTS DES ETUDES CLOTUREES

Page 6/8

Domaine :
OPC/CEC

ARC ou secrétaire

Réception de la lettre de clôture du
promoteur

ARC ou secrétaire

Réalisation de la **boîte administrative**
- classeur investigateur
- dossier directeur
- dossier pharmacie

ARC et secrétaire

Réalisation de la **boîte C.R.F.**

ARC ou Interne
pharmacie

Attribution du numéro d'archivage

Secrétaire

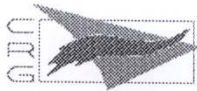
Classement dans la salle d'archives

Secrétaire

Rentrée des dossiers dans la base

Secrétaire

Remise à jour du listing d'archivage

	ANNEXE 2 : CHECK LIST D'ARCHIVAGE DES DOCUMENTS DES ETUDES CLOTUREES	Page 7/8
PR 027 Version 1.0		Domaine : OPC/CEC

Dénomination	Objet du document	Document présent		
		O	N	N.A.
BOITE ADMINISTRATIVE				
CLASSEUR INVESTIGATEUR				
Brochure investigateur et prérequis	Documenter toutes les informations scientifiques pertinentes sur les produits de référence et l'essai			
Protocole et amendement(s) signés	Documents contractuels signés entre le promoteur et l'investigateur principal			
Liste d'identification des personnes impliquées dans l'étude	Document permettant d'identifier les personnes à qui l'investigateur principal a délégué certaines tâches dans l'essai			
Avis favorable et composition du CCPPRB				
Attestation d'assurance	Le promoteur doit souscrire une assurance garantissant sa responsabilité civile préalablement à tout essai clinique			
Laboratoires d'analyses				
Formulaire de consentement éclairé et lettre d'information	Vérifier que tous les consentements ont été datés et signés pour tous les patients de l'étude			
Correspondance	Documenter toutes les informations reçues par l'investigateur concernant l'essai.			
Liste des patients	Liste confidentielle permettant la correspondance entre le nom du patient, son n° de CRF, le numéro de traitement attribué et son n° de dossier médical			
Rapport des événements indésirables graves	Vérifier que tous les événements indésirables graves ont été recueillis pour tous les patients de l'étude			
Rapports et publications				
Listing des patients de la base ACCESS®				
DOSSIER DIRECTEUR				
Lettre d'information d'ouverture d'une étude	Lettre d'information des investigateurs du démarrage de l'étude et de la possibilité d'inclure dans l'étude			
Copie de l'avis du CCPPRB				
Convention	Convention de financement des frais négociée entre le représentant du C.R.G et du promoteur			
Attestation d'assurance	Le promoteur doit souscrire une assurance garantissant sa responsabilité civile préalablement à tout essai clinique			
Lettre de clôture de l'étude	Lettre d'information de l'arrêt des inclusions et de la fermeture du Centre			
DOSSIER PHARMACIE				
Brochure investigateur	Documenter toutes les informations scientifiques pertinentes sur les produits de référence et l'essai			
Protocole et amendement(s)	Documents contractuels signés entre le promoteur et l'investigateur principal			
Lettre d'information du pharmacien	Conformément à la loi HURIET, le promoteur doit informer le pharmacien de la mise en place d'un essai clinique			
BOITE C.R.F.				
Nom du promoteur				
Référence de l'étude				
Date de clôture administrative				
Initiales patients	Abréviation allouée lors de la randomisation			
Référence patient	N° ou lettre alloués lors de la randomisation			

 PR 027 Version 1.0	ANNEXE 3 : EXEMPLES D'ETIQUETTES DES BOITES D'ARCHIVES	Page 8/8
		Domaine : OPC/CEC

2000	09	06
------	----	----

2000	09	04
------	----	----

BOITE ADMINISTRATIVE

BOITE CRF

Promoteur
LILLY

Promoteur
LILLY

Référence de l'étude
B9E-FP-JHLZA

Référence de l'étude :
B9E-FP-JHLZA

Date de clôture :

Date de clôture :

☒ **DOSSIER INVESTIGATEUR**

☒ **PROTOCOLE**

☒ **PRE - REQUIS**

☒ **CONSETEMENTS**

☒ **DOSSIER DIRECTEUR**

☒ **DOSSIER PHARMACIE**

INITIALES PATIENTS	REFERENCE
A-B	3060
J-C	3061
E-V	3062

2 Annexe 2 : exemplaire vierge du « questionnaire qualité »

**PROJET QUALITE
AU
CENTRE D'EVALUATION CLINIQUE**

Madame, Monsieur,

Dans le cadre d'une démarche qualité mise en place par le Centre d'évaluation clinique (CEC) du Centre René Gauducheau, nous souhaitons que tous les partenaires actuels nous communiquent leurs remarques vis à vis de la réalisation au quotidien des essais cliniques. Ainsi, nous demandons à chacun de remplir le questionnaire ci-joint.

Le but de ce projet est d'améliorer la communication entre les services impliqués dans les études cliniques, de faciliter l'obtention d'informations concernant un protocole en cours et de simplifier la transmission des informations.

Cette démarche s'appliquera à l'ensemble du personnel impliqué dans les protocoles réalisés au Centre René Gauducheau, c'est pourquoi nous comptons sur votre collaboration active afin d'être exhaustif.

Afin de clarifier les zones d'ombre qui pourraient vous apparaître et répondre à vos questions, je passerai personnellement le récupérer.

D'avance merci.

Samuel ROCHER
Externe en Pharmacie
Centre d'évaluation clinique
Poste 9171

QUESTIONNNAIRE

1- Quelles sont les principales difficultés que vous rencontrez lors de la réalisation d'un essai ?

☐ Informations sur le protocole :

- Existent-elles dans votre service et où ?
- Sont-elles facilement accessibles ?
- Sont-elles exhaustives ?
- Avez-vous des propositions à faire pour améliorer leur disponibilité ?

☐ Relation avec les autres services impliqués sur le protocole

- Quelles-sont ces difficultés ?
- Avec quel(s) service(s) en particulier ?

☐ Transmission des informations

A expliciter :

☐ Contraintes liées au respect du protocole

A expliciter :

☐ Autres : à préciser ci-dessous

2- Comment jugez-vous vos contacts avec les différents partenaires impliqués dans ces études ?

- **Médecine I**
 - ☐ Bon
 - ☐ Moyen
 - ☐ Faible
- **Médecine II**
 - ☐ Bon
 - ☐ Moyen
 - ☐ faible
- **Médecine III**
 - ☐ Bon
 - ☐ Moyen
 - ☐ faible
- **Hôpital de jour**
 - ☐ Bon
 - ☐ Moyen
 - ☐ Faible
- **Chirurgie**
 - ☐ Bon
 - ☐ Moyen
 - ☐ faible
- **Secrétariats médicaux**
 - ☐ Bon
 - ☐ Moyen
 - ☐ faible
- **Hôpitaux extérieurs**
 - ☐ Bon
 - ☐ Moyen
 - ☐ faible
- **Radiologie et médecine nucléaire**
 - ☐ Bon
 - ☐ Moyen
 - ☐ faible
- **Radiothérapie**
 - ☐ Bon
 - ☐ Moyen
 - ☐ faible

- **CEC**
 - ☐ Bon
 - ☐ Moyen
 - ☐ faible
- **Pharmacie**
 - ☐ Bon
 - ☐ Moyen
 - ☐ faible
- **Pharmacocinétique**
 - ☐ Bon
 - ☐ Moyen
 - ☐ faible
- **Biologie**
 - ☐ Bon
 - ☐ Moyen
 - ☐ faible

3- Quelles sont, d'après vous, les domaines ou les procédures à améliorer ?

- ☐ **Information concernant le protocole**
 - Voudriez vous améliorer les mises en place ?
 - La création des synopsis standardisées serait-il une solution ?
 - Où souhaiteriez-vous que les informations soient disponibles ?
- ☐ **Autres**

4- Avez-vous des propositions à faire pour améliorer le déroulement des études dans le Centre ?

5- Pourriez-vous classer par ordre décroissant de priorité les modifications à apporter à l'organisation des essais cliniques ?

6- Possédez-vous déjà des procédures internes ou des aide-mémoire concernant l'activité spécifique de votre service ? (Si oui, pouvez nous les faire parvenir ?)

7- Dans le cadre de cette démarche, seriez-vous prêts à faire partie d'un comité de rédaction ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

8- Autres remarques :

Vu, Le Président du Jury

Vu, le Directeur de Thèse

Vu le Directeur de l'U.E.R

RESUME :

Afin de développer de nouvelles thérapeutiques en Oncologie, des promoteurs publics ou privés mettent en place des essais cliniques conduits par des investigateurs. Afin d'apporter une aide logistique à ces derniers et répondre aux besoins des promoteurs, un service spécialisé s'est développé au sein du Centre de Lutte Contre le Cancer de Nantes : le Centre d'Evaluation Clinique (CEC).

Du fait de ce double statut de prestataire de services aux promoteurs d'essais cliniques et de service hospitalier, le CEC doit satisfaire à des exigences de qualité spécifiques à la recherche clinique mais également à des normes généralistes appliquées au Centre René GAUDUCHEAU. Dans le but d'être en conformité avec ces directives, le Centre d'Evaluation Clinique du Centre René GAUDUCHEAU s'est lancé dans une démarche de qualité.

MOTS CLES

- QUALITE
 - RECHERCHE CLINIQUE
 - CENTRE D'EVALUATION CLINIQUE
 - CANCER
-