

**UNIVERSITE DE NANTES**  
**FACULTE DE PHARMACIE**

---

**ANNEE 2005**

**N°35**

**THESE**  
  
**pour le**  
  
**DIPLÔME D'ETAT**  
  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Par Frédérique THOBY**

-----

**Présentée et soutenue publiquement le 14 juin 2005**

**INTÉRÊT ET LIMITES DE LA MISE EN PLACE  
DE STRUCTURES AUTONOMES DE  
RECHERCHE CLINIQUE AU SEIN  
D'ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ PRIVÉS**

**Président :** Monsieur Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

**Directeur de Thèse :** Monsieur Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie

**Membre du Jury :** Monsieur Patrice MASSEBOEUF, Pharmacien

# INTERET ET LIMITES DE LA MISE EN PLACE DE STRUCTURES AUTONOMES DE RECHERCHE CLINIQUE AU SEIN D' ETABLISSEMENTS DE SANTE PRIVES

<b>Glossaire</b>	p.8
<b>Introduction</b>	p.10
<b>Chapitre 1 - La recherche clinique</b>	
<b>1. Rappel des différentes phases du développement clinique</b>	
<u>1.1. Les études pré-cliniques</u>	p.12
• Le screening	p.13
• La pharmacologie expérimentale	p.13
• La toxicologie	p.13
• La pharmacocinétique	p.13
• Les méthodes alternatives	p.14
<u>1.2. Les études cliniques chez l'homme</u>	p.14
• Les études de phase I	p.14
• Les études de phase II	p.14
• Les études de phase III	p.16
• Les études de phase IV	p.16

<b>2.</b>	<b>Les étapes successives de la vie d'un essai</b>	p.19
2.1.	<u>Les enquêtes de faisabilité</u>	p.19
2.2.	<u>La sélection de centres investigateurs</u>	p.19
2.3.	<u>La mise en place de l'essai</u>	p.20
2.4.	<u>Le monitoring</u>	p.20
2.5.	<u>La fin d'essai et l'archivage</u>	p.21
2.6.	<u>Les audits</u>	p.22

## **Chapitre 2 - Les acteurs de la recherche clinique et leurs besoins**

<b>1.</b>	<b>Les promoteurs</b>	p.23
1.1.	<u>Les laboratoires pharmaceutiques</u>	p.23
1.2.	<u>Les prestataires de services ou CRO</u>	p.26
<b>2.</b>	<b>Les centres investigateurs</b>	p.29
2.1.	<u>Les centres hospitaliers publics</u>	p.29
2.2.	<u>Les investigateurs en pratique libérale</u>	p.31
2.3.	<u>Les réseaux de médecins</u>	p.31
<b>3.</b>	<b>Le patient</b>	p.33

<u>3.1.</u>	<u>L'information et le consentement du patient</u>	p.33
<u>3.2.</u>	<u>Ethique et comités de protection</u>	p.35

## **Chapitre 3 - Les structures autonomes de recherche clinique**

<b>1.</b>	<b>Un concept nouveau</b>	p.40
<u>1.1.</u>	<u>Analyse du marché et des besoins</u>	p.40
<u>1.2.</u>	<u>Construction du projet</u>	p.42
<u>1.3.</u>	<u>Mise en application</u>	p.46
<b>2.</b>	<b>Les sites « pilote »</b>	p.49
<u>2.1.</u>	<u>Les Nouvelles Cliniques Nantaises (NANTES)</u>	p.49
<u>2.2.</u>	<u>L'Hôpital Privé d'Antony (ANTONY)</u>	p.51
<u>2.3.</u>	<u>Le Centre Hospitalier Privé St Martin (CAEN)</u>	p.53
<b>3.</b>	<b>Bilan d'activité à 12 mois</b>	p.55
<u>3.1.</u>	<u>Bilan en interne</u>	p.55
<u>3.2.</u>	<u>Bilan en externe</u>	p.56
<u>3.3.</u>	<u>Bilan économique</u>	p.57

## **Chapitre 4 - Limites et perspectives d'amélioration**

<b>1. Limites du concept</b>	p.59
<u>1.1. Rentabilité financière</u>	p.59
<u>1.2. Charge de travail des TECs</u>	p.63
<u>1.3. Identification des clients</u>	p.64
<b>2. Perspectives d'amélioration</b>	p.66
<u>2.1. Le modèle économique</u>	p.66
<u>2.2. La mission des TECs</u>	p.67
<u>2.3. Le choix des sites</u>	p.68
<b>Conclusion</b>	p.69
<b>Références / Bibliographie</b>	p.71
<b>Annexes</b>	p.73

## GLOSSAIRE

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**AP-HP** : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

**ARC** : Attaché(e) de Recherche Clinique

**BPC** : Bonnes Pratiques Cliniques

**CCP** : Comité de Protection des Personnes

**CCPPRB** : Comité Consultatif pour la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale

**CIC** : Centre d'Investigation Clinique

**CNOM** : Conseil National de l'Ordre des Médecins

**CP** : Chef de Projet

**CRF** (*Case Report Form*) : cahier d'observation

**CRO** (*Contract Research Organization*) : société prestataire de services

**DCF** (*Data Clarification Form*) : demande de clarification

**EIG** : Evénement Indésirable Grave

**HI** : Honoraires Investigateurs

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

**REC** : Responsable d'Essai Clinique

**TEC** : Technicien(ne) d'Essai Clinique

**URC**: Unité de Recherché Clinique

## Introduction

Depuis plusieurs décennies, les avancées thérapeutiques dans le domaine du médicament ont largement amélioré l'espérance de vie et le niveau de santé. Ceci est en partie le résultat de la recherche émanant de l'industrie pharmaceutique. Cette recherche constitue pour les entreprises du médicament le moteur indispensable à leur croissance, et la qualité de leurs innovations est la condition de leur compétitivité au niveau international.

Progressant depuis plus de 10 ans dans ce secteur, et ayant occupé différents postes en développement clinique, j'ai eu l'occasion de suivre les évolutions permanentes de cet environnement exigeant (amélioration de la connaissance des maladies et de leurs traitements, contexte législatif, ...).

Aujourd'hui, face à un constat de recul de la recherche clinique en France, et d'une volonté affichée de la part de tous les acteurs de conserver et développer l'attractivité de notre pays dans ce domaine, plusieurs axes d'amélioration ont été proposés et mis en place. Dans ce contexte, j'ai récemment pu rejoindre AREMEL, société prestataire pour l'industrie pharmaceutique, dont l'objectif était de développer un réseau d'unités de recherche clinique au sein d'établissements de santé privés afin d'apporter aux

médecins qui le souhaitent un support organisationnel et logistique nécessaire à la bonne conduite des essais thérapeutiques auxquels ils participent.

Dans un premier temps, il est rappelé les différentes phases du développement clinique et les étapes successives d'un essai clinique. Puis, dans une seconde partie, les acteurs de cette recherche sont identifiés et les rôles et responsabilités de chacun sont précisés. Le troisième chapitre décrit le concept d'unités de recherche clinique développé par AREMEL, depuis sa conception jusqu'à la mise en application et dresse un premier bilan d'activité. Enfin, pour pallier les difficultés rencontrées tout au long de cette « aventure », les alternatives proposées ici, tant sur le plan financier que sur le plan organisationnel, pourraient ouvrir de nouvelles perspectives de travail.

# Chapitre 1 : La recherche clinique

## 1. De la molécule au médicament... Rappel des différentes étapes du développement clinique

Sur 10 000 molécules criblées, sélectionnées par « screening » comme nouveaux médicaments potentiels, les tests de laboratoires permettent l'identification d'une dizaine d'entre elles comme candidates au développement clinique. Après l'évaluation de ces molécules candidates chez l'animal, quelques unes sont étudiées en clinique chez l'homme, et seules une ou deux parviennent à l'étape ultime qu'est la mise sur le marché.

Enfin, et tout au long de sa vie, un médicament fait l'objet d'une veille scientifique rigoureuse et de réévaluations administratives régulières.

### 1.1. Les études pré-cliniques [1, 2]

Cette première période d'expérimentation regroupe les études réalisées en laboratoire, in vitro et chez l'animal, et constitue un préalable indispensable à toute administration du produit à l'homme. Elles portent sur les conditions de sécurité et d'efficacité lors de l'utilisation du produit. Elles s'intéressent

également aux études galéniques, qui vont permettre de définir les formes utilisables, et aux études de stabilité. C'est l'ensemble de ces études que l'on nomme également les pré requis.

- 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 (ou « drug design ») et l'exploration pharmacologique systématique.

- la pharmacologie expérimentale

Le nouveau produit existe avec des propriétés physico-chimiques strictement définies. On en dresse la 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.

- 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 tératogenèse et de toxicité des organes cibles.

- la pharmacocinétique

Malgré les controverses sur les expérimentations animales, l'utilisation de l'animal reste indispensable pour évaluer les nouvelles molécules car aucune autre méthode n'offre le même degré de fiabilité et d'acceptabilité. Ainsi, le devenir

du médicament dans l'organisme (et donc les propriétés pharmaceutiques de la molécule) est étudié avec notamment son absorption, son métabolisme, sa distribution par la circulation sanguine ou lymphatique, son élimination. Lorsque les résultats de ces études sur l'animal le permettent, et seulement après examen complet par les autorités administratives, ces expérimentations peuvent débiter chez l'homme.

- les méthodes alternatives

L'objectif de ces méthodes est de remplacer les modèles animaux par des préparations *in vitro* afin de tester de nouvelles substances médicamenteuses aussi bien en toxicologie qu'en pharmacocinétique. 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, réduisent le nombre d'animaux sacrifiés, permettent une économie de temps et limitent les dépenses consacrées à la recherche et au développement de ces nouvelles molécules. Elles ne peuvent cependant pas se substituer totalement aux expérimentations animales.

## **1.2. Les études cliniques chez l'homme [1, 2]**

Le développement clinique regroupe toutes les études réalisées chez l'homme. Ces études ont pour objectif d'évaluer l'efficacité et le profil de tolérance de nouvelles molécules identifiées comme prometteuses à l'issue des tests décrits précédemment. Elles se déroulent selon les Bonnes Pratiques Cliniques (B.P.C.) [annexe n°2] et sont encadrées par la loi Huriet-Sérusclat du

20 décembre 1988 [annexe n°1]. Cette loi, pratiquement inchangée depuis 1988, a dû être adaptée conformément à la Directive Européenne 2001/20/CE votée en 2001 : cette transposition a été faite dans la loi de Santé Publique votée le 6 août 2004, et inscrite au Code de la Santé Publique. Les décrets d'application devraient être publiés prochainement. La principale modification entraîne la suppression de la distinction entre « recherche avec bénéfice individuel direct » et « recherche sans bénéfice individuel direct », remplacée par l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour tous les essais cliniques.

Ces études cliniques chez l'homme se déclinent en 4 phases :

- les études de phase I

Le traitement expérimental est administré sous surveillance étroite (clinique et biologique) à un petit nombre de sujets volontaires en bonne santé. Cette phase I permet d'obtenir des informations sur la pharmacocinétique du produit ainsi que l'évaluation des grandes lignes de son activité pharmacologique et de son profil de tolérance. Ces études se déroulent dans des centres spécialisés (centres de pharmacologie clinique agréés) et la participation de ces volontaires sains est soumise à rémunération (il faut noter ici que, depuis la révision de loi décrite précédemment, la possibilité d'indemnisation des volontaires est étendue à toutes les recherches biomédicales).

- les études de phase II

Cette seconde phase, développée chez un petit nombre de patients (sujets malades), s'intéresse avant tout à l'efficacité du traitement : la phase IIa confirme le bénéfice thérapeutique et la phase IIb permet d'établir la courbe dose/réponse et donc de déterminer la dose minimale/optimale efficace. Elle se

préoccupe également de la sécurité d'emploi à court terme (effets secondaires occasionnés) et du mode d'administration (fréquence notamment).

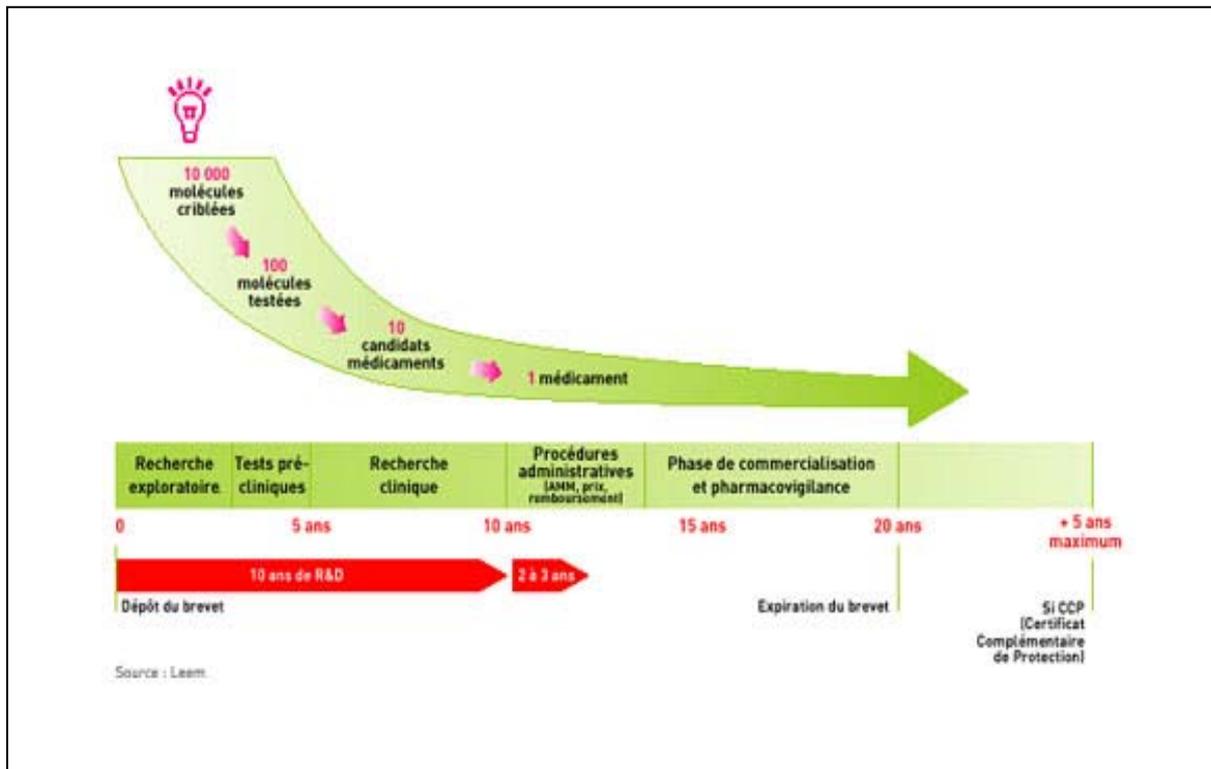
- les études de phase III

Ces études, partagées en études de phases IIIa et IIIb, regroupent les études d'efficacité et de tolérance sur une utilisation à long terme et sur un ensemble plus important de patients. Les précautions d'emploi chez les personnes à risques et les interactions avec d'autres produits associés sont alors déterminées. La phase IIIa permet la comparaison au traitement de référence (comparateur) ou bien au placebo si aucun traitement de référence n'est connu, et ce dans des conditions normales d'utilisation. La phase IIIb s'intéresse plus particulièrement aux extensions d'indications et à la recherche de nouvelles formes d'administration.

Ces 3 étapes (phases I à III), lorsqu'elles sont franchies avec succès, sont résumées dans un dossier complet qui sera présenté aux autorités d'enregistrement, pour recevoir l'approbation officielle appelée Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M.).

- Les études de phase IV

Elles font le lien entre recherche et marketing. Elles concernent les essais locaux sans visée d'enregistrement et les essais dont les molécules ont déjà obtenu leur A.M.M. (produits déjà sur le marché) et pour lesquelles de nouveaux dosages et indications sont testés. On y trouve également des études de qualité de vie, des enquêtes pharmaco-économiques ou épidémiologiques, des études sur des données complémentaires d'efficacité et de tolérance. Elles permettent ainsi d'affiner les connaissances sur le médicament et de mieux préciser ses modalités et conditions d'utilisation.



*Figure 1 - Cycle de vie d'un médicament*

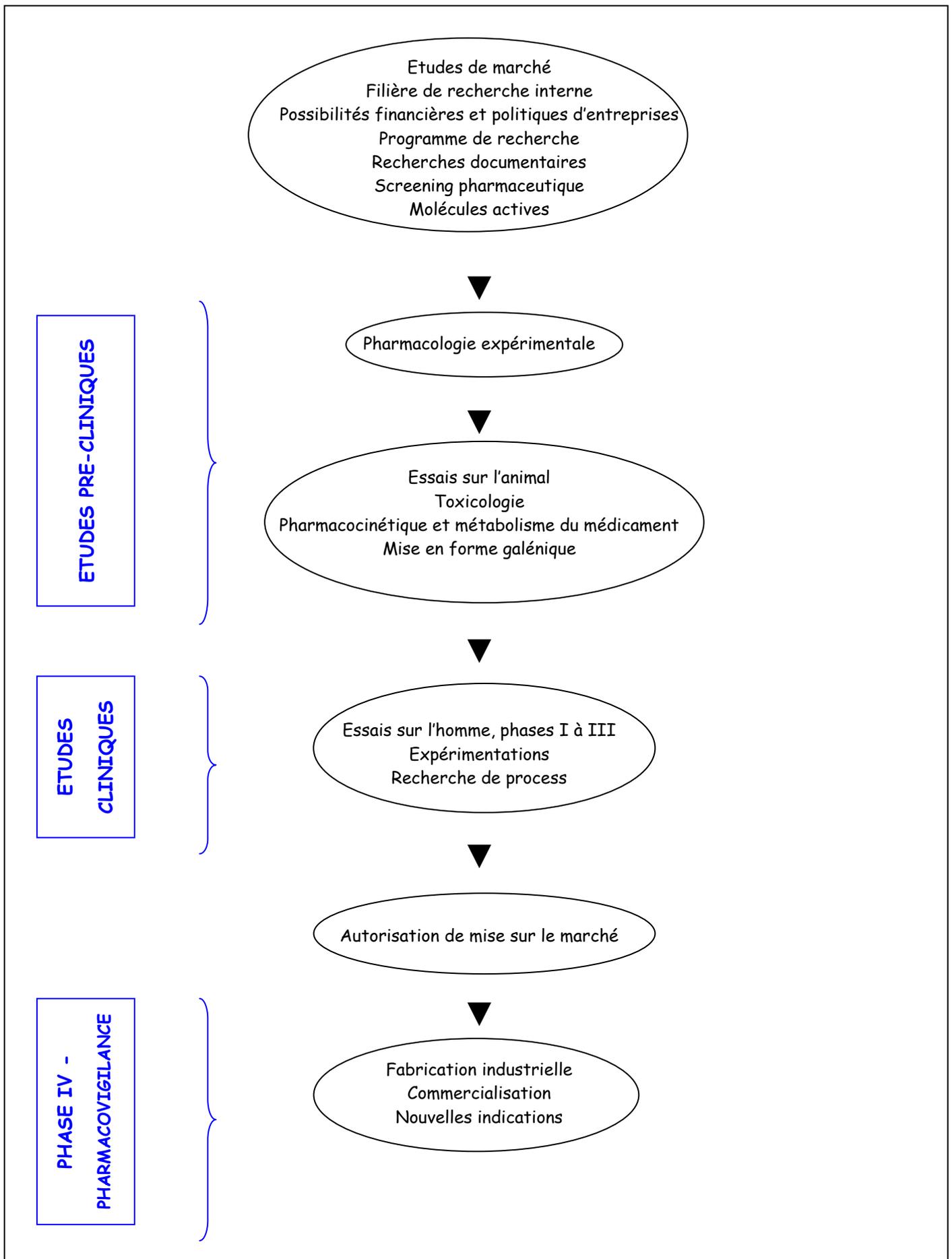


Tableau 1 - Les étapes du développement clinique

## 2. Les étapes successives de la vie d'un essai

### 2.1. Les enquêtes de faisabilité

C'est la toute première étape de la collaboration entre le promoteur (à l'initiative de l'essai thérapeutique) et l'investigateur (médecin responsable de la réalisation pratique de cet essai). Avant le lancement d'une étude, et afin de s'assurer de la pertinence d'un design d'essai ou du choix d'un centre, un questionnaire est adressé par le promoteur de l'étude aux investigateurs potentiels pour recueillir leur avis sur la faisabilité du projet. Plusieurs points sont revus : critères d'éligibilité des patients, fréquence de la pathologie telle que décrite dans le protocole, potentiel de recrutement du centre, calendrier et contraintes logistiques de l'essai, organisation du site, motivation de l'investigateur. Après discussion de tous ces éléments, l'investigateur peut décider de sa participation ou non à l'étude qui lui a été ainsi présentée.

### 2.2. La sélection des centres investigateurs

Différentes démarches peuvent être adoptées pour la recherche de centres investigateurs. La première est de solliciter des médecins connus des promoteurs, ayant déjà une expérience réussie en recherche clinique. La seconde se base sur le résultat des enquêtes de faisabilité décrites précédemment et permet alors de proposer aux investigateurs interrogés en amont de participer activement au projet dès concrétisation. Enfin, l'analyse fine d'un portefeuille régional, en collaboration avec les équipes marketing, permet d'identifier de nouveaux interlocuteurs à former et impliquer progressivement. Tous ces contacts doivent faire l'objet d'une documentation précise qui confirme la

motivation du centre, la qualification des médecins, le potentiel de recrutement du site, l'équipement disponible et l'organisation locale... Dès accord des deux parties (investigateur et promoteur), une liste d'investigateurs est envoyée au Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (C.C.P.P.R.B., prochainement C.P.P. ou « Comité de Protection des Personnes ») et une lettre d'intention est adressée au Ministère.

### **2.3. La mise en place**

L'essai clinique est confirmé et les centres investigateurs identifiés : la phase d'implantation peut avoir lieu. Elle s'effectue généralement au cours d'une réunion sur site de toute l'équipe médicale (investigateurs, infirmières, secrétaires, pharmacien,...). Le promoteur ou son représentant assure la formation et l'information de toutes les personnes impliquées dans le suivi de l'étude en détaillant le protocole ; il se charge de faire valider le dossier administratif (signature des documents contractuels), et présente le matériel de l'essai (cahiers d'observation et annexes, traitements). Il confirme le potentiel de recrutement du centre avec identification de patients susceptibles d'être inclus (à la lecture de leurs dossiers médicaux) d'après les critères d'éligibilité du protocole. Le centre investigateur est alors prêt à recruter les patients.

### **2.4. Le monitoring [2]**

Le centre investigateur est actif et le recrutement de patients est en cours. Le suivi de l'essai est alors assuré par un(e) attaché(e) de recherche clinique (A.R.C.) chargé(e) de vérifier le bon déroulement de l'étude. Il (elle)

contrôle les consentements écrits des patients, le respect du protocole, la qualité et l'intégrité des données recueillies dans les cahiers d'observation en les confrontant aux documents sources, la progression des inclusions. Une visite sur site permet ce suivi qui doit être régulier pour s'assurer de la bonne conduite de l'essai et permettre ainsi la mise en place rapide d'actions correctrices si des dérives sont identifiées. Chaque visite de monitoring doit être documentée par un rapport détaillé ou un courrier rappelant les points revus avec l'équipe médicale du site investigateur, information partagée entre le site et le promoteur. Le monitoring d'un centre (qui peut parfois se faire par téléphone) permet également de contrôler le rythme des inclusions et décider en conséquence des démarches à suivre (relance, amendement du protocole, fermeture de centre, proposition de cas supplémentaires).

## **2.5. La fin d'essai et l'archivage**

La période de recrutement et de suivi des patients est terminée. Les données ont été recueillies, contrôlées et validées. L'analyse des résultats a permis l'écriture d'un rapport clinique adressé par la suite à chaque centre investigateur ayant participé à l'étude. L'A.R.C. organise alors une visite de clôture et regroupe tous les documents de l'essai qui devront être archivés sur site pendant 15 ans, conformément à la législation européenne en vigueur. Ces documents sont classés en dossier administratif (protocole, convention financière, curriculum vitae, avis du CCPPRB, et tous les courriers échangés en cours d'étude) et en dossier clinique (copie de tous les cahiers d'observation, demandes de clarification, consentements, documents source). Dans le cadre d'essais menés en centre hospitalier, une visite à la pharmacie permet de

contrôler la traçabilité des produits et d'assurer la gestion des traitements non utilisés ou retournés par les patients.

## 2.6. L'audit [2]

L'audit est l'évaluation (non systématique), par un auditeur indépendant, de la qualité du suivi de l'essai. Cette technique de contrôle qualité implique le respect d'une méthodologie rigoureuse. L'objectif d'un audit doit être clairement défini avant sa réalisation. Il s'agit le plus souvent de vérifier que la fonction d'une personne ou d'un groupe est assurée de façon correcte, que les procédures opératoires et les exigences réglementaires sont appliquées, que des données fiables et vérifiables sont obtenues. L'audit donne lieu à un rapport où sont consignés les résultats des observations de l'auditeur : ce rapport comporte une partie descriptive du processus audité (audit de documents, de fonctionnement ou de données), le rappel de la méthodologie appliquée, les déviations et anomalies (critiques ou majeures) constatées, l'analyse des dysfonctionnements et les recommandations qui en découlent. Ce document reste à usage interne pour le promoteur et n'est habituellement pas transmis à l'investigateur même si les résultats lui sont communiqués sous une autre forme.

## **Chapitre 2 : Les acteurs de la recherche clinique et leurs besoins**

Ce chapitre a pour objet de préciser le rôle et les responsabilités de chaque intervenant impliqué dans la recherche biomédicale. En fonction de chaque étape de l'essai clinique, ces différents acteurs (le promoteur à l'origine de l'essai, l'investigateur responsable de sa réalisation pratique, et le patient au cœur même du projet) n'ont pas les mêmes objectifs et n'ont donc pas les mêmes besoins ou attentes.

### **1. Les promoteurs**

Ce sont eux qui décident de l'opportunité de réaliser une étude et qui assurent le suivi du projet depuis sa conception jusqu'à l'exploitation des résultats.

#### **1.1. Les laboratoires pharmaceutiques [3]**

Les laboratoires pharmaceutiques (ou promoteurs) mettent à la disposition du corps médical le traitement de l'étude, et ont la capacité de structurer et de gérer l'ensemble du processus, de la découverte à la commercialisation. Ils

doivent s'assurer du respect des bonnes pratiques cliniques dans la conduite des essais thérapeutiques dont ils sont responsables légalement, moralement et financièrement. Au sein du département de recherche clinique, et sous la responsabilité du directeur médical, plusieurs interlocuteurs sont identifiés (les titres peuvent varier d'une entreprise à une autre) :

- Le chef de projet

Ce médecin est en règle générale la personne responsable du protocole dans son ensemble. Il peut gérer plusieurs essais simultanément, sur une ou plusieurs molécules. Il valide le choix des centres investigateurs sélectionnés pour participer à l'étude. Il est l'interlocuteur référent pour toutes les questions médicales relatives au médicament et au protocole. Il participe régulièrement aux présentations des résultats d'études au cours de congrès nationaux et internationaux.

- Le responsable d'essais cliniques (R.E.C.)

Le responsable d'essais cliniques rapporte au chef de projet, et est en charge de tous les aspects logistiques de l'étude. Il fait souvent le lien avec la maison mère, et est en contact avec les autorités administratives (comités d'éthique, CNOM,...). C'est lui qui supervise l'approvisionnement des centres investigateurs en matériel et en traitement. De plus, il organise les réunions de présentation du projet. Il centralise les informations de tous les centres investigateurs impliqués et garde une vision globale de la progression de l'essai.

- L'attaché(e) de recherche clinique (A.R.C.)

L'ARC reste le contact privilégié de l'investigateur et assure le lien direct avec le promoteur. Il (elle) visite régulièrement tous les centres investigateurs pour contrôler les cahiers d'observation et vérifier l'exactitude des données

recueillies : il (elle) compare les données du dossier médical de l'investigateur (appelé document source) aux informations reportées sur le cahier d'observation de l'étude. Il (elle) a donc un accès direct au dossier médical du patient inclus dans le protocole tout en respectant la confidentialité des informations dont il prend ainsi connaissance. Il (elle) s'assure du bon déroulement de l'essai, tant sur le plan du respect du protocole et de ses contraintes que sur celui des exigences réglementaires.

Selon la structure et l'organisation du laboratoire pharmaceutique, un(e) ARC peut monitorer dans tous les domaines thérapeutiques ou bien être spécialisé. De même, il (elle) peut être responsable de plusieurs centres répartis en France ou bien être « régionalisé ».

- Autres intervenants

D'autres personnes peuvent être impliquées à différents stades de l'essai : le directeur du département médical du laboratoire, les auditeurs, les médecins de pharmacovigilance, les gestionnaires des bases de données, ...

- Les besoins du promoteur

Face à son objectif de réussite, le promoteur restera très vigilant dans le choix qu'il fera des centres investigateurs sollicités pour participer aux essais cliniques. Ce choix sera basé sur :

- l'expérience des praticiens et de leurs équipes (conduite d'études antérieures et performances de recrutement, résultats d'audits)
- la motivation de l'équipe du site (participation active à une recherche scientifique avancée ou novatrice, mise à disposition d'équipement ou des ressources supplémentaires, publications)
- l'organisation locale et la disponibilité du personnel directement liées à la charge de travail

- le potentiel de recrutement de patients (en regard des critères d'éligibilité du protocole)
- le respect des procédures (B.P.C.) et de la législation en vigueur (loi Huriet-Sérusclat)
- l'adhésion aux contraintes du protocole
- la possibilité d'avoir un accès libre et direct aux dossiers médicaux

Tous ces points sont validés par le promoteur avant la mise en place de l'essai.

## **1.2. Les prestataires de services ou « Contract Research Organisation » (C.R.O.) [3]**

- Leur identité et leur mission

Ces sociétés, en plein essor depuis quelques années, jouent le rôle d'intermédiaires entre le promoteur et les investigateurs. Elles peuvent gérer tout ou partie d'un projet depuis sa conception et l'écriture du protocole, jusqu'à la présentation des résultats en passant par le monitoring des centres investigateurs. Le plus souvent, il s'agit d'entreprises privées, mais des structures universitaires ou administratives peuvent également remplir cette fonction. L'implication d'une CRO présente de nombreux avantages pour le promoteur : avantage financier par absorption des pics d'activité ponctuels sans embauche de personnel, souplesse de fonctionnement avec modulation des services en fonction des projets, rapidité des résultats et qualité des prestations du fait du professionnalisme de ces sociétés. Le principal élément bloquant de cette sous-traitance reste que les investigateurs expérimentés préfèrent traiter directement avec le promoteur.

- Les critères de choix

L'importance de son rôle, les budgets qui lui sont consacrés imposent au laboratoire qui sous-traite un choix judicieux du prestataire de services. Plusieurs critères sont retenus :

- la qualité de la prestation d'après sa description très précise détaillée sur un contrat,
- le prix jamais dissocié du critère précédent,
- le temps rapporté aux prestations réelles,
- l'expérience de la société et ses références,
- la qualification du personnel,
- les procédures internes et notamment le contrôle qualité.

- La relation promoteur/prestataire

Aucune limite n'est définie à l'implication d'une société de service. Il est cependant important d'éviter les cascades de sous-traitance qui rendent difficile le contrôle du projet. La transparence du contrat établi entre promoteur et prestataire reste le meilleur garant de satisfaction. Les objectifs doivent être clairs et compris, les contacts faciles. Tout doit être précisé : comment sont choisis les centres investigateurs, qui gère l'étude, quel type de monitoring est planifié, comment est organisée la formation, quels systèmes de communication sont recommandés, quelles sont les modalités de rémunération... Les responsabilités de chaque partie doivent ainsi être attribuées et suivies rigoureusement tout au long du projet. Les sources de conflit peuvent émaner du promoteur, du prestataire voire de l'investigateur : il s'agit le plus souvent d'une incompréhension ou d'une imprécision du contrat, d'une inadéquation des moyens mis en œuvre pour l'atteinte des objectifs alors à l'origine de dysfonctionnements importants, une communication insuffisante...

- Les besoins du prestataire

Ils sont comparables à ceux du promoteur décrits précédemment puisque ces sociétés de service sont pour la majorité spécifiquement orientées vers la réalisation d'études cliniques. Les objectifs du prestataire sont ceux du promoteur, avec les mêmes contraintes et les mêmes enjeux de résultats. Le rôle d'intermédiaire entre le promoteur et l'investigateur impose une excellente connaissance des attentes de l'un et de l'autre, et une maîtrise parfaite des outils et des méthodologies, afin de pouvoir satisfaire au mieux les deux parties.

## 2. Les centres investigateurs

Les investigateurs sont des médecins, exerçant en ville ou en milieu hospitalier, formés à la recherche clinique, et sont responsables de la réalisation pratique d'un essai clinique proposé par un promoteur. Ils sont en charge du suivi médical des patients et restent garants de l'éthique. Enfin, ils ont un rôle essentiel dans l'interprétation clinique des résultats.

### 2.1. Les centres hospitaliers publics [3]

- Leur identité

Les centres hospitaliers publics, généraux ou universitaires, sont souvent la cible d'un certain nombre d'essais cliniques de phase précoce nécessitant une logistique particulière comme par exemple un plateau technique important pour les examens complémentaires (prélèvements sanguins, imagerie,...) ou le regroupement de plusieurs spécialités médicales permettant une surveillance d'autres fonctions que celle étudiée dans l'essai. Les équipes sont par ailleurs importantes dans chacun des services impliqués dans les études, ce qui permet une répartition de la charge de travail entre le chef de service, les médecins titulaires, les infirmières ou les internes. Certains de ces établissements, peu nombreux en France, sont également le siège des essais de pharmacologie clinique (de phase I) menés chez les patients volontaires sains.

La mise en place d'essais cliniques au sein de ces centres hospitaliers impose de négocier avec la direction pour évaluer les surcoûts et avec la pharmacie pour organiser la gestion des traitements (les médicaments devant obligatoirement transiter par la pharmacie de l'hôpital).

- Les Centres d'Investigation Clinique (C.I.C.)

Depuis quelques temps, les Centres d'investigation Clinique (C.I.C.) [7] ont répondu aux besoins des centres hospitaliers publics en terme de recherche clinique. Ces structures, soutenues par l'INSERM, constituent une interface entre les chercheurs fundamentalistes et les médecins cliniciens. Les C.I.C. réunissent des compétences pluridisciplinaires au sein d'un même site : ils peuvent s'appuyer sur l'expertise scientifique et technique des laboratoires de recherche ainsi que sur l'expertise médicale des services cliniques. Ils disposent de lits pour accueillir les patients qui participent aux études, de locaux techniques, de salles de consultations, d'un ensemble d'équipements et de personnels spécialisés (médecins, infirmières). Les promoteurs des essais réalisés dans ces structures sont l'INSERM, l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) ou bien les laboratoires pharmaceutiques. Chaque C.I.C. s'appuie sur un comité technique qui analyse la faisabilité des projets, qui aide à sa formalisation et son suivi, et qui évalue sa qualité.

L'objectif de ces centres d'investigation clinique est d'aider à générer des connaissances nouvelles en contribuant au développement des recherches innovantes et en facilitant leur déroulement par la mise à disposition des investigateurs de moyens techniques et scientifiques. Ils représentent des pôles d'expertise dans leur domaine d'activité propre. Les C.I.C. sont ouverts à des investigations cliniques de toute nature, portant sur le sujet sain ou malade, avec ou sans bénéfice individuel direct (agréments ministériels).

## 2.2. Les investigateurs en pratique libérale [3]

Les médecins de ville, qu'ils soient généralistes ou spécialistes, sont sollicités par les promoteurs dans le cadre d'essais cliniques s'adressant plus particulièrement à des patients suivis en ambulatoire pour des pathologies chroniques. Ces investigateurs doivent être motivés et organisés pour pouvoir mener, seul, et de front, leur activité habituelle (consultations/actes techniques/visites à domicile) et l'activité de recherche clinique. Contrairement aux centres hospitaliers, les cabinets médicaux de ville ne disposent pas de la logistique adéquate (locaux disponibles pour les réunions ou le monitoring, matériel nécessaire comme des connexions informatiques et téléphoniques, espace pour le stockage des documents relatifs aux études, proximité de plateau technique pour la réalisation d'examens complémentaires,...) pour mener à bien les essais qui sont proposés. Néanmoins, une organisation parfaite de certains de ces médecins a fait qu'ils dépassent parfois pour un même projet les performances d'équipes hospitalières !

## 2.3. Les réseaux des médecins [3]

Dans le contexte actuel de la recherche clinique, des réseaux de médecins investigateurs ont été créés et représentent une alternative intéressante entre une pratique solitaire difficile, et une structure plus centralisée du type S.M.O. ou « *site management organization* »: ces structures, essentiellement développées aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne, permettent aux praticiens libéraux (généralistes ou spécialistes) de venir avec leurs propres patients pour la réalisation d'études cliniques dans des centres parfaitement adaptés (personnel qualifié, infrastructures, logistique...).

On trouve en France des réseaux nationaux, plurirégionaux, ou locaux, de généralistes (EURAXI, MG RECHERCHE,...) et des réseaux de spécialistes (en pneumologie ou en pédiatrie par exemple...). En fonction de leur organisation, l'investigateur peut accepter de travailler exclusivement ou non avec ce réseau.

Il existe, pour un médecin, plusieurs avantages à rejoindre un réseau d'investigateurs :

- en premier lieu parce qu'il s'agit d'un moyen idéal pour se former à la recherche clinique au travers de modules de formation assurés par des praticiens expérimentés
- ensuite parce que le réseau joue un rôle « d'apporteur d'affaires » en facilitant l'accès à de nombreux projets diversifiés que lui proposent les promoteurs
- et enfin parce qu'il existe une véritable dynamique d'équipe avec partage d'expériences

Il arrive parfois que la notion d'appartenance exclusive à un réseau soit perçue de façon plus ou moins péjorative par les autorités ordinales dans la mesure où elle risque de réduire l'indépendance du praticien. Par ailleurs, la réputation d'un réseau peut tout à fait remettre en cause celle du praticien.

### 3. Le patient

Le patient, volontaire, qui peut être un sujet sain ou malade, est au centre de l'essai clinique. Il est le seul à prendre la décision finale de participer ou non au projet de recherche qui lui est proposé. Son consentement doit être libre et éclairé. Les versions en vigueur de la loi Huriet-Sérusclat [annexe n°1], des Bonnes Pratiques Cliniques [annexe n°2] et de la déclaration d'Helsinki [annexe n°3], où figurent les principes du consentement éclairé, constituent la base éthique de tout essai clinique. Elles doivent être entièrement connues et rigoureusement suivies par toute personne engagée dans une activité de recherche chez l'homme.

#### 3.1. L'information et le consentement du patient

- L'obtention du consentement

L'expérimentation clinique implique la participation éclairée de sujets volontaires. Le recueil du consentement de ces participants ne se conçoit qu'après dispensation d'une information la plus complète possible : celle-ci fera l'objet d'un formulaire écrit ainsi que d'une explication orale de la part de l'investigateur pour répondre aux questions du patient et dissiper toute ambiguïté. Cette information doit reprendre plusieurs points essentiels à la bonne compréhension des modalités de l'essai :

- la nature expérimentale de l'étude (notion de recherche),
- les objectifs principaux et secondaires,
- le schéma et la durée de l'essai,
- la méthodologie,
- les bénéfices thérapeutiques attendus,

- les contraintes et les risques prévisibles avec notamment la mention d'effets secondaires et indésirables,
- les traitements alternatifs,
- la confidentialité des données patients,
- la possibilité de retrait du consentement à tout moment sans obligation d'en donner la raison et sans désavantage pour la prise en charge ultérieure,
- les particularités administratives (rémunération si applicable, remboursement de frais, assurance et indemnisation).

L'information du patient doit être complète, loyale et compréhensible.

Le consentement éclairé doit faire l'objet d'un document séparé de celui de l'information décrite précédemment. Il sera daté et signé par l'investigateur et par le patient ou son représentant légal (mineurs ou situations d'urgence). La procédure d'obtention du consentement éclairé d'un patient participant à un essai clinique est développée dans les Bonnes Pratiques Cliniques. Le recueil de ce consentement doit se faire à l'abri de toute pression morale ou financière et ne doit pas devenir une formalité dont le médecin s'acquitte par obligation. Il reste la base d'une véritable relation transparente de « partenariat » entre l'investigateur et le patient, dans laquelle chacun garde sa responsabilité.

- Révision de la loi Huriet-Sérusclat [annexe n°4]

La principale motivation de cette révision est sa mise en conformité avec la directive européenne 2001/20/CE. Les principaux changements introduits par le projet sont :

- Le remplacement de l'actuel régime de déclaration par un régime d'autorisation

- La suppression de la distinction entre « recherches avec bénéfice individuel direct » et « recherches sans bénéfice individuel direct »
- L'adaptation des règles de protection des personnes pour les recherches portant sur les sujets incapables d'exprimer leur consentement
- La modification du rôle des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (C.C.P.P.R.B.)
- La mise en place d'un répertoire national public des recherches biomédicales en cours.

Seul le changement relatif à la clarification des règles de protection des personnes concerne ce chapitre sur l'information et le consentement du patient. La loi Huriet-Sérusclat, dans sa rédaction actuelle, s'oppose à la réalisation de recherches biomédicales sur des personnes hors d'état d'exprimer leur consentement (maladie d'Alzheimer notamment). Afin de corriger ces limitations préjudiciables au développement des connaissances et des thérapeutiques dans ce domaine, il est proposé de remplacer certaines dispositions du Code de la Santé Publique pour permettre le recueil du consentement d'une personne de confiance (famille ou proche ou représentant légal). Pour les situations d'urgences, il est proposé de maintenir les dispositions actuelles.

### **3.2. Ethique et comités de protection [3]**

Tous les essais cliniques doivent se conformer à une réglementation rigoureuse et doivent être examinés par un comité d'éthique ou comité de protection des personnes dans la recherche biomédicale (C.C.P.P.R.B.).

- Rôles et responsabilités des comités

Les C.C.P.P.R.B. sont des structures régionales, indépendantes, mises en place au sein des hôpitaux en application de la loi Huriet-Sérusclat. Chaque comité se compose de 8 à 15 personnes regroupant une majorité de médecins attachés à l'hôpital, au moins un généraliste non attaché à l'hôpital, au moins un membre du personnel infirmier, un ou plusieurs pharmaciens, un psychologue et un juriste ou autre personne étrangère au monde médical. Il y a actuellement en France 49 C.C.P.P.R.B. en exercice. Le mandat des membres de ces comités, nommés par le gestionnaire des établissements hospitaliers et dont la liste est accessible au public, a une durée de 4 ans renouvelable.

La responsabilité principale du comité d'éthique est de veiller au respect des droits et de la sécurité des participants aux protocoles thérapeutiques. Elle comporte trois grands volets :

- l'assurance que l'essai clinique lui-même n'expose pas les participants à des risques hasardeux (examen approfondi du protocole et de toutes les documentations disponibles sur le produit à l'étude),
- l'examen minutieux de toute l'information présentée aux participants afin de s'assurer que les patients ont bien reçu des explications précises et compréhensibles leur permettant de donner un consentement éclairé,
- la mise à disposition du comité (de la part du promoteur) de toutes les données mises à jour relatives aux étapes de développement du produit étudié avec notamment les informations sur les effets secondaires graves apparus depuis le début des essais.

Le comité d'éthique formule des exigences et des recommandations à l'égard du promoteur et de l'investigateur, pour s'assurer que toutes les mesures sont prises pour protéger les droits et la sécurité des patients participant à

l'essai clinique en question. Lors de la soumission d'un projet d'essai clinique à un comité d'éthique (essai qui ne peut pas démarrer sans avis favorable de ce comité), les points suivants doivent être revus : la capacité pour les investigateurs et leurs équipes de réaliser l'essai, l'adéquation du protocole aux objectifs de l'étude (efficience scientifique et rapport bénéfices/risques), l'information patient telle que détaillée précédemment, les modalités de recrutement, les dispositions prévoyant une indemnisation ou un dédommagement. Le comité d'éthique doit émettre son avis par écrit, dans un délai raisonnable, en identifiant précisément l'essai, les documents étudiés, l'identité des membres ayant participé à la réunion et la date d'examen.

- Révision de la loi Huriet-Sérusclat [annexe n°4]

En reprenant ce qui a été décrit précédemment dans le paragraphe relatif à l'information et au consentement du patient, et précisant les principaux changements attendus dans le cadre de cette révision, deux items concernent les C.C.P.P.R.B. :

- le remplacement de l'actuel régime de déclaration par un régime d'autorisation. On passe donc d'un mode déclaratif à un régime d'autorisation par une « autorité compétente » et l'avis du comité de protection des personnes est obligatoirement favorable. Cela implique une responsabilité renforcée du rôle des C.C.P.P.R.B. (qui ne seront plus consultatifs) et une modification de leur organisation.
- la modification du rôle des C.C.P.P.R.B. qui deviennent des « comités de protection des personnes qui se prêtent à la recherche » (C.P.P.). Dans le projet de loi, le comité émet un avis qui prend un caractère délibératif puisque la recherche ne peut commencer qu'après avis favorable de ce comité. Par ailleurs, le projet de loi relatif à la bioéthique propose de confier aux comités, outre les missions en matière de recherches

biomédicales, des missions concernant la constitution de collection d'échantillons biologiques : dans ce cadre, le comité évalue la pertinence éthique et scientifique du projet ainsi que l'information et les modalités de recueil du consentement des participants. Il introduit aussi la notion de comité spécialisé à compétence nationale.

## Chapitre 3 : Les structures autonomes de recherche clinique

Après ces quelques rappels sur le développement clinique, son environnement et ses enjeux, cette troisième partie aborde un nouveau concept né du constat du recul de la recherche clinique en France et de la volonté, de la part de tous les acteurs, de conserver et développer l'attractivité de notre pays dans ce domaine.

Pour renforcer la performance de la recherche clinique, plusieurs hypothèses de travail peuvent être proposées :

- le renforcement de la formation des acteurs (médecins, infirmières,...) et la valorisation des compétences
- l'information des patients et l'implication des associations de malades
- l'amélioration de la communication autour de cette notion de recherche biomédicale
- l'optimisation de l'organisation des essais thérapeutiques, avec le développement de nouvelles structures se rapprochant des SMO (citées dans le chapitre 2-paragraphe 2.3.) mais différentes parce qu'implantées au sein même des établissements hospitaliers.

C'est sur ce dernier point que s'appuie le nouveau concept présenté dans cette partie. Ce chapitre décrit les différentes étapes de la création de structures autonomes de recherche clinique, organisées en réseau et dresse les premiers bilans après plusieurs mois d'existence.

## 1. Un concept nouveau

### 1.1. Analyse du marché et des besoins

La France est le 4<sup>ème</sup> marché pharmaceutique mondial et représente en Europe 20% du développement clinique [6]. Malgré cette position enviable, le nombre d'essais cliniques et la part de patients français inclus dans les grandes études internationales ne cessent de diminuer d'année en année. Une tendance qui semble s'aggraver puisque le nombre d'essais déclarés à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (A.F.S.S.A.P.S.) a régressé de 17% entre 1998 et 2002, et de 11% en un an entre 2002 et 2003 [5].

Les enquêtes qui ont permis ce constat ont également mis en exergue un certain nombre de caractéristiques permettant d'identifier les atouts et les faiblesses de la recherche clinique en France :

- des atouts solides et reconnus : l'existence de réseaux actifs d'investigateurs (qu'ils soient généralistes ou spécialistes) formés et motivés, des experts et leaders d'opinion influents, un fort potentiel de recrutement de patients avec des cohortes de mieux en mieux individualisées, les délais de réponse des C.C.P.P.R.B. actuels plus courts que dans les autres pays européens
- des faiblesses significatives et pénalisantes : la disponibilité insuffisante des médecins par manque de temps, le nombre moyen de patients par centre actif (7,6 contre 20,3 en Asie ou 15,8 en Europe de l'Est) ainsi que la vitesse de recrutement (1,5 patients recrutés/mois/centre actif contre 4,3 en Europe de l'Est) [10], les modalités dissuasives de rémunération des investigateurs ainsi que la non communication (ou trop rare) des résultats d'études auxquelles ces derniers participent, l'image encore trop négative

de la recherche vis à vis du patient (notion de cobaye), le bon niveau de remboursement des soins en France qui ne favorise pas le recrutement de patients dans les essais en comparaison d'autres pays où la recherche clinique reste une possibilité d'accéder à des soins médicaux sans frais, un domaine d'activité non encouragé (budget, postes, logistique) que ce soit dans le public ou bien dans le privé.

La qualité de la prise en charge médicale et la simplicité des procédures administratives par rapport à celles de nos voisins devraient contribuer à constituer un avantage compétitif pour la France. En revanche, l'organisation en terme de recherche clinique doit impérativement être optimisée et plusieurs axes majeurs d'amélioration peuvent être envisagés :

- la mise à disposition du corps médical de moyens techniques, logistiques et humains adaptés
- le professionnalisme des investigateurs par la formation et ses corollaires (qualification, certification,...)
- l'accessibilité aux patients par une réelle communication et promotion positive de la recherche auprès du public.

C'est sur le premier point (assistance logistique et humaine) que s'est concentré le projet de création de structures autonomes de recherche clinique. L'idée est alors de développer une prestation qui permette d'optimiser l'organisation de la recherche clinique, de façon à ce que tous les acteurs soient gagnants. Pour les investigateurs, il s'agit de leur apporter une aide au quotidien et sur leur lieu d'exercice : AREMEL met alors à leur disposition une technicienne d'études cliniques (TEC) en charge de la logistique globale des essais, dont le rôle et les responsabilités sont décrits plus loin (paragraphe 1.2. « Recrutement des TECs »), facilitant ainsi le recrutement des patients et la

qualité des données recueillies. Pour les promoteurs, il s'agit de leur donner accès à des centres d'excellence, organisés pour mener à bien les études (investigateurs disponibles, patients ciblés, plateaux techniques), et donc d'atteindre voire dépasser leurs objectifs (quantité, qualité, délais) ce qui leur permet de réduire considérablement leurs coûts de fonctionnement. En compensation de ce service rendu à la fois aux médecins et à l'industrie, AREMEL a construit un modèle financier qui prévoyait une rétribution de la part des investigateurs et de la part des promoteurs.

## **1.2. Construction du projet**

Forte de l'analyse du marché décrite précédemment, la société AREMEL a donc lancé le projet de création de structures autonomes de recherche clinique au sein d'établissements privés dans le but d'apporter aux médecins qui le souhaitent un support organisationnel et logistique nécessaire à la bonne conduite des études cliniques, et faciliter ainsi le développement de la recherche clinique dans les cliniques et hôpitaux privés.

Trois sites « pilotes » ont été identifiés (critères de choix décrits ci-après) et, pour chacun d'eux, une évaluation de l'activité de recherche clinique (existante et à venir) a été réalisée afin de valider l'hypothèse de travail. AREMEL a ensuite recruté les techniciennes d'études cliniques (T.E.C.) responsables de l'animation de la structure sur chacun des sites et les a accompagnées dans la mise en place de ce nouvel outil de travail. Puis, dans un deuxième temps, il a fallu approcher les promoteurs d'essais cliniques pour leur présenter le concept et les convaincre de sa pertinence afin de mettre en place d'éventuels partenariats.

- Identification des sites « pilotes »

Le choix s'est avant tout orienté vers des hôpitaux et des cliniques privés, et ce pour plusieurs raisons :

- les structures publiques se sont, pour certaines, déjà organisées en matière de recherche clinique avec notamment du personnel dédié et des locaux/matériel mis à disposition spécifiquement pour cette activité,
- les circuits de validation administrative sont beaucoup plus lourds dans le public que dans le privé freinant une gestion optimale des dossiers (nombreux intervenants, procédures, délais,...)
- le potentiel de patients inexploité dans le cadre de la recherche clinique est nettement plus important dans les structures privées.

Plusieurs critères de choix ont été définis pour orienter la sélection des sites:

- la taille des établissements (> 200 lits)
- la diversité des spécialités médicales
- les plateaux techniques complets (scanner, IRM, urgences,...)
- la présence d'autres infrastructures (pharmacie, laboratoires d'analyses médicales,...)
- la répartition géographique

Les 3 premiers sites partenaires :

- Les Nouvelles Cliniques Nantaises (N.C.N. - Nantes 44)
- L'Hôpital Privé d'Antony (H.P.A. - Antony 92)
- Le Centre Hospitalier Privé St Martin (C.H.P. St Martin - Caen 14)

- Evaluation de l'activité de recherche clinique

Après avoir rencontré les directeurs d'établissement et les présidents de CME qui nous ont confirmé l'intérêt de mettre en place ces unités de recherche

clinique au sein de leur site afin de développer un véritable pôle de recherche, nous avons organisé des réunions d'information auprès de la communauté médicale dans son ensemble pour leur présenter notre projet. A l'issue de ces sessions, nous avons travaillé au sein de chaque spécialité pour établir avec les médecins l'état des lieux de la recherche clinique :

- des essais cliniques sont-ils actuellement en cours ?
- si oui, lesquels (listing) ? si non, pourquoi et y a-t-il une possibilité de développer cette activité (intérêt des praticiens) ?
- quelle charge de travail cela représente-t-il pour les personnes impliquées ?
- combien de dossiers peuvent être suivis par mois ou par an (rythme de recrutement) par l'équipe ?
- quelle est la connaissance de l'environnement législatif ?

Après avoir donc dressé un bilan d'activité pour chaque clinique, et confirmé l'intérêt des personnes rencontrées à s'investir dans les essais thérapeutiques, nous avons exploité les résultats de l'enquête pour décider ou non de poursuivre notre projet en fonction de perspectives chiffrées (nombre de dossiers inclus par mois, nombre et type d'études, rémunération des investigateurs...). Le potentiel de recrutement des sites, la motivation des équipes, l'accueil très favorable de notre proposition, ont été les facteurs essentiels de lancement des 3 premiers sites pilotes.

- Recrutement des T.E.C.s

Le profil recherché des candidat(e)s exigeait plusieurs qualités :

- une formation initiale scientifique (BAC + 4 ou + 5)
- une formation complémentaire spécialisée en recherche clinique

- une expérience terrain avec un minimum de 3 à 5 ans passés au sein d'une équipe médicale hospitalière ou au sein d'un laboratoire ou prestataire de services, dans le domaine du suivi d'essais cliniques.
- la pratique courante de l'anglais restait un plus : de nombreux documents de travail (protocoles, cahiers d'observation,...) sont rédigés en anglais, des contacts directs avec le sponsor anglais peuvent être exigés en cours d'étude, une participation à des réunions internationales peut également être proposée...

Les personnes intéressées devaient à la fois faire preuve de rigueur et d'autonomie, et à la fois de qualités relationnelles développées (collaboration étroite avec les investigateurs et autres personnels de la clinique - voire avec certains patients -, et avec les différents représentants du promoteur). Le management de proximité ne devait pas être un facteur bloquant pour les candidat(e)s, et l'esprit d'équipe avec une forte notion de partage de savoir-faire devait être un des points essentiels à développer au sein de ce nouveau réseau.

Le rôle et les responsabilités des techniciennes étaient les suivantes :

- participer aux réunions de mise en place et de formation organisées par le promoteur
- faciliter le recrutement des patients par une présélection des dossiers médicaux avec les investigateurs et vérification des critères d'éligibilité
- faire réaliser et contrôler de façon régulière les examens médicaux des patients recrutés
- contrôler la tenue des cahiers d'observation (version papier et/ou électronique)
- s'assurer du bon suivi des patients et du respect des procédures conformément au protocole

- assurer le suivi de la bonne gestion des traitements (approvisionnement, dispensation, retours) en collaboration étroite avec le pharmacien du site
- participer aux visites de monitoring du promoteur
- participer aux réunions de clôture des essais cliniques et à l'archivage
- dresser régulièrement un état des lieux de l'activité de l'unité de recherche clinique auprès de la direction des opérations d'AREMEL.

La présente énumération des missions confiées aux TECs ne revêtait aucun caractère exhaustif de sorte que celles-ci pouvaient être amenées à accomplir toutes autres tâches nécessaires au bon déroulement des études.

### **1.3. Mise en application**

Après l'identification des sites et le recrutement des TECs, le projet est entré dans sa phase concrète.

Responsable des opérations, j'ai accompagné chaque technicienne dans chacun des établissements pendant plusieurs jours. Un bureau leur était dédié au sein même de la clinique avec tout l'équipement nécessaire. Ensemble, nous avons rencontré les équipes de tous les services pour expliquer le rôle et la mission de la TEC, répertorier les essais cliniques en cours et sur lesquels il était possible d'intervenir rapidement, et pour encourager les personnes non impliquées dans les études, souvent par manque de temps, à s'y intéresser de plus près puisque AREMEL était là pour les seconder au quotidien - il était en effet indispensable de faire croître la charge de travail des techniciennes (justification du poste et validation de l'hypothèse de travail) et de développer l'activité recherche clinique sur chaque site.

Les équipes médicales les plus motivées ont très vite confié aux TECs un certain nombre de protocoles à suivre. Les techniciennes ont alors parfois assisté aux consultations, accompagné les patients - que ce soit pour les aider à compléter des questionnaires ou autres documents de suivi, ou que ce soit pour les orienter vers la pharmacie pour les traitements ou vers le laboratoire pour les examens complémentaires -, assisté l'investigateur dans la gestion des documents de l'essai (cahiers d'observation, fiches de suivi, dossier administratif, correspondances,...) avec notamment la saisie des données dans les cahiers électroniques. Elles ont par ailleurs participé de façon très active aux visites de monitoring des attachés de recherche clinique du promoteur permettant ainsi un gain de temps non négligeable pour les 2 parties.

Au fur et à mesure, chaque technicienne est devenue parfaitement autonome. Connues et reconnues dans la clinique (parce que présentes à plein temps, disponibles et facilement joignables en interne), elles ont su s'organiser pour développer un véritable pôle actif de recherche clinique au sein des établissements (objectif principal vis-à-vis des directions). J'effectuais alors une visite sur site tous les 15 jours pour m'assurer de la qualité du travail de cette équipe terrain et de la satisfaction des équipes médicales.

Le suivi d'activité étant primordial pour AREMEL, plusieurs systèmes de reporting ont été mis en place :

- des RV téléphoniques hebdomadaires avec un bilan des essais en cours et à venir (recrutement, difficultés particulières, nouveautés,...), un état des lieux des collaborations mises en place avec les investigateurs et un point sur les contacts avec les promoteurs
- un site internet comprenant une rubrique accessible uniquement aux TECs et à moi-même, avec des tableaux de bord à compléter quotidiennement

pour pouvoir partager les informations en réseau de façon optimale et avoir une vision « on-line » de l'activité des sites

- des réunions d'équipe au siège d'AREMEL 1 fois toutes les 6 semaines pour fédérer, pour échanger sur les difficultés et les succès, et pour partager nos savoir-faire.

## 2. Les sites « pilote »

### 2.1. Les Nouvelles Cliniques Nantaises N.C.N. (NANTES)

C'est en 2003 que les 3 cliniques - St Henri, St Damien et St Paul - ainsi que le centre d'Imagerie Médicale et de Cancérologie Catherine de Sienne se sont regroupés sur un nouveau site. Cet établissement, où plus de 120 praticiens exercent dans toutes les spécialités chirurgicales et médicales, dispose de plus de 300 lits.

L'activité d'AREMEL s'est concentrée au départ sur les services de cardiologie, de chirurgie vasculaire, d'orthopédie et de gastro-entérologie pour lesquels une douzaine d'essais étaient en place. Les projets à venir concernaient ces mêmes équipes et les services de pneumologie, d'endocrinologie et de cancérologie.

Parmi les points forts dus à cette nouvelle organisation sur site, on peut noter :

- le recrutement mensuel des patients qui a vu son rythme croître de façon significative depuis l'arrivée de la TEC (cf tableau ci-dessous)
- la qualité des données recueillies et les délais de mises à jour des documents et bases de données qui ont été particulièrement améliorés
- la motivation et l'implication des investigateurs ainsi que celles du pharmacien de l'établissement qui ont tous été un support important pour l'intégration de la TEC et pour le développement de notre projet
- une activité importante liée aux essais d'initiative médicale à visée de publication, également soutenue par la direction de la clinique alors valorisée par les travaux de ses équipes.

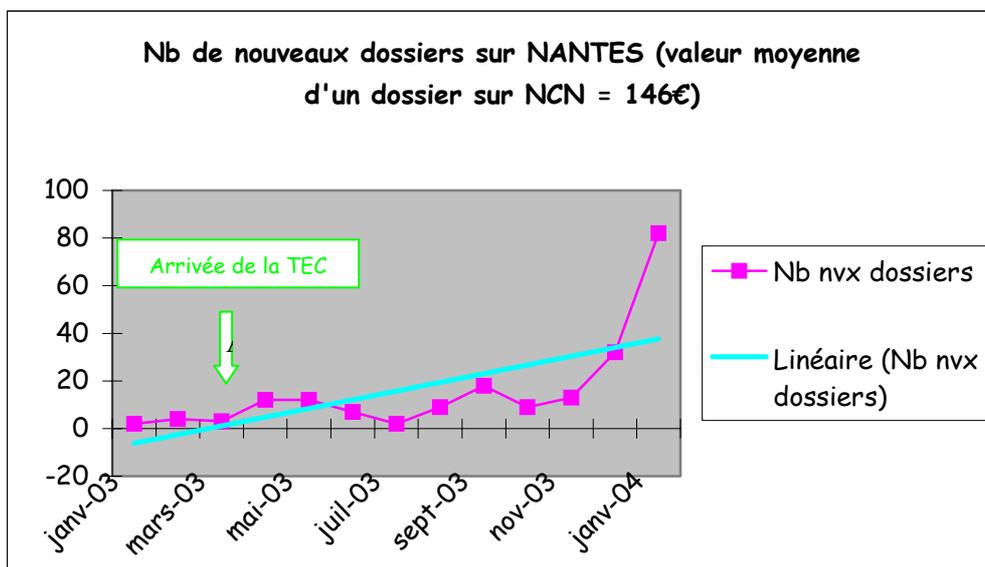


Tableau 2 - Evolution du nombre de dossiers suivis par mois par la TEC du site de N.C.N.

Quelques difficultés ont néanmoins été constatées comme :

- la localisation de certains services comme la médecine interne, la neurologie ou la rhumatologie qui n'avaient pas encore rejoint le nouveau site, d'où un problème de proximité qui ne permettait pas à la TEC d'être aussi réactive que le souhaitent les praticiens et que l'exigeaient les contraintes de certains protocoles
- une majorité d'essais cliniques en cardiologie interventionnelle qui certes majoraient le nombre de patients recrutés par mois mais pour lesquels les honoraires investigateurs (et donc la part AREMEL) restaient très faibles.

## 2.2. L'Hôpital Privé d'Antony (ANTONY)

Cet hôpital privé est le fruit du rapprochement, depuis 2002, entre 4 cliniques : Clinique des Hauts de Seine, Clinique des Vallées, Hôpital Privé d'Antony, Clinique du Bois de Verrière. Il dispose de près de 400 lits et regroupe plus de 230 praticiens.

Les essais cliniques suivis à l'HPA (au nombre de 7 au départ) ont permis à la technicienne AREMEL (recrutée en septembre) de travailler avec les pneumologues, les cardiologues, les oncologues, les chirurgiens digestifs et les gastro-entérologues. De nouveaux protocoles ont été proposés aux équipes d'anesthésie, de réanimation, de gynécologie, d'urologie, de neurologie et d'endocrinologie.

Les avantages de cette structure par rapport à celle de Nantes :

- les honoraires investigateurs par dossier beaucoup plus importants
- la diversité des équipes médicales impliquées
- l'implication forte de la pharmacie ainsi que celle du comité de recherche interne à l'établissement
- la proximité des laboratoires pharmaceutiques faisant de l'HPA un centre accessible

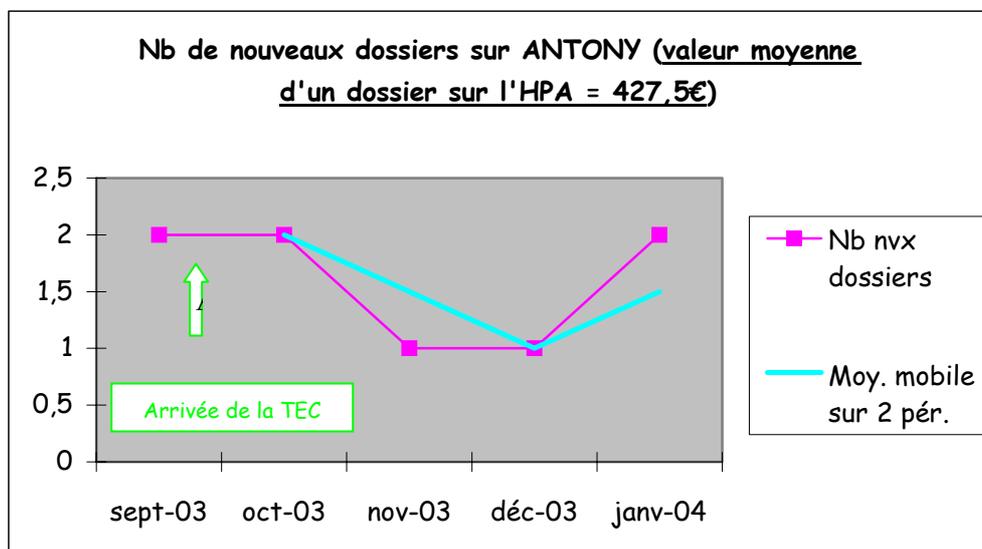


Tableau 3 - Evolution du nombre de dossiers suivis par mois par la TEC de l'H.P.A.

Plusieurs inconvénients ont certainement contribué aux difficultés rencontrées par le projet :

- la communauté médicale étant moins support du projet (moins convaincue ?), certains essais se déroulaient sans intervention de la TEC
- le reversement d'une partie des honoraires investigateurs était toujours un sujet de polémique
- le recrutement mensuel de patients trop faible pour pouvoir confirmer la validité du modèle financier d'AREMEL.

### 2.3. Le Centre Hospitalier Privé St Martin (CAEN)

Cette clinique de Normandie est un établissement d'environ 200 lits et accueille 110 médecins de toutes les spécialités.

La technicienne d'études cliniques AREMEL a pris ses fonctions en septembre et avait alors la charge de 8 essais essentiellement en anesthésie [4], en cardiologie et en urologie. Informés de la nouvelle organisation de la recherche clinique à Caen, les promoteurs sollicitaient beaucoup plus les médecins normands, et de nouveaux protocoles étaient alors soumis aux équipes de gastro-entérologie, de gynécologie, de pneumologie et de neurologie.

La situation sur ce site était tout à fait superposable à celle de Nantes : de nombreux essais en cardiologie interventionnelle (nombreux dossiers mais peu rémunérés) et une forte activité d'aide à la publication. La TEC avait par ailleurs eu l'opportunité de travailler au sein du CHP St Martin avant d'intégrer la société AREMEL : elle connaissait donc bien les praticiens, les services administratifs et l'organisation générale de la clinique. Enfin, un partenariat était en cours de discussion avec un autre établissement de santé proche et qui couvrait d'autres spécialités médicales non retrouvées à St Martin.

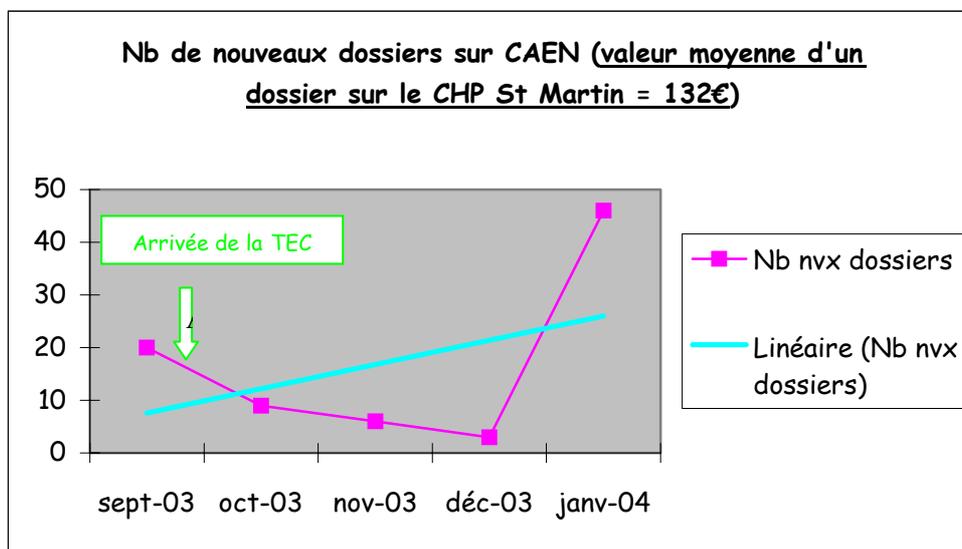


Tableau 4 - Evolution du nombre de dossiers suivis par mois par la TEC du CHP St Martin

En revanche, à l'image du constat réalisé sur le site parisien, les investigateurs n'ont pas été très impliqués dans ce nouvel environnement et ont pour beaucoup préféré continuer à gérer eux-mêmes et en direct leurs essais cliniques. D'autre part, l'absence de cancérologie sur le site est restée un facteur bloquant dans le développement de l'activité globale. Et enfin, le refus de collaboration de la part du pharmacien de la clinique a souvent posé un problème notamment vis-à-vis des promoteurs.

### 3. Bilan d'activité à 12 mois

Après 1 an d'existence, la société AREMEL a dressé un premier bilan. Une approche chiffrée de son activité (nombre d'essais mis en place, nombre de patients recrutés, nombre d'investigateurs partenaires, retour sur investissement) mais également une appréciation plus qualitative (avec notamment l'évaluation de la satisfaction de nos clients) ont permis de distinguer une dimension interne d'une dimension client que représentaient les cliniques et les promoteurs, sans oublier la dimension économique qui reste la difficulté majeure rencontrée dans ce projet.

#### 3.1. Bilan interne

L'équipe AREMEL comprenait alors 7 personnes : 4 constituaient l'équipe du siège basé à Paris (1 directeur général, 1 directrice opérationnelle, 1 responsable commercial, 1 secrétaire), et les 3 TECs basées en région représentaient l'équipe terrain.

La croissance de cette équipe et le développement de ce nouveau réseau d'unités de recherche clinique ont exigé de tous une implication forte. Des outils de travail adaptés au secteur d'activité et au management à distance ont dû être créés, des procédures (internes et externes) ont dû être mises en place. Des partenariats ont été conclus avec les directions d'établissements et avec les médecins investigateurs. L'intégration dans un 2<sup>ème</sup> temps d'un responsable commercial a permis la création d'outils de communication et de promotion destinés essentiellement aux promoteurs.

Les 3 sites pilotes décrits précédemment ont vu leur activité de recherche clinique croître tant en terme de recrutement de patients qu'en terme d'essais proposés ou d'investigateurs impliqués. Les 3 TECs très appréciées des équipes médicales et des promoteurs (qu'elles rencontraient notamment au moment des visites de monitoring) ont elles aussi vu croître significativement leur charge de travail.

Le projet de développer un vrai réseau national d'URC prenait alors toute sa dimension, avec la perspective d'ouvrir de nouveaux sites et donc de recruter de nouvelles techniciennes. Plusieurs établissements ont été ciblés (Lille, Lyon, Marseille) avec un souci de couverture nationale afin de mieux répondre aux demandes de l'industrie pharmaceutique. Des accords de partenariat ont été signés avec d'importants laboratoires et de nombreuses CROs ont fait appel à la société pour mener des enquêtes de faisabilité.

### **3.2. Bilan externe**

Le feed-back des clients, que ce soit de la part des cliniques où ont été implantées les URCs ou bien que ce soit de la part des promoteurs d'essais cliniques, est toujours resté très positif.

Les cliniques tout d'abord ont développé de véritables pôles de recherche clinique rarement significatif dans le secteur hospitalier privé, devenant ainsi plus attractives pour de jeunes praticiens désireux d'intégrer une structure où la recherche reste un sujet d'actualité. Elles sont également devenues des centres d'excellence pour l'industrie pharmaceutique qui jusqu'alors s'orientait plus facilement vers les hôpitaux publics. D'autre part, AREMEL a joué un rôle

d'apporteur d'études en augmentant les propositions de participation aux différents projets de recherche de l'industrie. Enfin, AREMEL a été un soutien important pour les études scientifiques sans but lucratif à visée de publication émanant directement des praticiens des établissements (aide logistique, contact sponsor,...).

Les promoteurs ensuite ont particulièrement apprécié ce nouveau concept. En effet, AREMEL leur a permis un accès facilité à des plateformes exceptionnelles : modernité des sites, culture « recherche » de la communauté médicale, regroupement sur un même lieu de compétences et de techniques, fort potentiel de recrutement patients. Par ailleurs, les TECs sont restées leur contact privilégié permettant alors une économie de temps (et donc d'argent) considérable (contacter rapidement la bonne personne et obtenir sans délai les réponses adéquates) - notamment au cours des visites de monitoring (notion de qualité et de rentabilité) - et la cible idéale pour toutes les enquêtes de faisabilité (notion de réactivité).

### **3.3. Bilan économique**

Après une année d'activité, force était de constater que les objectifs, notamment en terme de rentabilité financière, que s'étaient fixés la société AREMEL n'avaient pas été atteints et que cette dernière était alors confrontée à des difficultés économiques. Le business plan n'ayant pas été construit de façon suffisamment réfléchi, les actionnaires réunis en Assemblée Générale Extraordinaire ont décidé de mettre un terme à l'activité de cette jeune société pourtant prometteuse.

En fait, le mode de rémunération de la société était construit comme suit :

- Une partie de cette rémunération provenait directement des médecins avec un reversement d'un pourcentage de leurs honoraires investigateurs. Or, l'investigateur ne reçoit généralement ses honoraires qu'à la fin du dernier suivi du dernier patient recruté dans son centre. Ce qui devenait un réel problème puisque certains schémas d'essai pouvaient prévoir un suivi patient sur plusieurs mois voire plusieurs années ! AREMEL établissait donc des prévisions de facturation mais les délais de paiement n'étaient pas acceptables.
- L'autre partie de la rémunération était assurée par les promoteurs avec le règlement d'une facture établie en contrepartie de la réalisation de prestations (enquêtes de faisabilité centralisées, mise en place et gestion de la logistique des essais cliniques...) et pour lesquelles un devis précis détaillait les tâches confiées aux TECs. Ce schéma économique posait moins de problème que le précédent puisqu'un acompte était versé à la signature du contrat: néanmoins, certains promoteurs estimaient payer 2 fois la même activité, une fois à l'investigateur et une fois à AREMEL. Ils ont alors envisagé de diminuer les honoraires investigateurs au prorata des tâches accomplies par la TEC ce qui ne permettait plus à AREMEL de facturer directement aux investigateurs !

Ce modèle économique n'a donc pas permis de continuer l'aventure malgré des perspectives de développement de la structure à court et à moyen terme.

## Chapitre 4 : Limites et perspectives d'amélioration

Cette dernière partie présente les limites de ce projet de développement de structures autonomes de recherche clinique et tente d'identifier plusieurs alternatives ou axes d'amélioration, tant sur le plan financier que sur le plan organisationnel, qui pourraient ainsi offrir de nouvelles perspectives.

### 1. Les limites du concept

#### 1.1. La rentabilité financière

La société AREMEL a été créée à partir d'une idée « intelligente » puisqu'elle répondait à une demande forte de l'industrie pharmaceutique et de ses partenaires, dans un environnement en pleine crise comme décrit dans le paragraphe « Analyse du marché ». Le concept et sa mise en application ont été sérieusement développés mais le business plan n'a pas été construit sur des éléments suffisamment réalistes.

La principale charge financière d'AREMEL était représentée par le salaire des TECs. Il fallait donc s'assurer que l'activité sur site de ses salariés permettait à la société de revenir rapidement à l'équilibre. Initialement, le

reversement d'une partie des honoraires investigateurs devait garantir la rémunération de la prestation de la TEC. Pour que ce schéma soit viable, il fallait que :

- La charge de travail des techniciennes soit suffisamment importante, et donc que le nombre d'études cliniques suivies et le nombre de patients inclus soient importants
- Le nombre d'investigateurs partenaires faisant appel à AREMEL soit croissant
- Le paiement des honoraires investigateurs par les promoteurs se fasse régulièrement et rapidement

En fait, les premiers mois d'activité des TECs ont été essentiellement consacrés à la mise en place de la structure au sein même des établissements (logistique, pratique) et à la communication sur site auprès des équipes médicales. Ensuite, dès que les essais en cours ont pu être pris en charge, la facturation de la prestation AREMEL aux investigateurs se faisait en 2 temps : la première facturation était établie sous forme d'acompte dès le démarrage de l'implication de la TEC dans un essai donné, puis la deuxième facturation était envoyée à la fin du suivi du dernier patient. Deux éléments bloquants sont alors apparus : tout d'abord, il était demandé aux investigateurs de payer par avance un service dont ils ne percevaient pas l'impact tout de suite, et ensuite, les investigateurs ne recevaient leurs honoraires de la part des promoteurs que tardivement (souvent plusieurs mois après la dernière visite de leur dernier patient inclus) ce qui retardait d'autant le règlement d'AREMEL.

Devant ce schéma trop aléatoire, une autre alternative devait être développée. AREMEL s'est alors tournée vers les laboratoires et les prestataires. Puisque la TEC contribuait à l'amélioration des performances de

recrutement de patients sur les sites, le service ainsi rendu aux promoteurs pouvait justifier une certaine rémunération : un devis était alors établi en fonction des tâches accomplies par la TEC dans le cadre d'une étude clinique précise et une négociation des budgets permettait de satisfaire les 2 parties. Le laboratoire pharmaceutique se retrouvait alors à payer à l'investigateur une prestation en partie assurée par une tierce personne : le promoteur a donc décidé de diminuer les honoraires investigateurs au prorata de ce qui était fait par la TEC, ce qui a parfois posé quelques problèmes avec la communauté médicale.

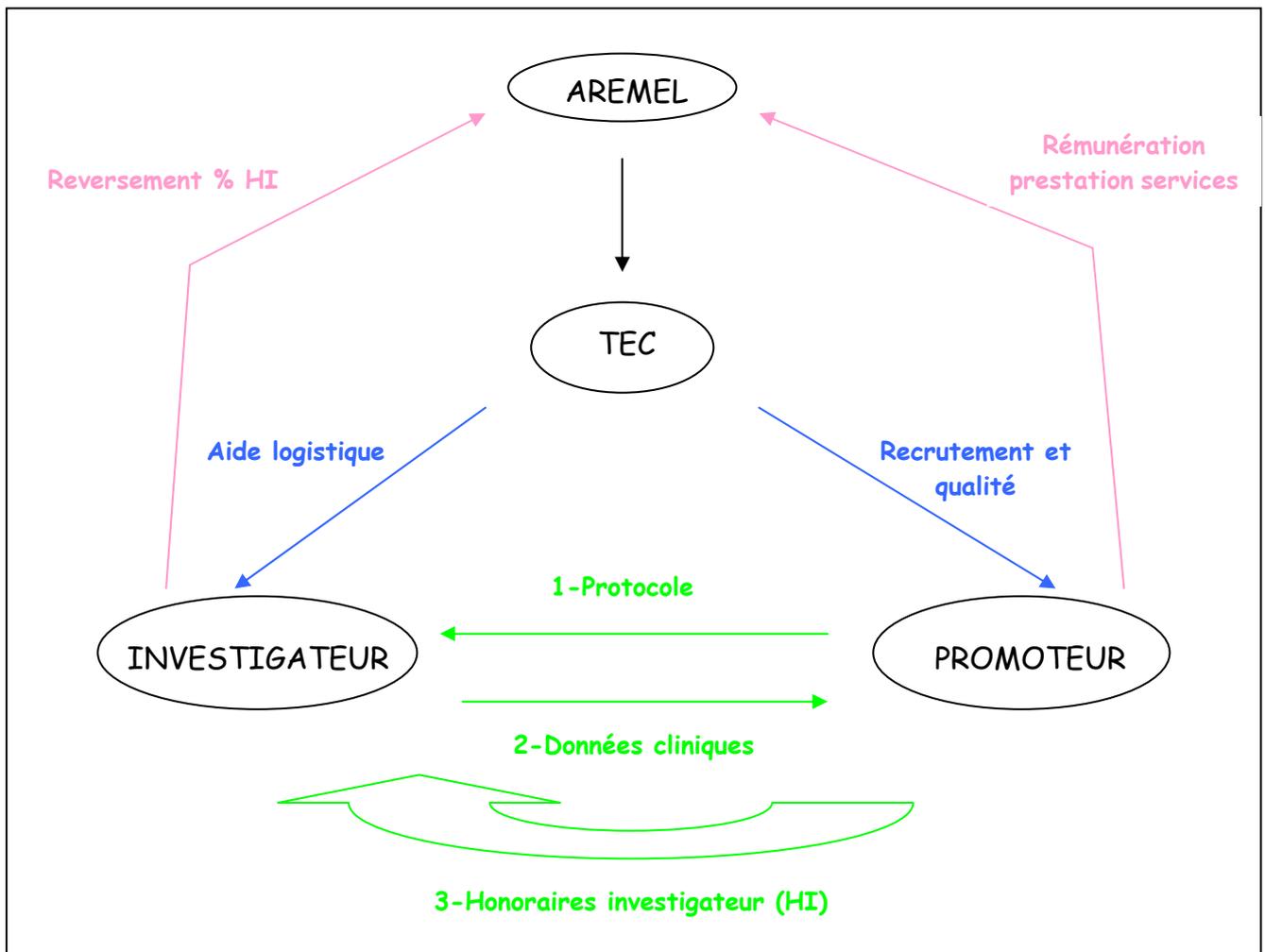


Tableau 5 - Modes d'interactions (logistique et financière) entre les différents acteurs de l'essai clinique

## 1.2. La charge de travail des TECs

Cette charge de travail devait représenter un plein temps. Les missions confiées aux TECs (cf paragraphe « Recrutement des TECs ») devaient leur permettre de diversifier leur activité et de gérer les dossiers de patients suivis dans plusieurs essais, relatifs à différentes spécialités médicales. Pour cela, elles devaient donc obtenir de la part d'un maximum d'investigateurs un accord de partenariat et dynamiser le recrutement de patients pour avoir un maximum de dossiers à suivre. La première étape n'a pas toujours été facilitée car les médecins n'ont pas perçu tout de suite la valeur ajoutée d'une aide comme celle qui pouvait leur être alors apportée : certains ont donc continué de participer aux essais cliniques sans faire appel au service AREMEL. Il fallait par ailleurs convaincre les médecins qui ne participaient pas encore à la recherche clinique de s'y investir, mais cette étape d'accompagnement a été plus longue que prévue. Ensuite, pour les protocoles sur lesquels les TECs étaient impliquées, le nombre de patients recrutés n'a pas été à la hauteur de nos objectifs : des prévisions avaient été dressées de façon à ce que l'activité de recrutement des centres investigateurs soit significative et croissante. Mais tous les projets cliniques n'ont pas connu la même évolution : certains ont été retardés ou suspendus (le plus souvent pour des raisons administratives), d'autres ont été amendés suite aux difficultés de recrutement... De même, le profil des patients recherché ne permettait pas toujours d'inclure un nombre suffisant de sujets : pathologie rare, absence de traitement concomitant... Toutes ces difficultés sont restées un frein à la dynamique de recrutement de patients sur les sites pilotes malgré un investissement important des équipes terrain.

L'activité des TECs trouvait parfois un second souffle lorsque certains médecins sollicitaient AREMEL pour les assister sur des études de leur propre

initiative : il pouvait s'agir dans ce cas d'enquêtes épidémiologiques ou d'analyses comparatives de techniques chirurgicales dont les conclusions intéressaient en parallèle les directions des cliniques (optimisation des coûts, contrôles de qualité, accréditation). Le financement de ces projets était en partie assuré par les promoteurs, sous forme de subvention par exemple, ou bien par les médecins eux-mêmes, organisés en association de recherche parfois, avec un objectif de publication scientifique. Dans ce cas, les TECs apportaient toute leur expertise en terme de collecte et de gestion des données, en terme de rigueur et d'autonomie dans la mise en forme et l'exploitation des résultats de ces projets de recherche. Il faut noter que cette activité consommait beaucoup de temps sans pour autant générer une compensation financière importante (AREMEL percevait alors un pourcentage des subventions accordées par les laboratoires dont le montant était généralement peu élevé).

### **1.3. L'identification des clients**

Dans le schéma décrit dans le paragraphe « Rentabilité financière », la société AREMEL avait 2 clients : l'investigateur et le promoteur. En effet, l'assistance logistique apportée par la TEC profitait d'abord à l'investigateur qui bénéficiait alors d'une infrastructure adaptée à ses besoins lui permettant ainsi de majorer ses performances de recrutement de patients dans les essais cliniques. Le promoteur quant à lui recevait la garantie d'un suivi rigoureux de ses projets avec un respect de ses objectifs de quantité, de qualité et de délais.

La limite est apparue face aux modalités de facturation des prestations AREMEL à ces 2 clients. Finalement, le coût de l'assistance logistique apportée

par la TEC était à la fois répercuté sur les médecins et sur les promoteurs ; or, même si chacune des 2 parties a pu bénéficier d'un service fort appréciable et souvent différent, la double facturation posait un problème. Le promoteur estimant ne pas devoir payer 2 fois le même service, les honoraires des médecins ont été diminués quand l'investigateur et son équipe faisaient appel à AREMEL. Cette réduction restait alors très dissuasive vis-à-vis des médecins qui, de ce fait, hésitaient parfois à solliciter la collaboration de la TEC.

Il fallait donc, pour AREMEL, choisir une stratégie particulière : si l'investigateur restait notre client privilégié comme décrit précédemment, il fallait s'assurer que son activité de recrutement de patients dans les essais cliniques était très importante, et que le paiement des honoraires respectait des délais acceptables. Malheureusement, ces 2 éléments restaient très variables ! Si en revanche le promoteur devenait notre client principal, il fallait pouvoir lui assurer rapidement l'ouverture de centres supplémentaires et tenter de le convaincre de ne pas (trop) diminuer les honoraires investigateurs, ce qui n'a pas toujours été facile. Etant donné que pour que la structure reste pérenne, le client devait être le même pour tous les sites et tous les essais cliniques (pour garder un modèle stable et solide, reproductible et crédible). Mais, si un tel choix devenait incontournable, comment choisir ?

## 2. Les perspectives d'amélioration

### 2.1. Le modèle économique

Face à l'échec de la formule envisagée par AREMEL pour le développement de sa structure, plusieurs hypothèses de travail peuvent être avancées :

- A propos du salaire des TECs

Les TECs peuvent devenir salariées des établissements privés. Le salaire est ainsi pris en charge par les cliniques et AREMEL peut assurer le recrutement, la formation, le coaching et le suivi d'activité de ces techniciennes.

Les TECs peuvent également être salariées d'association de recherche. Il existe au sein de certaines cliniques des associations de recherche financées par les laboratoires, par les investigateurs eux-mêmes ou par les directions, et qui peuvent prendre en charge un salaire pour peu que l'activité de recherche soit significative et rémunératrice.

- A propos de la diversification des clients

Une approche plus systématique des prestataires de services (CRO) pourrait permettre d'étendre le portefeuille clients, notamment pour la partie enquête de faisabilité pour laquelle le service AREMEL offre une réelle valeur ajoutée (réactivité appréciable : accès simultanée à plusieurs centres, retour rapide des résultats d'enquête, estimation fiable de potentiel de recrutement).

- A propos de la facturation

La participation financière des investigateurs pourrait suivre un autre schéma et il pourrait leur être demandé un forfait fixe par patient ou par essai, mais ce principe peut être difficilement applicable à tous compte tenu de la diversité des projets en fonction des spécialités et des pathologies (nombre de dossiers à suivre, durée des essais, honoraires).

## 2.2. La mission des TECs

La mission des techniciennes d'études cliniques telle qu'imaginée au départ consistait à assister les praticiens d'un même site dans leurs projets de recherche. La valeur ajoutée de ce service résidait dans le fait que la TEC était présente sur place au quotidien et donc pouvait répondre à chaque équipe médicale avec une réactivité importante. Mais, dans le cas d'une activité globale de recherche insuffisante à l'échelle d'une clinique, on peut envisager mettre cette ressource à disposition d'autres sites proches (cette proximité étant une notion essentielle pour maintenir la dimension de réactivité). De plus, il serait ainsi possible d'accéder à des sites d'activités médicales complémentaires et donc d'accroître l'offre de services pour les promoteurs.

Par ailleurs, chaque site était animé par une technicienne sur place, mais on pourrait imaginer une technicienne supplémentaire par région, mobile, qui seconderait la précédente au moment de pic d'activité ou d'absence prolongée. Cette ressource plus flexible puisque rattachée à plusieurs établissements permettrait de mieux répondre aux impératifs et aux urgences des promoteurs.

### 2.3. Le choix des sites

Le choix des établissements partenaires s'est orienté au départ vers les cliniques privées pour les raisons expliquées dans le chapitre 2. Mais était-ce la meilleure stratégie ?

Devant les difficultés rencontrées face à une communauté médicale parfois hésitante, la définition de la cible idéale pour AREMEL doit être revue. Le secteur privé reste l'axe principal pour les raisons détaillées dans le paragraphe « Identification des sites pilotes », mais le secteur public peut certainement être à nouveau exploré d'autant plus que certaines équipes deviennent de plus en plus structurées et donc de plus en plus performantes. Une autre cible des plus intéressantes doit également être approfondie : il s'agit des réseaux de médecins qu'ils soient généralistes ou spécialistes. Ces réseaux, dont le nombre est aujourd'hui en pleine évolution et dont l'expertise est manifeste, peuvent permettre d'élargir le portefeuille de partenaires qu'une société comme AREMEL pourrait proposer aux promoteurs et aux prestataires à la recherche de praticiens formés, motivés, réactifs et organisés. Sans parler exclusivement de réseaux, les médecins de ville, correspondants habituels des établissements hospitaliers, peuvent tout à fait participer de façon très active aux projets de recherche clinique et contribuer à la réussite des essais en améliorant les performances de recrutement de patients et en assurant le respect des délais impartis.

## Conclusion

C'est à l'issue d'un long et difficile parcours qu'une substance chimique, porteuse d'un projet thérapeutique, peut obtenir des autorités compétentes son autorisation de mise sur le marché. Les étapes successives de ce développement clinique visent à évaluer, de façon très rigoureuse et très réglementée, la sécurité et l'efficacité du produit. Les partenaires de cette recherche biomédicale contribuent chacun au succès des essais thérapeutiques. Leurs rôles et responsabilités étant parfaitement définis, leur collaboration doit être la plus efficace possible. Aujourd'hui, en France, la recherche clinique connaît un certain recul essentiellement dû à des difficultés d'ordre organisationnel. Pour pallier à ces freins, la société AREMEL a imaginé un nouveau concept d'assistance logistique aux différents acteurs de cette recherche. La mise en place d'unités autonomes de recherche clinique au sein d'établissements hospitaliers privés a permis sur plusieurs sites d'améliorer les performances de recrutement de patients la qualité et les délais d'un grand nombre d'investigations cliniques. Malheureusement, le business plan n'ayant pas été construit de façon suffisamment réaliste, la société a dû mettre un terme à son activité. Les conclusions de cette expérience enrichissante permettent de dresser un certain nombre d'hypothèses de travail qui pourraient contribuer à l'amélioration du modèle et faire progresser cette idée d'une recherche clinique encore plus active et reconnue.

Pour que la France puisse continuer de mettre son potentiel de recrutement de patients et la qualité de son expertise médicale et de ses infrastructures au service d'une recherche clinique actuellement en pleine évolution, il faut faire de l'attractivité de notre pays dans ce domaine un axe majeur de travail, et appeler à la mobilisation de tous les acteurs concernés.

La société AREMEL a construit un projet innovant qui a su répondre en partie à une problématique particulière partagée à la fois par le corps médical et par les professionnels de l'industrie du médicament. Le modèle économique de ce projet représentait la difficulté majeure de son développement (interrompu depuis), mais les alternatives proposées dans ce document pourraient constituer une nouvelle base de réflexion pour des équipes et des structures qui auraient la volonté de poursuivre ce travail et faire que la recherche clinique aujourd'hui en France contribue de façon plus active au progrès thérapeutique.

## Références / Bibliographie

[1] Gilles BOUVENOT, Muriel VRAY. « Essais cliniques : théorie, pratique et critique ». Editions Médecine-Sciences Flammarion 1994. 1-10

[2] J.P. LE FLOCH, L. PERLEMUTER. « Essais thérapeutiques et études cliniques ». Editions Masson 1995. 3-5, 306-317

[3] Michel WURM. « Guide pratique de la recherche clinique à l'usage des investigateurs ». Edition Thomson Centerwatch 2002. 33-44

[4] Jean-Luc FELLAHI, Georges DACCACHE, Valérie ROUSSEL. « Place d'une attachée de recherche clinique dans un établissement privé : l'expérience du CHP St Martin ». Agora 2003. Editions Label Production 2003. 273-276

[5] <http://www.leem.org>

[6] <http://www.afcros.asso.fr>

[7] <http://www.inserm.fr>

[8] <http://www.afssaps.sante.fr>

[9] <http://www.rechercheclinique.com>

[10] Enquête portant sur 10 entreprises représentant 36% du marché français, de taille et d'origine diverses, et menée pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre 2004. Analyse quantitative sur 134 études des phases II et III, impliquant 55 pays, plus de 12000 centres et plus de 86000 patients (source LEEM)

## **Annexes**

Annexe n°1 : Loi Huriet-Sérusclat

Annexe n°2 : Bonnes Pratiques Cliniques

Annexe n°3 : Déclaration d'Helsinki

Annexe n°4 : Révision de la loi Huriet-Sérusclat / Principaux points

# **Annexe n°1 : Loi Huriet-Sérusclat**

## **Code de la santé publique**

### **1<sup>er</sup> partie**

#### **Livre II bis**

### **Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (Loi HURIET -SERUSCLAT) \***

#### **Chapitre Ier Principes généraux**

**Art. L. 1121-1.** - Les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisés dans les conditions prévues au présent livre et sont désignés ci-après par les termes : “ Recherche biomédicale ”. Les recherches biomédicales dont on attend un bénéfice direct pour la personne qui s'y prête sont dénommées recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct. Toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non, sont dénommées sans bénéfice individuel direct. La personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain est dénommée le promoteur. La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sont dénommées les investigateurs. Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche, elles peuvent désigner une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assume les obligations correspondantes en application du présent livre. Lorsque le promoteur d'une recherche confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur.

**Art. L. 1121-2.** - Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

- Si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;
- Si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;
- Si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition.

**Art. L. 1121-3.** - Les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que :

- Sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ;
- Dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.

Dans les sciences du comportement humain, une personne qualifiée, conjointement avec l'investigateur, peut exercer la direction de la recherche.

Les recherches biomédicales concernant le domaine de l'odontologie ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un chirurgien-dentiste et d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée.

Art. L. 1121-4. - Les recherches sans bénéfice individuel direct sur les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne sont admises que si elles ne présentent aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ou celle de leur enfant, si elles sont utiles à la connaissance des phénomènes de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement et si elles ne peuvent être réalisées autrement.

Art. L. 1121-5. - Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les malades en situation d'urgence et les personnes hospitalisées sans consentement en vertu des articles L. 3212-1 et L. 3213-1 qui ne sont pas protégées par la loi ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que s'il en est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé.

**Art. L. 1121-6.** - Les mineurs, les majeurs protégés par la loi et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ne peuvent être sollicités pour une recherche biomédicale que si l'on peut en attendre un bénéfice direct pour leur santé. Toutefois, les recherches sans bénéfice individuel direct sont admises si les trois conditions suivantes sont remplies :

- ne présenter aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ;
- être utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap ;
- ne pouvoir être réalisées autrement.

**Art. L. 1121-7.** - Pour les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche. Pour les recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct, le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute, ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposée le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

La recherche biomédicale exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Les dispositions du présent article sont d'ordre public.

**Art. L. 1121-8.** - La recherche biomédicale ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et sous réserve de dispositions particulières prévues par l'article L. 1124-2 relatif aux recherches sans bénéfice individuel direct.

**Art. L. 1121-9.** - Les médecins inspecteurs de santé publique et, dans la limite de leurs attributions, les inspecteurs de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ont qualité pour veiller au respect des dispositions du présent titre et des textes réglementaires pris pour son application.

**Art. L. 1121-10.** - Les modalités d'application des dispositions du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat et notamment les minima de garanties pour l'assurance prévue au troisième alinéa de l'article L. 1121-7.

## **Chapitre II**

### **Consentement de la personne**

**Art. L. 1122-1.** - Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui a fait connaître :

- l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche ;
- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;
- l'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-6 ;
- le cas échéant, son inscription dans le fichier national prévu à l'article L. 1124-4.

Il informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité. L'objectif d'une recherche en psychologie, ainsi que sa méthodologie et sa durée, peuvent ne faire l'objet que d'une information préalable succincte dès lors que la recherche ne porte que sur des volontaires sains et ne présente aucun risque sérieux prévisible. Une information complète sur cette recherche est fournie à l'issue de celle-ci aux personnes s'y étant prêtées. Le projet mentionné au premier alinéa de l'article L. 1123-6 mentionne la nature des informations préalables transmises aux personnes se prêtant à la recherche.

A titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité.

Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité. A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée est informée des résultats globaux de cette recherche. Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers.

Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur. Toutefois, en cas de recherches biomédicales à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité instauré par l'article L. 1123-1 peut prévoir que le consentement de cette personne ne sera pas recherché et que seul sera sollicité celui des membres de sa famille s'ils sont présents, et à défaut, l'avis de la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6, dans les conditions prévues ci-dessus. L'intéressé est informé dès que possible et son consentement lui est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche.

**Art. L. 1122-2.** - Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur des mineurs ou des majeurs protégés par la loi :

- le consentement doit être donné, selon les règles prévues à l'article L. 1122-1, par les titulaires de l'exercice 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 prévisible sérieux et, dans les autres cas, par le représentant légal autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles ;

- le consentement du mineur ou du 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.

### **Chapitre III** **Comités consultatifs de protection des personnes**

**Art. L. 1123-1.** - Dans chaque région, le ministre chargé de la santé agréé un ou, selon les besoins, plusieurs comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale. Le ministre fixe par arrêté le nombre de comités dans chaque région. Le champ de compétence territoriale d'un comité peut être étendu à plusieurs régions. Les comités exercent leur mission en toute indépendance. Ils sont dotés de la personnalité juridique. Les comités sont compétents au sein de la région où ils ont leur siège.

**Art. L. 1123-2.** - Les comités sont composés de manière à garantir leur indépendance et la diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques. Leurs membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région où le comité a son siège. Ils sont choisis parmi les personnes figurant sur une liste établie sur proposition d'organismes ou d'autorités habilités à le faire, dans des conditions déterminées par décret.

**Art. L. 1123-3.** - Les membres des comités, les personnes appelées à collaborer à leurs travaux, et les agents relevant du statut général des fonctionnaires qui en sont dépositaires sont tenus, dans les conditions et sous les peines prévues aux articles 226-13 et 226-14 du code pénal, de garder secrètes les informations dont ils peuvent avoir connaissance à raison de leurs fonctions et qui sont relatives à la nature des recherches, aux personnes qui les organisent ou qui s'y prêtent ou aux produits, objets ou méthodes expérimentés. Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée.

**Art. L. 1123-4.** - Les frais de fonctionnement des comités sont financés par le produit d'un droit fixe versé par les promoteurs pour chacun des projets de recherches biomédicales faisant l'objet d'une demande d'avis. Le montant de ce droit est arrêté par le ministre chargé de la santé.

**Art. L. 1123-5.** - Le ministre chargé de la santé peut retirer l'agrément d'un comité si les conditions d'indépendance, de composition ou de fonctionnement nécessaires pour assurer sa mission dans les meilleures conditions ne sont plus satisfaites.

**Art. L. 1123-6.** - Avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, tout investigateur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis de l'un des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale compétents pour la région où l'investigateur exerce son activité. Il ne peut solliciter qu'un seul avis par projet de recherche. Dans le cas d'une recherche confiée à plusieurs investigateurs, cet avis est demandé par l'investigateur coordonnateur, qui soumet le projet dans les conditions définies au premier alinéa du présent article.

**Art. L. 1123-7.** - Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes, notamment la protection des participants, 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 œuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs. Dans un délai de cinq semaines, il fait connaître par écrit son avis à l'investigateur. Il communique à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou au ministre chargé de la santé dans les autres cas tout avis défavorable donné à un projet de recherche.

**Art. L. 1123-8.** - Avant la mise en œuvre d'une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur transmet à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou au ministre chargé de la santé dans les autres cas une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche, accompagnée de l'avis du comité consulté. Cet avis ne le dégage pas de sa responsabilité. Les projets ayant fait l'objet d'un avis défavorable ne peuvent être mis en œuvre avant un délai de deux mois à compter de leur réception par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou par le ministre chargé de la santé dans les autres cas.

Le promoteur informe, dès qu'il en a connaissance, l'autorité administrative compétente de tout effet ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, provoquer une hospitalisation ou entraîner des séquelles organiques ou fonctionnelles durables et susceptibles d'être dues à la recherche. Le promoteur transmet également à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou au ministre chargé de la santé dans les autres cas toute information relative à un fait nouveau concernant le déroulement de la recherche ou le développement du produit ou du dispositif faisant l'objet de la recherche lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche. Il informe, selon le cas, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou le ministre chargé de la santé enfin de tout arrêt prématuré de la recherche en indiquant le motif de cet arrêt.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou le ministre chargé de la santé dans les autres cas peut, à tout moment, demander au promoteur des informations complémentaires sur la recherche. En cas d'absence de réponse du promoteur, de risque pour la santé publique ou de non-respect des dispositions du présent livre, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou le ministre chargé de la santé dans les autres cas peut également à tout moment suspendre ou interdire une recherche biomédicale.

**Art. L. 1123-9.** - Le comité consultatif de protection des personnes peut émettre, dans les conditions prévues aux articles L. 1123-6, L. 1123-7 et L. 1123-8, un avis favorable à la réalisation d'une recherche sous réserve de la transmission d'informations complémentaires par l'investigateur pendant le déroulement de celle-ci. A la suite de cette transmission, le comité peut maintenir ou modifier son avis. Cette décision est transmise par écrit à l'investigateur dans un délai de cinq semaines ; elle est adressée par le promoteur à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou au ministre chargé de la santé dans les autres cas dans un délai d'une semaine après sa réception.

**Art. L. 1123-10.** - Lorsque la recherche doit se dérouler dans un ou plusieurs établissements publics ou privés, le promoteur en informe le ou les directeurs de ces établissements avant que cette recherche ne soit mise en œuvre.

**Art. L. 1123-11.** - Les modalités d'application des dispositions du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat et notamment :

- 1o La composition et les conditions d'agrément, de financement, de fonctionnement et de nomination des membres des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale ainsi que la nature des informations qui doivent leur être communiquées par l'investigateur et sur lesquelles ils sont appelés à émettre leur avis ;
- 2o Les conditions minimales d'activité en deçà desquelles le champ de compétence territoriale d'un comité peut être étendu à plusieurs régions ;
- 3o La nature des informations qui doivent être communiquées par le promoteur à l'autorité administrative compétente, dans la lettre d'intention mentionnée à l'article L. 1123-8 ;
- 4o Les modalités de consultation des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale en ce qui concerne les recherches à caractère militaire.

## **Chapitre IV**

### **Recherches sans bénéfice individuel direct**

**Art. L. 1124-1.** - Les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ne doivent comporter aucun risque prévisible sérieux pour la santé des personnes qui s'y prêtent. Elles doivent être précédées d'un examen médical des personnes concernées. Les résultats de cet examen leur sont communiqués préalablement à l'expression de leur consentement par l'intermédiaire du médecin de leur choix.

**Art. L. 1124-2.** - Dans le cas d'une recherche sans bénéfice individuel direct, le promoteur peut verser aux personnes qui s'y prêtent une indemnité en compensation des contraintes subies. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé.  
Les recherches effectuées sur des mineurs, des majeurs protégés par la loi ou des personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ne peuvent en aucun cas donner lieu au versement de l'indemnité prévue au premier alinéa du présent article.

**Art. L. 1124-3.** - Toute recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime est interdite. L'organisme de sécurité sociale dispose contre le promoteur d'une action en paiement des prestations versées ou fournies.

**Art. L. 1124-4.** - Nul ne peut se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct. Pour chaque recherche sans bénéfice individuel direct, le protocole soumis à l'avis consultatif du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale détermine une période d'exclusion au cours de laquelle la personne qui s'y prête ne peut participer à une autre recherche sans bénéfice individuel direct. La durée de cette période varie en fonction de la nature de la recherche.  
En vue de l'application des dispositions du présent article, le ministre chargé de la santé établit et gère un fichier national.

**Art. L. 1124-5.** - Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur une personne en état de mort cérébrale sans son consentement exprimé directement ou par le témoignage de sa famille.  
Les dispositions de l'article 225-17 du code pénal ne sont pas applicables à ces recherches.

**Art. L. 1124-6.** - Les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ne peuvent être réalisées que dans un lieu équipé des moyens matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent et

autorisé, à ce titre, par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 ou par le ministre chargé de la santé dans les autres cas. Par dérogation aux dispositions du premier alinéa, les recherches sans bénéfice individuel direct en épidémiologie, génétique, physiologie, physio-pathologie peuvent être réalisées par des professionnels de santé, dans leurs lieux d'exercice habituel lorsque ces recherches ne nécessitent pas d'actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité médicale. Le comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale s'assure alors, avant de rendre son avis, que les conditions du présent article sont satisfaites.

**Art. L. 1124-7.** - Les modalités d'application des dispositions du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat et notamment :

1o Les conditions de la constitution, de la gestion et de la consultation du fichier national prévu à l'article L. 1124-4 ;

2o Les conditions de l'autorisation prévue à l'article L. 1124-6.

## **Chapitre V**

### **Dispositions particulières à certaines recherches**

**Art. L. 1125-1.** - Les protocoles d'essais cliniques concernant les produits mentionnés à l'article L.1261-1 ne peuvent être réalisés que dans des établissements de santé ou de transfusion sanguine ayant reçu l'autorisation mentionnée à l'article L. 1262-1. Cette autorisation vaut pour l'application de l'article L. 1124-6. Les dispositions de la troisième phrase du premier alinéa de l'article L. 1123-8 ne s'appliquent pas aux protocoles mentionnés au présent article. Ces protocoles ne peuvent être mis en œuvre qu'après avoir été autorisés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en fonction du respect des dispositions relatives aux essais de médicaments et, le cas échéant, de la loi no 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés et modifiant la loi du 19 juillet 1976 relative aux installations classées pour la protection de l'environnement. L'autorisation ou le refus d'autorisation est prononcé dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la demande. L'autorisation vaut agrément au sens de l'article 6 et autorisation au sens de l'article 11 de la loi du 13 juillet 1992 précitée. La méconnaissance des dispositions précitées fonde, à tout moment, les mesures de suspension ou d'interdiction mentionnées au dernier alinéa de l'article L. 1123-8. L'autorisation est alors suspendue ou retirée.

**Art. L. 1125-2.** - L'utilisation à des fins thérapeutiques d'organes, de tissus ou de cellules d'origine animale qui ne sont ni des dispositifs médicaux, ni destinés à des thérapies génique ou cellulaire, ni à des médicaments n'est possible que dans le cadre de recherches biomédicales soumises aux dispositions du présent titre. Par dérogation aux dispositions de l'article L. 1123-8, les recherches cliniques portant sur l'utilisation thérapeutique de tels organes, tissus ou cellules chez l'être humain ne peuvent être mises en œuvre qu'après autorisation du ministre chargé de la santé, après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et de l'Etablissement français des greffes. L'autorisation peut être assortie de conditions particulières, portant notamment sur la surveillance à long terme des patients.

Des règles de bonne pratique relatives au prélèvement, à la conservation, à la transformation, au transport et à l'utilisation des organes, tissus et cellules animaux sont préparées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé après avis de l'Etablissement

français des greffes et homologuées par le ministre chargé de la santé. Des arrêtés du ministre chargé de la santé, pris sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, après avis de l'Etablissement français des greffes et de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, fixent :

- les règles de bonne pratique relatives à la sélection, à la production et à l'élevage des animaux;
- les conditions sanitaires auxquelles doivent répondre les animaux dont proviennent les organes, tissus et cellules utilisés ;
- les règles d'identification de ces animaux, organes, tissus et cellules permettant d'assurer la traçabilité des produits obtenus.

**Art. L. 1125-3.** - Par dérogation aux dispositions du premier alinéa de l'article L. 1123-8, les investigations cliniques portant sur des dispositifs médicaux cités à l'article L. 5211-4 ne peuvent être mises en œuvre avant un délai de deux mois à compter de la réception de la lettre d'intention par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

**Art. L. 1125-4.** - Sans préjudice des dispositions de l'article L. 1125-1, les dispositions de la troisième phrase du premier alinéa de l'article L. 1123-8 ne s'appliquent pas aux protocoles des essais cliniques concernant les cellules issues du corps humain. Ces protocoles ne peuvent être réalisés que dans des établissements de santé ayant reçu l'autorisation prévue au deuxième alinéa de l'article L. 1243-4. Cette autorisation vaut pour l'application de l'article L. 1124-6.

Ces protocoles ne peuvent être mis en œuvre qu'après avoir été autorisés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. L'autorisation ou le refus d'autorisation est prononcé dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la demande. La méconnaissance des dispositions précitées fonde, à tout moment, les mesures de suspension ou d'interdiction mentionnées au dernier alinéa de l'article L. 1123-8. L'autorisation est alors suspendue ou retirée.

**Art. L. 1125-5.** - Les modalités d'application des dispositions du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat et notamment les conditions dans lesquelles l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé autorise :

- 1o Les protocoles concernant les produits mentionnés à l'article L.1261-1 et prévus à l'article L.1125-1 ;
- 2o Les protocoles des essais cliniques concernant les cellules issues du corps humain prévus à l'article L. 1125-4.

## **Chapitre VI**

### **Dispositions pénales**

**Art. L. 1126-1.** - Comme il est dit à l'article 223-8 du code pénal ci-après reproduit :

“ Le fait de pratiquer ou de faire pratiquer sur une personne une recherche biomédicale sans avoir recueilli le consentement libre, éclairé et exprès de l'intéressé, des titulaires de l'autorité parentale ou du tuteur dans les cas prévus par les dispositions du code de la santé publique est puni de trois ans d'emprisonnement et de 300 000 F d'amende. Les mêmes peines sont applicables lorsque la recherche biomédicale est pratiquée alors que le consentement a été retiré. ”

**Art. L. 1126-2.** - Comme il est dit à l'article 223-9 du code pénal ci-après reproduit :

“ Les personnes morales peuvent être déclarées responsables pénalement, dans les conditions prévues par l'article 121-2, de l'infraction définie à l'article 223-8.

Les peines encourues par les personnes morales sont :

1o L'amende, suivant les modalités prévues par l'article 131-38 ;

2o Les peines mentionnées à l'article 131-39.

L'interdiction mentionnée au 2o de l'article 131-39 porte sur l'activité dans l'exercice de laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise. ”

**Art. L. 1126-3.** - Le fait de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale en infraction aux dispositions des articles L. 1121-4 à L. 1121-6 et du dernier alinéa de l'article L. 1122-1 est puni de trois ans d'emprisonnement et de 300 000 F d'amende.

Les personnes physiques coupables de l'infraction prévue à l'alinéa précédent encourent également les peines suivantes :

1o L'interdiction des droits civiques, civils et de famille, suivant les modalités prévues par l'article 131-26 du code pénal ;

2o L'interdiction, pour une durée de cinq ans au plus, d'exercer l'activité professionnelle ou sociale à l'occasion de laquelle ou dans l'exercice de laquelle l'infraction a été commise ;

3o La confiscation définie à l'article 131-21 du code pénal ;

4o L'exclusion des marchés publics à titre définitif ou pour une durée de cinq ans au plus.

**Art. L. 1126-4.** - Les personnes morales peuvent être déclarées responsables pénalement, dans les conditions prévues par l'article 121-2 du code pénal, de l'infraction définie à l'article L. 1126-3.

Les peines encourues par les personnes morales sont :

1o L'amende, suivant les modalités prévues par l'article 131-38 du code pénal ;

2o Les peines mentionnées à l'article 131-39 du code pénal.

L'interdiction mentionnée au 2o de l'article 131-39 du code pénal porte sur l'activité dans l'exercice de laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise.

**Art. L. 1126-5.** - Est puni d'un an d'emprisonnement et de 100 000 F d'amende le fait de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale :

1o Sans avoir obtenu l'avis préalable prévu par l'article L. 1123-6 ;

2o Dans des conditions contraires aux dispositions des deux premiers alinéas de l'article L. 1124-4 ;

3o Dont la réalisation a été interdite ou suspendue par le ministre chargé de la santé ou par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1. L'investigateur qui réalise une telle recherche en infraction aux dispositions de l'article L. 1124-6 est puni des mêmes peines.

**Art. L. 1126-6.** - Le promoteur dont la responsabilité civile n'est pas garantie par l'assurance prévue à l'article L. 1121-7 est puni d'un an d'emprisonnement et de 100 000 F d'amende. Le promoteur qui réalise ou fait réaliser une recherche biomédicale sans avoir transmis au ministre chargé de la santé ou à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 la lettre d'intention prévue à l'article L. 1123-8 est puni des mêmes peines.

**Art. L. 1126-7.** - Par dérogation à l'article 13 de la loi des 16 et 24 août 1790 sur l'organisation judiciaire, le tribunal de grande instance est seul compétent pour statuer sur toute action en indemnisation des dommages résultant d'une recherche biomédicale ; cette action se prescrit dans les conditions prévues à l'article 2270-1 du code civil.

\* Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.o. du 22 décembre 1988) modifiée par la loi n° 90-86 du 23 janvier 1990 (J.o. du 25 janvier 1990), la loi n° 90-549 du 2 juillet 1990 (J.o. du 5 juillet 1990), la loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 (J.o. du 20 janvier 1991), la loi n° 92-1336 du 16 décembre 1992 (J.o. du 23 décembre 1992), la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 (J.o. du 5 janvier 1993), la loi n° 94-89 du 01 février 1994 (J.o. du 02 février 1994), la loi n° 94-630 du 25 juillet 1994 (J.o. du 26 juillet 1994), la loi n° 96-452 du 28 mai 1996 (J.o. du 29 mai 1996), la loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 (J.o. du 2 juillet 1998), la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 (J.o. du 5 mars 2002).

## Annexe n°2 : Bonnes pratiques cliniques

### BONNES PRATIQUES CLINIQUES (B.O.M.S . n° 87-32 bis octobre 1987).

## PREAMBULE

Les Bonnes pratiques cliniques (B.P.C.) sont définies par l'ensemble des dispositions à mettre en place pour assurer à des essais la qualité et l'authenticité de leurs données scientifiques d'une part. et le respect de l'éthique d'autre part.

Ce sont des recommandations de nature évolutive. Elles précisent les responsabilités respectives du promoteur et de l'investigateur, et supposent la mise en place d'un ensemble de contrôles adaptés.

Les Bonnes Pratiques Cliniques s'intègrent dans le système d'assurance de la qualité du médicament, système qui recouvre les phases de développement, de production et de dispensation. Elles visent à renforcer la maîtrise de la qualité des essais cliniques réalisés en France sur le médicament. Elles ne visent pas à apprécier la valeur scientifique intrinsèque d'une étude.

## 1. DEFINITIONS DE TERMES

### 1.1. Système d'assurance de la qualité

L'assurance de la qualité est obtenue par la "mise en oeuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise" (\*).

Cet ensemble de dispositions est appelé système d'assurance de qualité.

### 1.2. Contrôle de la qualité

Tout contrôle est une "vérification de la conformité à des données préétablies, suivie d'un jugement" (\*).

La vérification de la conformité d'un essai clinique aux B.P.C. est appelée contrôle de la qualité.

### 1.3. Promoteur

Le promoteur est un individu ou un organisme qui prend l'initiative de la réalisation d'un essai clinique.

### 1.4. Investigateur

L'investigateur est le responsable de la réalisation pratique de l'essai proposé par le promoteur et de la synthèse des données recueillies sous forme d'un rapport.

### 1.5. Moniteur

---

(\* Association Française de Normalisation (AFNOR))

Le moniteur est une personne choisie et mandatée par le promoteur, chargée d'assurer pour ce dernier le suivi de l'essai. Il sert de lien entre le promoteur et l'investigateur et rend compte de son activité au promoteur.

#### 1.6. Lieu de l'expérimentation

Le lieu de l'expérimentation est un établissement de soins public ou privé, un cabinet médical, ou un centre disposant de l'équipement nécessaire à la réalisation d'essais cliniques, compatible avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité.

#### 1.7. Prérequis

Les prérequis sont constitués par les éléments d'information dont la connaissance est jugée nécessaire préalablement à la mise en oeuvre de l'essai: données analytiques et galéniques, toxicologiques, pharmacocinétiques, pharmacologiques et cliniques antérieures.

Ils peuvent être présentés sous forme d'un document de synthèse confidentiel, appelé par exemple brochure d'investigation. L'investigateur a toujours la possibilité, outre ce document, d'accéder à l'intégralité des données disponibles.

Ces éléments d'information sont actualisés au fur et à mesure de la progression des travaux.

#### 1.8. Protocole

Document qui définit l'objectif, les conditions de réalisation et le déroulement de l'essai.

#### 1.9. Cahier d'observation (annexe au protocole)

Document destiné à recueillir au fur et à mesure de l'essai, pour chaque sujet, les informations définies par le protocole.

Les informations peuvent être recueillies par tout moyen en garantissant l'édition et la conservation, et permettant le contrôle de qualité.

#### 1.10. Documents de levée d'anonymat (annexe au protocole)

Pour les essais réalisés en double insu, une procédure de levée d'anonymat doit être prévue afin de connaître dans certains cas d'urgence, la nature du traitement attribué à l'un des sujets. Les documents de levée d'anonymat sont conservés dans des enveloppes opaques scellées ou par tout autre moyen approprié permettant de préserver le secret. Ces documents doivent être restitués au promoteur en fin d'expérimentation.

#### 1.11. Procédures opératoires (annexe au protocole)

Instructions écrites décrivant les opérations à effectuer, les précautions à prendre et les mesures à appliquer, non détaillées dans le protocole.

#### 1.12. Dossier du malade

Un dossier spécifique (par exemple dossier hospitalier, fiche de consultation...) doit exister pour chaque sujet inclus dans l'essai. Il permet notamment dans le respect des dispositions réglementant la consultation de ce type de document, de vérifier l'authenticité des informations figurant dans le cahier d'observation et au besoin de les compléter ou de les corriger.

#### 1.13. Produits étudiés

Il s'agit de tout produit étudié dans le cadre d'un essai. Dans les essais comparatifs, le produit pour lequel l'essai est entrepris est comparé à un ou des produits de référence ou à un placebo.

#### 1.14. Lot

Quantité définie d'un produit, obtenue au cours d'un cycle donné de fabrication: la qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité.

#### 1.15. Contrat entre promoteur et investigateur

Ce contrat définit les relations entre le promoteur et l'investigateur: il comporte:

- des dispositions générales: répartition précise des tâches entre les deux parties, durée prévue pour la réalisation de l'essai, conditions de publication des travaux et dispositions couvrant l'essai sur le plan de la responsabilité civile et de la confidentialité;
- éventuellement des dispositions autres, notamment financières, qui sortent du cadre des B.P.C.

N.B. - La réalisation d'un essai peut également donner lieu à la conclusion d'autres contrats entre le promoteur et l'établissement de soins, entre le promoteur et d'autres prestataires impliqués dans la mise en oeuvre et le suivi de l'essai.

## **2. RESPONSABILITES DU PROMOTEUR**

### 2.1. Choix de l'investigateur

Le promoteur choisit le (ou les) investigateur(s) chargé(s) de la réalisation de l'essai.

### 2.2. Choix du moniteur

Le promoteur choisit et mandate le(ou les) moniteur(s) chargé(s) d'assurer le suivi de l'essai.

### 2.3. Relations promoteur-investigateur

Elles s'effectuent par l'intermédiaire du moniteur.

#### 2.3.1. Visites initiales:

Préalablement à la mise en place de l'essai, le moniteur rend visite à l'investigateur choisi et, à cette occasion,

- s'assure de:
  - la qualification de l'investigateur;
  - des moyens de l'investigateur pour mener à bien l'essai demandé en terme de:
    - disponibilité;
    - recrutement des sujets;
    - plateau technique et environnement;
  - la compatibilité de l'essai proposé avec les autres projets de recherche de l'investigateur sur les mêmes types de sujets;
- remet les prérequis à l'investigateur;
- reçoit de l'investigateur un document décrivant l'équipe qui participera de près ou de loin à cette étude avec noms et fonctions dans l'essai;
- communique à chaque investigateur le nom des autres investigateurs qui effectuent des essais sur le même médicament;
- informe l'investigateur des procédures prévues en cas d'événements critiques et des possibilités de joindre en urgence la (ou les) personne(s) compétente(s) désignée(s) par le promoteur;
- procède à la discussion détaillée du protocole et de ses annexes avant acceptation écrite par le promoteur et l'investigateur; recueille toutes les normes et méthodes des examens qui seront pratiqués durant l'essai;

- vérifie les conditions de stockage des produits étudiés; vérifie l'acceptation écrite des dispositions du contrat par les deux parties;
- s'assure de l'engagement écrit du promoteur et de l'investigateur à se conformer aux Bonnes Pratiques Cliniques en ce qui les concerne, et à accepter les contrôles prévus.

#### 2.3.2. Visites périodiques

Le moniteur maintient un contact personnel avec l'investigateur en se rendant sur place périodiquement et en réunissant si nécessaire l'équipe participant à l'essai, et s'assure de:

- l'adhérence au protocole et à ses annexes: il cherche notamment à obtenir le maximum d'informations sur les données manquantes;
- la conformité des données du cahier d'observation avec le dossier du malade;
- l'utilisation des produits étudiés selon les dispositions prévues par le protocole;
- la conservation, en accord avec la réglementation, des données brutes permettant de vérifier les informations portées sur le cahier d'observation (examens biologiques, radiographies...);
- l'acceptation écrite par le promoteur et l'investigateur des éventuelles modifications du protocole et de ses annexes.

#### 2.4. Consultation d'un "comité d'éthique"

Le promoteur prend connaissance, avant de débiter l'essai, de l'avis obtenu auprès d'un "comité d'éthique" par l'investigateur.

Le promoteur et l'investigateur s'engagent à n'accepter aucune modification significative du protocole sans notification au "comité d'éthique" .

#### 2.5. Responsabilités relatives aux effets indésirables

Le promoteur notifie au Système National de Pharmacovigilance les effets indésirables jugés graves dont il a connaissance dans le cadre de l'essai.

Le promoteur informe l'investigateur et le Système National de Pharmacovigilance des effets graves constatés lors d'autres essais simultanés. même effectués à l'étranger.

#### 2.6. Responsabilités relatives aux produits étudiés

Le promoteur est responsable de l'adéquation de la présentation des produits étudiés à l'usage prévu par le protocole.

Un échantillon représentatif de chacun des lots utilisés dans l'essai est conservé pour permettre tout contrôle éventuel.

Le promoteur tient une comptabilité des quantités de produits adressées pour l'essai à l'investigateur avec les numéros de lots correspondants. Il s'assure du devenir de ces produits:

- réception selon les modalités d'approvisionnement établies;
- conservation dans les conditions prévues par le protocole;
- utilisation exclusivement dans les limites prévues par le protocole;
- devenir des produits non utilisés, qui sont soit récupérés, soit détruits par une personne habilitée.

Lorsque le pharmacien de l'établissement de soins est associé à la mise en place de l'essai, il doit disposer d'informations suffisantes.

#### 2.7. Archivage

Le promoteur organise le stockage dans des locaux appropriés des documents suivants:

- prérequis
- protocole et annexes
- données individuelles
- documents de suivi
- rapport final

- analyses statistiques.

Le matériel archivé est indexé de manière à faciliter un stockage ordonné et une recherche rapide. La durée de conservation est de dix ans après la fin de l'essai.

## 2.8. Obligations réglementaires

Le promoteur vérifie que les dispositions réglementaires sont respectées.

## 2.9. Cas particulier: l'organisme prestataire de service

Le promoteur peut déléguer tout ou partie de ses droits et devoirs à un organisme prestataire de service. Cette délégation n'exempte pas le promoteur de sa propre responsabilité.

# 3. RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR

## 3.1. Avant le début de l'essai

### 3.1.1. Qualification

L'investigateur doit avoir une qualification lui permettant d'assurer la responsabilité de l'essai. Dans le cas particulier où l'investigateur n'est pas réglementairement habilité à recruter des patients, à prescrire une thérapeutique, à dispenser des soins et à assurer une surveillance clinique, il doit recourir à la participation d'une personne habilitée.

Il est tenu compte dans la définition de l'aptitude à pratiquer des essais cliniques de la formation initiale de l'investigateur, de son expérience professionnelle, de sa participation à des essais cliniques antérieurs. Un curriculum vitae reprenant ces différents éléments est demandé par le promoteur.

### 3.1.2. Connaissance des produits étudiés

L'investigateur prend connaissance des prérequis et demande au promoteur toute information ou précision complémentaire qu'il juge utile.

Il vérifie par ailleurs l'adéquation des produits étudiés à l'usage prévu par le protocole (conditionnement, date de péremption) et les conditions de stockage.

### 3.1.3. Connaissance du protocole et de ses annexes

L'investigateur concourt à l'élaboration, avec le promoteur, du protocole et de ses annexes (cahiers d'observation, documents de levée d'anonymat...) avant de les accepter par écrit.

### 3.1.4. Disponibilité

La disponibilité de l'investigateur et de son équipe doit être compatible avec la réalisation de l'essai. L'investigateur s'assure notamment que l'essai proposé ne sera pas perturbé par d'autres essais éventuels.

### 3.1.5. Adéquation des locaux et des équipements

L'investigateur organise les structures techniques dont il dispose pour assurer, en fonction de la nature de l'essai:

- la mise en place de circuits spécifiques à l'essai (pour les sujets, les prélèvements...);
- la sécurité des sujets, en particulier dans les situations d'urgence;
- le stockage des lots de produits dans un lieu bien défini, garantissant leur bonne conservation et leur inaccessibilité à des tiers;
- l'archivage des documents pendant la durée de l'essai, et après l'essai.

### 3.1.6. Recrutement des sujets

Préalablement à la signature du protocole, l'investigateur s'assure qu'il pourra disposer d'un recrutement de sujets suffisant pour garantir le bon déroulement de l'essai.

Lors du recrutement, l'investigateur doit être particulièrement vigilant sur l'existence d'éléments de nature à perturber l'essai, par exemple:

- impossibilité de suivi des sujets (sujet résidant à grande distance du lieu de l'essai);
- inaptitude de certains sujets à suivre les contraintes du protocole (barrière linguistique, intellectuelle...);
- interférences possibles (médecins traitants, autres centres hospitaliers . . . ) .

### 3.1.7. Consentement des sujets

L'investigateur s'engage à recueillir le consentement des sujets. Il précise clairement le contenu de l'information donnée aux sujets et les modalités du recueil de leur consentement.

En cas d'essai sans objectif thérapeutique direct pour le sujet, le consentement est normalement recueilli par écrit.

### 3.1.8. Avis d'un "comité d'éthique

L'investigateur saisit le "comité d'éthique" et en communique l'avis au promoteur.

### 3.1.9. Acceptation du contrat

Après discussion du projet de contrat avec le promoteur, l'investigateur exprime son accord par écrit.

### 3.1.10. Engagement de l'investigateur

L'investigateur s'engage par écrit à se conformer aux Bonnes Pratiques Cliniques en ce qui le concerne; il accepte notamment les visites périodiques du moniteur et ce qu'elles impliquent. Il accepte également le principe d'un contrôle par les autorités de tutelle.

### 3.1.11. Constitution de l'équipe

Pour l'ensemble du personnel assurant la continuité des services de soins (jours, nuit, garde) l'investigateur:

- définit par écrit les rôles respectifs des différents membres de l'équipe impliquée dans l'essai en fonction de leur qualification;
- s'assure que le personnel est informé du protocole en cours, et a bien compris les fonctions qu'il doit remplir dans le cadre de l'essai;
- prend en charge la formation nécessaire à ces fonctions;
- désigne la (ou les) personne(s) spécifiquement chargée(s) de la gestion administrative de l'essai;
- s'assure que les autres départements ou services impliqués dans la réalisation pratique de l'essai sont informés de la mise en oeuvre de l'étude et détermine avec eux des procédures opératoires spécifiques.

## 3.2. Pendant l'essai

### 3.2.1. Respect du protocole et de ses annexes

L'investigateur s'assure que le protocole et ses annexes sont scrupuleusement suivis, notamment lorsque d'autres services sont impliqués dans l'essai. Un répertoire des procédures opératoires est conservé.

L'investigateur discute des éventuelles modifications de l'ensemble de ces documents avec le promoteur avant de les accepter par écrit. Lorsque ces modifications sont jugées significatives, l'investigateur les notifie au "comité d'éthique".

### 3.2.2. Recueil des données

L'investigateur veille à la qualité du recueil des données dans les cahiers d'observation.

Les données obtenues au cours de l'essai sont enregistrées directement selon la chronologie prévue, de façon lisible et indélébile. Toute modification des données brutes est datée, signée et motivée. L'enregistrement original ne doit pas être masqué.

Les données entrées sur support magnétique doivent être convenablement identifiées. Leurs éventuelles modifications répondent aux procédures définies pour un support papier.

L'investigateur transmet les bordereaux éventuellement requis selon les modalités prévues par le protocole.

### 3.2.3. Gestion des produits étudiés

L'investigateur gère le stock de produits, éventuellement en relation avec le pharmacien de l'établissement si l'essai se déroule dans un établissement de soins.

### 3.2.4. Événements critiques

L'investigateur informe le plus rapidement possible le promoteur de tout événement critique survenant au cours de l'essai. Les décisions cliniques individuelles concernant les événements critiques non prévus par le protocole relèvent de la seule responsabilité de l'investigateur. Si ces événements entraînent une modification significative du protocole, cette modification est notifiée au "comité d'éthique".

Toute levée d'anonymat est signalée et motivée par l'investigateur. Elle doit rester une procédure exceptionnelle.

### 3.2.5. Disponibilité

L'investigateur ménage le temps nécessaire pour les visites de contrôle de qualité effectuées au cours de l'essai, et les réunions préalables à la rédaction du rapport final.

## 3.3. Après l'essai

L'investigateur s'assure du devenir de l'ensemble du matériel (documents, produits, équipements . . .) relatif à l'essai, en accord avec le promoteur. Les données brutes sont conservées pendant 10 ans par l'investigateur.

Chaque investigateur date et signe le rapport final ce qui implique qu'il accepte la responsabilité de la validité des données et confirme qu'elles ont été obtenues conformément aux principes des Bonnes Pratiques Cliniques. Les responsables de l'analyse des résultats signent également le rapport final.

Les corrections et additions à un rapport final doivent être apportées sous forme d'amendement motivé, signé et daté par le ou les investigateurs.

L'analyse statistique des données peut être assurée ou commanditée par le promoteur ou l'investigateur.

## 4. ASPECTS SPECIFIQUES DE CERTAINS ESSAIS

### 4.1. Essai multicentrique

Un essai multicentrique est un essai réalisé simultanément par plusieurs investigateurs travaillant dans des centres différents avec des méthodes identiques et selon un protocole commun, dans le but de réunir plus rapidement des données pour une analyse globale aboutissant à la rédaction d'un rapport commun et unique.

Un essai multicentrique nécessite de mettre en place un système de coordination pour animer et contrôler la mise en oeuvre et le déroulement de l'essai. En effet, certaines étapes sont rendues plus complexes:

- élaboration, discussion et acceptation écrite du protocole et de ses annexes par tous les investigateurs, (lorsque les investigateurs sont recrutés à la suite de la défection de certains centres, l'élaboration conjointe du protocole n'est pas toujours réalisable);
- organisation des réunions préalables et intermédiaires;
- mise en place de l'étude;
- préparation ou contrôle de la randomisation, du conditionnement des produits destinés à l'essai;
- formation des investigateurs au même protocole;
- standardisation des méthodes d'évaluation;
- centralisation des données;
- contrôle de l'adhérence au protocole;
- rédaction du rapport final.

Il peut être utile par ailleurs de disposer d'un comité de surveillance, interlocuteur du "comité d'éthique" auquel il notifie ses décisions. Ce comité de surveillance discute d'éventuelles modifications du protocole, rend des arbitrages concernant le suivi, la poursuite de l'essai, l'interprétation des résultats. Ses membres sont habituellement extérieurs à la structure de coordination.

### 4.2. Essai en cabinet médical

Effectué en médecine générale ou en médecine spécialisée, cet essai est habituellement multicentrique.

Il peut être entrepris pour tout type d'essai réalisable en médecine ambulatoire; s'agissant d'un essai en cabinet médical, l'investigateur doit cependant être particulièrement vigilant sur certaines de ses obligations:

- disposer des moyens nécessaires à la réalisation de l'essai;
- s'engager à accepter les contraintes de l'essai;
- présenter une disponibilité et des possibilités de recrutement compatibles avec la réalisation de l'essai.

Toutes les dispositions décrites dans les chapitres généraux sont compatibles avec la réalisation d'un essai en cabinet médical.

### 4.3. Essai sans objectif thérapeutique

Il s'agit de tout essai destiné à améliorer la connaissance du produit, sans qu'un objectif thérapeutique direct soit recherché pour le sujet participant.

Une attention particulière doit être portée sur les points suivants:

- nécessité d'une compétence spécifique de l'investigateur;
- conditions nécessaires et suffisantes d'installation des locaux permettant d'assurer la sécurité des sujets participants;

- modalités et procédures de recrutement des sujets participants et notamment évaluation de la qualité de "volontaire sain";
- conditions d'indemnisation des sujets;
- consentement des sujets, normalement par écrit.

## **5. RESPONSABILITES DU "COMITE D'ETHIQUE"**

### **5.1. Consultation du "comité d'éthique"**

Les "comités d'éthique" (\*\* ) sont saisis par les investigateurs. Ils ont un rôle consultatif.

#### **5.1.1. Au cours d'un examen initial.**

L'essai ne peut débuter qu'après avis du dit comité dans des délais précis, prévus dans son règlement intérieur: cet avis porte sur:

- l'appréciation de la qualité de l'investigateur pour l'essai projeté, et l'adéquation des moyens dont il dispose;
- la pertinence générale du protocole soumis par l'investigateur;
- l'adéquation entre l'objectif de l'essai, ses risques potentiels et les désagréments liés aux modalités prévues par le protocole;
- l'information destinée aux sujets ou à leurs parents ou tuteurs ainsi que les modalités de recueil du consentement. Dans les cas exceptionnels où le consentement ne peut être obtenu, les raisons doivent en être fournies;
- l'existence d'une assurance couvrant la responsabilité civile de l'investigateur et du promoteur.

#### **5.1.2. En cours d'essai, en cas d'éléments nouveaux significatifs**

Le "comité d'éthique" est saisi lorsque des éléments nouveaux entraînent une modification significative du protocole ou sont susceptibles de remettre en cause l'avis donné initialement.

### **5.2. Echanges entre "comité d'éthique" et investigateur**

Le "comité d'éthique" transmet par écrit les avis émis à l'investigateur. La correspondance avec l'investigateur et les documents de base soumis sont conservés pendant une période de dix ans suivant la date du rapport final.

## **6. CONTROLE DE LA QUALITE**

Le contrôle de la qualité mis en place permet de s'assurer que l'essai clinique est bien réalisé conformément aux principes de B.P.C. Il se situe à trois niveaux.

### **6.1. Vérification de la qualité par l'investigateur**

L'investigateur, responsable de la réalisation pratique de l'essai, s'assure de la qualité du travail de l'équipe, notamment en ce qui concerne le respect du protocole et de ses annexes, le recueil des données, la gestion des produits étudiés.

---

(\*\*) Le terme "comités d'éthique" a été retenu en raison de son emploi dans le langage courant et dans la littérature: il ne saurait préjuger de leur nature administrative ni de l'étendue de leurs compétences.

### 6.2. Vérification de la qualité par le promoteur

Ce contrôle est effectué par une ou plusieurs personnes (éventuellement par le moniteur) ou par un organisme prestataire de services, ou par toute autre structure désignée par le promoteur, à condition qu'en soient exclus les investigateurs de l'essai. Il est important que la nature et la fréquence des contrôles fassent l'objet d'un consensus entre l'investigateur et le promoteur.

Ce contrôle a pour objet de vérifier, notamment par des visites régulières les moyens et conditions de réalisation de l'essai, et d'évaluer en conséquence la qualité et la fiabilité des données et informations transmises au promoteur. Les comptes rendus de ces visites doivent être conservés.

Le promoteur et l'investigateur doivent être tenus informés, périodiquement et en tant que de besoin, des conclusions de ces visites et des actions correctives éventuelles à effectuer.

Une attestation de conformité aux B.P.C. est incluse dans le rapport final.

### 6.3. Vérification de la qualité par les Autorités de tutelle

Le contrôle de la conformité aux B.P.C. est effectué par des médecins et des pharmaciens inspecteurs de la Santé. Il peut être déclenché soit de façon aléatoire, soit pour des motifs liés aux différents intervenants, soit pour répondre à des interrogations sur l'essai lui-même.

## Annexe n°3 : Déclaration d'Helsinki

Initialement soumise en 1964

Original : anglais

### DÉCLARATION D'HELSINKI DE L'ASSOCIATION MÉDICALE MONDIALE

#### Principes éthiques

#### applicables aux recherches médicales sur des sujets humains

Adoptée par la 18e Assemblée générale, Helsinki, Juin 1964  
et amendée par les

29e Assemblée générale, Tokyo, Octobre 1975

35e Assemblée générale, Venise, Octobre 1983

41e Assemblée générale, Hong Kong, Septembre 1989

48e Assemblée générale, Somerset West (Afrique du Sud), Octobre 1996

et la 52e Assemblée générale, Edimbourg, Octobre 2000

Addition d'une note explicative concernant le paragraphe 29 à l'Assemblée générale de l'AMM, Washington 2002

Addition d'une note explicative concernant le paragraphe 30 à l'Assemblée générale de l'AMM, Tokyo 2004

#### A. INTRODUCTION

1. La Déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association médicale mondiale, constitue une déclaration de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Celle-ci comprend également les études réalisées sur des données à caractère personnel ou des échantillons biologiques non anonymes.
2. La mission du médecin est de promouvoir et de préserver la santé de l'être humain. Il exerce ce devoir dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.
3. Le Serment de Genève de l'Association médicale mondiale lie le médecin dans les termes suivants : "La santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code international d'éthique médicale énonce que "le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale".
4. Les progrès de la médecine sont fondés sur des recherches qui, in fine, peuvent imposer de recourir à l'expérimentation humaine.
5. Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.
6. L'objectif essentiel de la recherche médicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, ainsi que la compréhension des causes et des mécanismes des maladies. Les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, même les plus éprouvées, doivent constamment être remises en question par des recherches portant sur leur efficacité, leur efficience et leur accessibilité.

7. Dans la recherche médicale comme dans la pratique médicale courante, la mise en œuvre de la plupart des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention expose à des risques et à des contraintes.
8. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui visent à garantir le respect de tous les êtres humains et la protection de leur santé et de leurs droits. Certaines catégories de sujets sont plus vulnérables que d'autres et appellent une protection adaptée. Les besoins spécifiques des sujets défavorisés au plan économique comme au plan médical doivent être identifiés. Une attention particulière doit être portée aux personnes qui ne sont pas en mesure de donner ou de refuser elles-mêmes leur consentement, à celles qui sont susceptibles de donner leur consentement sous la contrainte, à celles qui ne bénéficieront pas personnellement de la recherche et à celles pour lesquelles la recherche est conduite au cours d'un traitement.
9. L'investigateur doit être attentif aux dispositions éthiques, légales et réglementaires applicables à la recherche sur les sujets humains dans son propre pays ainsi qu'aux règles internationales applicables. Aucune disposition nationale d'ordre éthique, légal et réglementaire ne doit conduire à affaiblir ou supprimer les mesures protectrices énoncées dans la présente déclaration.

**B. PRINCIPES FONDAMENTAUX APPLICABLES A TOUTE FORME DE RECHERCHE MEDICALE**

10. Dans la recherche médicale, le devoir du médecin est de protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne.
11. La recherche médicale sur des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement reconnus. Elle doit se fonder sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique et des autres sources pertinentes d'information ainsi que sur une expérimentation appropriée réalisée en laboratoire et, le cas échéant, sur l'animal.
12. Des précautions particulières doivent entourer les recherches pouvant porter atteinte à l'environnement et le bien-être des animaux utilisés au cours des recherches doit être préservé.
13. La conception et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation sur des sujets humains doivent être clairement définies dans un protocole expérimental. Ce protocole doit être soumis pour examen, commentaires, avis et, le cas échéant, pour approbation, à un comité d'éthique mis en place à cet effet. Ce comité doit être indépendant du promoteur, de l'investigateur ou de toute autre forme d'influence indue. Il doit respecter les lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches. Il a le droit de suivre le déroulement des études en cours. L'investigateur a l'obligation de fournir au comité des informations sur le déroulement de l'étude portant en particulier sur la survenue d'événements indésirables d'une certaine gravité. L'investigateur doit également communiquer au comité, pour examen, les informations relatives au financement, aux promoteurs, à toute appartenance à une ou des institutions, aux éventuels conflits d'intérêt ainsi qu'aux moyens d'inciter des personnes à participer à une recherche.

14. Le protocole de la recherche doit contenir une déclaration sur les implications éthiques de cette recherche. Il doit préciser que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.
15. Les études sur l'être humain doivent être conduites par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent. La responsabilité à l'égard d'un sujet inclus dans une recherche doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et non au sujet, même consentant.
16. Toute étude doit être précédée d'une évaluation soigneuse du rapport entre d'une part, les risques et les contraintes et d'autre part, les avantages prévisibles pour le sujet ou d'autres personnes. Cela n'empêche pas la participation à des recherches médicales de volontaires sains. Le plan de toutes les études doit être accessible.
17. Un médecin ne doit entreprendre une étude que s'il estime que les risques sont correctement évalués et qu'ils peuvent être contrôlés de manière satisfaisante. Il doit être mis un terme à la recherche si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés ou si des preuves consistantes de résultats positifs et bénéfiques sont apportées.
18. Une étude ne peut être réalisée que si l'importance de l'objectif recherché prévaut sur les contraintes et les risques encourus par le sujet. C'est particulièrement le cas lorsqu'il s'agit d'un volontaire sain.
19. Une recherche médicale sur des êtres humains n'est légitime que si les populations au sein desquelles elle est menée ont des chances réelles de bénéficier des résultats obtenus.
20. Les sujets se prêtant à des recherches médicales doivent être des volontaires informés des modalités de leur participation au projet de recherche.
21. Le droit du sujet à la protection de son intégrité doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour respecter la vie privée du sujet, la confidentialité des données le concernant et limiter les répercussions de l'étude sur son équilibre physique et psychologique.
22. Lors de toute étude, la personne se prêtant à la recherche doit être informée de manière appropriée des objectifs, méthodes, financement, conflits d'intérêts éventuels, appartenance de l'investigateur à une ou des institutions, bénéfices attendus ainsi que des risques potentiels de l'étude et des contraintes qui pourraient en résulter pour elle. Le sujet doit être informé qu'il a la faculté de ne pas participer à l'étude et qu'il est libre de revenir à tout moment sur son consentement sans crainte de préjudice. Après s'être assuré de la bonne compréhension par le sujet de l'information donnée, le médecin doit obtenir son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Lorsque le consentement ne peut être obtenu sous forme écrite, la procédure de recueil doit être formellement explicitée et reposer sur l'intervention de témoins.

23. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne à un projet de recherche, l'investigateur doit être particulièrement prudent si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou est exposé à donner son consentement sous une forme de contrainte. Il est alors souhaitable que le consentement soit sollicité par un médecin bien informé de l'étude mais n'y prenant pas part et non concerné par la relation sujet-investigateur.
24. Lorsque le sujet pressenti est juridiquement incapable, physiquement ou mentalement hors d'état de donner son consentement ou lorsqu'il s'agit d'un sujet mineur, l'investigateur doit obtenir le consentement éclairé du représentant légal en conformité avec le droit en vigueur. Ces personnes ne peuvent être incluses dans une étude que si celle-ci est indispensable à l'amélioration de la santé de la population à laquelle elles appartiennent et ne peut être réalisée sur des personnes aptes à donner un consentement.
25. Lorsque le sujet, bien que juridiquement incapable (un mineur par exemple), est cependant en mesure d'exprimer son accord à la participation à l'étude, l'investigateur doit obtenir que cet accord accompagne celui du représentant légal.
26. La recherche sur des personnes dont il est impossible d'obtenir le consentement éclairé, même sous forme de procuration ou d'expression préalable d'un accord, ne doit être conduite que si l'état physique ou mental qui fait obstacle à l'obtention de ce consentement est une des caractéristiques requises des sujets à inclure dans l'étude. Les raisons spécifiques d'inclure des sujets dans une étude en dépit de leur incapacité à donner un consentement éclairé doivent être exposées dans le protocole qui sera soumis au comité pour examen et approbation. Le protocole doit également préciser que le consentement du sujet ou de son représentant légal à maintenir sa participation à l'étude doit être obtenu le plus rapidement possible.
27. Les auteurs et les éditeurs de publications scientifiques ont des obligations d'ordre éthique. Lors de la publication des résultats d'une étude, les investigateurs doivent veiller à l'exactitude des résultats. Les résultats négatifs aussi bien que les résultats positifs doivent être publiés ou rendus accessibles. Le financement, l'appartenance à une ou des institutions et les éventuels conflits d'intérêt doivent être exposés dans les publications. Le compte-rendu d'une étude non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne doit pas être accepté pour publication.

**C. PRINCIPES APPLICABLES A LA RECHERCHE MEDICALE CONDUITE AU COURS D'UN TRAITEMENT**

28. Le médecin ne peut mener une recherche médicale au cours d'un traitement que dans la mesure où cette recherche est justifiée par un possible intérêt diagnostique, thérapeutique ou de prévention. Quand la recherche est associée à des soins médicaux, les patients se prêtant à la recherche doivent bénéficier de règles supplémentaires de protection.

29. Les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée (Note explicative).
30. Tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité (Note explicative).
31. Le médecin doit donner au patient une information complète sur les aspects des soins qui sont liés à des dispositions particulières du protocole de recherche. Le refus d'un patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations que le médecin entretient avec ce patient.
32. Lorsqu'au cours d'un traitement, les méthodes établies de prévention, de diagnostic ou de thérapeutique s'avèrent inexistantes ou insuffisamment efficaces, le médecin, avec le consentement éclairé du patient, doit pouvoir recourir à des méthodes non éprouvées ou nouvelles s'il juge que celles-ci offrent un espoir de sauver la vie, de rétablir la santé ou de soulager les souffrances du malade. Ces mesures doivent, dans toute la mesure du possible, faire l'objet d'une recherche destinée à évaluer leur sécurité et leur efficacité. Toute nouvelle information sera consignée et, le cas échéant, publiée. Les autres recommandations appropriées énoncées dans la présente déclaration s'appliquent.

**Note explicative concernant le paragraphe 29**

*L'AMM réaffirme par la présente note que les essais avec témoins sous placebo ne doivent être utilisés qu'avec de grandes précautions et, d'une façon générale, lorsqu'il n'existe pas de traitement éprouvé. Toutefois, même s'il existe un traitement éprouvé, les essais avec témoins sous placebo peuvent être éthiquement acceptables dans les conditions suivantes :*

- *lorsque, pour des raisons méthodologiques impérieuses et scientifiquement solides, il n'existe pas d'autres moyens qui permettent de déterminer l'efficacité ou l'innocuité d'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique ;*
- *lorsqu'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique est mise à l'essai pour une affection bénigne et que la participation à l'essai n'expose pas à des risques supplémentaires de dommages significatifs ou durables.*

*Toutes les dispositions énoncées dans la Déclaration d'Helsinki doivent être respectées, en particulier, la nécessité d'un examen éthique et scientifique approfondi.*

**Note explicative concernant le paragraphe 30**

*L'AMM réaffirme par la présente qu'il est important, pendant la phase de planification d'une étude, d'identifier l'accès après étude des patients impliqués aux traitements prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques, jugés comme bénéfiques au cours de l'étude ou bien à des soins adéquats. Le mode d'accès post étude ou les autres soins doivent être décrits dans le protocole de l'étude afin que le comité d'éthique puisse étudier ces dispositions.*

9.10.2004

*La déclaration d'Helsinki (Document 17.C) est un document officiel de l'Association médicale mondiale, représentante des médecins dans le monde. Adoptée en 1964 à Helsinki (Finlande), elle fut révisée en 1975 à Tokyo (Japon), en 1983 à Venise (Italie), en 1989 à Hong Kong, en 1996 à Somerset West (Afrique du Sud), en 2000 à Edimbourg (Ecosse), par l'Assemblée générale de l'AMM, Washington 2002 (addition d'une note explicative concernant le paragraphe 29) et par l'Assemblée générale de l'AMM, Tokyo 2004 (addition d'une note explicative concernant le paragraphe 30).*

## Annexe n°4 : Révision de la loi Huriet-Sérusclat - Principaux points

La Loi d'Orientation de Santé Publique publiée au Journal Officiel le 11 août 2004 constitue une révision globale du Code de la Santé Publique, et plus particulièrement de la loi Huriet-Sérusclat dans le cadre de la transposition de la Directive Européenne 2001/20/CE sur les essais cliniques.

En voici les principaux points :

<b>Ce qui ne change pas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• champ d'application : la loi révisée s'applique à tous les produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux et produits de cosmétologie) alors que la directive, elle, ne concernait que le médicament</li><li>• double soumission du protocole, avant de pouvoir débiter l'essai, au comité de protection des personnes (CPP, ex CCPPRB) et à l'autorité compétente (AC : AFSSAPS pour le médicament et le dispositif médical, DGS pour les autres recherches)</li><li>• avis unique d'un seul CPP dans les essais multicentriques</li><li>• consentement : protection des populations de malades vulnérables, maintien de la dérogation au consentement en situation d'urgence</li></ul>
-----------------------------	--

<p><b>Ce qui change...</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• le régime déclaratif de la loi Huriot-Sérusclat (lettre d'intention à l'AC) devient un régime d'autorisation : l'AC autorise l'essai, qui ne peut débuter qu'après avoir reçu un avis favorable du CPP</li> <li>• en cas d'avis défavorable, le promoteur peut faire appel, et demander un 2<sup>ème</sup> avis à un autre CPP désigné par le Ministre</li> <li>• suppression de la distinction des recherches avec et sans bénéfice individuel direct remplacée par l'évaluation du bénéfice/risque pour tous les essais (fichier national global)</li> <li>• suppression de l'autorisation de lieux quand la recherche correspond à la spécialité de l'investigateur (ne s'applique donc pas aux CIC qui ne sont pas des lieux de soin et qui devront encore être autorisés)</li> <li>• modification de la dénomination, du rôle et de la constitution (présence de représentants d'associations de malades) des CCPPRB qui deviennent des CPP (Comités de Protection des Personnes) et qui émettent un avis qui n'est plus consultatif mais délibératif</li> <li>• la recherche est possible sur les personnes hors d'état de consentir, sauf urgence, si l'autorisation est donnée par la famille ou un proche</li> <li>• possibilité d'indemnisation des participants étendue à toutes les recherches biomédicales (sauf pour les personnes vulnérables)</li> <li>• en pédiatrie, dans certaines conditions, le consentement peut être donné par un seul des 2 parents</li> <li>• une procédure allégée pour les recherches « inscrites dans le soin courant » (évaluations ou comparaisons de stratégies diagnostiques et thérapeutiques)</li> <li>• une procédure spécifique et simplifiée de consentement pour les prélèvements (sang, tissus,...) recueillis dans le cadre du soin (bioéthique)</li> </ul>
--------------------------------	--

Ce qui change...	Pour le promoteur	Pour les CPP
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• le promoteur démarre la procédure d'autorisation d'un essai : obtention du n° européen unique Eudract ; renseigne le dossier d'autorisation informatisé</li> <li>• responsable de la sécurité des participants à l'essai, il en assure le monitoring et le suivi de pharmacovigilance avec transmission des EIG inattendus au CPP, à l'AC et aux autres investigateurs ; il rédige un rapport annuel de sécurité et utilise des logiciels européens (Medra...)</li> <li>• il informe l'AC de la fin d'un essai et lui transmet un rapport final</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ils sont agréés pour une période définie</li> <li>• leur composition est modifiée : présence de représentants d'associations de malades ou d'usagers du système de santé</li> <li>• ils donnent un avis sur les périodes d'exclusion, l'inscription des personnes sur le fichier national, la qualification des investigateurs et l'adéquation des lieux où la recherche est effectuée, les collections biologiques</li> <li>• ils reçoivent les notifications des EIG inattendus</li> <li>• ils étudient les protocoles de recherche inscrits dans le soin courant et éventuellement les requalifient</li> </ul>

---

**Nom – Prénoms :** THOBY Frédérique Marie

**Titre de la Thèse :** « Intérêt et limites de la mise en place de structures autonomes de recherche clinique au sein d'établissements de santé privés »

---

**Résumé de la Thèse :**

Depuis plusieurs décennies, les avancées thérapeutiques dans le domaine du médicament ont largement amélioré l'espérance de vie et le niveau de santé. Ceci est en partie le résultat de la recherche émanant de l'industrie pharmaceutique. Cette recherche constitue pour les entreprises du médicament le moteur indispensable à leur croissance, et la qualité de leurs innovations est la condition de leur compétitivité au niveau international.

Aujourd'hui, face à un constat de recul de la recherche clinique en France (essentiellement dû à des difficultés d'ordre organisationnel), et d'une volonté affichée de la part de tous les acteurs de conserver et développer l'attractivité de notre pays dans ce domaine, plusieurs axes d'amélioration ont été proposés et mis en place. Pour illustrer cette situation, ce manuscrit s'appuie sur l'expérience d'une jeune société prestataire pour l'industrie pharmaceutique dont l'objectif était de développer un réseau d'unités de recherche clinique au sein d'établissements de santé privés afin d'apporter aux médecins qui le souhaitaient un support organisationnel et logistique nécessaire à la bonne conduite des essais thérapeutiques auxquels ils participaient. Ainsi, la mise en place de ces structures a permis sur plusieurs sites d'améliorer les performances de recrutement de patients, la qualité et les délais d'un grand nombre d'investigations cliniques. Malheureusement, le business plan n'ayant pas été construit de façon suffisamment réaliste, la société a dû mettre un terme à son activité. Les conclusions de cette expérience enrichissante permettent aujourd'hui de dresser un certain nombre d'hypothèses de travail qui pourraient contribuer à l'amélioration du modèle et faire progresser cette idée d'une recherche clinique encore plus active et reconnue.

---

**MOTS CLES :** RECHERCHE CLINIQUE

---

**JURY**

**PRESIDENT :** Monsieur Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie  
Faculté de Pharmacie de Nantes

**DIRECTEUR :** Monsieur Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie  
**DE THESE** Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESEUR :** Monsieur Patrice MASSEBOEUF, Pharmacien  
11 avenue René Bazin 44000 NANTES

---

**Adresse de l'auteur :** 29 rue de Buci 75006 PARIS