

ANNÉE 2020

N° 02

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Clotilde LECHAT

Présentée et soutenue publiquement le 27 Janvier 2020

La conservation de la documentation des essais cliniques lors du changement de prestataire d'un laboratoire pharmaceutique

Président : Dr. Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de
conférence Pharmacologie et Pharmacocinétique
Membres du jury : Pr. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie et
Biologie Moléculaire
Dr. Jessy LECOQ, Docteur en pharmacie industriel

REMERCIEMENTS

À mon directeur de thèse Mr Jean-Marie Bard :

D'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et pris le temps de me conseiller pour sa rédaction. Je vous remercie également pour vos enseignements, votre aide et votre confiance en m'offrant l'opportunité de réaliser mon stage de 5^{ème} année aux États-Unis.

À ma présidente de jury Mme Christine Bobin-Dubigeon :

D'avoir accepté de présider mon jury de thèse et pour vos enseignements au cours de mes études supérieures. La journée recherche de l'année 2015 sera pour moi toujours spéciale avec l'annonce du premier prix par vos soins, auquel je ne m'attendais pas.

À Jessy Lecoq, troisième membre du jury :

Pour ton support, tes conseils, tes questions faisant réfléchir tout au long de ces années de faculté, et je sais que cela continuera. Après ta thèse, tu m'as dit « je pourrai être membre de ton jury de thèse ? » et bien la réponse est oui ! Merci de répondre présent dans les moments clés de ma vie. Cela compte beaucoup pour moi.

À tous mes enseignants et la faculté de Pharmacie de Nantes :

De m'avoir fourni, tout au long de ces années, les clés essentielles préparant mon avenir professionnel; et particulièrement, **Mme Muriel Duflos et Mme Hélène Gauthier** de m'avoir laissé réaliser mon Master 2 en même temps que ma 5^{ème} année de pharmacie, ce qui m'a permis de découvrir un autre horizon que la faculté de Nantes et de m'épanouir dans mon travail.

À mes parents :

Pour avoir cru en moi et m'avoir soutenu moralement, physiquement et financièrement, de n'avoir jamais abandonné l'espoir que je finisse par être Docteur en Pharmacie. Merci pour tout le soutien apporté pendant toutes ces années qui ont duré plus longtemps que prévu mais ont été d'autant plus enrichissantes.

À mes frères et sœurs, Domitille, Rémi et Benoît, et maintenant aussi Jérémie, Inès et Laure et tous mes neveux :

Pour votre soutien pendant des années et d'être resté fidèles à vous-mêmes avec vos taquineries, pour me faire réagir et m'encourager à votre manière, pour m'avoir observée « galérer » toutes ces années mais avoir continué à croire en moi. À mon frère, Grégoire, avec qui j'aurai tellement voulu partager ça.

À ma « superfamille » de fac :

À toi Nadia, que puis-je bien te dire à part merci pour ton support, ta complicité, ta confiance tenace, tes bousculades, tes plans d'actions, ta présence etc. Tous ces moments partagés n'ont pas de prix.

À toi Sébastien, pour tous ces moments passés ensemble, ces TP blind-tests, ces révisions parfois compliquées, ces fous-rires et ces délires.

Merci pour votre soutien, nos délires et nos engueulades. Mes années fac sans vous n'auraient pas été les mêmes. Je suis ravie d'avoir choisi la filière pharmacie rien que pour vous avoir rencontrés et forgé une amitié aussi forte. Eh oui, la fac n'est pas là uniquement pour acquérir des connaissances, elle permet également de rencontrer des personnes formidables et de développer des capacités autres qu'intellectuelles.

À mes amies de longue date :

À vous, Alice, Anne-Claire et Marine pour tous ces moments partagés depuis si longtemps, de réflexions, de motivations, de discussions sur notre avenir et bien sûr tous ces fous-rires qu'on ne compte plus. Cette belle amitié, je l'espère, durera toujours.

À mes amies les cocottes de Montmartre :

À toi Emmanuelle, pour tous ces moments partagés, en France comme aux États-Unis, sans toi cette expérience n'aurait pas été la même. Merci pour tes petits challenges très instructifs lors de notre collocation et je suis ravie qu'elle nous ait rapprochées encore plus.

À toi Mathilde, pour toutes nos discussions, ouvrant de nouvelles dimensions à ma vision des choses, et pour tous ces moments passés sur Skype® pour se motiver à rédiger nos thèses ensemble jusqu'au dernier moment et jusqu'à tard dans la nuit. Toujours un peu plus. Tout

comme nos galères et notre stress pour faire nos démarches de V.I.E. (Volontariat International en Entreprise) en parallèle.

À toi Léa, pour toutes ces années, ces discussions qui m'ont ouvert les yeux sur différents domaines et ces occasions me permettant de sortir de ma zone de confort.

À mes amis de faculté :

Pour tous ces cours, ces TP, ces soirées et bien plus encore qui ont fait de mes années fac ce qu'elles sont. Merci Charles, Claire, Delphine, Dylan, Florian, Jérémy, Mathieu, Maxime, Thomas M., Thomas Y., Selma et Victoire.

À mes amies de Master 2 :

Pour cette année passée ensemble, certes pas facile mais vous êtes une rencontre en or. Merci Aurélie, Floriane, Julie et Tiphany pour votre soutien et tout le temps passé à me motiver pour la réalisation de cette thèse.

À mes collègues :

À Isabelle, pour toute ton aide lors de mon année d'alternance et même après. Je suis ravie d'avoir appris à te connaître et échanger avec toi sur divers sujets dont la vie en entreprise et ses « filons ». À Sophie et Jocelyne de m'avoir épaulé pendant mon alternance et m'avoir appris les ficelles du métier.

À Lucia, Marion et Sophie de m'avoir accompagnée lors de ma première année dans le monde du travail. Encore une super rencontre et merci de m'avoir toujours motivée à en faire plus, même après les journées de travail bien remplies, de m'avoir dit et redit que « ça va le faire ».

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	2
LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	10
INTRODUCTION	11
PARTIE I – GENERALITES SUR LES ESSAIS CLINIQUES	13
1. DEFINITIONS	15
1.1. Essai Clinique	15
1.2. Phases d’un essai clinique.....	16
1.3. Acteurs des essais cliniques	18
2. HISTORIQUE	26
2.1. Vieux testament - premier essai clinique documenté (605-562 avant JC).....	26
2.2. Ambroise Paré - premier essai avec une nouvelle thérapeutique (1537).....	27
2.3. James Lind - premier essai comparatif (1747).....	27
2.4. Austin Flint - première utilisation de placebo (1863)	28
2.5. Premier essai contrôlé en double aveugle (1943)	28
2.6. Premier essai curatif randomisé (1946)	29
2.7. Code de Nuremberg (1947).....	29
3. CADRE NORMATIF ET RÉGLEMENTAIRE	30
3.1. Déclaration d’Helsinki de 1964	30
3.2. Bonnes Pratiques Cliniques (1987).....	31
3.3. Loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988	32
3.4. International Conference of Harmonisation (1996).....	32
3.5. Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001	33
3.6. Loi Jardé du 5 mars 2012.....	34
3.7. Règlement européen 536/2014 du 16 avril 2014	36
3.8. Règlement Général sur la Protection des Données du 25 mai 2018	37

PARTIE II - DOCUMENTATION DANS LES ESSAIS CLINIQUES	40
1. OUTIL DE GESTION DES ESSAIS CLINIQUES OU CTMS	40
1.1. Différentes étapes de construction et de suivi d'un essai.....	40
1.2. Définition du CTMS	41
1.3. Fonctions du CTMS	41
1.4. Avantages du CTMS.....	46
2. DOSSIER PRINCIPAL DE L'ÉTUDE OU TRIAL MASTER FILE (TMF)	47
2.1. Définition et fonctions	47
2.2. Structure du TMF et son index	48
2.3. Méthode d'utilisation.....	50
2.4. Sécurité et délai de conservation.....	51
3. DOCUMENTS DES ESSAIS CLINIQUES	53
3.1. Documents essentiels selon l'ICH E6(R2).....	53
3.2. Les documents de travail.....	60
PARTIE III – CAS PARTICULIER D'UN CHANGEMENT DE PRESTATAIRE.....	62
1. CONTEXTE	62
2. MATERIELS ET MÉTHODE	63
2.1. Matériels	64
2.2. Méthode	67
3. RÉSULTATS	69
3.1. Collecte des checklists de transition	69
3.2. Réconciliation de l'eTMF	69
3.3. Suivi de l'importation des dossiers d'études dans Box®	71
4. DISCUSSION	73
CONCLUSION.....	78
BIBLIOGRAPHIE.....	81

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A

AC	Autorité Compétente
ADME	Absorption, Diffusion, Métabolisme, Excrétion
AFCRO	Association Française des Contract Research Organization
AMM	Association Médicale Mondiale
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence National de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARC	Attaché de Recherche Clinique
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu

B

BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire

C

CCPPRB	Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
CE	Commission Européenne
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNOM	Conseil National de l'Ordre des Médecins
CNRIPH	Commission Nationale de Recherches Impliquant la Personne Humaine
CPP	Comité de Protection des Personnes
CQ	Contrôle Qualité
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
CRO	Contract Research Organization (prestataire de recherche clinique)
CSP	Code de la Santé Publique
CT	Commission de Transparence
CTA	Clinical Trial Associate (Assistante de Recherche Clinique)
CTMS	Clinical Trial Management System (outil de gestion des essais cliniques)
CV	<i>Curriculum Vitae</i>

D

DOA	Delegation of Authority (feuille de délégation de tâches)
-----	---

E

eCRF	electronic Case Report Form
EDM Teams	Entreprise Document Management Teams
EFPIA	Fédération Européenne des Industries Pharmaceutiques et des Associations
EIG	Effet Indésirable Grave
EIG	Événement Indésirable Grave
eTMF	electronic Trial Master File
ETP	Equivalent Temps Plein
Eudra CT	European Clinical Trials Database

F

FDA	Food and Drug Administration
FDC	Financial Disclosure Certification (Certificat de Déclaration Financière)
FSP	Functional Service Provider (Fournisseur de Services Fonctionnels)

G

GCP	Good Clinical Practices (Bonnes Pratiques Cliniques)
-----	--

I

ICF	Informed Consent Form (formulaire de consentement du volontaire)
ICH	International Conference of Harmonisation
ISO	International Organization for Standardization

J

JO	Journal Officiel
JPMA	Japan Pharmaceutical Manufacturers Association

L

LEEM	Les Entreprises du Médicament
------	-------------------------------

M

MHLW	Ministry of Health Labor and Welfare (Ministère japonais de la Santé, du Travail et des Affaires sociales)
MR	Méthode de référence
MRC	Medical Research Council (Conseil de Recherches Médicales)

O

ODT	Official Document Tracker
-----	---------------------------

P

PDF Portable Document Format

PhRMA Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

Q

QC Quality Check

R

RGPD Règlement Général de Protection des Données

S

SMQ Système de Management de la Qualité

SMR Service Médical Rendu

SOP Standard Operation Procedure (Procédure Opératoire Standard)

SUSAR Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (suspicion d'effet indésirable grave inattendu)

SSU Study Start-Up (étude en démarrage)

T

TMF Trial Master File

U

UE Union Européenne

W

WMA World Medical Association

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Différentes étapes de la vie d'un médicament de la recherche à la commercialisation (9)</i>	13
<i>Figure 2 : Premier essai comparatif pour le traitement du scorbut par Dr James Lind (53) .</i>	28
<i>Figure 3 : Différentes démarches réglementaires en fonction du projet (75).....</i>	36
<i>Figure 4 : Vue d'ensemble du processus de la solution CTMS (82).....</i>	42
<i>Figure 5 : Suivi de l'importation des dossiers d'études dans Box[®] au cours de la transition.</i>	72

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Liste des documents devant être présents à l'initiation d'un essai clinique (95) .</i>	56
<i>Tableau 2 : Liste des documents devant être présents pendant un essai clinique (95).....</i>	58
<i>Tableau 3 : Liste des documents devant être présents à la clôture un essai clinique (95)</i>	59
<i>Tableau 4 : Pourcentages des checklists complétées et signées lors de la transition.....</i>	69
<i>Tableau 5 : Revue de l'eTMF par étude</i>	69
<i>Tableau 6 : Pourcentages des ODT mis à disposition lors de la transition</i>	70
<i>Tableau 7 : Importation des dossiers d'études dans Box[®] par mois</i>	71

INTRODUCTION

La Recherche Clinique a pour but d'améliorer la Santé Publique. Afin d'avoir un bon déroulement des essais cliniques, ils sont régis par une réglementation importante pour assurer la sécurité des personnes se prêtant à la recherche et obtenir des données exploitables. Une partie importante des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) consiste à obtenir et conserver l'ensemble de la documentation permettant de reconstituer tout le déroulement d'un essai clinique, de son initiation à sa clôture (1).

Au cours des années 80-90, le retour d'expérience a fait émerger le besoin d'un code de conduite, ce qui aboutit à la création des Bonnes Pratiques Cliniques en 1987, à la nouvelle réglementation de la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 et par la suite aux lignes directrices de la Conférence Internationale d'Harmonisation en 1996. Cet ensemble de textes encadre la méthodologie de la mise en place, de l'organisation et de l'archivage des essais cliniques.

L'augmentation des exigences progressives envers les essais cliniques pour plus de sécurité a entraîné la hausse de leur prix, ce qui a donc incité des prestataires spécialisés dans la Recherche Clinique à proposer leur savoir-faire et leurs effectifs à un moindre coût (2).

De nos jours, les laboratoires pharmaceutiques font appel à ces prestataires spécialisés ou Contract Research Organization (CRO) dont le degré d'externalisation est variable selon les stratégies adoptées et les compétences en interne. Cela peut aller de la rédaction du protocole d'études cliniques aux analyses et validations des données en passant par le recrutement des volontaires, la logistique des produits d'investigation, les soumissions réglementaires voire jusqu'à l'externalisation complète d'un service. Cette prédisposition à faire appel aux prestataires a été illustrée par une enquête de Contract Pharma en 2015 auprès de 375 Industries Pharmaceutiques (3). Ceci est confirmé par Denis COMET, président de l'Association Française des CRO ou AFCRO : « aujourd'hui environ 60% de la Recherche Clinique est sous-traitée » (4).

L'objectif d'un laboratoire pharmaceutique est de rester compétitif en France vis-à-vis du reste de l'Europe et de l'International en ce qui concerne les délais d'avancement des essais cliniques, l'accès du médicament pour les volontaires ou la méthode de traitement. L'enquête du LEEM (Les Entreprises du Médicament) de 2018 montre une baisse d'attractivité de 13% entre 2015 et 2017. En conséquence, des mesures sont mises en place pour améliorer cette attractivité (5).

En parallèle, il est vrai que le coût des essais cliniques est devenu prohibitif, en raison des exigences croissantes sur la qualité, l'efficacité, la technologie, les délais... Pour aider à atteindre le niveau élevé de preuve exigé des données issues des essais cliniques, l'industrie pharmaceutique peut faire appel à un partenariat avec une entreprise sélectionnée pour ses compétences, ses aires thérapeutiques, l'étendue de son implantation, sa spécialisation et ses clients. Le partenariat peut être orienté tactique (au cas par cas) ou stratégique.

L'établissement d'un partenariat avec une CRO, allouant un service fonctionnel ou FSP (Functional Service Provider), est une des solutions préconisées aujourd'hui. Tout en proposant une certaine flexibilité, une relation FSP a le potentiel de réduire le temps et les coûts sans compromettre l'intégrité ou la qualité scientifique, l'objectif étant de mettre à disposition les traitements le plus rapidement possible pour les volontaires (6).

Il s'agit d'une approche coût-efficacité qui permet d'avoir une collaboration spécialisée, avec une visibilité sur chaque projet clinique (monitorings cliniques, data management...). Ce type de partenariat réduit de 25% les cycles d'approbation des contrats, de 15% le coût de la gestion des données par page, ainsi qu'une augmentation simultanée de 20% de la productivité par Équivalent Temps Plein (ETP) (7)(8).

Chaque CRO présente ses avantages et ses inconvénients concernant le prix et la fiabilité. Cela implique donc une rivalité possible et donc des changements de prestataires en fonction des choix stratégiques des laboratoires pharmaceutiques.

Dans le cadre de cette thèse, sera étudiée la conservation des documents essentiels lors du changement de prestataire pour les projets cliniques pour un laboratoire pharmaceutique. La première partie présente les généralités des essais cliniques, la seconde la documentation dans les essais et la troisième le cas particulier du changement de prestataire d'un laboratoire pharmaceutique.

PARTIE I – GENERALITES SUR LES ESSAIS CLINIQUES

La Recherche Clinique a pour finalité la mise sur le marché d'un produit efficace vis-à-vis d'une pathologie et d'une population ciblée en veillant à la sécurité de son emploi. Les essais cliniques font partie intégrante de ce processus qui peut durer une dizaine d'années voire plus (figure 1).

Afin de protéger le résultat de leur recherche, les laboratoires pharmaceutiques déposent un brevet leur garantissant l'exclusivité de commercialisation de leurs molécules pour une durée de 20 ans.

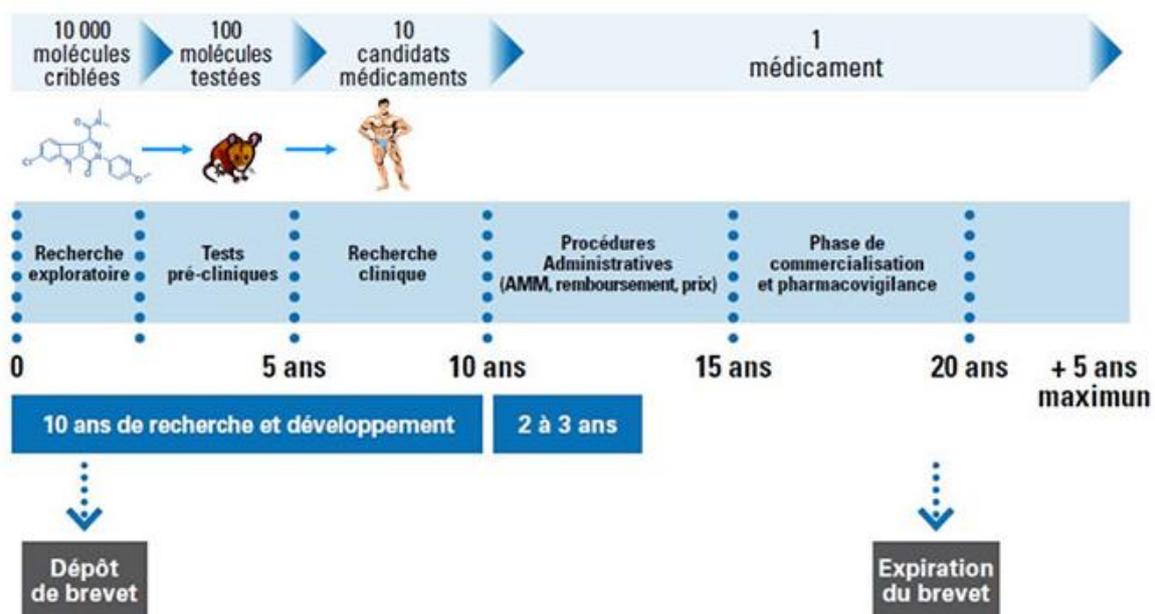


Figure 1 : Différentes étapes de la vie d'un médicament de la recherche à la commercialisation (9)

Avant de pouvoir administrer un produit chez l'être humain, il doit être testé et sélectionné selon des contrôles spécifiques. Les étapes de la recherche clinique permettent de passer d'une identification de milliers de molécules à une centaine, puis à une sélection d'une dizaine de candidats-médicaments pour ne finir par commercialiser qu'un seul médicament.

Dans un premier temps, il est nécessaire de déterminer la pathologie que le laboratoire souhaite traiter et choisir la cible thérapeutique sur laquelle le produit agira. Alors, la recherche exploratoire commence (10).

Ensuite, les propriétés thérapeutiques des molécules sélectionnées sont testées lors des essais précliniques, selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire ou BPL. Ceux-ci sont réalisés sur des modèles cellulaires et des animaux, *in vitro* et *in vivo*, tout en **Réduisant** le nombre

d'animaux utilisés, *Redéfinissant* les méthodologies utilisées pour limiter la douleur éventuelle, et les *Remplaçant* au maximum par des modèles *in vitro*, appelé la règle des 3R. Ces différents tests serviront à définir l'impact de la toxicité des molécules (fœtale, cancérogène,...) ainsi que la durée de toxicité (aiguë, chronique) (11). Lors de cette étape, les propriétés d'innocuité, de tolérance et d'efficacité des molécules sont établies. Elles permettent d'aborder les essais cliniques dans les conditions les plus optimales possibles (10).

Enfin viennent les essais cliniques. Les molécules vont être testées chez l'Homme. Ils se divisent en différentes phases qui permettent de s'assurer de l'efficacité, de la tolérance sur la personne humaine puis de déterminer la dose minimale active et les effets secondaires potentiels. Ces essais se déroulent suivant les BPC et sont une étape obligatoire pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (12).

Suite aux résultats des différents essais cliniques pour une molécule donnée, le laboratoire pharmaceutique constitue un dossier de demande d'AMM à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour pouvoir rendre disponible le produit pour la population cible.

Pour la constitution de ce dossier, il est nécessaire de présenter les intérêts thérapeutiques, les indications du traitement à l'étude, les posologies recommandées selon l'ensemble des recherches. L'ANSM examine les qualités chimiques, biologiques, et/ou microbiologiques des produits composant le médicament ainsi que le médicament fini en lui-même. Un autre aspect important est l'information disponible sur les effets indésirables qui sont prévisibles et liés à l'utilisation du produit concerné par la demande d'autorisation (13).

Une demande d'AMM peut se faire selon quatre procédures :

- La procédure centralisée, qui permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les États Membres de l'Union Européenne (UE),
- La procédure de reconnaissance mutuelle qui permet d'obtenir une AMM identique dans plusieurs États Membres à partir d'une première AMM obtenue dans un État Membre de référence,
- La procédure décentralisée qui permet d'obtenir une AMM simultanément dans plusieurs États Membres choisis par le demandeur, lorsqu'aucune autorisation n'a été délivrée dans l'UE ou dans un État faisant partie de l'Espace Économique Européen,
- La procédure nationale qui permet d'obtenir une AMM dans un seul État Membre (14).

À la suite de l'AMM accordée par l'Autorité Compétente (AC), en France le dossier est soumis à l'évaluation par la Commission de Transparence (CT) qui rend un avis sur le Service Médical Rendu (SMR) et sur l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).

Le SMR est évalué en fonction de la gravité de la pathologie cible, de l'efficacité du médicament, des effets indésirables qui lui incombent et de la place stratégique thérapeutique qu'il occupe. Il est pris en compte pour déterminer le taux de remboursement du médicament. En revanche, le prix du médicament est fixé entre l'industriel qui le produit et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) en tenant compte de l'ASMR, du rapport coût / bénéfice thérapeutique et le modèle économique de l'industrie (15).

L'ASMR compare les apports thérapeutiques potentiels du médicament aux traitements existants sur le marché ayant la même indication (16).

Une fois l'ensemble de ces étapes réalisées, le produit est inscrit au Journal Officiel (JO). Ceci marque le début de sa commercialisation et de la pharmacovigilance de ce médicament (17)(18).

1. DEFINITIONS

1.1.Essai Clinique

Un essai clinique est une recherche impliquant la personne humaine. Il est aussi appelé étude clinique ou essai thérapeutique. Pour être plus précis, comme l'explique la Directive Européenne 2001/20/CE, un essai clinique correspond à : « toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité » (19). Les termes d'essai clinique et d'étude clinique sont plus précisément définis dans le règlement européen 536/2014, en cours d'application qui sera décrit plus loin.

Cet essai clinique peut se construire selon différentes méthodologies. En fonction de celles-ci, la recherche permet d'étudier différentes finalités avec :

- Des essais contrôlés, randomisés ou non, qui permettent de comparer le traitement étudié à une référence pouvant être le traitement de référence sur le marché ou un placebo. Un placebo est un « produit qui a la même forme, la même couleur, la même odeur que celles du médicament étudié mais qui ne contient pas de substance active » selon la définition de l'ANSM. La randomisation implique une attribution des volontaires déterminée aléatoirement (tirage au sort) dans les différents groupes de traitement de l'essai,
- Des essais en ouvert où les différentes personnes impliquées (investigateur, promoteur, volontaire) connaissent le traitement reçu par le volontaire, traitement testé ou le comparateur,
- Des essais en double aveugle, également dit en insu, où les différentes personnes impliquées ne connaissent pas le groupe d'attribution du volontaire,
- Des essais comparatifs se déclinant en plusieurs types :
 - o De supériorité où l'essai tente de prouver que le traitement testé a une efficacité plus forte que le traitement comparateur,
 - o D'équivalence des groupes de traitement avec une efficacité similaire,
 - o De non-infériorité qui montre que le traitement à l'étude n'est pas moins efficace que le contrôle (20)(21)(22).

L'ensemble des essais cliniques, réalisés au cours des années et sur les différents continents, constitue une partie de la recherche clinique. À la suite ou en parallèle de la recherche fondamentale et préclinique, toutes les informations collectées, analysées permettent de faire avancer cette Recherche Clinique. Elle a pour but d'améliorer les connaissances médicales et la Santé Publique.

1.2. Phases d'un essai clinique

Les essais thérapeutiques sont une étape essentielle dans la vie d'un médicament. Ils permettent d'avoir des informations complètes concernant celui-ci (efficacité, sécurité, qualité). Il existe quatre phases distinctes, conduisant *in fine*, à sa commercialisation, après AMM.

1.2.1. Phase I

Les essais de phase I correspondent à la première administration du candidat-médicament chez le volontaire sain (personne non atteinte par la maladie cible) sauf pour certaines aires thérapeutiques comme la cancérologie où des patients sont impliqués.

Ils ont pour but de confirmer les résultats précliniques concernant la sécurité d'utilisation du candidat médicament en établissant le profil de sécurité, les effets toxicologiques, ainsi que la tolérance du produit chez les personnes se prêtant à la recherche. Ils permettent de consolider la dose maximale tolérable chez les volontaires. De plus, ces essais de phase I servent à évaluer la fréquence de prise ainsi que le profil pharmacologique du produit étudié avec sa pharmacocinétique (Absorption, Diffusion, Métabolisme, Excrétion ou ADME), ses interactions médicamenteuses et ses effets indésirables.

Seul un nombre restreint de personnes (entre 20 et 100) participent à cette phase I. Elle a une durée relativement courte, de l'ordre de quelques mois (12)(23)(24).

1.2.2. Phase II

Les essais de phase II approfondissent les observations de la phase I et impliquent cette fois-ci des personnes atteintes par la pathologie ciblée par le candidat-médicament.

Ils ont ainsi pour but d'évaluer l'efficacité du produit et la tolérance à court terme chez les personnes malades, tout en s'assurant de n'avoir aucune perte de chance thérapeutique. En parallèle, ils aident à déterminer le dosage optimal du candidat-médicament, le profil d'activité de la molécule et son profil pharmacologique.

Un nombre de personnes légèrement plus grand, ayant des caractéristiques relativement homogènes, est inclus dans cette phase II, de l'ordre de quelques centaines de personnes.

L'effet du candidat-médicament peut être comparé soit au traitement de référence (s'il existe) soit à un placebo, et ce, sur une durée qui peut aller de quelques mois à deux ans environ (12)(23)(24).

1.2.3. Phase III

Les essais de phase III, essais comparatifs, visent à étudier l'effet du candidat-médicament vis-à-vis du traitement de référence (s'il existe) pour la pathologie cible ou d'un

placebo, dans le but d'en déterminer l'efficacité, tout en s'assurant de n'avoir aucune perte de chance thérapeutique.

Ils se déroulent à plus grande échelle et permettent de prendre en compte les diversités inter- et intra-individuelles, tout en évaluant les effets indésirables potentiels.

Ils concernent un plus grand nombre de malades (quelques milliers), et ce, sur une durée plus longue pouvant s'étendre en moyenne de quatre à cinq ans.

Généralement une étude clinique est randomisée (attribution aléatoire du traitement) et en double aveugle (ni l'équipe investigatrice, ni le volontaire n'ont connaissance du bras de randomisation).

À la suite des essais de phase III et de leurs résultats, le promoteur demande une AMM qui conduira plus tard à la commercialisation du nouveau produit, si elle est accordée (12)(23)(24).

1.2.4. Phase IV

Les essais de phase IV ont lieu après l'obtention de l'AMM, donc suite à la commercialisation du produit à l'étude. Cette phase implique un large nombre de volontaires, pouvant aller jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de personnes.

Ils ont pour but d'approfondir l'évaluation du produit sur une population plus large et d'apprécier les effets secondaires à grande échelle dans les conditions habituelles d'utilisation du traitement étudié. On entre alors dans les essais dits « de pharmacovigilance ».

La pharmacovigilance consiste en la surveillance des médicaments et en la prévention du risque d'effets indésirables résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré (12)(23)(24)(25).

1.3. Acteurs des essais cliniques

Plusieurs acteurs participent aux essais cliniques, notamment l'équipe promotrice, l'équipe investigatrice et les volontaires (personnes se prêtant à la recherche), dont les rôles sont détaillés ci-dessous.

1.3.1. Équipe promotrice

Le promoteur, conformément à l'article L. 1121-1 du Code de la Santé Publique (CSP), correspond à toute personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu (26).

Le promoteur est responsable de la conception de l'étude clinique qu'il veut mettre en place. Il doit faire appel à des personnes qui possèdent les compétences appropriées à leurs missions : la conception des essais cliniques, la gestion de la recherche, le traitement des données et l'archivage. Par ailleurs, le promoteur se doit de respecter certaines règles concernant la sélection des investigateurs se prêtant à la recherche (compétences, moyens humains, matériels et techniques, disponibilités) et d'informer les parties participantes à la recherche. Aussi, avant de commencer une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, le promoteur définit, établit et répartit les fonctions relatives à cette recherche. Il prévoit le financement de son projet, incluant l'indemnisation des personnes se prêtant à la recherche clinique pour les frais exposés et souscrit une assurance permettant de les indemniser en cas d'Événement Indésirable Grave (EIG).

Afin de pouvoir réaliser un essai clinique, le promoteur doit répondre à certaines obligations réglementaires envers les Autorités Compétentes (ANSM, Comité de Protection des Personnes ou CPP). En fonction de la catégorie de l'essai, l'impact pour les personnes se prêtant à la recherche est plus ou moins important, tout comme les exigences réglementaires.

Le promoteur doit fournir aux Autorités Compétentes les informations concernant les études et leurs amendements, les candidats-médicaments, les informations de pharmacovigilance.

De plus, le promoteur se doit de protéger le volontaire. Pour ce faire, il est obligé de déclarer à l'ANSM tout Effet Indésirable Grave (EIG) ou fait nouveau pouvant impacter la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche (27).

Il est tenu au respect de la réglementation, de l'éthique, à la protection et la sécurité des personnes se prêtant à la recherche clinique, à la conception optimisée des essais cliniques, selon un système qualité prédéfini, afin d'obtenir des données utilisables.

Le promoteur mandate des Attachés de Recherche Clinique (ARC) pour réaliser le suivi de la recherche *via* un plan de monitoring. Il effectue des audits dans le cadre de l'Assurance Qualité.

Enfin, dans l'année suivant la fin de la recherche, le promoteur établit et signe, avec le ou les investigateur(s), un rapport final d'étude (26).

1.3.2. Équipe investigatrice

L'investigateur correspond à la personne physique, un médecin selon la Loi française, qui dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique sur un lieu de recherche (26).

L'investigateur est dans l'obligation de surveiller sur son centre le bon déroulement de l'étude concernant les personnes se prêtant à la recherche. Il assure leur sécurité et la bonne observance du protocole avec l'aide de son équipe (27).

Il se doit d'appliquer les principes de BPC pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

Les médecins impliqués dans une recherche médicale doivent avoir les compétences appropriées pour assumer les obligations conférées par l'essai clinique, les connaissances concernant le produit à l'étude. L'investigateur a le droit de déléguer certaines tâches, sous réserve que cela soit clairement établi et renseigné, à son équipe investigatrice formée aux BPC et au protocole en question (co-investigateur, pharmacien d'essais cliniques, technicien d'étude clinique, infirmière de recherche, technicien de laboratoire...).

En plus d'avoir les compétences et les connaissances suffisantes, il se doit d'avoir le temps et les ressources allouées adéquates à la recherche clinique à laquelle il participe.

L'ensemble des informations enregistrées concernant le volontaire doit être dans l'intérêt thérapeutique. La personne volontaire pour l'essai doit recevoir les soins médicaux adaptés et un suivi approprié à tout moment, et aussi lors d'un évènement indésirable, avec une notification, si applicable, à la pharmacovigilance dans les délais impartis par la réglementation.

L'équipe investigatrice se doit de respecter le protocole et les documents de l'étude, validés par l'ANSM et le CPP ainsi que le contrat signé entre l'investigateur et le promoteur.

L'investigateur est garant de la gestion des médicaments à l'étude, avec l'aide du pharmacien responsable du centre de recherche si l'essai clinique a lieu dans un centre de recherche. La traçabilité des produits doit se faire dès la réception des produits, jusqu'au retour et sa destruction, en passant par le stockage et la dispensation suivant l'attribution du traitement selon le manuel du produit et le protocole de l'étude.

Avant tout acte ou procédure induite par le protocole, l'investigateur doit informer le volontaire des procédures liées à l'étude. Ce dernier doit signer un consentement libre et éclairé pour une étude interventionnelle ou verbaliser sa non-opposition pour une étude non-interventionnelle. Au cours de l'étude, toutes les données récoltées et transmises au promoteur doivent être complètes, exactes, lisibles, documentées et enregistrées au fur et à mesure. L'équipe investigatrice doit notifier sans délai au promoteur tout fait nouveau ou effet indésirable grave, dès la prise de connaissance du cas, permettant ainsi au promoteur de respecter les dispositions législatives et réglementaires en vigueur (26).

Tous les collaborateurs des essais cliniques sont tenus au secret professionnel.

1.3.3. Personnes se prêtant à la recherche clinique

La population d'un essai thérapeutique est sélectionnée de façon très réglementée. Elle est déterminée en amont en fonction des données bibliographiques pour savoir quelle population cible doit être incluse pour étudier l'effet du produit sur une pathologie cible. L'ensemble de ces données bibliographiques permet de déterminer le nombre de sujets nécessaires pour répondre à l'hypothèse de l'étude avec une efficacité significative. Cela permet également de déterminer les critères d'inclusion et de non-inclusion pour définir les caractéristiques des personnes se prêtant à la recherche (28).

Lorsque l'étude est autorisée par les Autorités Compétentes, que le centre de recherche est formé et prêt à conduire l'essai en question, alors le centre peut inclure les volontaires.

Pour cela plusieurs étapes s'enchaînent : présentation de l'étude au volontaire (comme le produit à l'étude, ses effets positifs et négatifs potentiels, les alternatives médicales, les procédures de l'étude, la fréquence de prise de traitement et de visite, la durée de l'étude...), vérification de l'éligibilité du volontaire, contrôle de l'état de santé lors d'une visite médicale. Après un délai de réflexion, le volontaire (ou son représentant légal) donne son accord pour participer à l'étude par la signature datée d'un consentement libre et éclairé pour les recherches interventionnelles ou informer l'investigateur de sa non-opposition, à la lecture

d'une note d'information, pour les études non-interventionnelles. Nul ne doit ignorer participer à un protocole d'essai clinique. Le formulaire de consentement est cosigné par l'investigateur expliquant la recherche. La personne se prêtant à la recherche reçoit un exemplaire signé afin qu'il puisse avoir l'information chez lui, informer ses proches de la participation à l'essai et revoir à tout moment les informations fournies. La participation de la personne doit être notifiée dans le dossier médical de celle-ci (26)(29).

Les volontaires ont toujours la possibilité de retirer leur consentement tout au long de l'étude, sans encourir aucun préjudice, et de dire s'ils veulent ou non que leurs données récoltées soient analysées et/ou détruites. Aucune recherche ne doit être faite contre leur gré.

Les personnes saines et volontaires pour participer à un essai clinique ou les personnes malades participant à un essai qui n'est pas porté sur leur état pathologique sont inscrits, par les investigateurs de recherche, dans le fichier national des personnes se prêtant à des recherches impliquant la personne humaine (30)(31).

1.3.4. Autorités Compétentes

Les essais cliniques correspondent à un processus de recherche qui est très largement réglementé afin de garantir la protection des personnes se prêtant à la recherche, tout en alliant l'intérêt thérapeutique pour la population ciblée par le produit. Tout essai doit suivre les règles de qualité, d'efficacité et de sécurité.

1.3.4.1. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est responsable, entre autres, de l'autorisation de la mise en œuvre des recherches impliquant la personne humaine en France. Elle les autorise au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche clinique. Pour cela, elle évalue la sécurité et la qualité des produits utilisés, leurs conditions d'utilisation, les méthodes utilisées, les modalités de suivi des personnes, et la méthodologie de l'essai clinique (sa pertinence, sa balance bénéfices / risques attendus et le bien fondé des conclusions) (Art L1123-12 CSP) (32).

Parmi les missions de l'ANSM, deux sont principales :

- Offrir un accès équitable à l'innovation pour l'ensemble des volontaires,
- Garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, du premier essai du produit jusqu'à sa surveillance tout au long de sa commercialisation. Les

produits de santé peuvent être des médicaments, des produits biologiques, des dispositifs médicaux, des produits cosmétiques et de tatouage ainsi que d'autres produits de santé comme les biocides.

L'ANSM a quatre activités majeures :

- L'évaluation scientifique et technique de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des produits de santé (médicaments et produits biologiques),
- La surveillance permanente des effets indésirables attendus et inattendus générés par les produits de santé,
- L'inspection des structures qui ont l'autorisation et exercent des activités de fabrication, d'importation, de distribution, de pharmacovigilance et qui mènent des essais cliniques,
- Le contrôle en laboratoire pour libérer des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang, le contrôle de produits présents sur le marché, prélevés lors d'inspection, saisis par les autorités judiciaires ou les douanes (33).

1.3.4.2. Comités de Protection des Personnes

Les Comités de Protection des Personnes (CPP), sont des instances indépendantes qui ont pour mission de contrôler les éléments inclus dans les documents touchant directement ou non aux personnes se prêtant à la recherche clinique.

Ils revoient différents éléments indispensables à la recherche clinique comme :

- Le formulaire de consentement du volontaire pour vérifier sa compréhension et s'il présente tous les éléments essentiels du protocole,
- Le *Curriculum Vitae* (CV) des investigateurs afin de s'assurer qu'ils soient qualifiés pour ces essais,
- Le protocole de l'essai afin de vérifier la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et risques attendus, l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre, la pertinence scientifique et éthique des projets de constitution de collections d'échantillons biologiques, et enfin la méthodologie de la recherche.

Le tout dans le but de :

- o Contrôler que celui-ci est dans l'intérêt du volontaire, qu'il permet tout au long de l'essai d'assurer la sécurité du volontaire,

- Limiter au strict minimum les actes demandés aux volontaires permettant d’avoir les informations nécessaires à la recherche clinique pour avancer dans les traitements médicaux dans un souci d’amélioration de la Santé Publique (27)(34).

Afin d’améliorer la gestion des dépôts de dossier aux CPP et d’harmoniser leur fonctionnement, le décret d’application de la loi Jardé du 17 novembre 2016 en France permet la création de la Commission Nationale de Recherches Impliquant la Personne Humaine (CNRIPH) et sa mise en place le 02 juillet 2018. Le dépôt de demande d’avis du CPP est envoyé au secrétariat de la CNRIPH via sa plateforme, qui attribue aléatoirement le CPP examinant le projet clinique (35)(36).

1.3.4.3. Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés

Créée en 1978, la Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés (CNIL) constitue une autorité administrative indépendante qui exerce ses missions conformément à la Loi Informatique et Libertés, de cette année-là. Elle a été mise en place pour protéger les données personnelles, accompagner l’innovation et préserver les libertés individuelles (37)(38).

La CNIL a quatre missions majeures :

- Informer et protéger les personnes des droits que leur reconnaît la loi Informatique et Libertés (39),
- Accompagner et conseiller avec par exemple la mise en place du Règlement Général sur la Protection des Données ou RGPD (40),
- Anticiper et innover en collaborant au développement de solutions technologiques protectrices de la vie privée des personnes (41),
- Contrôler et sanctionner afin de s’assurer de la mise en œuvre et du suivi de la loi (42).

En ce qui concerne la recherche clinique, la CNIL établit des méthodologies ayant pour but de créer un cadre protecteur des personnes se prêtant à la recherche clinique en ce qui concerne l’encadrement de l’implémentation des traitements des données à caractère automatisé ou manuel (43).

Plusieurs possibilités existent pour la recherche clinique envisagée par le promoteur :

- Si elle rentre dans le cadre de la méthodologie de référence, alors aucune autorisation n'est à demander à la CNIL,
- Si elle n'y rentre pas, alors une demande d'autorisation est nécessaire.

Les méthodologies de références utilisées pour la recherche clinique sont :

- La Méthode de Référence (MR) pour les recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement libre et éclairé ou MR 001,
- La Méthode de Référence pour les recherches dans le domaine de la santé sans recueil du consentement (uniquement le recueil de non opposition du volontaire est nécessaire) ou MR 003 (36)(43).

1.3.4.4. Ministère de la Recherche

Le Ministère de la Recherche joue un rôle concernant la collecte et l'utilisation d'échantillons biologiques dans le cadre ou non de la recherche clinique, ce qu'on regroupe sous le terme de « collections d'échantillons biologiques humains ». Cela concerne quatre activités : préparation, conservation, importation et exportation de ces échantillons. Trois démarches sont identifiées (44) :

- La préparation des échantillons doit être déclarée aux autorités,
- La conservation des échantillons est soumise à une autorisation,
- L'importation et l'exportation des échantillons biologiques humains destinés à la recherche nécessitent une demande d'autorisation au Ministère de la recherche en une procédure unique et valable cinq ans (45).

1.3.4.5. Conseil National de l'Ordre des Médecins

Le Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) est une instance indépendante. Il représente l'ensemble des médecins et défend la profession médicale. L'Ordre des médecins se doit légalement de « veiller au maintien des principes de moralité, de probité, de compétence et de dévouement indispensables à l'exercice de la médecine et au respect, par tous les médecins, des principes du code de déontologie médicale ». Il est responsable de la qualité des soins prodigués à la population nationale (46).

En recherche clinique, le CNOM a pour mission d'exprimer un avis préalable à toute convention financière établie entre un médecin et un industriel pharmaceutique ou biomédical (47).

Dans le cadre d'un nouvel essai clinique, il est averti pour tout nouvel essai clinique. Il émet un avis positif ou négatif vis-à-vis des projets de conventions dans le cadre de la recherche clinique. Le silence du CNOM correspond à un avis favorable. Si l'avis est négatif, cela ne bloque pas l'avancée dans les démarches du nouvel essai clinique en question. Le laboratoire doit cependant prévenir les médecins potentiels de l'avis défavorable du CNOM vis-à-vis de l'essai clinique et modifier, le cas échéant le contenu de la convention financière envisagée (48).

2. HISTORIQUE

L'histoire des essais cliniques remonte au temps biblique. Au fur et à mesure des siècles la recherche clinique a évolué pour arriver à celle que l'on connaît de nos jours et qui ne cesse d'évoluer grâce aux connaissances développées. Les grandes étapes d'avancement, qui ont permis d'avoir la recherche clinique telle qu'elle est de nos jours, sont présentées dans cette partie (49).

2.1. Vieux testament - premier essai clinique documenté (605-562 avant JC)

Dans La Bible (605-562 avant JC), le « Livre de Daniel » fait mention du premier essai clinique documenté, ouvert et non contrôlé. Le roi Nabuchodonosor, chef militaire de Babylone, ordonne à ses soldats d'avoir une alimentation à base de viande et de vin, nourriture qu'il estime meilleure pour maintenir leur bonne condition physique. Cependant, quelques-uns, de sang royal, s'opposent à ce régime et sont autorisés à manger des légumineuses et de l'eau pour une période de dix jours. Au bout de cette période, le roi observe que ceux mangeant des légumineuses et buvant de l'eau sont en meilleure santé que les mangeurs de viande. Il autorise donc la poursuite de ce régime. Cela conduit au premier essai contrôlé ayant *in fine* une implication de Santé Publique (49).

2.2. Ambroise Paré - premier essai avec une nouvelle thérapeutique (1537)

En 1537, Ambroise Paré mène le premier essai clinique d'une nouvelle méthode de traitement de manière involontaire. Ce chirurgien français est chargé de s'occuper des soldats blessés sur le champ de bataille. Le nombre important de blessés et le manque d'approvisionnement d'huile (traitement traditionnel), l'amène à avoir recours à un traitement non conventionnel pour certains blessés. Il utilise à la place un mélange de jaune d'œuf, d'huile de rose et de térébenthine. Le jour suivant, il constate que les soldats ayant eu un traitement non-conventionnel ont une meilleure cicatrisation et sont en meilleure santé (pas d'infection, d'inflammation, meilleur sommeil) que ceux ayant eu la cautérisation conventionnelle. Suite à cette découverte, il jure de ne plus utiliser la méthode habituelle qui fait souffrir inutilement les volontaires. Suite à cet essai clinique involontaire, il faut attendre deux cent ans pour que le premier essai clinique contrôlé soit établi (49).

2.3. James Lind - premier essai comparatif (1747)

En 1747, James Lind, médecin de la marine britannique, est considéré comme le premier médecin à avoir mené un essai clinique contrôlé. Le 20 mai, il sélectionne un groupe de douze individus, tous présentant les symptômes du scorbut « des gencives en mauvais état, des tâches bleuâtre ou rougeâtre sur la peau, et ressentant tous une grande lassitude, accompagnée de la sensation d'être faibles sur leurs jambes ». Il les place dans un même endroit sur le navire et ce groupe reçoit la même alimentation de base que les marins. Il pose les bases d'un essai comparatif homogène. Les douze personnes sont réparties en six groupes avec un traitement différent : cidre; élixir de vitriol; vinaigre; eau de mer; une pâte médicinale contenant de l'ail, de la moutarde, du raifort et de la myrrhe; deux oranges et un citron. En plus, un binôme est sélectionné pour être dans les mêmes conditions que ces douze marins mais consommant uniquement la nourriture habituelle distribuée sur les navires, ils constituent le groupe témoin (figure 2) (50).

La réserve d'oranges et de citrons est finie en six jours, ce qui force James Lind à faire ses analyses sur cette courte période. Il observe que ceux ayant consommé les oranges et citrons quotidiennement sont quasiment rétablis du scorbut et une amélioration est visible pour ceux ayant bu du cidre. Le scorbut s'aggrave pour les autres marins. Dr James Lind démontre donc qu'une alimentation contenant des oranges et citrons est la clé de la guérison du scorbut. A l'époque, le jus de citron est connu pour son effet positif sur les personnes

atteintes par le scorbut, mais le Dr Lind est le premier qui le démontre par une étude comparative.

Il faut attendre 50 ans pour que la marine britannique rende obligatoire le jus de citron dans l'alimentation des marins (49)(51)(52).



Figure 2 : Premier essai comparatif pour le traitement du scorbut par Dr James Lind (53)

Cet essai a marqué l'histoire des essais cliniques, la journée internationale des essais cliniques est célébrée le 20 mai, jour où cette étude a commencé.

2.4. Austin Flint - première utilisation de placebo (1863)

Il a fallu attendre le XIX^{ème} siècle avant de voir apparaître un autre pilier fondateur de la recherche clinique actuelle : l'utilisation du placebo. En 1863, Austin Flint, médecin américain, a organisé la première étude clinique comparant un traitement fictif à un traitement actif chez des patients atteints de rhumatisme (49).

2.5. Premier essai contrôlé en double aveugle (1943)

En 1943, le premier essai contrôlé/comparatif en double aveugle a lieu au Royaume-Uni, mené par le Conseil de Recherches Médicales ou Medical Research Council (MRC). Durant la Seconde Guerre Mondiale, cet essai est mené pour évaluer l'effet de la patuline (extrait de *Penicillium patulinum*) sur le rhume. Il implique plus d'un millier de travailleurs Britanniques dont le traitement est suivi en aveugle pour le médecin et le patient. Pour cela,

l'attribution a été réalisée par un processus d'alternance. Afin de garder la confidentialité, une infirmière s'isole dans une pièce pour faire l'attribution et conserver la documentation dans un dossier séparé. Malgré l'importance de la mise en place de cet essai, les résultats statistiques ne sont pas positifs envers l'efficacité de la patuline (49).

2.6.Premier essai curatif randomisé (1946)

En 1923, la randomisation est introduite dans les essais cliniques. Mais il faut attendre 1946 pour avoir la première étude comparative randomisée qui porte sur le traitement de la tuberculose par la streptomycine. Elle est introduite par le Medical Research Council du Royaume-Uni. La conception du Dr Hill est pionnière pour la méthode d'application de la répartition des volontaires par randomisation. L'attribution se fait par enveloppe, après acceptation du volontaire par le jury et avant l'admission dans le centre de streptomycine. L'extérieur des enveloppes indique le nom de l'hôpital et un numéro, et l'intérieur mentionne le groupe de traitement : streptomycine et repos ou repos seul comme le traitement préconisé à l'époque (49)(52)(54)(55).

2.7.Code de Nuremberg (1947)

Après la Seconde Guerre Mondiale et la découverte des horreurs faites sur les personnes pour des « essais cliniques », le code de Nuremberg voit le jour. En 1947, suite au procès, le Code de Nuremberg établit dix critères permettant de juger les accusés du crime contre l'humanité. Ils permettent la protection des personnes se prêtant à la recherche clinique et d'instaurer les premiers principes d'éthique et de morale à suivre dans la recherche clinique. Ils servent également de lignes directrices pour les textes réglementaires, à savoir (56) :

- Le consentement volontaire du participant est obligatoire pour sa participation à l'étude,
- La recherche clinique doit être établie dans l'intention d'améliorer la Santé Publique « l'expérience doit être telle qu'elle produise des résultats avantageux pour le bien de la société, impossibles à obtenir par d'autres méthodes ou moyens d'étude, et pas aléatoires ou superflus par nature »,
- L'étude clinique doit contenir un rationnel et justifier cette recherche par les données de la littérature et des recherches précliniques,

- L'essai se doit d'être construit pour éviter et limiter la souffrance du volontaire à son strict minimum,
- « Aucune expérience ne doit être conduite lorsqu'il y a une raison *a priori* de croire que la mort ou des blessures invalidantes surviendront »,
- La balance bénéfice risque doit toujours être en faveur du volontaire,
- Lors d'un essai, des moyens doivent être mis en place pour le suivi et la protection du volontaire afin d'éviter et/ou limiter les événements indésirables graves ou non,
- Les personnes faisant partie de l'équipe de recherche doivent avoir une formation adéquate pour pouvoir agir au sein de l'étude,
- Lors de sa participation à l'étude, le volontaire a le droit de quitter l'étude à tout moment,
- Lors d'un essai clinique, l'investigateur se doit d'arrêter la participation du volontaire si des informations mènent à penser que le volontaire court un danger pour sa santé.

3. CADRE NORMATIF ET RÉGLEMENTAIRE

3.1. Déclaration d'Helsinki de 1964

Afin d'approfondir le Code de Nuremberg sur la protection des volontaires et mettre en exergue la responsabilité des médecins impliqués dans la recherche clinique, en 1964, lors de l'assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale (AMM) ou World Medical Association (WMA), la déclaration d'Helsinki est adoptée. Elle prodigue aux chercheurs cliniques les conseils à appliquer pour s'assurer de la protection des personnes se prêtant à la recherche. Elle permet de mettre en avant les principes généraux à suivre lors de l'implication de la personne humaine dans la recherche clinique ainsi que les directives à appliquer (49).

L'objectif de cette déclaration est de protéger les personnes se prêtant à la recherche clinique de tous mauvais traitements imposés. Elle permet également de mettre en priorité l'amélioration de la science médicale et de la Santé Publique, et non uniquement la santé de chaque personne se prêtant à la recherche clinique. Cependant l'intérêt de l'avancement de la recherche clinique ne doit pas enfreindre le droit des personnes se prêtant à celle-ci (57).

Au fur et à mesure des années, la déclaration d'Helsinki est revue et adaptée selon l'avancée des connaissances. La dernière version applicable date de 2013 suite à l'Assemblée

Générale de l'Association Médicale Mondiale, qui s'est déroulée à Fortaleza au Brésil (58)(59).

3.2. Bonnes Pratiques Cliniques (1987)

Les Bonnes Pratiques Cliniques ou BPC ont été publiées en 1987, faisant suite aux principes éthiques du code de Nuremberg, de la déclaration d'Helsinki et à la remise en question de la méthode des études cliniques de l'époque. En parallèle, une réflexion permettant l'élaboration de lignes directrices à visée internationale a vu le jour. Elles seront détaillées ultérieurement dans ce manuscrit dans le paragraphe consacré à la conférence internationale d'harmonisation (International Conference of Harmonisation ou ICH (1996)) (60).

Les BPC constituent « un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain » (61).

Elles ont pour but :

- D'assurer la protection des droits, la sécurité des personnes se prêtant à la recherche tout comme la confidentialité de leurs données,
- De s'assurer que les équipes impliquées soient qualifiées pour leurs missions avec les compétences adéquates,
- D'assurer la crédibilité des données à caractère personnel et des résultats de la recherche par leur intégrité, leur authenticité, leur précision, leur exactitude et leur possibilité de vérification (61).

Permettant la protection des personnes se prêtant à la recherche, les points essentiels des BPC portent sur l'instauration d'un examen obligatoire du projet de recherche par un comité d'éthique et la signature d'un consentement libre et éclairé par les volontaires. Les BPC définissent les rôles, obligations et responsabilités des différents intervenants dans la recherche clinique (promoteur, investigateur, moniteur, gestionnaires de données...).

3.3. Loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988

Suite à la déclaration d'Helsinki, la France est l'un des premiers pays à établir une loi pour la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. C'est la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 (62). Elle permet de faire la distinction entre les recherches biomédicales avec une attente de bénéfice thérapeutique et les autres recherches n'ayant pas de but thérapeutique établi. Elle met en place les Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB), maintenant remplacés par les CPP, donnant un avis favorable aux études cliniques avant leur mise en place. Elle rend obligatoire le suivi des Bonnes Pratiques Cliniques et définit les termes de promoteur et d'investigateur, renforce l'obligation de consentement libre et éclairé des personnes se prêtant à la recherche (63)(64)(65).

3.4. International Conference of Harmonisation (1996)

L'International Conference of Harmonisation (ICH) comprend six membres :

- Trois fondateurs de la réglementation : la Commission Européenne (CE), la Food and Drug Administration (FDA) et le Ministère japonais de la Santé, du Travail et des Affaires sociales ou Ministry of Health Labor and Welfare (MHLW),
- Trois autres membres fondateurs : la Fédération Européenne des Industries Pharmaceutiques et des Associations (EFPIA), Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) et le Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA).

Les recommandations établies par l'ICH, également appelées guidelines ICH ou tout simplement ICH, sont reconnues et suivies dans la plus grande majorité des pays.

Elles voient le jour il y a une vingtaine d'années. Le besoin de rationaliser et d'harmoniser la réglementation à un niveau international se fait sentir de plus en plus à cause de l'augmentation de l'internationalisation des laboratoires pharmaceutiques et de la mise sur le marché de leurs produits.

En effet, elles ont pour but :

- La mise à disposition de produits sûrs et efficaces pour la population internationale,
- La limitation des coûts de la recherche et du développement de ces produits,
- La limitation de la hausse des prix des soins de santé,

- La diminution des divergences entre les pays en termes d'exigences et de méthode,
- L'optimisation des essais cliniques en incluant dès le départ le maximum des exigences des pays afin de limiter leur duplicata (66).

Elles permettent de s'assurer de la qualité des essais cliniques menés à bout. Cette harmonisation comprend quatre grandes parties : sécurité, qualité, efficacité et fabrication des nouveaux médicaments en devenir. Elles sont respectivement symbolisées par ces quatre lettres :

- « Q » pour Quality Guidelines – Recommandations Qualité,
- « S » pour Safety Guidelines – Recommandations Sécurité,
- « E » pour Efficacy Guidelines – Recommandations Efficacité,
- « M » pour Multidisciplinary Guidelines - Recommandations Multidisciplinaires.

Les recommandations concernant les essais cliniques sont regroupées dans les chapitres de la partie Efficacité "E".

L'ensemble de ces chapitres reprend les recommandations des essais cliniques et notamment les Bonnes Pratiques Cliniques des ICH autrement appelées ICH-GCP (Good Clinical Practices) correspondant au chapitre E6. C'est le document de référence pour toute personne travaillant au cœur de la recherche clinique. Établi en 1996, il indique les responsabilités et attentes de l'ensemble des acteurs travaillant dans les essais cliniques comme les investigateurs, moniteurs, promoteurs et comités d'éthique, les aspects à respecter lors des monitorings, du report d'information, l'archivage des essais cliniques, les documents essentiels à récolter lors de ces essais et les brochures investigateurs. Ces ICH-E6 ont été réactualisées le 09 novembre 2016 pour tenir compte de la mondialisation, de la complexification des études et de l'amélioration des capacités technologiques et sont maintenant appelées ICH-GCP (R2) (52)(67)(68).

3.5.Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001

La directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil concerne le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États Membres au sujet de l'application des Bonnes Pratiques Cliniques pour une conduite adéquate des essais cliniques avec des médicaments à usage humain.

La directive stipule que “Les Bonnes Pratiques Cliniques constituent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, l'enregistrement et la notification des essais cliniques auxquels des êtres humains participent. Le respect de ces bonnes pratiques garantit la protection des droits, la sécurité et le bien-être des participants à des essais cliniques, ainsi que la crédibilité des résultats des essais cliniques” (69).

La directive a été transposée dans l'arsenal législatif français par la loi de Santé Publique du 9 août 2004.

L'harmonisation amorcée par les ICH et son application législative, en France, a facilité l'optimisation des délais de mise en place des essais cliniques. Elle a également permis la création d'une base de données européenne qui concerne les essais cliniques : “European Clinical Trials Database” ou Eudra CT. C'est une base de données regroupant tous les essais cliniques interventionnels (impliquant des médicaments) soumis au CPP et l'ANSM. Elle permet d'obtenir un numéro EudraCT (numéro unique attribué à chaque essai) et de compléter le formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique (70).

3.6.Loi Jardé du 5 mars 2012

La loi Jardé, applicable uniquement en France, a été publiée au JO le 5 mars 2012 et le décret de mise en application le 18 novembre 2016. Cette loi apporte quelques changements majeurs dans le fonctionnement des essais cliniques concernant :

- La formulation : le terme « recherche biomédicale » est remplacé par « recherche impliquant la personne humaine »,
- Le fonctionnement des CPP : création de la CNRIPH avec une plateforme unique servant de secrétariat et de système d'information centralisé. Cette plateforme est le lieu unique de soumission de toute nouvelle étude clinique avec une attribution aléatoire du CPP vérifiant le projet,
- La catégorisation des études redéfinit en trois catégories :
 - Catégorie I ou recherche interventionnelle pour les essais cliniques impliquant les médicaments en évaluation, les autres produits de santé et les produits non-dit de santé comme les denrées alimentaires. Elle comporte des risques pour les participants et doit obligatoirement avoir obtenu, avant sa mise en place,

l'autorisation de l'ANSM et de la CNIL (selon MR001), l'avis favorable du CPP (information et consentement exprès libre et éclairé), ainsi qu'une assurance (figure 3),

- Catégorie II ou recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales sur des produits de santé, ou non. Il s'agit des recherches dites de soins courants au cours desquelles il n'y a pas d'intervention autre que celles définies par les recommandations professionnelles et les procédures de suivi sont définies comme peu invasives (imagerie non invasive, prélèvements sanguins à volume limité ...). Pour qu'une recherche de cette catégorie puisse avoir lieu, il est nécessaire d'informer l'ANSM, d'obtenir l'avis favorable du CPP (information et consentement exprès libre et éclairé), l'autorisation de la CNIL (selon MR001) et une assurance (figure 3),
- Catégorie III ou recherche non interventionnelle, encore appelée « recherche observationnelle ». Elle ne comporte aucun risque ni contrainte pour les participants, les actes pratiqués et les produits utilisés le sont dans le cadre des soins courants. Elle nécessite d'informer l'ANSM, d'obtenir l'avis favorable du CPP (information et déclaration de non opposition libre et éclairée) et l'autorisation de la CNIL (selon MR003) (figure 3) (71)(72)(73) (74).

Les démarches réglementaires à effectuer, en fonction de la catégorie du projet de recherche sont décrites dans la figure 3.

DÉMARCHES RÉGLEMENTAIRES EN FONCTION DU PROJET



Figure 3 : Différentes démarches réglementaires en fonction du projet (75)

3.7. Règlement européen 536/2014 du 16 avril 2014

Publié au JO de l'Union Européenne du 27 mai 2014, le règlement européen 536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 a trois objectifs : consolider les capacités d'innovation et améliorer l'attractivité européenne pour la recherche biomédicale, rendre l'accès des traitements innovants plus aisé pour les patients étant sur le territoire européen, tout en maintenant leur sécurité, renforcer la transparence et rendre plus aisé l'accès aux données issues des essais cliniques, et ce, dès leur autorisation jusqu'à la parution de leurs résultats (76).

Le règlement européen 536/2014 précise également les termes d'essai clinique, d'étude clinique, d'étude non interventionnelle et d'essai clinique à faible niveau d'intervention (77).

Selon ce règlement, une étude clinique correspond à « toute investigation en rapport avec l'Homme destinée : à mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments, identifier tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments, ou à étudier

l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un ou de plusieurs médicaments; dans le but de s'assurer de la sécurité et/ou de l'efficacité de ces médicaments ».

Un essai clinique correspond à « une étude clinique remplissant l'une des conditions suivantes : l'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'État Membre concerné; la décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique; ou outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants ».

Un essai clinique à faible niveau d'intervention correspond à « un essai clinique obéissant à l'ensemble des conditions suivantes :

- les médicaments expérimentaux, à l'exclusion des placebos, sont autorisés;
- selon le protocole de l'étude clinique :
 - o les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché;
 - ou
 - o l'utilisation des médicaments expérimentaux est fondée sur des données probantes, et étayée par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces médicaments expérimentaux dans l'un des États Membres concernés;
- et
- les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance impliquent au plus un risque ou une contrainte supplémentaire minimale pour la sécurité des participants par rapport à la pratique clinique normale dans tout État Membre concerné »,

Une étude non interventionnelle correspond à « une étude clinique autre qu'un essai clinique ». (77)

3.8.Règlement Général sur la Protection des Données du 25 mai 2018

Le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) a été conçu afin d'encadrer la protection des données personnelles de l'ensemble des citoyens européens. Cela concerne l'évolution numérique, la collecte des données personnelles de personnes physiques et leur traitement. Ce règlement, entré en vigueur le 25 mai 2018, permet de protéger les personnes à l'ère du "big data".

Il impacte donc les recherches cliniques et l'ensemble des données récoltées tout au long des essais. Toutes les personnes impliquées dans la recherche clinique doivent être prévenues que la recherche donnera lieu au traitement de leurs données personnelles et confirmer leur accord pour celui-ci.

Les données sensibles sont des données qui, par leur nature, impliquent des risques pour les droits et libertés des personnes, et qui de ce fait sont soumises à un régime de protection renforcée.

Il s'agit des données suivantes : l'origine raciale ou ethnique, les opinions politiques, les convictions religieuses ou philosophiques ou l'appartenance syndicale, les données génétiques, les données biométriques, les données concernant la santé ou les données concernant la vie sexuelle ou l'orientation sexuelle d'une personne physique.

Le RGPD pose le principe d'interdiction de traitement des données sensibles, cette interdiction étant assortie de certaines dérogations.

Toute entreprise traitant ce type de données doit donc toujours vérifier si elle rentre dans les exceptions prévues par le texte. À défaut, les données ne doivent pas être traitées (78)(79).

Plusieurs exceptions et alternatives, à l'interdiction de traitement sont prévues, comme stipulé dans la circulaire n°18-0044 « Protection des données personnelles : Cadre juridique européen et national » du LEEM du 23 juillet 2018 (78). Selon cette circulaire, ces exceptions et alternatives à l'interdiction du traitement des données personnelles sont les suivantes :

- Le consentement obtenu des personnes,
- La nécessité du traitement aux fins de l'exécution des obligations et de l'exercice des droits propres au responsable du traitement ou à la personne concernée (en droit du travail sécurité sociale et protection sociale),
- La nécessité au regard des intérêts vitaux de la personne,
- La réalisation du traitement par une structure sans but lucratif à condition que des garanties appropriées soient prévues et que le traitement ne concerne que les membres de cette structure,
- Le traitement porte sur des données publiques,

- Le traitement nécessaire à la constatation, à l'exercice ou à la défense d'un droit en justice ou chaque fois que des juridictions agissent dans le cadre de leur fonction juridictionnelle,
- Le traitement est nécessaire pour des motifs d'intérêt public important,
- Le traitement est nécessaire aux fins de la médecine préventive ou de la médecine du travail, de l'appréciation de la capacité de travail du travailleur, de diagnostics médicaux, de la prise en charge sanitaire ou sociale, ou de la gestion des systèmes et des services de soins de santé ou de protection sociale ; cette exception ne s'applique que si le traitement est réalisé par un professionnel de santé soumis à une obligation de secret professionnel,
- Le traitement est nécessaire pour des motifs d'intérêt public dans le domaine de la Santé Publique, tels que la protection contre les menaces transfrontalières graves pesant sur la santé, ou aux fins de garantir des normes élevées de qualité et de sécurité des soins de santé et des médicaments ou des dispositifs médicaux et prévoit des garanties appropriées pour les personnes,
- Le traitement est nécessaire à des fins archivistiques dans l'intérêt public, à des fins de recherche scientifique ou historique ou à des fins statistiques et doit prévoir des garanties appropriées (80).

PARTIE II - DOCUMENTATION DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Lors d'un essai clinique, de nombreux documents sont générés, dès l'émission de l'idée jusqu'à la clôture de celui-ci. Afin de mieux comprendre l'organisation de la gestion des documents et de leur conservation, cette partie expose tout d'abord un système de gestion des étapes d'un essai clinique qui aide et identifie les documents créés, et donc à conserver, puis un système d'archivage avec son fonctionnement et sa hiérarchisation, et enfin les documents essentiels dans un essai.

Pour archiver des documents, il est nécessaire d'utiliser des systèmes informatiques qui soient adaptés, protégés et gérés dans le cadre d'un Système de Management de la Qualité (SMQ), ce qui amène un gage de qualité et de sûreté de l'utilisation des données.

1. OUTIL DE GESTION DES ESSAIS CLINIQUES OU CTMS

1.1. Différentes étapes de construction et de suivi d'un essai

Un essai clinique implique de nombreuses étapes entre l'émission de l'idée et sa clôture. En effet, tout projet part d'une ou plusieurs hypothèse(s) scientifique(s). Après avoir revu l'ensemble des données disponibles dans la littérature (études pharmacologiques, précliniques, etc.), vérifié que l'essai est utile, sans risque pour les participants, et qu'il est faisable dans la zone géographique concernée, s'en suit l'écriture du protocole, avec le calcul du nombre de sujets nécessaires et la création du cahier d'observation. Lorsqu'il est finalisé il est soumis aux instances réglementaires (ANSM, CPP, CNIL), comme tous les documents clés de l'essai. Il est alors présenté aux investigateurs potentiels afin de déterminer la faisabilité du projet dans leur centre de recherche, sélectionnés ensuite selon les préférences du promoteur.

Après avoir passé toutes ces étapes de préparation de l'étude, sa mise en place commence avec les activations des centres et la première inclusion de volontaire. Lors de la conduite de l'étude, les acteurs de la recherche veillent à la bonne conduite de l'essai jusqu'à la dernière visite du volontaire dans le centre, et pour le dernier volontaire inclus dans l'étude. À la suite de la clôture des centres, le « gel de base » est mis en place afin de fixer les données

récoltées et commencer l'analyse complète de l'étude pour répondre aux hypothèses initiales. La dernière étape est la rédaction du rapport final de l'essai clinique et les publications qui en découlent (81)(82).

De nombreuses barrières peuvent être présentes pour gérer au mieux un essai clinique, et surtout, plusieurs de manière simultanée. En effet les limites organisationnelles, les informations non transmises de manière fluide et en temps réel, les systèmes différents pour chaque aspect des essais, les mises à jour des procédures, la mauvaise communication peuvent être un frein à l'optimisation de la gestion des essais cliniques.

L'ensemble de ces étapes rend complexe la gestion d'un essai ou de tous les essais en cours d'un laboratoire pharmaceutique. Des outils sont développés pour avoir une approche intégrée, et ainsi optimiser le système de gestion des essais cliniques (CTMS ou Clinical Trial Management System).

1.2.Définition du CTMS

Le CTMS n'est utilisé que de manière partielle et rarement de façon complète par toutes les entreprises. Chacune a sa façon de fonctionner et donc le CTMS est différent. Ce type d'outil est détaillé afin de donner un aperçu des fonctionnalités possibles, mais non exclusives. Cependant, en considérant les variantes infinies que prend un CTMS, il n'y a pas de définition établie et spécifique. Il est utilisé afin d'avoir une visibilité rapide et élargie de la gestion des essais, des problèmes à régler, les améliorations visibles ou encore les possibilités qui sont à implémenter. Cette centralisation des données augmente les capacités d'optimisation pour s'adapter aux évolutions de la recherche clinique et réglementaire. Les frontières organisationnelles se font moins sentir et l'interopérabilité augmente. Cet outil adapté permet de suivre la planification, la préparation, les indicateurs de qualité, le suivi des délais et les rapports des études cliniques (83)(84).

1.3.Fonctions du CTMS

Le système de gestion des essais cliniques complet reprend la gestion de toutes les étapes d'un essai clinique (figure 4).



Figure 4 : Vue d'ensemble du processus de la solution CTMS (82)

Un CTMS centralise les données au niveau global et peut prendre en compte différents aspects, ce qui offre des fonctionnalités variées en fonction du besoin et du lieu de stockage des données des essais cliniques (83)(84)(85).

Afin de donner un aperçu des fonctions possibles de ce système, quelques aspects sont abordés ci-dessous :

- Gestion de toutes les études d'un laboratoire :

En effet, le CTMS assiste les laboratoires dans la gestion corrélée de leurs différentes études. Il permet une supervision de celles-ci selon différents critères variables et filtrables comme l'aire thérapeutique, le statut, l'avancement, l'atteinte des objectifs, les échéances...

Tous ces critères identifiés permettent d'avoir une meilleure vision d'ensemble et donc de prioriser et gérer de façon optimum les différentes études à mener à bien. Cela sert d'outil également pour anticiper la charge de travail et adapter les effectifs à allouer sur chaque projet. Il aide à visualiser et résoudre les problèmes opérationnels.

- Planification des différentes études :

En parallèle, ce système est très utile pour la planification des différentes études et leur démarrage. Il constitue une grande base de données en temps réel et en tant qu'historique. Il est notamment utile lors de l'étape de l'identification et de choix des investigateurs. La mise à disposition des données sur le fonctionnement du centre sur des études antérieures, permet de décider de la sélection des investigateurs principaux en pleine connaissance. Il est possible de déterminer les actions à mettre en place ou bien de limiter la sélection des centres « à problèmes », lorsque les actions correctives ne peuvent pas être appliquées.

Cette centralisation des données rend possible le suivi quotidien de l'avancement des études comme par exemple le recrutement des volontaires par centre et/ou par étude. Ce suivi permet d'être au plus proche des étapes cruciales des différents essais comme les éléments

clés suivants : le premier centre activé, le premier ou dernier volontaire inclus dans chaque pays ; ou encore les centres tardant à être activés ou à inclure (et ainsi pouvoir leur apporter l'aide nécessaire).

- Gestion d'une étude :

Le système de gestion des études cliniques intervient au niveau global mais offre la possibilité de se focaliser uniquement sur une seule étude, sur un pays, un centre ou par acteur de la recherche clinique (investigateur, co-investigateur, ARC, assistant de recherche clinique ou Clinical Trial Assistante (CTA)).

Le focus sur une étude en particulier permet de suivre :

- L'avancée des visites des volontaires,
- Le rythme des visites des ARC sur centre,
- Le respect du protocole de l'étude par la mise en évidence des déviations au protocole,
- L'archivage et la diffusion des documents liés à l'étude,
- La traçabilité des actions réalisées et à mener,
- La documentation et l'archivage des documents revus par les autorités compétentes,
- L'implémentation des rapports des visites de monitoring et les correspondances avec les différents centres.

Tous ces éléments constituent un grand tableau de bord qui donne une vision de l'état d'avancement de l'étude. De plus, cela rend possible de déceler en amont les problèmes et ainsi agir en conséquence.

Cet outil permet également de suivre les indicateurs de qualité, appelés métriques, afin d'évaluer la fiabilité des centres.

- Gestion des centres de recherche :

Cet outil permet de focaliser les données récoltées à un niveau plus précis, celui d'un centre de recherche en particulier. Il donne la possibilité de suivre en temps réel le centre soit pour une étude soit toutes les études se déroulant dans ce centre. Il centralise les informations concernant ce centre ce qui permet de ne pas avoir à répéter des actions entre différentes études, comme par exemple la collecte de documents de l'équipe de recherche tels que les CV, les certificats de formation comme ceux des Bonnes Pratiques Cliniques, des accès aux

cahiers d'observations de recherche, des formations non spécifiques à une étude. Il donne également un aperçu des accès aux différents systèmes utilisés pour le suivi des études. Pour aider à la réconciliation, ce système sert de lien vers le Trial Master File (TMF) pour la documentation de l'étude sélectionnée par centre : avec les documents administratifs, amendements, procédures, formations, déviations et comptabilisations des traitements. Il permet une interconnexion entre plusieurs études.

Cette gestion affinée offre une vision précise sur :

- L'atteinte des objectifs fixés pour le centre comme les délais de transmission des informations de sécurité des volontaires, de saisie des données suivant la visite du volontaire et de réponse aux clarifications de saisies demandées,
- Les visites de monitoring avec un suivi des rapports et des problèmes rencontrés sur centre avec le suivi des actions préventives et correctives à mener.

- Gestion des participants :

Afin de suivre au mieux les personnes se prêtant à la recherche clinique et d'assurer leur sécurité, le système de gestion des essais cliniques permet de suivre divers éléments comme :

- Le suivi du processus de consentement des volontaires à l'étude avec la vérification des signatures des différentes versions approuvées et leurs notifications dans le dossier médical,
- Le recrutement des volontaires dans le centre, suivant le plan de recrutement préalablement établi pour l'étude, selon les critères d'inclusion et de non-inclusion,
- Le suivi des déclarations d'évènements indésirables, graves ou non, de plaintes sur le dysfonctionnement du dispositif contenant le produit expérimental, dans les délais exigés pour optimiser la sécurité des volontaires,
- La tenue par les techniciens d'essais cliniques du cahier d'observation de chaque participant à l'étude permettant le suivi et l'adaptation des actions à mener en cas de problèmes ou le démarrage de l'analyse des données avant la clôture de l'étude,
- Le suivi des déviations au protocole par une personne se prêtant à la recherche. Ceci permet aux ARC de renforcer le message à délivrer aux

participants, *via* les study-coordonateurs, pour un suivi de qualité ou pour mettre en évidence un problème à résoudre.

- Gestion des investigateurs et de leurs équipes :

En plus d'une gestion du projet clinique, il est nécessaire de devoir suivre, aider et gérer les équipes impliquées sur ces projets. Le CTMS détermine quelles sont les personnes impliquées et leur fonction (investigateur principal, co-investigateurs, study-coordonateurs, infirmières de recherche, pharmaciens et préparateurs en pharmacie). Il précise leur contacts, les dates de début et de fin de participation, le lien pour les accès aux différents systèmes pour la gestion de l'étude et le lien vers les documents concernant ces personnes (CV, certificats ICH-GCP ...).

Il aide au management de la relation avec les investigateurs, qui dépend de l'avancée du centre par rapport à l'étude, de la réactivité vis-à-vis des actions demandées (saisie, formation...), du respect du protocole, etc.

Il facilite la transmission d'information aux investigateurs sur l'avancée de l'étude de façon globale pour que le centre puisse se situer par rapport aux autres.

- Gestion du budget de l'étude et du paiement des centres :

Comme toutes les informations sont regroupées, la gestion de la comptabilité de l'étude et la vérification des factures envoyées par le centre sont simplifiées. Cela offre une facilité pour le contrôle des coûts de l'étude, des remboursements des centres de recherche, du financement des activités liées à la réalisation de l'étude.

- Gestion du produit expérimental (envoi, destruction, comptabilité) :

De plus, les données saisies par le centre facilitent la surveillance de la bonne comptabilité du produit expérimental. Cette saisie est capitale pour contrôler la traçabilité du produit et vérifier la compliance ou la bonne adhésion des volontaires au traitement. Il est primordial lors d'une étude clinique d'avoir une comptabilité exacte du produit expérimental lors des différentes étapes de son circuit : envoi sur centre, réception par le centre, l'attribution aux participants, le retour aux visites de suivi et la destruction des produits après réconciliation de l'ARC.

1.4. Avantages du CTMS

Ce système présente de nombreux avantages. En effet, il centralise dans un seul système les données et informations qui sont stockées dans différents systèmes. Cela permet de mettre au même niveau toutes les informations concernant les essais cliniques et que l'ensemble des intervenants dans l'équipe promotrice puisse avoir accès à la même information, et adapter les actions à réaliser. Cette centralisation permet de mettre en relation différents éléments :

- liés à l'étude comme les exigences réglementaires et le statut réglementaire, ses documents spécifiques et le bon suivi de celle-ci avec ses particularités;
- liés aux visites des participants comme le dossier d'observation ou Case Report Form (CRF) et la facturation des actes réalisés par le centre, la comptabilité des produits et la logistique d'envoi de produit (86).

Grâce à la mise à disposition constante des données, les analyses, à un moment précis ou de manière continue, permettent de lisser les actions à mener (préventives et curatives) et d'éviter de se retrouver à la fin d'une étude à tout revoir et gérer depuis sa mise en place. Par exemple, cela permet d'identifier un document manquant et de le récupérer dans le centre. Les problèmes potentiels sont plus facilement et rapidement identifiés et surveillés. Il permet d'installer des contrôles automatisés informatiquement avec des systèmes d'alertes, qui servent à une meilleure gestion des différents essais cliniques, et ce, de façon continuellement mis à jour et adapté au besoin. Le travail effectué par les différents acteurs est toujours dans le but d'une gestion optimale de l'essai et d'être prêt en cas d'inspection ou d'audit (86).

En contrepartie, la mise en place initiale de ce système implique la répétition d'actions et la migration de bases de données, qui nécessite une extrême attention pour éviter d'éventuelles pertes de données.

2. DOSSIER PRINCIPAL DE L'ÉTUDE OU TRIAL MASTER FILE (TMF)

Après avoir vu l'organisation de la gestion des essais cliniques, il est important de savoir comment est organisé l'archivage de la documentation de ceux-ci.

Dans la réglementation européenne, il est stipulé que pour « pouvoir démontrer la conformité avec le protocole et avec le présent règlement, un fichier principal d'essais cliniques, contenant la documentation pertinente permettant une surveillance efficace (surveillance par le promoteur et inspection par les États Membres) devrait être conservé par le promoteur et par l'investigateur » (87).

2.1. Définition et fonctions

Le dossier principal de l'essai clinique est appelé Trial Master File ou TMF, regroupant en collection l'ensemble des documents essentiels retraçant la vie de l'étude comprenant ceux qui permettent de mener à bien celle-ci et d'assurer l'intégrité et la qualité des données récoltées (Art. 16. Directive 2005/28/EC). Ces documents peuvent être retrouvés en version papier ou électronique, même si de nos jours la forme électronique est préférée (88).

L'enregistrement et le traitement des données ont pour but de stocker, de transférer et, si nécessaire, de convertir efficacement et précisément, les informations recueillies sur chaque volontaire d'essai et pouvant être utilisées en l'état (89).

Ses différentes fonctions sont :

- L'optimisation des résultats par une fiabilité accrue des informations implémentées tout au long de l'étude,
- La traçabilité :
 - o Des avancées de l'étude, des événements indésirables et des produits expérimentaux pour la sécurité des personnes se prêtant à la recherche,
 - o De l'ensemble des documents d'une étude, concernant son initiation, sa soumission, son contrôle qualité, sa réconciliation finale et l'archivage des enregistrements TMF (90),
 - o Des modifications au sein du TMF pour retracer exactement la vie de l'essai et mieux comprendre son évolution, comme le stipule l'article 58 du règlement (UE) N° 536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 (87),

- L'établissement de preuves grâce :
 - À une collection de données identifiables, lisibles, contemporaines, originales et précises, permettant l'intégrité de celles-ci pour qu'elles soient utilisables,
 - Au respect des Bonnes Pratiques Cliniques,
- L'interconnexion entre différentes études grâce à la possibilité de lier un document à plusieurs études, ce qui limite les répétitions d'actions des centres pour le fournir comme par exemple le CV d'un médecin impliqué sur plusieurs études en même temps.

Le TMF est utilisé par différents corps de métier travaillant autour des essais cliniques :

- L'équipe investigatrice avec la tenue du classeur investigateur sur centre,
- L'équipe promotrice qui le met à jour au fur et à mesure afin qu'il soit complet et prêt en cas d'audit ou d'inspection,
- Les vérificateurs qui contrôlent la qualité régulièrement et à chaque ajout de document,
- Les inspecteurs ou auditeurs qui évaluent le respect de la réglementation en vigueur et des Bonnes Pratiques Cliniques (87).

Pour stocker les documents, les laboratoires pharmaceutiques peuvent faire appel à différents systèmes de stockage comme Veeva Vault[®] pour contenir le TMF, et BOX[®], un système de partage, pour les documents de travail non auditables, détaillés ultérieurement.

2.2. Structure du TMF et son index

Étant responsable de l'étude, le promoteur détermine la structure du TMF au début de celle-ci. Le TMF d'une étude se divise en plusieurs parties. Il est composé d'un TMF promoteur, tenu et géré par le promoteur, et d'un TMF investigateur, conservés sur chaque centre investigateur de l'étude.

Il y a trois catégories d'archivage des documents :

- Ceux conservés uniquement dans le TMF de l'investigateur comme par exemple les registres de sélection et d'identité des personnes se prêtant à la recherche et les formulaires de consentement. Ces documents doivent demeurer sous le contrôle exclusif de l'investigateur pour la sécurité des données des volontaires (87),

- Ceux conservés uniquement dans le TMF du promoteur comme par exemple les rapports de monitoring,
- Ceux conservés par les deux parties (investigateur/promoteur) comme le protocole, l'autorisation de l'essai (ANSM/CPP), la brochure investigateur, le manuel d'utilisation du produit expérimental...

Afin que chaque personne travaillant sur les essais cliniques puisse se retrouver au sein du TMF, il est nécessaire d'avoir une ligne directrice de la structure du dossier principal de l'étude. Pour cela, un TMF index est utilisé et mis à jour régulièrement afin de s'améliorer dans la méthodologie, ce qui permet de répartir les documents en différentes catégories. Celui-ci reprend une structure identique pour toutes les études et adapté selon celles-ci. Il hiérarchise la collection de documents dans le TMF. Comme l'indique l'article 57 « il doit être facilement accessible, et directement accessible sur demande, aux [autorités compétentes des] États Membres » (87)(88).

Le TMF index reprend différentes catégories comme le cahier d'observation ou CRF, les sections data management, légale, financière, les formulaires de consentement, la partie reprenant les informations concernant le produit expérimental, les brochures investigateurs, les comités d'éthique, le laboratoire, le monitoring, les « notes-to-file », les autorités réglementaires, le screening, les pages de signatures des documents officiels, les courriers aux centres de recherche, les certificats de formation du personnel de recherche, le protocole de l'étude, les informations types concernant les personnes se prêtant à la recherche, les sous-traitants.

En plus de reprendre et préciser les différentes parties du dossier de l'étude et des sous-dossiers, le TMF index reprend les indications à annoter lors de l'archivage afin que tous suivent le même principe et que les documents d'un même type se situent au bon endroit malgré les nombreux acteurs archivant les documents. Cela permet d'avoir une unité pour l'ensemble des informations clés et de retrouver facilement une information précise dans un dossier qui contient des milliers de documents (90).

Il incombe à chaque personne de s'assurer que les documents soient répertoriés selon l'index et de suivre le processus de demande de modifications pour notifier tout changement, ajout ou suppression requis des types de document dans le TMF index (90).

Chaque catégorie de document est détaillée en numérotation de plus en plus précise. Par exemple, la catégorie « monitoring » peut être codifiée « 08 », la sous-catégorie « monitoring correspondance » en « 08.02 » et la sous-sous-catégorie « monitoring correspondance lettre de suivi de visite » avec le code « 08.02.07 ».

Cette structure permet également de savoir ce qui est attendu et de se rendre compte plus facilement de l'avancée de l'archivage des documents afin de mettre en avant des points de vigilance potentielle et d'avoir une documentation complète de la vie de l'étude.

2.3.Méthode d'utilisation

Au cours d'un essai, l'ensemble des documents créés, considérés comme essentiels à la vie de l'étude et servant à retracer sa vie, doivent être archivés dans le TMF. Pour cela, après avoir créé le document, comme par exemple une correspondance importante expliquant une méthode appliquée sur un centre, il est nécessaire de vérifier la qualité du document et de le télécharger sur la plateforme TMF.

Tout d'abord, il faut y être autorisé et avoir un accès unique. En effet, l'audit trail, ou trace de contrôle, de ce système est très important. Il est primordial de savoir qui a fait quelle action et à quel moment, afin de pouvoir expliquer le cheminement des données.

Une fois connecté au système, le document est ajouté en suivant les recommandations du TMF index comme la catégorie dans laquelle le document doit se situer, les commentaires à ajouter afin de faciliter sa recherche et la compréhension de son utilité. Il faut également indiquer pour chaque document, l'étude, le pays, le centre auquel il se rapporte ainsi que sa langue et sa date.

Ensuite, après avoir vérifié la qualité du document et complété tous les champs demandés, le document est soumis à une revue par une équipe dédiée au TMF. Ceci permet de s'assurer de la qualité du document (langue, pagination, tableaux complets...), de vérifier la section d'archivage du document et d'avoir une relecture par une personne supplémentaire. Suite à ces étapes, le document est approuvé et restera dans le TMF aussi longtemps que nécessaire.

Cette méthode permet d'avoir un contrôle qualité (CQ) en continu. Cette vérification de la qualité, de l'exhaustivité et de la soumission en temps voulu du contenu TMF commence à partir de l'approbation du protocole initial, puis est établi périodiquement par la suite,

jusqu'à ce que le rapport final soit terminé. Pour s'assurer que cela soit réalisé correctement, des contrôles sont effectués au moins tous les trois mois. Cette étape s'appelle la réconciliation.

Une fois la réconciliation finale effectuée et le rapport d'étude clinique final approuvé et ajouté dans le dossier électronique principal de l'étude ou *electronic Trial Master File* (eTMF), l'archivage de l'étude dans l'eTMF est requis. Une fois qu'une étude est archivée, elle passe en lecture seule dans l'eTMF et les acteurs du TMF ne sont plus en mesure de créer, télécharger ou modifier des documents pour l'étude. Il faut contacter une équipe spécialisée pour ajouter ou modifier des documents pour l'étude (90).

L'équipe du promoteur qui joue un rôle important dans l'approvisionnement des documents dans le TMF est suivi de près par des indicateurs de qualité dont deux principaux : la qualité des documents téléversés et le délai d'ajout.

2.4.Sécurité et délai de conservation

Afin de garantir la sécurité des données des essais cliniques, il est primordial d'avoir un accès à la plateforme du TMF de façon restreinte en fonction du niveau d'accès des utilisateurs. Les documents électroniques ou les données archivées sont protégés contre des modifications potentielles non autorisées de manière à conserver l'authenticité de la collection de documents (87).

L'article 58 du règlement stipule que « le sponsor désigne des personnes (archivistes) au sein de son organisation pour être responsables des archives. L'accès aux archives est limité à ces personnes ».

Une surveillance doit être mise en place pour s'assurer du bon fonctionnement du TMF et de sa sécurité. Pour cela, comme il en est responsable, le promoteur établit les règles en amont afin de détailler les modalités de gestion du TMF, le processus de téléchargement des documents dans le TMF, les modalités d'accès, de gestion des correspondances, de suivi du contrôle qualité et de l'assurance qualité du TMF, du temps de rétention (87).

Le promoteur peut déléguer les tâches d'archivage à une CRO, cependant il est nécessaire que ce soit notifié dans le contrat, mais le promoteur reste responsable de l'archivage de la documentation générée par la CRO ainsi que de sa qualité, de son intégrité, de sa confidentialité et de la récupération des documents. Cependant celle-ci peut conserver

des copies certifiées conformes, mais il est nécessaire de transmettre les originaux au promoteur (comme par le téléversement de documents dans l'eTFM).

Sur les lieux de recherche, il est nécessaire que l'investigateur explique ses procédures d'archivage et de stockage des documents afin de respecter la réglementation, et donne son accord pour l'archivage des données jusqu'à ce que le promoteur l'informe de la fin de l'obligation de conservation. Le promoteur doit notifier cette responsabilité importante à l'investigateur. L'accord doit être signé soit *via* le protocole soit par un autre document reprenant cette entente.

La conservation des données à caractère personnel est cadrée par la directive 95/46/CE et le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) du règlement (UE) 2016/679.

De manière générale la conservation de la documentation suit deux textes de loi :

- L'article 58 du règlement stipule qu' « à moins que le droit de l'Union Européenne n'exige un archivage plus long, le promoteur et l'investigateur conservent le contenu du TMF clinique pendant au moins 25 ans après la fin de l'essai clinique »,
- Pour les essais réalisés conformément à la directive 2001/20 CE, le délai de conservation est d'au moins cinq ans après l'achèvement des essais (directive 2005/28/CE).

Cependant la longueur de conservation peut être modifiée. En effet, la documentation doit être conservée au moins quinze ans après la fin ou l'interruption de l'essai pour les études servant de source à une autorisation de mise sur le marché, selon la directive 2003/63/CE (modifiant la directive 2001/83/CE) ou au moins deux ans après la délivrance de la dernière AMM dans la CE (lorsqu'aucune demande de mise sur le marché est en instance ou envisagée dans la CE) ou encore pendant deux ans après la suspension officielle du développement clinique du projet pilote le plus long, quel qu'il soit.

Selon la directive 2003/63/CE (modifiant la directive 2001/83/CE), « le promoteur ou autre propriétaire des données conserve une partie de la documentation relative à l'essai aussi longtemps que le produit est autorisé. Cette documentation comprend le protocole . . . , les procédures opératoires normalisées, tous les avis écrits sur le protocole et les procédures, la brochure de l'investigateur, les formulaires de rapport de cas pour chaque sujet de l'essai, le rapport final et les certificats de vérification, le cas échéant. Le rapport final est également

conservé par le promoteur ou le titulaire subséquent, pendant cinq ans suivant la fin de l'autorisation de la commercialisation du médicament » (88)(87).

Comme stipulé par l'article 58 du règlement, « tout transfert de propriété du contenu du dossier permanent de l'essai clinique doit être documenté. Le nouveau propriétaire assume les responsabilités définies dans le présent article ».

Cela peut se produire au cours de la durée d'archivage comme par exemple lorsque l'autorisation de mise sur le marché est transférée à une autre organisation ou un changement de prestataire. Il est recommandé de faire un statut du contenu du TMF avant le transfert des documents, afin de vérifier la présence de l'ensemble des documents, et prévoir les actions à mettre en place si nécessaire. Tout changement dans l'emplacement de la documentation stockée doit être enregistré afin d'en permettre le suivi.

L'ensemble de ces exigences doivent être notifiées dans les contrats entre le promoteur, les investigateurs et les CRO, afin de respecter l'obligation de conserver la documentation et de la maintenir en cas de changement de CRO. Si cela se produit, il est primordial que le promoteur établisse les mesures à mettre en place pour avoir des données exploitables et suivre la réglementation pendant la période de conservation requise. De plus, il doit s'assurer que les documents de volontaires n'ont jamais été sous la garde du promoteur (87).

3. DOCUMENTS DES ESSAIS CLINIQUES

Il existe deux types de documents utilisés par l'équipe de recherche. Les documents essentiels, auditables, et les documents de travail, servant à préparer la documentation essentielle.

3.1. Documents essentiels selon l'ICH E6(R2)

3.1.1. Définition et fonctions

Les documents essentiels des essais cliniques sont les documents qui, individuellement et collectivement, permettent d'évaluer la conduite d'une étude et la qualité des données produites. Ils sont archivés sous forme non modifiable (en Portable Document Format ou PDF). Ils sont sauvegardés par collection dans le dossier électronique principal de l'étude ou

electronic Trial Master File (eTMF). Pour rappel, celui-ci permet de reconstruire, d'évaluer la conduite et la gestion des études et doit être complet, lisible et précis (90)(91)(92)(93)(94).

3.1.2. Utilité

En fonction des exigences réglementaires en vigueur, les documents essentiels servent :

- De support pour démontrer la conformité aux exigences de la recherche clinique par l'investigateur, le promoteur et les ARC,
- De lignes directrices pour la bonne tenue de l'archivage par les investigateurs, les promoteurs et les ARC,
- De preuve pour confirmer la validité de la conduite de l'essai et l'intégrité des données collectées, lors d'audits indépendants du promoteur ou d'inspections par les autorités de régulation (88).

Pour cela, ils sont tous vérifiés au fur et à mesure et validés par l'équipe promotrice, en ce qui concerne leur qualité et leur archivage, en vue d'une clôture définitive d'essai (91).

3.1.3. Liste des documents essentiels

Selon les Bonnes Pratiques Cliniques, ICH E6(R2), les documents essentiels sont divisés en trois catégories selon l'avancement de l'étude clinique : avant le début de l'étude, pendant la conduite de l'essai et après la clôture du projet (95).

3.1.3.1. Documents requis avant le début de l'étude

Un certain nombre de documents sont requis avant le début de l'essai pour déterminer le sujet du projet, la faisabilité, l'établissement du projet ainsi que son autorisation par les différentes autorités impliquées. Le tableau 1 comprend le nom des documents avec son utilité ainsi que sa nécessité d'archivage chez l'investigateur et/ou le promoteur.

	Documents	Documentation	Localisation	
			Investi- gateur	Promo- teur
1	Brochure investigateur	Informations scientifiques importantes et contemporaines sur le produit expérimental	X	X
2	Page de signature du protocole initial et amendements et un extrait du cahier d'observation	Accord entre l'investigateur et le promoteur sur le protocole de recherche	X	X
3	Informations transmises aux participants <ul style="list-style-type: none"> • Formulaire de consentement du volontaire/ Notice d'information • Autres informations écrites destinées aux personnes se prêtant à la recherche • Publicité pour le recrutement des participants (si utilisé) 	<ul style="list-style-type: none"> • Consentement éclairé du participant • Informations reçues par le participant permettant d'avoir plus d'informations avant de donner son consentement éclairé • Méthodes de recrutement adéquates et non contraignantes 	X	X
			X	X
			X	
4	Accord financier	Contrat entre le promoteur et le centre de recherche	X	X
5	Assurance de l'étude	Indemnisation des participants en cas de préjudice subi lors de l'étude	X	X
6	Accord(s) signé(s) entre les parties concernées	Accords entre investigateur et promoteur/ CRO, ou entre promoteur et CRO, etc.	X	X
7	Avis favorable daté et documenté du CPP	Soumission et revue par un CPP des documents à destinées volontaires (comme le protocole, le formulaire de consentement...), avec date et version du document	X	X
8	Composition du CPP	Composition du CPP afin de vérifier qu'il soit composé selon les bonnes pratiques cliniques	X	X
9	Approbation du protocole par les autorités réglementaires	Autorisation obtenue par les autorités avant le début de l'essai et suivant les exigences réglementaires	X	X
10	Curriculum vitae (CV) et autres documents pertinents	Qualifications des investigateurs et de leurs équipes identifiées sur la délégation de tâches	X	X
11	Valeurs normales de laboratoires, de pratiques médicales et ou de techniques	Les valeurs de références et méthodes utilisées tout au long de l'étude	X	X
12	Procédures médicales, de laboratoires et techniques	Capacité de l'établissement à effectuer les tests et valider la fiabilité des résultats (certification, accréditation...)	X	X
13	Modèle d'étiquette collée sur le produit à l'étude	Conformité de l'étiquette aux exigences réglementaires et pertinence des informations délivrées		X
14	Manuel d'utilisation du produit expérimental	Instructions de réception, stockage, emballage, distribution et disposition du produit	X	X
15	Registre de distribution du produit expérimental	Suivi de distribution (date, numéro de lot, méthode), suivi des lots et vérification des conditions de distribution et comptabilité	X	X

	Documents	Documentation	Localisation	
			Investi- gateur	Promo- teur
16	Certificat d'analyse du produit expérimental	Résultats d'analyse du produit		X
17	Procédures de levée d'aveugle	Méthode de levée d'aveugle en cas d'urgence pour le volontaire concerné, sans mettre en péril l'aveugle des autres participants	X	X
18	Liste principale de randomisation	Méthode de randomisation		X
19	Rapport d'évaluation avant le début de l'étude	Evaluation des centres sur la faisabilité de l'étude dans ces centres		X
20	Rapport d'initiation	Mise en place de l'étude et résumé des procédures présentées à l'équipe investigatrice	X	X

Tableau 1 : Liste des documents devant être présents à l'initiation d'un essai clinique (95)

3.1.3.2. Documents requis pendant l'étude

L'étude va évoluer tout au long de sa "vie" et en conséquence les documents aussi. Donc de nouveaux documents vont être implémentés. Le tableau 2 présente la liste des documents requis. Leur collection change au fil de l'évolution du projet clinique. Il est nécessaire que ces documents soient le plus précis possible et stockés dans le TMF le plus rapidement possible afin d'éviter la perte de document, de s'assurer du suivi des volontaires et d'être prêt en cas d'audit ou d'inspection (88)(90).

	Documents	Documentation	Localisation	
			Investi- gateur	Promo- teur
1	Brochure investigateur et ses mises à jour	Informations scientifiques importantes et contemporaines sur le produit expérimental	X	X
2	Révisions des documents de l'essai	- Accord entre l'investigateur et le promoteur sur le protocole de recherche	X	X
	- Protocole	- Informations pour les volontaires :		
	- Informations transmises aux participants	• Consentement éclairé du participant	X	X
	• Formulaire de consentement du volontaire / notice d'information	• Informations reçues par le participant permettant d'avoir plus d'information avant de donner son consentement pleinement éclairé	X	X
• Autres informations écrites destinées aux volontaires / personnes se prêtant à la recherche	• Méthodes de recrutement adéquates et non contraignantes			
• Publicité pour le recrutement des participants (si utilisée)		X		

	Documents	Documentation	Localisation	
			Investi- gateur	Promo- teur
3	Avis favorable daté et documenté du CPP des documents touchant les participants	Soumission et revue des documents à destinées volontaires par un CPP (comme le protocole, le formulaire de consentement...), nécessité d'avoir une version et une date document	X	X
4	Approbation par les autorités réglementaires quand nécessaire	Autorisation obtenue par les autorités avant le début de l'essai et suivant les exigences réglementaires	X	X
5	CV et autres documents pertinents (mise à jour)	Qualifications des investigateurs et leurs équipes identifiées sur la délégation de tâches	X	X
6	Valeurs normales de laboratoires, de pratiques médicales et ou de technique : mises à jour	Les valeurs de références et méthodes utilisées tout au long de l'étude	X	X
7	Procédures médicales, de laboratoire et techniques : mises à jour	Capacité de l'établissement à effectuer les tests et valider la fiabilité des résultats (certification, accréditation...)	X	X
8	Documentation sur le produit à l'essai et information de distribution du produit	Suivi de gestion et distribution	X	X
9	Certificat d'analyse des nouveaux lots du produit expérimental	Résultats d'analyse du produit		X
10	Rapports de visites de monitoring	Résumés des informations vérifiées et vues lors de la visite de contrôle		X
11	Communications importantes en plus des visites de suivi	Discussions ou décisions prises lors de l'essai expliquant les déviations au protocole, la conduite de l'essai, le fonctionnement du centre de recherche, la déclaration des événements indésirables, etc.	X	X
12	Formulaires de consentements signés par les participants	Accord de la personne à participer à l'étude, selon les Bonnes Pratiques Cliniques, daté et signé avant toute procédure spécifique au protocole. Cela permet de donner accès au dossier médical du participant	X	
13	Données / documents sources	Documentation de l'existence du participant et justification de l'intégrité des données recueillies (documents originaux servant à l'essai, traitements médicaux et antécédents du sujet)	X	
14	Cahier d'observation signé, daté et complété	Confirmation par l'investigateur ou son équipe autorisée, que les données ont été enregistrées	X (copie)	X (original)
15	Documentation de correction des cahiers d'observations	Tous les ajouts ou corrections apportés au cahier de recherche du participant après l'enregistrement initial des données	X (copie)	X (original)
16	Notification d'événements indésirables graves par l'investigateur au promoteur	Notification des EIG et leur rapport, pour suivre la sécurité des participants	X	X

	Documents	Documentation	Localisation	
			Investigateur	Promoteur
17	Notification d'effet indésirable à l'origine d'une suspicion d'effet indésirable grave inattendu (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction ou SUSAR) aux autorités compétentes par l'investigateur ou le promoteur	Notification des SUSAR pour suivre la sécurité des participants	X	X
18	Notification d'informations de sécurité aux investigateurs par le promoteur	Informations transmises concernant les conclusions sur les événements indésirables identifiés et la sécurité d'utilisation du produit par les volontaires	X	X
19	Rapports de sécurité d'utilisation semi-annuels ou annuels soumis aux autorités compétentes	Informations sur la sécurité d'utilisation du produit expérimental, revues deux fois par an	X	X
20	Liste de sélection des participants	Identification des participants potentiels pouvant participer à l'étude	X	X
21	Liste d'identification des personnes participant à la recherche	Liste confidentielle des participants à la recherche avec leur numéro d'identité spécifique à l'essai	X	
22	Liste d'enrôlement des sujets	Liste chronologique d'inscription des participants dans l'étude clinique	X	
23	Comptabilité du produit expérimental sur le centre	Suivi du devenir du produit depuis sa réception jusqu'à sa destruction	X	X
24	Pages de signatures	Identifier les initiales et signatures des personnes autorisées à saisir et corriger les cahiers d'observation des participants	X	X
25	Registre des échantillons de tissus / liquides corporels conservés (si applicable)	Informations de l'identification et lieu de stockage des échantillons conservés	X	X

Tableau 2 : Liste des documents devant être présents pendant un essai clinique (95)

3.1.3.3. Documents requis à la clôture de l'étude

À la fin d'un projet clinique, il est nécessaire de faire un point sur l'ensemble des données récoltées tout au long de celui-ci et d'ajouter les derniers documents qui servent à clôturer l'étude. Le tableau 3 précise les documents qu'il est impératif de récolter avant la clôture finale de l'étude.

	Documents	Documentation	Localisation	
			Investigateur	Promoteur
1	Comptabilité du produit expérimental sur le centre	Suivi du devenir du produit depuis sa réception jusqu'à sa destruction, selon le protocole. Documentation de la dernière réconciliation (comparaison entre les informations complétées dans les registres et la <i>réalité</i> sur centre)	X	X
2	Documentation de la destruction du produit à l'étude	Destruction des produits non utilisés à la clôture de l'essai	X (si détruit sur centre)	X
3	Liste d'identification finale des participants à la recherche	Liste finale confidentielle des participants à la recherche avec leur numéro d'identité à l'essai	X	
4	Certificat d'audit (si disponible)	Documentation des audits réalisés		X
5	Rapport de visite de clôture	Liste des activités obligatoires pour la clôture et copies des documents essentiels à conserver dans les dossiers appropriés		X
6	Liste d'attribution de traitement aux participants et leur décodage	Attribution des groupes et méthode de décodage en cas de nécessité		X
7	Rapport final de l'investigateur transmis aux autorités compétentes	Fin de l'étude	X	
8	Rapport de l'étude clinique	Ensemble des résultats et interprétation de l'essai	X	X

Tableau 3 : Liste des documents devant être présents à la clôture un essai clinique (95)

La version finale sera importée dans l'eTMF selon l'arborescence indiquée dans l'index de l'eTMF, document spécifique qui reprend la localisation, la méthode et les indications à apporter afin que chacun puisse retrouver un document spécifique. Ce système permet également d'avoir une harmonie d'archivage et une facilité de vérification du contenu de l'eTMF.

3.2. Les documents de travail

3.2.1. Définition

Avant de pouvoir stocker et conserver les documents essentiels dans le TMF, les documents principaux sont initialement des documents de travail comme par exemple le protocole, le résumé du protocole, les mémos.

Les documents de travail sont des documents en version modifiable, regroupés dans un système de partage ou bien dans un serveur interne utilisable par toute l'équipe promoteur. Ce système rassemble l'ensemble des documents de travail en fonction d'une arborescence bien définie par : pays, molécule ou produit, projets, centre investigateur et type de document.

Les documents situés dans ce système ne sont pas accessibles aux auditeurs, ce qui veut dire qu'il contient plus de documents que ceux inclus dans le TMF. En effet, il contient les brouillons, des notes explicatives ou aides, les versions Word des documents essentiels... Il contient également les procédures internes au laboratoire sur les méthodes à appliquer en fonction de l'avancée de l'étude.

3.2.2. Utilité

Il est important d'avoir en parallèle ce système de sauvegarde des documents de travail. En effet, cela permet d'avoir une sauvegarde supplémentaire et de pouvoir travailler sur un document en cours par plusieurs parties avant qu'il soit finalisé, validé et archivé en version définitive.

Cette méthode permet d'avoir une traçabilité des documents, et de gagner du temps lors de la création de document ou de leur mise à jour avec la possibilité de reprendre les documents antérieurs, des modèles de formulaires ou encore la version précédente d'un document en version modifiable et donc d'apporter uniquement les quelques modifications nécessaires.

Il est possible également de créer des documents de suivi des études afin de savoir les dates et versions des documents d'une étude et de connaître leur statut (en cours, validé, distribué, archivé) pour aider au suivi de l'étude par les équipes projet.

Le système utilisé pour cet archivage en parallèle reprend la même hiérarchie que le TMF, mais ces documents ne font pas partie du TMF. Il comporte également des accès limités en fonction des missions des intervenants.

Les laboratoires pharmaceutiques utilisent également ces systèmes de partages supplémentaires, comme BOX[®] ou EDM Teams[®], afin de conserver leurs documents de travail. Cela permet de pouvoir travailler dessus avant sa finalisation, d'offrir une consultation possible par toute l'équipe et un suivi en temps réel, ainsi que de pouvoir repartir de la version modifiable en cas de mise à jour nécessaire.

PARTIE III – CAS PARTICULIER D’UN CHANGEMENT DE PRESTATAIRE

D’une façon générale toutes les études cliniques initiées par un laboratoire pharmaceutique peuvent connaître des moments critiques lors de changements stratégiques. La qualité et la fiabilité du système d’archivage est capitale dans ces changements stratégiques. Pour illustrer ces propos, un exemple de changement de CRO va être présenté. En guise d’exemple, prenons le cas d’un changement particulier d’un prestataire d’études cliniques. L’évolution du transfert des documents au nouveau prestataire est suivie sur une période de quatre mois.

Le cas est présenté sous la forme « d’article de recherche » : contexte, matériels et méthode, résultats, discussion, et la conclusion sert de conclusion générale à cet ouvrage.

1. CONTEXTE

Un laboratoire pharmaceutique missionne une CRO pour la gestion des centres, du monitoring et de l’archivage. Cependant lors du renouvellement du contrat, le laboratoire décide de faire évoluer son partenariat de sous-traitance vers un projet FSP (Functional Service Provider). Différentes raisons motivent cette décision, comme l’évolution de la stratégie globale du promoteur et l’observation de nombreux problèmes de qualité. Ces raisons conduisent le laboratoire à changer de prestataire pour établir un partenariat correspondant mieux à sa nouvelle politique en termes d’exigences de qualité et de vision stratégique.

Ce changement de partenariat a lieu, sur quatre mois, entre mi-décembre et fin mars. Lors de cette période sensible, il faut s’assurer de la continuité du suivi des volontaires, de leur sécurité, de la bonne passation des informations et de la documentation complète des études pour la nouvelle équipe. De plus, il est nécessaire de veiller à ce que cette équipe soit opérationnelle sur le terrain selon les processus du laboratoire pharmaceutique tout en suivant la réglementation et les lignes directrices de la Recherche Clinique en vigueur (comme le Code de la Santé Publique, les lignes directrices internationales ou ICH, les Bonnes Pratiques Cliniques et la loi Jardé) (96).

Pour des raisons de commodité, la CRO dont le partenariat se termine sera appelée CRO A ou équipe A et celle débutant la nouvelle collaboration avec le laboratoire pharmaceutique, la FSP B ou équipe B.

Ce changement de partenariat implique, entre autre, de s'assurer de la conservation de l'ensemble de la documentation des études en cours ou achevées et du transfert des documents nécessaires (stockés par la CRO A). La documentation permet de garantir la protection des droits et la sécurité des volontaires, ainsi que la crédibilité, la confidentialité, la traçabilité et l'exactitude des données comme spécifiées dans les BPC. Pour rappel, les documents essentiels des essais cliniques sont les documents qui, individuellement et collectivement, permettent d'évaluer la conduite d'une étude et la qualité des données produites. Ces documents servent à démontrer la conformité des actions prises par l'investigateur, le promoteur et les ARC aux BPC et à toutes les exigences réglementaires en vigueur (énoncées dans la deuxième partie) (91). Il est donc primordial d'assurer une conservation et un transfert optimum de ces informations lors d'un changement de partenariat.

Faire appel à des prestataires d'essais cliniques est un phénomène courant aujourd'hui. Cela nécessite une réflexion sur les méthodes d'optimisation des processus de transition pour plus d'efficacité.

En parallèle du changement de prestataire, le laboratoire pharmaceutique a également initié le changement de système de stockage des documents de travail. En effet, avant la période de transition l'équipe utilisait le système appelé EDM Team[®] (Entreprise Document Management). À cause des difficultés d'accès et à la lenteur du système, le promoteur a décidé de se servir de BOX[®] pour le partenariat avec la FSP B. Ce changement nécessite donc le transfert des documents de travail d'un système à l'autre.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODE

Pour la période de transition étudiée, l'objectif est d'assurer le transfert et le maintien de l'activité pour 52 études cliniques en France sur une période de quatre mois. Chaque mois, les études à transférer sont suivies selon leur avancement et l'atteinte de l'objectif. Ceci permet de découper la période de transition en quatre vagues (une par mois). Des réunions hebdomadaires sont planifiées avec l'équipe de gestion de la transition, comprenant l'équipe

du laboratoire pharmaceutique et les managers des deux prestataires. Cela permet de transmettre les lignes directrices aux équipes, de faire des retours réguliers sur l'état du projet et ses problématiques, et de donner la possibilité à chacun de s'exprimer.

2.1. Matériels

2.1.1. Checklist de transition

La checklist de transition, validée préalablement par le laboratoire pharmaceutique, est un point de départ pour connaître l'avancement et répertorier les documents en vigueur nécessaires pour une étude.

Chaque étude est unique et a son propre statut d'avancement (en démarrage, en recrutement, en suivi). La checklist permet ainsi de savoir quels documents ont été générés et/ou récoltés au cours de la vie du projet et où il en est. Elle sert de référence pour déterminer les documents à retrouver dans l'eTMF et EDM Teams[®]/Box[®] (en fonction de l'état du transfert). C'est un outil de traçabilité et d'intégration des informations fournies lors de chaque réunion. Il permet de passer en revue tous les items indispensables à la transition (protocole, soumission...).

Chaque CTA de l'équipe A est chargé de la préparation des réunions incluant la révision de l'ensemble des documents contenus dans l'eTMF et EDM Teams[®]/Box[®]. Le modèle de la checklist de transition est préparé, complété de façon exhaustive et envoyé à l'équipe B quelques jours avant la transition, se préparer et prévoir les questions potentielles. Lors de la réunion, l'ensemble des participants revoit la checklist dans sa totalité. Tous les liens qui y sont inclus doivent être montrés et vérifiés. L'équipe A est dans l'obligation de répondre aux questions posées par l'équipe B, dans la mesure où elles sont incluses dans le champ de la transition. Au terme de cette réunion, l'équipe A envoie le document signé à l'équipe B pour revue et signature, dans les deux jours suivants. Une fois signée par les deux parties, la checklist est archivée dans l'eTMF et Box[®].

Cette étape permet de revoir le statut d'avancement de l'étude, les documents en vigueur (versions, approbation...), les actions en cours ainsi que de pressentir et déterminer les problèmes encourus lors de la passation.

2.1.2. eTMF

Pour rappel, les documents essentiels d'une étude sont sauvegardés dans l'eTMF, ou TMF électronique. Ils y sont regroupés, ce qui permet de reconstruire et d'évaluer l'historique d'une étude. Il est auditable, il est donc essentiel de le tenir à jour, encore plus en période de transition. Chaque membre de l'équipe est responsable d'y importer les documents qu'il produit sous un délai de trente jours. Les documents essentiels sont définis dans les Bonnes Pratiques Cliniques en fonction du stade d'avancement des études cliniques : avant, pendant et à la clôture de l'essai clinique (détaillés dans la partie 2.3).

Avec le prestataire A, le système eVeeva[®] est utilisé pour l'archivage de l'eTMF, système d'entreprise virtuel pour l'industrie des sciences de la vie. Ce système continue d'être utilisé par le partenaire B, il n'y a donc pas de transfert de documents à faire, ni de suivi de transfert à appliquer. Cependant une revue de l'ensemble des documents implémentés est nécessaire afin de déterminer s'ils sont tous présents et y remédier dans le cas contraire ou d'en déterminer la raison, si ce n'est pas possible.

Pour aider la vérification du contenu de l'eTMF il est nécessaire d'utiliser le TMF index. Pour rappel, ce document permet de connaître l'arborescence du dossier d'une étude et de savoir où et comment il faut ajouter un document. L'eTMF index, guide d'importation, indique :

- La fonction de la personne qui apporte le document,
- Le code de classification qui doit y figurer dans le nom du document importé,
- Le niveau du document (centre, étude, pays, produit...),
- La catégorie et la sous-catégorie,
- La classification,
- La description de son contenu,
- Les procédures opératoires standards, ou standard operation procedure (SOP), d'importation associées,
- La liste des documents obligatoires en fonction de l'avancement de l'étude.

En parallèle, il est nécessaire de faire une exportation du contenu Veeva[®] afin d'avoir la liste des documents présents dans le TMF avec leur lien pour avoir un visuel des documents importés.

Avec le prestataire A, le système EDM Team[®] est utilisé pour le stockage des documents de travail. Ce système ne sera plus utilisé par le partenaire B, il est primordial d'organiser le transfert des documents, et donc de suivre son avancée.

Pour un suivi renforcé de la disponibilité des documents, le laboratoire pharmaceutique utilise, ce qu'il appelle un « fichier officiel des documents » ou « Official Document Tracker » (ODT), fichier non réglementaire mais utilisé en tant qu'aide de gestion. Il inclut le titre de tous les documents avec leur date de création pour cette étude et ses localisations. Il permet de tracer la totalité des documents essentiels créés tout au long de sa vie, et de valider la qualité des données produites. La qualité correspond à l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences (ISO 9000 ou International Organization for Standardization 9000). La démarche qualité permet d'optimiser l'organisation et les actions de l'équipe du laboratoire en vue d'assurer la sécurité des volontaires et d'éviter les éventuels problèmes (97).

L'ODT est constitué de deux parties. La première contient un onglet général qui inclut l'ensemble des documents essentiels spécifiques à l'étude et leurs différentes versions comme le protocole, le résumé en français, le formulaire de consentement du volontaire ou Informed Consent Form (ICF), les eCRF, la brochure investigateur, les documents relatifs aux avis du CPP, de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé, du Conseil National de l'Ordre des Médecins et l'assurance. Dans la seconde partie les onglets suivants sont spécifiques à chaque centre investigateur. Ce document est constamment revu par les CTA et les ARC. Il permet de savoir ce qui doit être disponible dans l'eTMF pour les CTA et dans les centres pour les ARC.

2.1.3. BOX[®]

L'équipe A se doit d'utiliser EDM Teams[®]. Ce système collaboratif de partage de données contient les documents de travail des études. Compte tenu des problèmes observés au cours de l'utilisation (temps de téléchargement long, problèmes d'accès), le prestataire A a décidé d'utiliser son propre serveur interne en plus d'EDM Teams[®], pour faciliter la mise à jour des documents de travail, tout en conservant la même l'arborescence. EDM Teams[®] passe ainsi au second plan ce qui impacte l'exhaustivité de la documentation des nouvelles études.

En parallèle, la filiale du laboratoire reçoit une communication expliquant qu'EDM Teams[®] ne serait plus utilisé d'ici la fin de l'année de la transition. L'ensemble des documents contenus sera toujours consultable, l'archivage conservé, mais aucun document ne pourra y être ajouté.

Ces deux informations concomitantes sur l'utilisation par l'équipe A de son serveur interne et l'abandon d'EDM Teams[®], obligent à trouver un nouvel outil de travail, permettant de partager les documents de travail aux trois entreprises. L'équipe du laboratoire doit s'assurer une vue d'ensemble de la documentation des études. Ce changement d'outil est une étape décisive pour le transfert des documents actuellement disponibles afin d'avoir les dossiers d'études complets. L'équipe A doit les transférer sur ce nouvel outil, tout en conservant l'arborescence originale.

La Box[®] est choisi comme nouvel espace de travail. Les équipes de projets de recherche y archivent leurs documents de travail. Cet outil internet de partage de données permet l'échange entre un grand nombre de personnes, de sociétés différentes ou non. Il est protégé par des contrôles de sécurité centralisés et des cryptages. Le stockage de nombreux documents est possible, sa capacité est indiquée illimitée. Il permet une collaboration adaptée en fonction des besoins. En effet, différents statuts sont possibles pour différentes actions autorisées en fonction du statut (propriétaire, copropriétaire, éditeur, lecteur, modificateur) (98).

L'importation des documents des différentes études est effectuée par chaque CTA de l'équipe A, selon l'arborescence établie par le TMF index. Il est responsable de la création du dossier de l'étude sous un nom type dans BOX[®], ainsi que d'y incorporer l'ensemble des documents présents sur EDM Teams[®] et son serveur interne pour l'étude donnée.

2.2.Méthode

La première étape de la méthode appliquée consiste à vérifier la présence de la checklist de transition complétée et signée pour chaque étude par les deux prestataires.

La deuxième étape consiste à faire une réconciliation de l'eTMF, c'est-à-dire que son contenu coïncide avec la liste de tous les documents essentiels créés au cours de la vie d'une étude, afin de s'assurer qu'ils y soient archivés ou sinon de mettre des actions en place.

Lors d'une revue de l'ensemble de la documentation pour une étude, le package réglementaire est d'abord vérifié ; il doit contenir le formulaire FDA 1572 ou Food and Drug Administration form (FDA form), le certificat de divulgation financière ou Financial Disclosure Certification (FDC), les CV des investigateurs et de leur équipe, le protocole amendé ou non, la brochure investigateur si applicable, le formulaire de consentement, les avis du CPP, de l'ANSM, et du CNOM, les fiches de délégation de tâches ou Delegation of Authority (DOA), les journaux de formation ou training log, les lettres de suivi de visites de monitoring ainsi que les notes explicatives ou note-to-file. Ensuite, il faut contrôler les normes et les accréditations si des prélèvements sont demandés dans l'étude. Et pour finir il faut faire une vérification des correspondances et des newsletters.

Afin de réaliser la vérification du contenu de l'eTMF, deux possibilités existent :

1. Comparer le contenu de la checklist avec celui de l'eTMF, par une extraction de Veeva[®] (ou TMF content report) sur Excel[®],
2. Se référer au Fichier Officiel des Documents ou Official Document Tracker (ODT), lorsqu'il est complet et mis à disposition par l'équipe A. Plus détaillé que la checklist, il regroupe le titre de tous les documents, toutes leurs versions créées avec leur date de création, leur présence dans les centres ou non. Il permet de tracer la totalité des documents essentiels créés tout au long de la vie de l'étude de manière claire et concise. Il faudra donc vérifier lors de la transition que ce document est disponible pour l'ensemble des études.

En parallèle de la vérification de l'eTMF, le transfert des documents de travail à partir d'EDM Teams[®] et du serveur interne de la CRO A vers l'outil Box[®], est évalué par une analyse de suivi de la création des dossiers tout au long de la période de transition. L'analyse observe l'importation des dossiers d'étude par le suivi de leur date de création en fonction des différents mois de la période de transition.

3. RÉSULTATS

3.1. Collecte des checklists de transition

Statut des études	Nombre d'études	Checklists disponibles (nb)	Checklists disponibles (%)	Checklists non-disponibles (nb)	Checklists non-disponibles (%)
En démarrage (SSU)	16	16	100	0	0
En recrutement	14	14	100	0	0
En suivi (follow-up)	22	22	100	0	0
Total	52	52	100	0	0

Tableau 4 : Pourcentages des checklists complétées et signées lors de la transition

Sur quatre mois, 52 études sont transférées entre les équipes, avec 100% des checklists créées, signées et archivées dans l'eTMF, quel que soit le statut de l'étude : en démarrage ou Study Start-Up (SSU), en recrutement, en suivi (ou follow-up). Cette information prouve que la transition entre les deux prestataires est terminée à la fin de la période (tableau 4).

3.2. Réconciliation de l'eTMF

Pourcentage d'eTMF complet

Statut des études	Nombre d'études	eTMF complétée			
		Complet (nb)	Complet (%)	Non-complet (nb)	Non-complet (%)
En démarrage (SSU)	16	14	87,5	2	12,5
En recrutement	14	10	71,4	4	28,6
En suivi (follow-up)	22	16	72,7	6	27,3
Total	52	40	76,9	12	23,1

Tableau 5 : Revue de l'eTMF par étude

Suite à la transition, le pourcentage d'études ayant un eTMF complet, concernant leurs documents essentiels, est inférieur à celui espéré ($\geq 90\%$) : **76,9%** des études en cours ont leur eTMF complet (tableau 5).

Concernant les études en démarrage ou SSU au moins 87,5% des études ont leur eTMF complet et donc leurs documents essentiels. Pour ces deux études, seul manque l’avis de l’ANSM.

Ensuite, 71,4% des études en recrutement ont leur eTMF complet. Il manque pour une étude le résumé du protocole en français et, pour les autres, la dernière version valide de l’assurance.

Enfin, 72,7% des études en suivi ont l’ensemble de leurs documents essentiels. Cependant pour 27,3% d’entre elles, il manque :

- La dernière version valide de l’assurance,
- Le résumé de l’amendement au protocole et son approbation de l’ANSM,
- Le résumé au protocole approuvé,
- L’avis positif du CPP pour l’amendement au protocole avec les documents relatifs.

Mise à disposition des ODT

Statut des études	Nombre d'études	ODT disponibles (nb)	ODT disponibles (%)	ODT non-disponibles (nb)	ODT non-disponibles (%)
En démarrage (SSU)	16	7	44	9	56
En recrutement	14	10	71	3	21
En suivi (follow-up)	22	19	86	4	18
Total	52	36	69	16	31

Tableau 6 : Pourcentages des ODT mis à disposition lors de la transition

À la fin de la transition, l’absence de certains Fichiers Officiels des Documents ou Official Documents Tracker (ODT) est observée. En revanche pour l’ensemble des études analysées, 69% des ODT sont disponibles malgré une répartition inégale entre les différents statuts (tableau 6).

Plus les études sont anciennes, plus elles possèdent leur ODT. En effet, les études en suivi ou follow-up disposent à 86% de leur ODT, quand ce pourcentage n’est que de 71% pour les études en recrutement et 44% seulement pour les études en démarrage ou Study Start-Up (SSU).

3.3. Suivi de l'importation des dossiers d'études dans Box®

Tout au long de la transition, un suivi de l'importation des dossiers d'étude est réalisé afin d'en voir l'avancement et de motiver les équipes à poursuivre l'objectif. Pour information, en décembre se pose la question de trouver le meilleur outil à notre disposition pour remplacer EDM Teams®. La Box® est choisie et opérationnelle en janvier.

Mois	Études ajoutées par mois (nb)	Cumul attendu d'études ajoutées (nb)	Cumul réel d'études ajoutées (nb)	Pourcentage d'achèvement attendu (%)	Pourcentage d'achèvement réel (%)
Décembre	1	1	1	0	2
Janvier	1	15	2	50	4
Février	12	30	14	75	27
Mars	38	52	52	100	100

Tableau 7 : Importation des dossiers d'études dans Box® par mois

Le tableau 7 présente les résultats de l'analyse de suivi mensuel. Il reprend l'importation des dossiers d'étude par le suivi de leur date de création en fonction des différents mois de la période de transition.

Concernant le mois de décembre, aucun dossier d'étude n'est espéré car l'outil Box® n'est pas mis en place. Le dossier créé correspond à celui qui sert de test, avant la communication de son utilisation, pour vérifier la faisabilité de la méthode dans le temps imparti.

En janvier, l'équipe du laboratoire pharmaceutique communique l'obligation d'utiliser Box® pour l'archivage des documents de travail. Suite à cela, une faible augmentation du pourcentage d'import est observable (4%) ; une seule étude supplémentaire est importée.

En février, 12 dossiers d'étude sont ajoutés, ce qui permet d'avoir 27% de transfert.

En mars, l'objectif est atteint : 100% des dossiers sont importés grâce aux 38 dossiers ajoutés permettant d'atteindre les 52 dossiers espérés à la fin de la période de transition.

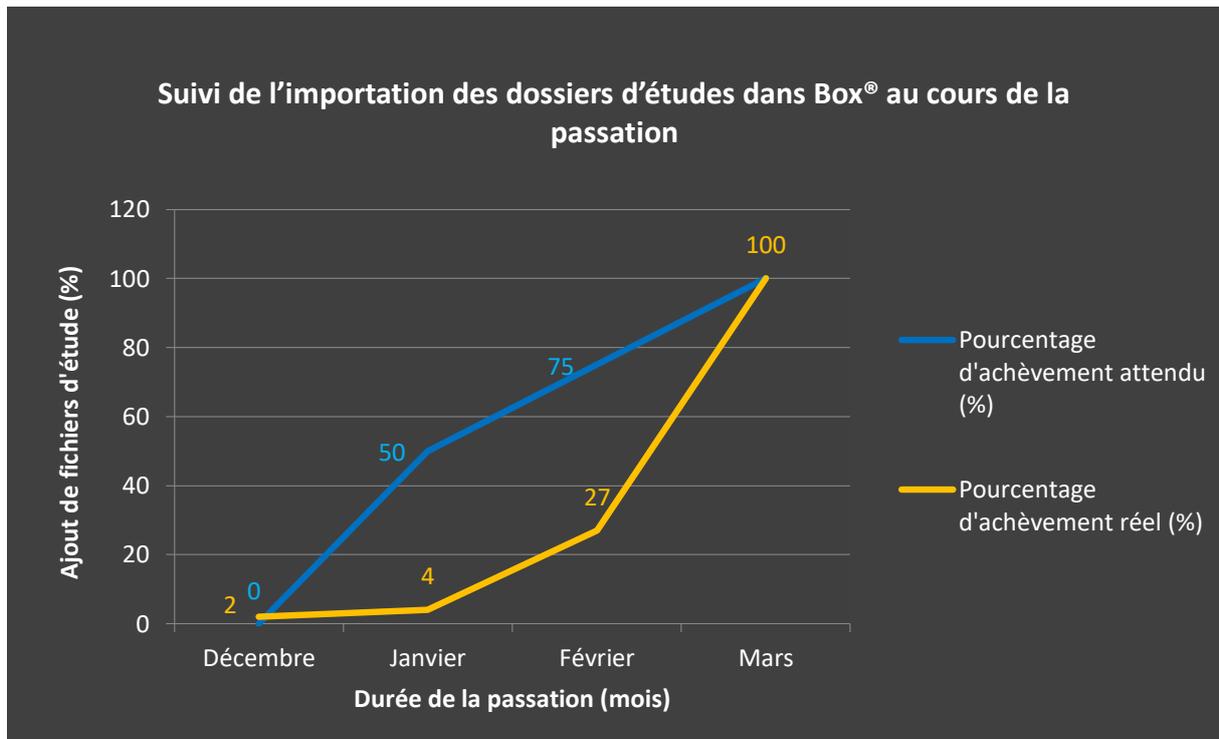


Figure 5 : Suivi de l'importation des dossiers d'études dans Box® au cours de la transition

La figure 5 présente la courbe de l'importation des documents d'études dans le dossier correspondant de Box®. Cela permet de visualiser plus facilement l'avancée de l'importation des dossiers et d'adapter la communication au prestataire A pour récupérer l'ensemble des documents avant la fin de la période de transition.

Au vu du faible taux de réponse de l'équipe A, la communication est renforcée lors de chaque réunion, ce qui permet de passer de 4% à 27% d'importation en février.

Pour le dernier mois de la transition, une nouvelle méthode est adoptée afin d'accélérer le processus et de s'assurer d'obtenir l'ensemble des dossiers d'études : des personnes identifiées de l'équipe A dédient leurs activités à cette tâche.

En quatre mois, 100% des études en cours sont transférées par l'équipe A, ce qui permet à l'équipe B de prendre le relais de celles-ci.

4. DISCUSSION

L'ensemble des analyses réalisées montrent que 100% des checklists de transition ont été signées. Cela signifie que l'ensemble des projets cliniques ont été transmis à la nouvelle équipe au cours des quatre mois de transition (tableau 4).

Sur l'ensemble des 52 études transférées, uniquement 76,9% d'entre elles ont un TMF complet (tableau 5).

La checklist utilisée lors de cette transition reprenait uniquement les dernières versions des documents essentiels. Ces données sont trop limitées car le TMF doit contenir toutes les versions officielles des documents. Cela rend difficile la réconciliation et signifie que l'utilisation seule de ces checklists pour une réconciliation n'est pas pertinente. Même si 100% des checklists sont complétées, cela ne garantit pas que le TMF soit complet à 100%, tout comme le fait que 100% des informations soient transmises à la nouvelle équipe.

En effet, il est nécessaire de conserver l'ensemble des versions validées pour chaque document, et, ce, même en cas de changement de prestataire. Il s'agit de questions de réglementation, de sécurité et de recevabilité des données récoltées lors des études, ainsi que de qualité de recherche clinique et d'assurance d'un suivi de sécurité des personnes se prêtant à la recherche clinique. Ces éléments montrent l'importance de garder les ODT à jour afin de savoir quels documents sont utilisés présentement pour l'étude et lesquels sont disponibles dans le centre. Cet outil permet de faire une réconciliation exhaustive entre les documents de l'étude et leur archivage au sein de l'eTMF.

Afin de repartir sur des bases solides, pour chaque étude, l'équipe du prestataire B devra compléter les ODT existants et créer les manquants, *via* un modèle établi, avec une liste exhaustive des documents, mise à jour constamment, en s'aidant de l'index TMF.

En plus des ODT, l'équipe B doit faire des vérifications de la qualité ou quality check (QC) avec une réconciliation trimestrielle afin de s'assurer que l'eTMF soit complet en cas d'audit ou d'inspections.

L'ensemble de ces informations prouvent l'importance des ODT, même si ce n'est pas un document obligatoire et spécifié comme essentiel dans les guidelines.

La revue du contenu du TMF montre que seulement 76,9% des études ont un eTMF complet à la fin de la transition (tableau 5). Ceci indique que la méthode appliquée ne permet

pas d'atteindre l'objectif principal, à savoir de conserver au moins 90% des documents essentiels en quatre mois.

L'analyse montre que les documents essentiels suivants sont manquants :

- Avis de l'ANSM,
- Résumé du protocole en français,
- Dernière version valide de l'assurance,
- Résumé de l'amendement au protocole et son approbation de l'ANSM,
- Résumé du protocole approuvé,
- Avis positif du CPP pour l'amendement au protocole et les documents relatifs.

Pour l'ensemble de ces documents manquants, des plans d'actions ont été mis en place afin de récolter sur centres et traduire les documents manquants, de récupérer les avis ANSM auprès du département réglementaire du laboratoire pharmaceutique, de faire une demande concernant les attestations d'assurances manquantes. Le tout est documenté dans une note expliquant le contexte et les raisons de la démarche.

En parallèle, la nouvelle équipe est formée afin de ne pas recommencer les erreurs qu'elle a dû gérer. Cette expérience permet à la nouvelle équipe de savoir ce qu'il ne faut pas faire et repartir sur une bonne méthode de travail.

Un délai de trente jours est autorisé entre la création d'un document et son archivage, pour certains types de documents. Le but est d'être sûr de la qualité tout au long de l'étude et d'être prêt pour les inspections.

Malgré l'objectif non atteint sur la période donnée, la méthode permet de faire un état des lieux de l'eTMF, de déterminer les points de vigilance pour les prochaines études, les documents à y importer pour être prêt lors de futurs audits.

Afin de reprendre les projets de façon plus exhaustive pour la nouvelle équipe, les ODT ont été demandés au prestataire A. Malgré les négociations du laboratoire pharmaceutique avec l'équipe A, seuls 69% des ODT sont transmis sur BOX[®] à la fin de la période de transition (tableau 6). Considérant l'ODT accessoire, par rapport aux documents essentiels, car non spécifié dans les BPC, le prestataire A est réticent à les mettre à disposition.

Il faut savoir que parmi les ODT qui ont été transmis, ils n'étaient pas tous complets à 100% et le temps de mise à jour alloué de trente jours était dépassé.

La somme de ces actions n'a pas suffi à démontrer l'exhaustivité du contenu de l'eTMF.

Comme indiqué précédemment, plus les études sont anciennes, plus les ODT sont disponibles. Ceci montre leur importance pour mener à bien le suivi des études, de la documentation et retracer tout leur historique. Parallèlement, les études en SSU sont moins à même d'avoir leur ODT complété. Il est vrai que les documents essentiels sont en cours de construction et de validation, donc sans numéro de version finale. Cependant, il doit être prêt pour le début du recrutement des volontaires afin de pouvoir constituer l'historique de l'étude.

En parallèle, pour faciliter la modification et l'archivage des documents essentiels au cours d'une étude, les versions de travail sont regroupées sur Box[®]. Le guide d'importation, ou TMF index, impose aux CTA de les importer dans un délai de trente jours, afin de rester conforme aux marqueurs qualité (et d'être le plus à jour possible dans l'historique de l'étude). Le prestataire A n'est cependant pas enclin à partager les documents de travail, et ne les met pas à disposition à temps. Malgré les communications répétées pour atteindre l'objectif de 100% de dossiers des études créés sur Box[®], sur trois mois, seul 27% y sont disponibles fin février, les 73% restant ont été créés sur le dernier mois de la transition (tableau 7).

L'ensemble des analyses réalisées montre que la méthode mise en place ne permet pas d'atteindre l'objectif principal de conserver au moins 90% des documents essentiels en quatre mois. Malgré les 100% des checklists créées et archivées dans l'eTMF, les 69% d'ODT disponibles et les 100% des dossiers d'études transférés sur Box[®] pour les documents de travail, seulement 76,9% des études en cours ont leur eTMF complet.

La réalisation de ce changement de prestataire présente plusieurs limites.

Tout d'abord, malgré son annonce de transition « clé en main », le manque de coopération de l'équipe A n'a pas permis d'atteindre l'objectif souhaité, malgré les négociations et communications répétées au cours des quatre mois de transition.

Malgré l'objectif non atteint, la méthode appliquée permet de faire un état des lieux de l'eTMF, de décider des actions à mener pour qu'il devienne exhaustif. De plus, elle permet de

mettre l'accent sur les points de vigilance à évaluer et à suivre avec la nouvelle équipe travaillant sur les projets cliniques.

Le fait que l'équipe B gère les problèmes rencontrés lors de cette transition lui permet d'en prendre conscience pour devenir plus vigilante sur ces points critiques. Cette équipe doit gérer les erreurs des autres et donc prend conscience de la bonne façon de travailler. Cette transition permet, en plus d'un état des lieux complet de l'eTMF, d'avoir une équipe formée pour des exigences plus poussées.

Cette transition met l'accent sur des points de vigilance à évaluer tout au long du partenariat.

La deuxième limite principale du projet se retrouve dans le manque de préparation entre l'annonce du changement de prestataire et la transition elle-même.

En effet, un mois et demi entre l'annonce du changement de partenariat et le début de la période de transition est un délai relativement court pour une passation de 52 projets cliniques. Les exigences établies pendant ce délai de la part du laboratoire pharmaceutique semblent ne pas avoir été suffisamment détaillées vis-à-vis du prestataire A. En effet, les checklists permettent seulement de voir l'état d'avancement de l'étude à un moment donné avec les documents en vigueur à la passation du projet (avec les versions actives). En plus, l'obtention des ODT a été une bataille jusqu'à la fin de la période de transition et non pas à chaque passation de projet, comme espéré.

En parallèle, il est vrai que le changement de système de conservation et de partage des documents de travail a été un frein à la transition et a demandé une charge de travail supplémentaire lors de cette période critique.

Le court délai de préparation n'a pas permis à l'équipe A de faire le contrôle qualité avant la passation des projets et donc de les transmettre complets et le plus à jour possible.

Un troisième facteur limitant est la réaffectation progressive des membres de l'équipe A sur d'autres projets, accentuant leur manque de motivation dans la mise à jour nécessaire et le manque de temps pour réaliser les actions demandées.

En cas de documents manquants, leur récupération a été priorisée pour ceux qui sont en temps normal conservés uniquement par l'équipe promotrice. En effet, les documents sur centre sont récupérables lors des visites de monitoring.

Ceci met en exergue qu'un temps de préparation insuffisant induit un manque de vision et limite la prévision de l'ensemble des problèmes pouvant se produire. En effet, dans ce cas présent, cela n'a pas permis de prendre en considération l'ensemble des risques encourus, de les identifier, de mettre en place les indicateurs assurant leur surveillance et les plans d'actions à appliquer.

L'expérience de ce changement de prestataire permet d'identifier les aspects à travailler en profondeur pour la suite du partenariat et de repartir sur des bases solides, avec des exigences bien établies concernant :

- Le respect des règles d'archivage des documents essentiels, et auditables dans l'eTMF, et de l'ensemble des documents de travail au sein de BOX[®],
- La liste exhaustive des informations requises pour tous les projets en fonction de leur avancement. Un nouveau modèle d'ODT a été créé avec l'exigence d'une exhaustivité et une mise à jour tout au long de l'étude,
- La réconciliation complète de l'eTMF versus ODT qui doit être réalisée et documentée par une tierce personne,
- Le contrôle qualité complet de l'eTMF.

La transition permet au laboratoire pharmaceutique de repartir avec un état des lieux précis de l'eTMF, une documentation à jour et un contrôle qualité plus poussé. La prise de conscience des forces et des faiblesses inhérentes à ce projet permet de mettre en place une stratégie adaptée en fonction des opportunités et des menaces rencontrées pour assurer :

- La crédibilité des données ainsi que l'image du laboratoire concerné qui peut être affectée par un eTMF incomplet,
- La mise en place d'outils performants, de formations de pointe et d'un management aux exigences qualitatives et quantitatives conformes aux objectifs du laboratoire pharmaceutique en matière d'essais cliniques, pour une sécurité constante des personnes se prêtant à la recherche clinique.

CONCLUSION

Les essais cliniques ont évolué au fil des années selon les retours d'expériences, l'optimisation apportée et la réglementation qui s'y applique. Cette évolution se retrouve dans l'archivage de la documentation d'une étude. Il est essentiel de conserver ces documents jusqu'à sa clôture et même après, comme stipulé dans la réglementation et les lignes directrices de bonne conduite.

De nos jours, l'implication des prestataires spécialisés ou Contract Research Organization (CRO) se faisant de plus en plus importante, il est nécessaire de suivre de façon assidue les missions menées par ceux-ci. Conserver les documents essentiels, cités dans les BPC, pendant la transition permet de garantir la sécurité des volontaires et d'obtenir des données exploitables pour faire avancer la recherche clinique.

La période de changement de prestataire clinique amène un risque dans la conservation de la documentation des études menées par le laboratoire pharmaceutique responsable. Le but de cette thèse est donc d'évaluer la conservation de l'ensemble des documents essentiels des essais cliniques lors du changement du prestataire clinique d'un laboratoire pharmaceutique, avec l'objectif d'avoir un dossier principal de l'étude ou eTMF complet à $\geq 90\%$.

Pour cela, dans un premier temps, la présence des checklists de transition est vérifiée. Dans un second temps, la réconciliation de l'eTMF est réalisée par deux méthodes possibles. Le contenu de l'eTMF est comparé soit à la checklist de transition, soit au document nommé « Fichier Officiel des Documents » ou « Official Document Tracker ». En parallèle le transfert des dossiers d'études est suivi sur BOX[®] pour les documents de travail.

La méthode pour conserver les documents, appliquée lors de la transition, est pertinente, même si l'objectif n'est pas atteint. En effet, *in fine* la passation a été menée à sa fin et le transfert des documents réalisé.

Malgré les 100% des checklists archivées dans l'eTMF, les 69% d'ODT disponibles et les 100% des dossiers d'études transférés sur Box[®] pour les documents de travail, le projet n'a pas atteint les 90% d'eTMF complet, mais seulement 76,9%. Le changement de l'espace de

travail des documents d'étude, EDM Teams[®], en parallèle de la transition, l'a rendu plus complexe que prévu. Ceci compromet l'atteinte de l'objectif.

Au terme de cette transition, tous les écarts trouvés sur l'eTMF ont été identifiés et sont en cours de résolution. Généralement six mois sont nécessaires pour qu'une nouvelle équipe soit rodée et que l'archivage soit remis à niveau (99). Sur cette période, l'ensemble des processus est à revoir pour adapter les procédures opératoires standard, les lignes directrices et la méthodologie de suivi de la documentation des études, afin d'arriver aux automatismes voulus. Ce projet évalue le processus uniquement sur les quatre mois de transition. Avec ces deux mois supplémentaires préconisés, cette méthode pourrait permettre l'atteinte de l'objectif défini.

Afin de clore cette transition de prestataire, il est nécessaire de récupérer et archiver les documents manquants. Pour cela, il est possible, pour l'équipe du prestataire B, de les obtenir dans les centres de recherche lors des visites de monitoring et donc de compléter l'eTMF afin qu'il soit complet.

En même temps que cette démarche, il peut être également intéressant de réfléchir à la mise en place d'un outil unique international, régi par un système de management de la qualité. Tout en séparant les documents auditables et de travail, il regrouperait des espaces pour les documents, les formations, les études, les eTMF, les prestataires, les centres investigateurs et les audits (100).

Une autre possibilité serait la mise en place d'un système permettant, tout au long des études, de connaître quels sont les documents attendus dans l'eTMF. Ceci permettrait d'avoir une ligne directrice pour le contenu spécifique à chaque étude. Cette sorte de liste de documents attendus servirait de « to-do-list » et d'aide pour l'équipe promotrice afin d'avoir l'eTMF le plus complet possible. Cela aiderait à cibler les documents devant être archivés en priorité.

Actuellement, l'avenir des essais cliniques tend à limiter les intermédiaires pour raccourcir les délais de saisies, éviter les erreurs de transcription, et la perte involontaire de documents. Pour cela, ils évoluent vers des saisies automatiques directement vers le cahier d'observation électronique à partir de la donnée source, comme le dossier médical électronique de la personne se prêtant à la recherche clinique, le suivi de prise des produits à

l'étude ou encore le processus de consentement se faisant de manière électronique. Cette automatisation de l'archivage des données permettrait un transfert accéléré et plus fiable (101)(102).

Cet archivage des données concernerait uniquement les données des patients. Il serait intéressant de pouvoir étendre cette méthodologie aux autres types de documents essentiels aux essais cliniques. Cette automatisation permettrait de dégager du temps pour vérifier la pertinence du travail effectué, d'avoir du recul et pouvoir vérifier la sécurité des volontaires se prêtant à la recherche, avec un confort de travail et une limitation de la répétition des actions administratives.

BIBLIOGRAPHIE

1. Private Industrial Laboratory. Confidential Document. Standard Operation Procedure - Record Keeping. May 2016 [cité 11 mars 2018].
2. Rebecca. A history of: Contract Research Organisations (CROs). Pharmaphorum. [Internet]. 10 novembre 2010 ; [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: https://pharmaphorum.com/views-and-analysis/a_history_of_contract_research_organisations_cros/
3. Wright T. 2015 Annual Outsourcing Survey. Contract Pharma. [Internet]. 13 mai 2015 ; [cité 24 mar 2018]. Disponible sur : https://www.contractpharma.com/contents/view_outsourcing-survey/2015-05-13/2015-annual-outsourcing-survey/
4. Dubreuil A. Sous-traitance : Une offre en évolution. Industrie Pharma. 1 novembre 2015 ; [cité 7 jan 2018]. Disponible sur : <https://www.industriepharma.fr/sous-traitance-une-offre-en-evolution,68507>
5. Zetlaoui, J. Borel, T. Vassal, G. Lamoureux, P. 9ème enquête "Attractivité de la France pour la recherche clinique " Les industriels du médicament appellent à poursuivre la mobilisation pour la recherche clinique en France. [Internet]. 5 déc 2018 ; [cité 6 décembre 2018]. Disponible sur : <https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/DP-05-12-2018.pdf>
6. Edgerton D. FSP Or Full-Service Outsourcing For Clinical Trials. Life Science Leader. [Internet]. 3 décembre 2013 ; [cité 23 avr 2018]. Disponible sur : <https://www.lifescienceleader.com/doc/fsp-or-full-service-outsourcing-clinical-trials-0001>
7. Jones J, Minor M. New, Strategic Outsourcing Models to Meet Changing Clinical Development Needs. Perspect Clin Res. avril 2010;1(2):76-9.
8. Editors BI. Cost Cutting to Drive 12% Growth in CRO Outsourcing Through 2021, New Study Finds. BioPharm. [Internet]. 11 avril 2018 ; [cité 23 avr 2018]. Disponible sur : <http://www.biopharminternational.com/cost-cutting-drive-12-growth-cro-outsourcing-through-2021-new-study-finds-0>
9. Ligue contre le cancer. Les essais cliniques et le comité de patients. [Internet]. 21 juil 2016 [cité 20 octobre 2019]. Disponible sur : https://www.ligue-cancer.net/article/37894_comment-se-deroulent-les-essais-cliniques
10. Les Entreprises du Médicament - LEEM. De la molécule au médicament [Internet]. mai 2011 [cité 20 oct 2019]. Disponible sur : https://www.leem.org/sites/default/files/De_la_molecule_au_medicament.pdf
11. Inserm- La science pour la santé. La règle des 3 R : réduire, raffiner, remplacer [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/professionnels-recherche/recherche-pre-clinique/experimentation-animale/regle-3-r-reduire-raffiner-remplacer>

12. Novartis. Les différentes phases d'un essai clinique [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.novartis.be/fr/nos-activites/essais-cliniques/les-differentes-phases-d-un-essai-clinique>
13. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - ANSM. Demande initiale d'AMM [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Demande-initiale-d-AMM/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Demande-initiale-d-AMM/(offset)/1)
14. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - ANSM. Demande initiale d'AMM [Internet]. [cité 20 oct 2019]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Demande-initiale-d-AMM/%28offset%29/1>
15. Les Entreprises du Médicament - LEEM. Websérie Prix : Qui fixe le prix des médicaments en France? [Internet]. 2 septembre 2014 [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.leem.org/media/webserie-prix-qui-fixe-le-prix-des-medicaments-en-france>
16. Haute Autorité de Santé - HAS. Commission de la transparence [Internet]. 18 juillet 2019 [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence
17. France acouphènes. Les diverses étapes du développement d'un nouveau médicament et de son accès au marché [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.france-acouphenes.org/index.php/pathologies/dossiers/77-les-diverses-etapes-du-developpement-d-un-nouveau-medicament-et-de-son-acces-au-marche>
18. Haute Autorité de Santé - HAS. Portail HAS Professionnels [Internet]. [cité 20 oct 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2873790/fr/professionnels
19. Commission Européenne. Public Health [Internet]. [cité 20 oct 2019]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/home_en
20. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - ANSM. Glossaire relatif aux essais cliniques [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/Glossaire-relatif-aux-essais-cliniques>
21. Scientific European Federation Osteopaths - S.E.F.O. Différents types d'essais cliniques [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.scientific-european-federation-osteopaths.org/differents-types-dessais-cliniques/>
22. EUPATI. Méthodologies des essais cliniques [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/methodologies-des-essais-cliniques/#Methodologie_dessai_de_type_cross-over
23. Ligue contre le cancer. Les différentes phases des essais cliniques [Internet]. 12 juin 2016 [cité 29 septembre 2019]. Disponible sur : https://www.ligue-cancer.net/article/37840_les-differentes-phases-des-essais-cliniques

24. Food and Drug Administration - FDA. Step 3: Clinical Research. [Internet]. 01 avril 2018 [cité 20 oct 2019]; Disponible sur : <http://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>
25. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - ANSM. Organisation de la pharmacovigilance nationale [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
26. République française. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. [Internet]. Legifrance du 30 novembre 2006 [cité 11 fév 2018]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256&categorieLien=id>
27. Notre Recherche Clinique. Participer [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://notre-recherche-clinique.fr/participer/>
28. Les Entreprises du Médicament - LEEM. Les études cliniques en 20 questions [Internet]. 19 mai 2001 [cité 20 oct 2019]. Disponible sur : <https://www.leem.org/sites/default/files/EtUDES%20CLINIQUES20questionsmai200%5B1%5D.pdf>
29. Notre Recherche Clinique. Participer—Comment se déroule un essai clinique ? [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://notre-recherche-clinique.fr/participer/#41>
30. Code de la Santé Publique. Fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches impliquant la personne humaine [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000034696976&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180812>
31. EUPATI. Recrutement dans des essais cliniques [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/recrutement-dans-des-essais-cliniques/>
32. Code de la Santé Publique. Article L1123-12 [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000032722946&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20161231>
33. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - ANSM. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)
34. Code de la Santé Publique. Article L1123-7 [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000037825779&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190601>
35. Code de la Santé Publique. Article D1123 -27 [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000033408283>

36. Private Industrial Laboratory. Confidential document. Guide GSO. February 2019 [cité 11 mars 2019].
37. CNIL : rôle, mission, RGPD... JDN. [Internet]. 03 février 2019 [cité 10 juin 2019]. Disponible sur : <https://www.journaldunet.fr/management/guide-du-management/1198287-cnil-commission-nationale-de-l-informatique-role-mission-rgpd/>
38. Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. La CNIL en bref 2018.pdf [Internet]. 2018 [cité 20 oct 2019]. Disponible sur : https://www.cnil.fr/sites/default/files/atoms/files/cnil_en_bref_2018.pdf
39. Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Mission (1) : Informer, protéger les droits [Internet]. 2018 [cité 10 juin 2019]. Disponible sur : <https://www.cnil.fr/fr/mission-1-informer-protoger-les-droits>
40. Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Mission (2) : Accompagner la conformité / conseiller [Internet]. 2018 [cité 10 juin 2019]. Disponible sur : <https://www.cnil.fr/fr/mission-2-accompagner-la-conformite-conseiller>
41. Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Mission (3) : Anticiper et innover [Internet]. 2018 [cité 10 juin 2019]. Disponible sur : <https://www.cnil.fr/fr/mission-de-la-CNIL-anticiper-innovation>
42. Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Mission (4) : Contrôler et sanctionner [Internet]. 2018 [cité 10 juin 2019]. Disponible sur : <https://www.cnil.fr/fr/mission-4-controler-et-sanctionner>
43. Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Recherches dans le domaine de la santé : la CNIL adopte de nouvelles mesures de simplification [Internet]. 2018 [cité 10 juin 2019]. Disponible sur : <https://www.cnil.fr/fr/recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-la-cnil-adopte-de-nouvelles-mesures-de-simplification>
44. Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. Activités réglementées concernant les échantillons biologiques humains destinés à la recherche [Internet]. 24 mai 2018 [cité 10 juin 2019]. Disponible sur : <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid93150/activites-reglementees-concernant-les-echantillons-biologiques-humains-destines-a-la-recherche.html>
45. Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation. CODECOH [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : https://appliweb.dgri.education.fr/appli_web/codecoh/IdentCodec.jsp
46. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Nos missions [Internet]. 2019 [cité 20 oct 2019]. Disponible sur : <https://www.conseil-national.medecin.fr/lordre-medecins/linstitution-ordinale/missions>
47. Van Hemel O. Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM). Pharmspecific. [Internet]. 19 juillet 2018 [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://pharmspecific.com/conseil-national-de-lordre-des-medecins-cnom>

48. Code de la Santé Publique. Article L4113-6 [Internet]. 01 juillet 2018 [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006688678&dateTexte=&categorieLien=cid>
49. Bhatt A. Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind. *Perspect Clin Res.* 2010;1(1):6-10.
50. FDA US Food & Drug. FDA and Clinical Drug Trials: A Short History. [Internet]. 2008 [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/110437/download>
51. Association française pour l'information scientifique - Afis Science. La naissance des essais cliniques contrôlés / [Internet]. 18 décembre 2016 [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.afis.org/La-naissance-des-essais-cliniques-controles>
52. Maguin, M. Lancement Réglementaire Des Essais Cliniques Portant Sur Un Médicament A Usage Humain En France Et Au Royaume-Uni. [Internet] [Thèse de doctorat]. [Nancy, France]: Université de Lorraine; 2014 [cité 7 sept 2019]. Disponible sur : http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2014_MAGUIN_MARIE.pdf.
53. Collier R. Legumes, lemons and streptomycin: A short history of the clinical trial. *CMAJ Can Med Assoc J.* 6 janv 2009;180(1):23-4.
54. Psoriasis Council. The Evaluation of the Clinical Trials Process - A brief History Lesson [Internet]. [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: https://www.psoriasisCouncil.org/docs/chapter_01.pdf
55. Löwy I. Essais cliniques des thérapies nouvelles - Une approche historique. *médecine/sciences.* 1998;14(1):122.
56. Inserm. Code de Nuremberg [Internet]. 2011 [cité 20 oct 2019]. Disponible sur : https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-11/Inserm_CodeNuremberg_TradAmiel.pdf
57. World Health Organization. The Declaration of Helsinki and public health [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.who.int/bulletin/volumes/86/8/08-050955/en/>
58. The World Medical Association. Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. 15 fév 2017 [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
59. World Health Organization. Declaration of Helsinki [Internet]. 2001 [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.who.int/bulletin/archives/79%284%29373.pdf>
60. Demarez JP. Contribution à l'histoire des bonnes pratiques cliniques dans les essais de médicaments : l'initiative française – Contribution to the story of good clinical practices in the clinical trials: the french initiative. 2008;22:9.
61. République française. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

- [Internet]. Legifrance du 30 novembre 2006 [cité 11 février 2018]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256&cat](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256&categorieLien=id)
[egorieLien=id](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256&categorieLien=id)
62. Bardie, Y. Huriet, C. Préface, Du patient à l'objet de science : renaissance éthique. Montpellier : Sauramps médical, DL 2013, cop. 2013 1 vol. (345 p.).
 63. Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. Loi Huriet-Sérusclat [Internet]. août 2000 [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/loihuriet.pdf>
 64. République française. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. [Internet]. Legifrance du 22 juin 2000 [cité 11 février 2018]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000508831>
 65. GIRARD, M. Attractivite De La France Dans Les Essais Cliniques Industriels [Internet] [Thèse de doctorat]. [Aix en Provence, France]: Université d'Aix-Marseille; 2017 [cité 7 sept 2019]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01539639/document>
 66. International Council for Harmonisation. History [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.ich.org/about/history.html>
 67. European Medicines Agency. ICH E6 Addendum on Good Clinical Practice [Internet] 9 mars 2015 [cité 7 sept 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-ich-e6-addendum-good-clinical-practice-fergus-sweeney_en.pdf
 68. International Council for Harmonisation. Efficacy Guidelines [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>
 69. Commission Européenne. Directive 2001/20/Ce Du Parlement Européen Et Du Conseil du 4 avril 2001 [Internet]. 2001 [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_fr.pdf
 70. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Obtenir le numéro EudraCT [Internet]. 2017 [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Obtenir-le-numero-EudraCT/\(offset\)/6](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Obtenir-le-numero-EudraCT/(offset)/6)
 71. DM Experts. Recherches impliquant la personne humaine (loi Jardé) : décret d'application publié [Internet]. 17 novembre 2016 [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : <http://www.dm-experts.fr/2016/11/recherches-impliquant-la-personne-humaine-loi-jarde-decret-dapplication-publie/>
 72. République française. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. 2012-300 mars 5, 2012. [Internet]. Legifrance du 31 décembre 2012 [cité 11 février 2018]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441587>

73. Code de la Santé Publique. Chapitre Ier : Principes généraux relatifs aux recherches impliquant la personne humaine [Internet]. Legifrance du 6 décembre 2019 [cité 9 dec 2019]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=790C74F1ECBF254759303D95CA71A3C8.tplgfr33s_2?idSectionTA=LEGISCTA000032722874&cidTexte=LEGITEX T000006072665&dateTexte=20180723
74. Ministère des Solidarités et de la Santé. Recherches impliquant la personne humaine [Internet]. 2019 [cité 25 nov 2019]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/recherches-impliquant-la-personne-humaine/>
75. Réseau Régional de Cancérologie OncoPaca-Corse. Démarches réglementaires en fonction du projet. [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur : http://www.oncopaca.org/sites/default/files/inkedtableau-loi-jarde_li.jpg
76. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - ANSM. Application du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments : Mise en place par l'ANSM d'une phase pilote - Point d'information [Internet]. 14 avril 2015 [cité 22 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Application-du-reglement-europeen-relatif-aux-essais-cliniques-de-medicaments-Mise-en-place-par-l-ANSM-d-une-phase-pilote-Point-d-information>
77. Commission Européenne. Règlement (Ue) No 536/2014 Du Parlement Européen Et Du Conseil du 16 avril 2014 - relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. 27 mai 2014 [cité 22 nov 2019]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR>
78. Commission Européenne. Règlement (Ue) 2016/ 679 Du Parlement Européen Et Du Conseil du 27 avril 2016 - relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/ 46/ CE (règlement général sur la protection des données) [Internet]. 4 mai 2016 [cité 22 nov 2019]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679>
79. Droit-Finances. RGPD - Ce qui a changé [Internet]. décembre 2019 [cité 2 dec 2019]. Disponible sur : <https://droit-finances.commentcamarche.com/faq/66845-rgpd-ce-qui-a-change>
80. Bardant, M. Kandel, V. Protection des données personnelles : Cadre juridique européen et national. Circulaire n°18-0044 du LEEM. [Internet]. 23 juillet 2018 [cité 22 nov 2018].
81. Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. Connaître les étapes d'un projet de recherche clinique [Internet]. 09 mars 2005 [cité 22 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.chu-toulouse.fr/connaître-les-etapes-d-un-projet>
82. Applied Clinical Trials. CTMS : Chat You Should Know. [Internet]. [cité 19 sept 2019]. Disponible sur:

http://files.alfresco.mjh.group/alfresco_images/pharma//2016/03/18/5a1ec0e2-be16-4132-9d3d-2ab0ee7f5ea4/fig%201.png

83. Dagalur S. CTMS: What You Should Know. Applied Clinical Trials. [Internet]. 18 mai 2016 [cité 28 sept 2019]. Disponible sur : <http://www.appliedclinicaltrials.com/clinical-trial-management-systems-what-you-should-know?pageID=1>
84. Harper B. Meshing EDC with CTMS. Bio-IT World [Internet]. 1^{er} fév 2017 [cité 28 sept 2019]. Disponible sur : <http://www.bio-itworld.com/issues/2007/feb/cover-story/>
85. Ennov CTMS. CTMS recherche clinique – gestion et supervision des essais cliniques [Internet]. [cité 28 sept 2019]. Disponible sur : <https://fr.ennov.com/ctms-gestion-et-supervision-des-essais-cliniques/>
86. Lang R. CTMS: Why using a Clinical Trial Management System for my study? Clinfo. [Internet]. 23 novembre 2016 [cité 28 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.clinfo.eu/ctms/>
87. European Medicines Agency. Guideline on GCP compliance in relation to trial master file (paper and/or electronic) for content, management, archiving, audit and inspection of clinical trials. [Internet]. 31 mars 2017 [cité 28 sept 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-clinical-practice-compliance-relation-trial-master-file-paper/electronic-content-management-archiving-audit-inspection-clinical-trials_en.pdf
88. Commission Européenne. Recommendation on the content of the trial master file and archiving. [Internet]. juillet 2006 [cité 10 nov 2019]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/v10_chap5_en.pdf
89. World Health Organization. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. [Internet]. 1995 [cité 10 nov 2019]. Disponible sur : <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip13e/whozip13e.pdf>
90. Private Industrial Laboratory. Confidential Document. Standard Operating Procedure. Module 1 – TMF Essentials (4.0). Avril 2017 [cité 5 déc 2017].
91. Good Clinical Practice Network. 8. Essential documents for the conduct of a clinical trial [Internet]. [cité 16 déc 2018]. Disponible sur : <https://ichgcp.net/8-essential-documents-for-the-conduct-of-a-clinical-trial/>
92. Regulating Medicines and Medical Devices. Inspecting clinical trials - The trial master file [Internet]. 30 juillet 2015 [cité 11 mars 2018]. Disponible sur : <https://mhrainspectorate.blog.gov.uk/2015/07/30/inspecting-clinical-trials-the-trial-master-file/>
93. National Institute for Health Research. Trial Master File [Internet]. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur : <http://www.ct-toolkit.ac.uk/routemap/trial-master-file/>
94. International Council for Harmonisation. ICH-E6(R2). [Internet]. [cité 16 déc 2018]. Disponible sur :

https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf

95. International Council for Harmonisation. Integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for Good Clinical Practice E6(R2). [Internet]. 9 Novembre 2016 [cité 16 déc 2018]. Disponible sur : https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
96. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - ANSM. Obtenir un numéro d'enregistrement [Internet]. [cité 20 oct 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Obtenir-un-numero-d-enregistrement/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Obtenir-un-numero-d-enregistrement/(offset)/5)
97. Polytech. Normes qualité et génie logiciel - Norme ISO 9000 [Internet]. [cité 10 mai 2018]. Disponible sur : <http://users.polytech.unice.fr/~hugues/GL/Norme/norme.html>
98. Box. Secure Mobile File Management Free Trial [Internet]. [cité 10 mai 2018]. Disponible sur : https://www.box.com/en-gb/free-trial/ccr?utm_source=Google&utm_medium=SEM&utm_campaign=DM-Google-SEM-France-ENG-Brand_RLSA&utm_keyword=Box&utm_theme=AlwaysOnDigital&id=7010e000001PXd3&utm_content=269722614150|kwd-10818941&gclid=Cj0KCQjw9LPYBRDSARIsAHL7J51Vc7n1kIEjzbzH67q37Hfne75U3X3TfiRPi7NRucYVMNYNgB4VmVBcaAkZLEALw_wcB
99. Applied Clinical Trials. Lean Outsourcing Models for Clinical Trials [Internet]. 3 août 2016 [cité 5 mai 2018]. Disponible sur : <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/lean-outsourcing-models-clinical-trials?pageID=3>
100. MasterControl. Trial Master File Checklist [Internet]. [cité 31 mai 2018]. Disponible sur : <https://www.mastercontrol.com/clinical/trial-master-file-checklist>
101. Gupta SK. Paperless clinical trials: Myth or reality? *Indian J Pharmacol.* 2015;47(4):349-53.
102. Janssen. Essais cliniques [Internet]. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur : <https://www.janssen.com/fr/clinical-trials/innovation>

Vu, le Président du jury,

Signature ⇨

Dr. Christine BOBIN-DUBIGEON

Vu, le Directeur de thèse,

Signature ⇨

Pr. Jean-Marie BARD

Vu, le Directeur de l'UFR,

Signature ⇨

Pr. Gaël GRIMANDI

Nom - Prénom : Lechat Clotilde

Titre de la thèse : *La conservation de la documentation des essais cliniques lors du changement de prestataire d'un laboratoire pharmaceutique*

Résumé de la thèse :

La documentation des essais cliniques prend une part importante dans la vie de ceux-ci. Actuellement, de nombreux laboratoires pharmaceutiques font appel à des prestataires de recherche clinique pour diminuer les coûts de la recherche. Ceci implique la possibilité de changement de prestataire au cours de la vie d'une étude clinique, et donc amène un risque dans la conservation des documents essentiels lors de cette transition. Une évaluation de cette conservation est proposée dans cet ouvrage.

MOTS CLÉS : ESSAIS CLINIQUES, DOCUMENTATION, RECHERCHE, PRESTATAIRE, CLINICAL RESEARCH ORGANIZATION, TRANSITION, CONSERVATION

JURY :

PRÉSIDENT : Dr. Christine BOBIN-DUBIGEON, MCF de Pharmacologie et Pharmacocinétique

DIRECTEUR DE THESE : Pr. Jean-Marie BARD, Professeur Biochimie et Biologie Moléculaire

ASSESEURS : M. Jessy LECOQ, Docteur en Pharmacie

Adresse de l'auteur : 15 petite rue Noury, NANTES