



HAL
open science

Les rôles du pharmacien dans les essais cliniques

Mailys Awa Traoré

► **To cite this version:**

Mailys Awa Traoré. Les rôles du pharmacien dans les essais cliniques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02302353

HAL Id: dumas-02302353

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02302353>

Submitted on 1 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2018-2019

Thèse n°53

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par TRAORE, Maïlys Awa

Né(e) le 04 septembre 1993 à Bordeaux

Le 7 juin 2019

**LES RÔLES DU PHARMACIEN DANS LES ESSAIS
CLINIQUES**

Sous la direction de :
Marine AULOIS-GRIOT

Membres du jury :

Mme. AULOIS-GRIOT, Marine
Mme. QUEUILLE, Emmanuelle
Mme. DENCAUSSE, Julie

Présidente / Directrice de thèse
Jury
Jury

Titre : Les rôles du pharmacien dans les essais cliniques

Résumé : Le domaine des essais cliniques est un domaine d'activité très strict et très réglementé au niveau international et au niveau national. Le rôle de chaque acteur y est défini et les procédures sont standardisées afin de garantir un niveau de sécurité maximal pour les participants. Dans ce travail, nous allons détailler la réglementation qui encadre les essais cliniques. Nous étudierons le rôle de chaque acteur et sa place dans le déroulement des essais cliniques. Nous finirons par donner plus de précisions sur les rôles qu'ont les différents pharmaciens en fonction de leur filière.

Mots clés : Essai clinique, pharmacien, déroulement, réglementation

Title : The Role of the Pharmacist in Clinical Trials

Abstract : Clinical trials field is very strict and regulated, both on a national and international scale. Every player's part is defined and the procedures standardised in order to guarantee a maximum level of safety for the participants/patients.

In this study, we will go through the regulations surrounding those clinical trials. We will then review the mission of each operator, and their place in the proceeding of clinical trials. Eventually, we will specify the pharmacists' duties, depending on their pathway.

Keywords : Clinical trials, pharmacist, lifetime of the trial, regulation

Remerciements

A ma famille,

Je vous remercie, Maman, Papa, Aurélien, Mamie, Patrick, Valérie, Rémi, Marion, Morgane et Allisson d'avoir été toujours présents. Vous avez été là dans les bons comme dans les mauvais moments malgré la distance qui nous a séparés parfois. Vous avez tous participé à ma réussite. Sans vous je ne serais pas la même aujourd'hui. J'espère que je saurai vous rendre fiers.

A mes amis bordelais,

Que dire ... vous avez été formidables, mes études n'auraient pas eu la même saveur sans vous.

Marie, Malif merci d'avoir été présentes à chaque instant. J'ai toujours pu compter sur vous et Dieu sait que cela n'a pas été facile. Excusez-moi pour toutes ces soirées d'excès où vous avez dû me supporter, mais au moins vous ferez de bonnes mamans plus tard. J'espère que vous resterez toujours dans ma vie.

Boudi, merci de m'avoir appris ce qu'étaient les soirées étudiantes. Merci de m'avoir baptisée. Ca aura été une expérience tellement enrichissante (c'est pas vrai) ! Merci de m'avoir suivie dans nos nombreux délires, un seul mot d'ordre : GINTO.

Cameron, merci d'avoir accepté d'être mon frère. Merci d'avoir été mon compagnon de bêtises et d'avoir subi les remontrances de Marie avec moi, après tout quand ce n'était pas l'un, c'était l'autre.

Merci à tous mes fillots : Toktok, Paul, Valentin, Boris, Franck, Romane, vous avez été splendides. Continuez à perpétuer la famille comme vous le faites.

A tous les autres copains, merci, votre rencontre a été une fête.

Aux tourangeaux, merci d'avoir été aussi ... vous ! Les tourangeaux sont tous des ***,

on chantera ça toutes les 5 minutes.

Olivier (Potter), merci de ton soutien lors de la rédaction de cette merveilleuse thèse et merci de t'être énervé régulièrement avec moi depuis que tu es sur Bordeaux.

Fanny, merci d'être tellement toi, d'être tellement Falys. La plus belle des rencontres que j'ai faites à Tours. Merci pour les fantastiques soirées dans ton appartement.

Aux limougeauds, merci de m'avoir appris le sens du mot Fête avec un grand F. Pas merci de nous avoir piqué la chorée, je ne jouerai plus jamais à « just dance ».

Marjo, merci de m'avoir apporté autant de soutien. On a trouvé le sujet ensemble, on a écrit ensemble et on va terminer ensemble. On va aux RPE docteurs! Merci aussi d'avoir été ma maman de substitution quand les Bordelais n'étaient pas là.

Aux tchoins, Valton, Eloise, Dédé, Claire,

Merci pour les secrets et merci de ne pas les avoir gardés. Merci aussi de m'avoir supportée.

A tous les copains de fête que j'ai pu rencontrer, merci.

A Madame Isabelle RAYMOND,

Je vous remercie de m'avoir guidée dans la rédaction de cette thèse ainsi que pour tous les conseils que vous m'avez prodigués concernant mon orientation pendant ces deux dernières années d'études.

Malgré les difficultés que nous avons rencontrées, j'éprouve un profond respect pour votre personne et votre travail.

A mes juges,

A Madame Emmanuelle QUEUILLE,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury malgré ce court délai.

Merci de votre investissement et de votre présence.

A Madame Julie DENCAUSSE,

Merci d'avoir accepté de faire parti de mon jury et de m'avoir donné l'opportunité de travailler dans cette équipe formidable. J'espère que tout continuera à bien se passer.

A mon Président de Thèse, Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT
Professeur de Droit et Economie pharmaceutiques à l'Université de Bordeaux
Docteur en Pharmacie, Docteur de l'Université

Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury et de diriger ma thèse.
Merci également d'avoir investi de votre temps dans la correction de ce document.
Merci d'avoir été présente tout au long de ce projet, malgré les nombreuses
difficultés, et d'avoir répondu rapidement à chacun de mes mails.
Le projet se concrétise aujourd'hui grâce à vous.

Table des matières

Introduction	14
Première partie - Tour d'horizon des essais cliniques en France : Statistiques et réglementations.....	16
Chapitre I - Statistiques.....	16
Section I - Participation au niveau international	17
Section II - Participation selon les différentes phases au niveau international.....	21
Section III - Parts des essais cliniques en fonction des domaines thérapeutiques.....	24
Section IV - Part des essais cliniques en fonction des catégories d'âge	24
Section V - Part des essais cliniques en fonction des régions françaises	26
Chapitre II - Cadre juridique des essais cliniques	27
Section I - Cadre international	28
A - Code de Nuremberg	28
B - La déclaration d'Helsinki	30
C - Les bonnes pratiques cliniques.....	31
Section II - Cadre Européen	34
A - Règlement européen (UE) No 536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014.....	34
1 - Comment est validée une demande d'autorisation d'essai clinique ?.....	36
2 - Evaluation de la partie I	38
3 - Evaluation de la partie II	40
B - Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 ou RGPD et CNIL.....	42
Section III - Cadre national.....	44
A - Loi Huriet-Sérusclat et ses modifications	44
B - Le décret d'application de la loi Jardé relative aux recherches impliquant la personne humaine	45
C - Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la Convention Unique	46
Chapitre III - Conclusion	46
Deuxième partie - Le déroulement d'un essai	50
Chapitre I - Les acteurs.....	51
Section I - L'investigateur	52
A - L'investigateur principal et l'investigateur coordinateur	52
B - Les co-investigateurs.....	53
C - Les autres investigateurs	53
Section II - Le Technicien d'Etude Clinique (TEC).....	53
Section III - L'infirmière de recherche Clinique (IRC).....	54
Chapitre II - Déroulement d'une étude.....	54
Section I - Conception de l'étude	54
A - Définition des paramètres de l'étude.....	55
1 - Choix de la population d'étude.....	55
2 - Définition du critère de jugement	56

3 -	Calcul de la taille de l'échantillon	56
4 -	Définition du mode de suivi	57
B -	Mise en place de procédures standardisées	58
C -	Définition du schéma d'étude	59
1 -	En groupes parallèles	59
2 -	En groupes croisés	60
3 -	En plan factoriel	61
D -	Rédaction des documents de recherche	62
1 -	Le protocole	62
2 -	Note d'information et formulaire de consentement	63
3 -	Cahier d'observation	64
4 -	Grille budgétaire	65
E -	Sélection du ou des centres investigateurs	66
	Section II - Mise en place de l'étude	67
A -	Au niveau des affaires réglementaires	68
1 -	Obtenir un numéro d'enregistrement (EudraCT ou ID-RCB)	68
2 -	Contracter une assurance privée	68
3 -	Obtenir l'avis favorable du CPP	69
4 -	Obtenir l'autorisation auprès des autorités de santé	69
5 -	Déclarer le traitement informatique des données à recueillir	70
B -	En collaboration avec les futurs intervenants	72
1 -	Signature de la convention	72
2 -	Préparation des unités thérapeutiques	73
3 -	Vérification et validation des documents réglementaires	74
	Section III - Réalisation de l'étude	77
A -	Recrutement des participants	78
1 -	Identification des participants	78
2 -	Information	79
3 -	Recueil du consentement	80
4 -	Inclusion	81
B -	Constitution de groupes similaires	81
C -	Les différentes phases	82
1 -	Phase I	82
2 -	Phase II	83
3 -	Phase III	84
D -	Prescription des médicaments expérimentaux	84
	Section IV - Gestion, contrôle et suivi	85
A -	Suivi des participants	85
B -	Gestion	86
1 -	Gestion de l'essai et des données	86
2 -	En cas de déviation au protocole	88

3 -	En cas d'effet indésirable, d'effet indésirable grave ou de grossesse.....	88
C -	Contrôles	89
1 -	Audit	90
2 -	Inspection	92
	Section V - Clôture de l'essai	92
	Section VI - Conclusion	93
Troisième partie -	Les rôles du pharmacien dans les essais cliniques	96
Chapitre I -	Acteurs institutionnels.....	97
Section I -	L'ANSM	97
Section II -	Les comités de protection des personnes.....	99
Chapitre II -	Les acteurs industriels.....	101
Section I -	Le promoteur	102
Section II -	Le chef de projet.....	103
Section III -	L'Attaché de Recherche Clinique (ARC).....	103
Section IV -	Le service d'assurance qualité	104
Section V -	Le Service de pharmacovigilance	105
Section VI -	Le Data Manager	105
Section VII -	Le Biostatisticien	106
Chapitre III -	Le pharmacien hospitalier	107
Section I -	La pré-visite.....	108
Section II -	Réception des médicaments expérimentaux à la pharmacie.....	108
Section III -	Préparations.....	109
Section IV -	Stockage.....	110
Section V -	Dispensation.....	110
Section VI -	Gestion des médicaments.....	111
Section VII -	Gestion des retours.....	112
Chapitre IV -	Le pharmacien d'officine	113
Chapitre V -	Conclusion	119
Conclusion	122
Bibliographie	123
Serment de Galien		129

Table des figures

Figure 1 : Part des essais cliniques exclusivement réalisés dans une grande aire géographique entre 2015-2017 (n=8327)	17
Figure 2 : Répartition du nombre d'essais cliniques à l'international depuis 2004	18
Figure 3 : Participation des pays européens aux essais industriels initiés dans le monde entre 2015 et 2017 (n=8390)	19
Figure 4 : Répartition des essais cliniques internationaux en fonction des différentes phases	21
Tableau 1 : Les parts des essais cliniques internationaux de la France et des Etats - Unis en fonction des phases	22
Figure 5 : Répartition des essais industriels initiés en 2017 en fonction des aires thérapeutiques.....	24
Figure 6 : Répartition des essais cliniques en France en 2017 par groupement interrégionaux	26
Figure 7 : Schéma de la procédure de validation de demande d'essais cliniques.....	36
Figure 8 : Schéma de la procédure d'évaluation de la partie I	39
Figure 9 : représentation des différents acteurs des essais cliniques en fonction des domaines d'exercice.....	51
Figure 10 : Schéma général d'une étude en groupe parallèle	59
Figure 11 : Schéma général d'une étude en groupe croisé ou cross-over	60
Figure 12 : Schéma général d'une étude en plan factoriel	61
Tableau 2 : Résumé des différentes phases des essais cliniques	77

Table des abréviations

AMS : autorisation de modification substantielle
ANRS : agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARC : attaché de recherche clinique
ARS : agence régionale de santé
BPC : bonnes pratiques cliniques
CDER : center for drug evaluation and research (centre de recherche et d'évaluation des médicaments)
CDOM : conseil départemental de l'ordre des médecins
CE : communauté européenne
CHU : centre hospitalier universitaire
CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés
CNOM : conseil national de l'ordre des médecins
CSP : code de la santé publique
CPP : comité de protection des personnes
CRF : case report form (cahier d'observation)
CRO : contract research organization (société de recherche contractuelle)
DCI : dénomination commune internationale
DM : dispositif médical
DRCI : direction de la recherche clinique et de l'innovation
DU : diplôme universitaire
EC : essai clinique
EMA : european medicines agency (agence européenne des médicaments)
FDA : U.S food and drug administration (l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments)
GIRCI : groupements interrégionaux de recherche clinique et d'innovation
ICH : conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme
INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale
l'AFCRO : association française de CRO (entreprises de la recherche clinique)
le DITEP : Département d'Innovation Thérapeutique et d'Essais Précoces (hôpital G.Roussy)
LEEM : les entreprises du médicament

MDS : médicament dérivé du sang

ME : médicament expérimental

OGM : organisme génétiquement modifié

PHRC : programme hospitalier de recherche clinique

RGPD : règlement général sur la protection des données

POS : procédures opératoires standardisées

RIPH : recherche impliquant la personne humaine

RPPS : répertoire partagé des professionnels de santé

TEC : technicien de recherche clinique

UE : union européenne

URSSAF : union de recouvrement de cotisations de sécurité sociale et d'allocations familiales

USA : united state of america (Etats-Unis)

Introduction

Un essai clinique est défini comme « une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ». Il a pour objectif, selon le cas, « d'établir ou de vérifier certaines données pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament), pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament notamment) et thérapeutiques (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu ».(1)

C'est une expérimentation dont l'objectif principal est d'estimer l'effet d'un traitement de façon précise et valide chez les êtres humains.

Elle repose sur une organisation rigoureuse, une méthodologie adaptée, des règles éthiques et la conformité à la législation en vigueur.

Un essai clinique se déroule en plusieurs phases successives visant à :

- fournir une réponse précise aux questions posées
- définir les conditions d'utilisation des traitements étudiés
- étudier le rapport bénéfice / risque d'actions de santé ou de médicaments très variés

Ce sont des essais qui sont réalisés sur l'être humain, ce sont donc des études qui sont très réglementées suivant un certain nombre de textes de lois et de codes moraux. Ces textes ont commencé à être appliqués après la seconde guerre mondiale où l'opinion publique a été choquée par les expérimentations qui ont pu avoir lieu sur les hommes. Il a fallu établir un cadre juridique afin de pouvoir condamner les expérimentateurs.

Au fur et à mesure, les textes ont évolué pour assurer aujourd'hui une sécurité maximale des participants se prêtant à la recherche clinique. C'est un point important qui va primer sur tous les autres aspects de la recherche clinique.

Enfin d'assurer une certaine qualité et sécurité dans la réalisation de l'essai, plusieurs acteurs, tous issus du domaine de la santé, vont intervenir tout au long de l'essai clinique.

Ces acteurs peuvent être industriels, institutionnels ou hospitaliers.

Les professions de santé représentées ont des rôles différents qui sont bien définis et différentes implications tout au long de la recherche clinique.

Cependant, à l'heure actuelle, une profession était sous représentée malgré son implication dans le parcours du patient.

Il s'agit du pharmacien d'officine qui, pourtant, est considéré par les patients eux-mêmes comme le professionnel de santé qu'ils vont contacter en premier lieu pour certaines pathologies, avant de consulter un médecin.

Dans une première partie, nous allons développer la place qu'occupe la France dans le développement des essais cliniques internationaux et européens, ainsi que des réglementations mises en place au niveau national ou au niveau international.

Dans une deuxième partie, nous aborderons les différents rôles de l'équipe investigatrice. Nous suivrons aussi le déroulement d'un essai clinique et le parcours du patient.

Dans une troisième partie, nous détaillerons les différents rôles concernant les essais cliniques que peuvent avoir les pharmaciens des différentes filières : hospitalière, institutionnelle, industrielle et officinale.

Premiere partie - Tour d'horizon des essais cliniques en France : Statistiques et réglementations

On recense aujourd'hui sur le site américain, Clinicaltrials, 303,590 études réalisées dans les 50 états américains et 207 pays du monde depuis la création du site en 2004. (2)

La majeure partie des études ont été réalisées dans les pays industrialisés, majoritairement aux Etats - Unis. Cependant depuis quelques années, on remarque une diminution des essais cliniques réalisés dans les pays industrialisés que sont les Etats-Unis, le Japon et l'Europe et une augmentation de ces essais réalisés dans les pays en voie de développement tels que le Brésil, la Chine ou l'Inde.

Quelles en sont les causes et les conséquences ?

Aujourd'hui l'attractivité de la recherche clinique en France est en diminution. Nous allons développer dans cette partie les chiffres clés de la recherche clinique en France sur la période 2015-2017 et les comparer aux chiffres européens et internationaux. Quelle est la place de la France vis-à-vis des autres pays industrialisés et des pays en voie de développement ?

La communauté européenne impose des normes à tous les Etats membres, que ce soit par le biais de directives ou de règlements. Ces normes doivent être appliquées au niveau local même si quelques particularités peuvent subsister en fonction des pays. Quelles sont les réglementations qui sont à ce jour appliquées en France dans le domaine des essais cliniques ?

Nous allons essayer de répondre à ces questions dans cette première partie.

Chapitre I - Statistiques

Le LEEM (les entreprises du médicament), organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France, a publié une étude « Attractivité de la France pour la recherche clinique » en 2018 donnant les chiffres clés des essais cliniques en France entre les années 2015 et 2017. (2)

Ces chiffres sont issus d'une analyse du site clinicaltrials.com, site américain, et d'une enquête menée auprès des entreprises du médicament en France.

Section I - Participation au niveau international

Durant la période 2015-2017, 8327 nouveaux essais ont été initiés à travers le monde dont un tiers en Amérique du Nord (USA et Canada). L'Europe se place en 2^{ème} position avec 15% des essais réalisés.

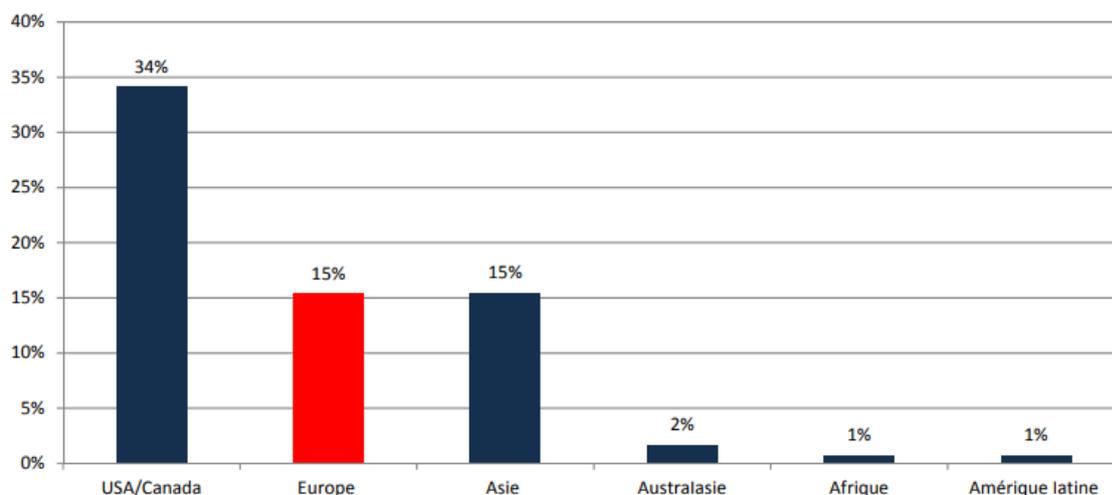


Figure 1 : Part des essais cliniques exclusivement réalisés dans une grande aire géographique entre 2015-2017 (n=8327)

Source : Etude 2018 du LEEM sur « l'attractivité de la recherche clinique en France » (2)

Pour la seule année 2017, 2600 essais cliniques ont été réalisés à travers le monde dont 57% aux Etats-Unis et 38% en Europe. (2)

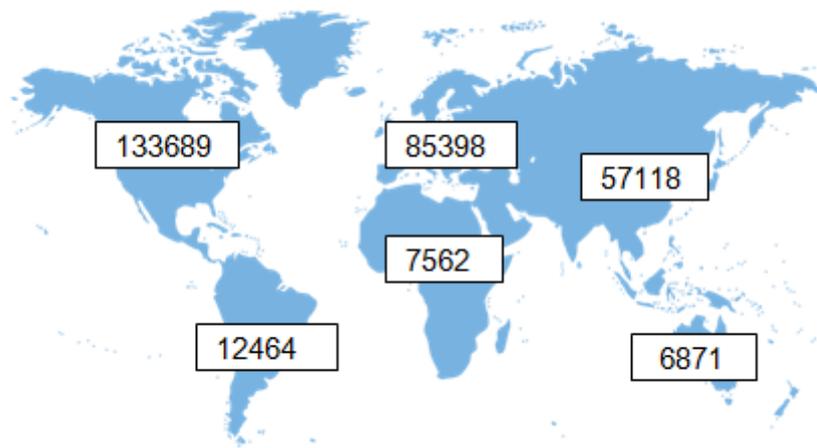


Figure 2 : Répartition du nombre d'essais cliniques à l'international depuis 2004 (3)

Source : <https://clinicaltrials.gov/>

Aux Etats-Unis, c'est la FDA (Food and Drug Administration) qui est l'institution en charge de l'évaluation des essais cliniques. (4)

La FDA est l'Agence américaine des produits alimentaires et des médicaments. Elle dépend du ministère de la santé et des services sociaux. Elle a été créée en 1906, sous la présidence de Théodore Roosevelt. Elle englobe plusieurs domaines d'intervention très divers dont les produits biologiques, mais aussi les médicaments pour les êtres humains et les animaux, les compléments alimentaires et diététiques, les aliments pour animaux, les dispositifs médicaux, entre autres les appareils émetteurs de rayonnements et les cosmétiques.

Cette agence est dirigée par un « commissaire » assisté pour ses prises de décision par plusieurs bureaux qui vont répondre à ces demandes. Au sein de ces différents bureaux, on trouve des « centres » qui vont s'occuper chacun d'un domaine d'expertise. Pour les essais cliniques sur l'être humain, c'est le centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments qui nous intéresse particulièrement (ou CDER) qui réglemente les médicaments en vente libre et sur ordonnance, y compris les agents thérapeutiques biologiques et les médicaments génériques. (5)

Si on regarde plus particulièrement la participation des pays européens dans les essais internationaux, la France représente 12% des essais cliniques internationaux dont 66% ont été initiés par des industries (2). C'est-à-dire initiés par des industriels uniquement ou conjointement par des industriels et des structures institutionnelles

(Inserm, Centre hospitalier, ...).

La France se positionne aujourd'hui en 4^{ème} place d'attractivité parmi les pays européens après l'Allemagne, l'Angleterre et l'Espagne. (2)

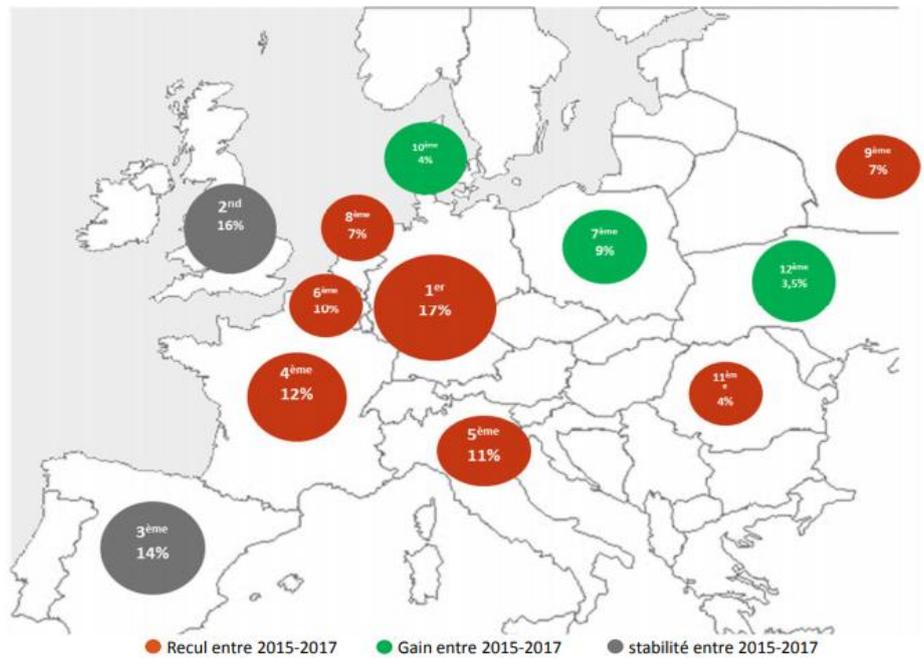


Figure 3 : Participation des pays européens aux essais industriels initiés dans le monde entre 2015 et 2017 (n=8390)

Source : Etude 2018 du LEEM sur « l'attractivité de la recherche clinique en France » (2)

L'attractivité de la France en termes de participation à des essais cliniques mondiaux sur de nouveaux médicaments a décliné entre 2015 et 2017.

Cependant, on remarque tout de même un recul de quasiment tous les pays européens dans la participation mondiale des essais. Comment expliquer ce phénomène ?

Aujourd'hui grâce aux phénomènes d'harmonisation de la réglementation, les industries n'hésitent plus à réaliser leurs études dans les pays en voie de développement qui sont plus attractifs du fait :

- des procédures administratives moins lourdes et moins contraignantes
- d'une rentabilité financière
- de l'évolution scientifique de pointe des pays en voie de développement : les pôles d'évolution technique, d'innovation ne sont plus concentrés uniquement dans les

pays industrialisés

- un processus de recrutement facilité : on élargit la « réserve de patients » qui se réduit dans les pays industrialisés car on multiplie les aires thérapeutiques d'études, le nombre de participants à recruter, la sélection de certaines populations spécifiques, les contraintes réglementaires ... (6)

On parle de mondialisation qui se définit comme « une accélération des mouvements et échanges (d'êtres humains, de biens et de services, de capitaux, de technologies ou de pratiques culturelles) sur toute la planète. La mondialisation entraîne un niveau d'interaction croissant entre les différentes régions et populations du globe ». (7)

Une grande partie des processus et des protocoles ont été mis en commun au sein de l'ICH ou dans d'autres partenariats internationaux, ce qui fait que les essais cliniques sont menés sur un pied d'égalité que ce soit au niveau efficacité, au niveau qualité ou au niveau de la sécurité aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement ou autres pays du Monde. Cela apporte des bénéfices à tous les membres de cette association.

Concernant les procédures administratives, il est devenu très facile de remplir les demandes d'autorisation pour chaque pays en raison de cette harmonisation même s'il existe des particularités.

Les autorités locales peuvent se baser sur les réglementations en vigueur dans les « pays industrialisés » pour garantir un maximum de sécurité et des normes de qualité dans les sites d'investigation.

Les instances réglementaires des pays industrialisés telles la FDA aux Etats-Unis ou l'EMA en Europe peuvent s'assurer de la qualité des données cliniques et de la sécurité des médicaments concernant des essais cliniques menés hors de leur territoire de juridiction notamment lors d'inspections.

Pour les essais cliniques menés dans les pays en développement, ces mêmes instances ont des données très limitées sur le nombre de sites, les investigateurs, les patients et la qualité des données récoltées.

Grâce à la coopération entre les « pays industrialisés », les « pays en voie de développement » et les industriels, les données peuvent être échangées, notamment grâce au portail du site de l'OMS ou celui des Etats-Unis, Clinicaltrials.gov qui

référence les données des études menées au plan international.

De plus, les contraintes éthiques sont considérées comme moins imposantes dans les pays en voie de développement du fait de la différence culturelle entre chaque pays.

Les normes de l'ICH imposent d'avoir une structure éthique régulant les essais cliniques locaux ou multinationaux et donnent des bases de gestion de ces structures.

L'harmonisation agit sur les deux facteurs principaux : l'évaluation scientifique et l'évaluation éthique, ce qui permet de minimiser les risques d'exploitation des participants aux études.

Section II - Participation selon les différentes phases au niveau international

Parmi les essais réalisés comment se répartissent-ils entre les différentes phases ?

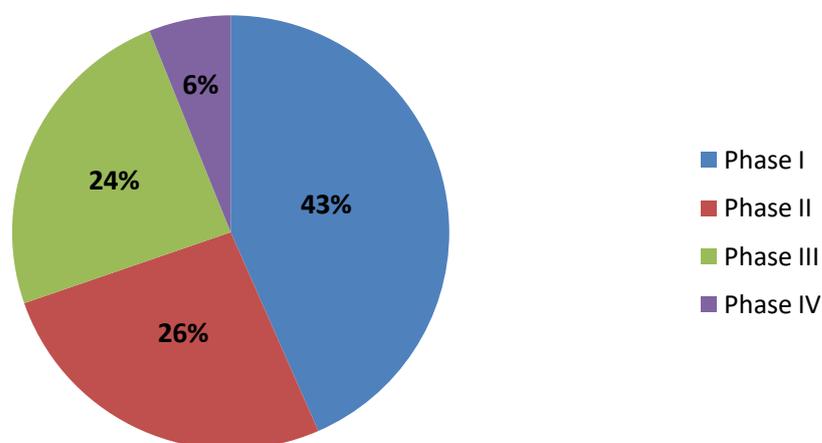


Figure 4 : Répartition des essais cliniques internationaux en fonction des différentes phases (2)

Source : Etude 2018 du LEEM sur « l'attractivité de la recherche clinique en France »

Plus on avance dans les phases, moins il y a d'essais cliniques. Cela peut s'expliquer par le fait que pour passer à la phase suivante, l'essai doit atteindre tous les objectifs de la phase actuelle et ne pas présenter de danger pour les participants. Certains essais s'arrêtent, par choix du promoteur, de l'investigateur voire des

participants et ne passent pas à la phase suivante. Cet arrêt peut-être définitif ou temporaire.

	France <i>4^{ème} pays européen</i>	Etats-Unis <i>Leader mondial</i>
Essais cliniques de phase I	6%	48%
Essais cliniques de phase II	13%	63%
Essais cliniques de phase III	24%	63%
Essais cliniques de phase IV	10%	35%

Tableau 1 : Les parts des essais cliniques internationaux en France et aux Etats - Unis en fonction des phases. (2)

En France, les essais cliniques de phase I représentent 6% des essais réalisés dans le monde. C'est 2 fois moins qu'en Angleterre ou en Allemagne. C'est une part moindre si on compare aux Etats – Unis, le leader mondial. (2)

Les essais cliniques de phase II, en France, représentent 13% des essais réalisés en Europe. Cette part est un peu plus importante en Allemagne, en Angleterre et en Espagne, respectivement 18, 18 et 15%. C'est aussi une part moindre si on compare aux Etats - Unis qui sont là aussi les leaders mondiaux. (2)

Les essais cliniques de phase III, en France, représentent 24% des essais européens. Comme pour la phase II, cette part est un peu plus importante dans les mêmes pays européens : entre 30 et 25%. (2)

Les essais cliniques de phase IV, en France, représentent 10% des essais européens. La France est en 3^{ème} position derrière l'Allemagne et l'Espagne, respectivement 14 et 11%. (2)

La part des essais de phase I et de phase II ou essais de phases précoces reste faible en France comparée à la proportion de ces catégories dans les essais internationaux.

Selon plusieurs associations représentant les entreprises et les professionnels de

santé dans le secteur des essais cliniques, que sont :

- l'AFCROs (Association Française des CRO) représentant les entreprises impliquées dans la recherche clinique
- le Club phase I plus particulièrement impliqué dans les essais cliniques précoces
- le DITEP (Département d'Innovation Thérapeutique et d'Essais Précoces) plus particulièrement impliqué dans les essais cliniques précoces en cancérologie.

On peut attribuer ce manque d'attractivité à plusieurs facteurs.

Ces facteurs sont :

- le tirage au sort des CPP (Comités de Protection des Personnes) pour l'évaluation des demandes d'autorisation qui peut être vécu comme injuste : des disparités en termes d'expertise entre les différents CPP existent, il en découle des refus d'autorisation par manque d'expertise, des délais de réponse trop longs dûs à des dysfonctionnements administratifs, des demandes d'informations complémentaires « injustifiées »... Tout cela entraîne un retard administratif pour la mise en place et la réalisation des essais cliniques.

En réponse, les autorités de santé ont voté une loi concernant le tirage au sort qui se ferait entre plusieurs CPP présentant les compétences, la disponibilité et l'expertise nécessaires à l'examen de la recherche en question. (8)

- les délais de réponse ne sont pas souvent respectés et sont supérieurs aux délais légaux des autorités de réglementation.

En réponse, le ministère de la santé a voté la création d'une « cellule » dédiée aux essais cliniques de phase précoces (phase I et II) au sein de l'Agence.(8)

L'ensemble des dispositions prises font partie d'un plan essai clinique mis en place pour améliorer l'attractivité des essais cliniques en France face aux lourdeurs administratives.

On peut aussi évoquer l'essai clinique de Rennes réalisé par le laboratoire Biotrial qui a terni l'image scientifique et éthique de la recherche clinique en France. En réponse, de nouveaux décrets ont été votés pour renforcer la sécurité des participants. Nous verrons les modifications qui ont été apportées dans le chapitre suivant.

Section III - Parts des essais cliniques en fonction des domaines thérapeutiques

Quels sont les domaines thérapeutiques les plus représentés en France ?

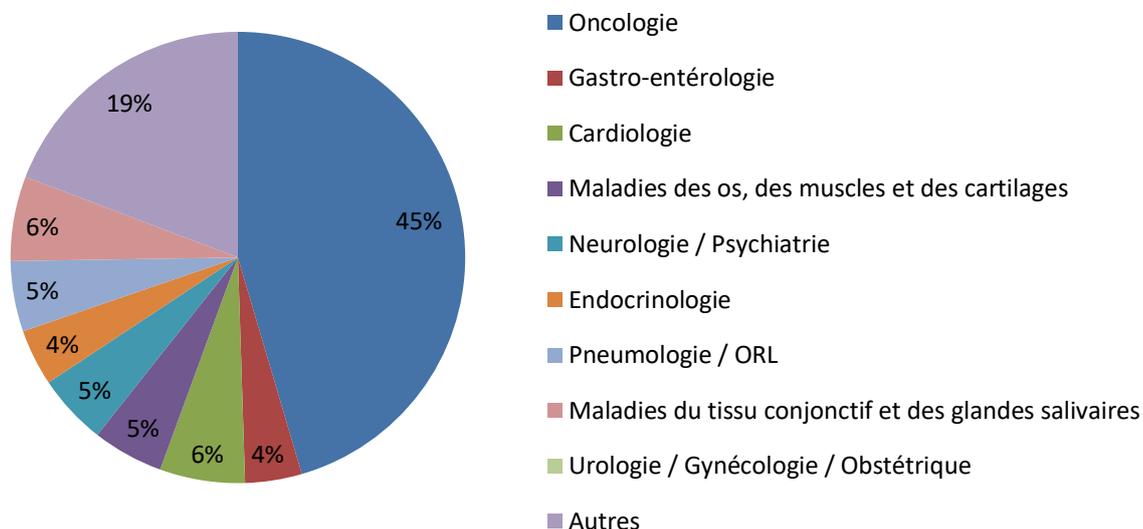


Figure 5 : Répartition des essais industriels initiés en 2017 en fonction des aires thérapeutiques

Source : Etude 2018 du LEEM sur « l'attractivité de la recherche clinique en France » (2)

En France, le domaine le plus représenté est l'oncologie (45%) alors qu'en Europe ce domaine ne représente que 25%. (2)

Sur la période 2015-2017, 19,4 % des essais internationaux en oncologie ont été initiés en France. Ce chiffre augmente jusqu'à 50% lorsque l'on regarde spécifiquement les essais en phase 3 d'oncologie au niveau international. (2)

L'oncologie représente 70% des essais de phase I en France. (2)

Section IV - Part des essais cliniques en fonction des catégories d'âge

Pendant la période 2015-2017 :

- 68% des essais ont été menés uniquement chez les adultes (entre 18 et 65 ans uniquement) ;
- 6,3% des essais ont été menés uniquement chez les enfants (moins de 18 ans) ;

- 1.1% des essais ont été menés uniquement chez les seniors (plus de 65 ans) ;
- 24% des essais ont été combinés, c'est-à-dire qu'ils ont été menés à la fois sur des adultes, sur des enfants et sur des seniors. (2)

Les essais chez les enfants et les seniors sont très peu représentés. Ce sont des populations qui sont plus protégées car plus vulnérables, elles présentent des différences sur les plans du développement physiologique et psychologique par rapport aux adultes entre 18 et 65 ans :

- les enfants ont des fonctions physiques et physiologiques qui ne sont pas matures
- les seniors ont des fonctions physiques et physiologiques qui sont trop matures.

De ce fait, les médicaments, lorsqu'ils sont destinés à l'enfant ou l'adolescent ou au senior, ne peuvent être testés uniquement chez l'adulte entre 18 et 65 ans. (9)

Il existe des réglementations particulières plus compliquées à mettre en place pour les industries. Des considérations d'ordre éthique et clinique sont à prendre en compte lors de la conception, de la mise en œuvre et de l'évaluation de ces essais cliniques et de leurs résultats.

Chez l'enfant, les études ne seront pratiquées que si un bénéfice potentiel pour les enfants est espéré, et que les risques prévisibles pour les participants sont raisonnables au regard du bénéfice escompté pour tous. De plus, les enfants ne pourront participer à une étude sans le consentement signé de leurs parents ni sans leur avis, s'ils sont en âge de le donner. Un avis négatif de l'enfant vaut refus de consentement et donc interdit sa participation à l'étude

Cependant, les autorités de santé s'engagent à promouvoir les essais cliniques menés sur les enfants en simplifiant les démarches administratives.

Section V - Part des essais cliniques en fonction des régions françaises

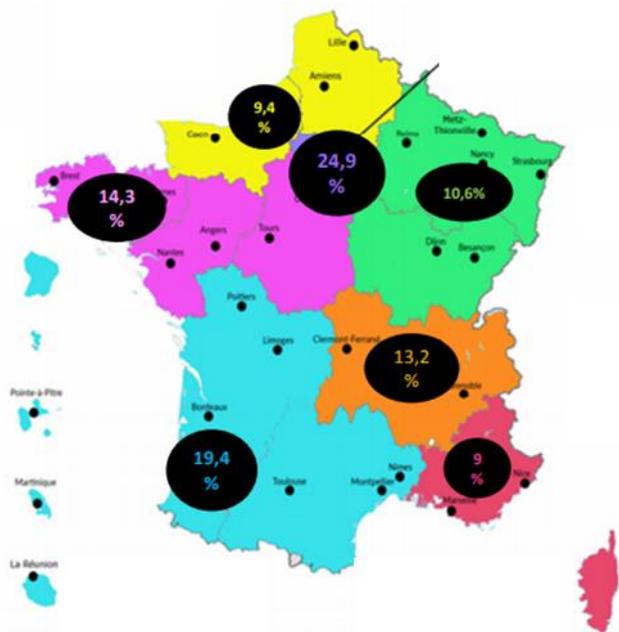


Figure 6 : Répartition des essais cliniques en France en 2017 par groupement interrégionaux (2)

En France, les centres investigateurs sont regroupés en GIRCI (groupements interrégionaux pour la recherche clinique et l'innovation). Sur le site du ministère de la santé, on les définit comme des « structures ombrelles » légères et fédératives (10). Ils ont pour mission :

- la gestion du Programme Hospitalier de Recherche Clinique Interrégional (PHRCI) et l'évaluation des projets financés : des fonds sont alloués par le ministère de la santé chaque année aux projets ayant été au préalable sélectionnés par un Conseil scientifique interrégional selon leur qualité scientifique et leur faisabilité
- la formation et l'information des professionnels de recherche clinique
- l'aide à la réponse aux Appels à Projets européens
- l'appui à la réalisation des missions des promoteurs (Assurance qualité, monitoring, vigilance)
- le soutien aux établissements sans direction de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI)
- la mutualisation des procédures ou des activités avec les cancéropôles
- la fédération des unités d'évaluation médico-économique de l'inter-région.

On retrouve 7 GIRCI :

- GIRCI SOHO (sud-ouest et outre-mer hospitalier)
- GIRCI est
- GIRCI nord-ouest
- GIRCI grand-ouest
- GIRCI Ile de France
- GIRCI méditerranée
- GIRCI AURA (Auvergne et Rhône-Alpes)

Chapitre II - **Cadre juridique des essais cliniques**

Du fait de la mondialisation des essais cliniques, les sociétés savantes et les organisations mondiales émettent des lois ou des recommandations internationales visant à homogénéiser les pratiques scientifiques et éthiques.

Une grande partie de la réglementation reprend ces principes internationaux mais on retrouve cependant des particularités locales venant approfondir ces grands principes.

En France, l'ANSM (l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et les CPP sont les 2 grandes instances garantes de la sécurité dans le domaine des essais cliniques, que cela soit au niveau scientifique ou au niveau éthique.

Selon l'article L1121-4 du code de la santé publique, la recherche biomédicale interventionnelle, impliquant des êtres humains, ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable du comité de protection des personnes et l'autorisation de l'autorité compétente.

Depuis la deuxième moitié du XXème siècle, un certain nombre de textes législatifs ou de textes à valeur morale ont été mis en place face aux expérimentations qui ont été réalisées dans une certaine atrocité notamment lors de la seconde guerre mondiale.

Certains textes ont une portée internationale et sont adoptés dans la majorité des pays du monde. D'autres ont une portée locale mais dans l'ensemble, ils reprennent les mêmes idées fondamentales à appliquer lors d'une étude.

Section I - Cadre international

Ce sont des codes moraux qui vont reprendre l'ensemble des principes éthiques et qui ont une portée internationale.

A - Code de Nuremberg

Le « code de Nuremberg » est un extrait du jugement pénal rendu les 19-20 août 1947 par le Tribunal militaire américain (agissant dans le cadre de dispositions internationales) dans le « procès des médecins ». Il s'agit de la liste des dix critères utilisés par le Tribunal pour apprécier le caractère licite ou illicite des expérimentations humaines reprochées aux accusés. Ce jugement a permis d'affirmer des principes éthiques primordiaux concernant la recherche clinique au niveau international. (11)

Les 10 principes énoncés précisent :

« 1. Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne concernée doit avoir la capacité légale de consentir ; qu'elle doit être placée en situation d'exercer un libre pouvoir de choix, sans intervention de quelque élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes sournoises de contrainte ou de coercition ; et qu'elle doit avoir une connaissance et une compréhension suffisantes de ce que cela implique, de façon à lui permettre de prendre une décision éclairée. L'obligation et la responsabilité d'apprécier la qualité du consentement incombent à chaque personne qui prend l'initiative de, dirige ou travaille à, l'expérience.

2. 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.

3. L'expérience doit être construite et fondée de façon telle sur les résultats de

l'expérimentation animale et de la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie ou autre problème à l'étude, que les résultats attendus justifient la réalisation de l'expérience.

4. L'expérience doit être conduite de façon telle que soient évitées toute souffrance et toute atteinte, physique et mentale, non nécessaires.

5. Aucune expérience ne doit être conduite lorsqu'il y a une raison a priori de croire que la mort ou des blessures invalidantes surviendront ; sauf, peut-être, dans ces expériences où les médecins expérimentateurs servent aussi de sujets.

6. Le niveau des risques devant être pris ne doit jamais excéder celui de l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience.

7. Les dispositions doivent être prises et les moyens fournis pour protéger le sujet d'expérience contre les éventualités, même ténues, de blessure, infirmité ou décès.

8. Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes scientifiquement qualifiées. Le plus haut degré de compétence professionnelle doit être exigé tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.

9. Dans le déroulement de l'expérience, le sujet humain doit être libre de mettre un terme à l'expérience s'il a atteint l'état physique ou mental où la continuation de l'expérience lui semble impossible.

10. Dans le déroulement de l'expérience, le scientifique qui en a la charge doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a été conduit à croire — dans l'exercice de la bonne foi, de la compétence du plus haut niveau et du jugement prudent qui sont requis de lui — qu'une continuation de l'expérience pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet d'expérience. »

Les principes établis par ce code pour la pratique médicale ont maintenant été étendus aux codes généraux d'éthique médicale.

B - La déclaration d'Helsinki

L'Association Médicale Mondiale (AMM ou WMA en anglais) a élaboré la Déclaration d'Helsinki comme un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables. Cette déclaration s'adresse en priorité aux médecins mais peut être adoptée par toute personne engagée dans la recherche clinique. (12)

La déclaration aborde plusieurs sujets :

- les principes généraux : Le rôle du médecin est de promouvoir et sauvegarder la santé et le bien-être du sujet, en garantissant la protection de sa vie, de sa santé, de sa dignité, de son droit à l'autodétermination, de sa vie privée ainsi que la confidentialité de ses données. L'intérêt du patient doit prévaloir sur l'intérêt scientifique. Les médecins doivent respecter les normes scientifiques et éthiques de leurs pays mais aussi internationales.

- les risques, les contraintes et les avantages : un essai ne peut être conduit que si le critère bénéfice/risque est considéré comme suffisamment positif. Les médecins doivent avoir en leur possession assez de preuves pour en juger avant de commencer l'expérimentation. Tout doit être constamment évalué et documenté.

- les populations et les personnes vulnérables : ces personnes méritent une protection adaptée, plus spécifique à leur état.

- les exigences scientifiques et les protocoles : la recherche doit se baser sur des études approfondies préalables concernant la littérature, les expérimentations sur les animaux, ou d'autres sources pertinentes d'information. La conception et la conduite de toutes les recherches impliquant des êtres humains doivent être clairement décrites et justifiées dans un protocole de recherche.

- les comités d'éthique : ils évaluent, donnent des conseils et approuvent ou non la tenue de l'essai.

- le consentement éclairé : la participation à un essai clinique doit être un acte volontaire. Les participants doivent recevoir les informations claires et compréhensibles afin de choisir en leur âme et conscience s'ils souhaitent participer à l'essai.

- la vie privée et confidentialité : toutes les précautions doivent être prises pour protéger la vie privée et la confidentialité des informations personnelles concernant les personnes impliquées dans la recherche.

- l'utilisation de placebo : les bénéfices, les risques, les inconvénients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux des meilleures interventions avérées. Dans les cas où il n'y a pas d'alternative ou si la « non intervention » est nécessaire ou s'il n'y a pas de risques par la non intervention, un placebo pourra être utilisé.

- l'enregistrement des recherches, publication et dissémination des résultats : toute recherche impliquant des êtres humains doit être enregistrée dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche. Tous les résultats qu'ils soient positifs ou négatifs doivent être publiés.

C - Les bonnes pratiques cliniques

Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) sont définies par « *l'ensemble des dispositions à mettre en place pour assurer à des essais la qualité et l'authenticité de leurs données scientifiques d'une part, et le respect de l'éthique d'autre part.* » (13)

Ce sont des recommandations de nature évolutive. Elles précisent les responsabilités respectives du promoteur et de l'investigateur, et supposent la mise en place d'un ensemble de contrôles adaptés. (13)

Les Bonnes Pratiques Cliniques s'intègrent dans le système d'assurance de la qualité du médicament, système qui recouvre les phases de développement, de production et de dispensation. Elles visent à renforcer la maîtrise de la qualité des

essais cliniques réalisés en France sur le médicament. Elles ne visent pas à apprécier la valeur scientifique intrinsèque d'une étude. (13)

Ces dispositions ont été votées lors d'une assemblée générale du conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain ou ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use). (14)

C'est un conseil qui réunit les autorités de réglementation pour la santé des pays membres ou observateurs et des représentants de l'industrie pharmaceutique afin de discuter des aspects scientifiques et techniques concernant l'enregistrement des médicaments.

Depuis sa création en 1990, l'ICH a progressivement évolué pour répondre à la mondialisation du développement des médicaments.

En effet, il a pour but d'harmoniser la phase de développement des médicaments au niveau mondial afin de garantir que des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité soient développés et enregistrés tout en limitant les ressources.

Grâce au principe de transparence, on peut trouver les données des autres essais cliniques publiées sur le portail de l'ICH. Ce qui permet de prévenir la duplication des essais cliniques chez l'homme et de minimiser l'utilisation de l'expérimentation animale sans compromettre la sécurité et l'efficacité. Cela présente un impact bénéfique pour la protection de la santé publique.

Les diverses missions de l'ICH, telles qu'énoncées dans ses statuts, sont de :

- *formuler des recommandations afin d'harmoniser l'interprétation et l'application des directives techniques et/ou des exigences en matière d'enregistrement des produits pharmaceutiques et du maintien de ces enregistrements.*

C'est ce que l'on nomme les guidelines qui serviront de bases réglementaires, de guides pour rédiger les lois dans les pays membres afin que les règlements soient harmonisés entre les différents pays.

- *maintenir un échange constructif entre les autorités de réglementation et*

l'industrie pharmaceutique en dialoguant sur les questions scientifiques, sur l'harmonisation des exigences techniques applicables aux produits pharmaceutiques

On cherche à prendre en compte les besoins, les avis, les attentes des différents partis, que ce soit les autorités de santé ou les industriels.

- *contribuer à la protection de la santé publique ceci dans l'intérêt des patients*

Il s'agit des guidelines concernant les BPC que les pays membres doivent respecter, les comités d'éthique, ...

- *surveiller et mettre à jour les exigences techniques harmonisées pour une meilleure acceptation mutuelle des données de recherche et développement*

sous forme d'inspection de la qualité des sites investigateurs, d'établissement de standards médicaux

- *faciliter l'adoption de méthodes de recherche et de développement de techniques nouvelles ou améliorées qui actualisent ou remplacent les pratiques actuelles*

- *encourager la mise en œuvre et l'intégration de normes communes par la diffusion, la communication d'informations et la formation, les directives harmonisées et leur utilisation*

Cette mission se fait via le poste de régulateur qui, au niveau local, retranscrit et intègre les normes qui ont été votées lors des assemblées générales de l'ICH.

- *élaborer le dictionnaire médical de l'ICH (MedDRA) utilisant un vocabulaire international standardisé, tout en assurant la maintenance, le développement et la diffusion scientifique et technique de MedDRA en tant que dictionnaire facilitant le partage international d'informations réglementaires sur les médicaments utilisés par l'homme*

La clé du succès de cette harmonisation réside dans l'engagement des pays à mettre en œuvre les directives finales au niveau local.

La ligne de conduite sur les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), «E6 (R1) Guideline For Good Clinical Practice » éditée en 1996 par ICH, a été adoptée par les agences

réglementaires en Europe, aux Etats - Unis et au Japon et tous les essais menés dans ces pays doivent s'y plier.

Les BPC reprennent les définitions et les principes de bases concernant (15) :

- les comités de protection des personnes tels que leurs responsabilités, leur organisation, leurs fonctions, ...
- les rôles et les devoirs de l'investigateur et du promoteur
- les protocoles d'essai clinique
- la brochure pour les investigateurs
- les documents fondamentaux pour la réalisation d'un essai permettant d'évaluer la conduite d'un essai
- les systèmes d'assurance qualité.

Section II - Cadre Européen

A - Règlement européen (UE) No 536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014

La directive 2001/20/CE a été remplacée par le règlement 536/2014/CE. (16)

Un règlement voté par le parlement européen est directement applicable dans le droit interne de tous les pays membres de l'Union Européenne. C'est-à-dire, qu'en Europe, l'ensemble des pays membres, que ce soit les autorités de santé, les investigateurs, les promoteurs et les firmes pharmaceutiques respectent le même cadre législatif qui reprend les grandes lignes de conduite des BPC et de la déclaration d'Helsinki mais prend aussi en compte les particularités européennes.

Ce règlement concerne toutes les recherches interventionnelles sur les médicaments y compris les médicaments de thérapie innovante.

Voici quelques nouvelles notions au regard des autres lois que nous avons abordées :

- la notion d'essai clinique à faible niveau d'intervention est abordée pour la première fois, les procédures sont simplifiées pour les médicaments y répondant

- pour les promoteurs établis hors de l'Union européenne, un représentant légal européen doit être désigné

- concernant les procédures de commencement de l'EC, le dépôt de la demande d'autorisation, la validation, l'évaluation et la notification de la décision se font par le biais d'un dossier unique déposé sur portail internet européen.

- la partie I du dossier de demande d'autorisation, partie scientifique, sera évaluée par l'état rapporteur pour l'ensemble des pays sélectionnés par le promoteur.
- la partie II du dossier de demande d'autorisation, partie éthique, sera évaluée par chaque pays sélectionné par le promoteur.

Les procédures pour l'obtention de l'autorisation de modifications substantielles (AMS) sont les mêmes que pour la demande d'autorisation d'essai clinique.

Nous détaillerons ces procédures plus tard dans cette section.

- concernant le domaine de la vigilance, le promoteur devra signaler via le portail les effets indésirables inattendus pour des cas individuels, les violations graves aux protocoles ou aux règlements, les mesures urgentes de sécurité et les rapports d'inspections des états membres. Un rapport annuel est envoyé sur le portail Eudravigilance.

- concernant le portail et la base de données de l'UE : le portail contient les données des essais cliniques déposées grâce au principe de transparence. Tout le monde peut accéder à ce portail, que ce soit les promoteurs, les autorités de santé locales ou européenne (EMA) ou les particuliers.

1 - Comment est validée une demande d'autorisation d'essai clinique ?

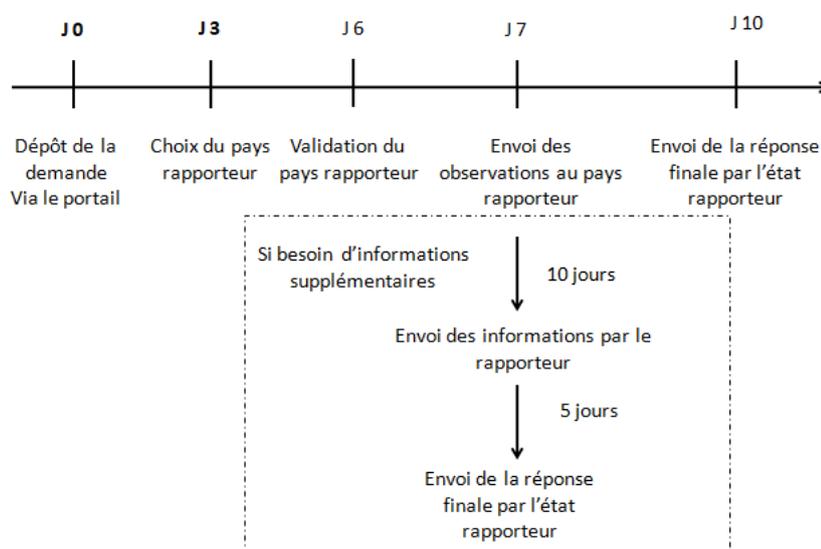


Figure 7 : Schéma de la procédure de validation de demande d'essais cliniques (17)
Source : Règlement européen (UE) No 536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014

Le promoteur d'un essai clinique dépose une demande d'autorisation sur le « portail de l'Union ».

Lors du dépôt de la demande, le promoteur sélectionne, parmi les pays dans lesquels il veut conduire son essai clinique, un état dit « état rapporteur ». Cet état sera responsable de l'évaluation de la partie I de la demande en coopération avec les autres états concernés et de la rédaction du rapport d'évaluation de cette même partie.

Dans un délai de trois jours après la date de dépôt de la demande d'autorisation :

- l'état proposé comme état rapporteur peut refuser cette proposition
- les autres états ayant la faculté de devenir « état rapporteur » peuvent revendiquer de le devenir.

Les états membres disposent de trois jours pour sélectionner définitivement l'état rapporteur. C'est-à-dire qu'ils disposent de six jours après la demande d'autorisation pour valider qui sera l'état rapporteur :

- si l'essai se déroule dans un seul état membre, ce pays devient automatiquement l'état rapporteur
- si le pays proposé par le promoteur pour être état rapporteur est le seul en capacité de le devenir et qu'il ne refuse pas, il le devient automatiquement.
- si aucun des Etats membres n'est disposé à devenir rapporteur, l'état rapporteur est choisi par accord entre les Etats membres
- si plusieurs des Etats membres se réclament à devenir rapporteurs, l'état rapporteur est choisi par accord entre les états membres

Dans les deux derniers cas, si aucun accord n'est conclu, c'est le pays proposé qui devient rapporteur.

L'état rapporteur au bout de ces six jours se déclare comme tel auprès des autres états membres concernés et du promoteur sur le portail de l'union.

En parallèle de ces formalités administratives, les états doivent évaluer la demande : c'est-à-dire s'ils considèrent que le dossier est complet ou s'il manque des données.

Le dossier de demande doit contenir l'ensemble des documents concernant :

- la conduite de l'essai clinique (méthodologie) y compris le contexte scientifique et les modalités choisies
- les noms du promoteur et des investigateurs, les participants potentiels et les sites d'investigation
- propriétés, étiquetage, fabrication et contrôle des médicaments expérimentaux ou des médicaments auxiliaires
- les mesures de protection des participants
- s'il s'agit d'un essai clinique à faible niveau d'intervention : les preuves pour le présenter tel quel

Ces informations sont détaillées dans l'annexe 1 du règlement européen.

Les autres états concernés peuvent donner leurs observations à l'état rapporteur dans un délai de sept jours après le dépôt de la demande.

Concernant la langue de rédaction du dossier :

- les documents scientifiques devront être écrits dans une langue communément parlée dans le milieu médical, l'anglais.
- les documents présentés aux participants devront être écrits dans la langue parlée par chaque Etat concerné.

Au vu de sa propre évaluation et des observations des autres états concernés, l'état rapporteur dispose de trois jours pour évaluer si :

- l'essai clinique faisant l'objet de la demande entre dans le champ d'application du règlement
- si le dossier de demande est complet.

En cas de demande d'informations complémentaires, avant l'envoi de la conclusion, le promoteur dispose de dix jours pour envoyer les observations supplémentaires, sinon la demande sera considérée comme caduque.

Après la réception des informations complémentaires, l'Etat rapporteur dispose de cinq jours pour envoyer ses conclusions définitives aux autres états concernés et au rapporteur via le portail de l'Union.

La date de validation de la demande correspond à la date de réception des conclusions par le promoteur.

Si l'Etat rapporteur n'informe pas le promoteur dans les délais impartis, la demande est considérée comme répondant aux conditions, donc étant valide. La date de validation correspond alors au dernier jour du délai légal.

2 - Evaluation de la partie I

C'est l'analyse des avantages escomptés sur le plan de la thérapeutique et de la santé publique (caractéristiques des médicaments expérimentaux et des informations relatives à ces médicaments, pertinence de l'EC et fiabilité et solidité des données) et des risques et inconvénients pour le participant.

A partir de la date de validation de la demande d'autorisation, l'état rapporteur va commencer l'évaluation de la partie I du dossier de la demande d'autorisation.

Cette évaluation est faite en concertation avec les autres états concernés. Mais c'est l'état rapporteur qui est responsable de l'écriture de la synthèse et du rapport d'évaluation de cette partie, ainsi que du transfert ces données via le « portail de l'Union » aux autres états concernés et au promoteur de l'essai clinique.

L'évaluation concerne :

- le respect des exigences concernant la protection des participants : on évalue la balance bénéfice/risque en tenant compte des éléments suivants :
- le respect des exigences concernant la fabrication et/ou de l'importation
- le respect des exigences concernant l'étiquetage
- la brochure pour l'investigateur

L'ensemble des données est détaillé dans l'annexe I du règlement européen.

L'état rapporteur dispose de quarante cinq jours après la date de validation de la demande d'autorisation pour donner sa conclusion d'évaluation.

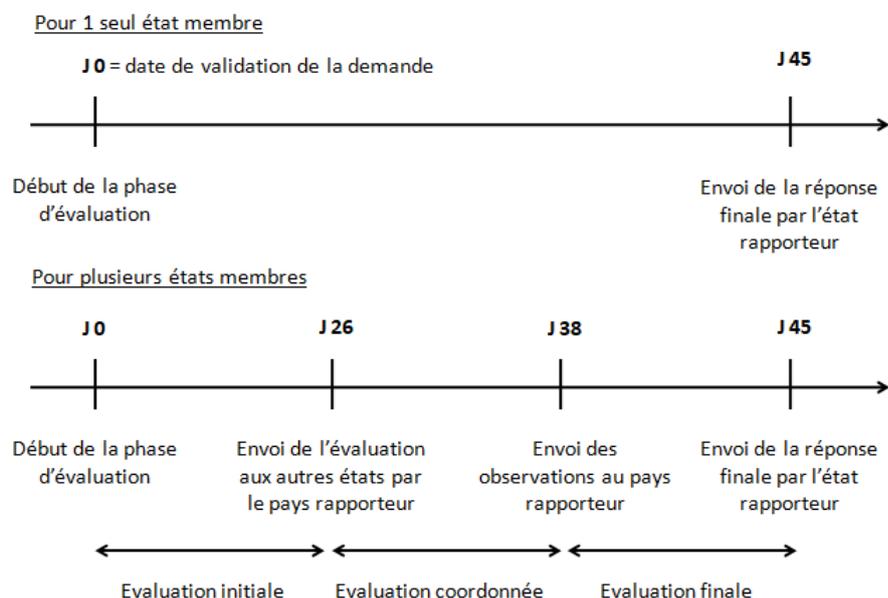


Figure 8 : Schéma de la procédure de d'évaluation de la partie I (17)

Source : Règlement européen (UE) No 536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014

S'il n'y a qu'un seul Etat concerné par la demande, il est considéré comme état rapporteur. Il dispose donc de quarante cinq jours pour évaluer la première partie.

Si plusieurs Etats sont concernés par la demande :

- l'Etat rapporteur dispose de vingt-six jours pour donner sa première évaluation aux autres états concernés, c'est la phase qu'on nomme « évaluation initiale »
- l'ensemble des Etats examinent eux aussi cette partie conjointement à l'évaluation initiale. Ensuite, ils mettent en commun leurs éventuelles observations

pendant la phase « d'examen coordonnée » durant douze jours

- l'Etat membre, en tenant compte des observations des Etats concernés, finalise la partie I du rapport pendant la phase de consolidation d'une durée de sept jours.

C'est l'Etat rapporteur qui donne la conclusion pour l'ensemble des Etats concernés pour la partie 1.

La conclusion de l'Etat rapporteur peut prendre 3 formes :

- la conduite de l'essai clinique est acceptable au vu des exigences fixées dans le règlement
- la conduite de l'essai clinique est acceptable au vu des exigences fixées dans le règlement, sous réserve du respect des conditions spécifiques explicitement citées dans cette conclusion
- la conduite de l'essai clinique n'est pas acceptable au vu des exigences fixées dans le règlement

Cependant, un Etat membre peut contester cette décision, si :

- l'Etat concerné considère que la participation à l'essai clinique est dangereuse ou de qualité inférieure comparée à la pratique clinique courante
- en cas de violation du droit national
- en cas de non-respect des exigences concernant la sécurité, la fiabilité ou la robustesse des données issues du l'EC

L'Etat prenant cette décision devra le notifier aux autres Etats et au promoteur via le « portail de l'Union » avec des justifications dans un délai de cinq jours après le dépôt du rapport. Sinon, la réponse sera considérée comme étant la même que celle de l'état rapporteur.

3 - Evaluation de la partie II

C'est l'analyse de la conformité avec les exigences relatives au consentement éclairé du Chapitre V, modalités de rétribution ou d'indemnisation des investigateurs et des participants, modalités de recrutement.

Chaque Etat membre, ayant reçu une demande d'autorisation d'essai clinique évalue

pour son territoire si la partie II est conforme aux critères ci-dessous :

- Le respect des exigences relatives au consentement éclairé

Selon l'article 29 du règlement européen « le consentement éclairé est écrit, daté et signé par la personne qui mène l'entretien, et par le participant ou son représentant légal s'il n'est pas en mesure de donner son consentement. Si le participant n'est pas en état d'écrire, il peut être recueilli par d'autres moyens. Le participant ou son représentant dispose d'un temps de réflexion approprié pour réfléchir à sa décision de participer à l'essai clinique. (18)

- Le respect des exigences relatives aux modalités de rétribution ou d'indemnisation pour les participants et les investigateurs

La recherche impliquant la personne humaine ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et, le cas échéant, l'indemnité en compensation des contraintes subies versée par le promoteur. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé. (18)

- Le respect des exigences relatives au recrutement des participants

Ces exigences sont détaillées dans l'ensemble des textes de lois et des codes moraux notamment dans la déclaration de Manille, qui propose des directives internationales concernant la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, notamment sur le recrutement de personnes « fragilisées » : les enfants, les femmes enceintes, les malades mentaux, (19)

- La conformité avec la directive 95/46/CE ou règlement général sur la protection des données

Ce règlement sera détaillé plus tard.

- Le respect de l'article concernant la qualification des personnes participant à la conduite de l'essai clinique au droit national.

C'est l'Etat concerné qui décide qui peut conduire l'essai en fonction du niveau d'étude, de la formation et du niveau d'expérience car c'est la souveraineté de l'état. En France, l'article L1121-3 du CSP, précise qu'il s'agit d'un médecin avec une

expérience appropriée sauf dans le domaine de l'odontologie où cela peut être un chirurgien-dentiste ou dans le domaine de la maïeutique où cela peut être une sage-femme.

- Le respect de l'article concernant l'adéquation du site investigateur

Les recherches ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent. (20)

- Le respect de l'article 76 du règlement européen à propos des assurances

Les promoteurs doivent mettre en place des systèmes de compensation de tout dommage que subirait un participant en raison de sa participation à l'essai clinique. L'Etat peut choisir que ces systèmes soient sous forme d'assurance, de garantie ou de dispositions similaires.

Chaque Etat dispose de quarante cinq jours après la date de validation de la demande d'autorisation pour donner sa conclusion d'évaluation via le « portail de l'Union ».

Pour cette évaluation, chaque Etat membre peut demander des informations supplémentaires au promoteur. Dans ce cas, l'évaluation peut être prolongée d'une durée maximale de trente et un jours. Le promoteur doit donner ces informations sous douze jours sinon le dossier est considéré comme caduque.

B - Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 ou RGPD et CNIL

Le 25 mai 2018, le règlement européen est entré en application. De nombreuses formalités auprès de la CNIL disparaissent. Tout traitement de données de santé doit respecter les principes du RGPD et ceux du chapitre IX de la loi informatique et libertés (CNIL), dont la dernière modification remonte au 20 juin 2018.

Le règlement européen sur la protection des données poursuit notamment comme objectifs de renforcer les droits des personnes et de responsabiliser les acteurs. Ces

derniers doivent désormais assurer une protection optimale des données à chaque instant et être en mesure de la démontrer en documentant leur conformité. Le respect du secret professionnel pendant la réalisation de l'étude est primordial.

Les professionnels de santé doivent prendre les mesures appropriées pour informer les participants aux essais cliniques afin qu'ils restent maîtres des informations données.

L'information doit être délivrée de façon concise, transparente, compréhensible et aisément accessible. Elle doit pouvoir être abordable par le « grand public » : il faut écrire un document d'information simple contenant l'essentiel mais faisant figurer l'ensemble des mentions obligatoires.

Il est également recommandé de travailler sur un support rendant l'information la plus intelligible possible, par exemple avec des mots surlignés, des schémas si cela peut faciliter la compréhension des participants.

L'information doit bien sûr également être adaptée, en fonction de la pathologie de la personne, de son âge, des circonstances du recueil des données.

Quelles sont les informations obligatoires à donner aux participants ?

- l'identité et les coordonnées du collecteur de données
- ce à quoi vont servir ces données
- le ou les destinataires des données, le lieu d'utilisation (si les données seront utilisées à l'étranger)
- la durée de conservation des données
- le droit des participants de demander l'accès aux données, la rectification ou l'effacement de celles-ci ou la limitation du traitement : le participant peut s'opposer au traitement des données ou transférer les données à un autre responsable de traitement.
- le droit des participants de retirer leur consentement à tout moment de l'étude

Section III - Cadre national

A - Loi Huriet-Sérusclat et ses modifications

La loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales est aussi appelée loi Huriet ou loi Huriet-Sérusclat.

C'est la première loi française qui vise à réglementer le cadre légal dans le domaine de la bioéthique. (21)

Elle exprime les articles que l'on peut retrouver dans le code de la santé publique : première partie, livre I, titre II concernant "les recherches impliquant la personne humaine"

La loi Huriet est organisée en six chapitres qui couvrent :

- les principes généraux, où sont repris les principes moraux et les définitions concernant les participants à la recherche, des investigateurs, du lieu de recherche.

- le consentement de la personne : il est obligatoire pour mener la recherche sauf en cas d'extrême urgence ou pour les participants mineurs où le représentant légal pourra donner son accord. Le patient aura dû recevoir les informations obligatoires concernant l'EC avant de donner son consentement.

- les comités consultatifs de protection des personnes : la loi Huriet fixe la composition, les conditions d'agrément, le financement et les conditions de nomination des membres des CPP. Ils doivent être indépendants et assurer une diversité disciplinaire.

- les recherches sans bénéfice individuel direct, des restrictions sont émises concernant cette catégorie : la loi Huriet définit ce qu'est une recherche sans bénéfice individuel, quels sont les droits et les obligations des participants et des promoteurs concernant ce type de recherche. C'est-à-dire qu'elle ne devra comporter aucun risque pour le participant, une indemnité de compensation sera proposée, une période d'exclusion est mise en place après chaque participation à une étude et cette étude doit être réalisée dans un lieu adapté.

- les dispositions particulières à certaines recherches : on retrouve des particularités concernant les études utilisant des OGM (organismes génétiquement modifiés), des organes/tissus/cellules d'origine animale ou des cellules issus du corps humain.

- les dispositions pénales : la loi Huriet donne les montants des amendes et les peines encourues en cas de non respect de cette dite loi.

B - Le décret d'application de la loi Jardé relative aux recherches impliquant la personne humaine

Le décret d'application de la loi Jardé relative aux recherches impliquant la personne humaine (décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016) a été publiée le 17 novembre 2016 au Journal Officiel. Il est entré en application le 18 novembre 2016. Ce décret correspond au chapitre IV du CSP.

Ce décret précise les modalités de réalisation des recherches impliquant la personne humaine. Il précise notamment les définitions applicables aux différentes catégories de recherche, le fonctionnement des comités de protection des personnes et de la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine ainsi que les règles applicables en matière de vigilance.

Quelles sont les informations supplémentaires comparées aux autres textes de loi, notamment à la loi Huriet ?

- on ne parle plus de « Recherches biomédicales » mais de « Recherches impliquant la personne humaine » (RIPH)

- le choix entre les Comités de protection des personnes est fait de manière aléatoire

- une partie concernant les médicaments issus d'OGM (organismes génétiquement modifiés) : en cas d'utilisation d'OGM, le promoteur doit demander une AEC auprès de l'ANSM et des CPP mais aussi effectuer les démarches relatives au confinement et à la dissémination d'OGM auprès du ministère de la recherche et de l'environnement.

- définit les délais d'évaluation pour l'ANSM et les CPP

- les participants doivent être inscrits sur le fichier national des volontaires

- l'autorisation des lieux de recherche est décernée par l'ARS (Agence Régionale de Santé) lorsqu'il s'agit de lieux en dehors de lieux de soins ou dans des services hospitaliers hors de leur domaine de compétence. Cette autorisation implique la réalisation par un pharmacien des opérations d'approvisionnement, de conditionnement, d'étiquetage et de stockage des médicaments expérimentaux.

C - Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la Convention Unique

C'est une simplification de la procédure des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine, qui a pour but de réduire la durée de signature des conventions qui lient l'industriel promoteur de la recherche à l'établissement de santé dans lequel est réalisé l'essai. C'est un levier, comme nous l'avons vu, pour l'attractivité de la recherche en France.

Cette convention est unique parce qu'elle associe, pour un même lieu de recherche, le promoteur industriel, l'établissement, maison ou centre de santé et, le cas échéant, une structure tierce destinataire de contreparties. Elle a vocation à être utilisée à l'identique par tous les établissements, maisons et centres de santé français participant à une même recherche impliquant la personne humaine.

Le modèle de convention unique se trouve dans l'arrêté du 16 novembre 2016 relatif à la convention unique et peut être téléchargé sur le site de l'ANSM.

Chapitre III - Conclusion

A ce jour, plus de 303,590 essais cliniques ont été réalisés dans le monde depuis 2004. (22)

On assiste aujourd'hui à une mondialisation des essais cliniques, c'est-à-dire que les industries ont tendance à se tourner vers les pays en voie de développement, bien que la majorité des essais aient été réalisés dans les pays industrialisés.

En effet, 33% de ces essais, ont été réalisés aux Etats-Unis qui restent le leader. L'Europe n'arrive qu'en deuxième position avec 15% des essais cliniques mondiaux.

On peut expliquer ce phénomène de mondialisation par (6):

- l'harmonisation des réglementations au niveau international par l'ICH : bien qu'il existe des différences d'un pays à l'autre, le développement de produits thérapeutiques à usage humain est soumis pour l'essentiel à des procédures identiques et doit respecter le même type de réglementation dans l'ensemble des pays membres.

- une facilité de recrutement : le nombre croissant d'études accroît le nombre de participants

- une rentabilité financière : réduction des coûts au sens large mais il faut être vigilant car des frais supplémentaires peuvent être occasionnés

- des procédures administratives moins lourdes

- des évolutions significatives en matière de technologie : aujourd'hui les pôles d'évolution technique ne sont plus concentrés uniquement dans les pays industrialisés

Les industriels sont aussi amenés à pratiquer des essais internationaux pour ces différentes raisons :

- pour des maladies spécifiques à certaines régions du monde, les médicaments concernés ne seront que très peu vendus dans les « pays industrialisés »

- pour des médicaments déjà commercialisés dans les « pays industrialisés » mais pour lesquels il manque des éléments cliniques afin d'être commercialisés dans certains pays du monde

- pour des médicaments non commercialisés mais qui le seront dans les « pays industrialisés » et dans les autres pays du monde : essais ubiquistes

C'est un domaine d'échange entre les pays industrialisés et les pays en voie de développement : les textes internationaux permettent aux pays en voie de développement qui n'ont pas encore de cadre législatif de s'inspirer ou de retranscrire telles quelles les lois au niveau local. C'est un gage de qualité et de

sécurité pour les participants et les industries pharmaceutiques car aujourd'hui de plus en plus d'essais cliniques sont réalisés dans ces pays en voie de développement.

Comment se positionne la France au niveau international dans les essais cliniques ? Nous sommes le 4^{ème} pays européen en matière de réalisation toutes phases et toutes catégories confondues.

La majorité des essais conduits sont des essais de phase III, certains dysfonctionnements ont été pointés du doigt par les sociétés savantes expliquant pourquoi les essais de phase I et II ne sont que peu représentés. En réponse, le gouvernement a mis en place un plan essai clinique visant à améliorer l'attractivité de la France dans sur ces deux dernières phases.

Le domaine le plus représenté est l'oncologie, on parle de domaine d'expertise français.

Les essais sur les enfants et les seniors sont minoritaires du fait de la réglementation plus stricte qui encadre ces personnes ayant besoin d'être protégées.

Sur quels textes réglementaires se fondent les essais cliniques en France ?

Tous ces lois ou codes moraux que nous avons vus reprennent les mêmes principes de base. Au fil des années, avec le développement scientifique, ces textes ont dû être enrichis ; sont des textes évolutifs.

- le code de Nuremberg qui décrit les principes éthiques primordiaux
- la déclaration d'Helsinki qui reprend les principes éthiques primordiaux mais qui les adapte pour les professions médicales
- les bonnes pratiques cliniques qui sont des dispositions, des recommandations concernant la qualité des données et le respect des principes éthiques
- le règlement européen No 536/2014 du 16 avril 2014 qui reprend les principes énoncés dans les BPC et donne les procédures et délais pour obtenir les autorisations d'essais cliniques
- le règlement RGPD concernant la sécurisation et le respect des données informatiques
- la loi Huriet-Séruscla qui donne le cadre juridique de la recherche clinique en France
- la loi Jardé qui est une évolution de la loi Huriet-Séruscla

Les instances régulatrices en France sont l'ANSM et les CPP, qui vont s'assurer que chaque essai clinique répond aux fondements de ces textes de lois :

- l'ANSM s'occupe de la partie scientifique du dossier d'autorisation : la balance bénéfique/risque, la sécurité, la qualité, la méthodologie, ...
- les CPP s'occupent de la partie éthique du projet : le côté psychologique, le côté social, le consentement, la protection des personnes, ...

Bien sûr les deux acteurs ont accès à l'ensemble des informations pour prendre des décisions dans le seul intérêt de la sécurité du patient au détriment de l'avancée scientifique.

Maintenant que nous avons positionné le rôle de la France dans les essais cliniques internationaux et que nous avons décrit le contexte réglementaire, nous allons chercher à comprendre, en fonction de ce contexte :

- quels sont les acteurs et comment s'articulent leurs rôles ?
- quelles sont les procédures et les délais pour l'obtention de l'autorisation d'essai clinique ?
- comment s'articule le parcours patient ?
- comment se déroule un essai clinique ?

Deuxième partie - Le déroulement d'un essai

Depuis l'application de la loi Jardé, on ne parle plus de recherche « biomédicale » mais de « recherche impliquant la personne humaine ».

La recherche impliquant la personne humaine est elle-même divisée en trois catégories.

- Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle.

C'est dans cette catégorie que l'on retrouve les essais cliniques interventionnels pour les médicaments, les dispositifs médicaux, certains cosmétiques, les produits de tatouage, ...

- Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

On retrouve ici les recherches sur les produits de santé hormis les produits concernés par la catégorie 1 (dont les médicaments) mais leur utilisation doit être faite dans le cadre de la pratique habituelle

- Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

Pour les deux premières catégories de recherche impliquant la personne humaine, on parle d'études expérimentales. Le plus souvent ce sont des essais comparatifs randomisés.

Pour les études non interventionnelles, on parle d'études observationnelles. Ces études peuvent être descriptives ou analytiques.

Il y a deux types d'études (industrielles ou institutionnelles), selon que le promoteur

est un laboratoire pharmaceutique ou un médecin travaillant dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC).

Dans cette partie, nous nous intéresserons plus particulièrement aux rôles de l'équipe investigatrice ainsi que du parcours patient concernant les essais cliniques sur les médicaments. Nous n'aborderons les rôles de l'équipe promotrice et plus particulièrement du pharmacien que dans la 3^{ème} partie.

Chapitre I - Les acteurs

Les essais cliniques sont réalisés en collaboration entre différents acteurs du domaine industriel et du domaine hospitalier. Tous les intervenants sont amenés à travailler ensemble, ce qui nécessite la mise en place de procédures standardisées de manière à ce que chaque acteur ait les mêmes outils de travail et ainsi éviter les biais et les erreurs. La communication entre les différents acteurs est primordiale.

Les rôles de chaque acteur sont définis par le cadre réglementaire. Certaines fonctions peuvent être déléguées mais il faudra le notifier sur la convention signée avec l'hôpital.

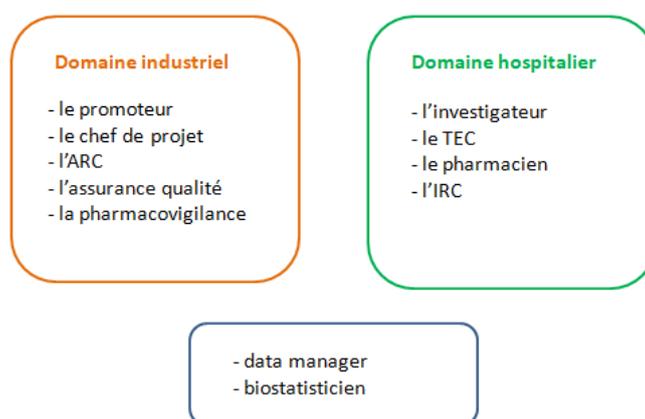


Figure 9 : représentation des différents acteurs des essais cliniques en fonction des domaines d'exercice (23)

Section I - L'investigateur

Selon la loi, l'investigateur est « la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu. » (article L. 1121-1 du code de la santé publique)

Lorsque le promoteur d'une recherche biomédicale confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, sur un même lieu ou sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs un coordonnateur.

L'investigateur s'engage à mener la recherche selon les BPC et selon le protocole. Il doit justifier de ses compétences et qualifications dans la spécialité en donnant son CV et son n° ordre ou numéro RPPS.

Il est responsable de (23) :

- procurer les soins pour les personnes qui se prêtent à la recherche et continuité des soins après la recherche
- donner les informations et recueillir le consentement des personnes qui se prêtent à la recherche
- inclure les participants dans l'essai
- respecter la procédure de tirage au sort des participants et le protocole
- recueillir les données
- la sécurité des participants, il doit signaler tout effet indésirable grave
- valider le rapport final
- il est garant de la confidentialité des données

A - L'investigateur principal et l'investigateur coordonnateur

L'investigateur principal est le responsable sur un centre de recherche, il supervise la recherche.

C'est le représentant qui est déclaré aux autorités de santé et au CPP. Il désigne, au début de l'étude, ses collaborateurs et leurs fonctions dans la recherche via le formulaire de délégation de fonctions qui sera transmis au promoteur.

En cas d'essai multicentrique, un l'investigateur coordinateur qui représente l'ensemble des investigateurs principaux est choisi. (article L. 1121-1 du Code de la Santé Publique)

B - Les co-investigateurs

On désigne par co-investigateur toute personne désignée par écrit par l'investigateur dans un lieu de recherche pour exercer, sous sa surveillance, des fonctions dans le cadre de la recherche ou prendre des décisions importantes concernant cette recherche. Cette personne peut être un médecin ou non. (23)

C - Les autres investigateurs

Dans les centres de recherche hospitaliers, on peut trouver des investigateurs « non médecins » (pharmacien, biologiste, chirurgien-dentiste, sage-femme). Ce sont des responsables scientifiques qui sont autorisés à mener des recherches ne portant pas sur le médicament, qui ne comportent que des risques négligeables et n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale.

Section II - Le Technicien d'Etude Clinique (TEC)

Les TEC assistent le médecin dans les essais cliniques réalisés chez ces patients, ils ont une fonction d'aide. Il ne faut pas confondre le terme de TEC avec celui d'ARC : les TEC travaillent sous la responsabilité des médecins investigateurs sur le lieu même de la recherche. (23)

Ils ont suivi une formation scientifique initiale au minimum Bac+3. Cette formation est complétée par une formation spécifique en recherche clinique sous la forme de diplôme inter-universitaire (DIU) ou par des formations en centres de formation privés. (24)

Ils ont pour missions (24) :

- d'assister l'investigateur tout au long de la recherche dans un cabinet médical privé ou dans un service hospitalier
- d'aider à la prise en charge des patients : ils donnent des informations sur les procédures de l'essai et le déroulement des visites, les questionnaires d'évaluation, le carnet patient, l'utilisation du traitement. Ils participent au recueil des données.
- d'aider au screening des patients
- d'aider à donner l'information au patient avant le recueil de son consentement
- d'aider au recueil des données de la recherche
- de gérer les traitements de l'essai quand les traitements arrivent dans le service
- de gérer les plannings de visites et d'examens des patients selon le protocole d'étude
- de gérer la communication avec les laboratoires de biologie, cabinets de radiologie... les autres intervenants dans la recherche
- d'aider l'investigateur au respect de la réglementation.

Section III - L'infirmière de recherche Clinique (IRC)

Les IRC sont chargées de l'organisation du suivi des patients. Elles ont le même rôle que le TEC avec en plus l'aptitude à prendre en charge des actes techniques tels que la gestion des prélèvements biologiques, la réalisation des ECG ou autres examens requis par le protocole, l'administration des traitements. (23)

Chapitre II - Déroulement d'une étude

Section I - Conception de l'étude

La phase de conception du projet est une étape importante avant la réalisation. Elle structure, organise et planifie le projet.

Dans cette phase, on définit les paramètres importants de l'étude qui sont :

- les actions ou activités à mettre en place : qu'est ce que l'on mesure ?
- les moyens humains : quels sont les rôles de chacun ? Combien de participants ?

- les moyens matériels : Avec quoi ?
- les moyens financiers : Avec quel budget ? Qui finance ?
- les lieux : Où se déroulent les actions ou activités ?
- l'échéancier : Quand ? Sur quelle période ?

Tous les paramètres sont définis en collaboration avec les différents acteurs de l'équipe promotrice et de l'équipe investigatrice.

A - Définition des paramètres de l'étude

1 - Choix de la population d'étude

La population d'étude représente la population à laquelle on va proposer de participer aux essais cliniques. La population d'étude doit être représentative de la population cible. (25)

La population cible est la population à laquelle on pourrait proposer le nouveau traitement s'il s'avérait efficace et bien accepté. Elle est définie en fonction des différentes données des précédentes études pré-cliniques : comment la molécule agit (pharmacodynamie) ? Où elle agit ? Pendant combien de temps ? (pharmacocinétique) ...

On va définir des critères d'éligibilité qui sont les critères d'inclusion et de non inclusion. On peut avoir des critères qualitatifs ou quantitatifs. (25)

Les critères quantitatifs sont mesurables, par exemple : la pression artérielle, le taux de glycémie, la numérotation de formule sanguine, ...

Il y a moins d'ambiguïté, ces critères ne prennent pas en compte la subjectivité de l'investigateur.

Les critères qualitatifs prennent en compte le jugement du praticien qui peut être très différent d'un praticien à un autre. Par exemple : une bonne pratique sportive pour certains médecins cela peut représenter 1h par jour, pour d'autres au moins 4h par semaine, ...

En définissant plus de critères quantitatifs, on évite ainsi les biais de sélection lors de la phase de recrutement menée par les investigateurs car ils sont exacts. (26)

2 - Définition du critère de jugement

On définit aussi le critère de jugement. Il correspond à un indicateur mesurable dont le chercheur fait l'hypothèse qu'il va être modifié par l'innovation thérapeutique ou l'action de prévention santé. (25)

Le choix de ce critère et de l'outil qui va servir à l'évaluer est primordial. Une intervention efficace pourrait à tort ne pas être démontrée par le choix d'un mauvais critère de jugement (par exemple un facteur peu variable dans le temps) ou d'un outil pas assez sensible.

Les critères de jugement principaux peuvent être très divers, allant d'un marqueur biologique (glycémie, taux hormonal, réponse tumorale radiologique ...) ou un indicateur médico-économique (la durée et le nombre d'hospitalisation, décès, événements cliniques, apparition de symptômes...). (25) (27)

Un bon critère de jugement doit avoir deux propriétés essentielles :

- fiabilité : il évalue toujours le même état et de la même façon, indépendamment de l'investigateur et des conditions de mesure
- pertinence clinique : l'élément qu'il mesure fait une réelle différence dans la vie du patient ou dans sa prise en charge

3 - Calcul de la taille de l'échantillon

Elle est calculée avant le début de l'étude par des techniques statistiques, avec l'aide des biostatisticiens. (25)

La taille de l'échantillon dépend des paramètres statistiques de risque que l'on va vouloir prendre :

- α : la probabilité de conclure qu'un traitement est meilleur que l'autre alors qu'en réalité les deux traitements ne sont pas différents, α est très souvent fixé à 5%.
- β : la probabilité de ne pas conclure à une différence alors qu'en réalité un des

traitements est meilleur que l'autre, β se situe entre 10% et 20%.

- puissance : probabilité de mettre en évidence une différence entre les deux traitements lorsque cette différence existe réellement, la puissance = $1 - \beta$.

La taille de l'échantillon dépend aussi du critère de jugement. Plus la différence attendue ou l'effet recherché entre les traitements est faible, plus il faudra inclure de participants.

On définit un nombre minimum de participants à inclure afin de montrer une différence cliniquement pertinente et pas seulement une différence statistiquement significative. On parle de différence clinique d'intérêt.

4 - Définition du mode de suivi

Dans les essais cliniques, on peut comparer la molécule testée soit à un placebo soit à un traitement de référence pour les maladies graves nécessitant une prise en charge rapide et immédiate. (25)

Un placebo est un produit biologiquement inactif mais qui ressemble en tout point au traitement testé (même présentation, couleur, odeur, goût,...).

a - Simple aveugle

Les patients ne connaissent pas leur groupe de traitement, c'est-à-dire qu'ils ne savent pas s'ils prennent le placebo ou la molécule testée. Par contre, l'investigateur et le personnel soignant connaissent le groupe de traitement.

La connaissance du groupe de traitement par l'équipe soignante peut influencer :

- le suivi de posologie : l'équipe soignante peut modifier les posologies en fonction des résultats de suivi
- l'intensité du suivi
- la poursuite du traitement : après un effet secondaire par exemple
- l'association à d'autres thérapeutiques : ce qui peut cacher des effets potentiels du médicament non connus avant l'étude
- l'attitude du personnel vis-à-vis du patient : enthousiasme du personnel soignant ou au contraire le détachement

- le jugement de la personne mesurant le critère (25)

b - Double aveugle

Ni les patients, ni le personnel soignant, ni l'investigateur ne connaissent le groupe de traitement dans lequel se situe le participant. On évite ainsi un maximum de biais. (25)

c - Ouvert

Le groupe de traitement est connu de tout le monde : des participants, du personnel soignant et de l'investigateur. (25)

La connaissance du groupe de traitement par le participant peut influencer : sa participation dans l'étude (par exemple la compliance) et sa réponse au traitement (par exemple pour les médicaments utilisés en psychiatrie, pour traiter l'asthme ou les maladies cardiovasculaires).

Le choix de ce mode de suivi se fait en fonction du type de pathologie étudiée et de la nature des traitements par exemple : un acte chirurgical, un dispositif médical, un régime, des exercices physiques, une psychothérapie, ... (27)

B - Mise en place de procédures standardisées

On écrit des procédures standardisées pour la prise en charge des patients, quel que soit le groupe de randomisation. On s'assure de cette façon que la prise en charge et la mesure du critère de jugement sont effectuées de manière identique pour tous les patients afin d'éviter les biais de mesure. Ainsi, les résultats sont comparables tout au long de l'essai.

On met en place des procédures pour la gestion des perdus de vue et des non respects du protocole (sujets inclus à tort, sujets pour lesquels le traitement reçu n'est pas celui prévu..).

C - Définition du schéma d'étude

1 - En groupes parallèles

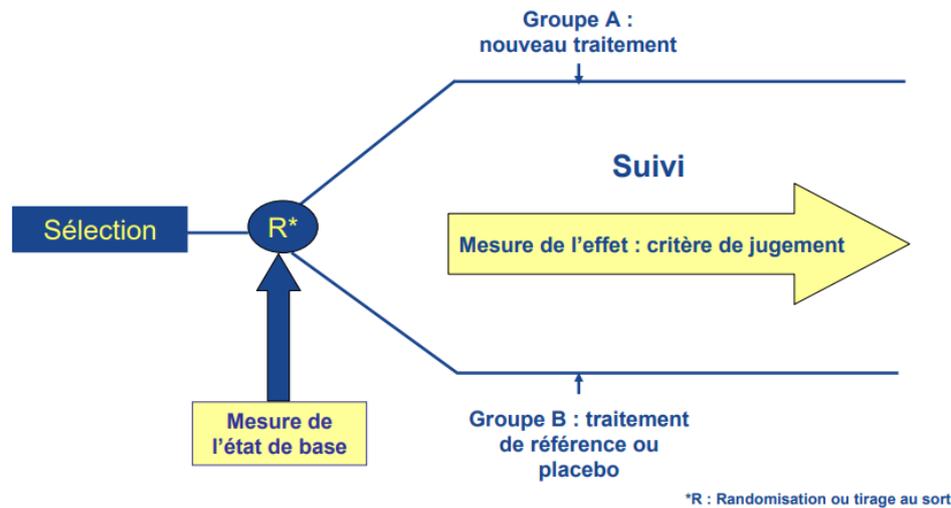


Figure 10 : Schéma général d'une étude en groupes parallèles (25)

Source : http://www.girci-soho.fr/sites/default/files/groupe/Methodologie-recherche-clinique_DIRC_2009.11.23.pdf

Dans les essais en groupes parallèles, chaque groupe de participants reçoit un traitement différent : soit le traitement placebo ou de référence, soit la molécule testée. Et chaque participant reste dans le bras de traitement auquel il a été affecté pendant toute la durée de l'étude.

Le critère de jugement est mesuré en fin d'étude.

C'est le schéma le plus répandu dans les essais cliniques concernant les médicaments. Il est le plus souvent réalisé en double aveugle. (28)

2 - En groupes croisés

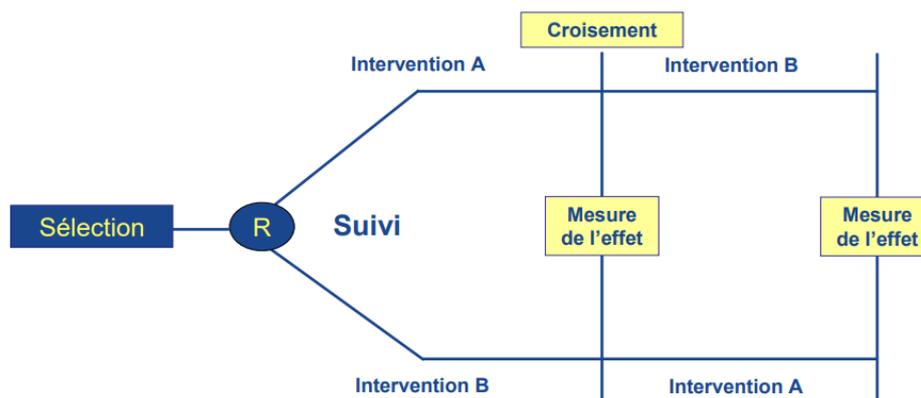


Figure 11 : Schéma général d'une étude en groupes croisés ou cross-over (25)

Source : http://www.girci-soho.fr/sites/default/files/groupes/Methodologie-recherche-clinique_DIRC_2009.11.23.pdf

Pour les essais en groupes croisés ou type cross-over, les participants reçoivent une séquence des différents traitements (par exemple, la molécule testée lors de la première phase et le traitement de référence ou placebo lors de la seconde phase), l'ordre de traitement étant tiré au sort.

Le critère de jugement est mesuré à chaque fin de phase. Ce critère devra donc être mesurable plusieurs fois.

Dans ce schéma, le recrutement des participants est facilité car la taille de l'échantillon est réduite.

La comparabilité est parfaite et la puissance (probabilité de mettre en évidence une différence entre les deux traitements) est supérieure à l'essai en groupe parallèle car les deux groupes ont reçu exactement les mêmes traitements : chaque participant est son propre contrôle. (28)

On utilise ce schéma dans certains cas, par exemple pour l'hypertension artérielle essentielle ou le diabète de type II :

- pour un état pathologique suffisamment stable au cours du temps : pas de guérison possible entre la 1ère et la 2ème période.
- pour un état pathologique pouvant revenir à un niveau de base entre la 1ère et la 2ème période, car une période de sevrage est nécessaire.
- l'effet des traitements n'est pas irréversible pour que les sujets puissent être dans un état similaire au début de la 1ère et la 2ème période
- des traitements dont l'effet est mesurable à relativement court terme et qui ne

déborde pas trop d'une période sur l'autre

- des traitements dont l'effet ne varie pas en fonction de l'ordre dans lequel ils sont administrés dans la séquence : en 1ère ou en 2ème position

3 - En plan factoriel

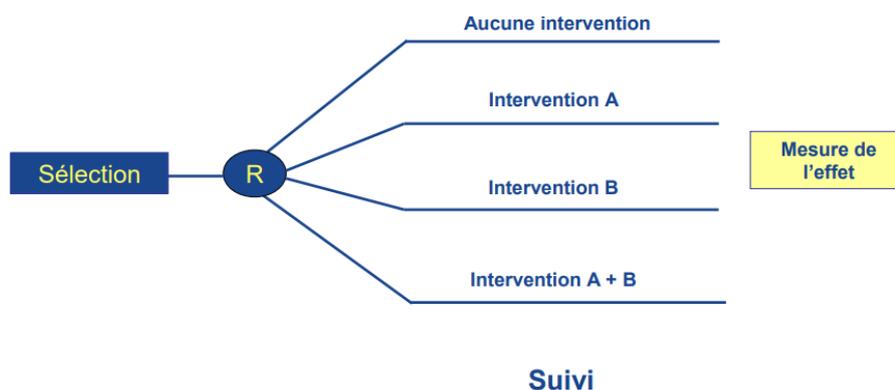


Figure 12 : Schéma général d'une étude en plan factoriel (25)

Source : http://www.girci-soho.fr/sites/default/files/groupes/Methodologie-recherche-clinique_DIRC_2009.11.23.pdf

Les essais cliniques factoriels testent l'effet de plusieurs traitements. Ceci permet d'évaluer les interactions potentielles parmi les traitements.

Les patients sont randomisés dans quatre groupes différents.

On utilise ce schéma dans certains cas, surtout dans l'amélioration des stratégies thérapeutiques :

- Etudier l'efficacité « propre » de deux traitements différents et de leur administration en association. Par exemple : deux médicaments utilisés dans le diabète de type II avec deux mécanismes d'action différents. Le premier palier de la stratégie thérapeutique utilise l'un ou l'autre des deux médicaments. Le deuxième palier de la stratégie thérapeutique utilise l'association des deux molécules.

- Etudier l'association de deux médicaments : lorsque les deux traitements ont un mécanisme d'action différent et une toxicité non cumulative. Par exemple l'association de 2 antibiotiques pour une infection résistante

- Etudier la synergie de deux médicaments en association. Par exemple, l'effet de

l'association de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique. En rajoutant l'acide clavulanique, on apporte une petite activité bactérienne et on diminue la dégradation de l'amoxicilline ce qui nous permet d'élargir le spectre antibactérien de l'amoxicilline.

D - Rédaction des documents de recherche

C'est un travail collaboratif entre l'ensemble des acteurs : médecins, promoteur, centre de méthodologie, unité de vigilance, laboratoires d'analyses, pharmacie, autres services impliqués dans la recherche, ...

1 - Le protocole

Les choix découlent de la problématique, des contraintes humaines et des contraintes matérielles pour réaliser ce projet.

Cette étape implique une réflexion multidisciplinaire qui demande du temps. Elle fait intervenir l'ensemble des spécialités présentes dans le projet (cliniciens, biologistes, statisticiens, chef de projet, ARC, ...).

Le protocole est un document écrit officiel décrivant toutes les étapes de l'étude de façon détaillée. Il doit être adapté à chaque projet et comporter toutes les informations prévues par la législation en vigueur et les BPC.

Que contient le protocole ? (29)

- le résumé synoptique qui définit les caractéristiques essentielles de l'étude
- la justification de l'étude, le contexte

Il faut démontrer la nécessité et l'importance de l'étude par l'explication de la problématique :

- en argumentant sur la pertinence de l'étude
- en montrant que c'est un problème non résolu par les travaux antérieurs et que l'apport d'informations serait utile dans ce domaine
- en montrant les retombées et les perspectives que cela pourrait apporter
- en utilisant des revues de littérature.

- les objectifs et la population que l'on va étudier/recruter :

On définit l'objectif principal, objectifs secondaires s'il y en a, critères d'inclusion, critères de non-inclusion, procédure de recrutement, ...

- le type d'étude et le déroulement pratique :

Si c'est une étude mono ou multicentrique ? Randomisée ? ...

On définit le critère de jugement et le protocole de suivi des participants : nombre de visites, examens à réaliser ...

- l'aspect statistique :

Comment sera réalisée l'analyse statistique ? La gestion des données ? ...

- les aspects réglementaires et éthiques qui devront être respectés tout au long de l'essai
- la bibliographie
- les annexes

2 - Note d'information et formulaire de consentement

Le consentement est défini comme la « manifestation libre, éclairée et écrite (ou, en cas d'impossibilité, attestée par un tiers totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur) de la volonté d'une personne en vue de participer à une recherche biomédicale donnée, après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1 du code de la santé publique, ainsi que les documents afférents à ce consentement, dans les conditions prévues aux articles L. 1122-1-1 à L. 1122-2 du code de la santé publique » dans le code de la santé publique. (30)

Le consentement éclairé est un des facteurs primordiaux des essais cliniques, c'est un terme qui est repris dans tous les textes de lois. Il est dit dans l'article L-1122-1-1 du code de la santé publique que : « Aucune recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et

éclairé, recueilli par écrit, après que lui a été délivrée l'information. Lorsqu'il est impossible à la personne concernée d'exprimer son consentement par écrit, celui-ci peut être attesté par la personne de confiance, par un membre de la famille ou, à défaut, par un des proches de la personne concernée, à condition que cette personne de confiance, ce membre ou ce proche soit indépendant de l'investigateur et du promoteur.»

Préalablement à la réalisation d'une recherche impliquant la personne humaine, une information est délivrée à la personne qui y participe par l'investigateur ou par un médecin qui le représente.

Cette information est délivrée par celle-ci ou par une autre personne qualifiée qui la représente, lorsque l'investigateur délègue cette tâche. (31)

Le participant peut à tout moment de l'étude retirer son consentement. Dans ce cas, le retrait n'a pas d'incidence sur les activités menées et sur l'utilisation des données obtenues sur la base du consentement éclairé exprimé avant que celui-ci n'ait été retiré.

La législation définit les informations qui devront être données lors de l'entretien d'inclusion, dont nous donnerons le détail plus tard. A la fin de celui-ci, l'investigateur donne une brochure reprenant l'ensemble de ces informations et un formulaire de consentement fourni par le promoteur que le participant devra signer.

3 - Cahier d'observation

Une présentation adéquate des résultats d'un essai clinique exige une information complète sur les personnes incluses dans l'essai, sur l'administration du médicament étudié et sur l'aboutissement des procédures prévues dans le protocole. Cette information est consignée dans des cahiers d'observation, qui doivent être conçus pour faciliter le suivi du sujet et qui doivent être adaptés à l'essai. (28)

Les cahiers d'observations ou CRF (case report form) est un « document, quel que soit son support, destiné à recueillir toutes les informations requises par le protocole concernant chaque personne qui se prête à la recherche biomédicale » (32)

Lors de la rédaction du cahier d'observation, les points ci-dessous doivent être pris en considération (liste non exhaustive) :

- date, identification et lieu de réalisation de l'essai
- identification du participant : âge, sexe, taille, poids, appartenance ethnique de la personne (si requis par le protocole)

On demande aussi d'autres caractéristiques telles que : si le participant est fumeur, son régime alimentaire particulier, si la participante est enceinte, ses traitements antérieurs, ...

- diagnostic de la pathologie et l'indication thérapeutique pour laquelle le(s) médicament(s) est (sont) administré(s) conformément au protocole
- critères d'inclusion et critères d'exclusion
- durée de l'affection ; le cas échéant, délai depuis le dernier accès
- dosage, posologie, rythme et mode d'administration du médicament et renseignements sur l'observance du traitement
- durée du traitement
- durée de la période d'observation
- usage concomitant d'autres médicaments et interventions ou traitements non médicamenteux ; règles d'hygiène de vie (tabac) et régime alimentaire pendant l'essai
- relevé des variables et des paramètres destinés à mesurer l'effet (si besoin avec date, heure et signature), les critères de jugement
- relevé des événements indésirables observés, conséquences et mesures prises
- si besoin, les raisons de l'exclusion éventuelle de la personne en cours d'essai, raisons de la levée de l'insu
- devenir de la personne au cours de l'essai, et raisons (retrait du consentement, perdu de vue).

4 - Grille budgétaire

Tous les aspects financiers relatifs à la réalisation et au rapport d'un essai doivent être clairement définis et un budget établi. Les informations concernant les sources de financement (fondations, fonds privés ou publics, promoteur ou fabricant par exemple) doivent être disponibles. De même, la répartition des dépenses doit être claire : indemnisation de volontaires, remboursement des frais des personnes se

prêtant à l'essai, paiement de fournitures ou d'examens spécifiquement requis par le protocole de l'essai, assistance technique, honoraires éventuels ou remboursements versés aux membres de l'équipe de recherche, frais supplémentaires de fonctionnement pour un établissement public ou privé, etc.. (33) (34)

Si la mise en œuvre du protocole est de nature à entraîner des frais supplémentaires de fonctionnement pour un établissement public ou privé, le promoteur prend ces frais en charge. Lorsque l'essai est réalisé dans un établissement public ou privé, la prise en charge des frais fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant légal de cet établissement. (35)

Cette convention écrite, préalablement à son exécution, doit être soumise pour avis par l'entreprise (le promoteur) au conseil départemental de l'ordre dont relève le praticien ; lorsque le champ d'application est interdépartemental ou national, la convention est soumise pour avis au conseil national de l'ordre compétent.

E - Sélection du ou des centres investigateurs

Le centre investigateur doit faire partie des lieux autorisés par l'ARS pour réaliser des recherches cliniques. Cette autorisation est accordée par le directeur général de l'agence régionale de santé ou par le ministre de la défense, si le lieu relève de son autorité. Toutefois l'autorisation est accordée par le ministre chargé des anciens combattants pour les lieux situés au sein de l'Institution nationale des invalides.(20)

Cette étape se fait suite à une visite de faisabilité qui consiste à sélectionner l'ensemble des centres qui sont susceptibles de participer à un protocole de recherche clinique et à aider les investigateurs potentiels à prendre une décision adéquate quant à la faisabilité de la recherche dans leur service. (36)

Le promoteur, représenté par le chef de projet et/ou les ARC, devra s'assurer que le centre envisagé pour l'étude dispose des qualités requises pour sa réalisation selon le protocole et les lois en vigueur. On présente à l'investigateur le synopsis, le draft ou la version définitive du protocole.

Un questionnaire de faisabilité est soumis à l'investigateur afin d'évaluer d'une part

son intérêt et d'autre part la faisabilité médicale et opérationnelle.

On vérifie que (37) :

- l'équipement est conforme et qualifié pour les procédures de l'essai, que ce soit l'équipement médical mais aussi au niveau des laboratoires impliqués dans le traitement des échantillons biologiques.
- le personnel est qualifié et assez nombreux pour réaliser l'essai dans les meilleures conditions. Les différents intervenants (co-investigateurs, IRC, TEC,...) seront identifiés ainsi que leurs rôles, leurs disponibilités et leurs responsabilités. Toutes ces informations seront abordées lors de l'entretien avec l'investigateur principal
- le personnel travaille selon les normes en vigueur
- la capacité de recrutement selon les critères d'inclusion ou de non inclusion est adaptée. C'est la faisabilité médicale. Pour dénombrier les sujets, l'investigateur procédera à une interrogation de ses bases de données, des dossiers de consultations, de la file active de patients,...
- la visite de sélection au niveau de la pharmacie sera développée dans la 3^{ème} partie

Le promoteur de la recherche informera les centres qui auront été retenus par écrit.

Section II - Mise en place de l'étude

C'est la phase de préparation qui regroupe l'ensemble des étapes nécessaires au recrutement des patients afin de commencer l'étude.

Le promoteur s'occupe des démarches réglementaires, c'est-à-dire obtenir les autorisations auprès des instances réglementaires (ANSM, EMA et autres autorités locales) et des CPP.

En parallèle, avec les futurs intervenants, le promoteur commence les démarches permettant l'ouverture du centre de recherche.

A - Au niveau des affaires réglementaires

1 - Obtenir un numéro d'enregistrement (EudraCT ou ID-RCB)

Avant de déposer un dossier de demande d'autorisation et/ou d'avis sur une recherche impliquant la personne humaine, les promoteurs doivent obtenir un numéro d'enregistrement de la recherche.

Ce numéro, également appelé "numéro ID-RCB" permet d'identifier chaque recherche réalisée en France. Cette demande se fait via un portail que l'on peut trouver sur le site internet de l'ANSM. (38)

Le numéro EudraCT, permet d'identifier chaque recherche conduite dans un ou plusieurs lieux de recherches situés sur le territoire de la Communauté européenne. Cette demande se fait via le « portail de l'union », portail unique pour tous les pays membres de la communauté européenne.

Ce numéro doit être impérativement rappelé dans chacun des dossiers ou correspondances envoyés aux autorités réglementaires ou aux CPP.

2 - Contracter une assurance privée

L'assurance essai clinique est un gage de sécurité et de sérénité pour les participants à une recherche biomédicale. Elle permet également aux promoteurs de l'étude clinique de garantir leur responsabilité civile.

Elle permet au participant d'accéder à une indemnisation suite à un préjudice qu'il aurait subi lors de sa participation à un essai clinique.

Elle accompagne le promoteur dans sa prise de risque en indemnisant les participants. (39)

On choisit son assurance en fonction :

- des obligations locales : il faut donc connaître la réglementation dans chaque pays où aura lieu la recherche.

- des niveaux de garantie : il est choisi en fonction de la phase, du nombre de participants, de la durée, ...

Le promoteur regarde aussi le prix des franchises (sommes à la charge du souscripteur du contrat), qui peut représenter un coût non négligeable, et l'expérience de l'assureur.

Le choix de l'assurance n'est pas une étape négligeable car une erreur pourrait avoir des conséquences sérieuses pour le promoteur : diminution du chiffre d'affaires voire dépôt de bilan pour les petites start-up.

3 - Obtenir l'avis favorable du CPP

La commission nationale des recherches impliquant la personne humaine dépend du ministère de la santé et assure notamment la coordination et l'harmonisation du fonctionnement des CPP. Le secrétariat de la commission s'occupe des échanges entre les promoteurs et les CPP. Il reçoit les dossiers des promoteurs et procède par tirage au sort à la désignation d'un CPP qui évaluera le dossier de demande d'essai clinique.

Le CPP examine le dossier selon (20):

- l'aspect scientifique : il doit s'assurer de la pertinence générale des projets, de l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre, ainsi que de la qualification du ou des investigateurs.
- l'aspect de protection des personnes et la dimension éthique : il doit veiller à ce que le participant à la recherche reçoive une information adaptée sur les risques et bénéfices de la recherche, et doit veiller aux modalités de recueil du consentement.

Le délai d'instruction ne peut dépasser 60 jours. Passé ce délai, l'avis est considéré comme favorable.

4 - Obtenir l'autorisation auprès des autorités de santé

En Europe, les essais cliniques sont soumis au règlement UE N°536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014.

Le règlement a instauré la création d'un « portail de l'Union » sur lequel le promoteur peut déposer sa demande pour le ou les pays où il souhaite réaliser son essai. C'est un portail qui est géré par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en collaboration avec les Etats membres de l'Union européenne et la commission européenne. C'est un point d'entrée commun pour la transmission des données et des informations entre les Etats membres et les promoteurs d'essais cliniques.

L'ensemble de ces informations forme une base de données disponible pour tous et évitant ainsi le travail superflu. (40)

Le dossier de demande est totalement standardisé et on peut le retrouver dans les annexes de ce règlement. Le dossier est divisé en 2 parties :

- la partie I qui sera évaluée par l'état rapporteur
- la partie II qui sera évaluée par chacun des pays membres sélectionnés par le promoteur.

5 - Déclarer le traitement informatique des données à recueillir

La CNIL a pour mission essentielle de protéger la vie privée et les libertés individuelles ou publiques face aux dangers que l'informatique peut faire peser sur les libertés. Elle est chargée de veiller au respect de la loi « Informatique et libertés ». L'objectif est de protéger les personnes contre les risques liés à la conservation et à l'utilisation des fichiers informatiques.

Le nouveau règlement RGPD fait disparaître certaines formalités auprès de la CNIL et responsabilise les acteurs. Cependant, dans le domaine des essais cliniques sur les médicaments, le promoteur doit faire une déclaration de recherche auprès de la CNIL. (41)

Dans le cas d'une recherche en « interne » réalisée avec des patients du centre d'investigation, comme ces recherches nécessitent de recueillir des données spécifiques et supplémentaires par rapport à la prise en charge habituelle du patient, elles doivent donc être réalisées dans le cadre du chapitre IX de la loi Informatique et Libertés.

Dans le cas d'une recherche multicentrique ou d'une recherche où des personnes en dehors de l'équipe de recherche auront accès aux données, le promoteur peut au choix :

- demander une autorisation d'essai clinique s'il y a des spécificités dans le protocole qui ne sont pas justifiées par le règlement RGPD
- s'engager à travailler en conformité avec le règlement MR-001

Il est dit dans la délibération 2018-153 du 3 mai 2018 de la CNIL que la méthodologie de référence MR-001 encadre les traitements comprenant des données de santé et présentant un caractère d'intérêt public, réalisés dans le cadre de recherches nécessitant le recueil du consentement de la personne concernée ou celui de ses représentants légaux. Le promoteur est responsable du traitement des données.

La MR-001 porte sur plusieurs aspects de l'essai :

- l'information des patients sur le devenir de leurs données, elle doit être individuelle.
- l'information des investigateurs et des autres intervenants de la recherche sur le devenir de leurs données.
- le recueil du consentement du patient.
- les données recueillies, elles doivent être absolument nécessaires et pertinentes.
- le traitement des données
- l'analyse des données
- les personnes ayant accès aux données
- la durée de conservation
- la sécurité des traitements
- le transfert des données à l'étranger

Le responsable de traitement désigne un délégué à la protection des données et tient à jour, au sein du registre des activités de traitement, la liste des recherches mises en œuvre dans le cadre de la méthodologie de référence.

Le responsable de traitement s'engage à ne collecter que les données pertinentes, adéquates et limitées à ce qui est nécessaire au regard des finalités pour lesquelles elles sont traitées. La nécessité de leur traitement doit être justifiée scientifiquement dans le protocole de recherche. La liste des catégories de données des patients et des données des professionnels de santé pouvant être traitées est limitative et

énumérée dans la méthodologie de référence.

Le responsable du traitement doit effectuer une analyse d'impact relative à la protection des données, qui doit couvrir en particulier les risques sur les droits et libertés des personnes concernées. Il met en œuvre les mesures techniques et organisationnelles appropriées afin de garantir un niveau de sécurité adapté aux risques identifiés. Une seule et même analyse peut porter sur un ensemble d'opérations de traitements similaires. Le responsable du traitement doit mettre en œuvre et contrôler l'application d'une politique de sécurité et de confidentialité en application de la méthodologie de référence.

B - En collaboration avec les futurs intervenants

1 - Signature de la convention

Le centre ou les centres sélectionnés et le promoteur signent un contrat d'essai clinique qui est une étape obligatoire pour l'ouverture du centre de recherche.

Ces contrats peuvent être de plusieurs types :

a - contrat unique hospitalier

C'est un contrat qui lie le promoteur avec le centre hospitalier, c'est-à-dire avec l'ensemble des corps de métiers qui travailleront sur l'étude. Il n'y a plus besoin de faire plusieurs contrats pour chaque corps de métier. Cela va même plus loin, le même contrat et la même grille de surcoût sont utilisés pour tous les hôpitaux publics français. Ces documents sont disponibles sur le site du ministère de la santé.

Il n'y a plus besoin d'une autorisation du CNOM (conseil national de l'ordre des médecins) pour ce type de contrat mais l'investigateur devra notifier la convention au CDOM (conseil départemental de l'ordre des médecins).

C'est le contrat obligatoire pour les recherches interventionnelles à but commercial. (42)

b - contrat tripartite

C'est un contrat qui lie l'investigateur avec le promoteur et une association/société dont l'investigateur est le gérant. (43)

Ce contrat devra être signalé auprès du CNOM qui devra donner son autorisation

c - contrat direct avec l'investigateur

C'est un contrat qui lie le promoteur et l'investigateur. L'investigateur devra être inscrit à l'URSAFF (unions de recouvrement des cotisations de sécurité sociale et d'allocations familiales). (43)

Ce contrat devra être signalé auprès du CNOM qui devra donner son autorisation.

Dans tous les cas, le promoteur prendra en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole.

2 - Préparation des unités thérapeutiques

L'approvisionnement des médicaments à tester se fait par le promoteur :

- le promoteur les envoie directement
- le promoteur peut passer via un prestataire
- le promoteur peut passer via une PUI coordonnatrice

L'approvisionnement, le plus souvent automatique, est géré par le promoteur. Mais il peut être manuel sous la forme de bons de commande spécifiques rédigés sous la responsabilité du pharmacien (suivi des stocks et seuil minimum de déclenchement de la commande). (36)

La gestion des réapprovisionnements doit être clairement explicitée par le promoteur.

Le promoteur s'engage à fournir les médicaments expérimentaux, les médicaments de référence et les dispositifs nécessaires à leur administration ou à rembourser leur achat à la PUI.

Les médicaments nécessaires à l'essai clinique ne sont livrés à la PUI qu'après obtention des autorisations réglementaires et signature de la convention hospitalière.

Les caisses d'assurance maladie prennent en charge les produits faisant l'objet de recherches à finalité non commerciale dans les conditions suivantes :

- les médicaments expérimentaux ou auxiliaires autorisés et listés, lorsqu'ils sont

utilisés dans le cadre d'une recherche à finalité non commerciale dans les conditions d'utilisation ouvrant le droit au remboursement

- les médicaments expérimentaux ou auxiliaires autorisés dans le cadre d'une recherche à finalité non commerciale dans des conditions d'utilisation n'ouvrant pas le droit au remboursement et ayant reçu l'avis favorable d'un comité de protection des personnes pour l'amélioration du bon usage des médicaments et produits de santé, et pour l'amélioration de la qualité des soins et des pratiques. La décision de prise en charge est prise par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. (42)

3 - Vérification et validation des documents réglementaires

Avant de commencer la sélection des participants, l'ensemble de ces documents doit être rassemblé par le promoteur et l'investigateur.

a - Les documents réglementaires

Ce sont des documents obligatoires pour commencer une étude :

- l'avis favorable d'un CPP
- l'autorisation d'une instance régulatrice : l'ANSM, l'EMA ou les autres autorités réglementaires locales
- l'attestation d'assurance afin de couvrir les possibles dédommagements aux participants
- l'avis du CNOM qui valide le contrat d'essai clinique entre le centre investigateur et le promoteur. (42)

b - Brochure investigateur

La brochure de l'investigateur (BI) est un document détaillé qui résume toutes les données cliniques et non cliniques pertinentes sur le médicament étudié chez les humains. Il synthétise l'ensemble des pré-requis sur la molécule destiné à informer l'investigateur. Il décrit les connaissances à l'heure actuelle, donc il est susceptible d'être modifié en fonction des éléments apportés par l'étude. (44)

La BI d'une étude clinique doit être déposée pour approbation avec la demande

d'autorisation d'essai clinique auprès des autorités nationales compétentes et celles-ci examinent également toute mise à jour apportée à la BI afin de vérifier que les informations qu'elle contient sont exactes, complètes et impartiales. (45)

Les différentes sections ont pour objectif d'aider les investigateurs à comprendre les risques et les réactions indésirables possibles ainsi que les analyses, les observations et les précautions particulières pouvant être associées à un essai clinique. La BI fournit au clinicien ou à l'investigateur éventuel les informations dont il a besoin pour évaluer la pertinence d'un essai, notamment le rapport bénéfice/risque, d'une manière indépendante et impartiale. (45)

Voici les différentes sections que l'on retrouve dans la BI (46) (34) :

- un résumé : c'est une orientation pour l'investigateur, on souligne les informations importantes pertinentes pour l'étape de développement du produit.

- une introduction : elle regroupe les informations générales constituées par les données de base sur lesquelles s'appuie la recherche, le nom chimique et générique (et le cas échéant, le nom commercial) de la substance active contenue dans le produit pharmaceutique expérimental et l'indication à laquelle est destinée le médicament.

- les propriétés et formulation physiques, chimiques et pharmaceutiques : on donne les propriétés pertinentes du produit et des excipients (ingrédients inactifs) expérimentaux, y compris similitudes avec d'autres composés connus, les instructions de stockage et de manipulation du produit.

- les études non cliniques : c'est un résumé des résultats des études pharmacologiques, toxicologiques, pharmacocinétiques et de métabolisme, explications de la méthodologie utilisée, résultats et pertinence des conclusions, informations sur les études et les doses sur les animaux de laboratoire. Ce résumé doit également contenir une analyse de la pertinence des conclusions pour le composé, ainsi que des effets néfastes et indésirables chez les humains.

- les effets chez les humains (si disponibles) : résultats des études de toxicologie, de pharmacocinétique, de métabolisme, de sécurité et d'efficacité et, dans la mesure du

possible, résumés de chaque essai clinique, enseignements tirés d'une précédente expérience de commercialisation, y compris dans les pays dans lesquels le produit expérimental a été approuvé ou non.

- un résumé des données et de l'orientation pour les investigateurs : on fait une analyse générale des données non cliniques et cliniques pour faciliter l'anticipation des réactions indésirables à un médicament ou tout autre problème lors des essais cliniques.

La BI fournit également des informations sur la façon d'assurer la gestion clinique des participants à l'essai telles que notamment des informations sur les doses, la fréquence des doses, les modes d'administration et les procédures de surveillance de la sécurité.

Les brochures de l'investigateur sont préparées par le promoteur, qui contrôle également la diffusion de ce document. Elles sont fournies aux cliniciens, investigateurs et autres professionnels de santé impliqués dans la conduite d'essais cliniques.

Le promoteur est responsable de la mise à jour des informations dans la BI. La BI est d'une importance critique. Elle doit être révisée tous les ans et mise à jour dès qu'une information nouvelle et importante est disponible.

Étant donné l'importance de la BI pour la sécurité des participants aux essais cliniques, l'ICH a élaboré un document de recommandations détaillé concernant la rédaction de la BI.

c - CRF ou e-CRF (Case Report Form)

Le cahier d'observation est le support du recueil des données en recherche clinique. Après la saisie informatisée des données, celles-ci sont centralisées dans une base de données, qui servira de support aux analyses statistiques. (34)

C'est un document quel que soit son support (par exemple support papier, optique, magnétique ou électronique) destiné à recueillir par écrit toutes les informations

requis par le protocole concernant chaque personne qui se prête à la recherche et devant être transmises au promoteur. (47)

Le data-manager est responsable de la création et de la gestion de la base de données. Il travaille avec les ARC pour mettre à jour la base de données.

Les contrôles à mettre en place sont définis avec l'investigateur coordonnateur principal de la recherche et programmés par le data manager. Ils permettent de détecter les incohérences et d'améliorer la qualité des données.

La base de données est hébergée sur un serveur dédié, dont l'accès est sécurisé par un identifiant et un mot de passe.

Section III - Réalisation de l'étude

Cette période fait partie de la phase active qui débute à l'inclusion du premier patient et qui prend fin à la sortie du dernier patient.

On différencie quatre phases qui incluent différents types de patients et qui ont différents objectifs :

Phase	Etapes correspondantes
Phase I = Précoce	1ère administration chez l'homme : tolérance
Phase II = Intermédiaire	Efficacité et modalités d'administration, tolérance
Phase III = Confirmative	Efficacité et tolérance
Phase IV = Tardive	Conditions usuelles de prescription, après AMM

Tableau 2 : Résumé des différentes phases des essais cliniques

A la fin du recrutement, on va constituer des groupes similaires afin de montrer que la différence observée est uniquement imputée au traitement reçu. Cette constitution se fait par tirage au sort.

On trouve différents types d'essais en fonction du statut du médicament (25) :

- essais d'efficacité concernant surtout les nouveaux traitements : dans ce type d'essai, on conclut à une différence ou à une absence de mise en évidence de

différence (un manque de puissance étant toujours possible).

- essais d'équivalence concernant plutôt les génériques : dans ce type d'essai, on montre qu'un nouveau traitement est équivalent au traitement de référence et que les 2 peuvent être utilisés indifféremment.

- essais de non infériorité concernant des domaines thérapeutiques ayant déjà un arsenal médicamenteux conséquent : on montre qu'un nouveau traitement permet d'obtenir des résultats similaires (voire légèrement inférieurs en terme d'efficacité, tout en ayant une meilleure tolérance).

A - Recrutement des participants

1 - Identification des participants

Il s'agit, pour l'investigateur ou toute autre personne qui aura été désignée dans la délégation des tâches, d'identifier des participants répondant potentiellement aux critères d'inclusion et de non-inclusion relatifs à l'étude, et donc susceptibles d'être inclus. (48) (49)

Pour cela, les patients devront :

- répondre à tous les critères d'inclusion
- ne répondre à aucun des critères d'exclusion

La recherche devra être tracée, que le patient soit inclus ou non. Dans ce cas, on renseigne le motif de non-inclusion.

C'est une procédure très encadrée qui permettra à l'investigateur de décider de proposer ou non l'étude au participant.

D'autres variables sont à prendre en compte en amont de l'inclusion pour juger de leur capacité à intégrer ou non l'essai. Elles sont propres à chacun des participants comme la distance, la disponibilité, l'autonomie, la motivation ...

Les participants potentiellement éligibles peuvent être identifiés à partir des sources suivantes :

- via les dossiers médicaux

- via les bases de données/registres du service, données PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information qui vise à définir l'activité des établissements publics et privés pour calculer leurs allocations budgétaires)
- lors des consultations, hospitalisations
- via les réseaux de médecins
- sur les fichiers de volontaires sains
- suite à une communication publique (affiches, petites annonces,...) sous réserve de sa validation préalable par le Comité de Protection des Personnes (CPP)

2 - Information

Une fois le participant sélectionné, l'investigateur ou toute autre personne qui aura été désignée dans la délégation des tâches, l'informe de l'étude oralement et lui remet un document écrit que l'on appelle note d'information. (49)

L'information, délivrée préalablement à tout examen spécifique lié à la recherche, est communiquée au cours d'une consultation ou d'une hospitalisation du participant. Elle peut aussi être transmise par téléphone ou par courrier avant une visite.

L'information porte notamment sur :

- l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche
- le nombre de visites qu'il devra effectuer
- le lieu où il devra se présenter pour les visites
- les examens qui seront pratiqués, le nombre et le volume des prélèvements s'il y en a
- les modalités d'attribution et de prise du traitement
- les bénéfices attendus et les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme
- les éventuelles alternatives médicales
- les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche (si une telle prise en charge est nécessaire), en cas d'arrêt prématuré de la recherche et en cas d'exclusion de la recherche ;
- l'avis du CPP et l'autorisation de l'autorité compétente
- si besoin, l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou la

période d'exclusion prévue par le protocole et son inscription dans le fichier national.

- les modalités de remboursement des frais liés à la recherche : le patient ne doit rien déboursier
- les modalités de versement de contreparties en sus de la prise en charge des frais supplémentaires liés à la recherche
- la souscription par le promoteur d'une assurance essais cliniques
- les modalités de traitement des données personnelles
- les modalités d'accès aux résultats globaux de la recherche

3 - Recueil du consentement

Le recueil se fait dans un deuxième temps lors d'un second rendez-vous, on laisse un délai de réflexion au participant. Il doit être signé avant que tout examen spécifique à la recherche ne soit réalisé. Le consentement utilisé doit être celui fourni par le promoteur donc validé par le CPP et les autorités de santé. (49) (18)

Si lors de la recherche, des changements sont apportés, le participant devra en être informé et son consentement à nouveau recueilli.

Le consentement est libre, éclairé et écrit. Il est daté et signé par les deux parties. Une copie est remise au participant.

Les modalités de recueil doivent être notées dans le dossier médical du participant (dates, personnes présentes, nom de l'investigateur, ...).

Pour certaines catégories de populations, il y a des modalités de recueil particulières notées dans le code de la santé publique. (19) (50)

On vérifie que les participants ne participent pas déjà à une autre recherche ou qu'ils ne soient pas en période d'exclusion.

L'investigateur devra mentionner la participation du volontaire sur un fichier national si :

- le participant est un volontaire sain ou si le médicament expérimental est utilisé ans une pathologie différente de celle du participant
- le comité de protection des personnes estime qu'une période d'exclusion ou d'interdiction est nécessaire pour le participant entre 2 essais cliniques
- le participant reçoit une indemnisation de la part du promoteur. (51)

Le formulaire de consentement doit contenir les informations suivantes :

- le nom de l'étude proposée, du promoteur et de l'investigateur local
- l'investigateur a donné au participant une information écrite et orale qui a été bien comprise par le participant
- le participant a eu un délai de réflexion suffisant
- le participant ne s'oppose pas à l'utilisation de ses données dans une autre recherche
- le participant a le droit à :
 - recevoir des informations sur sa santé
 - refuser de participer au protocole
 - retirer son consentement à tout moment
 - être informé des résultats globaux conformément aux mentions de la lettre d'information
 - rectifier ses données personnelles

Deux cas de figure peuvent se rencontrer :

- le participant peut signer le consentement
- le participant peut refuser de participer et sans justification

Une fois le consentement signé, le participant peut retirer son accord à tout moment sans justification. Les données recueillies pourront être utilisées jusqu'à la date de retrait.

4 - Inclusion

L'inclusion démarre dès le recueil du consentement, elle donne lieu à la réalisation du premier examen/ acte spécifique à la recherche qui peut être une prise de sang, un examen radiologique, ou tout autre examen prévu. Il peut se pratiquer lors d'une consultation, ou nécessiter une hospitalisation. (49)

B - Constitution de groupes similaires

La constitution de groupes similaires va permettre de montrer que la différence observée est uniquement imputée au traitement reçu. On utilise le tirage au sort pour

obtenir une répartition aléatoire de toutes les caractéristiques (connues ou inconnues) dans les 2 groupes et ainsi garantir la comparabilité des groupes avant traitement. C'est ce que l'on appelle la randomisation. (25)

Afin que l'investigateur n'ait pas d'influence sur la constitution des groupes, on met en place une procédure centralisée de randomisation dans un lieu indépendant des médecins qui incluent les patients.

C - Les différentes phases

Durant les différentes phases, on ne recrute pas les mêmes populations et les objectifs sont différents.

1 - Phase I

La phase I ou phase précoce correspond à la première administration de la molécule testée à l'homme. Elle permet une évaluation de la tolérance et de définir la dose et la fréquence d'administration qui seront recommandées pour les phases suivantes. On vérifie que la molécule expérimentale ne présente aucun danger pour l'homme. (34) (52)

On inclut un petit nombre de patients, entre 10 et 40 participants. Ce sont des volontaires sains excepté pour les maladies « graves » par exemple, pour les traitements anticancéreux.

La méthode standard est la méthode en escalade de dose : un palier de dose n'est administré que si le précédent est réputé sûr. On démarre avec une injection à très petite dose, le choix de la dose de départ se fait à partir des données de la toxicologie animale :

- s'il n'y a pas eu d'effets indésirables, on injecte des doses croissantes jusqu'à trouver la dose maximale tolérée.
- s'il y a eu 1 cas d'effets indésirables, on inclut des nouveaux patients mais on reste à la même dose
- s'il y a eu au moins 2 cas d'effets indésirables, on « désescalade ».

A l'issue de cette phase, on détermine la dose maximale tolérée, le profil de toxicité (effets secondaires) et l'activité pharmacologique (pharmacocinétique, pharmacodynamie) du médicament seul ou parfois en combinaison avec un autre médicament.

La dose maximum tolérée (DMT) est la dose la plus élevée d'un médicament ou d'un traitement qui produira l'effet souhaité sans entraîner des effets secondaires inacceptables.

Le niveau acceptable de toxicité va dépendre de la maladie que l'on veut traiter. Par exemple en onco-hématologie le niveau de toxicité est plus élevé car ce sont des maladies à fort de taux de mortalité.

2 - Phase II

Dans cette phase, on cherche à évaluer l'efficacité et la tolérance chez les patients atteints de la maladie. (34) (52)

On inclut un petit nombre de patients, quelques dizaines de participants. C'est la première administration de la molécule à tester aux malades.

On retrouve 2 phases :

- la phase précoce : les essais sont non comparatifs, les patients ont tous la même dose
- la phase tardive : ils sont comparatifs, on compare 2 formes d'administration ou 2 posologies restant en lice à ce stade de développement. On se rapproche du fonctionnement des études de phase III.

On obtient la dose minimale efficace.

On cherche à se rapprocher de la dose optimale, c'est-à-dire la dose pour laquelle on aura le plus d'effets bénéfiques avec le moins d'effets indésirables. C'est cette dose qui sera utilisée en phase III.

A l'issue de cette phase, on détermine la dose optimale, le profil de toxicité (effets

secondaires à court terme) et l'activité pharmacologique (pharmacocinétique, pharmacodynamie).

3 - Phase III

Dans cette phase, on étudie l'efficacité thérapeutique et la tolérance du produit comparées à un placebo ou à un médicament de référence. Ce sont des essais comparatifs randomisés. (34) (52)

On inclut un grand nombre de patients, entre 500 et 5000 participants. Cette phase est généralement multicentrique et/ou internationale.

Quels sont les critères que l'on étudie en phase III ?

- évaluation précise du rapport efficacité/tolérance (index thérapeutique)
- comparaison à une substance de référence afin de définir l'intérêt thérapeutique de la molécule par rapport à ce qui existe déjà sur le marché
- précision des conditions normales d'emploi : interaction médicamenteuse, influence de l'âge, influence des ethnies, ...
- évaluation de l'efficacité sur la population cible et importante
- évaluation des effets indésirables sur une longue durée
- établissement du rapport bénéfice/risque.

D - Prescription des médicaments expérimentaux

L'investigateur est responsable de la rédaction de l'ordonnance qui doit être nominative, écrite et signée. Elle est transmise à la PUI pour envoi du traitement dans le service, ou le patient peut aller directement à la PUI avec l'ordonnance pour retirer son traitement. (36)

Elle ne peut être rédigée que par les investigateurs et les co-investigateurs inscrits sur la liste des prescripteurs autorisés. Cette liste est fournie par le promoteur.

L'ordonnance est éditée par le promoteur selon un modèle d'ordonnance spécifique à l'essai ou par la pharmacie selon son organisation propre, sur un support

spécifique. Elle a reçu une validation médico-pharmaceutique et du promoteur. Elle doit contenir les éléments suivants :

- identification du patient : numéro patient et paramètres anthropométriques
- identification de l'essai : le code de l'essai et le nom du promoteur
- identification du traitement : le nom commercial ou nom de code, la DCI (dénomination commune internationale) et le numéro de traitement
- identification du prescripteur : le nom, l'adresse
- schéma thérapeutique : le bras de l'essai, la durée de traitement, le numéro de visite, la période de traitement ...
- la posologie (si elle est variable, le prescripteur doit le préciser)

Section IV - Gestion, contrôle et suivi

A - Suivi des participants

Le calendrier de suivi est fixé dans le protocole, le participant devra respecter le nombre, la fréquence et l'horaire des visites.

Ce calendrier est variable selon les études : cela peut représenter quelques heures, quelques jours ou quelques mois.

Le participant doit s'organiser pour respecter ce calendrier pour une collecte optimale des données et que son suivi soit rigoureux. (49)

Le procédé d'évaluation est décrit dans le protocole : la collecte des données peut se faire par un interrogatoire ou par mesure de critères cliniques, biologiques, radiologiques, etc... Ces données seront récoltées à chaque visite dans le dossier médical du participant puis reportées ensuite dans un cahier d'observation spécifique après les avoir rendues anonymes.

La personne compétente complète le cahier d'observation mais c'est l'investigateur, étant responsable de ces données, qui les valide.

Les attachés de recherche clinique (ARC) vérifie régulièrement que le cahier d'observation est rempli selon le protocole. En cas d'erreur, il faut contacter le centre investigateur pour modifier les données.

Dans le cas d'un CRF au format « papier » : la correction doit clairement être identifiable.

L'investigateur ou toute autre personne compétente doit la dater, la parapher et ne pas masquer la donnée d'origine.

Dans le cas d'un CRF au format « électronique » : la correction doit être tracée dans le système informatique.

B - Gestion

1 - Gestion de l'essai et des données

a - Investigateur

L'investigateur s'assure que le protocole et ses annexes sont scrupuleusement suivis, notamment lorsque d'autres services sont impliqués dans l'essai. Il met à disposition un répertoire des procédures opératoires pour toutes les personnes qui seront sous sa responsabilité. (49) (15)

Des modifications du protocole sont possibles en fonction de l'avancée de l'essai. Cependant elles devront être discutées avec l'investigateur et le promoteur avant d'être acceptées par écrit. Lorsque ces modifications sont jugées significatives, l'investigateur les notifie au " comité d'éthique ".

L'investigateur veille à la qualité du recueil des données dans les cahiers d'observation. Les données obtenues au cours de l'essai sont correctement et complètement enregistrées directement selon la chronologie prévue, de façon lisible et indélébile.

Les données peuvent être modifiées mais toute modification des données brutes devra être datée, signée et motivée. L'enregistrement original ne doit pas être masqué.

Les résultats de laboratoire doivent toujours être reportés, avec les valeurs de référence normales, sur le cahier d'observation ou annexés à ce dernier.

Les valeurs qui ne se situent pas dans la plage de référence admise ou qui présentent des divergences significatives par rapport à des valeurs antérieures doivent être examinées et commentées par l'investigateur.

Des données autres que celles prévues par le protocole peuvent apparaître sur le cahier d'observation. Elles doivent être identifiées comme étant des observations additionnelles et leur portée doit être indiquée par l'investigateur.

Les unités de mesure doivent toujours être précisées. La transformation d'unités doit toujours être indiquée et justifiée.

L'investigateur doit toujours tenir un registre confidentiel pour permettre l'identification sans ambiguïté de chaque patient.

Les données entrées sur support magnétique doivent être convenablement identifiées. Leurs éventuelles modifications répondent aux procédures définies pour un support papier. L'investigateur transmet les bordereaux éventuellement requis selon les modalités prévues par le protocole.

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

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

b - Promoteur

Le promoteur doit utiliser des programmes de traitement des données validés, fiables, accompagnés de modes d'emploi adéquats pour les utilisateurs.

Des mesures adaptées doivent être prises par le data-manager pour éviter que des données manquantes soient négligées ou que soient enregistrées des données incohérentes. Il faut indiquer clairement si une procédure informatique attribue des valeurs manquantes. (49) (15)

Lorsque des systèmes de traitement informatique des données ou d'entrée télématique sont utilisés, les procédures opératoires standard de ces systèmes doivent être disponibles. On doit pouvoir faire une correction après le remplissage du

CRF et cette correction doit apparaître.

Le promoteur doit assurer la plus grande précision possible lors de la transformation de données.

Le promoteur doit être en mesure d'identifier toutes les données relatives à chaque patient à l'aide d'un code unique qui ne pourra pas être confondu avec un autre.

Si des données sont transformées en cours de traitement la méthode doit être validée et la transformation explicitée.

Le promoteur doit tenir à jour une liste des personnes autorisées à apporter des corrections. Il doit protéger l'accès aux données en employant des systèmes de sécurité appropriés. (15)

2 - En cas de déviation au protocole

L'investigateur doit justifier et documenter toute déviation au protocole (inclusion à tort, date de visite décalée, examen non réalisé,..). Il doit aussi préciser les actions correctrices qui ont été mises en place. (49) (15)

Les décisions cliniques individuelles concernant les événements critiques non prévus par le protocole relèvent de la seule responsabilité de l'investigateur. Si ces événements entraînent une modification significative du protocole, cette modification est notifiée au " comité d'éthique ".

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

3 - En cas d'effet indésirable, d'effet indésirable grave ou de grossesse

On entend par événement indésirable, toute manifestation nocive et non recherchée subie par une personne participant à une recherche biomédicale, quelle que soit la cause de cette manifestation. (49) (15)

Un événement indésirable grave (EIG) est un événement indésirable :

- ayant pu contribuer à la survenue d'un décès,

- susceptible de mettre en jeu le pronostic vital immédiat du sujet,
- qui entraîne une invalidité ou une incapacité
- qui provoque ou prolonge une hospitalisation.

Un événement est dit inattendu s'il s'agit d'un événement dont la nature ou l'intensité n'est pas cohérente avec l'information-produit disponible.

Il faut collecter tout événement indésirable dans le cahier d'observation. En cas de critère de gravité, il faut le notifier au promoteur qui pourra réagir de cette façon rapidement.

La gestion des événements indésirables doit respecter les directives définies par le protocole.

L'investigateur recueille dans le cahier d'observation tout événement indésirable et résultat d'examen de biologie médicale anormal définis dans le protocole comme déterminant pour l'évaluation de la sécurité des personnes.

L'investigateur notifie au promoteur sans délai, dans les 24h ouvrables par oral ou par écrit :

- les événements indésirables graves, à l'exception de ceux recensés dans le protocole ou dans la « brochure investigateur » comme ne nécessitant pas une notification sans délai
- les grossesses selon les modalités définies par le protocole
- toute information complémentaire relative à l'événement initial
- les faits nouveaux

Les supports de notification des différents événements sont fournis par le promoteur.

Le promoteur notifie au système national de pharmacovigilance les effets indésirables jugés graves dont il a connaissance. Le promoteur informe aussi des effets graves constatés lors d'autres essais simultanés, même effectués à l'étranger.

C - Contrôles

L'assurance qualité est définie comme « l'ensemble des activités préétablies et

systematiques mises en œuvre pour s'assurer que la recherche est réalisée et que les données sont générées, recueillies par écrit, documentées, enregistrées et rapportées conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur. » (54)

Il va falloir s'assurer que toutes les activités proposées durant l'essai sont conformes à la réglementation. Ces contrôles peuvent se faire en interne par des audits c'est-à-dire par le promoteur ou par l'investigateur. Ils peuvent aussi être réalisés par les autorités de santé, on parlera alors d'inspection. (54)

Lors d'un audit ou d'une inspection on doit apporter la preuve que ce qui a été fait a été bien fait, il faut donc tout écrire et le conserver dans un système documentaire.

On retrouve :

- des procédures : on donne la manière d'accomplir une tâche
- des modes opératoires : on détaille la façon de travailler
- des enregistrements : on donne les preuves du travail effectué

Ce système va permettre d'homogénéiser et de maîtriser les pratiques. Ce qui apporte de la confiance vis-à-vis des autorités de santé et des participants

1 - Audit

Un audit est un « examen indépendant et méthodique des activités et des documents relatifs à la recherche en vue de déterminer si les activités liées à la mise en place et au suivi de cette recherche ont été réalisées et si les données afférentes ont été recueillies, analysées et rapportées dans le respect du protocole, POS (procédures opératoires standardisées) préétablies, des BPC et des dispositions législatives et réglementaires en vigueur » selon les BPC. (55)

C'est le promoteur qui est responsable de la mise en place du système qualité. Le contrôle du système mis en place permet de s'assurer que l'essai clinique est bien réalisé conformément aux principes de B.P.C.

Il se situe à plusieurs niveaux :

- vérification de la qualité par l'investigateur

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

- vérification de la qualité par le promoteur

Ce contrôle est effectué par une ou plusieurs personnes, par exemple par un ARC ou par un organisme prestataire de services, ou par toute autre structure désignée par le promoteur, à condition qu'en soient exclus les investigateurs de l'essai.

Il est important que la nature et la fréquence des contrôles fassent l'objet d'un accord entre l'investigateur et le promoteur, un plan annuel est défini.

L'audit a pour objet de vérifier, les moyens et les conditions de réalisation de l'essai pour la qualité et la fiabilité des données et informations transmises au promoteur.

Les compte-rendus de ces visites doivent être conservés. Le promoteur et l'investigateur doivent être tenus informés, périodiquement et autant que de besoin, des conclusions de ces visites et des actions correctives éventuelles à effectuer. Une attestation de conformité aux B.P.C. est incluse dans le rapport final.

Quelques semaines avant, l'auditeur envoie un courrier avec le plan d'audit à l'audité. L'audit se fait sur la base d'entretien et de consultation des documents.

L'ARC délégué par le promoteur réalise des visites régulières de suivi de l'essai à la PUI, planifiées en accord avec le pharmacien, au cours desquelles il vérifie:

- le classeur pharmacie, qui doit être complet et à jour
- la présence des accusés de réception des produits à l'étude
- la courbe de température des appareils où sont stockés les produits pendant la période concernée par le stockage
- la conformité des dispensations et des éventuelles préparations
- le respect des dates de péremption
- la comptabilité des produits
- la présence des certificats d'analyse ou des certificats de libération des lots
- le retour ou la mise en destruction des produits à l'étude le cas échéant

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

- l'adhérence au protocole et à ses annexes

- la conformité des données du cahier d'observation avec le dossier du malade
- l'utilisation des produits étudiés selon les dispositions prévues par le protocole
- la justesse des données brutes permettant de vérifier les informations portées sur le cahier d'observation (examens biologiques, radiographies...)
- l'acceptation écrite par le promoteur et l'investigateur des éventuelles modifications du protocole et de ses annexes.

2 - Inspection

Une inspection est un « contrôle officiel par les autorités compétentes des documents, locaux et matériels, des enregistrements et de toutes les autres ressources considérées par ces autorités comme étant en rapport avec la recherche biomédicale. Ceux-ci peuvent se trouver dans des lieux de recherche, locaux du promoteur ou de l'organisme prestataires de services ou dans tout autre lieu impliqué dans l'essai ». (55)

Il est effectué par des médecins et des pharmaciens inspecteurs de la Santé qui vérifient les mêmes éléments qu'en audit.

Il peut être déclenché soit de façon aléatoire, soit pour des motifs liés aux différents intervenants, soit pour répondre à des interrogations sur l'essai lui-même.

Lors de l'inspection, les écarts, les non respects des règlements peuvent être sanctionnés.

Section V - Clôture de l'essai

La clôture de l'essai est prononcée lorsque le dernier participant est sorti de l'essai. Les modalités de fin de suivi d'une étude pour un participant sont décrites dans le protocole mais la fin de participation intervient lorsque le participant a réalisé toutes les visites et examens tels que prévus par le protocole. (49)

On peut aussi prononcer un arrêt prématuré en cas de décès ou sur la décision du participant ou sur la décision des autorités de santé ou selon des modalités précisées dans le protocole.

L'ARC délégué par le promoteur réalise une visite de clôture de l'essai sur site :

- s'assure de la présence des dernières versions des documents essentiels dans le classeur pharmacie
- s'assure qu'aucun traitement n'est disponible sur site après la clôture
- récupère les documents de comptabilité, le certificat de destruction.

A la suite de la visite, il envoie un courrier de clôture de l'essai à la PUI.

La PUI est responsable de l'archivage des documents de l'essai dans un endroit sécurisé, pendant une durée de (56) :

- 15 ans suivant la fin de la recherche pour les recherches portant sur des médicaments, dispositifs médicaux (DM) ou DM de diagnostic in vitro
- 30 ans suivant la fin de la recherche pour les recherches portant sur des produits sanguins labiles, des organes, des tissus d'origine humaine ou animale, ou des préparations de thérapie cellulaire
- 40 ans suivant la fin de la recherche pour les recherches portant sur des médicaments dérivés du sang (56) ou des DM incorporant une substance susceptible d'être considérée comme un MDS.

La destruction des documents ne peut être réalisée qu'après expiration du délai d'archivage et après accord écrit du promoteur de la recherche.

Les données des patients doivent être conservées jusqu'à la mise sur le marché du produit étudié ou jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche.

Les données à caractère personnel des professionnels intervenant dans la recherche ne peuvent être conservées au-delà d'un délai de quinze ans après la fin de la dernière recherche à laquelle ils ont participé. Elles font ensuite l'objet d'un archivage sur support papier ou informatique pour une durée conforme à la réglementation en vigueur.

Section VI - Conclusion

Nous avons vu que différents acteurs collaborent entre eux dans les différentes

étapes des essais cliniques :

- l'équipe promotrice dont le responsable est le promoteur, qui peut-être une personne physique ou une entreprise, qui va déléguer certaines tâches à plusieurs acteurs industriels
 - l'équipe investigatrice dont le responsable est l'investigateur principal qui va déléguer certaines tâches aux différents acteurs hospitaliers : le TEC, l'infirmière, ...
- Ces équipes vont interagir tout au long de l'essai clinique pour en assurer la sécurité et le bon déroulement.

L'étape de conception va servir à structurer, organiser et planifier le projet. On y définit les activités, les moyens, les lieux, à mettre en place.

On obtient le schéma général de l'étude et les documents réglementaires qui vont servir à l'ensemble des équipes (brochure investigateur, protocole, rédaction des demandes de consentement, ...)

Lors de la mise en place, on règle les derniers détails de mise en place avec le ou les centres investigateurs afin d'obtenir les autorisations et de faire les demandes auprès des autorités réglementaires.

Avant de commencer l'étude, on devra demander et/ou obtenir :

- un numéro d'enregistrement
- une contrat d'assurance privée
- l'avis favorable de l'autorité de santé, en France l'ANSM
- l'avis favorable d'un CPP
- faire une déclaration du traitement informatique des données auprès du CNIL

Une fois l'ensemble des autorisations obligatoires obtenues, une convention est signée entre le promoteur et le centre d'investigation. L'obtention de ces autorisations est une étape limitante dans la réalisation de l'essai.

La réalisation de l'essai commence dès l'inclusion du premier participant et se termine lors de la dernière visite du dernier patient. Durant cette étape, il y a plusieurs systèmes de gestion, de contrôle qui sont mis en place afin de vérifier que toutes les procédures, qui ont été décidées et approuvées, sont respectées par l'ensemble des acteurs.

On retrouve différentes étapes :

- le recrutement des patients : après une période de réflexion, le patient peut ou non donner son accord en signant le consentement. C'est là aussi une étape limitante dans la réalisation de l'essai.

Le circuit patient est extrêmement réglementé et contrôlé pour assurer une sécurité maximale aux participants.

Les patients seront affectés dans les différents groupes par randomisation.

- la phase I sur des volontaires sains en petit nombre sauf pour des essais concernant certaines pathologies, les cancers par exemple

- la phase II sur des volontaires sains en nombre plus significatif sauf pour des essais concernant certaines pathologies

- la phase III sur des malades en plus grand nombre

Après les nombreux événements mondiaux qui ont pu choquer l'humanité, la sécurité du participant est l'élément qui prime sur le reste.

L'avancée de l'essai ne peut se faire si la sécurité est remise en question.

Des moyens de contrôle sont mis en place par les équipes d'assurance qualité interne et externe afin de sécuriser et de fiabiliser les essais cliniques et les données qui en découlent.

Les participants évoluent dans un monde très sécurisé avec des visites régulières dans un lieu et avec un personnel dédié et la possibilité de pouvoir rencontrer les professionnels de santé lorsqu'ils rencontrent un problème.

Tout ce circuit est coordonné. Une mauvaise gestion des équipes peut avoir un lourd impact, qui peut conduire à la mise en pause voire à l'arrêt de l'essai clinique.

Dans la prochaine partie, nous allons décrire les différents rôles des pharmaciens dans le déroulement des essais cliniques.

Est-ce que tous les pharmaciens s'insèrent au même niveau ?

Troisième partie - Les rôles du pharmacien dans les essais cliniques

Nous allons maintenant décrire le circuit du médicament expérimental et les différents rôles que peut avoir le pharmacien.

Le pharmacien est un professionnel de santé devant répondre à ces exigences définies dans l'article L4221-1 du code de la santé publique :

« 1° Etre titulaire d'un diplôme, certificat ou autre titre mentionnés aux articles L. 4221-2 à L. 4221-5 ;

2° Etre de nationalité française, citoyen andorran, ressortissant d'un Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, ou ressortissant d'un pays dans lequel les Français peuvent exercer la pharmacie lorsqu'ils sont titulaires du diplôme qui en ouvre l'exercice aux nationaux de ce pays ;

3° Etre inscrit à l'ordre des pharmaciens ». (57)

En France, le circuit du médicament est sous le monopole pharmaceutique. Selon l'article 4211-1 du code de la santé publique :

« Sont réservées aux pharmaciens, sauf les dérogations prévues aux articles du présent code :

1° La préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine ;

2° La préparation des objets de pansements et de tous articles présentés comme conformes à la pharmacopée ;

3° La préparation des générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés à l'article L. 5121-1 ;

4° La vente en gros, la vente au détail, y compris par internet, et toute dispensation au public des médicaments, produits et objets mentionnés aux 1°, 2° et 3° ;

5° La vente des plantes médicinales inscrites à la pharmacopée sous réserve des dérogations établies par décret ;

6° La vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret ainsi que de leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires ;

7° La vente au détail et toute dispensation au public des aliments lactés diététiques pour nourrissons et des aliments de régime destinés aux enfants du premier âge, c'est-à-dire de moins de quatre mois, dont les caractéristiques sont fixées par arrêté des ministres chargés de la consommation et de la santé ;

8° La vente au détail et toute dispensation de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro destinés à être utilisés par le public, à l'exception des tests destinés au diagnostic de la grossesse ainsi que des tests d'ovulation.

La fabrication et la vente en gros des drogues simples et des substances chimiques destinées à la pharmacie sont libres à condition que ces produits ne soient jamais délivrés directement aux consommateurs pour l'usage pharmaceutique et sous réserve des règlements particuliers concernant certains d'entre eux ». (58)

Les médicaments expérimentaux font partie des produits soumis au monopole pharmaceutique que cela soit pour la préparation, la gestion et la dispensation.

La profession de pharmacien est divisée en 3 filières : le pharmacien d'officine, le pharmacien hospitalier et le pharmacien industriel.

Quels vont être les rôles des pharmaciens en fonction des différentes filières ?

Chapitre I - Acteurs institutionnels

Section I - L'ANSM

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité

sanitaire des médicaments et des produits de santé. C'est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé. (59) (8)

L'ANSM est financée par une subvention, pour charge de service public, reçue de l'État. Cette agence est indépendante des laboratoires pharmaceutiques et donne un avis neutre basé uniquement sur la sécurité des êtres humains.

D'après l'article R1123-29 du Code de la Santé Publique : « L'autorité compétente se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes ». Cette autorité est représentée par l'ANSM qui possède donc des rôles d'évaluation, d'expertise et de décision.

L'ANSM intervient tout au long du cycle de vie du médicament, que cela soit avant la commercialisation (autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques, des inspections de ces établissements,...) ou après la commercialisation avec la pharmacovigilance.

Dans le domaine des essais cliniques, ses différents rôles sont :

- d'apporter un avis sur la faisabilité d'un essai clinique suite à l'analyse d'un dossier fourni par le promoteur contenant l'intégralité du déroulement de celui-ci. Elle peut, selon la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions :

- autoriser un essai clinique par la délivrance d'une autorisation d'essai clinique (AEC) ;
- suspendre un essai clinique pour une durée indéterminée, le temps que de nouvelles informations soient apportées par le promoteur. L'ANSM peut demander des informations complémentaires à tout moment de l'étude.
- retirer une autorisation d'essai clinique, c'est-à-dire l'arrêter quel qu'en soit le stade
- interdire un essai clinique au vu du rapport bénéfice/risque évolutif tout au

long de l'étude.

- donner des autorisations de modifications substantielles (AMS) dans le cas de changements dans les protocoles ou le recrutement au vu des évolutions de l'étude.

- d'évaluer la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche

- d'inspecter les installations en charge de ces essais par le biais d'inspections

- de surveiller les effets indésirables graves et inattendus, les faits nouveaux, cliniques ou non cliniques, susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes. (60)

Au sein de l'ANSM on trouve des pharmaciens ayant reçu une formation complémentaire (61) pour exercer leurs fonctions au sein des différentes directions de cette institution (62).

Section II - Les comités de protection des personnes

Le ministre chargé de la santé agréé pour une durée déterminée un ou plusieurs CPP. Leurs membres sont nommés par le directeur général de l'ARS de la région dans laquelle le comité a son siège. (20)

Les comités sont composés de manière à garantir leur indépendance (les membres sont soumis à l'obligation de déclaration publique d'intérêts) et la diversité des compétences dans le domaine de la recherche impliquant la personne humaine et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques.

Ils comportent, en leur sein, des représentants d'associations de malades ou d'usagers du système de santé agréées et désignés (Article L1123-2 du CSP)

La composition des CPP est donnée dans l'article R.1123-4 du CSP. Ils doivent comporter 14 personnes avec les qualifications suivantes :

- quatre personnes, dont au moins deux médecins, ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale

- un médecin généraliste
- un pharmacien exerçant dans un établissement de soins
- une infirmière ou un infirmier
- une personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique
- une personne qualifiée en raison de son activité dans le domaine social
- une personne autorisée à faire usage du titre de psychologue
- une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière juridique

Les membres du CPP sont répartis en 2 collèges : un collège scientifique et un collège éthique.

D'après l'article Article R1123-1 du CSP, l'agrément des comités est de six ans.

Le CPP auquel le promoteur soumet le projet est désigné de manière aléatoire parmi les comités disponibles et disposant de la compétence nécessaire à l'examen du projet. Le promoteur ne peut solliciter qu'un avis par projet de recherche (Article L.1123-6 du CSP).

Selon l'article L1123-7 du code de la santé publique, « le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- la protection des personnes, notamment la protection des participants ;
- l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ou, le cas échéant, pour vérifier l'absence d'opposition
- la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
- la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;
- la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions pour les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 et ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 et pour les recherches mentionnées aux 2° et 3° de l'article L. 1121-1 ;
- l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
- la qualification du ou des investigateurs ;
- les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;

- les modalités de recrutement des participants ;
- la pertinence scientifique et éthique des projets de constitution de collections d'échantillons biologiques au cours de recherches impliquant la personne humaine ;
- la méthodologie de la recherche au regard des dispositions de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, la nécessité du recours à la collecte et au traitement de données à caractère personnel et la pertinence de celles-ci par rapport à l'objectif de la recherche, préalablement à la saisine de la Commission nationale de l'informatique et des libertés. La Commission nationale de l'informatique et des libertés peut, pour l'exercice de ses missions définies à l'article 54 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, saisir pour avis le comité d'expertise pour les recherches, les études et l'évaluation dans le domaine de la santé. »

Chapitre II - Les acteurs industriels

Les différents pharmaciens qui travaillent au sein de l'équipe promotrice sont des pharmaciens industriels.

Ils sont salariés d'un laboratoire ou d'une entreprise. On les retrouve dans tous les domaines d'activités des entreprises du médicament, que ce soit la recherche et le développement (développement galénique, pré-clinique et galénique), les affaires réglementaires, la pharmacovigilance, la production, l'assurance qualité, le marketing ...

Pour se spécialiser dans un domaine d'activité, les pharmaciens suivent des formations après leur cursus commun tel que des masters, des écoles de commerces, des écoles d'ingénieurs, ...

Ils sont intégrés au sein d'une équipe regroupant plusieurs corps de métiers : des biologistes, des ingénieurs, des chimistes, parfois des médecins et des vétérinaires dans le cas où l'entreprise travaille avec des médicaments vétérinaires.

Section I - Le promoteur

Le promoteur est « une personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche impliquant la personne humaine, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu.» (article L. 1121-1 du code de la santé publique)

Il peut être représenté par :

- un individu
- une entreprise privée (laboratoire pharmaceutique, CRO)
- une institution ou organisme (INSERM, ANRS, CHU, ...), on parle alors de recherche institutionnelle

Le promoteur peut déléguer à un prestataire, par contrat, des tâches et fonctions relatives à une recherche.

Le promoteur est légalement responsable (23) :

- de contracter une assurance afin de couvrir les éventuelles conséquences dommageables de la recherche
- de la sécurité des personnes participant à la recherche par le choix de l'investigateur, du site d'investigation et l'établissement du protocole de recherche tout au long de la recherche
- de la qualité de l'essai, il demeure responsable de la conformité de l'étude aux dispositions réglementaires par la mise en place d'un système qualité
- de mettre en place un dispositif et des procédures écrites permettant de garantir la qualité : du recueil, de la documentation, de l'évaluation et de la validation
- de l'archivage et de la déclaration des cas d'événements et d'effets indésirables ainsi que des faits nouveaux.

C'est le propriétaire des données de l'étude.

Le promoteur délègue des tâches à plusieurs collaborateurs au sein de l'entreprise qui sont :

- le chef de projet
- l'attaché de recherche clinique (ARC)
- le service d'assurance qualité
- le service de pharmacovigilance

- le service des affaires réglementaires
- le data manager
- le biostatisticien

Les rôles de chacun de ces intervenants seront détaillés dans la troisième partie.

Section II - Le chef de projet

Le métier de chef de projet consiste à planifier, organiser, suivre et maîtriser tous les aspects de la recherche clinique de façon à atteindre les objectifs en respectant le budget et le délai depuis la phase de conception jusqu'à la clôture de l'essai.

Le chef de projet est la personne qui s'assure du bon déroulement de l'essai, dans le respect de la réglementation en vigueur pour le promoteur. (63)

Il peut gérer un ou plusieurs projets selon la complexité des études.

Son rôle est de :

- coordonner toutes les étapes de la mise en œuvre et du suivi des études cliniques en collaboration avec tous les acteurs de la recherche, il faut savoir détecter les dysfonctionnements et les analyser pour proposer une solution
- s'assurer du respect du planning, des tableaux de bord et du budget
- s'assurer du respect du cadre réglementaire
- définir l'organisation des circuits : il organise et contrôle la logistique des essais
- coordonner et animer une équipe pluridisciplinaire
- participer à la rédaction du rapport final après analyse des données

Section III - L'Attaché de Recherche Clinique (ARC)

L'attaché de recherche clinique est une personne formée aux contraintes des essais cliniques et qui est chargée, par le promoteur, d'effectuer les contrôles de qualité pendant les essais. C'est un rôle de terrain. (63)

C'est le lien entre le promoteur et les acteurs du domaine hospitalier. Il s'occupe de rédiger, en collaboration avec le chef de projet, et de transmettre tous les documents obligatoires aux centres investigateurs mais aussi de recueillir les différents

documents administratifs auprès de ces mêmes centres.

Il participe à la sélection des investigateurs en organisant la visite de présélection des centres.

Son rôle est de s'assurer du respect du cadre réglementaire et de la qualité des données collectées :

- vérifier que les droits, la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent à la recherche sont satisfaits : il vérifie que le consentement a été signé et participe à la déclaration des effets indésirables graves ;
- vérifier que les données rapportées sont exactes, complètes et cohérentes avec les documents sources, il travaille en collaboration avec le data manager et transmet les résultats à ses responsables ;
- vérifier que la recherche est conduite conformément au protocole en vigueur, aux BPC et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur ;

Il effectue tout au long de l'étude des audits dans les centres investigateurs.

Section IV - Le service d'assurance qualité

Dans les BPC, l'assurance qualité est définie comme : l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre pour s'assurer que la recherche est réalisée et que les données sont générées, recueillies par écrit, documentées, enregistrées et rapportées conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (définition BPC §1.3).

Ce service a pour rôle (23) :

- d'organiser l'encadrement des recherches biomédicales
- de veiller à l'évolution technico-réglementaire et effectuer son application dans les schémas décisionnels encadrant les recherches biomédicales
- de faciliter la réalisation des projets de recherche en assurant la sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches et la qualité des résultats
- de mettre en place un système documentaire donnant des instructions détaillées, écrites, standardisées préétablies (POS, manuel qualité, procédures opératoires, ...)

- d'organiser des audits internes et se préparer aux audits externes ou aux inspections
- d'archiver les documents

Section V - Le Service de pharmacovigilance

La pharmacovigilance est la discipline ayant pour objet la détection, l'évaluation et la prévention des effets indésirables des médicaments.

Le pôle de pharmacovigilance a pour missions (23) :

- d'évaluer la gravité de tous les événements indésirables qui lui sont rapportés par les investigateurs et le lien de causalité avec la recherche, chaque médicament expérimental faisant l'objet de la recherche ou avec le geste de mise en œuvre du dispositif médical ou les autres traitements éventuels ;
- de déclarer toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus aux autorités de santé compétentes ;
- de rédiger et de transmettre aux autorités de santé compétentes et au CPP concerné les rapports de sécurité tenant compte de toutes les informations de sécurité disponibles, notamment la liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves et une analyse des informations au regard de la sécurité des participants) ;
- de surveiller quotidiennement les alertes diffusées par l'ANSM ou par tout autre organisme ;
- de transmettre aux investigateurs concernés toute information susceptible d'affecter la sécurité des personnes se prêtant à une recherche biomédicale.

Section VI - Le Data Manager

Le Data Management est l'activité de gestion des données de la recherche clinique permettant d'obtenir une base de données cohérente et exploitable par les statisticiens afin de répondre aux objectifs de l'étude. (23)

La Data Manager travaille en collaboration avec l'investigateur, le chef de projet, les biostatisticiens, les ARC et les TEC. Son objectif principal va être de structurer les données collectées dans une base de données.

Il est responsable du développement et de l'exploitation des bases de données de par ses différentes missions :

- participer à l'élaboration du CRF : tout est standardisé pour que l'information soit claire et comprise de tous
- contrôler la cohérence, la fiabilité et la qualité des données par des tests : si une information est erronée ou manquante, le data manager se charge de contacter les centres investigateurs pour rectifier l'erreur
- répondre aux requêtes des intervenants au fur à mesure de l'avancée de l'étude
- sécuriser l'accès aux données, il est responsable de la protection des données

Si le CRF est sous format papier, le data manager supervise les opérateurs de saisie qui vont saisir les données dont la liste aura été fournie par le chef de projet.

Si le CRF est sous format électronique, c'est l'investigateur ou la personne à qui il aura délégué cette tâche qui remplira directement le CRF.

Il va fournir au biostatisticien une base de données propre et de qualité afin que l'analyse soit simplifiée et précise. A cet effet, le data manager respecte les BPC et le règlement RGPD.

Section VII - Le Biostatisticien

Il a pour rôle de concevoir des méthodes de biostatistique et d'analyser les données récoltées.

Il élabore, en collaboration avec le chef de projet et l'investigateur, la partie statistique des protocoles. Il participe au calcul de la taille d'échantillon grâce aux méthodes statistiques. (23)

Une fois les données collectées sur la base de données et vérifiées par le data manager, il analyse et interprète les résultats. (63)

Il participe aussi à la rédaction des rapports statistiques qui serviront à la rédaction du rapport final.

Chapitre III - Le pharmacien hospitalier

Le pharmacien hospitalier est salarié d'un établissement de santé public ou privé.

Les fonctions du pharmacien hospitalier sont définies dans l'article. L. 5126-1-I du code de la santé publique :

« 1° D'assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1, des dispositifs médicaux stériles et des médicaments expérimentaux ou auxiliaires définis à l'article L. 5121-1-1, et d'en assurer la qualité ;

2° De mener toute action de pharmacie clinique, à savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé mentionnés au 1° et de concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins mentionnée à l'article L. 1110-12, et en y associant le patient ;

3° D'entreprendre toute action d'information aux patients et aux professionnels de santé sur les produits de santé mentionnés au 1°, ainsi que toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage, et de concourir à la pharmacovigilance, à la matériovigilance, et à la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles mentionnée à l'article L. 6111-2 ;

4° S'agissant des pharmacies à usage intérieur des établissements publics de santé, d'exercer les missions d'approvisionnement et de vente en cas d'urgence ou de nécessité mentionnées à l'article L. 5126-8 » .

On distingue deux sortes d'activités : les activités obligatoires et les activités

optionnelles, en fonction du fonctionnement de la pharmacie à usage intérieur.

Nous allons maintenant nous intéresser plus particulièrement aux activités concernant les essais cliniques et le circuit du médicament expérimental.

Section I - La pré-visite

Le promoteur, représenté par le chef de projet ou l'ARC, effectue une pré-visite afin de sélectionner les centres d'investigation. (36) (41)

Durant cette visite, on va vérifier que la pharmacie dispose des ressources médicales et techniques nécessaires à la prise en charge des produits de l'étude, en accord avec les exigences du promoteur et dans le respect des bonnes pratiques de pharmacie hospitalière :

- la PUI dispose d'une zone de stockage dédiée aux médicaments expérimentaux à accès restreint et à part des autres médicaments et dispositifs de la PUI
- la PUI dispose de matériaux adaptés à la conduite de l'essai et en quantité suffisante
- la PUI dispose de moyens humains en adéquation avec les besoins de l'essai.

A cet effet, le pharmacien informe le promoteur des modalités de fonctionnement de la PUI et une visite des installations de la PUI est possible sur demande préalable du promoteur.

Une fois sélectionnée, une convention est signée avec le promoteur. Le promoteur fournit un « classeur pharmacie » que le pharmacien remplira au fur et à mesure de l'avancement de l'étude.

Section II - Réception des médicaments expérimentaux à la pharmacie

Le pharmacien vérifie:

- l'intégrité des produits, la quantité, la date de péremption et le numéro de lot
- que les conditions de conservation ont été respectées pendant le transport. Pour

cela, les températures sont enregistrées durant le transport. Attention, parfois la température de conservation peut être différente de la température de transport.

- l'adéquation du contenu avec le bordereau de livraison et/ou le bon de commande.
- la présence d'un certificat de libération des lots correspondant au lot fourni daté et valide pour chaque lot livré. (41)

Le pharmacien valide la réception par accusé de réception au promoteur.

Ensuite, le pharmacien enregistre les unités de traitement réceptionnées selon les instructions particulières à chaque PUI et documente le formulaire de comptabilité des produits électroniquement ou manuellement.

Les modalités d'approvisionnement sont définies par le promoteur en accord avec la PUI. Soit le promoteur gère l'approvisionnement de façon automatique avec un système informatique, soit c'est le pharmacien qui gère avec un système informatique ou avec des formulaires de commande papier.

Section III - Préparations

Selon le code de la santé publique : « Les pharmacies à usage intérieur peuvent être autorisées pour la réalisation des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris la préparation des médicaments expérimentaux, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur ». (articles L. 5126-5, L. 5126-11, R. 5126-9 et R. 5126-16 du CSP)

Le pharmacien analyse la faisabilité au niveau : du personnel, des locaux (le préparatoire/ zones à atmosphère contrôlée) et des équipements.

D'après cette analyse, le pharmacien peut refuser de réaliser une préparation car il a la responsabilité de décision concernant la réalisation des préparations. (41)

Pour l'aider dans sa prise de décision, le promoteur doit fournir au pharmacien :

- les informations spécifiques concernant le médicament à préparer : la conservation, la stabilité, la compatibilité avec le contenant, les conditions de préparations, posologie...
- les modalités d'administration.

Le pharmacien est responsable de la rédaction et de la validation des modes opératoires de fabrication en fonction des modalités de préparation.

Le promoteur doit s'assurer que le personnel qui réalise les préparations pour essais cliniques est habilité (formation et traçabilité).

Les préparations sont soumises au respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF), de préparation (BPP) et de la pharmacie hospitalière.

Les modes opératoires et fiches de fabrication réalisées sont conservés au même titre que les données de l'essai.

Section IV - Stockage

Pour tous types de médicaments expérimentaux, qu'ils soient à conserver à température ambiante, au réfrigérateur ou au congélateur, une vérification du maintien d'une température constante et adéquate du réfrigérateur est demandée. Une copie de l'enregistrement de température peut être fournie au promoteur à sa demande. (41)

Il faut s'occuper de la gestion du suivi des dates de péremption : même si cette tâche incombe au promoteur, cela n'exclut pas que le pharmacien vérifie cette date avant dispensation.

Le pharmacien s'occupe de gérer les excursions de température. Il envoie une notification au promoteur avec copie de l'enregistrement à l'appui. En cas de problème, il faut prévoir une zone de quarantaine où les médicaments seront gardés et ne pourront être distribués.

Section V - Dispensation

Il existe différents types de dispensation (41) :

- la dispensation nominative au patient ou au personnel du service investigateur (TEC, infirmière). Elle est à privilégier dès que possible ; les médicaments sont mieux tracés.

- dotation globale ou partielle, on envoie tous les traitements ou seulement une partie dans le service investigateur.

Elle est assurée par la pharmacie de l'hôpital ou de la clinique. C'est donc au pharmacien de s'assurer de la traçabilité de la dispensation : Il tient à jour un ordonnancier spécifique à l'essai clinique.

Le pharmacien valide la prescription après analyse de cette dernière.

Le pharmacien doit informer le service clinique ou le patient selon les modalités de dispensation sur :

- le bon usage du médicament (ex: modalités de perfusion d'un médicament)
- les modalités de prise et de conservation des unités de traitement
- le retour des traitements utilisés et non utilisés. Avec ce dernier point, on va pouvoir regarder l'observance du patient.
- les traitements concomitants autorisés ou interdits, des interactions médicamenteuses possibles. (41)

L'information thérapeutique délivrée au patient par le pharmacien est identique à celle donnée par l'investigateur au moment de l'inclusion.

Section VI - Gestion des médicaments

Le promoteur remet au pharmacien un « classeur pharmaceutique », qui doit être complet, comportant le protocole, la brochure investigateur, les autorisations réglementaires, l'assurance et éventuellement le manuel Pharmacie.

La PUI est chargée de tenir à jour ce classeur selon les recommandations des bonnes pratiques cliniques et des bonnes pratiques de préparation en cas de préparation ou de reconstitution d'un traitement. (41)

Selon le calendrier de facturation établi dans la convention hospitalière, les surcoûts pharmaceutiques sont transmis régulièrement par le pharmacien aux services administratifs de l'établissement pour facturation au promoteur.

Tout au long du déroulement de l'essai, le pharmacien :

- tient à jour le dossier de l'essai
- consulte et classe la documentation envoyée par le promoteur
- s'assure de la traçabilité de chaque étape du processus et conserve l'ensemble des documents de traçabilité des opérations pharmaceutiques
- s'assure de la calibration et de la maintenance des équipements (ex : sondes, climatiseurs ...)
- gère et signale les non-conformités au promoteur

Section VII - Gestion des retours

Si nécessaire et selon les moyens mis à sa disposition, le pharmacien peut assurer le retour des médicaments expérimentaux et leur mise en destruction.

Les participants doivent ramener à chaque visite les traitements qu'ils n'ont pas utilisés. Ces médicaments expérimentaux doivent être mis dans un espace dédié et distinct des médicaments expérimentaux en stock. (41)

La PUI organise le retour au fournisseur. Cela n'engage pas de surcoût. Le pharmacien est responsable des médicaments expérimentaux jusqu'à la réception du colis par le promoteur.

La destruction engendre un surcoût pharmaceutique qui sera inclus dans les frais, car l'établissement fait souvent appel à un prestataire de service. Elle ne peut commencer que lorsque la PUI reçoit une autorisation de destruction de la part du promoteur. La destruction est donc à la charge du promoteur mais la PUI peut néanmoins prendre en charge cette prestation si cela est décidé préalablement par courrier écrit du promoteur.

La PUI établit un certificat de mise en destruction ou un certificat de destruction, qui est beaucoup plus précis en termes de traçabilité.

Chapitre IV - Le pharmacien d'officine

Selon l'article L5125-1 du code de la santé publique, une officine est « l'établissement affecté à la dispensation au détail des médicaments, produits et objets mentionnés à l'article L. 4211-1 et, dans les conditions définies par décret, de médicaments expérimentaux ou auxiliaires ainsi qu'à l'exécution des préparations magistrales ou officinales ». (64)

En plus des médicaments et des produits dont la dispensation relève exclusivement de l'officine, le pharmacien peut conseiller ou vendre diverses catégories de produits dont la liste est fixée par arrêté ministériel.

Les missions du pharmacien d'officine sont en pleine évolution, elles sont définies dans l'article L. 5125-1-1 A du Code de la santé publique. (65) On trouve 8 missions dont quatre qui sont obligatoires et quatre facultatives.

Les missions telles qu'énoncées dans le code de la santé publique sont (66) :

« Les pharmaciens d'officine :

1° contribuent aux soins de premier recours définis à l'article L. 1411-11 du CSP, à savoir :

- la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des patients;
- la dispensation et l'administration des médicaments, produits et dispositifs médicaux, ainsi que le conseil pharmaceutique ;
- l'orientation dans le système de soins et le secteur médico-social ;
- l'éducation pour la santé.

2° participent à la coopération entre professionnels de santé ;

3° participent à la mission de service public de la permanence des soins ;

4° concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;

5° peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L. 1161-1 à L. 1161-5 du CSP ;

6° peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement mentionné au 6° du I de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles ayant souscrit la convention pluriannuelle visée au I de l'article L. 313-12 du même code qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur ;

7° peuvent, dans le cadre des coopérations prévues par l'article L. 4011-1 du présent code, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médications destinés à en optimiser les effets

8° peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes. »

Le décret n°2018-841 du 3 octobre 2018 relatifs aux conseils et prestations pouvant être proposés par les pharmaciens d'officine dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes vient préciser les missions concernant le point 8 de l'article L. 5125-1-1. (67)

Le pharmacien d'officine peut :

« 1° Mettre en place des actions de suivi et d'accompagnement pharmaceutique. Il prévient la iatrogénie médicamenteuse. Il garantit le bon usage des médicaments et le suivi de l'observance en procédant à l'analyse des informations relatives au patient et à l'ensemble de ses traitements. Sauf opposition du patient, les préconisations qui en résultent sont formalisées et transmises au médecin traitant ;

2° Mettre en place des actions de prévention et de promotion de la santé parmi les domaines d'action prioritaires de la stratégie nationale de santé définie en application de l'article L. 1411-1-1. Dans ce cadre, il contribue aux campagnes de sensibilisation et d'information sur des sujets de santé publique. Il transmet aux différents publics concernés des informations scientifiquement validées sur les moyens de prévention et sur les maladies, avec le souci de délivrer un message adapté et accessible au public ;

3° Participer à des actions d'évaluation en vie réelle des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique en collaboration avec les autorités sanitaires ;

4° Participer au dépistage des maladies infectieuses et des maladies non transmissibles ;

5° Participer à la coordination des soins en collaboration avec l'ensemble des professionnels concourant à la prise en charge du patient dans le respect de son parcours de soins coordonné par le médecin traitant mentionné à l'article L. 162-5-3 du code de la sécurité sociale. »

Afin de mener ces nouvelles missions à bien, le pharmacien doit disposer d'un local privé et se former de manière continue. (67)

Les informations recueillies seront consignées sur le dossier médical partagé afin que les médecins, plus particulièrement le médecin traitant y ait accès.

Si on regarde plus particulièrement les missions qui concernent les essais cliniques, on remarque que les pharmaciens d'officine n'interviennent que très peu dans ce domaine.

Dans certains essais cliniques, la mission de distribution des unités thérapeutiques peut leur être confiée par la PUI du centre de recherche. Cela concerne des traitements que l'on peut trouver dans les pharmacies d'officine, donc sur la liste des spécialités de ville.

Le pharmacien reçoit la prescription et renvoie une feuille de dispensation à l'hôpital pour la prise en charge du traitement.

Contrairement à la PUI, les unités thérapeutiques ne sont pas gardées dans une zone de stockage spécifique. Il n'y a pas de gestion spécifique pour ces unités.

Avec le nouveau décret du 3 octobre 2018, une des missions rentre dans le domaine des essais cliniques : « participer à des actions d'évaluation en vie réelle des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique en collaboration avec les autorités sanitaires ».

Le terme de données de vie réelle est défini comme « des données qui sont sans intervention sur les modalités usuelles de prise en charge des malades et ne sont pas collectées dans un cadre expérimental (le cadre notamment des essais randomisés contrôlés), mais qui sont générées à l'occasion des soins réalisés en routine pour un patient, et qui reflètent donc a priori la pratique courante. De telles données peuvent provenir de multiples sources : elles peuvent être extraites des dossiers informatisés de patients, ou constituer un sous-produit des informations utilisées pour le remboursement des soins ; elles peuvent être collectées de manière spécifique, par exemple dans le cadre de procédures de pharmacovigilance, ou pour constituer des registres ou des cohortes, ou plus ponctuellement dans le cadre d'études ad hoc ; elles peuvent également provenir du web, des réseaux sociaux, des objets connectés, etc. » (68)

Cette mission va concerner la phase IV des essais cliniques, c'est-à-dire la phase de pharmacovigilance.

L'ANSM définit la pharmacovigilance comme : « la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré, ...

Elle repose sur :

- Le recueil des données basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance
- l'enregistrement et l'évaluation de ces informations
- la mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques
- l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies
- la prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public
- la communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi

du médicament

- la participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne : lois, décrets, directives, bonnes pratiques de pharmacovigilance publiées par arrêté.

(69)

Pourquoi est-ce important d'évaluer les médicaments après leur mise sur le marché ? (42)

Ce sont des études qui sont complémentaires des études cliniques.

Les essais cliniques sont le plus souvent des études randomisées en double aveugle. Ils donnent des résultats sur l'efficacité et la sécurité du médicament mais sur une population d'étude faible, homogène (les critères de sélection sont très stricts) et dans un milieu d'étude très contrôlé.

L'évaluation en vie réelle concerne une population plus large, hétérogène, dans un milieu d'étude qui n'est plus contrôlé. Ce sont des études observationnelles pour lesquelles les professionnels de santé, les patients, les industriels et les institutions vont pouvoir récolter des données qui seront collectées dans une base de données.

Ce sont des études qui sont réalisées sur le long terme, elles permettent de mettre en évidence (42) :

- des effets indésirables qui n'ont pas été détectés lors des essais cliniques
- des améliorations thérapeutiques voire des optimisations concernant les pratiques médicales
- des nouvelles connaissances concernant la pathologie et les traitements qui vont permettre de développer de nouvelles molécules ou de nouveaux services
- des échanges et/ou des comparaisons des stratégies thérapeutiques entre professionnels de santé
- des recommandations de prescriptions.

Dans certains pays, ces études vont servir aussi à définir les conditions de remboursement pour certaines catégories de médicaments. C'est-à-dire qu'avec la base de données, on va pouvoir mettre en évidence que le médicament est efficace dans telles conditions. Pour que le remboursement se fasse par les autorités de

santé, les médecins doivent remplir des documents prouvant que le patient répond aux critères de prise en charge. Cela permet aux autorités de santé de réguler l'utilisation des médicaments. Ils ne sont utilisés que dans le cas où ils sont le plus efficaces. Mais cela permet aussi que les patients bénéficient de la prise en charge d'un médicament qui sera efficace dans leur cas.

Par exemple, le Canada utilise ce modèle pour le remboursement des médicaments traitant la maladie d'Alzheimer. Pour les patients ne répondant pas aux critères de sélection, la prise en charge ne sera pas assurée par les autorités de santé.

En France, l'ensemble des médicaments traitant la maladie d'Alzheimer ont été déremboursés pour l'ensemble de la population alors qu'ils auraient pu être efficaces pour une catégorie de patients définie. On laisse dans ce cas, une partie de la population sans traitement. (68)

Pourquoi impliquer le pharmacien d'officine dans ce processus de pharmacovigilance ?

Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé jugé comme le premier interlocuteur des patients dans leur parcours de soin de par :

- sa proximité : il existe un « maillage territorial » pour les pharmacies, c'est à dire la répartition territoriale est réglementée et garantit ainsi un réseau de proximité sur tout le territoire métropolitain et les DOM-TOM. En pratique, 4 personnes sur 5 ont accès à une pharmacie dans leur commune de résidence et 97% de la population métropolitaine vit à moins de 10 minutes en voiture d'une officine, assurant ainsi un contact rapide avec un professionnel de santé. (70)

Les écarts de densité entre les zones rurales et les zones urbaines sont moins importants que ceux que l'on trouve chez les médecins ou les infirmières, les patients ont rapidement accès à une officine.

- son accessibilité : on peut le voir sans rendez-vous

- sa disponibilité : il apporte des conseils à tout moment, quand le patient en ressent le besoin.

Chapitre V - Conclusion

Aujourd'hui, le pharmacien est impliqué à différents niveaux dans les essais cliniques. En tant qu'expert du médicament, c'est à lui de gérer le circuit du médicament en collaboration avec les nombreux acteurs, mais aujourd'hui, de nouvelles missions lui ont été confiées avec l'évolution de la réglementation.

Grâce à l'ensemble des acteurs, on retrouve le pharmacien aux différentes étapes de la recherche clinique, de la conception au suivi en vie réelle.

Le pharmacien « institutionnel », c'est-à-dire salarié des institutions régulatrices dans le domaine de la santé est impliqué dans :

- la phase de mise en place de l'essai : il intervient dans la validation des demandes d'autorisation soit au niveau de l'ANSM pour l'évaluation plutôt scientifique soit au niveau des CPP pour l'évaluation plutôt éthique. Mais aussi pour la validation des modifications proposées par les promoteurs ou l'équipe investigatrice
- la phase de réalisation de l'essai clinique au niveau des inspections réalisées en tant que pharmacien inspecteur en santé publique
- la phase tardive ou phase IV en tant que responsable de pharmacovigilance

Le pharmacien industriel travaille pour le promoteur et fait donc partie de l'équipe promotrice. Il peut intervenir au niveau de chaque étape des essais cliniques.

Il intervient à la fois dans le circuit du médicament : c'est lui qui va fabriquer et approvisionner les centres investigateurs en médicament expérimental.

Et à la fois dans le projet lui-même, il va avoir un rôle au niveau de :

- la phase de conception avec les équipes de recherche et développement, il propose des projets de recherche clinique pour les molécules candidates au statut de médicament

- la phase de mise en place en tant que chef de projet, responsable du service des affaires réglementaires et responsable du service d'assurance qualité
- la phase de réalisation en réalisant des contrôles externes pour assurer le bon déroulement de l'essai grâce au service d'assurance qualité mais aussi dans le suivi du patient grâce au service de pharmacovigilance
- la clôture de l'essai en tant que rédacteur du rapport et propriétaire des données
- l'étape de suivi en vie réelle, il est responsable de la pharmacovigilance de la molécule

Il travaille en étroite collaboration avec l'équipe investigatrice et les pharmacies hospitalières de par ces nombreux acteurs au niveau du siège de l'entreprise ou sur le terrain.

Le pharmacien industriel peut être impliqué dans toutes les étapes des essais cliniques mais en fonction de la formation complémentaire qu'il a suivie.

Le pharmacien hospitalier est lui aussi impliqué dans plusieurs étapes des essais cliniques comme :

- la phase de mise en place en participant à la pré-visite de sélection et la rédaction des protocoles concernant le circuit du médicament.
- la phase de réalisation en dispensant et en gérant des unités thérapeutiques.

Le pharmacien hospitalier est surtout impliqué dans le circuit du médicament expérimental, il en est le garant. Il n'est que très peu impliqué dans le « parcours patient ».

Le pharmacien d'officine n'était que très peu impliqué dans les essais cliniques alors que, paradoxalement, c'est le pharmacien qui côtoie le plus les patients dans la vie de tous les jours, celui qui a le plus de relations avec eux. Aujourd'hui un décret est

venu consolider les missions qu'il peut jouer au niveau des essais cliniques.

Le pharmacien d'officine peut être amené à dispenser les médicaments thérapeutiques. C'est la PUI qui délègue cette tâche aux officines quand il s'agit de protocoles utilisant de spécialités disponibles en ville.

Il participe aussi à la pharmacovigilance, c'est-à-dire le suivi en vie réelle des médicaments.

Les pharmaciens restent peu impliqués dans la partie clinique des essais. L'évolution de la réglementation tend à leur donner plus de missions dans le domaine de la clinique. En tant qu'expert du médicament, le pharmacien peut apporter un avis différent qui permet de sécuriser les processus des essais cliniques et du suivi en vie réelle. Cette évolution suit des modèles que l'on peut déjà voir à l'étranger.

Conclusion

Les essais cliniques se déroulent dans un contexte réglementaire bien défini et cadré, où le bien-être et la sécurité du participant sont importants. Au niveau international, les pays qui sont acteurs majeurs dans la participation aux essais cliniques respectent les mêmes codes moraux qui reprennent les bases éthiques et scientifiques.

Au niveau national, le rôle de chaque acteur, que ce soit dans l'équipe investigatrice ou dans l'équipe promotrice, est défini au niveau réglementaire. On y retrouve aussi l'ensemble des documents obligatoires à fournir et leur composition pour l'évaluation de l'essai clinique.

Le pharmacien est l'expert du médicament, il a donc un rôle à jouer dans :

- le circuit du médicament expérimental, qui est d'ailleurs placé sous monopole pharmaceutique
- l'évaluation scientifique, juridique et réglementaire concernant les molécules et les activités du domaine des essais cliniques
- le contrôle des molécules et l'inspection des lieux où se déroulent les essais cliniques et des acteurs
- le suivi après commercialisation de la molécule.

Malgré les nombreuses étapes où peut intervenir le pharmacien, ils ne sont pas tous impliqués au même niveau. Le pharmacien d'officine n'est que très peu impliqué dans les essais cliniques.

Aujourd'hui les missions du pharmacien d'officine sont en pleine évolution et on leur confie de plus en plus de tâches tournées vers la partie clinique du métier. Au vu du contexte actuel, le pharmacien d'officine pourrait-il jouer un rôle plus important pendant la réalisation des essais cliniques ?

Bibliographie

1. Qu'est ce qu'un essai clinique? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/\(offset\)/2](https://www.anism.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/2)
2. Attractivité de la France en Recherche Clinique [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/Complet2018_Attractivite%C3%A9-France-Recherche-Clinique.pdf (Rapport du LEEM publié en 2018)
3. Cartographie des études cliniques [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map>
4. U S Food and Drug Administration Home Page [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/>
5. Investigational New Drug (IND) Application [Internet]. [cité 26 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/investigationalnewdrugindapplication/default.htm>
6. Lamy C. Les essais cliniques dans les pays en développement et émergents. [Internet]. [cité 20 nov 2018] - Université Joseph Fourier - Université de Grenoble (thèse pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie)
7. Mondialisation : définition, fonctionnement, conséquences - Qu'est-ce que la mondialisation [Internet]. La RSE et le développement durable en entreprise : e-RSE.net. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <https://e-rse.net/definitions/mondialisation-definition-consequence-histoire/>
8. Une loi améliore le tirage au sort des CPP [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: http://www.france-biotech.fr/wp-content/uploads/2018/10/CP_LOI_ESSAIS_CLINIQUES_18102018_VDEF.pdf
9. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 16 janv 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=89564CFEB2074E92CF6C1141188688B8.tplgfr27s_3?idSectionTA=LEGISCTA000006170998&cidTexte=LEGITEXT00006072665&dateTexte=20080129
10. Groupements interrégionaux pour la recherche clinique et l'innovation - GIRCI [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/article/groupements-interregionaux-pour-la-recherche-clinique-et-l-innovation-girci>
11. Code de Nuremberg [Internet]. [cité 22 avr 2019] Disponible sur : https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-11/Inserm_CodeNuremberg_TradAmiel.pdf.
12. WMA - Déclaration d'Helsinki [Internet]. [cité 17 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/ce-que-nous-faisons/ethique/declaration-dhelsinki/>

13. Les bonnes pratiques cliniques : avis aux promoteurs et aux investigateurs. Texte du ministère des affaires sociales et de l'emploi, du ministère chargé de la santé et de la famille et de la Direction de la pharmacie et des médicaments (non paru au JO)
14. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ich.org/home.html>
15. Bonnes pratiques cliniques pour les essais de médicaments dans la communauté européenne [Internet]. [cité 11 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.arcat-sante.org/a/essais/annexes/bonne.html#4>
16. Règlement (UE) n ° 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 [Internet]. [cité 20 août 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>
17. Règlement (UE) n ° 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]. OJ L, 32014R0536 mai 27, 2014. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/fra>
18. Code de la santé publique | Legifrance (consentement) [Internet]. [cité 16 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000025457449&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190116>
19. Déclaration de Manille [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.espace-ethique.org/ressources/charte-d%C3%A9claration-position/d%C3%A9claration-de-manille>
20. Code de la santé publique | Legifrance (CPP, lieu autorisation) [Internet]. [cité 16 janv 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=89564CFEB2074E92CF6C1141188688B8.tplgfr27s_3?idSectionTA=LEGISCTA000032722874&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190116
21. Loi Huriet [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/loihuriet.pdf>
22. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrials.gov/>
23. Makhoulouf S. Les différents intervenants dans la recherche clinique et Relation entre ces différents acteurs. [Internet]. [cité le 04 mar 2019] (Cours PDF de Sonia Makhoulouf pour l'URC Paris Nord)
24. Technicien d'études cliniques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/metiers-et-concours/les-metiers-de-la-sante/les-fiches-metiers/article/technicien-d-etudes-cliniques>
25. Méthodologie-recherche-clinique_DIRC_2009.11.23.pdf [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: http://www.girci-soho.fr/sites/default/files/groupes/Methodologie-recherche-clinique_DIRC_2009.11.23.pdf

26. Statistiques et essais cliniques : biais [Internet]. EUPATI. 2015 [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/statistiques-et-essais-cliniques-biais/>
27. Eloy P. Méthodologie des essais thérapeutiques. [Internet]. [cité 27 avr 2019] (Cours du Docteur Philippine Eloy, département d'épidémiologie, biostatistiques et recherche clinique - Hôpital Bichat Claude Bernard)
28. Méthodologies des essais cliniques [Internet]. EUPATI. 2015 [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/methodologies-des-essais-cliniques/>
29. Rédaction de protocole [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/cms/sites/medatice/home/ISM/docs/20110208101041/URC_SMassicotRedacProt.pdf (Cours du Docteur S.Massicot pour l'URC de Grenoble)
30. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. [Internet]. [cité 15 avr 2019]
31. GIRCI SOHO - gestion du circuit patient [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.girci-soho.fr/sites/default/files/Productions/Guides/Gestion%20du%20circuit%20patient.pdf>
32. Cahier d'observation [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2012/01/20120120_coursCRF_ACS.pdf (cours du Professeur A. Crabières pour l'URC Paris-Nord)
33. Jouis V. Financement d'un projet de Recherche Clinique [Internet]. [cité 29 avr 2019]. (Cours de Véronique Jouis - Unité de Recherche Clinique - GH Lariboisière - Saint-Louis)
34. Annexes [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/annexes.pdf>
35. CNOM [Internet]. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/cliniques.pdf>
36. L'auto-formation du GIRCI SOOM - Déroulement des essais cliniques [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: http://www.girci-soho.fr/sites/default/files/elearning/elearninggnral/co/autoformationdugircisoom_144.html
37. Déroulé d'une étude clinique : de la mise en place au suivi des patients inclus [Internet]. [cité 27 avr 2019] (cours PDF du Professeur Annick Pelletier et du Docteur Dominique GENRE - Département de la Recherche Clinique et de l'Innovation Institut Paoli Calmettes)
38. Obtenir un numéro d'enregistrement - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Obtenir-un-numero-d-enregistrement/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Obtenir-un-numero-d-enregistrement/(offset)/4)

39. Rôle et responsabilité du promoteur [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: http://www.sfgm-tc.com/images/documents/Role_et_responsabilite_D4.pdf (Colloques des 17 et 23 septembre 2004 du laboratoire Roche)
40. Règlement (UE) n ° 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]. OJ L, 32014R0536 mai 27, 2014. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/fra>
41. Réglementation des études cliniques Dr Amélie YAVCHITZ & Chafia DAOUI - PDF [Internet]. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/77902971-Reglementation-des-etudes-cliniques-dr-amelie-yavchitz-chafia-daoui.html>
42. DGOS. La convention unique [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/convention-unique>
43. La recherche clinique à promotion extérieur : être centre investigateur [Internet]. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: http://www.girci-soho.fr/sites/default/files/groupes/PromotionExterieur_V2_01-08-12.pdf
44. Brochure de l'investigateur [Internet]. EUPATI. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/glossary/brochure-de-linvestigateur/>
45. Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Méditerranée II [Brochure (RIPH médicament)] :.. [Internet]. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.cpp-sudmed2.fr/Brochure-pour-l-investigateur-RBM>
46. Brochure de l'investigateur [Internet]. EUPATI. 2016 [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/brochure-de-linvestigateur/>
47. Rôle, droits & devoir d'un investigateur [Internet]. [cité le 28 avr 2019] (Cours du Docteur S.Massicot - Inserm Grenoble)
48. Le screening et l'inclusion [Internet]. [cité 28 avr 2019] (Cours de Véronique Jouis - Unité de Recherche Clinique - GH Lariboisière - Saint-Louis)
49. Le circuit du participant [Internet]. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: http://www.girci-soho.fr/sites/default/files/Productions/Guides/circuit_participant.pdf
50. Brochure : participation d'un enfant ou d'un adolescent à un essai clinique sur un médicament [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.girci-go.org/PUBLICATIONS/documents/115328236-Brochure-Participation-d-un-enfant-ou-d-un-adolescent-a-un-essai-clinique-sur-un-medicament.pdf>
51. . Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Méditerranée II [Fichier national] [Internet]. [cité 24 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.cpp-sudmed2.fr/Inscription-au-fichier-national>
52. Les différentes phases des essais cliniques [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/article/37840_les-differentes-phases-des-essais-cliniques
54. Système d'assurance qualité [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur:

http://www.fcrin.org/sites/default/files/public/u350/aq_2015-11_j2_5_mise-en-place_calvas.pdf (Cours du Professeur Calvas)

55. Assurance qualité : audit et inspection [Internet]. [cité 05 nov 2018] (Cours de Yamina Boulahdaj - Référente qualité URC-CIC Paris Centre Cochin-Necker)
56. Pharmacien et Recherche Clinique centre Investigateur .pdf [Internet]. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.girci-soho.fr/sites/default/files/groupe/Pharmacien%20et%20Recherche%20Clinique%20centre%20Investigateur%20.pdf>
57. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000021504215&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190425>
58. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006171291&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190425>
59. Recherches impliquant la personne humaine (RIPH) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Recherches-impliquant-la-personne-humaine-RIPH/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Recherches-impliquant-la-personne-humaine-RIPH/(offset)/0)
60. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)
61. Pharmacien inspecteur de sante publique - Externe [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/metiers-et-concours/les-concours/liste-des-concours-et-examens-par-ordre-alphabetique/article/pharmacien-inspecteur-de-sante-publique-externe>
62. Affaires juridiques et réglementaires - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Directions-metiers/Affaires-juridiques-et-reglementaires/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Directions-metiers/Affaires-juridiques-et-reglementaires/(offset)/0)
63. Référentiel des métiers cadre des industries de sante [Internet]. [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: https://www.observatoire-fc2pv.fr/sites/default/files/referentiel_des_metiers_cadres_des_industries_de_sante.pdf
64. Officine - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Secteurs-d-activite/Officine>
65. Code de la santé publique - Article L5125-1-1 A. Code de la santé publique. [Internet]. [cité 10 mar 2019]
66. Cespharm - Rôle du pharmacien [Internet]. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>

67. Décret n° 2018-841 du 3 octobre 2018 relatif aux conseils et prestations pouvant être proposés par les pharmaciens d'officine dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes | Legifrance [Internet]. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2018/10/3/SSAH1820780D/jo/texte/fr>
68. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé [Internet]. [cité 10 mar 2019] Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France par Bégaud B et Polton D pour la ministre de la santé - 2013
69. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 mars 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)
70. Une offre de soins pharmaceutiques garantie par un maillage territorial adapté - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Une-offre-de-soins-pharmaceutiques-garantie-par-un-maillage-territorial-adapte>
71. Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine. 2016-1537 nov 16, 2016.
72. Efficacy Guidelines : ICH [Internet]. [cité 13 oct 2018]. Disponible sur:
<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>
73. Circuit du médicament et des dispositifs médicaux en expérimentation [Internet] [cité 15 mar 2019] (Cours du Docteur Bénédicte Deluca-Bosc pharmacien à l'hôpital de la Timone, APHP).
74. Pharmacien et Recherche Clinique - Centre investigateur - La visite de mise en place [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: http://www.girci-soho.fr/sites/default/files/elearning/ElearningPharma/co/module_Pharmacien_et_recherche_clinique_10.html
75. Mellerin M. La complexité croissante des études cliniques : analyse et adaptation des laboratoires pharmaceutiques [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2017 [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2064/> (thèse pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie)

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.