



**HAL**  
open science

## L'éthique dans les essais cliniques

Amélie Morestin

► **To cite this version:**

Amélie Morestin. L'éthique dans les essais cliniques. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03952356

**HAL Id: dumas-03952356**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03952356v1>**

Submitted on 23 Jan 2023

**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.

**UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE**  
**UFR SANTE – Département PHARMACIE**

Année 2022

**THESE**

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 29 avril 2022

par

*Morestin Amélie*

Née le 11/02/1995 à Voiron

***L'éthique dans les essais cliniques***

Président du jury : **Mme CHEMTOB-CONCE Marie-Catherine**, *Maître de conférences-HDR, Université de Rouen*

Membres du jury : **Mme BOYOT Aurélie**, *Docteur en pharmacie*

**Mr VERITE Philippe**, *Professeur des Universités*

**« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2021 - 2022

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : Professeur Benoît VEBER

ASSESEURS : Professeur Loïc FAVENNEC  
Professeur Agnès LIARD  
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian GLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (disponibilité)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie

Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (détachement)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PUSSENIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (détachement)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Me Pierre DEGAZES	CB	Médecine Nucléaire
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtizia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

**PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLJEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEAIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdelslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE-BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chevin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire

M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique

#### PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCG	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

#### PAU-PH

M. Mikaël DAOPHARS	Pharmacie
M. Pierre BOHN	Radiopharmacie

#### PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

#### ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Henri GONDÉ	Pharmacie
M. Paul BILLOIR	Hématologie
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie
M. Thomas DUFLOT	Pharmacologie
Mme Alice MOISAN	Virologie

#### ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Chaima EZZINE	Pharmacologie
M. Abdelmounaim MOUHAJIR	Informatique Bio-Informatique
M. Olivier PERRUCHON	Pharmacognosie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdelhamid CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup HERMIL (FU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu SCHUERS (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal BOULET UFR Médecine générale

Mr Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mme Yveline SEVRIN UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Julien BOUDIER UFR Médecine Générale

Mme Laëtita BOURDON UFR Médecine Générale

Mme Elsa FAGOT-GRIFFIN UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel HAZARD UFR Médecine Générale

<b>ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS</b>
--------------------------------------

**PROFESSEURS**

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

**MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

**DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET***HCN - Hôpital Charles Nicolle**HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME**CB - Centre Henri Becquerel**CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray**CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation**SJ - Saint Julien Rouen*

## Remerciements

A ma Directrice de thèse, Madame Marie-Catherine Chemtob-Concé, Maître de conférences-HDR,

Pour avoir accepté de diriger avec engouement cette thèse,

Pour votre disponibilité, votre accompagnement, vos conseils durant la rédaction de cet ouvrage,

Je vous remercie de m'avoir aidé à concrétiser mes années d'études de pharmacie.

Aux membres du Jury de ma thèse qui se sont engagés à évaluer ce travail, et à prendre part à un moment unique, au point final de mes années étudiantes.

Je vous remercie d'avoir pris le temps de lire cette thèse et d'avoir jugé ce travail.

Aux facultés de pharmacie de Rouen et de Caen, enseignants, chercheurs et intervenants pour leur partage de savoir. C'est grâce à vous, que j'ai acquis les connaissances qui m'ont permis de devenir la professionnelle que je suis.

A mes amies de promotion qui sont devenues des amies proches. Je pense particulièrement à Amélie, Aurélie et Valentine avec qui grâce aux travaux pratiques lors de la deuxième année de pharmacie, nous avons tissé de forts liens qui ne sont pas prêts de se dénouer. Nous avons passé de merveilleuses années avec rires, pleurs et émotions mais toujours plein de bienveillance entre nous.

A mes amis de longue date, qui ont suivi de près ou de loin mon cursus étudiant, ne comprenant pas bien les tenants et aboutissants de ce que je faisais. Merci pour le soutien dans les moments difficiles. Vous m'avez fait changer d'air quand j'en avais besoin.

A ma famille,

Un merci particulier à ma famille proche, Maman, Papa et Bilou qui ont été là dès le début et qui m'ont donné la chance d'arriver à ce que je souhaitais depuis longtemps. Merci Maman et Bilou pour tous les plats que j'emportais le dimanche soir pour la semaine à Rouen pour que je continue à m'alimenter correctement sans perdre trop de temps. Vous avez toujours cru en moi malgré les moments de déception, de découragement pendant la PACES. Merci de m'avoir remonté le moral et de m'avoir rassuré, sans vous je ne serai pas là où je suis.

Merci à mes grands-parents, Joseph et Marthe, Suzanne et Robert, qui ont également participé à cette aventure. Merci à vous de m'avoir soutenu, passé des jours de l'an ensemble pour pas que je sois seule. Merci pour ce soutien. Papy Robert, toi qui n'es plus avec nous aujourd'hui, ton histoire m'a donné envie de m'investir dans les essais cliniques, et donc ce sujet de thèse. Merci à vous pour votre soutien infaillible et la fierté que vous me portez.

Merci à Nicolas, mon conjoint depuis quelques années, qui m'a soutenu dans mes études, dans mes choix professionnels et dans la rédaction de cette thèse. Merci de m'avoir suivi à Caen pour ma dernière année de Master. Merci pour tout ce que tu es.

Une petite pensée pour mes animaux, qui malgré eux, m'ont calmé, apaisé dans les moments les plus difficiles.

Je vous remercie tous, que vous ayez de près ou de loin participé à la concrétisation de mes rêves, vous avez tous apporté une pierre à l'édifice.

## Sommaire

Remerciements .....	12
Sommaire .....	14
LISTE DES TABLEAUX.....	16
LISTE DES FIGURES.....	16
INDEX DES ABBREVIATIONS .....	17
Introduction .....	18
I. Le cadre réglementaire relatif au volet éthique des recherches impliquant la personne humaine .....	19
1. La réglementation.....	20
a. Le procès et le code de Nuremberg <sup>1</sup> .....	20
b. La déclaration d'Helsinki <sup>2</sup> .....	23
c. La Déclaration de Manille <sup>6</sup> .....	25
d. La loi Huriet-Sérusclat de 1988 <sup>7</sup> .....	26
e. Bonnes Pratiques Cliniques et de Fabrication.....	28
f. Convention pour la protection des droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine <sup>13</sup> .....	30
g. La directive n° 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 <sup>15</sup> .....	31
h. La loi relative à la politique de Santé publique de 2004 <sup>17</sup> .....	32
i. La loi Jardé n°2012-3003 du 5 mars 2012 <sup>18</sup> .....	34
j. Règlement n°536/2014 du Parlement européen relatif aux essais cliniques de médicament à usage humain <sup>20</sup> .....	42
2. La CNIL et le RGPD .....	51
a. La CNIL <sup>24</sup> .....	51
b. Le Règlement Général de Protection des Données (RGPD) <sup>27</sup> .....	58
3. Les populations vulnérables .....	63
II.L'éthique dans les essais cliniques : la pratique .....	64
1. L'ANSM et l'EMA .....	64
a. ANSM <sup>29</sup> .....	64
b. L'EMA <sup>30</sup> .....	70
2. Les Comités de Protection des Personnes .....	73

a. Présentation.....	73
b. En pratique .....	76
c. Propositions .....	86
3. Associations de patients .....	86
4. En quoi le spécialiste de la réglementation et du démarrage des essais cliniques peut apporter son expertise dans la partie éthique de ceux-ci....	89
a. Demande d'autorisation d'essai clinique initiale à l'ANSM .....	89
b. Documents destinés aux patients/participants .....	93
c. Libération des documents sur les centres investigateurs .....	96
d. Aspect contractuel.....	96
e. Suivi et contrôle des données.....	97
III.Focalisation sur les essais cliniques concernant la COVID-19 .....	97
1. Physiopathologie .....	97
2. Essais cliniques sur la COVID-19.....	99
a. Covireivac.....	100
b. Anticorps monoclonaux.....	102
c. Antiviraux .....	103
d. Vaccins .....	104
3. Impacts de la pandémie sur les essais cliniques .....	106
a. Dématérialisation des dossiers de soumission aux CPP.....	106
b. Envoi du médicament à l'étude au domicile du patient.....	107
c. Visites en visioconférence ou téléconférence .....	108
d. Arrêt ou diminution du recrutement .....	109
e. Surveillance de la qualité des données collectées.....	109
f. Signature électronique des contrats.....	110
g. Nombre d'essais cliniques .....	110
Conclusion .....	111
Bibliographie .....	112

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Documents constitutifs du dossier ANSM pour la phase pilote

Tableau 2 : Documents requis pour la phase pilote pour le CPP

Tableau 3 : Résumé des activités des CPP Ile-de-France en 2020

Tableau 4 : Assiduité des personnes évaluant l'éthique pour les CPP Ile-de-France en 2020

Tableau 5 : Assiduité des personnes représentants des associations de patients pour les CPP Ile-de-France en 2020

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Frise chronologique de l'évolution des lois et réglementations notables dans les essais cliniques.

Figure 2 : Classification des essais selon la Loi Jardé

Figure 3 : Traitement des données de santé

## INDEX DES ABBREVIATIONS

AEC : Autorisation d'essai clinique

AIPD : Analyse d'Impact sur la Protection des Données

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

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CEPD : Comité Européen de la Protection des Données

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés

CNRIPH : Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSP : Code de la Santé Publique

DGS : Direction Générale de la Santé

EMA : Agence Européenne du Médicament

LINC : Laboratoire d'Innovation Numérique de la CNIL

MR : Méthodologie de Référence

OGM : Organisme Génétiquement Modifié

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PACES : Première année commune aux études de Santé

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

RI : Recherche Interventionnelle

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

RIRCM : Recherche Interventionnelle à Risques et Contraintes Minimales

RNI : Recherche Non Interventionnelle

UE : Union Européenne

## Introduction

L'éthique synonyme de morale est présente dans la société depuis de nombreuses années. Etymologiquement, éthique provient du grec « la science morale » et « ethos », « lieu de vie, les habitudes, le caractère ». Ceci amène donc aux définitions actuelles dans les dictionnaires de l'éthique que sont la science de la morale ou l'ensemble des principes moraux d'un individu qui sont à la base des agissements de quelqu'un.

L'éthique appartient à chaque personne, elle est personnelle. Chaque individu voit l'éthique différemment en fonction de son caractère, de sa vie et de son passé.

En 1947, le Code de Nuremberg a listé 10 critères pour motiver la légitimité ou l'illégitimité des expérimentations humaines. Ce Code de Nuremberg a constitué la base de la notion d'éthique dans le domaine de la santé et plus encore dans le domaine des essais cliniques.

Les essais cliniques sont un domaine fermement réglementé et en perpétuel mouvement pour garantir la sécurité, la protection et les droits des personnes participant à ces recherches.

Les Comités de Protection des Personnes (CPP), en France, ont pour rôle de vérifier que tous les projets de recherche biomédicale menés en France respectent les droits et la protection des personnes se prêtant à la recherche, du bien-fondé et de la pertinence du projet de recherche ainsi que de sa qualité méthodologique. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), s'occupe quant à elle de l'évaluation scientifique et technique des médicaments et des produits biologiques en passant par la qualité pharmaceutique des médicaments, les données cliniques et non cliniques jusqu'au protocole de l'essai clinique.

Dans un premier temps, nous allons étudier ce qu'il est écrit dans la réglementation en passant par les lois jusqu'au Règlement Général sur la Protection des données (RGPD). Puis nous irons constater ce qui est fait dans la pratique. Enfin, nous découvrirons les essais cliniques qui ont eu lieu sur la COVID-19.

## I. Le cadre réglementaire relatif au volet éthique des recherches impliquant la personne humaine

Après la seconde guerre mondiale, il a été découvert que des essais cliniques ou plutôt des actes de barbaries assimilés à des essais cliniques avaient été réalisés sur des personnes dans les camps de concentration. C'est à partir de ce moment-là, que des réglementations concernant l'éthique dans les essais cliniques ont vu le jour.

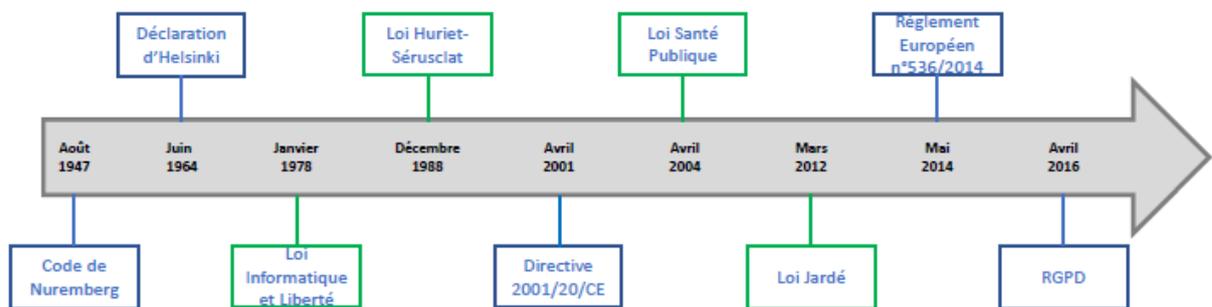


Figure 1 : Frise chronologique de l'évolution des lois et réglementations notables dans les essais cliniques.

## 1. La réglementation

### a. Le procès et le code de Nuremberg<sup>1</sup>

Le code de Nuremberg découle du procès de Nuremberg. Ce procès condamne 20 médecins et 3 scientifiques. Ces personnes sont accusées d'expérimentations médicales lors de la Seconde Guerre Mondiale dans les camps de concentration et d'extermination sur des millions de victimes.

Auparavant, les expérimentations médicales ont toujours eu lieu sans le consentement des personnes qui s'y prêtaient. Mais lors de la Seconde Guerre Mondiale, celles-ci ont été effectuées dans des conditions inacceptables. Cette situation a permis de réaliser que les expérimentations médicales pouvaient être dangereuses et qu'il fallait instaurer des règles.

De ce procès ont résulté 10 règles qui se sont ensuite nommées le Code de Nuremberg. C'est la première fois que la bioéthique moderne est déterminée ainsi que la légitimité d'une recherche. C'est la naissance du consentement de la personne se prêtant à la recherche.

#### i. *Le procès de Nuremberg*

Ce procès a débuté le 9 décembre 1946. Les 4 chefs d'accusation sont :

- Le complot ;
- les crimes contre la paix ;
- les crimes de guerre ;
- les crimes contre l'Humanité.

La partie juridique comprend rapidement que c'est l'échelle éthique qui est en jugement dans ce procès. La défense des accusés est fondée sur des arguments déstabilisants les juges.

En effet, les expériences menées par ces médecins et scientifiques dans les camps de concentration et d'extermination étaient approuvées et

demandées par le pouvoir Allemand et les institutions de recherche Allemande. Une grande partie de l'Allemagne était au courant de ce qui se passait dans les camps. Les médecins approuvaient ces expériences présentées lors de congrès et de conférences. Des médecins et/ou institutions demandaient aux médecins présents dans les camps de mener certaines expériences pour pouvoir faire des conclusions sur des situations particulières. On peut donc penser que si personne n'ébruait ces expérimentations, c'est que les personnes adhéraient à ce fonctionnement.

C'est pourquoi, de nombreuses personnes considèrent que les 23 accusés de ce procès ne constituent qu'une minime portion des personnes à incriminer car presque la totalité du corps médical était avertie et/ou approuvait ces atrocités.

3 médecins ont été réquisitionnés pour aider les juges sur l'imputabilité des médecins accusés dans ces expériences.

Le premier médecin appelé devait guider le ministère public sur le domaine médical, organiser les déclarations des témoins ainsi qu'examiner le degré des souffrances physiques et psychiques imposées aux victimes. Les deux autres médecins ont pris part lorsque les avocats des accusés déclarent la ressemblance entre les expériences dans les camps de concentration et celles menées par les Américains. Après étude des expériences effectuées aux Etats-Unis, on peut dire que celles-ci respectaient les conditions éthiques du *Journal of The American Medical Association* qui stipule que le consentement de la personne se prêtant à la recherche doit être recueilli, qu'il doit y avoir un examen antérieur du risque sur l'animal et que l'expérience doit être conduite sous contrôle médical qualifié.

Après 133 jours de procès, le code de Nuremberg fut érigé.

## *ii. Le Code de Nuremberg*

Pendant le procès de Nuremberg, les juges ont réalisé le néant juridique dans les expérimentations conduites sur l'Homme. C'est pour cela qu'ils ont jugé primordial d'élaborer un code de droit international relatif à l'expérimentation humaine.

Plusieurs ébauches d'un code relatif à l'éthique dans les recherches sur la personne humaine ont été proposées pendant, et juste après le procès.

Les 4 juges du procès ont défini dix fondements déontologiques en août 1947.

La liste est la suivante :

1. Recueil indispensable du consentement volontaire de la personne humaine ;
2. L'expérimentation doit engendrer des résultats favorables, nécessaires à la société et irréalisables autrement ;
3. L'expérimentation doit être motivée sur les résultats de l'expérimentation animale, de la connaissance de la pathologie afin qu'elle soit autorisée ;
4. L'expérimentation doit éviter de provoquer des souffrances physiques et psychiques ;
5. L'expérimentation ne doit pas être menée s'il y a à priori des risques de blessures ou de décès ;
6. Le rapport bénéfice/risque doit toujours être positif ;
7. Des mesures doivent être prises et des moyens fournis pour préserver la personne qui se prête à la recherche ;
8. Les expérimentations doivent être menées uniquement par des personnes qualifiées scientifiquement ;
9. La personne volontaire doit pouvoir arrêter sa participation à tout moment ;
10. L'expérimentation doit pouvoir être interrompue si l'investigateur juge qu'il en est mieux ainsi.

Le Code de Nuremberg est le premier pas vers la sensibilisation des risques des progrès de la science avec les déviations qu'ils peuvent engendrer et l'obligation de les encadrer par des règles et/ou des lois. Il impose que la personne humaine passe avant les intérêts de la science.

#### b. La déclaration d'Helsinki<sup>2</sup>

La déclaration d'Helsinki date de 1964 et a été érigée par la 18<sup>ème</sup> assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale (AMM ou WMA (World Medical Association)). Cette association<sup>3</sup> qui rassemblait à l'origine des médecins internationaux de 27 pays a été créée en 1947. Entre autres missions, elle souhaitait garantir des standards d'éthique et de soins après la Seconde Guerre Mondiale. Elle élabore régulièrement des recommandations, des prises de positions, des résolutions ou des déclarations concernant l'éthique dans la médecine. Les démarches de cette association sont prises en considération par tous les autres organismes internationaux et nationaux liés à la médecine à l'heure actuelle. Elle a diverses missions comme la formation, les droits des patients...

La déclaration d'Helsinki a été amendée 9 fois depuis 1964 jusqu'à récemment en 2013 à la 64<sup>ème</sup> assemblée générale de l'AMM au Brésil.

Cette déclaration stipule que le devoir primaire du médecin est de favoriser la santé, le bien-être et les droits des patients que ce soit dans la pratique des soins courants ou dans un essai clinique.

Concernant, la recherche médicale impliquant la personne humaine, il est indispensable d'évaluer continuellement la sécurité, l'efficacité, la pertinence, l'accessibilité et la qualité de celle-ci. La déclaration d'Helsinki confirme et accentue certains principes du Code de Nuremberg tels que la primauté de la personne par rapport à la recherche, le consentement, la qualification des personnes la pratiquant, la justification du bien-fondé, l'assurance de la prise en charge si préjudice il y a...

La déclaration d'Helsinki instaure de nouveaux principes éthiques pour les recherches cliniques.

Elle renforce les droits des populations et personnes vulnérables.

Elle met en exergue qu'une recherche clinique doit être planifiée et décrite dans un protocole de recherche. Celui-ci doit être soumis et approuvé par un comité d'éthique. Le comité d'éthique a pour mission d'évaluer, de commenter, de conseiller et d'approuver le protocole en prenant en compte les lois et réglementations du pays dans lequel se déroule la recherche avant le début de celle-ci. Il doit être indépendant du promoteur, de l'investigateur ... et doit être qualifié. De plus, tout nouvel évènement survenant lors de la recherche (évènement indésirable, changement de procédures dans le protocole...) doit être de nouveau soumis et approuvé par le comité d'éthique pour que l'essai clinique puisse se poursuivre. A la fin de l'étude clinique, le comité d'éthique doit recevoir un rapport final avec le résumé des résultats et les conclusions.

Elle modifie également un principe du Code de Nuremberg : le consentement doit être donné par toute personne participant à une recherche. La déclaration d'Helsinki introduit le fait que si une personne n'est pas en mesure de donner son consentement, alors on doit chercher à avoir son assentiment et recueillir le consentement de son représentant légal. Si la personne ne donne pas son assentiment, elle ne sera pas impliquée dans la recherche. Son refus doit être respecté.

De même si une personne est incapable physiquement ou mentalement de donner son consentement éclairé et que c'est un critère pour la recherche, le médecin doit obtenir le consentement de son représentant légal s'il est disponible à ce moment-là. Si c'est une situation d'urgence, le consentement de la personne concernée ou de son représentant légal, doit être recueilli dès que possible. En revanche, cette situation doit être approuvée par le comité d'éthique.

Dans ce consentement, il doit être mentionné, si le produit à l'étude sera disponible après l'essai clinique pour les patients ayant reçu un bénéfice.

Un nouveau principe naît lors de la 67<sup>ème</sup> assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale de Taipei à Taiwan, en 2016<sup>4</sup> : pour les recherches sur des tissus ou des éléments d'origine humaine, les investigateurs doivent aussi obtenir le consentement éclairé des personnes se prêtant à la recherche pour l'analyse, le stockage et/ou la réutilisation de leurs tissus et/ou de leurs données. Ce type de recherche doit aussi suivre un protocole, un objectif, des procédures... L'information pour les personnes se prêtant à la recherche doit être complète et équivalente aux informations données lors d'une étude clinique avec intervention.

L'utilisation d'un placebo est encadrée dans certaines conditions uniquement pour éviter tout abus.

Les résultats de l'étude clinique doivent être rendus public.

En résumé, la Déclaration d'Helsinki précise les principes énoncés par le Code de Nuremberg et ajoute de nouveaux principes.

La déclaration d'Helsinki est une des sources de la réglementation des essais cliniques tant au niveau national qu'au niveau international<sup>5</sup>. C'est une base pour de nombreuses lois.

### c. La Déclaration de Manille<sup>6</sup>

La déclaration de Manille de 1981 est une proposition de directives internationales communes entre l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et le CIOMS (Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales) concernant la recherche clinique impliquant la personne humaine. Ces

directives ont permis l'application des principes énoncés dans la Déclaration d'Helsinki.

#### d. La loi Huriet-Sérusclat de 1988<sup>7</sup>

Cette loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales a été publiée au Journal Officiel de la République Française le 22 décembre 1988. C'est la première loi au niveau national qui indique les principes éthiques qui garantissent la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale. Elle a été proposée par Mr Huriet (Professeur agrégé de médecine et sénateur) et Mr Sérusclat (Pharmacien et sénateur).

Elle autorise les « essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » (article L.1121-1 du CSP).

Cette loi distingue deux types de recherches. Les recherches dites avec bénéfice individuel direct et les recherches dites sans bénéfice individuel direct. En fonction de cette classification, les contraintes ne sont pas les mêmes. Elles partent du principe que les volontaires sains qui ne reçoivent aucun bénéfice individuel direct doivent être plus protégés.

Elle stipule également que les contreparties financières pour la participation à une recherche biomédicale sont interdites (article L.1121-8 du CSP). Seules les dépenses liées à cette participation peuvent être remboursées ; parking, frais de déplacement, repas ... Cependant, lorsque la recherche peut présenter des contraintes pour le patient, le promoteur peut indemniser les personnes se prêtant à la recherche. Si la recherche est sans bénéfice individuel, le promoteur doit s'engager à compenser les contraintes subies. Si la recherche est avec bénéfice individuel direct, le promoteur indemnise les préjudices

seulement si sa responsabilité ou celle d'un membre de l'équipe de la recherche est engagée.

<sup>8</sup>Cette loi a été la première loi concernant la recherche clinique en France. En effet, les industries pharmaceutiques souhaitaient étudier les effets potentiels de leurs nouveaux médicaments chez l'Homme. L'autorisation de mise sur le marché des médicaments apparaissait avec une directive européenne. En 1975, une autre directive européenne énonçait le fait que pour l'obtention de cette AMM, il fallait au préalable avoir réalisé des essais cliniques sur des personnes saines et malades. En France, la réalisation d'essais cliniques sur les volontaires sains n'a pas été envisagée à ce moment-là, c'était jugé inacceptable sur les plans déontologique et éthique. C'est en 1984 que le Comité National d'Ethique reconnaissait la nécessité et le devoir de conduire des essais cliniques chez les volontaires sains pour pouvoir avoir des médicaments plus sûrs. Ce même comité, évoque également les principes éthiques à garantir. Les principaux principes éthiques sont :

- le consentement libre et éclairé ;
- les non-contreparties financières ;
- l'avis préalable d'un comité consultatif indépendant ;
- l'assurance pour le promoteur ;
- la présence d'un médecin agréé pour la mise en place de l'essai.

En 1985, un projet est alors en cours de discussion mais sera mis à l'arrêt pendant quelques années. Ce n'est qu'en avril 1988 que ce projet ressort. Certains pharmacologues et les sénateurs Claude Huriet et Franck Sérusclat, seront les initiateurs de ce projet. C'est le 20 décembre 1988 que cette loi sera mise en application.

Elle a été soumise à plusieurs modifications pendant plusieurs années pour être simplifiée dans la loi de Santé publique de 2004.

Cette loi a mis plus de 20 ans avant d'être appliquée. Cela montre les difficultés pour faire évoluer les mentalités et les croyances.

### e. Bonnes Pratiques Cliniques et de Fabrication

#### i. Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)- 1991 (UE) – 2006 (France)

Ces bonnes pratiques cliniques sont entrées en vigueur dans l'Union Européenne en 1991. Elles ne sont pas contraignantes mais ont été libellées pour être appliquées à l'international. En fonction du pays, elles peuvent être un peu différentes bien qu'elles visent toutes les mêmes objectifs.

Les bonnes pratiques cliniques rassemblent un ensemble d'obligation concernant la qualité dans les domaines éthique et scientifique pour la mise en place, la conduite, le suivi et les résultats d'essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain. Ces préconisations peuvent évoluer au fil des années et des évolutions. Les BPC sont la retranscription en droit français des « GCP » (Good Clinical Practices).

En 1997, la conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) a établi des recommandations pour ces Bonnes Pratiques Cliniques. Les « ICH Guidelines for GCP » sont le fruit d'un travail commun entre les industries pharmaceutiques et les autorités réglementaires des Etats-Unis, du Japon et de l'Europe<sup>9</sup>. Ce groupe de travail est parvenu à la publication de nombreuses recommandations dont les E6, qui correspondent au référentiel international des BPC.

En 2001, le Parlement européen décide d'harmoniser les dispositions législatives réglementaires et administratives des états membres à propos des bonnes pratiques cliniques. Les BPC sont énoncées dans la directive 2001/20/CE<sup>10</sup>.

En France, c'est le 24 novembre 2006 que la décision fixant les règles de bonnes pratiques cliniques a été promulguée<sup>11</sup>.

Elles visent à protéger les droits, la sécurité, la crédibilité et la confidentialité des données personnelles concernant les personnes se prêtant à la recherche.

Elles définissent les responsabilités des protagonistes principaux de la recherche clinique. On entend par protagonistes principaux, les promoteurs, les investigateurs, et les comités d'éthique entre autres.

Elles s'adressent aux promoteurs, aux investigateurs et à toutes les personnes agissant lors de ces essais.

Les BPC sont obligatoires, elles sont spécifiées dans le Code de la Santé Publique (CSP) à l'article L.1121-3.

Le chapitre 3 des BPC est destiné aux Comité de Protection des Personnes (CPP). Les obligations des CPP concernant la loi et la réglementation sont énoncées dans le Code de la Santé Publique.

#### *ii. Bonnes Pratiques de Fabrication<sup>12</sup>*

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) proviennent de la décision du 19 novembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication.

Elles énoncent tous les aspects de la production et du contrôle.

Ces bonnes pratiques de fabrication permettent de garantir la sécurité des personnes se prêtant à la recherche ainsi que de s'assurer que les résultats (qualité, efficacité et/ou sécurité) ne sont pas altérés par une mauvaise fabrication du médicament expérimental.

Elles demandent un procédé de fabrication bien établi avec des contrôles réguliers, une logistique déterminée (locaux, stockage, transport), un personnel qualifié et formé, des machines de production qualifiées, des procédures et des modes opératoires écrits et approuvés, une traçabilité complète, des méthodes d'enregistrement et d'analyse des plaintes ainsi qu'un système

d'audit interne pour vérifier le tout. Ceci pour avoir un médicament expérimental bien fabriqué.

f. Convention pour la protection des droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine<sup>13</sup>

En avril 1997, la convention des droits de l'Homme et de la biomédecine est signée en Espagne à Oviedo par le Conseil de l'Europe. Elle est entrée en vigueur en décembre 1999. Elle a été approuvée par la France en 2011 et est entrée en vigueur en 2012 permise par la loi n°2011-814 de juillet 2011. C'est le premier traité international axé sur la bioéthique.

Elle permet de garantir la respectabilité et l'identité de toutes les personnes se prêtant à la recherche ainsi que préserver leurs autres droits et libertés. De plus, elle ajoute la génétique et la transplantation d'organes et de tissus qui étaient très peu représentées dans les textes antérieurs.

La force de cette convention est basée sur des valeurs et des règles bien connues et acceptées internationalement, par exemple la Déclaration des droits de l'Homme<sup>14</sup>.

Le premier chapitre décrit ce qui avait été énoncé auparavant, c'est-à-dire que l'être humain prime sur la recherche, que toutes les personnes ont droit à l'accès aux soins et que les soins y compris lors de la recherche doivent être réalisés avec les mêmes règles et respect que le standard des soins.

Le second chapitre est destiné au consentement de la personne se prêtant à la recherche. Il précise la définition de consentement éclairé et le retrait possible de celui-ci. Le consentement éclairé signifie que la personne se prêtant à la recherche est informée des risques et des bénéfices de celle-ci, et ce qu'il lui sera demandé de faire (examens...). De plus, un article de la présente convention détaille les différentes modalités de consentement en fonction du type de population (apte à consentir ou non).

Cette convention précise le prélèvement d'organes ou de tissus non régénérables. Ces prélèvements ne peuvent pas être effectués si la personne n'a pas la possibilité de consentir. La vente de tout ou partie d'un corps humain est interdite tout comme l'introduction ou la modification du génome de la descendance. Néanmoins, avec ce nouveau point, nous pouvons voir que cette convention a atteint ses limites. Les progrès en matière de génétique se développent plus rapidement que les textes réglementaires.

#### g. La directive n° 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001<sup>15</sup>

Cette directive concerne le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des états membres relatives à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Elle a pour objectif de standardiser les pratiques pour l'élaboration, la conduite et le suivi des essais cliniques.

Elle a été modifiée par la suite en 2006 puis en 2009 par le Parlement européen.

La directive s'applique uniquement aux essais cliniques interventionnels de phase I à IV (article 1<sup>er</sup> de la directive 65/65/CE). Les non interventionnels sont exclus de cette directive. C'est la première fois que l'on voit « essais cliniques » écrit et décrit dans un texte réglementaire. Elle décrit précisément les termes souvent utilisés dans la recherche clinique tels qu'essai clinique, multicentrique, non interventionnel, médicament expérimental, promoteur, investigateur...

Elle définit également toutes les actions parallèles à la conduite d'un essai clinique comme la pharmacovigilance, les comités de protection des personnes.

Concernant la pharmacovigilance et la transparence, deux bases de données connues actuellement de tous ont été érigées dans l'Union Européenne : EudraCT et EudraVigilance. Le dictionnaire médical utilisé pour la pharmacovigilance provient des recommandations de l'ICH et de leur

dictionnaire médical (MedDRA). Ce dictionnaire est international et standardisé.

Comme toute directive, elle a dû être transposée en droit national. Chaque état membre, en fonction de ses propres textes réglementaires, a adapté cette directive. De ce fait, bien que ce texte ait réussi à standardiser certaines pratiques, il reste des disparités entre les états membres.

Le Comité Consultatif de Protection des Personne de la Recherche Biomédicale (CCPPRB) a été remplacé par des comités de protection des personnes (CPP) après cette directive et cette transposition en droit français<sup>16</sup>. L'avis rendu par le comité en charge de l'évaluation de l'essai clinique doit être favorable pour la mise en place et la conduite de celui-ci. De plus, pour mener un essai clinique, le promoteur doit recevoir une autorisation de l'autorité administrative compétente (AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé à ce moment-là) au lieu d'une procédure administrative déclarative de l'intention de recherche auparavant.

Les missions des CPP ont été déterminées : avant la mise en place de l'essai, pendant la conduite de l'essai, après la fin de l'essai, dans leur organisation et leurs responsabilités.

#### [h. La loi relative à la politique de Santé publique de 2004<sup>17</sup>](#)

Cette loi du 9 août 2004, introduit une démarche structurée de la définition, la conduite et l'évaluation des politiques de santé en France.

Elle a permis la transposition en droit français de la directive n°2001/20/CE. C'est en 2006, qu'elle a pu être mise en application avec cette même année la publication des règles de BPC.

Les responsabilités des promoteurs ont évolué dans cette loi. Ils doivent entre autres :

- financer leur recherche ;
- soumettre leur essai pour avis au comité de protection des personnes (CPP anciennement appelé CCPPRB) et pour autorisation à l'autorité de santé compétente (l'ANSM en France).

Le promoteur doit aussi signaler et informer le CPP et l'ANSM de tous événements indésirables graves inattendus, de tout fait nouveau pouvant engager la sécurité des personnes se prêtant à la recherche et toutes les mesures urgentes de sécurité instaurées.

La fin de l'essai clinique doit être notifiée à ces deux instances.

Les missions des CPP ont été étendues. Ils sont responsables de l'évaluation de la pertinence de la recherche, du rapport bénéfice/risque, de la qualification des investigateurs ainsi que des moyens humains et matériels des centres visant à participer à un essai clinique, l'information donnée et le consentement des personnes se prêtant à la recherche.

Les deux types de recherches énoncés lors de la loi Huriet-Sérusclat de 1988, les recherches dites avec et sans bénéfice individuel direct ont été révoquées. La balance bénéfice/risque les remplace.

Les notions de recherches interventionnelles et observationnelles (non interventionnelles) ont également été décrites dans cette loi. Les recherches interventionnelles englobent les recherches biomédicales et les recherches en soins courants.

Les recherches biomédicales sont d'après le CSP, des recherches sur l'Homme pour développer des connaissances biologiques et médicales. Elles permettent l'évaluation de l'efficacité, de la tolérance des produits de santé et des cosmétiques. Elles visent aussi à étudier les mécanismes physiologiques, génétiques et épidémiologiques. Elles ont aussi pour but d'évaluer les effets

potentiels des compléments alimentaires et des autres « produits de santé » non cités à l'article L5311-1 du CSP.

Les recherches en soins courants ont pour objectif d'évaluer les soins courants, hors médicament, pratiqués de manière habituelle. En revanche, ces recherches doivent comporter des risques et des contraintes minimales pour la personne se prêtant à la recherche.

Cette loi vise à la transparence des essais cliniques. De ce fait, des associations de malades font partie intégrale du collège éthique des CPP. L'ANSM doit aussi implémenter les protocoles de recherche clinique dans une base de données nationale.

Pour garantir la qualité des résultats, il y a eu la mise en place de contrôle de la qualité des recherches. Les contrôleurs dénommés les attachés de recherche clinique, vérifient le respect des BPC. Ils ont accès aux données des patients et doivent se tenir au secret professionnel.

Cette loi a permis de simplifier et d'harmoniser les démarches. En revanche, la distinction recherche biomédicale et recherche en soins courants a été jugée compliquée par les promoteurs d'essais cliniques. Toutes les recherches n'étaient pas décrites dans ce texte de loi, ce qui a créé des difficultés pour les promoteurs.

#### i. La loi Jardé n°2012-3003 du 5 mars 2012<sup>18</sup>

La première proposition de loi a été effectuée en janvier 2009 mais elle a uniquement été votée et publiée au journal officiel en 2012 puis appliquée en novembre 2016.

La loi Jardé souhaitait réduire les possibles liens d'intérêts entre les promoteurs, les investigateurs et les CPP. Le règlement européen était déjà en pourparlers. Ces deux nouveautés les plus importantes sont la prise en compte des recherches observationnelles dans la loi et la désignation aléatoire des CPP.

Pour Mr Jardé, toute recherche conduite sur des personnes volontaires saines ou malades pour le développement des connaissances médicales et biologiques, est définie comme « recherche impliquant la personne humaine » (RIPH).

Elle a créé un cadre juridique pour toutes les catégories de recherches qu'elles soient interventionnelles ou observationnelles. 3 catégories de recherche ont été déterminées :

- Catégorie 1 (RIPH I) : recherches interventionnelles (anciennement recherches biomédicales) ;
- Catégorie 2 (RIPH II) : recherches avec risques et contraintes minimales (anciennement soins courants) ;
- Catégorie 3 (RIPH III) : recherches non interventionnelles (anciennement observationnelles).

La classification a été établie selon le niveau de risque des recherches impliquant la personne humaine. Selon cette classification, les recherches doivent respecter des exigences réglementaires différentes.

Les RIPH 1 sont les recherches qui comportent le plus de risques et qui ne sont pas motivées dans la prise en charge des soins courants. Ces recherches sont tenues d'avoir un numéro d'enregistrement EudraCT (le numéro EudraCT : European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database) permet d'identifier chaque essai clinique réalisé dans un ou plusieurs lieux de recherches situées dans l'UE ou ID-RCB le cas échéant. Pour être conduite, ces recherches doivent avoir obtenu l'avis favorable d'un CPP et l'autorisation de l'ANSM. Le promoteur doit avoir souscrit une assurance et les investigateurs doivent recueillir un consentement écrit de la personne se prêtant à la recherche. De plus, au niveau du traitement des données, le promoteur doit démontrer que le traitement des données est en conformité avec le RGPD et la loi informatique et libertés.

Les RIPH 2 sont les recherches qui comprennent une ou plusieurs procédures en plus de la pratique habituelle mais justifient de risques et de contraintes minimales pour la personne qui s'y prête. Le critère minimal est évalué selon plusieurs aspects tels que l'âge, la pathologie, la fréquence des procédures... Une liste de procédures a été publiée par un arrêté du Ministère de la Santé en mai 2017 puis en avril 2018<sup>19</sup> pour aider les promoteurs à savoir si leur essai peut faire partie de cette classe de recherches. Ces recherches sont tenues d'avoir un numéro d'enregistrement ID-RCB. Les modalités du recueil de consentement ainsi que les autorisations réglementaires sont allégées par rapport aux RIPH 1. Au niveau réglementaire, ce type de recherche nécessite uniquement d'obtenir un avis favorable du CPP et d'informer l'ANSM. Le recueil du consentement peut être oral ou écrit. En revanche, comme les RIPH 1, le promoteur doit démontrer que le traitement des données est en conformité avec le RGPD et la loi informatique et libertés et avoir souscrit une assurance.

Les RIPH 3 sont les recherches non interventionnelles ou dites observationnelles. Toutes les procédures sont réalisées de manière habituelle dans le standard de soins. Ces études peuvent être effectuées par exemple pour évaluer l'observance d'un traitement, ou la sécurité d'emploi d'un traitement dans la pratique des soins courants. L'arrêté d'avril 2018 cité ci-dessus, précise également les recherches pouvant être catégorisées en RIPH 3. Cela peut concerner, des questionnaires, des entretiens... qui n'engagent pas la sécurité de la personne et ne modifient pas la prise en charge standard des soins. Ces recherches ne comportent aucun risque ni contrainte et les procédures et traitements sont réalisés conformément à la pratique habituelle.

Ces recherches ont finalement aussi un cadre réglementaire. Comme les RIPH 2, elles nécessitent d'obtenir l'avis favorable du CPP, d'informer l'ANSM et avoir un numéro d'enregistrement ID-RCB. L'avis favorable d'un CPP a permis la reconnaissance au niveau international de ces recherches. Avant cela, peu de publications avaient pu être éditées, car les journaux et revues scientifiques réclamaient un avis favorable d'un comité d'éthique.

Cependant, ces RIPH 3 n'ont pas la nécessité de recueillir un consentement écrit ou oral et n'ont pas besoin de souscrire une assurance. Pour le recueil des données, les investigateurs requièrent seulement une non-opposition de la personne se prêtant à la recherche. Pour le traitement des données, le promoteur doit démontrer que le traitement des données est en conformité avec le RGPD et la loi informatique et libertés.

La vigilance des recherches impliquant la personne humaine a été augmentée et améliorée par l'ordonnance de juin 2016 après un accident sur essai clinique entraînant le décès d'un participant (volontaire sain). Cette modification a pour but d'augmenter la sécurité des personnes se prêtant aux recherches. La loi Jardé accroît les contraintes relatives à la déclaration des événements indésirables graves se produisant lors des RIPH 1 bien que la pharmacovigilance soit une obligation dans les 3 catégories de recherches. En plus de ce qui existait déjà, les promoteurs des RIPH 1 doivent notifier immédiatement :

- toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu (EIGI) que ce soient des volontaires sains ou des patients ;
- tout effet indésirable grave attendu et événement indésirable grave apparu en France chez des volontaires sains ;
- tout fait nouveau et mesure urgente de sécurité.

Ces déclarations doivent être effectuées à l'ANSM et à Eudravigilance en parallèle.

Un fait nouveau est une nouvelle donnée qui pourrait modifier le rapport bénéfice/risque de la recherche ou du produit, engendrer des modifications d'utilisation d'un produit, voir suspendre ou modifier ou arrêter la recherche ou d'autres recherches semblables.

L'information au patient est quant à elle, une caractéristique commune des 3 catégories de recherche impliquant la personne humaine. Toute personne se prêtant à une recherche doit avoir une information écrite concernant celle-ci.

Un investigateur, formé pour la recherche doit informer la personne concernée sur les objectifs, les risques, les contraintes, les bénéfices potentiels, la durée de sa participation, les traitements autorisés et refusés, la possibilité ou non de participer en même temps à une autre recherche, les autres options thérapeutiques, le cas échéant, le traitement de ses données dans son ensemble, de ses droits et ce qui se passera après la fin de la recherche.

Ce qui diffère entre les différentes catégories de recherches sont les conditions d'information. Les participants doivent avoir une information individuelle pour les RIPH 1 tandis qu'une information collective est possible par dérogation de la CNIL pour les RIPH 2.

Veillez trouver ci-dessous, une affiche réalisée dans le cadre de mon stage hospitalier de 5<sup>ème</sup> année de pharmacie à la pharmacie hospitalière de Rouen dans le secteur des essais cliniques. Cette affiche résume les différentes classifications des recherches impliquant la personne humaine ainsi que les modalités à respecter.

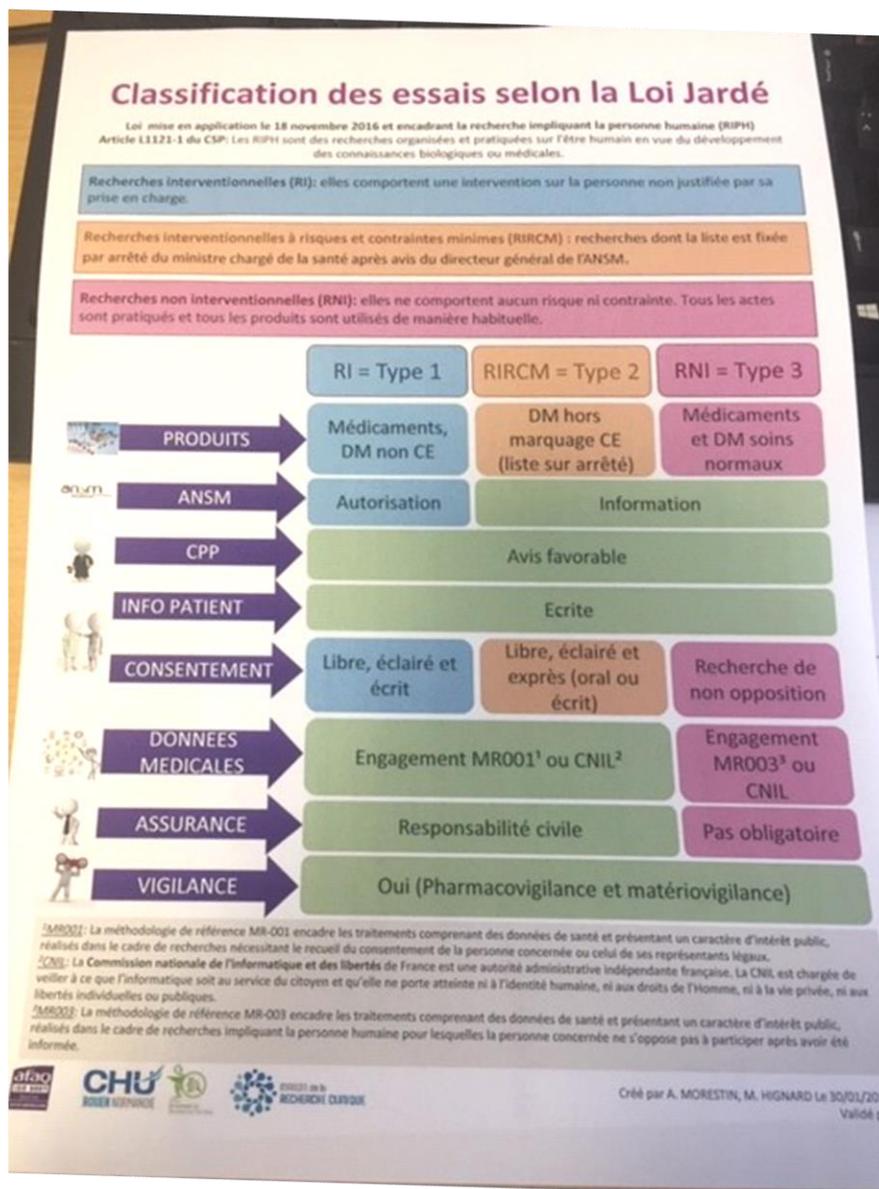


Figure 2 : Classification des essais selon la Loi Jardé

Les situations d'urgence ont également été clarifiées dans cette loi. Le promoteur peut désormais obtenir, auprès du CPP, une dérogation au consentement de la famille ou de la personne de confiance, même si celle-ci est présente, si le patient est en urgence vitale. Le recueil du consentement de la famille ou de la personne de confiance se fera dès que possible. L'objectif étant toujours de recueillir le consentement du patient une fois que son état le permettra. Le patient doit être informé qu'il peut ensuite, s'il le souhaite,

demander son opposition au traitement des données précédemment recueillies.

Avant la Loi Jardé, ce type de recherche pouvait avoir lieu uniquement si la famille ou la personne de confiance avait consenti préalablement ou si cette dernière n'était pas présente au moment de l'inclusion du patient. Cela impliquant que seuls les patients isolés étaient inclus dans ce type de recherche ce qui ne constitue pas une représentation globale de la population mais plutôt un certain type de population classé comme vulnérable.

Le retrait du consentement a également été mis en place à la suite de l'article 7 du RGPD. En effet, la personne peut retirer son consentement à tout moment sans que ses futurs soins médicaux ne soient affectés et sans préjudice. Cependant, si le patient a signé un consentement, les données recueillies avant son retrait de consentement peuvent être traitées.

Les recherches génétiques ont aussi été clarifiées. Auparavant, on ne pouvait faire de recherche sur les échantillons génétiques d'une personne autre qu'à des finalités médicales ou scientifiques. La personne se prêtant à cette recherche devait avoir signé un consentement pour ceci.

Depuis la loi Jardé, les recherches génétiques peuvent être effectuées à d'autres fins que celles précitées, si la personne concernée est informée et ne s'est pas opposée. Si la personne concernée ne peut pas être identifiée ou jointe, le promoteur peut recevoir une dérogation à l'obligation d'information. Un CPP doit être consulté et devra garantir que cette personne ne s'était pas opposée à ce type de recherche. Le CPP émettra ensuite un avis sur le problème rencontré. Si l'avis est favorable, cette recherche pourra être réalisée. Si l'avis est défavorable, la recherche ne pourra avoir lieu.

Cela ouvre la possibilité d'effectuer des recherches génétiques sur des personnes décédées.

Néanmoins, si la personne a pu être identifiée et jointe, le promoteur doit lui demander si elle souhaite être prévenue en cas de diagnostic d'une altération génétique.

Un développement sur la collecte d'échantillons biologiques lors d'essai clinique a vu le jour. Avant cette loi, lorsque des échantillons biologiques étaient collectés pour une étude clinique, il fallait demander l'accord au ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, à l'Agence Régionale de Santé (ARS) et au CPP.

A partir de la loi Jardé, il suffit de soumettre un dossier de demande d'autorisation au Ministère chargé de la recherche.

La rémunération des participants à un essai clinique a été spécifiée. En effet, en France, la rémunération pour participer à une étude clinique est interdite. Le corps humain n'est pas source de rémunération dans l'éthique française. En revanche, lorsqu'une étude nécessite beaucoup de visites et de procédures en comparaison aux soins habituels, le promoteur peut proposer une compensation. Cette compensation ne peut excéder 4500 euros par personne et par an. Elle permet de compenser la perte de salaire, de temps... Cela doit être évalué par le CPP alloué à l'étude. Un CPP peut demander à supprimer des compensations si elles ne sont pas légitimes ou au contraire il peut demander que des compensations soient payées dues aux nombreuses contraintes de l'étude.

Cependant, tous les frais (essence, parking...) liés à l'étude clinique doivent être pris en charge par le promoteur.

La dernière avancée notable concerne les CPP. Antérieurement, le CPP responsable de l'évaluation d'un projet de recherche clinique était le CPP du lieu de l'investigateur principal et/ou coordinateur. Depuis la mise en application de cette loi, le CPP est nommé aléatoirement par un tirage au sort pour éviter tout possible conflit d'intérêt entre CPP, investigateurs et promoteurs. Les demandeurs d'autorisation d'essai clinique se connectent sur une interface internet, CNRIPH (Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine). Une fois le dossier complété et téléchargé, un tirage au sort a lieu pour désigner le CPP en charge de l'évaluation du dossier. Cette avancée a été inadéquate car certains projets de recherche

demandent des compétences particulières que certains CPP ne pouvaient se procurer rapidement ce qui a engendré des délais dans le traitement des dossiers. Pour répondre à cette complication, une loi a été publiée en 2018 pour améliorer le tirage au sort. Depuis, des champs supplémentaires sont à remplir pour préciser les caractéristiques de la recherche (la pathologie, la population...). Cela a permis d'allouer les projets de recherche à des CPP disponibles et ayant les compétences requises.

Bien que le Règlement européen 2014/536 ait été mis en place très récemment, la loi Jardé reste un texte applicable en France. En effet, le règlement européen est relatif uniquement aux recherches interventionnelles portant sur le médicament. La loi Jardé reste applicable pour toutes les autres recherches.

#### j. Règlement n°536/2014 du Parlement européen relatif aux essais cliniques de médicament à usage humain<sup>20</sup>

La directive 2001/20/CE est très restrictive et complexe à mettre en œuvre, les pays européens sont devenus beaucoup moins attractifs pour les essais cliniques, c'est pour cela que la Commission Européenne, a développé ce règlement. Il vise à révoquer la directive 2001/20/CE. Comme sa référence l'indique il a été publié au journal officiel de l'Union européenne en 2014.

Le choix d'un règlement plutôt que d'une directive est la réduction de la marge d'autonomie réglementaire au niveau national.

Ce règlement a pour but de simplifier l'administratif, de réduire les délais et de standardiser les procédures au niveau européen pour obtenir des autorisations d'essais cliniques pour les recherches interventionnelles. Avec les années passées, on s'est vite rendu compte que la directive précédente 2001/20/CE n'avait pas assez harmonisé les pratiques.

Pour ce faire, un dispositif informatique puissant, le portail unique européen a été mis en place. Dû à cette complexité, puis au Brexit entraînant le déménagement de l'EMA de Londres à Amsterdam, la mise en application de ce règlement a eu lieu le 31 janvier 2022. Le portail de l'UE est destiné à servir de guichet unique pour la soumission des données et d'informations relatives aux essais cliniques.

Ce règlement permet une évaluation centralisée et coordonnée des demandes d'autorisations d'essais cliniques pour tout essai conduit dans un ou plusieurs pays de l'UE. Le portail européen, informatique, garantit cette simplification de procédures. Une base de données gérée par l'EMA, est également en lien avec le portail unique européen pour réunir toutes les informations liées aux essais cliniques.

Le règlement n°536/2014 se veut garant de la transparence des essais cliniques en UE.

#### *i. Les changements apportés par ce règlement Européen*

<sup>21</sup>La mise en place de ce règlement nécessite une coopération étroite entre les pays de l'UE, les autorités nationales de santé et les comités d'éthique. Certains aspects sont encore en cours d'étude, tels que le rôle des comités d'éthique, l'assurance et la protection des données.

Certains pays membres de l'UE avaient déjà commencé à initier une phase pilote de ce règlement dont la France, l'Italie, l'Autriche et l'Allemagne. Cette phase pilote est maintenant révoquée mais une phase préparatoire la remplace.

La procédure d'évaluation comprend un état membre rapporteur qui coordonne l'évaluation avec un ou plusieurs états membres concernés. La procédure est répartie en 3 étapes : la validation, l'évaluation et la décision.

La partie I qui concerne entre autres, les qualités techniques, scientifiques, non cliniques, cliniques, les risques et bénéfices, et les objectifs reçoit une évaluation conjointe des états membres sous la direction d'un des pays rapporteur désigné par l'EMA.

Cette évaluation dure 45 jours et se compose de 3 étapes. :

- La phase d'évaluation initiale par l'état membre rapporteur. Celui-ci a 26 jours à compter de la validation du dossier pour effectuer sa mission ;
- La phase d'examen coordonné, les états membres concernés ont 12 jours après l'évaluation initiale pour émettre des commentaires ;
- La phase de consolidation, est la phase où l'état membre rapporteur doit finaliser son rapport dans les 7 jours en prenant en compte les avis et commentaires des états membres concernés et leur transmettre ce rapport final.

L'état membre rapporteur peut demander un délai supplémentaire de 31 jours si des demandes de modifications ou des questions sont formulées pour le promoteur. Le promoteur a 12 jours pour répondre. Puis les états membres concernés disposent aussi de 12 jours pour réaliser cette phase d'évaluation coordonnée. Ensuite l'état membre rapporteur doit faire son rapport final d'évaluation dans un délai de 7 jours. Si le promoteur ne répond pas, la demande d'autorisation d'essai clinique est annulée. S'il y a un désaccord entre les états membres concernés, l'EMA peut procéder à un arbitrage.

La partie II correspond aux aspects éthiques et de faisabilité locale (consentement, information, assurance...) est évaluée au niveau national par un des comités d'éthique du pays en question.

Chaque état membre concerné réalise un rapport d'évaluation dans un délai de 45 jours, une fois le dossier validé. Il se peut que des informations supplémentaires soient demandées au promoteur. Dans ce cas, le promoteur a 12 jours pour répondre. L'état membre concerné a 19 jours pour transmettre son rapport final.

Les 12 et 19 jours ne sont pas une durée supplémentaire, ils doivent être comptés dans les 45 jours.

Une fois la décision finale prise, les états membres concernés doivent informer le promoteur par une notification via le portail unique européen.

La partie I et la partie II doivent être soumises conjointement. Si ce n'est pas le cas, la partie II ne peut être soumise qu'une fois la décision finale de la partie I rendue.

<sup>22</sup>Un nouveau concept est introduit dans ce règlement : essai clinique de bas niveau. Cela veut dire que le médicament expérimental est autorisé et utilisé conformément à l'AMM ou sur la base de preuves scientifiques. Ce type d'essai comporte un risque minimal ou des charges supplémentaires pour la sécurité des patients par rapport à la pratique courante. Dans ce cas, aucune assurance supplémentaire du promoteur est nécessaire, et un consentement allégé peut être demandé. En effet, ce type d'essai clinique ne présente pas un risque supplémentaire pour les patients par rapport à la pratique standard des soins. C'est pour cela que l'assurance du médecin, de l'institution ou du produit d'assurance responsabilité civile est suffisante.

Au niveau sécurité d'emploi du médicament expérimental, une nouvelle règle est établie. Le médecin investigateur n'a plus besoin de notifier au promoteur les événements indésirables si ceux-ci sont déjà inscrits dans le protocole. La déclaration des effets indésirables se fait sur la base de données européenne Eudravigilance. Le rapport annuel de sécurité effectué par le promoteur est aussi simplifié et non demandé pour les médicaments autorisés et utilisés conformément à leur AMM.

Les essais cliniques en situation d'urgence ont été redéfini. Ceux-ci peuvent être conduits sans l'obtention préalable du consentement du patient ou de son représentant légal, si un bénéfice direct (avec des raisons scientifiques) peut lui être apporté, qu'il est impossible de joindre le représentant légal, que l'essai se rapporte directement à la pathologie du patient et que l'essai

comporte uniquement un risque minimal et des contraintes minimales par rapport à la norme des soins.

Cependant, il est convenu que la recherche du consentement doit se faire une fois l'essai effectué. Le patient et/ou le représentant légal doivent être informés de leur possibilité d'opposition au traitement des données recueillies.

#### *ii. Phase pilote ou phase Préparatoire en France<sup>23</sup>*

L'application de ce règlement demande une certaine adaptation des procédures de travail pour les autorités compétentes et les comités d'éthique. Pour se projeter et réussir à être conforme à ce règlement lors de sa mise en application, la France a décidé d'initier une phase pilote depuis 2015 pour les promoteurs volontaires.

Les promoteurs peuvent se préparer aux nouvelles instructions (dossier de demande, délais...).

En ce qui concerne les CPP cela leur permet d'harmoniser leurs pratiques et se préparer à respecter les délais calendaires requis par le règlement européen. En 2015, seulement 21 CPP se sont portés volontaires. A l'heure actuelle tous les CPP participent à cette phase pilote.

Pour l'ANSM, la phase pilote leur permet de se préparer à la centralisation des évaluations et des demandes d'autorisations. Elle accroît sa position au sein de l'Europe.

Selon le règlement européen, l'ANSM a la charge de l'évaluation scientifique (partie 1) du dossier et le CPP concerné a la charge de la protection des personnes, des dispositions financières et de la faisabilité locale.

La phase pilote nécessite que les deux dossiers (parties 1 et 2) soient soumis le même jour à l'ANSM et au CPP. Certains documents sont requis par l'ANSM

et/ou le CPP. De plus, l'ANSM demande un nommage des documents soumis tels que décrits dans le Tome 1 de l'ANSM.

Tableau 1 : Documents constitutifs du dossier ANSM pour la phase pilote (*site internet : [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) consulté en 2021*)

Dossier ANSM						
<b>PARTIE I</b>						
Ref annexe 1 du RE	Documents	A	B	C	D	Commentaires
B	Lettre d'accompagnement	■			■	Modèle de courrier de demande d'AEC de l'ANSM
C	Formulaire de demande	■			■	Formulaire issu de la base européenne EudraCT (format XML + PDF)
D	Protocole de l'essai Ainsi que : - résumé du protocole (cf <i>Annexe 3</i> ) - charte du comité de surveillance indépendant	■			■	Format et contenu définis par recommandation européenne sur Bonnes pratiques cliniques
E	Brochure investigateur ou résumé des caractéristiques du produit RCP	■			■	Format et contenu définis par recommandation européenne sur les Bonnes pratiques cliniques
F	Documents relatifs aux BPF pour le médicament expérimental		■			
G	Dossier du médicament expérimental		■			
H	Dossier du médicament auxiliaire		■		■	
I	Avis scientifique Plan d'investigation pédiatrique (PIP)		■		■	
J	Contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux	■				
	Attestation d'importation des médicaments expérimentaux			■		

A : document requis dans tous les cas

B : document requis le cas échéant

C : demandé conformément à la réglementation actuelle en vigueur (ne sera plus requis avec le Règlement européen)

D : à transmettre au CPP [en plus de la partie II](#)

Tableau 2 : Documents requis pour la phase pilote pour le CPP (site internet : [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) consulté en 2021)

Dossier CPP						
PARTIE I (colonne D)						
Ref annexes 1 du RE	Documents	A	B	C	D	Commentaires
B	Lettre d'accompagnement	■			■	Modèle de courrier de demande d'AEC de l'ANSM
C	Formulaire de demande	■			■	Formulaire issu de la base européenne EudraCT (format XML + PDF)
D	Protocole de l'essai Ainsi que : - résumé du protocole (cf <a href="#">Annexe 3</a> ) - charte du comité de surveillance indépendant	■			■	Format et contenu définis par recommandation européenne sur Bonnes pratiques cliniques
E	Brochure investigateur ou résumé des caractéristiques du produit RCP	■			■	Format et contenu définis par recommandation européenne sur les Bonnes pratiques cliniques
H	Dossier du médicament auxiliaire		■		■	
I	Avis scientifique Plan d'investigation pédiatrique (PIP)		■		■	

**PARTIE II (français impératif)**

Ref annexes 1 du RE	Documents	A	B	C	Commentaires
K	Modalités de recrutement	■			Y compris les annonces publicitaires, documents imprimés, sonores ou vidéo et les procédures traitant des réponses à ces démarches publicitaires
L	Lettre d'information Formulaire de consentement Procédure de consentement	■			Adaptée aux tranches d'âge et de compréhension des personnes concernées
M	Aptitude des investigateurs	■			Dont les CV (avec n°CNOM/RPPS), datés, signés
N	Adéquation des équipements	■			Justification de l'adéquation des moyens humains, matériels et techniques au projet de recherche et compatibilité, sauf si lieu bénéficie d'une autorisation (L1121-13)
O	Attestation d'assurance	■			Règlement européen : art. 76 Code de la Santé publique : art. L.1121-10 et art. R.1121-4 à R.1121-9
P	Dispositions financières	■			Cf <a href="#">Annexe 3</a>
R	Preuve de la conformité du traitement des données	■			Déclaration du promoteur ou de son représentant certifiant la conformité au règlement n°2016/679 dit règlement général sur la protection des données (RGPD)
	Document additionnel à la demande d'avis du CPP sur un projet de recherche	■		■	

A : document requis dans tous les cas / B : document requis le cas échéant  
C : demandé conformément à la réglementation actuelle en vigueur (ne sera plus requis avec le RE)

Une fois les deux dossiers soumis aux deux instances : celles-ci ont 7 jours pour évaluer la recevabilité. Si ni le CPP ni l'ANSM n'a de question et/ou de demande de modification, la fin d'évaluation a lieu au bout du 33<sup>ème</sup> jour après l'instruction du dossier. Dans ce cas, la notification d'autorisation et d'avis favorable advient à J36.

Au contraire, si au moins une des deux instances a des questions et/ou des demandes de modifications à effectuer, celles-ci sont formulées à J33 au promoteur. Celui-ci a 12 jours calendaires pour y répondre. Les instances ont à leur tour 12 jours pour évaluer les réponses fournies. Et à J60 la notification

d'autorisation et d'avis favorable ou de refus et d'avis non favorable est donnée.

En revanche, ces délais ont été fixés pour respecter le futur règlement européen. S'il y a des déviations, cela ne vaudra pas pour rejet du dossier. Cette procédure est expérimentale et proposée sur la base du volontariat, les dates buttoirs ne sont pas opposables.

Cette phase pilote a été remplacée par la phase préparatoire lors de la mise en application du règlement européen.

### *iii. Procédures de Fast Track en France*

L'ANSM a également mis en place depuis 2018 un processus rapide pour l'accès aux traitements innovants pour les patients, dénommé Fast Track. Il y a deux options de Fast Track : Fast Track 1 et Fast Track 2. Ces deux procédures visent à raccourcir les délais des demandes d'autorisation d'essais cliniques.

Le Fast Track 1 (« Accès à l'innovation ») est développé pour les essais cliniques sur des nouveaux médicaments et sur les médicaments de thérapie innovante (MTI). Pour les nouveaux médicaments hors MTI, le délai maximum est de 40 jours tandis que pour les MTI, le délai maximum est de 110 jours.

Le Fast Track 2 (« Soutien au développement ») est ouvert aux essais sur des médicaments et des MTI déjà connus. Dans ces cas, les délais de procédures sont respectivement de 25 et de 40 jours.

Ces procédures optionnelles sont basées sur le volontariat des promoteurs.

#### *iv. Bénéfices et limites de ce règlement européen*

La directive 2001/20/CE a apporté des améliorations significatives à la sécurité et à la validité éthique des essais cliniques dans l'UE et à la fiabilité des données obtenues à partir des essais cliniques, mais elle est sévèrement critiquée dans le secteur pharmaceutique.

Tous les essais cliniques soumis dans les pays membres de l'UE seront évalués dans les mêmes conditions et de façon similaire. Le nouveau règlement européen introduit certaines mesures importantes qui devraient contribuer à accroître la recherche clinique en Europe.

En revanche, l'aspect éthique est toujours évalué au niveau national pour respecter les principes éthiques de chaque pays, ce qui rend cette harmonisation imparfaite.

A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'harmoniser l'évaluation de l'éthique car tous les pays sont différents sur ce point.

Le souhait d'harmoniser et de créer un portail unique a nécessité beaucoup plus de temps que celui prévu par les protagonistes de ce règlement européen.

En effet, le règlement sur les essais cliniques de médicaments est entré en vigueur le 31 janvier 2022, ainsi que le portail et la base centralisée pour les essais cliniques (CTIS pour Clinical trial information system). Le CTIS centralise dans une plateforme unique le processus de soumission des demandes d'essais cliniques ainsi que l'évaluation et l'autorisation par les états membres.

## 2. La CNIL et le RGPD

### a. La CNIL<sup>24</sup>

La CNIL est la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Elle a été fondée par la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978. Elle permet de surveiller que la protection des données personnelles incluses dans les fichiers informatiques ou papiers est bien appliquée dans les domaines public et privé. Une donnée personnelle est une information (ex : N° de carte nationale d'identité) ou un ensemble d'information (ex : nom et prénom, date de naissance...) permettant d'identifier un individu.

La CNIL est une autorité administrative indépendante française, cela veut dire que c'est un organisme public qui opère au nom de l'état, mais qui n'est pas sous l'autorité de celui-ci.

La CNIL est une autorité française impliquée dans les missions du Comité européen de la protection des données (CEPD). Elle collabore également avec l'association francophone des autorités de protection des données personnelles. A l'heure actuelle 67 états et gouvernements francophones sur les 88 existants ont une loi sur la protection des données. 52 d'entre eux ont une autorité de protection des données personnelles.

Elle est composée de 18 membres : 4 parlementaires, 5 personnes qualifiées, 1 membre de la commission d'accès aux documents administratifs, 6 représentants des hautes juridictions et 2 membres du conseil économique, social et environnemental.

Les membres de la CNIL se rencontrent une fois par semaine en séances plénières sur un ordre du jour. Le plus souvent, l'ordre du jour concerne l'évaluation de projets de loi et de décrets qui sont soumis à la CNIL pour avis par le gouvernement.

Les réunions restreintes sont organisées avec seulement 5 membres et un Président (qui n'est pas le Président de la CNIL). Ces réunions portent sur la formulation des sanctions pour les responsables de traitement qui ne respectent pas la loi. Le responsable de traitement est la personne qui détermine l'objectif du traitement et la façon de le réaliser.

Ses missions principales sont l'alerte, le conseil, l'information, le contrôle et la sanction.

#### *i. Missions de la CNIL*

Ses premières missions sont d'informer et de protéger les droits des personnes.

En effet, la CNIL procède à des actions d'information pour le grand public par la presse, son site internet, les réseaux sociaux et par des outils pédagogiques. L'information de cette autorité passe également par des colloques, des salons ou des conférences pour informer les participants mais aussi s'informer elle-même. De plus, tout le monde peut lui poser des questions. La CNIL a la charge de répondre aux interrogations des particuliers et des professionnels.

La CNIL protège les citoyens pour qu'ils aient accès à leurs données contenues dans les traitements. Un traitement de données est un acte, ou plusieurs actes portant sur les données. Lorsque l'on parle de traitement des données, cela peut être la collecte, l'enregistrement, l'organisation, la conservation, l'adaptation, la modification, l'extraction, la consultation, l'utilisation, la communication et/ou le rapprochement<sup>4</sup>. Si une personne n'est pas satisfaite du traitement de ses données, elle peut adresser une plainte à la CNIL. Les plaintes concernent majoritairement le droit d'opposition, le droit au déréférencement, l'inscription dans les fichiers de la banque de France ainsi que les difficultés dans l'exercice du droit d'accès.

L'accompagnement est une mission importante de cette autorité. Avec le RGPD (règlement général sur la protection des données) qui s'est mis en place

depuis quelques années, la CNIL aide les organismes privés et publics à se mettre en conformité avec ce règlement.

Le conseil est une autre grande part des missions de la CNIL. Elle prend soin de rechercher des solutions aux demandeurs pour qu'ils puissent poursuivre leurs objectifs légitimes tout en respectant les droits et les libertés de chacun. La CNIL a aussi le pouvoir de donner son avis sur des projets de textes gouvernementaux qui concernent la protection des données personnelles.

L'une des missions de la CNIL est d'innover sur les enjeux éthiques des données. Elle collabore au développement de solutions technologiques pour la protection des données personnelles en apportant des conseils aux entreprises le plus tôt possible. C'est le point de contact et de communication avec le domaine de l'innovation du numérique. Une nouvelle plateforme internet appelée LINC (Laboratoire d'Innovation Numérique de la CNIL) est créée pour partager, réfléchir et s'informer sur l'usage du numérique et des données. Le LINC permet de réaliser des projets d'expérimentation et de prototypages technologiques autour des données<sup>25</sup>.

La CNIL travaille sur l'anticipation. Elle anime un comité d'experts extérieurs, sociologues, économistes, anthropologues, philosophes, entrepreneurs, chercheurs, juristes, journalistes... pour consolider sa veille et sa réflexion prospective.

Entre ses diverses missions tournées vers la protection des données personnelles, elle organise des débats publics concernant les nouveaux enjeux du numérique avec des personnes de terrain et des scientifiques. Cela a été débuté après la loi pour une République numérique.

La CNIL a pour rôle de sanctionner lorsque les lois ne sont pas respectées. Elle contrôle la mise en œuvre concrète de la loi. Les contrôles ont lieu soit selon le

programme annuel des contrôles, soit à la suite de réclamations et des signalements ou soit en fonction d'initiatives.

Depuis 2018, une nouvelle mesure est arrivée, c'est l'avertissement. Celui-ci permet à la CNIL d'avertir une entité que son traitement de données est susceptible de ne pas être en conformité avec la loi.

La CNIL a la capacité de mettre en demeure des organismes. Si l'organisme estime que sa sanction n'est pas acceptable il peut déposer un recours devant le Conseil d'Etat dans les 2 mois suivant la décision de la CNIL.

## *ii. Quelques chiffres*

Avec ces quelques chiffres, nous pouvons nous rendre compte de l'importance de la CNIL en France.

En 2018, la CNIL a reçu plus de 189.000 appels téléphoniques pour des questions. L'année d'après, la CNIL a reçu plus de 145.000 appels téléphoniques et plus de 17.000 questions par voie électronique.

En 2019, plus de 14.000 plaintes ont été déposées (+27% par rapport à 2018). Plus de 3 500 vérifications ont été effectuées.

Cette même année, la CNIL a effectué 300 contrôles dont 53 en ligne et 45 sur pièces. Sur ces 300 contrôles, il y a eu 42 mises en demeure et 8 sanctions dont 7 amendes et 5 injonctions sous astreinte.

La majorité des plaintes concernent le secteur d'internet et la téléphonie, suivi de près par le secteur commercial.

Comme nous avons pu le voir précédemment dans les missions dédiées à la CNIL, son objectif est d'accompagner les organismes à la conformité au RGPD. Grâce à ses conseils, plus de 64.000 organismes ont désigné un délégué à la protection des données (DPO) en 2019. Plus de 62.000 personnes/organismes se sont inscrits sur la plateforme qui explique comment se mettre en conformité avec le RGPD.

Plus de 115.000 personnes sont abonnées sur le compte LinkedIn de la CNIL.

*iii. La CNIL dans le domaine de la santé et plus particulièrement de la recherche clinique<sup>26</sup>*

La CNIL définit 2 types de traitement de données dans le domaine de la santé. Il y a l'élaboration d'un entrepôt de données d'un côté et la réalisation d'un projet de recherche de l'autre. En fonction de ce que le responsable de traitement souhaite effectuer avec les données de l'étude, les régimes juridiques sont divergents.

D'après la CNIL, l'élaboration d'un entrepôt de données consiste en la collection de données de santé pouvant être utilisées pour plusieurs recherches cliniques et par plusieurs responsables de traitement sur une longue durée.

La réalisation d'un projet de recherche réside dans le fait que les données seront utilisées seulement dans le cadre d'un objectif précis et d'une durée déterminée.

Pour la constitution d'un entrepôt de données, il doit y avoir un recueil du consentement explicite par les personnes se prêtant à cette recherche. Si ce n'est pas le cas, il doit y avoir une demande d'autorisation « santé » (hors recherche) effectuée. La finalité de celle-ci doit être d'intérêt public.

En ce qui concerne la réalisation d'un projet de recherche, elle doit être conforme à une des méthodologies de référence et une déclaration du promoteur doit être réalisée auprès de la CNIL. Si celle-ci n'est pas conforme à la méthodologie de référence, le promoteur doit faire une demande d'autorisation à la CNIL.

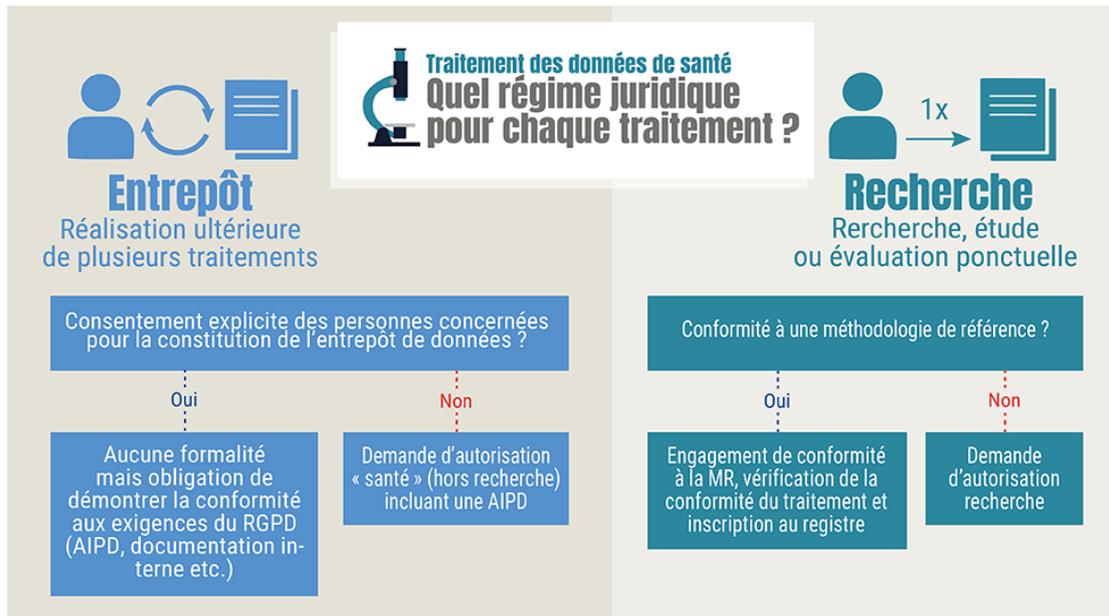


Figure 3 : Traitement des données de santé (Site internet : [www.cnil.fr/fr/traitements-de-donnees-de-sante-comment-faire-la-distinction-entre-un-entrepot-et-une-recherche-et](http://www.cnil.fr/fr/traitements-de-donnees-de-sante-comment-faire-la-distinction-entre-un-entrepot-et-une-recherche-et) , consulté en 2021)

La CNIL a décidé d'instaurer 6 méthodologies de références adaptées à la justice en matière de données de santé.

Les 2 méthodologies de référence les plus utilisées dans le cadre des essais cliniques sont la MR-001 et la MR-003.

La MR-001 concerne les recherches dans le domaine de la santé impliquant la personne humaine qui nécessitent un recueil du consentement. Tandis que la MR-003 ne nécessite pas de recueil du consentement.

Lors d'un essai clinique, le responsable de traitement du promoteur de recherche qui met en œuvre un ou des traitements en conformité avec une des méthodologies de référence doit émettre une déclaration à la CNIL attestant de sa conformité pour la méthodologie de référence choisie pour ses projets. Un responsable de traitement peut choisir plusieurs méthodologies de référence pour ses projets. La déclaration vaut pour tous les projets du responsable de traitement. Elle n'est pas projet dépendante.

En revanche, si le traitement n'est pas fidèle à l'une des méthodologies de référence pour une recherche impliquant la personne humaine, le responsable de traitement doit effectuer une demande d'autorisation à la CNIL.

#### Entrepôt des données

Ces bases de données recueillent des données socio-démographiques, de prise en charge médicale ... Elles sont en général établies pour une longue durée afin de rassembler un maximum de données. De nombreuses personnes peuvent fournir les données.

Les personnes se prêtant à cet entrepôt de données doivent être informées individuellement clairement, complètement et lisiblement sur cet entrepôt de données. Elles doivent aussi avoir la possibilité d'accès, de rectification, d'opposition et d'accès à la portabilité de leurs données le cas échéant.

#### Projet de recherche :

Une étude clinique a un objectif précis et une durée connue. Les données sont donc recueillies spécifiquement pour cette étude et cet objectif.

Les personnes se prêtant à la recherche doivent être informées.

Lorsqu'un responsable de traitement ne sait pas dans quelle catégorie classer son projet, il peut faire appel à la CNIL. Son service de santé pourra aider les responsables de traitement dans cette classification.

Avant toute réalisation de traitement de données, le responsable de traitement doit effectuer une analyse d'impact sur la protection des données (AIPD).

Cette analyse d'impact s'effectue en 3 parties :

- Détailler le traitement des données souhaité avec les aspects techniques et opérationnels ;
- Évaluer la finalité des données, la durée de conservation, l'information et les droits des personnes qui sont non négociables, fixés par la loi et qui doivent être respectés dans tous les cas ;
- Étudier les risques et leurs impacts éventuels sur la personne qui se prête à la recherche.

Ces 3 phases permettent de définir les actions à mettre en place pour la protection des données personnelles.

## b. Le Règlement Général de Protection des Données (RGPD)<sup>27</sup>

Le RGPD spécifie un environnement juridique pour encadrer le traitement des données personnelles dans toute l'Union européenne. Ce règlement est dans la continuité de la Loi française Informatique et Libertés de 1978. Il est entré en vigueur le 25 mai 2018. C'est un acte normatif à portée générale, d'application directe dans les états membres, contraignant pour les institutions, les états membres, les entreprises et les particuliers.

### i. Objectifs

Il a pour objectif de prendre en compte les évolutions technologiques des dernières années, l'augmentation considérable de la collecte et des échanges de données personnelles, l'intégration économique du fait du marché unique et de faciliter les flux de données et les nouvelles modalités d'accès aux données. Il doit également renforcer les droits des citoyens sur leurs données personnelles. Il permet d'assurer une application homogène et cohérente des règles de protection des données personnelles.

Il permet aux ressortissants européens de mieux maîtriser l'utilisation de leurs données personnelles. Il concerne toutes les personnes traitant des données personnelles, et ce dans le cadre privé ou publique.

En supprimant la quasi-totalité des demandes auprès de la CNIL, il responsabilise les acteurs. Seuls les traitements qui peuvent présenter un risque pour la vie privée des personnes doivent avoir obtenu une autorisation de la CNIL.

## *ii. Règles et Principes*

Le RGPD a mis en place 5 règles fondamentales pour la protection des données personnelles.

Il demande au traitement des données : une finalité déterminée et légitime, des données adéquates, pertinentes, non excessives et mises à jour, une durée de conservation limitée, une obligation de sécurité le respect des droits de la personne.

Le RGPD a également posé 6 grands principes. Ce sont :

- La licéité ;
- La limitation des finalités ;
- La minimisation des données collectées ;
- L'exactitude des données collectées ;
- La limitation de la conservation des données ;
- L'intégrité et la confidentialité du traitement de celles-ci.

C'est le responsable du traitement qui doit faire respecter ces principes.

Un traitement est licite si :

- La personne a donné son consentement au traitement de ses données ;
- Le traitement est nécessaire à l'exécution d'un contrat auquel la personne concernée est partie ;
- Le traitement est nécessaire au respect d'une obligation légale à laquelle le responsable de traitement est soumis ;
- Le traitement est nécessaire à la sauvegarde des intérêts vitaux d'une personne ;

- Le traitement est nécessaire à l'exécution d'une mission d'intérêt public ou relevant de l'exercice de l'autorité publique dont est investi le responsable de traitement ;
- Le traitement est nécessaire aux fins des intérêts légitimes poursuivis par le responsable du traitement ou par un tiers.

### *iii. Droits de la personne concernée*

#### Droit à l'information

La personne se prêtant au traitement de ses données a droit à une information renforcée. Elle doit pouvoir être informée sur le contact du responsable du traitement, les coordonnées du délégué à la protection des données (si applicable), les objectifs du traitement (ainsi que sa base juridique), les intérêts légitimes recherchés par le responsable du traitement, les destinataires des données et la volonté du responsable de traitement.

Cette information doit aussi comporter la durée de conservation des données et les droits de la personne concernée (accès, rectification, effacement, opposition, portabilité, retrait du consentement, réclamation).

#### Consentement :

Le consentement doit être écrit, spécifique et compréhensible. Celui-ci doit pouvoir être retiré à tout moment. Le responsable du traitement doit avoir la preuve du consentement.

Pour les personnes mineures de moins de 16 ans, en France, le consentement est fourni par un parent ou le responsable légal.

#### Droit d'accès et de rectification :

La personne concernée doit pouvoir accéder à ses données dans un délai d'un mois maximum.

Le responsable de traitement est en capacité de demander des informations au demandeur pour vérifier son identité. Il peut cependant refuser s'il n'est pas dans la mesure d'identifier le demandeur ou que ses demandes sont infondées

et/ou excessives. Dans ce cas, le responsable de traitement doit notifier à la personne dans un délai d'un mois, pourquoi il ne se passera aucune action et qu'elle n'aura pas la possibilité d'effectuer une réclamation auprès de l'autorité de contrôle ou de former un recours.

La transmission des données peut se faire par voie écrite ou électronique.

Cette demande d'accès doit être gratuite sauf si la personne demande des exemplaires supplémentaires.

Lorsque le responsable de traitement exerce une rectification, un effacement ou une limitation du traitement, il doit en informer les destinataires des données.

#### Droit à l'effacement et à l'oubli :

Ces nouveaux droits, sont une véritable victoire du RGPD. Les personnes ont le droit d'effacer leurs données. Il est possible maintenant de demander le déferencement sur la plateforme concernée.

Le droit à l'oubli concerne 6 situations :

- Inutilité des données ;
- Retrait de consentement ;
- Traitement illicite ;
- Application du droit d'opposition par la personne concernée ;
- Obligation légale ;
- Pour les mineurs devenant majeurs.

En revanche, le droit à l'oubli ne peut être effectué dans les cas suivants :

- Liberté d'expression et d'information ;
- Obligation légale ;
- Intérêt public dans le domaine de la santé ;
- Archivage dans l'intérêt public à des fins de recherches scientifiques, historiques ou statistiques ;
- Constatation, application ou défense de droits en justice.

### Droit à la limitation du traitement :

Ce droit est apparu avec le RGPD. Il s'exerce lorsque l'une des dispositions de licéité du traitement est controversée ou n'est plus pertinente.

Cette limitation peut être réclamée si la personne concernée conteste la fidélité de ses données, ou que le traitement est illicite (la personne préfère la limitation plutôt que l'effacement), ou que les données ne sont plus pertinentes pour le responsable de traitement mais sont considérées comme utiles par la personne concernée pour l'exercice de ses droits en justice ou lorsque le responsable de traitement doit considérer la légitimité des motifs d'une demande d'opposition de la personne concernée.

Une fois le traitement limité, la personne concernée doit donner son consentement pour que les données soient traitées. Néanmoins, les données peuvent être conservées et/ou faire l'objet d'un traitement pour la constatation, l'exercice ou la défense de droits en justice, ou pour la protection des droits d'une autre personne, ou pour des motifs d'intérêt public. Si cela est le cas, le responsable de traitement doit notifier la levée de la limitation des données à la personne qui avait obtenu ce droit.

### Droit à la portabilité :

Ce droit est aussi apparu avec le RGPD. Ce droit signifie que la personne concernée peut demander à recevoir ses données dans un format permettant leur réutilisation. La personne concernée peut aussi demander le transfert de ses données directement au responsable de traitement de son choix. Seulement, ce droit peut s'appliquer que si le traitement est basé sur le consentement ou un contrat et que le traitement des données est réalisé de manière automatisée.

Ce droit permet aux personnes concernées le contrôle et la libre circulation de leurs données.

### 3. Les populations vulnérables

Depuis la loi Huriet-Sérusclat de 1988, des catégories de populations dites vulnérables sont apparues. C'étaient les prisonniers et les mineurs.

Les personnes vulnérables selon la loi Jardé sont les femmes enceintes, parturientes et qui allaitent, les mineurs, les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative (personnes en détention provisoire ou détenues à la suite d'une condamnation), les personnes majeures sous tutelle ou curatelle (sous mesure de protection légale), les personnes incaptes à donner leur consentement, les personnes en situation d'urgence et les personnes malades à qui le procureur de la République a imposé de suivre une cure de désintoxication ou qui sont hospitalisées sans le consentement à cause de troubles mentaux.

Ce type de population peut prendre part à un essai clinique de classe RIPH 1 dans certaines conditions. Le bénéfice pour la personne concernée doit décharger le risque exposé.

Les femmes enceintes ou et les personnes privées de liberté peuvent uniquement participer si une autre étude sur un autre type de population ne peut être effectué.

Le représentant légal des personnes sous tutelle doit donner son consentement pour que la personne concernée puisse participer à l'étude. Pour les personnes sous curatelle, la personne se prêtant à la recherche doit donner son consentement en présence de son curateur.

Pour qu'un mineur puisse prendre part à un essai clinique, les titulaires de l'autorité parentale doivent donner leur consentement sauf si les risques et les contraintes sont minimales ou qu'un des deux titulaires ne peut pas consentir dans un temps imparti. Le mineur doit aussi donner son assentiment. On ne peut

pas effectuer un essai clinique si le mineur ne le souhaite pas bien que sa signature ne soit pas requise. Le choix du mineur doit être pris en considération. Un mineur devenant majeur doit confirmer son souhait de participer à l'étude et dans ce cas, il devra signer un formulaire de consentement.

Ces différentes catégories ont beaucoup d'impacts dans le domaine des essais cliniques. Si un essai clinique a pour finalité d'évaluer un produit, une procédure ou autre chez des mineurs, le CPP examinant le dossier doit s'assurer d'avoir un pédiatre pour délibérer.

Les mineurs, les majeurs sous protection légale et les personnes incapables de consentir ne peuvent pas recevoir de rémunérations. Cela pour éviter que des personnes mal intentionnées puissent faire des profits sur la santé d'autrui.

## **II. L'éthique dans les essais cliniques : la pratique**

### **1. L'ANSM et l'EMA**

#### **a. ANSM<sup>29</sup>**

Depuis 2012, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est l'autorité compétente française responsable de la sécurité des médicaments et des autres produits de santé. L'ANSM surveille les médicaments et autres produits de santé depuis les phases cliniques (première administration à l'homme) jusqu'après mise sur le marché en passant par la mise sur le marché du produit. De 1999 à 2012, c'était l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Après un scandale sur le médicament, elle a changé de nom, et renforcé la sécurité sanitaire.

Au niveau des essais cliniques, l'ANSM est responsable d'autoriser, de refuser, de surveiller et d'auditer les essais cliniques de type RIPH 1. Selon 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 ». Les procédures, les examens, le suivi des personnes participants à la recherche sont examinés du début de l'étude clinique lors de la demande d'autorisation, puis lors des demandes de modifications jusqu'à la fin de l'étude clinique. Elle évalue le rapport bénéfice/risque des recherches. Les effets indésirables graves et inattendus, les faits nouveaux lui sont notifiés.

#### *i. Demande d'autorisation d'essai clinique (AEC)*

La demande d'autorisation d'essai clinique est la deuxième étape pour initier réglementairement parlant un essai clinique. La première étape est la demande pour avoir un numéro EudraCT (numéro d'identification d'un essai clinique au niveau de l'Union Européenne).

Un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique contient :

- Un courrier de demande d'AEC mentionnant le titre de l'essai, le n° du protocole et le n° EudraCT, les particularités de l'essai, le(s) type(s) de personne(s) impliquée(s) dans l'essai, la phase de l'essai, l'inscription ou non dans un plan d'investigation pédiatrique ;
- Un formulaire de demande d'AEC (FAEC) ;
- Le protocole de l'essai clinique et son résumé en français ;
- La brochure pour l'investigateur ou le résumé des caractéristiques du produit le cas échéant ;
- Le dossier du médicament expérimental.

Ces documents sont à fournir obligatoirement lors de la demande d'AEC à l'ANSM.

Certains documents peuvent être procurés en plus tels que la décision de l'EMA concernant un éventuel plan d'investigation pédiatrique, le contenu de l'étiquetage du médicament expérimental en français, la justification de l'utilisation ou non d'un comité indépendant de contrôle de la sécurité des données, la déclaration du représentant légal en UE (si le promoteur est hors UE) ainsi que le certificat d'importation du produit expérimental.

Le dépôt de ce dossier se fait via l'interface Eudralink par voie électronique. Une fois ce dépôt fait, l'ANSM a 10 jours calendaires pour déclarer si le dossier déposé est recevable ou non. Au moment où le demandeur reçoit l'accusé de réception précisant la recevabilité du dossier, il est aussi écrit sur cet accusé de réception, la date à laquelle l'ANSM devra donner sa décision ainsi que la façon dont la réponse sera donnée. Si la réponse est implicite, cela veut dire qu'une fois le délai imparti passé, la demande d'autorisation d'essai clinique est autorisée. Si la réponse est explicite, une fois le délai imparti dépassé, la soumission est refusée. Peu d'essai clinique auront la possibilité d'avoir une réponse implicite. Si c'est le cas, il est souhaitable d'avoir une autorisation écrite pour des raisons de traçabilité.

Si le dossier est non recevable, l'accusé de réception précise les raisons de cette non-recevabilité du dossier et les délais dans lesquels le demandeur doit répondre. Le demandeur transmet les documents dans les délais impartis. Pendant ce laps de temps, le dossier n'est pas évalué et la soumission est en « arrêt temporaire » jusqu'à la réception des documents par l'ANSM. Une fois les documents transmis à l'ANSM, le chronomètre redémarre. L'ANSM envoie dans les 10 jours l'accusé de réception et le processus décrit ci-dessus continue.

L'ANSM s'occupe de l'évaluation scientifique et technique des médicaments et des produits biologiques (qualité pharmaceutique, données non cliniques, cliniques et protocole de l'essai).

L'ANSM doit rendre sa décision finale dans les 60 jours à compter de la date de réception du dossier. Ce délai peut être augmenté si le produit à l'étude est spécifique (médicament de thérapie innovante, OGM etc). Ce temps peut également être mis en arrêt temporaire lors de non-recevabilité par exemple.

Avant la décision finale, l'ANSM peut poser des questions. Elle impose un délai pour les réponses qui est en général d'une semaine. Le demandeur doit donc fournir les documents nécessaires dans les temps impartis. Il peut y avoir plusieurs séries de questions. L'ANSM peut aussi demander d'avoir une réunion téléphonique pour clarifier certains points.

L'autorisation d'essai clinique est valable 2 ans après sa délivrance. Les centres investigateurs ont maximum 2 ans pour inclure un premier patient. Si ce n'est pas le cas, une dérogation nommée prorogation peut être demandée à l'ANSM.

#### *ii. Déclaration du démarrage de l'essai clinique et notification*

Un essai clinique démarre lorsqu'un premier patient/participant est inclus, date à laquelle il signe le formulaire de consentement.

Lorsque le premier patient/participant est inclus, il faut notifier le démarrage de l'essai clinique au CPP et à l'ANSM par une notification. Une notification n'est pas soumise à autorisation. Elle existe pour information.

Les notifications sont des informations ou des modifications de documents qui ne sont pas jugées substantielles par le promoteur de l'essai clinique. Elles ne nécessitent pas d'autorisation pour leur mise en place. Seule la notification du premier patient inclus et la déclaration de fin d'étude sont obligatoires à déclarer à l'ANSM. Toutes les autres modifications non substantielles ne sont pas obligatoires à notifier à l'ANSM immédiatement. Elles doivent être ajoutées au dossier de la prochaine modification substantielle.

### *iii. Demande de modification(s) substantielle(s)*

Une modification est dite substantielle si elle présente un impact significatif sur la protection des personnes se prêtant à la recherche ou sur la valeur scientifique de l'essai clinique. C'est au promoteur que revient la responsabilité de la substantialité ou non d'une modification.

Les modifications substantielles peuvent être évaluées par le CPP et l'ANSM en fonction des documents modifiés et du champ de compétences des deux autorités. Elles nécessitent l'avis favorable du CPP et/ou l'autorisation de l'ANSM pour pouvoir être mises en place.

Ces demandes sont déposées sur le système sécurisé d'Eudralink en version électronique.

Une demande de modification(s) substantielle(s) à l'ANSM comporte :

- Le courrier de demande d'autorisation de modification substantielle (avec la description et la justification de chaque modification substantielle) ;
- Le formulaire de demande d'autorisation de modification substantielle (FAMS) ;
- Les documents amendés (la nouvelle version du document et la version avec suivi des modifications) ;
- Le formulaire EudraCT (le cas échéant).

Comme pour la demande d'AEC, l'ANSM a 10 jours calendaires pour notifier la recevabilité ou non du dossier. En pratique, l'ANSM n'envoie pas systématiquement d'accusé de réception. Cependant, pour une demande de modifications substantielles, l'ANSM a un délai de 35 jours pour donner sa décision finale concernant la ou les modifications. A cela, peut s'ajouter 10 jours si l'ANSM souhaite des informations complémentaires pour évaluer le dossier.

Lorsque l'ANSM demande des clarifications, des questions ou des modifications sur les soumissions effectuées, le délai à respecter est inscrit sur le courrier intermédiaire.

#### *iv. Déclaration de fin d'étude locale et globale*

La fin d'étude locale, en France, peut avoir lieu pour plusieurs raisons (aucun patient inclus, objectif du nombre de patient atteint dans les autres pays, fin de suivi des patients en France...).

Lorsque le promoteur décide la fin d'une étude en France, une notification à l'ANSM et au CPP doit être faite. Les documents modifiés entre la fin d'étude en France et la fin d'étude globale doivent être notifiés aux autorités compétentes en fonction de leurs compétences.

La déclaration de fin d'étude globale a lieu une fois que l'étude est terminée dans tous les pays concernés. La définition de la fin d'étude doit être écrite dans le protocole. En général, c'est la date de la dernière visite du dernier patient/participant qui se prête à la recherche.

La déclaration doit se faire dans les 90 jours après la fin de la recherche si elle a lieu à son terme prévu et dans les 15 jours après la fin de la recherche, si elle a lieu pour des motifs de sécurité.

Les documents à soumettre sont les formulaires de déclaration de fin d'étude, l'EudraCT et l'annexe 3.

Un résumé du rapport d'étude clinique est à envoyer dans l'année suivant la déclaration de fin d'étude si l'ANSM le demande pour les essais de phase II à IV chez l'adulte. Pour les études de phase I et les études pédiatriques, il est obligatoire de transmettre à l'ANSM et au CPP le résumé du rapport d'étude clinique<sup>29</sup>.

## b. L'EMA<sup>30</sup>

L'EMA est l'agence européenne des médicaments (European Medicines Agency). C'est une agence décentralisée de l'UE. Elle a la responsabilité de l'évaluation scientifique, de la surveillance et de la pharmacovigilance des médicaments développés par des entreprises pharmaceutiques en vue de leur utilisation dans l'UE.

Elle joue un rôle dans l'autorisation d'essai clinique dans l'Union Européenne (UE) en :

- Donnant des avis scientifiques et aides à l'élaboration de protocoles ;
- Soutenant scientifiquement les médicaments de thérapie innovante ;
- Enonçant les lignes directrices scientifiques sur les impératifs d'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments.

L'EMA peut encourager le développement de certains médicaments lorsqu'il y a un besoin dans l'UE, par exemple par la réduction des coûts des avis scientifiques donnés par l'EMA pour les traitements des maladies rares.

### Avis scientifiques <sup>31</sup> :

À n'importe quel stade du développement d'un médicament, une entreprise peut demander des conseils et des directives à l'EMA sur les meilleures méthodes et conceptions d'études pour générer des informations solides sur l'efficacité et la sécurité d'un médicament.

Les conseils scientifiques permettent de s'assurer que les entreprises effectuent des essais et études appropriés, pour qu'aucune objection majeure sur la conception des essais ne soit susceptible d'être soulevée lors de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Cela évitera que des patients participent à des études qui ne produiront pas de preuves utiles.

Pour les médicaments à usage humain, les conseils scientifiques et l'assistance au protocole sont donnés par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) sur recommandation du Scientific Advice Working Party (SAWP).

L'EMA prodigue des conseils scientifiques en répondant à des questions spécifiques posées par l'entreprise qui développe un médicament particulier.

L'entreprise présente la manière dont il prévoit de développer son médicament et identifie les questions et les solutions possibles. L'EMA donne ensuite son avis sur les propositions faites.

L'avis scientifique est de nature prospective. L'EMA ne pré-évalue pas les résultats des études et ne conclut en aucun cas si les bénéfices du médicament sont supérieurs aux risques.

Les conseils scientifiques et l'assistance au protocole sont particulièrement utiles :

- Pour le développement d'un médicament innovant, il n'y a pas ou peu de détails pertinents dans les lignes directrices ou les documents d'orientation de l'UE, ou dans les monographies de la Pharmacopée, y compris les projets de documents ou de monographies publiés pour consultation ;
- L'entreprise choisit de s'écarter des lignes directrices scientifiques dans son plan de développement ;
- L'entreprise a une connaissance limitée de la réglementation des médicaments, comme certains groupes universitaires ou des micro, petites et moyennes entreprises (PME).

Les conseils scientifiques ou une assistance protocolaire peuvent être demandés : pendant le développement initial d'un médicament avant la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, OU, pendant la phase post-autorisation.

### Lignes directrices scientifiques<sup>32</sup> :

Le comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments élabore des lignes directrices scientifiques en consultation avec les autorités réglementaires des États membres de l'Union européenne (UE), afin d'aider les demandeurs à préparer les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain. Les lignes directrices reflètent une approche harmonisée des États membres de l'UE et de l'Agence sur la manière d'interpréter et d'appliquer les exigences relatives à la démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité énoncées dans les directives communautaires.

L'Agence encourage vivement les demandeurs et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché à suivre ces lignes directrices.

Les lignes directrices sont complémentaires aux monographies et chapitres de la Pharmacopée européenne.

L'EMA est en charge des demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments lorsque la procédure centralisée est choisie. L'EMA demande un certain nombre de renseignements sur les essais cliniques pour évaluer la demande d'autorisation de mise sur le marché. Bien qu'elle n'ait pas un rôle clé dans la demande d'autorisation d'essai clinique, si l'entreprise veut ensuite demander une mise sur le marché de son produit, elle doit se conformer aux requis de l'EMA concernant les essais cliniques.

L'EMA joue un rôle plus conséquent depuis que le règlement sur les essais cliniques (règlement (UE) n° 536/2014) est entré en vigueur le 31 janvier 2022. Ce règlement harmonise les processus d'évaluation et de supervision des essais cliniques dans toute l'UE, via un système d'information sur les essais cliniques (CTIS). Le CTIS contient le portail et la base de données centralisés de l'UE pour les essais cliniques prévus par le règlement. L'EMA met en place et entretient ce système en lien avec les États membres et la Commission européenne.

L'EMA a confirmé le 21 avril 2021 que le CTIS est fonctionnel et répond aux requis fonctionnels.

## 2. Les Comités de Protection des Personnes

### a. Présentation

Les comités de protection des personnes au nombre de 39, sont nommés par l'agence régionale de santé (ARS) et agréés par le ministère de la Santé pour 6 ans. Ce sont des entités régionales. Chaque CPP est composé de 14 membres (et 14 suppléants) qui sont désignés par le représentant de l'état dans la région. Ces 14 membres sont divisés en 2 collèges : le collège scientifique et le collège sociétal.

Le premier collège doit être constitué de 4 personnes qualifiées en recherche biomédicale avec au moins :

- Deux médecins et un biostatisticien **ou** ;
- Un épidémiologiste, un médecin généraliste, un pharmacien hospitalier et un infirmier.

Le deuxième collège est lui constitué de 7 personnes qualifiées dans divers domaines :

- Un dans l'éthique ;
- Un en psychologie ;
- Un travailleur social ;
- Deux personnes dans le domaine juridique ;
- Deux représentants d'associations de patients ou d'usagers du système de soins.

Les spécialistes en matière d'éthique peuvent être d'horizons différents, les philosophes sont les premières personnes auxquelles on pense, mais les chercheurs en éthique, les psychologues, les juristes, les personnes ayant un master d'éthique peuvent également faire partie des rapporteurs en qualité d'éthique.

Comme écrit précédemment, 39 CPP sont répartis entre 7 inter-régions :

- 4 dans la région « Est » 10 dans la région « Ile de France » ;
- 4 dans la région « Nord-Ouest » ;
- 6 dans la région « Ouest » ;
- 6 dans la région « Sud-Est » ;
- 5 dans la région « Sud Méditerranée » ;
- 4 dans la région « Sud-Ouest et Outre-Mer ».

Les CPP ont pour mission principale de garantir la protection des personnes se prêtant à la recherche. Tous les membres des CPP doivent garder le secret professionnel et adresser une déclaration publique d'intérêt décrivant leurs liens directs ou indirects avec les promoteurs ou investigateurs de recherches. Ils sont bénévoles mais peuvent percevoir une indemnisation si du fait de leur participation à cette activité, ils subissent une perte de salaire. Les membres sont désignés pour 3 ans renouvelable.

Pour pouvoir être membre d'un comité de protection des personnes, il faut déposer un dossier de candidature. Ensuite le directeur général de l'ARS en question nomme les membres des CPP. L'expérience professionnelle prévaut sur le titre de la personne.

Le président de chaque CPP est élu par ses membres à la majorité absolue.

Lorsqu'un promoteur souhaite développer une recherche impliquant la personne humaine, il doit obtenir l'avis favorable d'un CPP ainsi que l'autorisation de l'ANSM (ou EMA si médicament) le cas échéant. Pour obtenir l'avis favorable d'un CPP, il doit soumettre son dossier de demande d'autorisation d'essai clinique sur une plateforme nommée « SI RIPH 2G ». Une fois le dossier soumis sur la plateforme internet, un CPP est tiré au sort pour éviter tout conflit d'intérêt. Quelques années auparavant, les promoteurs pouvaient choisir le CPP qui allait évaluer leur dossier. Comme le CPP compétent était celui du lieu de l'investigateur principal, ils pouvaient de manière indirecte

choisir. Dans un souci d'équité et de justesse, le tirage au sort des CPP a été mis en place lors de la mise en application de la loi Jardé.

Si l'avis n'est pas favorable à la demande d'autorisation d'essai clinique ou à la demande de modification substantielle, cela interdit la mise en place de celui ou celle-ci.

Chaque CPP a une séance dite plénière par mois excepté pendant la période estivale. Les délibérations des CPP nécessitent au moins la présence de 7 membres dont au moins 3 membres appartenant au collège scientifique et 3 membres appartenant au collège sociétal. Un biostatisticien ou épidémiologiste et un représentant des associations de patients ou d'usagers du système de santé doivent obligatoirement être présents pour que le CPP puisse délibérer.

Les séances ne sont pas publiques.

## b. En pratique

Tableau 3 : Résumé des activités des CPP Ile-de-France en 2020, (tableau effectué à partir du site internet : <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/comites-de-protection-des-personnes-cpp>, consulté en 2021).

C P P	Séan ces pléni ères	Séan ces restre intes	Fast Tra ck CO VID	Dos siers initi aux	Avis favor ables	Avis défavo rables	Ph as e 1	Médic ament	Cosmé tique/ autre	Disp ositif méd ical	2 <sup>nde</sup> Evalu ation	Modific ations substan tielles
I D F 1	18	5	2	106	104	2	1	29	66	8	2	320 dont 318 avis favora bles
I D F 2	12	12	0	116	73	9	1	22	74	20	0	241 dont 203 avis favora bles
I D F 3	32	38	50	114	109	1	1	35	23	53	1	425 dont 417 avis favora bles
I D F 4	17	1	0	126	110	16	2	36	79	14	1	313 dont 311 avis favora bles
I D F 8	22	23	0	68	59	9	0	20	36	10	2	273 dont 266 avis favora bles
I D F 10	14	0	0	105	92	1	4	16	71	11	0	240 dont 239 avis favora bles
I D F 11	16	14	0	88	82	4	3	15	53	14	3	167 dont 166 avis favora bles

D'après les rapports d'activité de l'année 2020, vous trouverez ci-dessus un tableau résumant les activités<sup>28</sup> des CPP de la région Ile de France.

Les CPP de la région île de France, ont en moyenne eu 17 séances plénières et 12 séances restreintes en 2020. Nous constatons que le CPP Ile-de-France 3 a été réquisitionné pour les études portant sur le coronavirus. Ceci explique pourquoi ce CPP se démarque des autres pour le nombre de séance (plénières ou restreintes).

Il y a eu 723 soumissions de dossiers initiaux : un peu plus de 5 dossiers initiaux par séance plénière. Les dossiers initiaux peuvent contenir plus de 70 documents avec une cinquantaine de documents destinés aux patients que le CPP doit revoir, analyser, commenter ou approuver. Les dossiers initiaux prennent beaucoup de temps aux comités de protection des personnes car les rapporteurs doivent tout analyser. Lorsqu'il y a des demandes de modifications substantielles, seules quelques documents sont modifiés et seules les modifications ont besoin d'être examinées.

En plus des soumissions initiales, ces CPP ont reçu 1979 demandes de modifications substantielles, soit presque 9 dossiers par séances plénières et restreintes. En moyenne pour une séance plénière, les CPP ont examiné 5 dossiers initiaux et 9 dossiers pour modifications substantielles. Comment peuvent-ils examiner 14 dossiers par séances plénières ? Est-ce éthique pour eux ?

Il y a eu 173 dossiers portant sur des médicaments, 402 sur des produits cosmétiques ou autres, et 130 sur des dispositifs médicaux. Nous pouvons remarquer que les recherches sur les produits cosmétiques et autres produits mentionnés ou non dans l'article L5311-1 sont plus nombreux que les recherches portant sur les médicaments et les dispositifs médicaux.

Seules 12 demandes ont concerné des phases 1. Peu de premières administrations à l'Homme sont expérimentées. Bon nombre d'essais cliniques

sont effectués avec des molécules déjà connues, pour trouver une nouvelle indication ou un nouveau schéma thérapeutique.

J'ai également réalisé un tableau en matière d'évaluation éthique pour les CPP de l'Ile-de-France pour l'année 2020.

Tableau 4 : Assiduité des personnes évaluant l'éthique pour les CPP Ile-de-France en 2020 (tableau effectué à partir du site internet : <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/comites-de-protection-des-personnes-cpp>, consulté en 2021).

CPP	Ethique (1 personne + 1 suppléant)	Psychologue (1 personne + 1 suppléant)
IDF 1	70%	30% - pas de suppléant
IDF 2	52%	67%
IDF 3	100%	10% - pas de titulaire, uniquement un suppléant
IDF 4	70% - pas de suppléant	50% - pas de suppléant
IDF 7	85% - pas de suppléant	80% - pas de suppléant
IDF 8	0% - pas de membre	100%
IDF 10	100% - pas de suppléant	78,6% - pas de suppléant
IDF 11	80% - pas de suppléant	38% - déplacement à l'étranger

Chaque CPP devrait avoir une personne qualifiée en matière d'éthique ainsi qu'un psychologue. Une personne titulaire doit avoir un suppléant. D'après le tableau 4, nous pouvons observer que beaucoup de membres n'avaient pas de suppléant en 2020. Pour un des CPP, il n'y avait aucune personne qualifiée en matière d'éthique. Il est légitime de se poser la question lorsque nous voyons ce genre de données : est-ce que les CPP évaluent vraiment l'éthique des protocoles d'essais cliniques ?

Est-ce qu'un psychologue peut substituer un membre qualifié en matière d'éthique ? C'est une autre question que l'on peut se poser. Un psychologue est en capacité de savoir si les évaluations, les procédures... d'un protocole sont bonnes ou mauvaises pour l'être humain.

En moyenne pour les CPP mentionnés ci-dessus, il n'y avait pas de membre qualifié en matière d'éthique pour un peu plus d'un tiers des séances.

J'ai contacté les 39 CPP par courriel électronique pour leur poser 4 questions :

- Comment évaluez-vous l'éthique lors d'une demande d'avis pour un essai clinique ? Avez-vous une trame/un tableau pour vous aider ?
- Est-ce que chaque membre a son mot à dire ou seule la personne qualifiée en matière d'éthique peut se prononcer ?
- Quelles sont les améliorations que vous souhaiteriez mettre en place ou que la Direction Générale de la Santé (DGS) mette en place pour améliorer/harmoniser cette évaluation ?
- Quels sont les points forts et faibles de votre CPP en matière d'éthique ?

Sur 39 CPP contactés, 6 ont répondu favorablement ou non.

**Pour la première question : Comment évaluez-vous l'éthique lors d'une demande d'avis pour un essai clinique ? Avez-vous une trame/un tableau pour vous aider ?**

Les CPP m'ont globalement répondu que l'éthique étant quelque chose de très particulier et très personnel, l'utilisation d'un tableau serait trop réductrice. Ils se basent notamment sur les 4 principes fondamentaux :

- Principe de bienfaisance : utilité de la recherche, risques de la recherche ;
- Principe d'autonomie : consentement, information, cas des personnes vulnérables ;
- Principe de justice : équité des recherches, répartition équitable des bénéfiques et des contraintes ;
- Principe de non-malfaisance.

Un CPP m'a répondu qu'ils utilisaient néanmoins une trame pour aider les rapporteurs. Avec l'aide du Code de la Santé Publique, ils ont listé toutes les obligations qui devaient apparaître dans les documents. Par exemple, ce qui doit être présent dans la note d'information à destination des patients, dans les CV des investigateurs etc. Cela leur permet d'éviter au maximum de passer à côté de choses importantes.

Un autre CPP m'a informé qu'ils utilisaient un plan sous forme de diaporama pour analyser les différents chapitres d'un dossier.

La qualité éthique d'une recherche passe par plusieurs dimensions. Par exemple il faut dans la note d'information destinée aux patients que la place du promoteur/investigateur soit en adéquation par rapport au patient. Le promoteur sollicite la personne qui va peut-être participer à la recherche. C'est lui qui décide de ce qui va se passer dans la recherche. Il a le pouvoir et le savoir. Un CPP souhaite exclure les titres interrogatifs dans les notes d'information. Le patient/participant n'a pas le choix s'il décide de participer. C'est le promoteur/investigateur qui va décider selon le protocole ce qui va se passer pour le participant à la recherche.

Un CPP énonce le fait que certains principes sont un peu bafoués. La loi demande transparence et honnêteté. Les informations dans les notes d'informations destinées aux patients sont régulièrement appauvries constate un CPP. Les membres de ce comité pensent que c'est dû à l'instauration du RGPD. Le chapitre sur la conservation et l'analyse des données est très détaillée bien que le participant à la recherche ne comprenne pas grand-chose à cet énorme paragraphe. Tandis que la partie sur les objectifs, la méthodologie, les procédures, les intérêts, les examens est réduite.

Un membre d'un CPP me dit que pour le volet éthique des essais cliniques, il vérifie qu'il n'y ait pas de perte de chance pour les participants, ni d'acte invasif ni de traitement à haut risque d'effet indésirable qui ne serait justifié ou dont la balance bénéfice/risque n'est pas favorable. Le CPP vérifie que l'information délivrée aux participants est suffisante, adaptée et qu'elle répond

aux exigences réglementaires pour que la décision de participation soit éclairée. Les moyens prévus pour le déroulement de la recherche doivent être adaptés et permettre de mener l'étude correctement (analyse des CV des investigateurs). La prise en charge des participants dans le cas d'un diagnostic fortuit au cours de l'étude doit être prise en compte (par exemple : troubles cardiaques découverts de façon fortuite au cours d'une étude où un ECG est réalisé pour un autre motif chez des personnes saines à priori). La pertinence scientifique (objectifs et méthodologie de la recherche) de la recherche de façon à ne pas inclure de participants dans une recherche qui n'aurait pas d'intérêt scientifique/médical est évaluée.

**Deuxième question : Est-ce que chaque membre a son mot à dire ou seule la personne qualifiée en matière d'éthique peut se prononcer ?**

Tous les CPP qui ont répondu à cette question m'ont rapporté que tous les membres du comité pouvaient intervenir sur le sujet de l'éthique. La décision est collégiale. Le fonctionnement des CPP est démocratique. Chaque personne a son histoire personnelle, sa sensibilité, ses valeurs, ses propres convictions personnelles qui peuvent intéresser chaque essai clinique. Chaque personne peut apporter sa pierre à l'édifice. Plus les membres des comités de protection des personnes sont divers, mieux l'éthique sera appréhendée et évaluée. Les membres des CPP disent que les réunions sont enrichissantes si tout le monde prend en compte les avis des autres. Les avis des différents membres sont en général différents mais complémentaires.

Un CPP a soulevé un point important dans l'évaluation de l'éthique auquel on ne pense pas forcément au premier abord. Le biostatisticien a un rôle clé dans l'évaluation du caractère éthique d'une recherche. La méthode utilisée pour l'analyse des données respecte ou non le principe d'éthique d'une recherche. L'analyse des résultats, et, des données est un sujet critique dans une recherche.

Un CPP a énoncé le principe suivant : « tout ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique ». Mais je pense que la réciprocité n'est pas vraie. Tout ce qui est scientifique, n'est pas forcément éthique.

**Troisième question : Quelles sont les améliorations que vous souhaiteriez mettre en place ou que la DGS mette en place pour améliorer/harmoniser cette évaluation ?**

Les missions de la DGS sont de veiller à la multidisciplinarité des comités, de leur donner accès à la note d'information mais aussi au protocole de recherche avec un temps de réflexion suffisant. La DGS est en pleine transition pour le règlement européen mis en place depuis fin janvier 2022. Elle essaie de trouver des solutions et des procédures avec les CPP.

Certains CPP se plaignent car la DGS ne prend pas assez en considération leurs demandes/réflexions. La DGS a émis un modèle de note d'informations et un formulaire de consentement pour les promoteurs afin de les aider à présenter et harmoniser ces documents. Les CPP ont été consultés avant la publication de ces documents. Un CPP m'a expliqué que plusieurs CPP avaient remonté la même information/remarque pour plusieurs points mais que la DGS n'en n'avait pas tenu compte.

Un membre d'un CPP souhaiterait qu'une trame soit proposée aux CPP pour permettre une évaluation de l'éthique de façon harmonisée et complète. Une formation courte et synthétique rappelant les éléments importants à évaluer serait intéressante (e-learning par exemple) pour ce membre. L'accès à la formation dans ce domaine en perpétuel mouvement est un problème soulevé par la majorité des CPP. Le Ministère de la santé propose des formations régulièrement. Les membres des CPP sont bénévoles, et n'ont pas forcément le temps d'assister à ces formations. Ils apprennent sur le tas, lors des réunions mensuelles de leur comité. Ils souhaiteraient que la DGS publie des informations plus synthétiques et simplifiées des réglementations en cours pour les essais cliniques. Un médecin généraliste retraité me disait que la majorité des membres des CPP n'ont aucune formation juridique. Or, la réglementation est souvent comprise par les Hommes de loi, avec une formation dans ce domaine. La réglementation est à décortiquer, à interpréter, seules des personnes aguerries savent le faire. Pour lui, c'est ce qui manque le plus aux CPP.

Dans les points à améliorer, un membre d'un CPP m'a informé de problèmes récurrents concernant la circulation des données dans le monde ou leur stockage dans des pays sans garde-fous pour leur exploitation. L'anonymisation ou la pseudo-anonymisation des données est aussi un problème régulier. Il évoque un souci au niveau de la distinction entre thérapeutique et produit à visée essentiellement commerciale. Pour ce membre, ces 3 points seraient à revoir avec la DGS pour les harmoniser et les clarifier.

**Quatrième question : Quels sont les points forts et faibles de votre CPP en matière d'éthique ?**

Les CPP ont du mal à se prononcer sur cette question. Certains se jugent bons, d'autres ni meilleur ni pire que les autres.

Ce qui revient le plus souvent, c'est le manque de bénévoles. Certains CPP ont des sièges vacants. Les CPP ont du mal à recruter. Cette mission n'est pas considérée comme un réel travail et n'est pas rémunérée. Les indemnités ont été réévaluées et augmentées en juillet 2021 mais ne remplacent pas un salaire. Les CPP ne se sentent pas soutenus par la DGS pour le recrutement de leurs bénévoles. Ils ne savent pas vers qui se diriger pour recruter des membres. Le recrutement de membres a lieu par le bouche à oreille, dans le journal de bord de l'hôpital etc. Il n'y a pas de communication formelle par l'ARS ou autre.

L'autre point faible qui apparaît régulièrement est le manque de formation des membres évaluateurs. Une trame plus précise des éléments à analyser permettrait une homogénéité des analyses par les différents CPP.

Certains membres avouent ne pas avoir le temps de lire tous les dossiers. Ils comptent beaucoup les uns sur les autres pour débattre lors des séances plénières mensuelles. Les réunions en distanciel sont pratiques mais ce n'est pas facile de comprendre, de parler, de se concentrer pendant des réunions de 6h avec 15 personnes.

Pour ce point faible, une médecin neurologue, me disait que jusqu'en 2015, les promoteurs pouvaient venir défendre leur dossier lors des séances. Cela permettait de résoudre certaines questions très rapidement. Il n'y avait pas forcément plusieurs séries de questions avec des aller-retours et une mauvaise compréhension entre le CPP et le promoteur. Cette médecin regrette cette période.

Dans les points forts des CPP, ce qui revient le plus souvent c'est la collégialité et la multidisciplinarité des membres, ainsi que l'ancienneté et la nouveauté de certains membres qui permettent une bonne complémentarité dans l'évaluation de la qualité éthique d'une recherche. La diversité des représentants du médecin, aux associations de patients, en passant par les juristes et les paramédicaux présente un atout majeur dans l'évaluation des essais cliniques. La pensée des autres amène matière à réflexion. Les anciens médecins ont une éthique de conviction tandis que la nouvelle génération a une éthique de responsabilités.

Un membre me fait part qu'un président démocrate et à l'écoute de chacun avec à l'appui un bon secrétariat sont essentiels au bon fonctionnement d'un CPP. Néanmoins, la logistique est aussi un problème. Il n'y a en général qu'une seule secrétaire, qui doit traiter tous les dossiers, répondre aux emails, au téléphone ... c'est insuffisant.

Les médecins retraités aiment être membre des CPP pour se tenir informés des innovations thérapeutiques. Ils ont une appétence pour les essais cliniques malgré leur manque de formation sur les essais cliniques pendant leur cursus universitaire. On leur apprenait à travailler seul. Maintenant la tendance est au travail collégial,

Les membres des CPP aiment leur position, ils peuvent rencontrer des thérapies variées, des innovations dans tous les domaines. Les sujets sont variés, de la population pédiatrique jusqu'à des populations psychiatriques.

Un CPP travaille en binôme pour l'évaluation des essais cliniques. Il y a une personne du collège scientifique et une personne du collège social. Ce qui permet une meilleure prise en compte du dossier et des questions soulevées plus pertinentes.

J'ai eu l'occasion de questionner un pédiatre membre d'un CPP. Je lui ai demandé si pour lui les essais cliniques sur la population pédiatrique étaient éthiques, et comment pourrait-on développer ce type d'essai pour avoir plus de traitement destiné à cette population. Il m'a répondu qu'un pédiatre est indispensable pour les dossiers pédiatriques car il est nécessaire de connaître parfaitement le développement de l'enfant en particulier pour les notes d'informations et les formulaires de consentement. Pour lui, l'utilisation d'illustrations dans les notes d'informations est primordiale pour la compréhension de l'enfant. Par exemple, un essai clinique concernant la maturation osseuse contre-indiquait une recherche dans ces cas. Elle ne pouvait se faire que chez les 16-18 ans. Seul un pédiatre le savait. La douleur infligée par les procédures doit être examinée. La quantité de sang, la place des parents et de l'enfant, les conséquences à long terme et l'impact sur le développement de l'enfant doivent être pris en compte. Pour ce pédiatre, si la recherche menée dans cette population respecte le sujet et le traite comme un enfant, si l'insertion dans le cercle familial et les développements physiologique et intellectuel sont pris en compte, alors la recherche chez les enfants est tout à fait licite. Ces recherches sont indispensables pour améliorer les traitements des maladies qui entravent le développement de l'enfant et peuvent conduire à des drames familiaux ou personnels.

### c. Propositions

Nous pouvons voir qu'il y a des failles relatives à l'éthique dans l'évaluation des essais cliniques par les CPP. Leur première mission est de garantir la protection des personnes se prêtant à la recherche. La protection des personnes passe en grande partie par l'éthique, et la morale.

Pour éviter des examens de dossiers sans évaluation éthique, voici quelques propositions :

- S'il n'y a pas de membre qualifié en matière d'éthique, la séance ne peut avoir lieu ;
- Obligation d'avoir au moins un membre de chaque catégorie (éthique, psychologue, association de patients, médecin généraliste...) pour pouvoir maintenir une séance ;
- Avoir plus de suppléants pour garantir la présence d'une personne disponible lors des séances ;
- Rémunérer les personnes membres des CPP afin que cela devienne un métier à temps partiel.

### 3. Associations de patients

Les associations de patients ont un impact sur les essais cliniques. Elles peuvent être consultées pour avis avant la demande d'autorisation d'essai clinique<sup>33</sup>. Cela permet un appui lors de cette demande. Elles sont également contactées pour aider au recrutement des patients si besoin, en général pour les maladies rares.

Les associations de personnes peuvent aider à la relecture des documents destinés aux patients pour faciliter leur compréhension. Par exemple, l'INSERM a formé depuis quelques années des adhérents d'associations de patients à la relecture des protocoles, des notes d'informations et formulaires de consentement et aux documents destinés aux patients<sup>34</sup>. Cette nouvelle mission bénévole permet une meilleure compréhension et participation des futurs participants à la recherche clinique. Elle bénéficie aux

patients/volontaires et aux promoteurs. De 2007 à janvier 2019, ce collège a relu plus de 150 protocoles. Cette relecture permet de simplifier les documents patients mais aussi de proposer de modifier certaines procédures, examens, visites pour que le protocole ne soit pas trop compliqué à suivre pour les patients/volontaires. Beaucoup de patients/volontaires ne souhaitent pas participer à des essais cliniques à cause du temps qu'il faudra fournir pendant l'essai. Cette mission permet aussi de réduire le temps de la partie de la soumission réglementaire.

Ce collège est en partenariat avec le Comité de patients pour la recherche clinique de la Ligue contre le cancer pour les protocoles en oncologie. L'agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales s'occupe des protocoles sur ces maladies.

<sup>35</sup>Le Comité de patients pour la recherche clinique de la Ligue contre le cancer a été fondé en 1997 par la Ligue contre le cancer et UNICANCER. Ses missions sont inscrites dans les plans cancer II et III de l'institut national du cancer (INCa). Comme le collège de l'INSERM, il relit des protocoles d'essais cliniques en oncologie. Il est constitué de malades, d'anciens malades et de proches de malades. Ce comité a une autre mission qui consiste en la représentation des malades auprès des autorités de santé, des institutions en charge de la recherche, des professionnels de santé et des promoteurs. Ce comité se fait entendre pour les besoins thérapeutiques et de support des malades auprès des promoteurs de recherches cliniques.

Nous avons aussi l'exemple d'une association de patientes actives, « les Triplettes » qui se bat et lutte contre le cancer du sein triple négatif. Grâce à leur association et leur détermination, des traitements ont été autorisés plus précocement que cela aurait dû l'être pour faire face à ce cancer très récidivant. Cette association montre que les patients ont leur rôle à jouer en tant qu'acteur de leur propre santé. Ils ont la possibilité de se faire entendre et « Les Triplettes » sont la preuve de l'efficacité d'une association pour être entendu.

Les associations de patients font partie des membres des comités d'éthiques. Ces personnes prennent à cœur leur mission d'évaluation des essais cliniques dans les CPP. D'après cette extraction faite à partir des documents mis à disposition sur le site de l'ARS Ile-de-France, nous pouvons observer que les personnes représentant les associations de patients lors des séances des CPP sont assidues sauf pour un CPP. Les associations de patients sont représentées à plus de 8,5 séances sur 10. Ce qui est plus élevé que le pourcentage de personnes qualifiées en matière d'éthique.

Tableau 5 : Assiduité des personnes représentant des associations de patients pour les CPP Ile-de-France en 2020 (tableau effectué à partir du site internet : <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/comites-de-protection-des-personnes-cpp>, consulté en 2021).

CPP	Associations patients (2 personnes + 2 suppléants)
IDF 1	70% - pas de suppléant
IDF 2	87% - un suppléant
IDF 3	100% - un suppléant
IDF 4	90% - pas de suppléant
IDF 7	95% - un suppléant
IDF 8	100% - pas de suppléant
IDF 10	92,8% - pas de suppléant
IDF 11	57% - un suppléant

#### 4. En quoi le spécialiste de la réglementation et du démarrage des essais cliniques peut apporter son expertise dans la partie éthique de ceux-ci

Le spécialiste de la réglementation et du démarrage des essais cliniques est responsable des démarches nécessaires au démarrage des essais cliniques, de la maintenance ainsi que de la clôture de ceux-ci auprès des autorités de santé compétentes en France (ANSM et CPP).

Les missions principales de ce métier sont de revoir et d'adapter les documents aux requis réglementaires français en vigueur, de préparer les documents nécessaires à la soumission, de communiquer avec les équipes projets, les attachés de recherche clinique (ARC), les centres et de permettre la distribution des documents approuvés aux centres participants à l'étude. Le spécialiste de la réglementation et du démarrage des essais cliniques a aussi la charge de l'élaboration des contrats entre les centres et les promoteurs d'essais cliniques.

##### a. Demande d'autorisation d'essai clinique initiale à l'ANSM

La demande d'autorisation d'essai clinique initiale à l'ANSM est déjà préétablie par l'ANSM elle-même avec les documents requis.

A notre échelle, nous recevons un dossier général constitué pour tous les pays participants à l'essai clinique. Nous devons adapter les documents aux requis locaux en suivant les recommandations de l'ANSM<sup>29</sup>.

Il faut faire la revue des étiquetages du/des produit(s) à l'étude. La France a des requis spécifiques concernant ces étiquetages. Un étiquetage doit permettre de garantir la protection des personnes se prêtant à la recherche ainsi que la traçabilité du/des produit(s).

L'étiquetage doit être en français et comporter des informations jugées importantes par les autorités telles que :

- Les coordonnées du promoteur de l'essai clinique ;
- La forme pharmaceutique ;

- La voie d'administration ;
- Le nom du produit/placebo ;
- Le numéro de lot ;
- Le code de la recherche ;
- Le numéro d'identification de la personne ;
- Le nom de l'investigateur ;
- Le mode d'emploi ;
- La mention « pour recherche biomédicale uniquement » ;
- Les conditions de stockage ;
- La période d'utilisation ;
- La mention « ne pas laisser à la portée des enfants ».

Certaines mentions spécifiées ci-dessus peuvent être omises si une carte patient est prévue, par exemple, avec les indications décrites.

Ensuite vient le courrier d'accompagnement pour la demande d'autorisation d'essai clinique. Ce courrier a pour objectif de présenter l'étude. Plus il sera clair et précis, plus ce sera scientifique, et éthique. Nous suggérons que les informations suivantes soient incluses dans ce dossier pour une meilleure compréhension et un meilleur jugement de l'ANSM :

- Le n° EudraCT ;
- Le n° du protocole ;
- Le titre du protocole ;
- Le nom du promoteur ;
- Le contexte ;
- Les informations sur le produit à l'étude ;
- La conception de l'essai ;
- Les informations de sécurité de référence ;
- La liste des documents soumis.

Certains documents sont à la charge du promoteur et nous ne pouvons émettre de jugement (protocole, brochure pour l'investigateur, dossier du médicament expérimental...). Nous lisons ces documents pour éventuellement

relever des erreurs de frappe mais nous n'avons pas nous-même élaboré le protocole ou effectué les tests précliniques...

La lettre de demande d'autorisation d'essai clinique est un formulaire à compléter, construit par l'ANSM. Des cases sont à cocher en fonction de la conception de l'essai clinique, de la phase, de la population visée...

Ce document est spécifique à la France. Néanmoins, la plupart des informations sont déjà renseignées dans le formulaire EudraCT. En fonction des cases cochées, certains documents peuvent être requis. Par exemple, il y a une case sur la population cible. Si la case population vulnérable est cochée, le promoteur doit fournir une justification de l'inclusion de ce type de population vulnérable (personnes âgées par exemple).

Le formulaire EudraCT provient du promoteur, il liste toutes les personnes/sociétés impliquées dans l'essai clinique (gestion des échantillons, laboratoire central, laboratoires pour effectuer des analyses précises, entreprise gérant la pharmacovigilance...). Au niveau France, nous incluons les centres investigateurs français. Nous vérifions que les investigateurs sont bien inscrits à l'Ordre sur le site internet du CNOM et que leur spécialité soit en accord avec la pathologie de l'essai clinique. Nous ajoutons aussi, le nom et l'adresse du comité de protection des personnes assigné à l'évaluation de l'essai clinique en question. L'ANSM et le CPP concerné doivent pouvoir communiquer entre eux si besoin.

La Charte du Comité indépendant de surveillance des données doit être fournie si le protocole mentionne la présence de ce comité. A notre échelle nous surveillons que cette charte soit bien fournie, le cas échéant. Cette charte prouve qu'un comité indépendant de surveillance des données est construit et fiable. Au niveau éthique, il est très important que l'ANSM et le CPP puissent évaluer la fiabilité et l'indépendance des membres de ce comité. Ce comité doit être le plus neutre possible et non influencé par des intérêts. La sécurité des patients est entre leurs mains.

Les justifications en tout genre doivent être incluses dans le dossier de l'ANSM. Elles peuvent concerner l'utilisation d'un placebo, l'inclusion de populations vulnérables, la justification de l'absence d'un comité indépendant de surveillance des données...

Les avis donnés par les associations de patients, pour le plan d'investigation pédiatrique ou des autorités compétentes sont à fournir dans le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique. Nous veillons à ces avis, le cas échéant.

Concernant le dossier du médicament expérimental, l'ANSM demande d'avoir plusieurs parties de celui-ci :

- Partie qualité avec la partie de sécurité virale et les certificats d'analyses ;
- Partie non clinique (en général, cette partie est présente dans la brochure pour l'investigateur) avec la déclaration de bonnes pratiques de laboratoires ;
- Partie clinique (présente aussi dans la brochure pour l'investigateur généralement) avec la déclaration de bonnes pratiques cliniques ;
- Evaluation général du rapport bénéfice /risque (cette partie peut être dans la brochure pour l'investigateur, dans le dossier du médicament expérimental ou dans le protocole) ;
- Conformité des produits médicaux expérimentaux aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) avec les autorisations des fabricants, les certificats GMP et les déclarations de la personne qualifiée.

Nous devons vérifier que tous les documents listés ci-dessus soient bien fournis et conformes pour la demande d'autorisation d'essai clinique.

Pour le dernier point, seules les autorisations des fabricants et les certificats GMP des fabricants de l'UE sont nécessaires. Les fabricants hors UE doivent être listés dans la/les déclaration(s) de la personne qualifiée, qui est/sont-elle(s) basée(s) en UE.

Si le médicament expérimental appartient à un autre laboratoire, une autorisation de ce dernier pour l'utilisation des données et du médicament expérimental doit être fournie dans le dossier.

Nous devons aussi veiller à fournir le dossier technique s'il y a utilisation d'organismes génétiquement modifiés ou d'un dispositif médical.

Le résumé du protocole doit être traduit en français. Nous vérifions que les requis réglementaires sont bien présents. La traduction doit être revue par le coordinateur national pour les termes médicaux. Nous regardons que le schéma de l'étude est acceptable par le patient, que le protocole n'est pas trop invasif en fonction de la pathologie. Le protocole doit être accepté culturellement parlant dans notre pays.

Nous préparons aussi le certificat d'import du/des médicament(s) expérimental(aux) en français. Celui-ci sera rempli et signé par l'ANSM lors de l'autorisation d'essai clinique.

#### b. Documents destinés aux patients/participants

##### Note d'information et formulaire de consentement :

Nous adaptons la note d'information et le formulaire de consentement destinés aux patients/participants en fonction des obligations françaises. En premier lieu, il faut adapter le discours/vocabulaire aux personnes pour lesquelles ce document est destiné. Nous ne nous adressons pas de la même façon à un enfant, à un adulte, ou à une personne atteinte d'Alzheimer.

Certaines mentions doivent apparaître dans ce document. Des mots sont déconseillés voir interdits en France. Nous contrôlons que toutes les procédures du protocole sont bien applicables en France.

Par exemple, pour participer à un essai clinique, aux Etats-Unis, les personnes se prêtant à l'étude effectuent un test de recherche du VIH. En France, ce n'est pas obligatoire. Si le promoteur souhaite faire cet examen qui n'est pas

un critère de non-éligibilité, il le peut le faire mais rien ne l'y oblige. Dans ce même domaine, si cet examen est effectué et qu'il est positif, le médecin doit informer les autorités de manière anonyme pour le recensement des personnes atteintes de cette pathologie. Idem pour l'hépatite A et B, si le protocole demande ces examens, les mentions doivent figurer dans la note d'information.

La relecture du règlement général de la protection des données doit être minutieuse. Le promoteur doit mentionner la base légale sur laquelle il va procéder au traitement des données. Il doit inscrire s'il est conforme à la méthodologie de référence 001 (pour les RIPH1) ou s'il a fait une demande d'autorisation à la CNIL.

La compagnie d'assurance ainsi que le N° de contrat doivent figurer sur ce document.

Le volume de sang doit être vérifié selon le calendrier des procédures et les analyses faites. Il doit être approprié. Pour certaines populations ou certains essais cliniques non RIPH1, des volumes de sang ne doivent pas être dépassés.

En fonction des procédures de l'étude et de la pathologie concernée, nous effectuons une première évaluation des compensations nécessaires, le cas échéant. Si les procédures sont contraignantes, nous demandons au promoteur d'ajouter des compensations aux patients pour la perte de salaire, les contraintes subies et le temps accordé à leur protocole. Ensuite le CPP juge s'il a nécessité ou pas. Il peut demander l'ajout ou le retrait de compensation.

Le promoteur doit indemniser le patient/participant s'il a des préjudices liés à l'étude mais non liés à la progression de la pathologie.

Nous nous assurons du rapport bénéfice/risque général favorable.

### Documents destinés aux patients/participants :

Nous effectuons une relecture de tous les documents à destination de la personne se prêtant la recherche. Ces documents peuvent être :

- Journal du patient ;
- Brochure pour le patient ;
- Guide de l'étude ;
- Documents pour l'aide au recrutement ;
- Vidéo explicative de l'étude ;
- Documents pour le remboursement du patient pour les frais liés à l'étude (parking, essence etc) ;
- Lettre aux médecins ;
- Lettre aux associations de patients ;
- Publicités ;
- ...

Ces documents sont traduits de l'anglais vers le français. Comme pour la note d'information et le formulaire de consentement, certains termes sont fortement déconseillés, certaines procédures sont interdites en France. Nous vérifions ceci. Par exemple, le patient/participant, ne peut être rémunéré pour participer à un essai clinique, mais les frais liés à l'étude tels que le parking, les repas, les péages etc... doivent être remboursés par le promoteur sur présentation de justificatif. Les mots « sujet », « mort » et d'autres doivent être remplacés par « patient/participant » et « entraînant le pronostic vital » par exemple. De même, l'abstinence sexuelle ne doit pas figurer comme moyen de contraception en France.

Les documents d'aide au recrutement, les publicités sont très réglementées. Elles ne peuvent avoir lieu sur internet que si les cookies, les bases de données etc... respectent bien la réglementation en vigueur. On ne peut faire la promotion d'un essai clinique sans vérification des lois françaises. La publicité dans le domaine de la santé est fermement codifiée. Il faut donc que l'on

vérifie et que l'on prévienne le promoteur si cela ne correspond pas aux lois françaises.

### c. Libération des documents sur les centres investigateurs

Une fois les documents approuvés par le CPP et/ou l'ANSM. Nous préparons un dossier avec tous les documents approuvés ainsi que l'avis favorable et/ou l'autorisation de l'ANSM. Ce dossier est revu par un collègue afin de vérifier qu'il ne manque rien. Un assistant d'essai clinique envoie les documents aux investigateurs et à la pharmacie des centres concernés. Nous devons préparer et envoyer les documents aux centres le plus rapidement possible, pour que les patients aient accès aux documents, aux informations et aux soins dès que possible pour qu'ils aient un gain de chance pour leur pathologie.

### d. Aspect contractuel

Depuis quelques années, la convention unique est le seul contrat entre les promoteurs et les centres investigateurs. Elle a été établie par le LEEM en collaboration avec les centres, les CRO et les promoteurs. Chaque ligne correspond à un acte effectué par un protagoniste. Certaines procédures sont tarifées à l'acte, tandis que d'autres sont facturées pour la durée de l'étude.

Nous préparons la grille avec le budget dispatché pour les différentes tâches/procédures de l'étude et pour les différents protagonistes. Une fois préparée, la grille est envoyée au centre coordonnateur français. Il revoit la grille, commente, demande des modifications. Dès qu'elle est validée par les deux parties, on l'envoie aux centres associés. Ils ne doivent pas la modifier.

Elle a permis l'accélération des démarches, une amélioration de la compétitivité et un raccourcissement des délais. De cela, découle l'égalité entre les centres, une inclusion de patient plus rapide donc un gain de chance pour les patients.

#### e. Suivi et contrôle des données

Les attachés de recherche clinique sont responsables du suivi et du contrôle des données. Ils vont sur les centres investigateurs, vérifier que les données incluses dans la base de données pour l'essai clinique sont bien des données sources. Ils contrôlent que le centre respecte bien le protocole, que tous les patients participants à la recherche ont signé un formulaire de consentement. Ils ont un regard éthique sur le déroulement de la recherche et la participation des patients. Ils nous contactent lorsqu'il y a des déviations au protocole pour savoir ce qui doit être fait au niveau réglementaire.

Ils peuvent aussi nous aider à collecter des informations concernant les centres, par exemple, les CV des investigateurs ou ce genre de document lorsque nous n'arrivons pas à nous les procurer.

### **III. Focalisation sur les essais cliniques concernant la COVID-19**

#### 1. Physiopathologie

<sup>36</sup>La COVID-19 appartient à la famille des Coronaviridae. Elle est causée par une infection au coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). Ce virus est transmis par les gouttelettes respiratoires et les aérosols d'une personne à une autre. Une fois chez son hôte, le virus pénètre par endocytose ou fusion membranaire. Tous les coronavirus ont 4 protéines structurelles : les protéines S (pointe), M (membrane), E (enveloppe) et N (nucléocapside). La protéine S est la plus importante car elle est responsable de l'adhésion et de la pénétration chez l'hôte.

La protéine S adhère facilement au récepteur ACE-2 des cellules épithéliales pulmonaires. Une fois la protéine et le récepteur accolés, la protéine S va subir un clivage pour faire une fusion entre les membranes du virus et les cellules hôtes. Après la fusion, le virus peut pénétrer dans les cellules de l'hôte et le contenu du virus est versé dans les cellules de l'hôte. Ce contenu viral est de l'ARN négatif. Cet ARN négatif va produire des nouveaux brins d'ARN positifs.

Les ARN positifs vont synthétiser des protéines dans le cytoplasme cellulaire. La protéine N du virus va se lier au nouvel ARN et la protéine M va faciliter l'insertion au réticulum endoplasmique. Les nucléocapsides dans la membrane du réticulum endoplasmique vont être transportés par exocytose vers l'espace extracellulaire. Ces nouvelles cellules peuvent donc contaminer les cellules épithéliales contiguës.

Pendant la phase décrite ci-dessus, de réplication et de propagation, les individus sont porteurs de la maladie mais sont pour la plupart asymptomatiques. Malgré la faible charge virale, les personnes sont très contaminantes.

Le virus migre de l'épithélium nasal vers les voies respiratoires supérieures par les voies aériennes de conduction. Lorsqu'il atteint les voies respiratoires supérieures, les symptômes tels que la fièvre et la toux sèche apparaissent. La réponse immunitaire est la plus considérable pendant cette phase, avec la libération de chémokines et d'interférons. Normalement, c'est la dernière étape de la maladie pour les patients. La réponse immunitaire est satisfaisante pour éviter la propagation du virus.

Pour un petit nombre de patients, la réponse immunitaire n'est pas suffisante. Dans ce cas, le virus va progresser vers les cellules épithéliales alvéolaires de type 2 et commencer à se répliquer pour produire encore plus de nucléocapsides virales. Les marqueurs inflammatoires tels que les interleukines, les facteurs de nécrose tumorale, les cytokines ... sont libérés en grande quantité. Cela attire les neutrophiles, les cellules T auxiliaires CD4 et les cellules T cytotoxiques CD8 qui sont alors uniquement emprisonnés dans le tissu pulmonaire. Ils permettent de lutter contre le virus mais sont responsables de l'inflammation et de lésions pulmonaires. Avec la progression de l'inflammation et des lésions pulmonaires, on atteint un syndrome de détresse respiratoire aiguë.

<sup>37</sup>L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré l'urgence sanitaire mondiale le 30 janvier 2021 due à la propagation et la gravité de la maladie. Le 11 mars 2020, l'OMS déclare que la COVID-19 est une pandémie.

## 2. Essais cliniques sur la COVID-19

D'après le site [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), au 19 février 2022, il y a eu au moins 7523 essais cliniques portant sur la COVID-19 dans le monde.

A cette même date, 451 essais cliniques sont terminés pour des raisons :

- d'inefficacité avérée ;
- d'effets indésirables graves ;
- suspendus (inefficacité ou effets indésirables graves) ;
- retirés (inefficacité ou effets indésirables graves).

2161 essais cliniques sont terminés car ils ont réussi à compléter l'essai dans son entièreté.

3877 essais cliniques sont toujours en cours de recrutement, d'inclusion, et/ou de traitement.

Presque 1300 essais cliniques ont eu lieu chez les enfants et adolescents de moins de 17 ans.

2357 essais cliniques portaient sur les volontaires sains, des personnes non malades.

La France est 3<sup>ème</sup> au niveau européen quant à la participation aux essais cliniques d'après le LEEM. En France 876 essais cliniques ont eu lieu pour essayer de traiter la COVID-19. 158 étaient uniquement pour les volontaires sains. Ces essais cliniques sont/étaient mis en place pour l'élaboration de vaccin.

36 essais cliniques ont été interrompus précocement pour les raisons citées ci-dessus.

308 essais cliniques ont été complétés entièrement.

155 essais cliniques concernaient les personnes âgées de moins de 18 ans.

### a. Covireivac

<sup>38</sup>REIVAC est le réseau national d'investigation clinique en vaccinologie fondé en 2007. Ce réseau regroupe des praticiens, des biologistes et des chercheurs académiques français de 24 centres cliniques hospitaliers. En 2014, il est labellisé réseau d'excellence et devient I-REIVAC. Il fait la promotion de la recherche clinique pour les vaccins en France, en Europe et au niveau international.

<sup>39</sup>Pour l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale), il est important que la France participe aux essais cliniques des vaccins contre la COVID-19. L'INSERM décide de s'associer avec plusieurs CHU, et autres réseaux tels que I-REIVAC. I-REIVAC dispose d'une expérience clinique vaccinale remarquable ainsi que d'une grande visibilité auprès des industries du vaccin. I-REIVAC est représenté sur une grande partie de la France, cela permet d'avoir une participation variée de la population française. Ils décident ensemble de créer une plateforme nommée « COVIREIVAC » pour garantir la faisabilité des essais cliniques et de leur qualité pour les différents candidats vaccins. Lors de la rédaction de l'article par l'INSERM pour promouvoir la base COVIREIVAC, l'OMS a répertorié 140 candidats vaccins dont 17 étaient déjà en phase de développement clinique. Ce projet est soutenu financièrement par le Ministère des Solidarités et de la santé et le Ministère de la Recherche et de l'innovation.

Un comité scientifique est déployé pour évaluer l'éventuelle efficacité, sécurité et l'habilité des industriels à la production rapide et en grande quantité pour déterminer les candidats vaccins les plus intéressants.

La plateforme COVIREIVAC a pour ambition de rassembler des éventuels participants et d'accroître le nombre de centres de recherche pour les recevoir.

<sup>40</sup>Ce site internet est très facile d'utilisation. Il présente les actualités du moment des essais cliniques en cours. Il explique pourquoi il est bon d'être volontaire, ce qu'est un essai clinique, ce que ça implique....

Pour s'inscrire, il faut remplir un questionnaire de santé. Celui-ci permettra de contacter les personnes pour des essais qui correspondent au profil de chaque personne. Les informations demandées sont souvent l'âge et les antécédents médicaux.

Si une personne est contactée, elle aura un premier rendez-vous avec un médecin pour consentir à un essai clinique et signer un formulaire de consentement. Lors de ce rendez-vous, le médecin explique l'essai pour lequel la personne est pressentie, les procédures de la recherche, les contraintes, le nombre de visite...

Si une personne inscrite, ne souhaite plus participer à un quelconque essai, elle peut se désinscrire de la plateforme à tout moment.

<sup>41,42</sup>Au Royaume-Uni, en 2021 a eu lieu l'inoculation du coronavirus par voie nasale sur des volontaires sains lors d'un essai clinique pour évaluer la physiopathologie et les effets de la COVID-19 sur les personnes contaminées. Maintenant une deuxième phase va consister à évaluer l'efficacité d'un candidat vaccin. Les volontaires sains seront vaccinés par un candidat vaccin puis un mois plus tard, recevront une dose de « SARS-CoV-2 ». Les essais sont menés par l'Imperial College London et dirigés par hVivo.

Le remdésivir sera le traitement de secours si les volontaires sains développent une forme grave.

En effet, cette méthode est une des meilleures pour juger l'efficacité d'un vaccin, en revanche, au niveau individuel, le rapport bénéfice/risque penche du côté du risque. C'est un bénéfice collectif mais un risque individuel d'un point de vue éthique. On ne connaît pas encore les risques de cette contamination. Beaucoup de personnes ont un « COVID long » dont on ne connaît pas encore toutes les conséquences.

La France a refusé d'inoculer le virus à des volontaires sains comme beaucoup d'autres pays. D'un point de vue éthique, la France n'a pas accepté de participer à cette méthode d'essai clinique.

### b. Anticorps monoclonaux

<sup>43</sup>De nouveaux traitements ont émergés comme le Xevudy qui est un anticorps monoclonal du laboratoire GSK. Son utilisation contre la COVID-19, pourrait se faire chez des malades à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg. Ces patients doivent être sans oxygénothérapie mais à risque de progresser vers une forme grave. Il peut aussi être utilisé pour les adultes atteints d'une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie, à risque de développer une insuffisance respiratoire sévère.

Cet anticorps est le 3<sup>ème</sup> conseillé par l'EMA dans la COVID-19. Mais seul, celui-ci a été retenu par l'ANSM en France.

<sup>44</sup>L'association d'anticorps monoclonaux du laboratoire AstraZeneca : tixagévimab + cilgavimab a reçu une autorisation d'accès précoce par la Haute Autorité de Santé mi-décembre 2021. Cette association est à but prophylactique pour les adultes à très haut risque de forme sévère, mal ou peu protégés par la vaccination ou pas vaccinés pour des raisons médicales. Le traitement se prend par voie intramusculaire avec une efficacité au bout de 14 jours et pendant 6 mois.

### c. Antiviraux

<sup>45</sup>D'après clinicaltrials.gov, 11 essais cliniques ont été effectués sur le Paxlovid de Pfizer. Ce médicament est composé du PF-07321332 et du ritonavir. Il serait à prendre pour les adultes sans oxygénothérapie à risque de développer une forme sévère.

Plusieurs médicaments déjà connus ont reçu des avis favorables ou des autorisations pour traiter les patients atteints de la COVID-19.

<sup>46</sup>Le remdésivir, un antiviral par voie injectable, du laboratoire Gilead, a depuis juillet 2020 une autorisation de mise sur le marché conditionnelle au niveau européen. Il peut être utilisé dans le traitement de la COVID-19, pour les patients adultes ou adolescents avec un besoin d'oxygénothérapie. En décembre 2021, il a reçu un avis favorable pour être également indiqué pour les patients n'ayant pas besoin d'oxygénothérapie mais à risque de développer une forme sévère.

Le vaccin Apexnar, du laboratoire Pfizer peut être utilisé dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes.

<sup>43</sup>L'anakinra, un antagoniste de l'interleukine-1 qui avait une AMM pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques en rhumatologie, gastroentérologie, dermatologie et ophtalmologie a été recommandé par le comité des médicaments à usage humain (CMUH) pour son utilisation pour la COVID-19. Il permet la réduction de l'inflammation associée à la COVID-19 et donc une régression des dommages aux voies respiratoires inférieures.

#### d. Vaccins

<sup>47</sup>En France, l'ANSM a instauré des démarches pour accélérer la mise en place d'essais cliniques sur les vaccins promoteurs. L'ANSM a demandé aux promoteurs, qu'ils soient académiques ou industriels, de s'entretenir avec elle en amont de la demande d'essai clinique. Ceci a permis aux promoteurs de fournir un dossier qualitatif et garantissant la sécurité des patients à l'ANSM. Elle a pu évaluer ces dossiers de manière accélérée et rendre une décision rapidement.

Certains CPP ont été alloués à ces essais cliniques portant sur la COVID-19. Ils devaient également rendre leur décision rapidement.

L'ANSM et les autres autorités de santé du monde devaient coopérer pour mettre en commun les effets indésirables et détecter tout signal.

Ces mesures ont permis de mettre en place des essais cliniques en France rapidement notamment sur des vaccins et des traitements déjà connus mais utilisés en dehors de leurs indications. La surveillance en collaboration des essais cliniques a permis d'arrêter rapidement des essais cliniques dus à des signaux dans d'autres pays. Ces mêmes essais ont pu reprendre, après analyse des signaux.

A ce jour, 4 vaccins ont reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle en France :

- Comirnaty des laboratoires Pfizer et BioNTech ;
- COVID-19 Vaccine de Janssen ;
- Spikevax de Moderna ;
- Vaxzevria d'AstraZeneca.

Les vaccins des laboratoires Pfizer et BioNTech et de Moderna sont des vaccins à ARN messenger (ARNm).

Pour fabriquer un vaccin à ARN messenger, il faut :

- Séquencer le génome du virus ;
- Choisir la partie du virus à cibler (protéine S) ;

- Répliquer la protéine S ;
- Mettre la protéine S dans l'ARN messenger.

Une fois l'ARNm injecté, il est traduit dans le cytoplasme. La cellule produit des protéines S, ce qui déclenche la réponse immunitaire et donc la fabrication d'anticorps.

Les vaccins des laboratoires Janssen et AstraZeneca sont des vaccins à adénovirus, exprimant la protéine S.

Pour fabriquer un vaccin à base d'adénovirus il faut :

- Utiliser un adénovirus (virus inoffensif) comme vecteur ;
- Modifier l'adénovirus pour éviter sa reproduction et l'infection d'autres cellules ;
- Mettre le fragment d'ADN du virus dans l'adénovirus ;
- Injecter l'adénovirus.

Une fois le vaccin administré, l'adénovirus transporte le fragment d'ADN du virus jusqu'au noyau de la cellule. Arrivé au noyau, le gène est transcrit en ARN puis traduit dans le cytoplasme. La cellule produit des protéines S, ce qui comme pour l'ARNm déclenche la réponse immunitaire et donc la fabrication d'anticorps.

Les vaccins autorisés en France, ne contiennent pas le virus lui-même, ne peuvent donc pas provoquer la maladie.

D'après l'ANSM, le Comirnaty est toujours en phase II/III avec 44 000 participants aux essais cliniques, avec une efficacité de 95% sur la souche historique. Il a obtenu l'AMM en décembre 2020.

Le vaccin Spikevax de Moderna, a été testé par environ 30 000 personnes avec une efficacité à 94% sur la souche historique. Il a été autorisé en France en janvier 2021.

Pour le COVID-19 Vaccine de Janssen, environ 44 000 personnes ont participé ou participent toujours à un essai clinique. Ce vaccin a une efficacité de 67% sur la souche historique. Il a été autorisé en mars 2021.

Le Vaxzevria d'AstraZeneca, a été testé par environ 24 000 personnes avec une efficacité de 60% approximativement sur la souche historique. Il a été autorisé en janvier 2021.

Les promoteurs de ces 4 vaccins doivent encore fournir des données d'essais cliniques en cours aux autorités de santé pour avoir une AMM formelle.

Des essais cliniques portant sur d'autres vaccins sont toujours en cours. Par exemple, le vaccin VAT 0002 des laboratoires Sanofi Pasteur et GSK a eu ses premiers résultats. Ils vont dans quelques temps déposer un dossier pour l'autorisation de leur vaccin.

### 3. Impacts de la pandémie sur les essais cliniques

La pandémie a eu un impact considérable sur la conduite des essais cliniques en cours et à venir. Des mesures d'urgences ont dû être appliquées.

Les patients/participants n'avaient plus le droit de se déplacer lors des confinements. Les hôpitaux et les médecins étaient plus ou moins réquisitionnés pour les malades de la COVID-19.

#### a. Dématérialisation des dossiers de soumission aux CPP

Les dossiers de soumissions que l'on fournit à l'ANSM sont dématérialisés depuis quelques années. Ils sont envoyés via le système de messagerie Eudralink. Ce n'était pas le cas pour les dossiers que l'on envoyait à certains CPP. La mise en place du site internet CNRIPH avait déjà permis la dématérialisation des dossiers. Nous envoyions les dossiers à travers cette plateforme. Certains CPP souhaitaient tout de même, qu'un ou plusieurs exemplaires des documents soient envoyés en version papier pour leur archivage.

Avec la pandémie et l'implémentation de la nouvelle interface RIPH2G, les quelques CPP réticents au seul envoi électronique des documents, ont capitulé. Le télétravail était généralisé, pour tous. Il n'était pas possible pour nous d'imprimer des dossiers et de les envoyer au domicile du responsable administratif du CPP. Ce responsable administratif ne pouvait, pas envoyer les exemplaires des documents reçus, aux évaluateurs du CPP.

Cela a donc généralisé la dématérialisation des documents soumis aux CPP. Leur archivage se fait maintenant par voie électronique. C'est un gain de temps, un gain d'argent et un gain écologique.

#### b. Envoi du médicament à l'étude au domicile du patient

L'ANSM a élaboré des recommandations rapidement après le début de la pandémie pour les conduites à tenir pour les essais cliniques en cours. Ces recommandations permettaient de garantir la sécurité du patient vis-à-vis du médicament à l'étude qu'il prenait et la qualité des données collectées par le promoteur pour son essai clinique.

Il a été possible dans un premier temps, d'envoyer le médicament à l'étude au domicile du patient avec une simple information et un accord du patient par voie téléphonique. Un problème de protection des données a eu lieu rapidement. Le promoteur n'a pas le droit d'avoir les données identifiantes du patient. Il a seulement un numéro de patient avec ses données sur l'étude. Le promoteur a dû contracter une société de coursier. Cette société avait les données identifiantes du patient mais pas ses données de santé. Elle devait s'engager à supprimer les données du patient une fois qu'elles n'étaient plus nécessaires.

Lorsque le patient revenait au centre de l'étude pour une visite, il devait signer un formulaire de consentement qui attestait de sa connaissance des informations ci-dessus et de son accord.

Ces mesures ont permis d'être pro-actif pour les essais cliniques suivants. Un paragraphe est maintenant implémenté dans les notes d'informations à destination des patients. Ce paragraphe explique que lors de circonstances exceptionnelles, le patient pourrait ne plus venir au centre de l'étude pour récupérer son médicament et qu'une société de coursier pourrait lui livrer à domicile s'il accepte.

### c. Visites en visioconférence ou téléconférence

Certaines visites au centre de l'étude ont dû être annulées et/ou reportées. Les patients participants à des essais cliniques, en oncologie, en neurologie, qui sont des patients fragiles et ne pouvaient prendre le risque d'aller dans les hôpitaux et croiser des malades de la COVID-19.

Les promoteurs ont trouvé des solutions pour parer à ces annulations et reports de visites pour être le plus proche du protocole et avoir des données utilisables pour leurs études. La visioconférence et la téléconférence ont été deux solutions proposées et utilisées dans ce cadre. Le médecin appelait les patients au moment convenu entre eux, pour parler du médicament à l'étude, de la santé du patient, des éventuels effets indésirables... Le médecin pouvait aussi faire passer des questionnaires au patient, le cas échéant.

Certaines procédures de suivi classique n'ont pas été réalisées, comme la prise de tension, le contrôle des signes vitaux sauf si c'était nécessaire.

D'autres procédures (prise de sang entre autres) ont nécessité la présence d'une infirmière à domicile. C'était une infirmière du centre de l'étude, ou une infirmière mandatée par le promoteur. Si c'était une infirmière mandatée par le promoteur, il y avait un problème de protection des données comme pour le service de coursiers. Cette infirmière avait des données identifiantes et des données de santé. Pour être compliant à la MR-001 de la CNIL, les données identifiantes et les données de santé doivent être rentrées dans deux bases de données différentes. Le promoteur devait garantir ceci.

Comme décrit pour la livraison du médicament à l'étude au domicile du patient, cette mesure a eu lieu dans un climat d'urgence, il y a, d'abord, information du patient. Dès qu'il a pu revenir sur centre, il a signé le formulaire de consentement. Ces mesures sont également mises en place proactivement sur les nouveaux essais cliniques, en cas de circonstances exceptionnelles.

#### d. Arrêt ou diminution du recrutement

Les patients ne pouvaient plus se rendre sur centre, les essais cliniques en cours ne pouvaient plus inclure de nouveaux patients. Il y a eu un moment d'arrêt du recrutement pour certaines études en cours. Un décalage s'est produit de plus d'un an pour certaines. Un arrêt ou une diminution de recrutement entraîne des conséquences. Les promoteurs ont un nombre de patient à inclure à respecter, ainsi qu'un calendrier à respecter. Ils ont dû s'adapter, étendre leur calendrier, leur assurance et demander pour certains des prorogations d'étude.

#### e. Surveillance de la qualité des données collectées

Les attachés de recherche clinique (ARC) sont responsables de la vérification des données collectées et du respect du protocole par les centres et les médecins participants aux essais cliniques. Pendant la pandémie, les centres n'avaient plus le droit de recevoir des ARC pour éviter le va et vient de personnes et donc la contamination par la COVID-19. Il y a eu des retards dans l'initiation de nouveaux essais cliniques. Il n'y avait que peu de suivi des essais en cours. La possibilité de faire une vérification des données sources à distance dans certaines conditions a été mise en place selon un guide de l'EMA à respecter. Elle s'est faite par visioconférence ou par accès sécurisé au dossier médical. La vérification des données sources a pu se faire uniquement pendant la crise sanitaire pour les essais cliniques portant sur la COVID-19 ou pour le nettoyage de la base de données avant la fermeture de celle-ci pour les essais cliniques pivots portant sur des pathologies pouvant toucher le

pronostic vital d'une personne sans option thérapeutique satisfaisante. Seulement dans ces cas, l'ARC pouvait avoir accès au dossier médical électronique ou faire une visioconférence avec la coordinatrice de l'essai clinique dans le centre. Le partage de données pseudonymisées en France est interdit<sup>48</sup>.

#### f. Signature électronique des contrats

La signature électronique s'est largement généralisée. Pour signer les contrats, les documents requis pour la mise en place d'un essai clinique, tout se faisait par signature électronique au détriment d'une signature manuscrite. C'est un gain de temps précieux. En 24h, on peut avoir un document signé par 6 personnes sans problème tandis que par voie manuscrite, cela prenait plusieurs jours voire plusieurs semaines.

Les essais cliniques peuvent démarrer plus rapidement. Les patients en échec thérapeutique ou sans traitement, peuvent avoir accès à des essais cliniques plus rapidement.

#### g. Nombre d'essais cliniques

Le nombre d'essais cliniques avait fortement chuté pendant la pandémie jusqu'à fin 2021. Les promoteurs n'avaient de visibilité à moyen terme et ne souhaitaient pas mettre en place des essais cliniques.

En balance, il y avait énormément d'essais cliniques portant sur la COVID-19. Depuis fin 2021, début 2022, avec la promesse d'efficacité des vaccins et des personnes de plus en plus vaccinées, les promoteurs peuvent se reprojeter dans l'avenir. Les essais cliniques repartent en flèche.

## Conclusion

L'éthique est un domaine très respecté en France dans les essais cliniques. Les CPP, les associations de patients, les patients, les investigateurs et donc les promoteurs maîtrisent ce sujet pour préserver l'estime et la dignité de la personne se prêtant à une recherche. Des formations, des diplômes universitaires, des Master d'éthique commencent à émerger en France. Bien qu'il y ait un cadre légal et réglementaire, toute personne, en fonction de son vécu, de ses antécédents, de son histoire peut émettre un jugement éthique. L'éthique est représentée selon les propres valeurs et croyances de chacun.

Grâce à l'expérience que je peux avoir dans le domaine de la réglementation et des soumissions réglementaires des essais cliniques, je peux constater qu'en France, l'éthique est évaluée et considérée bien mieux que dans certains autres pays. Les CPP sont très vigilants lors des évaluations des demandes d'autorisation d'essai clinique. La France est souvent le seul pays à recevoir de nombreuses questions sur le bien-être des participants. Il se peut aussi qu'un amendement au protocole soit clairement demandé pour améliorer l'éthique.

En revanche, on peut voir aux Etats-Unis, qu'une donnée est une chose qui est commercialement rentable. La protection des données n'est pas équivalente à celle de la France. Les données sont l'avenir du commerce et de la prospérité. Ils n'ont pas les mêmes croyances que nous et ne sont pas attachés à la protection des données personnelles.

Nous pouvons nous poser la question : est-ce que cela va devenir ainsi en Europe et en France ?

## Bibliographie

### Liste des textes réglementaires européens

2. [www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/](http://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/), consulté en 2021.

6. [cioms.ch/](http://cioms.ch/), consulté en 2021

9. [www.ich.org](http://www.ich.org), consulté en 2021

10. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicament à usage humain. JOUE L 121 du 1 mai 2001, [eur-lex.europa.eu](http://eur-lex.europa.eu), consulté en 2021

13. [www.coe.int/fr/web/bioethics/oviedo-convention](http://www.coe.int/fr/web/bioethics/oviedo-convention), consulté en 2021

15. [ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol1/dir_2001_20/dir_2001_20_fr.pdf), consulté en 2021

20. [eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0536](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0536), consulté en 2021

30. [www.ema.europa.eu/en/documents/other/about-us-european-medicines-agency-ema\\_fr.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/about-us-european-medicines-agency-ema_fr.pdf), consulté en 2021

31. [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance), consulté en 2021

32. [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines), consulté en 2021

### Liste des textes réglementaires français

7. Journal officiel de la République française. Lois et décrets (version papier numérisée) n° 0298 du 22/12/1988, [www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000687584](http://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000687584), consulté en 2021

11. [www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000819256](http://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000819256), consulté en 2021

12. [solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bpf\\_de\\_anism.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bpf_de_anism.pdf), consulté en 2021
14. [www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026151968&categorieLien=id](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026151968&categorieLien=id), consulté en 2021
17. [www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000787078/](http://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000787078/), consulté en 2021
18. [www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025441587/](http://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025441587/), consulté en 2021
19. [www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000036805796/](http://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000036805796/), consulté en 2021
24. [www.cnil.fr/professionnel](http://www.cnil.fr/professionnel), consulté en 2021
25. [donnees-rgpd.fr/traitement-donnees/](http://donnees-rgpd.fr/traitement-donnees/), consulté en 2021
26. [linc.cnil.fr/](http://linc.cnil.fr/), consulté en 2021
27. Rapport annuel 2019 de la CNIL, [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr), consulté en 2021
29. ANSM. « Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante » (MTI), TOME I. [Internet]. Disponible sur: [www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Avis-aux-promoteurs-Formulaires/\(offset\)/5](http://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Avis-aux-promoteurs-Formulaires/(offset)/5), 01/06/2018, consulté en 2021
47. [ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-mise-en-place-et-surveillance-des-essais-cliniques-portant-sur-les-vaccins](http://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-mise-en-place-et-surveillance-des-essais-cliniques-portant-sur-les-vaccins), consulté en mars 2022
48. [www.cnil.fr/sites/default/files/atoms/files/recommandations\\_provisoires\\_-\\_controle\\_qualite\\_a\\_distance\\_des\\_essais\\_cliniques\\_pendant\\_la\\_crise\\_sanitaire\\_liee\\_a\\_la\\_covid-19.pdf](http://www.cnil.fr/sites/default/files/atoms/files/recommandations_provisoires_-_controle_qualite_a_distance_des_essais_cliniques_pendant_la_crise_sanitaire_liee_a_la_covid-19.pdf), consulté en 2021

### Liste des articles

1. Bruno Halioua, « *Le procès des médecins de Nuremberg* », Toulouse, Edition érès, 2018, consulté en 2021.
3. [www.wma.net/fr/qui-nous-sommes/a-propos-de-lamm/](http://www.wma.net/fr/qui-nous-sommes/a-propos-de-lamm/), consulté en 2021.
4. [www.wma.net/fr/policies-post/declaration-de-lamm-sur-les-considerations-ethiques-concernant-les-bases-de-donnees-de-sante-et-les-biobanques/](http://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-de-lamm-sur-les-considerations-ethiques-concernant-les-bases-de-donnees-de-sante-et-les-biobanques/), consulté en 2021.

5. Poisson Dominique, « Déclaration d'Helsinki. Quelles nouveautés ? » Laennec, 2002/1 (Tome 50), p. 44-52. DOI : 10.3917/lae.021.0044. URL : [www.cairn.info/revue-laennec-2002-1-page-44.htm](http://www.cairn.info/revue-laennec-2002-1-page-44.htm), consulté en 2021.
8. Jaillon P, Demarez JP, « L'histoire de la genèse de la loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988 : loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales » [History of the origin of Huriet-Sérusclat's law (December, 1988) : protection of patients undergoing biomedical research]. Med Sci (Paris). 2008 Mar;24(3):323-7. French. doi: 10.1051/medsci/2008243323. PMID: 18334185, consulté en 2021.
16. Brion, N., Demarez, J. P., Belorgey, C., & Round Table No.1, Giens XX (2005). Committee for the protection of persons. Therapie, 60(4), 319–337. [doi.org/10.2515/therapie:2005045](https://doi.org/10.2515/therapie:2005045), consulté en 2021.
21. Stahl, Elke. “Vorbereitungsstand zur EU Verordnung 536/2014 in den Mitgliedstaaten” [Implementation status of Regulation EU 536/2014 in the member states]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz vol. 60,8 (2017): 836-840. doi:10.1007/s00103-017-2579-9, consulté en 2021
22. Tenti, E et al. “Main changes in European Clinical Trials Regulation (No 536/2014).” Contemporary clinical trials communications vol. 11 99-101. 17 May. 2018, doi:10.1016/j.conctc.2018.05.014, consulté en 2021
23. Guide pratique d'information pour les demandeurs : Essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la phase pilote et au CPP AEC\_DOC008 V07, [ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-procedure-phase-pilote-pour-la-constitution-et-le-traitement-des-demandes-pour-les-medicaments](http://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-procedure-phase-pilote-pour-la-constitution-et-le-traitement-des-demandes-pour-les-medicaments), 26/06/2018, consulté en 2021
28. [www.iledefrance.ars.sante.fr/comites-de-protection-des-personnes-cpp](http://www.iledefrance.ars.sante.fr/comites-de-protection-des-personnes-cpp), consulté en 2021
33. Cécile Delval, Directrice Valérie Nadjarian, « Essais cliniques portant sur le médicament : Evolution de la réglementation européenne, Journée

d'information et d'échanges avec les associations de patients », ANSM, 12 mars 2015, consulté en 2021

34. [www.inserm.fr/actualite/college-relecteurs-quand-regard-patients-facilite-recherche-clinique/](http://www.inserm.fr/actualite/college-relecteurs-quand-regard-patients-facilite-recherche-clinique/), consulté en 2022

35. [www.ligue-cancer.net/article/37912-le-comite-de-patients-pour-la-recherche-clinique](http://www.ligue-cancer.net/article/37912-le-comite-de-patients-pour-la-recherche-clinique), consulté en 2022

36. Parasher A. "COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment". *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312-320. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138577, consulté en 2022

37. Kumar M, Al Khodor S. "Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19". *J Transl Med*. 2020;18(1):353. Published 2020 Sep 15. doi:10.1186/s12967-020-02520-8, consulté en 2022

38. [www.fcrin.org/sites/default/files/public/fichiers\\_attaches/ireivac\\_vf.pdf](http://www.fcrin.org/sites/default/files/public/fichiers_attaches/ireivac_vf.pdf), consulté en 2022

39. [presse.inserm.fr/linserm-lance-une-plateforme-devaluation-des-candidats-vaccins-contre-le-covid-19-pour-la-realisation-dessais-de-qualite-a-grande-echelle/40314/](http://presse.inserm.fr/linserm-lance-une-plateforme-devaluation-des-candidats-vaccins-contre-le-covid-19-pour-la-realisation-dessais-de-qualite-a-grande-echelle/40314/), consulté en 2022

40. [www.covireivac.fr/?cn-reloaded=1](http://www.covireivac.fr/?cn-reloaded=1), consulté en 2022

41. [www.apmnews.com/depeche/155737/363653/royaume-uni-feu-vert-a-un-essai-d-exposition-deliberee-des-participants-au-sars-cov-2](http://www.apmnews.com/depeche/155737/363653/royaume-uni-feu-vert-a-un-essai-d-exposition-deliberee-des-participants-au-sars-cov-2), consulté en février 2022

42. [SARS-CoV-2 Human Challenge Characterisation Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04344616), consulté en février 2022

43. [www.apmnews.com/depeche/155737/376643/l-ema-recommande-d-autoriser-un-nouvel-anticorps-monoclonal-et-un-antagoniste-d-interleukine-dans-le-traitement-du-covid-19](http://www.apmnews.com/depeche/155737/376643/l-ema-recommande-d-autoriser-un-nouvel-anticorps-monoclonal-et-un-antagoniste-d-interleukine-dans-le-traitement-du-covid-19), consulté en février 2022

44. [www.apmnews.com/depeche/155737/376414/covid-19-acces-precoc-pour-evusheld-en-prevention-pre-exposition-dans-une-population-restreinte](http://www.apmnews.com/depeche/155737/376414/covid-19-acces-precoc-pour-evusheld-en-prevention-pre-exposition-dans-une-population-restreinte), consulté en février 2022.

45. [www.apmnews.com/depeche/155737/376654/covid-19-avis-scientifique-favorable-du-cmuh-au-traitement-oral-paxlovid](http://www.apmnews.com/depeche/155737/376654/covid-19-avis-scientifique-favorable-du-cmuh-au-traitement-oral-paxlovid) , consulté en février 2022

46. [www.apmnews.com/depeche/155737/376722/covid-19-avis-favorable-a-une-extension-d-indication-de-veklury](http://www.apmnews.com/depeche/155737/376722/covid-19-avis-favorable-a-une-extension-d-indication-de-veklury), consulté en mars 2022

### **Sites internet utiles**

ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

EMA : [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

CNIL : [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr)

COVIREIVAC: [www.covireivac.fr](http://www.covireivac.fr)

INSERM: [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)

## SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit 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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



**MORESTIN Amélie**

**L'éthique dans les essais cliniques**

Th. D. Pharm., Rouen, 2022, 117p.

---

## **RESUME**

Suite à des expériences immorales puis à de nombreuses avancées réglementaires, l'éthique est désormais au centre de l'attention des autorités sanitaires afin d'assurer une juste protection des participants aux essais cliniques. L'éthique peut au premier abord paraître un sujet vaste et sans limite. Toutefois, des réglementations tant internationales, qu'européennes et nationales ont fixé un cadre juridique strict.

Le participant à un essai clinique est maître de sa santé et choisi ou non de participer. Il n'est pas un cobaye comme on a pu l'entendre il y a quelques décennies. Il a des droits et des devoirs lorsqu'il décide de participer à un essai clinique. Les autorités compétentes et les comités de protection des personnes peuvent demander des modifications voire s'opposer à la mise en place d'un essai clinique en France pour des questions éthiques.

En conclusion, l'éthique est un domaine strictement réglementé et respecté en France. Les patients autant que les autorités compétentes, les CPP et les professionnels de la santé sont sensibilisés à ce sujet et font en sorte que l'éthique des participants soit honorée. En revanche, les données étant le commerce de demain, que va-t-il se passer à ce niveau-là ? Est-ce que le principe d'éthique va être bafoué au profit d'un commerce rentable ?

---

**MOTS CLES** : Ethique – Essai clinique – Données – COVID-19

---

## **JURY**

Président : **Mme CHEMTOB-CONCE Marie-Catherine**, Maître de conférences-HDR, Université de Rouen

Directeur de thèse : **Mme CHEMTOB-CONCE Marie-Catherine**, Maître de conférences-HDR, Université de Rouen

Membres : **Mme BOYOT Aurélie**, Docteur en pharmacie  
**Mr VERITE Philippe**, Professeur des Universités

---

**DATE DE SOUTENANCE** : 29 avril 2022