



**HAL**  
open science

# La pharmacovigilance dans les essais cliniques : la place des CRO

Pauline Gaston

► **To cite this version:**

Pauline Gaston. La pharmacovigilance dans les essais cliniques : la place des CRO. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04505383

**HAL Id: dumas-04505383**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04505383>**

Submitted on 14 Mar 2024

**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.



## THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**LA PHARMACOVIGILANCE DANS LES ESSAIS CLINIQUES : LA PLACE DES CRO**

Présentée par

**Pauline GASTON**

**Soutenue publiquement le 13 décembre 2023**

**devant le jury composé de**

Pr. François SICHEL	Docteur en Pharmacie / Professeur des universités (Toxicologie) / Université de Caen Normandie & Centre François Baclesse	Président du jury
Dr. Elsa CERFON	Docteur en Pharmacie / Responsable Information Médicale et chef de projets scientifiques / H.A.C. Pharma	Directrice de thèse
Dr. Mathieu RAVEL	Docteur en Médecine / Responsable Pharmacovigilance et Information Médicale et Scientifique / H.A.C. Pharma	Examinateur
Dr. Mathilde LECHEVREL	Docteur en Pharmacie / Maître de conférences des universités (Toxicologie) / Université de Caen Normandie & Centre François Baclesse	Examinatrice

## LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

**Directrice de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**  
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

### **Assesseurs**

Professeur Aurélie MALZERT-FREON  
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

**Directrice administrative**  
Madame Sarah CHEMTOB

**Directrice administrative adjointe**  
Madame Amélie LOPEZ

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

<b>BOULOUARD Michel</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>BUREAU Ronan</b> .....	Biophysique, Chémoinformatique
<b>COLLOT Valérie</b> .....	Pharmacognosie
<b>DALLEMAGNE Patrick</b> .....	Chimie médicinale
<b>DAUPHIN François</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>DELEPEE Raphaël</b> .....	Chimie analytique
<b>FABIS Frédéric</b> .....	Chimie organique
<b>FRERET Thomas</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>GARON David</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>GIARD Jean-Christophe</b> .....	Bactériologie, Virologie
<b>MALZERT-FREON Aurélie</b> .....	Pharmacie galénique
<b>ROCHAIS Christophe</b> .....	Chimie organique
<b>SCHUMANN-BARD Pascale</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>SICHEL François</b> .....	Toxicologie
<b>SOPKOVA Jana</b> .....	Biophysique, Drug design
<b>VILLEDIEU Marie</b> .....	Biologie et thérapies innovantes des cancers
<b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b> .....	Chimie médicinale

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

<b>ANDRE Véronique – HDR</b> .....	Biochimie, Toxicologie
<b>BOUET Valentine – HDR</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>CAILLY Thomas – HDR</b> .....	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
<b>DENOYELLE Christophe – HDR</b> .....	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
<b>DHALLUIN Anne</b> .....	Bactériologie, Virologie, Immunologie
<b>DUBOST Emmanuelle – HDR</b> .....	Chimie organique

<b>ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale
<b>GIOVANNINI Johanna</b> .....	Biophysique
<b>GROO Anne-Claire</b> .....	Pharmacie galénique
<b>KIEFFER Charline</b> .....	Chimie médicinale
<b>KRIEGER Sophie</b> (Praticien hospitalier) – <b>HDR</b> .....	Biologie clinique
<b>LEBAILLY Pierre – HDR</b> .....	Santé publique
<b>LECHEVREL Mathilde – HDR</b> .....	Toxicologie
<b>LEGER Marianne</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>LEPAILLEUR Alban – HDR</b> .....	Modélisation moléculaire
<b>LOHARD Steven</b> .....	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
<b>N’DIAYE Monique - HDR</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
<b>PAIZANIS Eleni</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>POTTIER Ivannah</b> .....	Chimie et toxicologie analytiques
<b>PREVOST Virginie – HDR</b> .....	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
<b>QUINTIN Jérôme</b> .....	Pharmacognosie
<b>RIOULT Jean-Philippe</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>SAINT-LORANT Guillaume – HDR</b> (Praticien hospitalier) .....	Pharmacie clinique, Assurance qualité
<b>SINCE Marc– HDR</b> .....	Chimie analytique
<b>THEAULT BRYERE Joséphine</b> .....	Biostatistiques

#### **PROFESSEUR AGREGE (PRAG)**

<b>PRICOT Sophie</b> .....	Anglais
----------------------------	---------

#### **PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)**

<b>LECOUFLET Pierre</b> .....	Pharmacie officinale
<b>RICHARD Estelle</b> .....	Pharmacie officinale
<b>SEDILLO Patrick</b> .....	Pharmacie officinale
<b>SEGONZAC Virginie</b> .....	Pharmacie officinale

**Enseignants titulaires du Diplôme d’Etat de Docteur en Pharmacie**

## REMERCIEMENTS

Pour commencer je souhaitais adresser mes remerciements à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réussite de mes études et dans le début de ma vie professionnelle. Également aux personnes qui m'ont soutenue durant la rédaction de cette thèse.

Mes remerciements s'adressent :

### Aux membres du jury :

*Au Professeur François SICHEL, Président du jury*

Merci d'avoir pris le temps de répondre à mes questions dès le début de ce projet et de m'avoir proposé directement de présider ce jury. Merci également pour les deux années de master qui ont complété ma formation initiale de pharmacien industriel.

*Au Docteur Elsa CERFON, Directrice de thèse*

Merci de m'avoir accompagnée tout au long de ce projet. Merci pour ton temps, tes recommandations, tes encouragements et ton optimisme vis-à-vis des doutes que j'ai pu avoir pour maintenir les délais que je m'étais fixés.

*Au Docteur Mathieu RAVEL,*

Merci de m'avoir donné ma chance et permis de réaliser mon stage de fin d'étude au sein de ton équipe. J'ai été ravie d'apprendre et de me former à vos côtés. Merci également pour tous tes conseils pendant ces 6 mois. J'espère avoir la chance de travailler de nouveau dans ton équipe. Merci également d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

*Au Docteur Mathilde LECHEVREL,*

Merci pour vos enseignements au cours de ces études de pharmacie et merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

### À mes collègues (anciens ou actuels) :

*À Gwénaëlle,*

Merci de m'avoir encadrée et fait confiance pendant mon stage de 5<sup>ème</sup> année à tes côtés. Merci de m'avoir fait découvrir le monde des CRO et de la gestion des essais cliniques, accès précoces et compassionnels en tant que sous-traitant. Merci pour ta disponibilité pour répondre à mes questions.

*À Amélie,*

Merci pour ta bonne humeur quotidienne, tes encouragements et ta bienveillance. J'ai été ravie de gérer *Attentin*® avec toi, même quand rien n'allait dans les commandes !

*À Sandra,*

Merci de ne pas avoir baissé les bras et d'avoir tenu la barque à flot quand plus rien n'allait, on aura réussi à ne pas couler et on s'en est finalement plutôt bien sorties !

*À la Team GREENFIT d'H.A.C. Pharma,*

Merci pour ces heures de sport toujours dans la bonne humeur même quand on souffre !

À ma famille :

*À mon frère,*

Même si tu venais te plaindre d'avoir « trop travaillé » après 1h30 pendant que je buchais toute la journée pour valider toutes ces années, merci d'avoir été là, et non tu n'auras pas été diplômé avant moi, il ne faut pas rêver non plus.

*À ma sœur,*

Merci d'être venue rajouter ta folie dans ma vie il y a 11 ans maintenant. Ce bébé calme, devenue une petite fille pleine de vie avec un sacré caractère et maintenant une mini-ado... Ne grandis pas trop vite s'il te plaît.

*À mon papa,*

Merci pour tes encouragements camouflés qui m'ont toujours poussée à me dépasser encore plus.

*À ma maman,*

Merci pour cette fierté dont tu fais part à mon égard.

*À Yaya,*

Merci de m'avoir encouragée toutes ces années, et pour tes paroles bienveillantes quand j'avais envie de tout lâcher à la veille du concours.

À mes amis :

*À Julia,*

D'abord mon binôme de TP pendant toutes ces années, mais finalement bien plus. Merci d'avoir toujours été là dans les meilleurs comme les moins bons moments. Même quand on a fait des années supplémentaires, on les a faites ensemble, et ça c'est beau !

*À Sylvélie,*

Merci pour ces révisions de dernières minutes qui ont portés leurs fruits. Merci pour ces nombreuses heures passées à rire comme à pester contre tout, ça soulage toujours !

*Aux Kemseuses : Julia, Sylvélie & Clémence*

Merci pour toutes ces nombreuses heures de BU productives dans tous les domaines (jeux de cartes compris), ces moments passés ensemble, et tous les fous rires.

*À Eloïse,*

Merci pour toutes ces années à tes côtés, pour ton soutien et merci pour ces journées canap' d'une productivité hors-pair.

*À l'Union PELCO : Julia, Sylvélie, Clémence, Eloïse, Lucille & Barbara*

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble pendant toutes ces années, ces soirées blindtests & co, ces parties de jeux. Merci pour tout ce soutien pendant toutes ces années.

*Aux Meilleures de la PACES : Victoire, Anaïs et Emma*

Sans vous, qui sait ce que ces années PACES auraient été et comment elles auraient abouties. Merci pour votre soutien sans faille pendant ces longs mois de préparation au concours. Et merci d'être encore là toutes ces années plus tard, même si vous êtes parties aux 4 coins de la France entre temps.

## SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS .....	1
LISTE DES FIGURES.....	2
LISTE DES TABLEAUX .....	2
INTRODUCTION .....	3
I – LA PHARMACOVIGILANCE .....	5
1. Naissance de la pharmacovigilance.....	5
2. Champ d’action .....	8
3. L’évaluation d’un cas de pharmacovigilance.....	9
a. Un cas de pharmacovigilance.....	9
b. Les critères de gravités.....	10
c. Les situations spéciales .....	10
d. La méthode d’imputabilité : Méthode Bégaud .....	12
e. L’obligation de déclaration.....	18
f. L’enregistrement des cas.....	20
4. L’évaluation continue .....	21
a. La détection de signal.....	22
b. Le rapport périodique actualisé de pharmacovigilance .....	23
5. Conclusion de partie.....	24
II – LES ESSAIS CLINIQUES.....	25
1. Règlementation .....	25
a. Historique .....	25
b. Les démarches réglementaires .....	32
2. Les essais cliniques : plusieurs phases.....	36
a. La phase I.....	37
b. La phase II.....	37
c. La phase III.....	38
d. La phase IV.....	40
3. La pharmacovigilance au cours des essais cliniques .....	41
a. Les différents acteurs de la déclaration .....	42
b. La période de déclaration.....	42
c. Les délais de déclaration .....	43
d. Le rapport annuel de sécurité .....	47
III – LA PLACE DES CRO DANS LES ESSAIS CLINIQUES.....	50
1. Qu’est-ce qu’une CRO ?.....	50

2. Pourquoi sous-traiter ?.....	52
3. Comment sous-traiter ? .....	55
4. La gestion de la pharmacovigilance dans un essai clinique sous-traité .....	57
5. Les différents services proposés par les CRO en France .....	60
6. Discussion : Les avantages et inconvénients de la sous-traitance des essais cliniques .....	61
CONCLUSION .....	63
BIBLIOGRAPHIE.....	65
ANNEXES.....	72
VU, LE PRESIDENT DU JURY .....	76

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARC	Attaché de Recherche Clinique
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
BPPV	Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance
CCPPRB	Comité Consultatif de Protection des Personnes en matière de Recherche Biomédicale
CE	Conformité Européenne
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i>
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	<i>Case Report Form</i>
CRO	<i>Contract Research Organization</i>
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP	Code de la Santé Publique
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i>
DIBD	<i>Development International Birth Date</i>
DLP	<i>Data Lock Point</i>
DMT	Dose Maximale Tolérée
DSUR	<i>Development Safety Update Report</i>
e-CRF	<i>electronic Case Report Form</i>
EEE	Espace Economique Européen
EIGI	Effet Indésirable Grave Inattendu
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EUCT	<i>European Union Clinical Trial</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GVP	<i>Good Pharmacovigilance Practices</i>
HGLT	<i>High Group Level Term</i>
HLT	<i>High Level Term</i>
ICH	<i>International Council for Harmonization</i>
LLT	<i>Lowest Level Term</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MR	Méthode de Référence
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PBRER	<i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Evaluation Report</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
PV	Pharmacovigilance
R&D	Recherche et Développement
RAS	Rapport Annuel de Sécurité
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
RIPH	Recherche Impliquant la Personne Humaine
SOC	<i>System Organ Class</i>
UE	Union Européenne
XEVMPD	<i>eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary</i>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : La Thalidomide (6) .....	5
Figure 2 : Frise chronologique de l'histoire de la pharmacovigilance .....	8
Figure 3 : Organisation de la déclaration des cas de Pharmacovigilance .....	19
Figure 4 : Affiliation du LLT "Arrêt cardiaque" dans le dictionnaire MedDRA (22) .....	20
Figure 5 : Frise chronologique de l'histoire de la réglementation des essais cliniques .....	31
Figure 6 : Code ATC de la substance active Melphalan (47) .....	32
Figure 7 : Les différentes démarches réglementaires selon le type d'essai clinique (55).....	36
Figure 8 : Enchaînement des différentes phases lors du processus de développement d'un candidat médicament (58) .....	37
Figure 9 : Arbre décisionnel différenciant un événement indésirable d'un effet indésirable .....	42
Figure 10 : Arbre décisionnel concernant la déclaration des événements indésirables.....	46
Figure 11 : Parcours du développement d'un médicament (57) .....	53
Figure 12 : Circuit de déclaration d'un EIGI survenu au cours d'un essai clinique .....	59

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Table de décision des critères chronologiques (16)	14
Tableau 2 : Table de décision des critères sémiologiques (16)	16
Tableau 3 : Score d'imputabilité intrinsèque (16)	17
Tableau 4 : Un score d'imputabilité pour chaque couple effet indésirable/médicament (16)	17
Tableau 5 : Exemple d'un Line listing d'effets indésirables graves d'un essai clinique (71)	48
Tableau 6 : Exemple d'une Summary tabulation d'effets indésirables graves d'un essai clinique (71)	49

## INTRODUCTION

La prise d'un médicament peut entraîner une réaction nocive et non voulue. C'est la définition d'un effet indésirable résultant de la prise de ce médicament. (1)

La surveillance de ces effets indésirables est assurée via la pharmacovigilance. En effet, d'après le ministère de la santé et de la prévention, « la pharmacovigilance a pour objet la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré. Elle constitue une garantie qui s'exerce tout au long de la vie d'un médicament ». (2)

C'est à la suite de plusieurs scandales sanitaires au cours du XX<sup>ème</sup> siècle que la pharmacovigilance est née pour assurer la sécurité du médicament. D'abord dans les années 60 aux États-Unis puis dans les années 70 en Europe et notamment en France. (3)

Ces scandales sanitaires ont alors mis en évidence le fait que les essais cliniques n'allaient pas assez loin sur la vigilance des médicaments et ne permettaient de mettre en évidence que les effets indésirables les plus courants et apparaissant dans un laps de temps relativement court. En effet, lors de son développement un médicament passe par plusieurs phases d'essais cliniques avant d'obtenir son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Ces phases ont pour objectif, d'abord de déterminer l'efficacité du médicament, puis sa sécurité. L'AMM est obtenue à l'issue d'une phase III favorable. La phase IV des essais cliniques consiste alors en la surveillance poussée et prolongée des effets indésirables des médicaments après l'obtention de l'AMM. (4)

Au fur et à mesure des années, les réglementations des essais cliniques se sont renforcées. Toujours dans le but de renforcer la sécurité de l'utilisation des médicaments vis-à-vis des patients. C'est en cela que les Sociétés de Recherche sous Contrat (*Contract Research Organization* – CRO) ont connu un essor, puisque ce sont des entreprises expertes dans le domaine de la recherche clinique, c'est pourquoi les laboratoires vont faire appel à la sous-traitance. (5)

Au travers de cette thèse nous étudierons alors la place qu'ont les CRO dans la gestion de la pharmacovigilance lors des essais cliniques. Pour cela, une première partie concernera la pharmacovigilance de façon globale, de son apparition à sa gestion aujourd'hui. Puis, les particularités de la pharmacovigilance au cours d'essais cliniques seront expliquées. Enfin, nous parlerons alors des CRO et de leurs rôles dans les essais cliniques et plus particulièrement concernant la pharmacovigilance au cours de ceux-ci.

# I – LA PHARMACOVIGILANCE

## 1. Naissance de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance, activité de « surveillance des médicaments et de prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré », est née à la suite de plusieurs scandales sanitaires, dont le scandale de la thalidomide. (2)

### Le scandale de la thalidomide :

La thalidomide, molécule chimique composée d'un noyau phtalimide et d'un cycle glutarimide (cf. Figure 1), est mise sur le marché pour la première fois en 1957 par un laboratoire allemand. Ce médicament est indiqué comme somnifère ou encore dans le traitement des nausées matinales chez les femmes enceintes. (6)

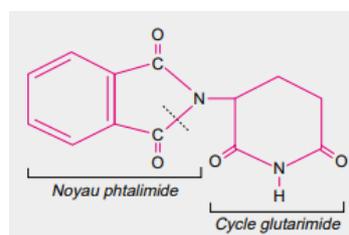


Figure 1 : La Thalidomide (6)

Il est alors très utilisé en Europe et dans d'autres pays dans le monde comme en Australie. Mais lorsque le laboratoire a voulu le commercialiser aux Etats-Unis la Food and Drug Administration (FDA) a émis des doutes quant à la sécurité du médicament au vu des rares tests effectués avant sa mise sur le marché. (7)

Parallèlement à cela, en Europe, de nombreux bébés naissaient avec des malformations appelées « phocomélie » : ce sont de graves anomalies se caractérisant par des membres, des mains ou des pieds partiellement atrophiés voir absents. Ce phénomène était également présent en Australie. (7)

Après quelques recherches, deux cliniciens (Widukind Lenz, pédiatre à Hambourg et William McBride, obstétricien Australien) font le lien entre ces naissances avec anomalies et la prise de la thalidomide par les mères de ces enfants au cours de la grossesse. (7)

Au cours d'une étude cas-témoins, Widukind Lenz identifie 46 femmes ayant donné naissance à des bébés avec des malformations. Sur ces 46 femmes, 43 avaient pris de la thalidomide au cours de leur grossesse. Dans le groupe des témoins, 300 femmes ayant donné naissance à des bébés sans malformation ont été incluses et parmi elles, aucune n'avait pris de thalidomide au

*cours de leur grossesse. C'est au cours d'une conférence pédiatrique à Düsseldorf que Widukind Lenz présente ses conclusions après avoir demandé au fabricant de Contergan (nom de la spécialité allemande à base de thalidomide) de le retirer du marché sans succès. (7)*

*De son côté, les découvertes de William McBride parviennent au laboratoire britannique commercialisant une autre spécialité à base de thalidomide (Distaval) quelques jours après les conclusions de Widukind Lenz. William McBride publiera également un résumé de ses conclusions. (7)*

*A la suite de ces publications, les spécialités de thalidomide sont alors retirées du marché à la fin de l'année 1961. Cette molécule s'est en fait révélée être un puissant tératogène de par sa structure chimique. C'est son noyau phtalimide qui lui permet d'agir tel un agent acyclant et d'altérer le processus de la division cellulaire et serait donc à l'origine des anomalies de développement des membres. (6)*

*Ce sont plus de 10 000 enfants dans le monde nés avec des malformations et un nombre indéterminé de fœtus morts in utero avec pour cause : la thalidomide. Cette molécule est donc à l'origine de cette catastrophe en matière de sécurité des médicaments. Cela a donc permis, au fil des années, d'aboutir à la surveillance des médicaments que l'on connaît actuellement. (6)*

La mise en place de la pharmacovigilance en France, comme on la connaît actuellement, a commencé par une expérience pilote développée par la Direction Générale de la Santé sur les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) au début des années 1970 (cf. figure 2). Cette phase pilote comprend alors 6 centres hospitaliers : Paris, Saint-Antoine, Vincent de Paul ainsi que les centres antipoison de Paris, Lyon et Marseille. Ces 6 centres hospitaliers deviennent alors les premiers centres hospitaliers de pharmacovigilance. (8) (9)

Le centre national de pharmacovigilance est alors mis en place par les conseils de l'Ordre des médecins et des pharmaciens et le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique. (9)

Trois nouveaux centres hospitaliers de pharmacovigilance voient le jour en 1974 à Bordeaux, Clermont-Ferrand et Limoges. Ces 3 nouveaux centres intègrent la phase pilote qui durera jusqu'en 1976, année au cours de laquelle un arrêté sera publié afin d'officialiser les structures de pharmacovigilance. (8)

Dès cette officialisation, la pharmacovigilance sera sectorisée : le centre national de pharmacovigilance s'occupera de la pharmacovigilance de ville et celle des hôpitaux sera assurée par les centres hospitaliers de pharmacovigilance. (8)

C'est en 1979 que le réseau de pharmacovigilance est défini par arrêté avant d'être réorganisé par l'arrêté du 10 avril 1980. Cet arrêté étend le champ d'action aux intoxications médicamenteuses. (9)

La première loi faisant apparaître le terme de pharmacovigilance est la loi du 7 juillet 1980 qui modifie l'article 605 du Code de la Santé Publique (CSP). La Commission Nationale de pharmacovigilance, le Comité Technique et les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) sont mis en place par le décret du 30 juillet 1982. (9)

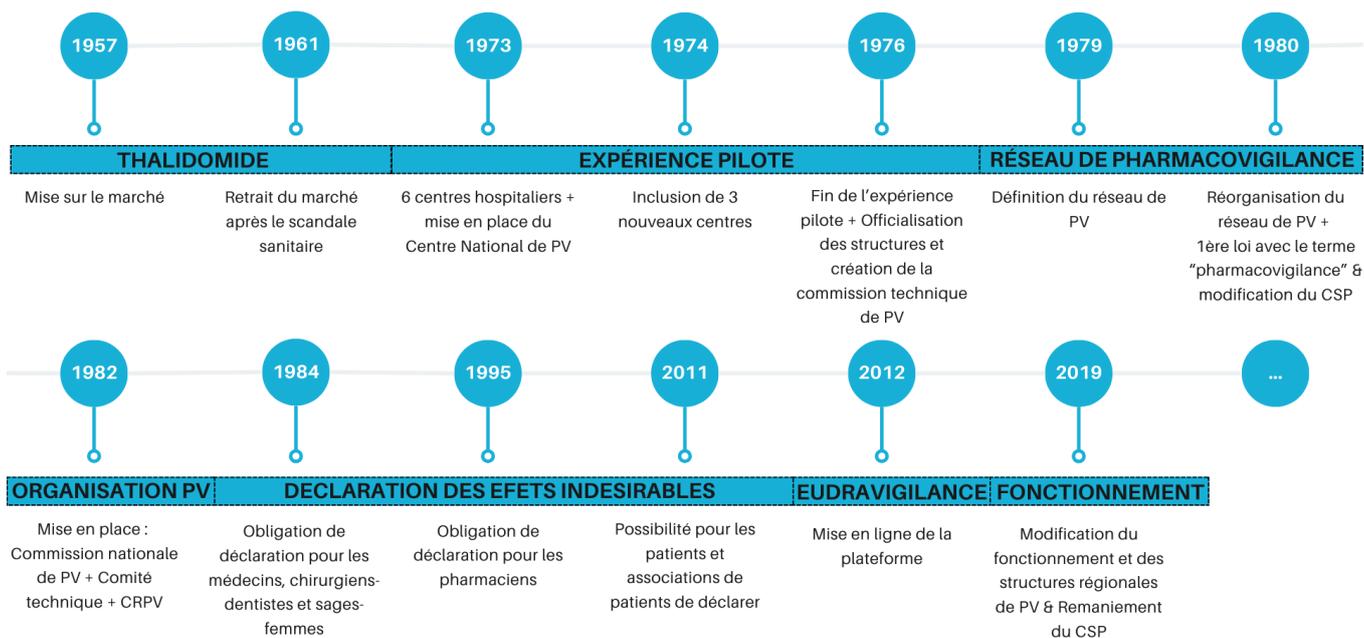
Les CRPV sont des structures françaises, coordonnées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et les agences régionales de santé. Il existe 31 CRPV, localisés au sein des établissements publics de santé tel que les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU). Chaque CRPV, dirigé par un médecin pharmacologue, couvre un territoire bien déterminé. Par exemple pour la Normandie, le CRPV de Caen couvre les départements du Calvados, de la Manche et de l'Orne. L'Eure et la Seine-Maritime sont couverts par le CRPV de Rouen. Cette répartition permet de favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé ainsi qu'avec les patients. (10) (11)

L'obligation de déclaration des médecins, chirurgiens-dentistes ou sage-femmes, comme on la connaît actuellement, n'apparaît que dans le décret de 1984. Cette obligation sera étendue aux pharmaciens par le décret du 13 mars 1995 qui régit le fonctionnement actuel de pharmacovigilance. (9)

Les patients et les associations de patients obtiennent le droit de déclaration en 2011 par le décret du 10 juin. (12)

En 2012 la plateforme Eudravigilance est mise en ligne par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) dans le but de « fournir au public un accès aux déclarations sur les effets indésirables suspectés d'être liés aux médicaments ». (13)

Un dernier décret datant du 6 décembre 2019 modifie le fonctionnement et les missions des structures régionales de vigilance relatives aux produits de santé (donc les CRPV) ce qui implique un remaniement du CSP. (9)



CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance ; CSP : Code de la Santé Publique ; PV : Pharmacovigilance

Figure 2 : Frise chronologique de l'histoire de la pharmacovigilance

## 2. Champ d'action

Les articles R5121-150 et R5121-151 du CSP, modifiés par décret respectivement le 30 juin 2021 et le 8 novembre 2012, listent les dispositions générales de la pharmacovigilance et notamment les produits concernés par cette surveillance ainsi que les différentes missions à réaliser dans le cadre de cette surveillance qu'est la pharmacovigilance. (14)

Doivent donc faire l'objet d'une surveillance (14) :

- Les médicaments et produits ayant une AMM
- Les médicaments et produits sous autorisation d'accès précoce ou compassionnel
- Les médicaments homéopathiques
- Les médicaments à base de plantes
- Les préparations (magistrales, officinales, hospitalières, de thérapie génique, de thérapie cellulaire, xénogéniques)
- Les médicaments immunologiques (ex : allergènes), radiopharmaceutiques, biologiques, de thérapie innovante, dérivés du sang
- Les générateurs, trousseaux, précurseurs

Pour l'ensemble de ces produits, la pharmacovigilance passe par plusieurs actions et notamment (14) :

- Le signalement des effets indésirables suspectés d'être le résultat de l'utilisation d'un des produits cités ci-dessus. Ceci même dans un contexte de surdosage, mésusage, d'abus ou d'erreur médicamenteuse.
- La surveillance des effets indésirables liés à une exposition professionnelle, accompagnée des informations les concernant.
- Le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation des informations obtenues afin de prévenir ou de réduire les risques d'utilisation de ces produits pour les patients et de prendre les mesures nécessaires, le cas échéant. Pour cette analyse, la pharmacovigilance prend en compte plusieurs données, dont les données relatives :
  - À la vente
  - À la délivrance
  - Aux différentes pratiques de prescription, de consommation ou encore d'administration
- Réalisation d'études / de travaux pour la sécurité d'emplois des produits cités ci-dessus

Les informations concernant un ou plusieurs effets indésirables expérimentés par un patient feront donc l'objet d'une évaluation et nous parlerons alors de « cas de pharmacovigilance ».

### 3. L'évaluation d'un cas de pharmacovigilance

#### **a. Un cas de pharmacovigilance**

Quatre critères sont nécessaires et suffisants pour qu'un cas de pharmacovigilance identifié soit valide. Ces 4 critères sont : un **patient identifiable** (âge, sexe, initiales...), un **notificateur identifié**, un **médicament suspecté** et un **effet indésirable**. (15)

Un effet indésirable se définissant par « une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse) ». (1)

Les cas de pharmacovigilance vont être évalués. L'évaluation des cas concerne notamment la gravité des cas et l'imputabilité qui aboutira à un score d'imputabilité. De plus, certaines conditions d'utilisation du médicament sont considérées comme des situations spéciales qui seront alors identifiées comme telles. (15)

**b. Les critères de gravités**

Un cas de pharmacovigilance est déclaré grave si l'effet indésirable a entraîné la mort du patient ou mis en jeu son pronostic vital, s'il a entraîné des anomalies congénitales ou des malformations, s'il a entraîné une hospitalisation ou prolongé l'hospitalisation initiale, s'il a entraîné une incapacité ou une invalidité ou encore s'il est jugé comme tel par un professionnel de santé. (15)

**c. Les situations spéciales**

Les effets indésirables expérimentés lors de l'usage des médicaments dans certaines conditions font l'objet d'une déclaration immédiate, indépendamment de leur critère de gravité. Tout effet indésirable suspecté d'être dû à l'utilisation d'un médicament dans un contexte de surdosage, de mésusage, d'un usage détourné, d'un abus, d'une erreur médicamenteuse, d'une exposition professionnelle, d'une interaction médicamenteuse, d'un défaut qualité du médicament, de médicament falsifié, d'une exposition au cours de la grossesse, d'une exposition paternelle ou au cours de l'allaitement fait donc l'objet de cette déclaration et de cette surveillance particulière. Ces cas de pharmacovigilance sont ainsi identifiés comme des situations spéciales. De plus, toute utilisation de médicament dans ces situations, même sans l'apparition d'effet indésirable, sera à déclarer et fera l'objet d'un cas de pharmacovigilance. (2)

Pour mieux comprendre les subtilités de ces situations, les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV) les définissent comme suit. (15)

- Un **surdosage** est l' « administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée, supérieure à la dose maximale recommandée par le Résumé des Caractéristiques du Produit » (RCP).
- Un **mésusage** est un « usage non conforme [...] intentionnel, dans un but médical et inapproprié ».

- Un **usage détourné** est la « consommation d'un médicament à des fins récréatives, ainsi que sa prescription, son commerce ou tout autre utilisation à des fins frauduleuses ou lucratives ».
- Un **abus** est l' « utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique ».
- Une **erreur médicamenteuse** est l' « omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient ». Il existe alors 2 types d'erreur médicamenteuse : avérée et interceptée.
- Une **exposition professionnelle** est l' « exposition (accidentelle ou non) d'une tierce personne avec un médicament au cours d'un processus de soin dans le cadre de son activité professionnelle ou non ».
- Une **interaction médicamenteuse** est une « modification de l'action d'un médicament liée à la présence d'un autre médicament (ou substance) dans l'organisme. Elle va avoir comme effet de : provoquer ou majorer des effets indésirables, ou entraîner, par réduction de l'activité, une moindre efficacité des traitements ».
- Un **défaut qualité** est un « défaut de fabrication, dégradation du produit, détection de falsification, non-conformité avec l'autorisation de mise sur le marché ou avec le dossier de spécification du médicament ou tout autre problème sérieux de qualité ».
- Un **médicament falsifié** est « tout médicament comportant une fausse présentation : de son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de son nom ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants ; de sa source y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché ; ou de son historique, y compris des autorisations, des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés ».

#### ***d. La méthode d'imputabilité : Méthode Bégaud***

Lors de l'évaluation d'un cas de pharmacovigilance, l'imputabilité du médicament par rapport aux effets indésirables éprouvés va être étudiée. Différents paramètres vont permettre de conclure à un lien de causalité entre la prise du médicament et les effets secondaires apparus.

Pour cela, une méthode française validée existe depuis 1978. Depuis, elle a été actualisée : d'abord en 1985 pour devenir la méthode Bégaud et en 2011 pour élargir le score d'imputabilité intrinsèque en passant de 5 à 7 niveaux. (16)

Cette méthode s'utilise sur un cas de pharmacovigilance valide, c'est-à-dire avec au moins la présence des 4 critères (un patient, un notificateur, un effet indésirable et un médicament), comme vu précédemment. L'évaluation de l'imputabilité et du score d'informativité vont prendre en compte l'ensemble du médicament, à savoir le ou les principe(s) actif(s) mais également les excipients, les métabolites qui pourraient se former... Et cette évaluation se fera pour chaque médicament et chaque effet indésirable. (16)

##### *d.1. Le score d'informativité*

Le score d'informativité va se baser sur la présence ou l'absence de deux éléments que sont le délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la période d'exposition au médicament et la notion d'arrêt ou de poursuite du médicament ou de modification de la posologie. Le score d'informativité pourra être classé dans 3 catégories (16) :

- NI 2 : les deux informations sont connues ;
- NI 1 : une des deux informations est connue ;
- NI 0 : aucune de ces informations n'est connue.

##### *d.2. Le score d'imputabilité*

Concernant le score d'imputabilité il va être divisé en plusieurs parties. Tout d'abord on va distinguer l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque (16).

### d.2.a. L'imputabilité intrinsèque

L'imputabilité intrinsèque, comme précisé plus haut, est actuellement déterminée sur 7 critères. Ces critères sont répartis en deux groupes distincts afin d'évaluer différents indicateurs du couple effet indésirable/médicament. Un premier groupe prendra en compte les critères chronologiques et le second les critères sémiologiques. (16)

#### d.2.a.1. Les critères chronologiques

Les critères chronologiques se basent sur l'évaluation du délai d'apparition de l'effet indésirable après la prise du médicament, sur l'évolution de cet effet indésirable (après arrêt ou non du médicament), et sur le résultat de la ré-administration du médicament le cas échéant. (16)

L'évaluation de ces critères aboutira à 3 possibilités de score pour chaque critère, comme détaillé ci-dessous. (16)

Le **délai d'apparition** de l'effet indésirable après la prise du médicament pourra être (16) :

- **Suggestif** : Ce terme va permettre de pouvoir hiérarchiser les médicaments débutés récemment par rapport aux médicaments pris au long cours. Par exemple, le délai d'apparition sera qualifié de suggestif si, au cours de l'administration d'un médicament par voie intraveineuse, le patient fait une réaction anaphylactique. Ou encore dans le cas où l'effet serait une maladie dont on connaît le délai d'apparition : par exemple, un syndrome de Steven Johnson apparaissant entre 4 et 28 jours après la prise du médicament incriminé ;
- **Incompatible** : une chronologie incompatible est établie lors de la survenue d'un effet indésirable avant la prise du médicament ou encore un effet indésirable qui est une maladie qui se développe sur le long terme. Par exemple un cancer découvert quelques jours après l'introduction du médicament incriminé ;
- **Compatible** : Lorsque le délai d'apparition n'est ni suggestif ni incompatible.

Concernant l'évolution de l'effet, ce critère sera à évaluer en prenant en compte l'arrêt ou non du médicament, la possible modification de la posologie ainsi que le caractère réversible de l'effet indésirable étudié. L'évolution pourra être qualifiée de (16) :

- **Suggestive** : lorsque l'effet disparaît à l'arrêt du médicament ;
- **Non concluante** : dans le cas de lésions irréversibles voir de décès, lorsque l'évolution est inconnue, lorsque le recul est insuffisant après l'arrêt du médicament pour conclure, ou encore lors d'une persistance de l'effet avec le traitement toujours en cours ou après une administration unique du traitement ;
- **Non suggestive** : dans le cas où le médicament n'est pas arrêté mais l'effet disparaît ou au contraire si l'effet continu alors que le médicament est arrêté depuis un certain temps.

Enfin, concernant la **ré-administration** du médicament, les résultats seront plutôt binaires à savoir que soit (16) :

- Il n'y a pas de ré-administration : **R (0)**
- Il y a une ré-administration :
  - Avec réapparition de l'effet : **R (+)**
  - Sans réapparition de l'effet : **R (-)**

Les résultats de ces trois critères donneront lieu à un score C (chronologique) compris entre 0 et 3 : **C0, C1, C2, ou C3**. Ce score est déterminé grâce à la table de décision des critères chronologiques présentée ci-dessous (*Tableau 1*). (16)

*Tableau 1 : Table de décision des critères chronologiques (16)*

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'effet						
	Suggestif			Compatible (ni suggestif, ni incompatible)			Incompatible
Évolution de l'effet	Ré-administration du médicament						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
« Suggestive » : Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant.	C3	C3	C1	C3	C2	C1	
« Non concluante » - Lésions irréversibles ou décès. - Évolution inconnue. - Recul insuffisant après l'arrêt du médicament. - Persistance de l'effet et médicament non arrêté. - Persistance de l'effet après administration unique.	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
« Non suggestive » : - Absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant. - Régression complète malgré la poursuite du médicament.	C1	C1	C1	C1	C1	C1	

#### d.2.a.2. Les critères sémiologiques

Les critères sémiologiques, quant à eux, prennent en compte les signes et symptômes évocateurs du rôle du médicament ainsi que la présence ou non de facteurs favorisant l'apparition de l'effet indésirable. De plus, la réalisation d'examens complémentaires spécifiques fiables et leurs résultats, le cas échéant, ainsi que la recherche d'une autre étiologie (non médicamenteuse) rentrent dans le calcul du score. (16)

La sémiologie clinique ou paraclinique va aboutir à un score associé avec la présence de facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable / médicament. Trois situations sont alors possibles (16) :

- La sémiologie clinique ou paraclinique est évocatrice du rôle du médicament incriminé **et** il y a la présence d'un facteur favorisant bien validé ;
- La sémiologie clinique ou paraclinique est évocatrice du rôle du médicament incriminé **ou** alors il y a la présence d'un facteur favorisant bien validé ;
- La sémiologie clinique ou paraclinique n'est pas évocatrice du rôle du médicament incriminé et il n'y a pas de facteur favorisant bien validé.

La sémiologie clinique ou paraclinique sera évocatrice lorsque l'effet indésirable est lié aux propriétés pharmacologiques du médicament (ex : une hypotension après la prise d'un médicament anti-hypertenseur), évoque les signes d'un syndrome de sevrage ou encore en fonction de sa localisation (ex : lors d'une réaction cutanée au niveau du point d'injection). (16)

Les autres causes non médicamenteuses peuvent être envisagées et recherchées, 3 résultats sont possibles (16) :

- Absentes après bilan approprié ;
- Non recherchées (bilan incomplet ou non concluant) ;
- Présentes.

Enfin, des examens complémentaires spécifiques fiables peuvent être réalisés, avec un résultat du même type que pour la réintroduction dans les critères chronologiques (16) :

- Il n’y a pas eu d’examens complémentaires de réalisés : L (0)
- Des examens complémentaires spécifiques fiables ont été réalisés :
  - Ils sont positifs : L (+)
  - Ils sont négatifs : L (-)

Tout comme pour les critères chronologiques, les résultats de ces trois critères sémiologiques donnent lieu à un score S (sémiologique) compris entre 0 et 3 : **S0, S1, S2, S3**. De la même façon, ce score est déterminé à l’aide de la table de décision des critères sémiologiques présentée ci-dessous (*Tableau 2*). (16)

*Tableau 2 : Table de décision des critères sémiologiques (16)*

<b>Sémiologie clinique ou paraclinique</b>	<b>Évocatrice* du rôle de ce médicament ET facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament</b>	<b>Évocatrice* du rôle de ce médicament OU facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament</b>	<b>NI sémiologie évocatrice* du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé</b>						
<b>* Évocatrice en raison :</b> des propriétés pharmacologiques du médicament, de signes évocateurs d’un syndrome de sevrage, de la localisation des effets observés									
<b>AUTRE(S) CAUSE(S) NON MÉDICAMENTEUSE(S)</b>	<b>Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote spécifique</b>								
	<b>L(+)</b>	<b>L(0)</b>	<b>L(-)</b>	<b>L(+)</b>	<b>L(0)</b>	<b>L(-)</b>	<b>L(+)</b>	<b>L(0)</b>	<b>L(-)</b>
<b>Absente après bilan approprié</b>	<b>S3</b>	<b>S3</b>	<b>S2</b>	<b>S3</b>	<b>S3</b>	<b>S1</b>	<b>S3</b>	<b>S2</b>	<b>S1</b>
<b>Non recherchée (ou bilan incomplet)</b>	<b>S3</b>	<b>S3</b>	<b>S1</b>	<b>S3</b>	<b>S2</b>	<b>S1</b>	<b>S3</b>	<b>S1</b>	<b>S1</b>
<b>Présente</b>	<b>S2</b>	<b>S2</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>	<b>S1</b>	<b>S1</b>	<b>S1</b>	<b>S1</b>	<b>S0</b>

#### d.2.a.3. Score d’imputabilité intrinsèque

Après avoir déterminé les deux scores chronologique et sémiologique, ceux-ci sont associés afin d’obtenir un score d’imputabilité intrinsèque. Sept scores sont alors possibles de I 0 à I 6 (*Tableau 3*). (16)

*Tableau 3 : Score d'imputabilité intrinsèque (16)*

<b>COMBINAISON DES SCORES CHRONOLOGIQUE ET SÉMIOLOGIQUE</b>	<b>SCORE D'IMPUTABILITÉ INTRINSÈQUE</b>
<b>C0 ou S0</b>	<b>I 0</b>
<b>C1S1</b>	<b>I 1</b>
<b>C1S2</b>	<b>I 2</b>
<b>C2S1</b>	<b>I 2</b>
<b>C2S2</b>	<b>I 3</b>
<b>C1S3</b>	<b>I 4</b>
<b>C3S1</b>	<b>I 4</b>
<b>C2S3</b>	<b>I 5</b>
<b>C3S2</b>	<b>I 5</b>
<b>C3S3</b>	<b>I 6</b>

Ce score d'imputabilité sera évalué pour chaque couple effet indésirable-médicament. Si un cas de pharmacovigilance présente un patient se plaignant de deux effets indésirables et qu'il a pris trois médicaments différents alors il y aura 6 scores d'imputabilité à établir (*cf. Tableau 4*) (16) :

*Tableau 4 : Un score d'imputabilité pour chaque couple effet indésirable/médicament (16)*

	Effet indésirable A	Effet indésirable B
Médicament 1	Score d'imputabilité 1	Score d'imputabilité 2
Médicament 2	Score d'imputabilité 3	Score d'imputabilité 4
Médicament 3	Score d'imputabilité 5	Score d'imputabilité 6

#### d.2.b. L'imputabilité extrinsèque

L'imputabilité extrinsèque est évaluée grâce aux données de la littérature scientifique qui constituent un score bibliographique (B). Quatre scores sont possibles, de 1 à 4 (16) :

- B4 : L'effet est attendu, mentionné dans le RCP ;
- B3 : L'effet est référencé ou largement publié dans les bases de données ou ouvrages de référence ;
- B2 : L'effet est publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou une base de données ;
- B1 : L'effet n'est pas publié aux conditions des scores B2 et B3.

De la même façon que pour l'imputabilité intrinsèque, l'imputabilité extrinsèque sera réalisée pour chaque couple effet indésirable-médicament, de façon indépendante. Sauf dans le cas d'interaction médicamenteuse où celle-ci sera alors étudiée. (16)

La méthode Bégaud permet donc de classer les effets indésirables selon le score d'imputabilité final.

#### e. L'obligation de déclaration

Selon les articles L. 5121-25 et R. 5121-161 du CSP, les médecins, sage-femmes, chirurgiens-dentistes et les pharmaciens ont l'obligation de déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit de santé dont ils ont connaissance au CRPV (*cf. Figure 3*). (17) (18)

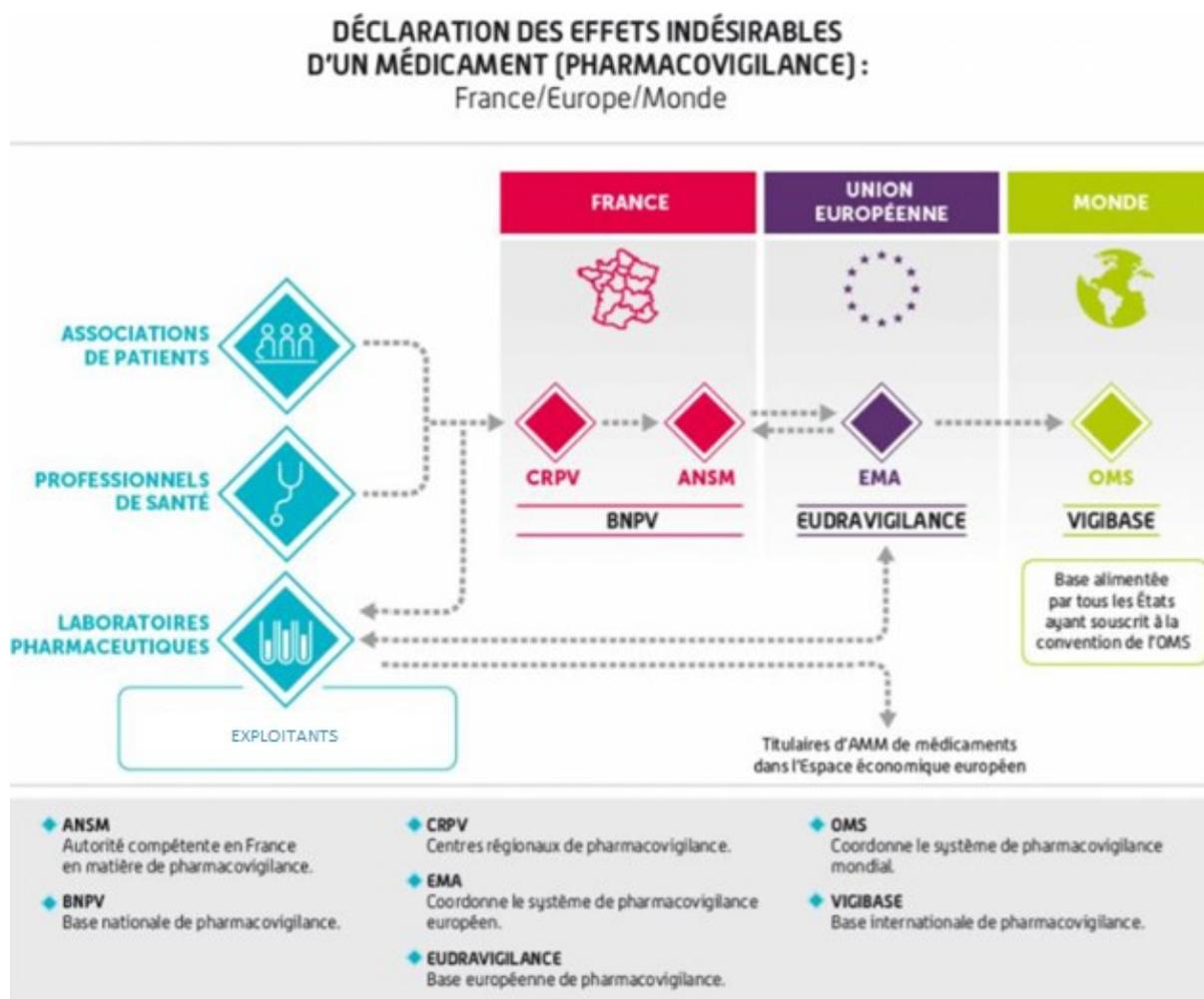
Tout autre professionnel de santé, ou encore le patient ou les associations de patients peuvent déclarer les effets indésirables suspectés au CRPV. (17) (18)

Cette déclaration se fait sur le site du ministère de la santé : [www.signalement.social-sante.gouv.fr](http://www.signalement.social-sante.gouv.fr), ou par appel téléphonique au CRPV ou encore sur un formulaire ou papier libre envoyé au CRPV. (1)

Enfin, les entreprises pharmaceutiques sont susceptibles de recevoir des déclarations d'effets indésirables. En effet, des patients peuvent appeler le laboratoire pour des renseignements suite à une réaction face à la prise d'un médicament : le laboratoire renseigne alors un cas de pharmacovigilance dans sa base de données. Les effets indésirables peuvent aussi parvenir jusqu'au laboratoire dans le cadre des activités de promotion du médicament : le médecin, au

cours de la discussion avec l'attaché à la promotion du médicament, lui demande si un effet indésirable en particulier est courant après la prise de ce médicament car un de ses patients l'a expérimenté. Des effets indésirables peuvent être décelés dans des publications scientifiques également. Plusieurs situations peuvent donc aboutir à la création de cas de pharmacovigilance qu'il faudra alors déclarer. Les entreprises pharmaceutiques ainsi que les CRPV (via l'ANSM) ont donc également une obligation de déclaration à la base de données européenne Eudravigilance (cf. Figure 3). (1)

Cette obligation de déclaration à Eudravigilance s'accompagne de délais à respecter. Celui-ci dépend de la gravité du cas. Pour un effet indésirable grave le délai est de 15 jours alors qu'il est de 90 jours pour les cas non graves. (1)



*Sources : D'après le schéma «Déclaration des effets indésirables d'un médicament (pharmacovigilance) en France, Europe et Monde » de l'ANSM (19) et des BPPV (15).*

*Figure 3 : Organisation de la déclaration des cas de Pharmacovigilance*

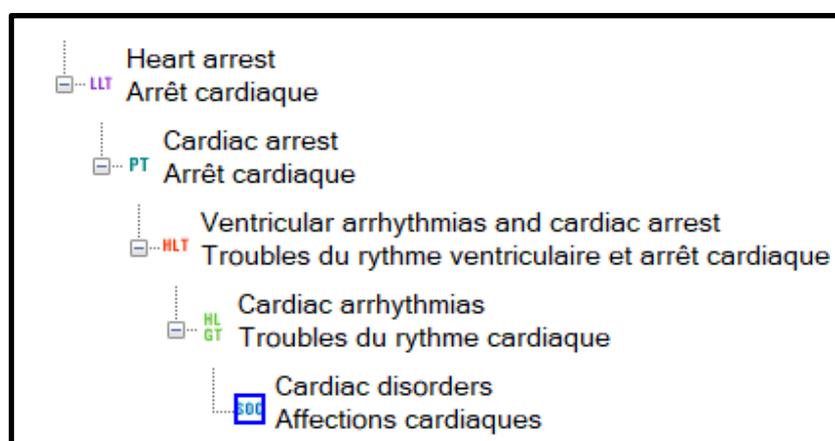
#### **f. L'enregistrement des cas**

Les cas de pharmacovigilance sont transmis à Eudravigilance sous la forme d'un fichier électronique au format .xml. Ce fichier a été établi sur la base de l'*International Council for Harmonization* (ICH) E2B (R3) qui permet l'harmonisation de la transmission électronique des rapports de sécurité sur les cas individuels. (20)

Pour que cette transmission soit possible, les laboratoires titulaires de l'AMM d'un médicament ou exploitant pour le compte du titulaire ainsi que les CRPV se doivent d'enregistrer les cas de pharmacovigilance de manière informatique comme mentionné dans les BPPV. Ces enregistrements informatiques constituent alors la base de données du laboratoire. (20)

L'ICH E2B (R3) mentionne l'utilisation du dictionnaire MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) pour le codage des termes médicaux, que ce soit pour coder les effets indésirables (réactions) ou encore les antécédents médicaux du patient. Ce dictionnaire MedDRA, disponible en plusieurs langues, permet l'utilisation d'une terminologie médicale standardisée et facilite ainsi les échanges lors de la transmission des cas entre le laboratoire et la plateforme Eudravigilance. (20)

Le dictionnaire MedDRA est basé sur un système avec 5 niveaux de codage que sont les System Organ Class (SOC), High Group Level Term (HGLT), High Level Term (HLT), Preferred Term (PT) et Lowest Level Term (LLT). Chaque LLT étant relié à un ou plusieurs PT également relié à un ou plusieurs HLT etc... (cf. Figure 4). A savoir qu'un SOC « primaire » est identifié pour chaque PT, c'est le SOC à sélectionner en « priorité ». De plus, chaque terme du dictionnaire MedDRA est associé à un code numérique de 8 chiffres unique. (21)



*Figure 4 : Affiliation du LLT "Arrêt cardiaque" dans le dictionnaire MedDRA (22)*

Lors du codage il est donc important de sélectionner le « bon » LLT, c'est-à-dire le LLT le plus proche du verbatim utilisé. (21)

Cette standardisation des termes médicaux sera également utilisée dans les différents rapports de pharmacovigilance où, lors des analyses des cas, on parlera alors en termes de PT. (21)

Un des avantages que présente cette standardisation va être de pouvoir partager au niveau international des informations réglementaires sur les produits médicaux et donc de sécuriser leur utilisation tout au long de la vie du médicament. (22)

Pour garantir la sécurité du médicament tout au long de sa vie il est nécessaire d'évaluer son rapport bénéfice-risque en continu.

#### 4. L'évaluation continue

Avant d'obtenir son AMM, la balance bénéfice/risque du médicament en développement est évaluée afin de s'assurer que les bénéfices de la prise du médicament sont supérieurs à ses risques. (23)

La balance bénéfice/risque est évaluée dans des contextes contrôlés lors des essais cliniques, comme nous pourrions le voir dans la deuxième partie de cette thèse. Or, lors de son arrivée sur le marché, le médicament va être utilisé dans les conditions réelles, c'est-à-dire en concomitance avec d'autres médicaments par exemple, chez des patients ayant d'autres pathologies, sur des durées plus longues que lors des essais cliniques... (23)

Dans ces situations, de nouveaux effets indésirables, non découverts lors des essais cliniques, peuvent apparaître. Ces effets indésirables peuvent alors constituer de nouveaux risques qu'il est important de détecter le plus tôt possible. Ceci afin de pouvoir les analyser, et de prendre les mesures nécessaires, le cas échéant, le plus rapidement possible pour garantir la sécurité d'utilisation et l'efficacité du médicament. (23)

Pour cela, la balance bénéfice/risque est évaluée tout au long de la vie du médicament. Cette surveillance s'organise notamment par la détection de signal et la rédaction de rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance : les PSUR (Periodic Safety Evaluation Report). (23)

### **a. La détection de signal**

Le module IX des *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP) définit la détection de signal comme le processus de recherche et/ou d'identification de signaux à l'aide de données provenant de n'importe quelle source. Un signal étant une information qui suggère une nouvelle association potentiellement causale ou un nouvel aspect d'une association connue entre une intervention et un événement ou un ensemble d'événements liés, qu'ils soient défavorables ou bénéfiques, et qui est jugé suffisamment probable pour justifier une action de vérification. (24)

L'objectif premier de la détection de signal est de garantir la sécurité des patients. En effet, la détection de signal va permettre l'identification de nouveaux risques ou de nouvelles informations concernant un risque déjà connu et ainsi permettre la mise en place d'actions afin de réévaluer le profil de sécurité du médicament (25).

La détection de signal est mentionnée comme étant obligatoire pour les laboratoires pharmaceutiques titulaires d'AMM dans les BPPV. On retrouve, dans le module IX des GVP spécifique à la gestion des signaux, les différentes sources d'information à prendre en compte lors de l'évaluation des cas de pharmacovigilance, potentiels signaux, de la base de données du laboratoire. Il est donc nécessaire de prendre en compte les informations provenant des systèmes de notification spontanée, les systèmes de surveillance active, les études cliniques et la littérature scientifique. (24)

La détection de signal est une analyse de l'ensemble des cas de pharmacovigilance reçus sur une période définie. Cette période étant déterminée par le responsable pharmacovigilance du laboratoire titulaire de l'AMM du produit. La détection de signal doit alors indiquer si l'effet indésirable étudié est déjà connu, soit par sa présence dans le RCP du produit ou d'un produit contenant la même substance active, ou si l'association a déjà été identifiée lors de la mise sur le marché du médicament. Les indications quantitatives et qualitatives ainsi que la pertinence et le contexte clinique devront apparaître afin de donner du poids à l'association évaluée. Enfin, l'association évaluée pourra être recherchée dans la littérature scientifique mais également dans les essais cliniques en cours. (24)

De plus, le groupe de travail du *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) a publié dans son rapport les méthodes traditionnelles pour l'analyse des effets indésirables. Il indique alors que celles-ci se basent à la fois sur l'examen de cas individuels ou

de séries de cas dans une base de données de pharmacovigilance ou dans la littérature médicale ou scientifique et également sur des analyses globales des rapports de cas (26).

**b. Le rapport périodique actualisé de pharmacovigilance**

Un PSUR est un document de pharmacovigilance ayant pour finalité l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament. Il est le résultat de l'harmonisation effectuée par l'ICH concernant les rapports à envoyer aux autorités réglementaires. Cette première version, qui avait pour objectif de fournir une vision complète de la sécurité du médicament présent sur le marché, fût révisée en 2012 et devient alors le *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER) (Rapport périodique d'évaluations des avantages et des risques) ou « nouveau PSUR ». Cette version est alors plus axée sur l'évaluation de la balance bénéfice-risque du médicament, même si celle-ci était déjà présente dans la première version. (25)

L'objectif du PBRER est alors de présenter une analyse de toutes les nouvelles informations obtenues durant la période d'évaluation, fixée par les autorités compétentes, sur les risques du médicament ainsi que sur ses bénéfices. Cela permet une évaluation du profil bénéfice-risque global du médicament. (27)

Pour cela, le PBRER doit contenir certaines informations mentionnées dans l'ICH E2C (R2) telles que les nouvelles informations relatives au médicament, en résumant les nouvelles informations pertinentes en matière de sécurité et relative à l'efficacité qui pourraient avoir un impact sur le profil bénéfice-risque du médicament. De plus, le titulaire de l'AMM indiquera dans ce PBRER si les informations qu'il a obtenues sont en accord avec les connaissances antérieures du profil bénéfice/risque du médicament. Dans le cas où de nouvelles informations importantes relatives à la sécurité seraient apparues, il intégrera l'évaluation des bénéfices et des risques pour les indications approuvées, et le cas échéant il proposera des actions visant à optimiser le profil bénéfice-risque du médicament. (27)

Tout titulaire d'AMM en Europe est tenu de soumettre un PBRER à l'EMA selon une périodicité définie par cette dernière. La rédaction de ces PBRER permet de prendre en compte les nouvelles informations de sécurité ou celles émergentes afin d'analyser de façon complète et critique le rapport bénéfice/risque du produit. Une évaluation de ces PBRER est effectuée par l'EMA et les autorités nationales compétentes. Cela peut entraîner la nécessité de mettre en

place des investigations et/ou des actions supplémentaires pour garantir la sécurité d'usage du médicament sur le marché. (28)

A savoir que les PBRRER seront d'autant plus rapprochés que le médicament est à risque. En effet, une nouvelle molécule et/ou un nouveau médicament sera évalué plus fréquemment afin de connaître son profil de sécurité rapidement et de pouvoir, le cas échéant, prendre les mesures requises rapidement. En revanche, il ne faut pas attendre la rédaction d'un PBRRER pour alerter d'un élément porté à la connaissance du titulaire de l'AMM qui modifierait le profil bénéfice-risque. (27)

## 5. Conclusion de partie

La pharmacovigilance est donc une activité importante dans la vie d'un médicament. En effet, comme nous venons de le voir, la pharmacovigilance permet d'évaluer en continue le rapport bénéfice-risque du médicament et de s'assurer qu'il reste toujours positif. Ceci afin d'assurer la sécurité des patients lors de la prise du médicament.

Également, nous avons mentionné le fait que la pharmacovigilance en France s'organise notamment autour des CRPV. Ceci est spécifique à la France car ces structures n'existent pas dans les autres pays d'Europe.

Enfin, la pharmacovigilance dont nous venons de parler s'exerce une fois que le médicament est sur le marché et qu'il a donc obtenu son AMM. Mais pour obtenir cette AMM, le médicament passe des tests afin de prouver son innocuité et son efficacité : les essais cliniques. Ces tests vont permettre d'établir un premier profil de sécurité du médicament avant sa mise sur le marché. Nous verrons également que la pharmacovigilance est en réalité présente dès le début de ces tests.

## II – LES ESSAIS CLINIQUES

### 1. Règlementation

#### a. Historique

##### a.1. Quelques dates

Le premier essai clinique contrôlé à avoir été réalisé est attribué à James Lind qui, en 1747, effectua une recherche pour comparer plusieurs remèdes dans la prévention du scorbut. (29)

#### **Le premier essai clinique contrôlé :**

*C'est à bord du Salisbury (navire de la Royal Navy), que James Lind réalisa le premier essai clinique contrôlé en 1747. En effet, à cette époque le scorbut faisait de nombreuses victimes au sein des équipages. James Lind sélectionna alors douze marins atteints de scorbut et les répartit en six groupes de deux. Cela lui a permis de tester les effets de différents traitements (1 traitement par groupe) pendant quinze jours (29) :*

- *Acide sulfurique dilué,*
- *Eau de mer,*
- *Mélange de moutarde, ail et raifort,*
- *Cidre,*
- *Vinaigre,*
- *Deux oranges et un citron par jour.*

*Au bout des quinze jours de traitement il constata que « les deux qui firent usage des oranges et des citrons reçurent le soulagement le plus prompt et le plus sensible ». (29)*

*Cette expérience constitue donc le premier essai clinique contrôlé : un essai comparatif en ouvert avec six groupes de patients parallèles. (29)*

A cette période, et jusqu'en 1947, les essais cliniques n'étaient encadrés par aucune loi. Ce sont les expérimentations menées au sein de prison, mais également plus tard dans les camps de concentration lors de la seconde guerre mondiale, qui ont abouti à la définition de principes éthiques. (30)

En effet, il était courant que les prisonniers soient exploités pour la recherche médicale. On entend alors par prisonnier « toute personne qui est confinée involontairement ou retenue dans une institution pénale ». L'enfermement de ces prisonniers constituait un avantage pour l'expérimentation médicale qui voyait la possibilité de pouvoir imposer des règles strictes sans réel obstacle, mais surtout le fait que ces expérimentations étaient alors beaucoup moins chères. (31)

On note trois événements importants ayant eu lieu avant la seconde guerre mondiale en Amérique (31) :

- Au sein de la prison du Manilla en 1906 : des condamnés à mort se voient infester avec du sérum contenant la bactérie du Choléra. Treize décès seront recensés avec pour cause une « erreur de préparation du sérum ».
- Au sein de la prison du Mississippi en 1915 : une douzaine de prisonniers se voient instaurer la pellagre (malnutrition sévère) avec pour objectif de vérifier l'hypothèse de la possibilité de survenue de cette maladie chez les hommes blancs.
- Au sein de la prison de la Californie en 1918 : des hommes séniles ou dévitalisés se voient transplanter des testicules issus de condamnés à mort dans le but d'étudier les symptômes relatifs à « l'asthénie générale avec reprise de la stimulation sexuelle ».

Concernant les expérimentations au cours de la seconde guerre mondiale, celles-ci ont été réalisées au sein des camps de concentration nazis. (31)

L'hôpital d'Auschwitz (situé à côté du camp d'extermination d'Auschwitz-Birkenau – Pologne) a été un centre d'expérience médicale pour la médecine allemande, en plus d'être un lieu d'isolement en cas d'épidémie. Parmi les nombreuses expériences médicales réalisées au sein de cette structure on peut citer, entre autre (31) :

- L'immersion des prisonniers dans des cuves d'eau glacée pendant trois heures, suivies d'une attente de plusieurs heures en plein air à une température inférieure à 0°C dénudés, dans le but de mettre au point une méthode pour guérir les personnes fortement atteintes par les effets du froid.
- L'enfermement des prisonniers dans des enclos à très basse pression pour connaître les limites de l'endurance humaine ainsi que sa capacité à vivre à de très grandes altitudes.

- Le fait de blesser les prisonniers volontairement pour pouvoir soumettre leurs plaies à différentes molécules afin de déterminer la meilleure méthode thérapeutique.
- L'aggravation des infections des prisonniers par l'introduction de sciure de bois ou encore de verre pulvérisé dans le but d'évaluer l'efficacité des sulfamides et autres médicaments.

Le premier texte à encadrer les essais cliniques est le code de Nuremberg publié en 1947 qui pose alors les principes fondamentaux d'éthique de la recherche biomédicale (*cf Annexe 1*). (30)

Le code de Nuremberg est suivi en 1964 par la déclaration d'Helsinki. Ce texte introduit alors le comité d'éthique. Mais cette déclaration d'Helsinki est avant tout une injection morale et non une loi. La loi sera alors promulguée 24 ans plus tard, le 20 décembre 1988, il s'agit de la loi Huriet-Sérusclat. (30) (32)

Cette loi est relative à la protection des personnes avec, notamment, l'introduction du fait de devoir informer le patient de ses droits et de recueillir son consentement écrit pour sa participation à l'essai clinique, ainsi que l'obligation de soumettre le protocole de la recherche clinique à un comité d'éthique consultatif. Ce comité d'éthique créé par la loi Huriet-Sérusclat se nomme « Comité Consultatif de Protection des Personnes en matière de Recherche Biomédicale » (CCPPRB). De plus, cette loi introduit la notion de promoteur, personne morale ou physique qui est à l'initiative de la recherche biomédicale. (30) (32) (33)

En 2001 apparaît la directive européenne 2001/20/CE qui harmonise les règles en matière de sécurité et de vigilance, concernant les essais cliniques, entre les états membres. Cette directive crée la base européenne « Eudravigilance » dont on a pu parler précédemment, alors destinée aux effets indésirables graves. (30)

Cette directive fut transposée dans la loi française en 2004 par la loi de Santé Publique. Cette loi distingue deux classes pour lesquelles les dispositions de cette loi ne s'appliquent pas. Une classe portant sur les « recherches non-interventionnelles » (« les actes réalisés et les produits utilisés le sont de manière habituelle sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance ») et l'autre incluant les recherches « visant à évaluer les soins courants » (« actes pratiqués et produits utilisés de manière habituelle mais des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole »). (34) (35)

De plus, les CCPPRB deviennent alors des Comités de Protection des Personnes (CPP) et ne sont plus seulement consultatif, mais deviennent obligatoires et l'ANSM peut alors autoriser ou non les recherches. (30) (33)

**Les CPP :**

*Les CPP sont actuellement au nombre de 39 sur le territoire Français (cf. Annexe 2). Ces 39 structures indépendantes sont composées de 28 membres chacune. Ces 28 membres sont issus de différents horizons, on retrouve (36) :*

- *Des professionnels de la recherche,*
- *Des médecins,*
- *Des infirmiers,*
- *Des pharmaciens,*
- *Des auxiliaires médicaux,*

*Mais également (36) :*

- *Des spécialistes de l'éthique,*
- *Des juristes,*
- *Des avocats,*
- *Des psychologues,*
- *Des professionnels des sciences humaines et sociales,*
- *Des professionnels de l'action sociale,*
- *Des représentants d'usagers.*

*Il est indispensable pour un CPP de compter, parmi ses membres, des personnes qui ne sont pas spécialistes de la recherche. (36)*

*Ce sont environ 130 projets de recherches qui sont évalués chaque année par un CPP. Pour cela, les CPP se réunissent deux fois par mois (en présentiel ou à distance) et discutent en groupe des projets. Ces projets sont étudiés particulièrement en amont par un ou deux membres : les rapporteurs du projet de recherche. (36)*

## *a.2. La loi Jardé*

En 2012, par une publication au Journal Officiel le 5 mars, la loi Jardé vient remplacer la loi de 2004. Cette loi définit alors 3 catégories de Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH) comme suit (37) (38) :

- **RIPH 1** : Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne, non justifiée par sa prise en charge habituelle.  
Ce sont ces recherches qui sont désignées dans le langage courant par le terme « essais cliniques ». Il s'agit de recherches où le patient est volontaire pour prendre un médicament (ou subir un type d'intervention, utiliser un dispositif médical...) avec lequel il ne serait pas traité dans la pratique courante.
- **RIPH 2** : Les recherches interventionnelles qui ne portent pas sur des médicaments et ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'ANSM.  
Ces recherches demandent seulement au patient des interventions ou actes peu invasifs. Un patient volontaire sera pris en charge de façon habituelle mais il devra, par exemple, réaliser des prises de sang alors que dans la prise en charge habituelle celles-ci ne sont pas nécessaires.
- **RIPH 3** : Les recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.  
Ces recherches peuvent comporter des actes ou des procédures mais qui seront alors identiques à la prise en charge habituelle. Les recherches observationnelles sont des RIPH 3 et peuvent être des études basées sur l'observance des traitements ou les pratiques d'un centre de soins comparées à celles d'un autre.

Toutes études ne rentrant pas dans ces catégories ci-dessus sont classées en étude hors loi Jardé. (37)

Plusieurs types de produits peuvent être étudiés, notamment (38) :

- Des médicaments (études de phase I à IV) : pré ou post-AMM (nous reverrons les différentes phases un peu plus loin) ;
- Des dispositifs médicaux : pré ou post-marquage CE (Conformité Européenne) ;
- Hors produits de santé (ex : techniques chirurgicales).

### *a.3. Le nouveau règlement européen n°536/2014*

En 2014, un nouveau règlement européen vient abroger la directive 2011/20/CE. Il s'agit du règlement européen n°536/2014 et est alors relatif à tous les essais cliniques de médicaments à usage humain réalisés sur le territoire de l'Union Européenne (UE). Les études non interventionnelles ne sont pas concernées par ce règlement. (39)

Les essais cliniques sont définis par le règlement européen comme « une étude clinique remplissant l'une des conditions suivantes : l'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'état membre concerné ; la décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique ; ou outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants ». Une étude clinique étant « toute investigation en rapport avec l'homme destinée à mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou plusieurs médicaments ; à identifier tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments ; ou à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un ou plusieurs médicaments dans le but de s'assurer de la sécurité et/ou de l'efficacité de ces médicaments. » (39)

Le règlement distingue également les essais cliniques à faible niveau d'intervention, qui sont définis comme « un essai clinique obéissant à l'ensemble des conditions suivantes : les médicaments expérimentaux, à l'exclusion des placebos, sont autorisés ; selon le protocole de l'étude cliniques : les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché ; ou l'utilisation des médicaments expérimentaux est fondée sur des données probantes et étayée par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces médicaments expérimentaux dans l'un des états membres concernés ; et les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance impliquent au plus un risque ou une contrainte supplémentaire minimale pour la sécurité des participants par rapport à la pratique clinique normale dans tout état membre concerné ». (39)

Ce règlement européen, entré en vigueur le 31 janvier 2022, constitue une évolution majeure notamment par la création d'un portail européen permettant alors de centraliser les demandes et les autorisations des essais cliniques. En effet, ce portail nommé *Clinical Trials Information System* (CTIS) sera commun à l'ensemble des pays de l'UE et des pays signataires du traité de l'Espace Economique Européen (EEE). (40)

De ce fait, un promoteur pourra alors faire une seule demande pour l'ensemble des pays de l'UE et de l'EEE, ce qui n'était pas le cas sur la plateforme précédente, Eudra-CT, où une demande devait être faite pour chaque autorité nationale compétente et CPP d'un pays. (41)

Ce nouveau règlement, axé sur l'harmonisation des démarches administratives nécessaires aux recherches cliniques, a trois principaux objectifs que sont (40) :

- Faciliter l'accès des patients aux traitements,
- Renforcer l'attractivité de l'Europe en matière d'essais cliniques et
- Augmenter la transparence et l'accès aux données issues de ces essais.

#### *a.4. Les bonnes pratiques cliniques*

En 1995, l'ICH publie une première version des bonnes pratiques cliniques. Ce document étant rédigé pour permettre l'harmonisation des pratiques cliniques en Europe. (42)

Le 24 novembre 2006, la décision fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur les médicaments à usage humain prise par le directeur de l'Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé est publiée. Celle-ci oblige le respect des bonnes pratiques cliniques lors de la conduite d'un essai clinique. (43)

Comme nous venons de le voir, l'encadrement des essais cliniques a évolué au fil des années (cf. Figure 5), ils sont aujourd'hui très réglementés. Avant de pouvoir débiter un essai clinique, certaines démarches réglementaires seront à prévoir.

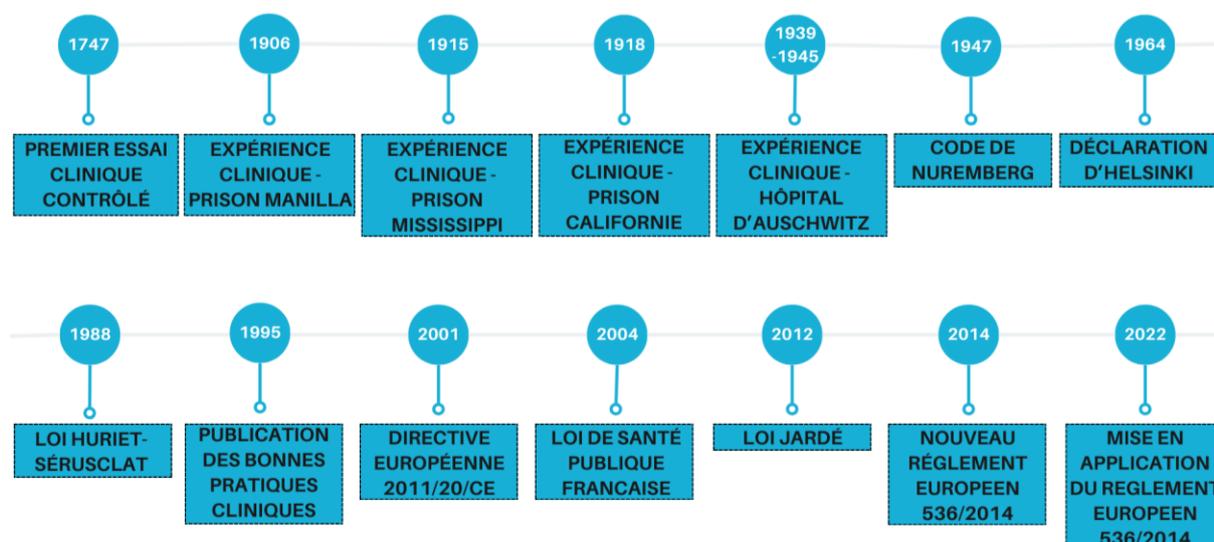


Figure 5 : Frise chronologique de l'histoire de la réglementation des essais cliniques

## **b. Les démarches réglementaires**

### **b.1. Dossier de demande d'autorisation d'essai clinique**

Depuis le 31 janvier 2023, toutes les nouvelles demandes d'autorisation d'essai clinique doivent être déposées sur la nouvelle plateforme CTIS. Pour cela, le promoteur doit d'abord être titulaire d'un compte EMA et inscrire le médicament expérimental de son essai clinique dans un dictionnaire spécifique : « eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary » (XEVMPPD). Ce dictionnaire contient l'ensemble des médicaments autorisés dans l'UE et l'EEE mais également les produits en développement en essais cliniques ainsi que les substances actives et les codes ATC (Anatomical Therapeutic Chemical). (44)

#### **La classification et les codes ATC :**

*Les codes ATC sont le résultat de la classification internationale de l'OMS, classification ATC, qui permet de classer les substances actives en différents groupes. Ces groupes sont constitués en prenant en compte deux paramètres (45) :*

- *L'organe ou le système sur lequel la substance active a un effet, et*
- *Les propriétés pharmacologiques, thérapeutiques et chimiques de la substance active.*

*La classification ATC comporte cinq niveaux de hiérarchie (45) :*

- *Le 1<sup>er</sup> niveau correspondant au groupe anatomique*
- *Le 2<sup>ème</sup> niveau correspondant au sous-groupe thérapeutique*
- *Le 3<sup>ème</sup> niveau correspondant au sous-groupe pharmacologique*
- *Le 4<sup>ème</sup> niveau correspondant au sous-groupe chimique*
- *Le 5<sup>ème</sup> niveau correspondant à la substance active*

*La hiérarchisation de cette classification se retrouve dans le code ATC. En effet, un code ATC est composé comme suit : une lettre – deux chiffres – une lettre – une lettre – deux chiffres ; chaque segment correspondant à un niveau de hiérarchie cité précédemment. (46)*

*Exemple avec le melphalan comme substance active (Figure 6) :*

<b>ATC</b>
L - ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L01 - ANTINEOPLASIQUES
L01A - AGENTS ALKYLANTS
L01AA - MOUTARDES A L'AZOTE
L01AA03 - MELPHALAN

*Figure 6 : Code ATC de la substance active Melphalan (47)*

Une fois le médicament expérimental enregistré dans le dictionnaire, le promoteur pourra alors déposer son dossier de demande d'autorisation d'essai clinique et compléter le formulaire de demande directement sur la plateforme CTIS. Lors de ce dépôt, un numéro unique est attribué par la plateforme à l'essai clinique : c'est le numéro *European Union Clinical Trial* (EUCT) qui servira de référence pour l'essai clinique (*cf. Figure 7*). (44)

Un médicament expérimental est défini par le règlement européen comme « un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris en tant que placebo, lors d'un essai clinique ». (39)

Le dossier de demande d'autorisation clinique est constitué de plusieurs documents répartis en deux parties : (44)

- L'une commune à tous les états membres dans lesquels l'essai clinique est déposé. Il s'agit de la partie scientifique qui doit donc être rédigée en anglais. Dans le cadre d'une demande d'essai clinique en France, cette partie contient notamment la lettre d'accompagnement, le protocole de l'essai avec son résumé également rédigé en français, la brochure investigateur ou le RCP ainsi que le dossier concernant le médicament expérimental et le contenu de son étiquetage rédigé en français.
- La seconde partie concerne d'avantage les aspects éthiques et contient alors des informations spécifiques aux états membres. On y retrouve alors les modalités de recrutement, les documents destinés aux participants (lettre d'information, formulaire de consentement) mais également les documents certifiant l'aptitude des investigateurs, l'adéquation des équipements, l'attestation d'assurance, les dispositions financières ainsi que la preuve de la conformité du traitement des données avec le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD).

Le dossier de demande d'autorisation clinique, une fois complété et déposé sur la plateforme CTIS, sera alors évalué par les autorités compétentes et les comités d'éthiques (*cf. Figure 7*). (44)

### *b.2. ANSM et CPP*

Les demandes d'autorisation d'essais cliniques et d'avis se font donc depuis le 31 janvier 2023 via la plateforme CTIS comme nous venons de l'expliquer. La sélection du CPP qui étudiera la partie éthique du dossier se fait par tirage au sort lors du dépôt de la demande d'autorisation. L'ANSM, quant à elle, évalue la partie scientifique. (44)

A noter que pour un essai clinique qui serait soumis dans plusieurs états membres, un état membre de référence sera désigné. L'évaluation scientifique sera alors coordonnée par ce dernier. Ce qui n'est pas le cas pour l'évaluation de la partie éthique par les CPP, qui sera réalisée par chaque état membre. (44)

Les projets de recherches ne correspondant pas aux définitions d'essai clinique ou d'essai clinique à faible niveau d'intervention du règlement européen ne sont donc pas encadrés par celui-ci et reste sous la loi Jardé de 2012. (48)

Une étude non interventionnelle sera alors une RIPH 3 et sera soumis uniquement à l'autorisation du CPP. L'avis de ce dernier sera à transmettre pour information à l'ANSM qui ne rend pas d'autorisation conformément à la loi Jardé (*cf. Figure 7*). (49)

Dans tous les cas, le CPP prendra en compte la preuve de la conformité du traitement des données avec le RGPD présent dans la partie éthique du dossier. (44)

### *b.3. RGPD & CNIL*

En France, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), autorité administrative indépendante, existe depuis le 06 janvier 1978 et a la charge de veiller à la protection des données personnelles. (50)

Concernant le RGPD et la loi informatique et libertés, la CNIL a homologué et publié des Méthodologies de Références (MR) applicables selon le type de recherche. La MR001 concerne alors les recherches biomédicales (RIPH 1 et 2) et la MR003 concerne quant à elle les recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement de la personne concernée (RIPH 3) (*cf. Figure 7*). (51) (52)

Afin de pouvoir être dispensé d'une demande d'autorisation auprès de la CNIL il faut pouvoir être conforme à la méthodologie de référence en vigueur selon le type de recherche. Dans le cas contraire, un dossier pour demande d'autorisation doit être soumis à la CNIL après avoir obtenu l'autorisation du CPP. (53) (54)

Une fois le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique validé par l'ensemble des évaluateurs (Autorité compétente de l'état membre de référence, CPP et CNIL, le cas échéant), l'essai clinique pourra alors débuter.

#### *b.4. Début de l'essai clinique*

Le règlement européen définit le début d'un essai clinique comme « le premier acte de recrutement d'un participant potentiel en vue d'un essai clinique donné, sauf si le protocole donne une autre définition ». (39)

À la suite de l'évaluation du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique par les autorités compétentes et les comités d'éthiques des états membres (ANSM et CPP en France), une notification de décision est formulée. Sachant que l'évaluation de la partie scientifique sera réalisée de façon concomitante à tous les états membres et la décision sera rapportée par l'état membre rapporteur désigné lors du dépôt du dossier. (44)

Lorsque l'essai clinique est autorisé, le promoteur devra alors déclarer dans la plateforme CTIS pour chaque état membre concerné : la date de début de l'essai clinique, la date de la première visite du premier sujet ainsi que la date de la fin du recrutement des participants dans les 15 jours suivants ces dates. (44)

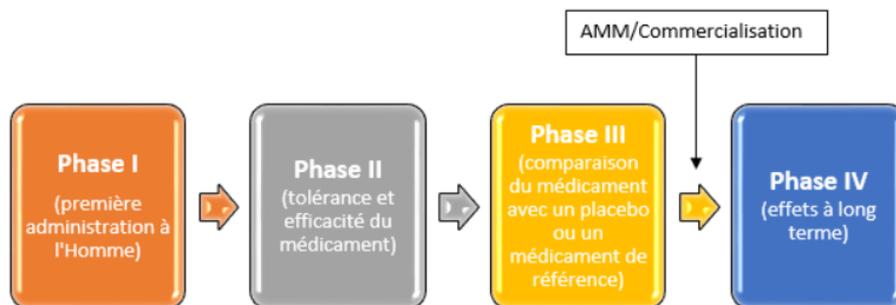
DEMARCHES REGLEMENTAIRES EN FONCTION DE LA TYPOLOGIE D'ETUDE				
Recherche sur la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques et médicales				
Catégorie 1 Recherches interventionnelles (RI)	Catégorie 2 Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales	Catégorie 3 Recherches non interventionnelles (RNI)	Autres Recherches	
CSP jusqu'en 2019 puis Règlement EU 536/2014	Code de la santé publique (Loi Jardé, partie réglementaire)			CSP (Partie réglementaire)
Recherches sur des médicaments (RE : intervention à risque et à faible intervention)	Recherches ne portant pas sur des médicaments (autres produits de santé et hors produits de santé)	Recherches à risque minime* Hors produits de santé ou produits de santé dans les conditions habituelles d'utilisation <small>*définies dans une liste fixée par <a href="#">arrêté du 12/04/2018</a></small>	Recherches observationnelles* Actes pratiqués et produits utilisés de manière habituelle <small>*définies dans une liste fixée par <a href="#">arrêté du 12/04/2018</a></small>	Recherches rétrospectives Enquête de satisfaction Evaluations de pratiques de soins Recherches en sciences humaines et sociales ...
Enregistrement (N° EudraCT)	Enregistrement (N° ID-RCB)			
Autorisation ANSM (ou UE pour le RE)	Autorisation ANSM	Information ANSM (envoi du résumé de l'étude et avis du CPP)		
Avis du CPP (Affectation du CPP par tirage au sort)				
Inscription au registre RGPD				
CNIL : Engagement de conformité MR001 Sinon autorisation CNIL		CNIL : Engagement de conformité MR002/MR003, sinon autorisation CNIL		MR004/MR005/MR006 si éligible, sinon autorisation CNIL
Assurance				
Consentement écrit	Consentement écrit (écrit ou oral) <small>Consentement écrit : Recherches entrant dans le champ de la loi Bioéthique Dérogation au consentement écrit en situation d'urgence</small>		Recueil de la non-opposition <small>Consentement écrit : Recherches entrant dans le champ de la loi Bioéthique</small>	Droit d'opposition

Figure 7 : Les différentes démarches réglementaires selon le type d'essai clinique (55)

Toutes ces démarches réglementaires seront à réitérer pour chaque nouvel essai clinique au cours du développement du candidat médicament, et notamment lors du changement de phase de recherche. (56)

## 2. Les essais cliniques : plusieurs phases

Au cours de son développement, le candidat médicament qui aura été sélectionné après les essais pré-cliniques (évaluation de la molécule in vitro (sur des modèles cellulaires) et in vivo (sur des modèles animaliers)) subira plusieurs essais cliniques différents. Ces différentes étapes sont ce que l'on appelle les phases des essais cliniques. Un essai clinique de phase I sera d'abord développé. Ensuite si les résultats sont favorables, un essai clinique de phase II pourra être conduit. Et enfin, si les résultats de cette phase II sont toujours concluants, le candidat médicament pourra être testé lors d'un essai clinique de phase III. Ensuite, toujours si les résultats de cette dernière phase sont favorables, le candidat médicament pourra faire l'objet d'une demande d'AMM. À la suite de l'obtention de cette AMM, le médicament fera l'objet d'un essai clinique de phase IV. Ces phases s'enchaînent de façon linéaire (cf. Figure 8). (57) (58)



*Figure 8 : Enchaînement des différentes phases lors du processus de développement d'un candidat médicament (58)*

### **a. La phase I**

Un essai clinique de phase I est donc la première étape après les essais pré-cliniques. Lors de cette phase, le médicament sera administré pour la première fois à l'Homme. Cela implique donc un nombre réduit de volontaire (une vingtaine de volontaires). Ces derniers sont des volontaires sains, non atteint de la pathologie étudiée (sauf pour des molécules particulières comme des traitements anti-cancéreux). L'étude de phase I a pour objectif la détermination de la cinétique du médicament dans le corps humain ainsi que l'évaluation de la toxicité du médicament avec un premier profil de tolérance. Les effets indésirables apparaissant lors de cette phase, sont les effets indésirables qui seront les plus courants. De plus, la phase I permet l'établissement de la Dose Maximale Tolérée (DMT). La DMT étant « la dose la plus élevée d'un médicament ou d'un traitement qui produira l'effet souhaité sans entraîner des effets secondaires inacceptables ». La détermination de la DMT se fait de façon progressive, en administrant des doses croissantes du traitement aux différents groupes. (56) (57) (59)

### **b. La phase II**

Les essais cliniques de phase II permettent toujours d'étudier la cinétique et d'évaluer la toxicité du médicament afin de confirmer les informations obtenues lors de la phase I. En effet, un essai clinique de phase II étant réalisé sur un plus grand nombre de volontaires (entre 100 et 300 volontaires), cela permet de vérifier les premiers résultats. (56) (57)

De plus cette phase, réalisée cette fois sur des volontaires malades, permet d'évaluer l'efficacité du médicament : nous parlerons alors d'études de preuve de concept. Ces études de preuves de concept seront réalisées avec la DMT définie en phase I afin, entre autres,

d'éviter les faux négatifs (un résultat traduisant une non-efficacité du médicament à cause d'une dose trop faible). (60)

En parallèle de ces études de preuves de concept, deux autres doses seront à déterminer (60) :

- La dose minimale efficace, c'est-à-dire la dose la plus faible ayant une action thérapeutique, et
- La dose optimale : dose à laquelle on observe l'effet optimal souhaité et qui permet d'atténuer le risque d'intolérance par rapport à la DMT.

La détermination de ces deux doses sera l'objectif des études dose-réponse. Ces études dose-réponse vont généralement être réalisées avec des groupes parallèles randomisés où une dose du traitement sera testée par groupe. (60)

Une fois la dose minimale efficace évaluée, elle sera administrée aux volontaires malades afin de pouvoir évaluer l'efficacité thérapeutique du médicament sur un plus grand nombre de volontaires. Les essais cliniques de phase II permettent également de continuer à évaluer le profil de tolérance du médicament. (56) (57)

Sauf exception et à la différence des phases III, les phases I et II des essais cliniques sont réalisées sans comparatif.

### ***c. La phase III***

La phase III est la phase la plus importante du développement du médicament puisqu'elle va permettre de démontrer l'efficacité du médicament. En effet, ces essais cliniques de phase III sont réalisés sur un nombre très important de patients (de quelques centaines à plusieurs milliers de volontaires malades) afin de confirmer les résultats obtenus lors des étapes précédentes. Lors de cette phase le candidat médicament est généralement comparé à un placebo (produit ayant la même apparence que le produit testé mais ne contenant pas de substance active : il est pharmacologiquement inactif) ou au traitement de référence le cas échéant. Le profil de tolérance et la toxicité du médicament sont encore une fois évalués. Au cours de cette phase, des effets indésirables moins fréquents peuvent être identifiés au vu du nombre important de profils différents des volontaires exposés au médicament. (56) (57) (61)

Il existe plusieurs types d'essais cliniques de phase III. Chaque essai sera caractérisé par 3 points principaux. Pour chacun de ces 3 critères, plusieurs options sont possibles (62) :

- La méthode d'affectation des participants au groupe « traitement » ou « contrôle » :
  - Non-randomisée : c'est l'investigateur qui choisit dans quel bras (« traitement » ou « contrôle ») il inclut le participant.
  - Randomisée : l'affectation est réalisée de manière aléatoire. Il existe alors plusieurs designs d'essai clinique randomisé, dont voici deux exemples :
    - Groupe parallèle : chaque participant sera affecté à un groupe pour toute la durée de l'étude.
    - Cross-over : chaque participant sera dans un premier temps affecté à un bras pendant la première période de l'essai puis, pour la seconde période, les participants changeront de bras. Cela permet une analyse des deux traitements sur le même participant.
  
- La connaissance qu'ont respectivement les participants et l'investigateur de l'affectation des participants dans chacun des groupes :
  - Essai en ouvert : le participant et l'investigateur ont connaissance du bras dans lequel est le participant et donc du traitement pris par ce dernier (médicament expérimental ou comparateur (placebo ou traitement de référence)) ;
  - Essai en simple insu : le participant ne sait pas dans quel bras il a été inclus, il est donc « en aveugle » à la différence de l'investigateur qui lui sait quel traitement reçoit le participant, il est donc « en ouvert » ;
  - Essai en double insu / double aveugle : ni le participant ni l'investigateur ne savent dans quel bras le participant a été affecté et quel type de traitement il prend (médicament expérimental ou comparateur). Ils sont donc tous les deux « en aveugle ».
  
- L'ampleur de l'écart attendu entre les groupes :
  - Essais comparatifs de supériorité : le médicament expérimental est démontré comme étant meilleur que le médicament contrôle ;
  - Essais comparatifs d'équivalence : la mesure du critère d'évaluation est similaire lors de la prise du médicament expérimental ou du médicament contrôle ;

- Essais comparatifs de non-infériorité : la prise du médicament expérimental n'entraîne pas une réponse inférieure à celle entraînée par la prise du médicament contrôle.

A l'issue de cet essai clinique de phase III, des résultats positifs entraînent alors la possibilité de demander une AMM pour le médicament qui a subi l'ensemble des phases. Sur évaluation, l'AMM pourra alors être accordée ou non. (56)

#### **d. La phase IV**

Les essais cliniques de phase IV sont des essais qui interviennent après l'AMM. Ce sont des études dites post-AMM. Elles permettent en premier lieu de suivre et d'évaluer en continu le profil de sécurité du médicament. En effet, nous l'avons évoqué les essais cliniques sont très réglementés et la sélection des volontaires, sains ou malades, n'échappe pas à ces réglementations. (56)

Pour pouvoir participer à un essai cliniques les patients sont sélectionnés selon des critères (63) :

- Positifs : la présence est indispensable pour pouvoir être inclus dans l'essai clinique, et
- Négatifs : à l'inverse, ce sont des critères d'exclusion si les patients y répondent favorablement.

Les phases précédentes sont donc réalisées sur des personnes qui n'ont pas d'autres pathologies que celle pour laquelle ils sont dans l'essai clinique et ne prennent donc pas d'autres médicaments. Or, il est plus que courant d'être polymédicamenté. Il est donc important d'étudier les réactions qui pourraient avoir lieu lors de la prise du médicament étudié en concomitance d'autres traitements. De plus, lorsque le médicament est sur le marché, la population étudiée sera alors beaucoup plus conséquente que celles des différentes phases : des effets indésirables rares peuvent alors être notifiés. (56)

Les essais de phase IV sont finalement des essais cliniques sur du long terme qui permettent d'étudier le médicament « dans la vie réelle ». (56)

### 3. La pharmacovigilance au cours des essais cliniques

Comme nous l'avons évoqué à plusieurs reprises au cours de la description des différentes phases d'essais cliniques, l'évaluation du profil de sécurité du médicament est présente tout au long du développement de ce dernier.

Cette partie va donc décrire l'organisation de la pharmacovigilance au cours des essais cliniques et les référentiels sur lesquels elle se base. En effet, la pharmacovigilance des essais cliniques connaît quelques particularités par rapport à la pharmacovigilance de routine réalisée lorsque le médicament est sur le marché.

Tout d'abord il est important d'avoir en tête la différence entre les événements indésirables et les effets indésirables (*cf. Figure 9*). (39)

D'après le règlement européen 2014/536, un événement indésirable est « toute manifestation nocive chez un participant auquel un médicament est administré, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement ». (39)

Un effet indésirable répond, quant à lui, à la définition de la directive 2001/83/CE : « une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ». (64)

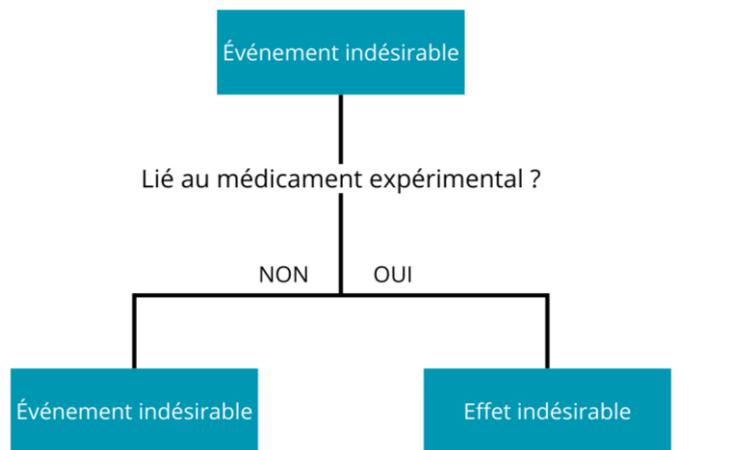
L'annexe III du règlement européen précise que pour qu'un événement indésirable constitue un effet indésirable il faudra alors déterminer l'existence d'un lien de causalité entre l'événement et la prise du médicament expérimental. (39)

#### **Deux exemples pour mieux comprendre la différence entre événement et effet indésirable :**

*Monsieur X participe à un essai clinique au cours duquel il prend le médicament T.*

*Monsieur X s'enrhume au cours de l'essai clinique → c'est un événement indésirable : il est peu probable que la prise du médicament ait entraîné le rhume de Monsieur X.*

*En revanche, si Monsieur X est pris de ballonnements et de nausées après la prise du médicament alors il est fort probable que cela ait un lien, c'est donc un effet indésirable.*



*Figure 9 : Arbre décisionnel différenciant un événement indésirable d'un effet indésirable*

### **a. Les différents acteurs de la déclaration**

Un essai clinique fait intervenir plusieurs acteurs participant à son bon déroulement et notamment pour la gestion des effets indésirables. (65)

En effet, nous allons voir que la déclaration des effets indésirables est fonction de la gravité de celui-ci et qu'elle nécessite une collaboration entre les différents intervenants de l'essai clinique, notamment entre l'investigateur et le promoteur de l'étude. (44)

Selon le règlement 563/2014, ces acteurs sont définis comme suit (39) :

- Un investigateur est « une personne responsable de la conduite d'un essai clinique sur un site d'essai clinique ».
- Le promoteur est « une personne, une entreprise, un institut ou une organisation responsable du lancement, de la gestion et de l'organisation du financement de l'essai clinique ».

### **b. La période de déclaration**

Lors des essais cliniques, la période de surveillance et de déclaration des événements indésirables débute dès l'entrée du patient dans l'essai clinique jusqu'à la fin de sa participation. L'entrée du patient étant effective dès lors qu'il signe le formulaire de consentement. La pharmacovigilance des essais cliniques débute donc avant même la prise du médicament expérimental par le patient. (66)

En revanche, il n'y a pas de limite de temps quant à la fin du suivi pour les effets indésirables graves, même après la fin de l'essai clinique. (66)

### **c. Les délais de déclaration**

#### *c.1. Investigateur au promoteur*

L'identification d'événements indésirables s'accompagne d'une obligation de déclaration au promoteur par l'investigateur. Conformément au règlement européen, le délai et les exigences de déclaration des événements indésirables sont fixés dans le protocole de l'essai clinique. Sachant qu'un délai de 24 heures maximum doit être maintenu pour la déclaration des événements indésirables graves. Les critères de gravité d'un événement indésirable sont les mêmes que pour la pharmacovigilance post-AMM, à savoir un événement qui entraîne la mort ou met en jeu le pronostic vital du patient, qui nécessite une hospitalisation ou la prolonge, qui provoque un handicap ou une incapacité durable ou importante, qui entraîne une anomalie ou une malformation congénitale ou encore tout événement jugé comme tel par un professionnel de santé. (39)

Comme évoqué précédemment, les effets indésirables graves susceptibles d'être liés au médicament expérimental de l'essai clinique sont déclarés au promoteur même après la fin de l'essai clinique et toujours dans un délai de 24 heures après en avoir eu connaissance. (39)

Une fois le promoteur informé de ces effets indésirables, il sera lui-même soumis à des délais de déclaration en fonction de la gravité du cas pour les transmettre aux autorités.

#### *c.2. Promoteur aux autorités*

A la réception d'un événement indésirable, le promoteur évaluera l'existence potentielle d'un lien de causalité entre l'événement et la prise du médicament et requalifiera l'événement indésirable en effet indésirable le cas échéant. (39)

Pour cela, il évaluera alors l'imputabilité. Aucune nomenclature internationale standard n'existe aujourd'hui. En France, la méthode Bégaud, décrite précédemment est alors utilisée. En revanche, le résultat sera moins nuancé, et respectera alors la loi du « tout ou rien » : lié ou non lié. En effet, dès lors qu'il existera une possibilité de relation tel que « relation probable », l'événement sera considéré comme lié. (67)

A noter que l'investigateur aura évalué l'imputabilité de l'événement avant de le transmettre au promoteur. Si les avis divergent alors cela sera mentionné dans le rapport aux autorités. (39)

Après avoir évalué l'imputabilité, il conviendra de déterminer si l'effet indésirable était attendu ou inattendu. Les effets indésirables attendus sont listés dans un document de référence qui est soit le RCP, lorsque le médicament expérimental est utilisé dans le cadre de son AMM, soit la brochure investigateur et qui constitue alors les informations de référence sur la sécurité. Ce document est établi par le promoteur pour l'essai clinique. (44)

**Définitions : Brochure investigateur et RCP :**

*La brochure investigateur est un document regroupant les informations du protocole comme le dosage du médicament expérimental, sa posologie, le mode d'administration ou encore les modalités de surveillance de la sécurité. Sont également décrites les données cliniques et non cliniques du médicament expérimental. Cette brochure investigateur est mise à disposition de l'ensemble des investigateurs de l'essai clinique mais également à tous les autres intervenants de l'étude. Cela leur permet de comprendre les informations du protocole. (43)*

*Le RCP est, quant à lui, un document fixé par les autorités lors de l'octroi de l'AMM et est destiné aux professionnels de santé. Il synthétise les informations du médicament et notamment les indications thérapeutiques, les contre-indications, les modalités d'utilisation ou encore les effets indésirables connus. (68)*

Tout effet indésirable non présent dans ces documents est alors considéré comme un effet indésirable inattendu. (43)

L'évaluation de l'imputabilité et la recherche du caractère attendu ou non de l'effet indésirable conditionnent les délais et le circuit de déclaration de l'événement indésirable.

Au cours des essais cliniques, on distingue donc les événements indésirables graves et non graves. Chaque événement indésirable fera l'objet d'une évaluation de l'imputabilité et seront alors distingués (39) :

- Les événements indésirables graves ;
- Les événements indésirables non graves ;
- Les effets indésirables graves ;
- Les effets indésirables non graves.

Les effets indésirables graves et non graves seront également distingués en fonction de leur caractère attendu ou non (39) :

- Effets indésirables graves inattendus ;
- Effets indésirables graves attendus ;
- Effets indésirables non graves inattendus ;
- Effets indésirables non graves attendus.

#### c.1.a. Effet Indésirable Grave Inattendu

Un Effet Indésirable Grave Inattendu (EIGI) sera à déclarer dans les 15 jours à l'EMA via la base de données Eudravigilance. Le délai de 14 jours va être réduit à 7 en fonction du critère de gravité de l'effet indésirable. Ce sera le cas pour un effet indésirable ayant entraîné la mort du patient ou la mise en jeu de son pronostic vital. (44)

Il est possible que de nouvelles informations concernant un effet indésirable soient communiquées au promoteur après que celui-ci ait réalisé la déclaration via Eudravigilance. Dans ce cas, il établit un rapport de suivi du rapport initial dès la prise de connaissance de ces nouvelles informations dans les mêmes délais que précédemment. C'est-à-dire que si les informations concernent un cas ayant entraîné la mort ou la mise en jeu du pronostic vital du patient, ou alors que ces nouvelles informations soient le décès ou la mise en danger de la vie du patient alors le délai de déclaration sera de 7 jours. Concernant les autres critères de gravité, le délai de déclaration est de 15 jours (*cf. Figure 10*). (44)

Pour pouvoir notifier un EIGI via Eudravigilance, un formulaire standard en ligne a été élaboré par l'EMA en collaboration avec les états membres afin de standardiser la déclaration de ces EIGI. Un minimum d'information est nécessaire pour la déclaration de l'EIGI à Eudravigilance. Ces informations contiennent, comme pour les cas de pharmacovigilance hors essais cliniques, un notificateur identifiable, un effet indésirable (ici EIGI), un médicament suspect (ici le médicament expérimental pour lequel sera renseigné le nom et le code de la substance active) et un patient (ici le patient sera identifié avec un code qui lui aura été attribué lors de son entrée dans l'essai clinique). En plus de ces quatre critères, il est nécessaire de renseigner le numéro de l'essai en cours de validité (N° EUCT), le numéro d'étude du promoteur et l'évaluation de la causalité. Pour le traitement informatique de la notification, il faudra également fournir l'identifiant unique du rapport de sécurité de l'expéditeur, la date de réception des informations initiales provenant de la source primaire et celle des informations

plus récentes, le numéro d'identification mondial unique du dossier et enfin l'identifiant de l'expéditeur. (44)

### c.1.b. Effet Indésirable Grave Attendu

Les effets indésirables graves mais attendus sont à déclarer uniquement à l'ANSM (cf. Figure 10). Le promoteur doit déclarer ces effets indésirables sans délai, le plus rapidement possible après en avoir eu connaissance. La déclaration à l'ANSM se fait par l'envoi d'un mail avec en pièce jointe la fiche CIOMS. (69)

### c.1.c. Effet Indésirable Non Grave Inattendu

Concernant les effets indésirables non graves mais inattendus, ils sont également à déclarer dans les 15 jours. Cette fois, la déclaration se fait via le CTIS à destination des états membres concernés par l'essai clinique (cf. Figure 10). (70)

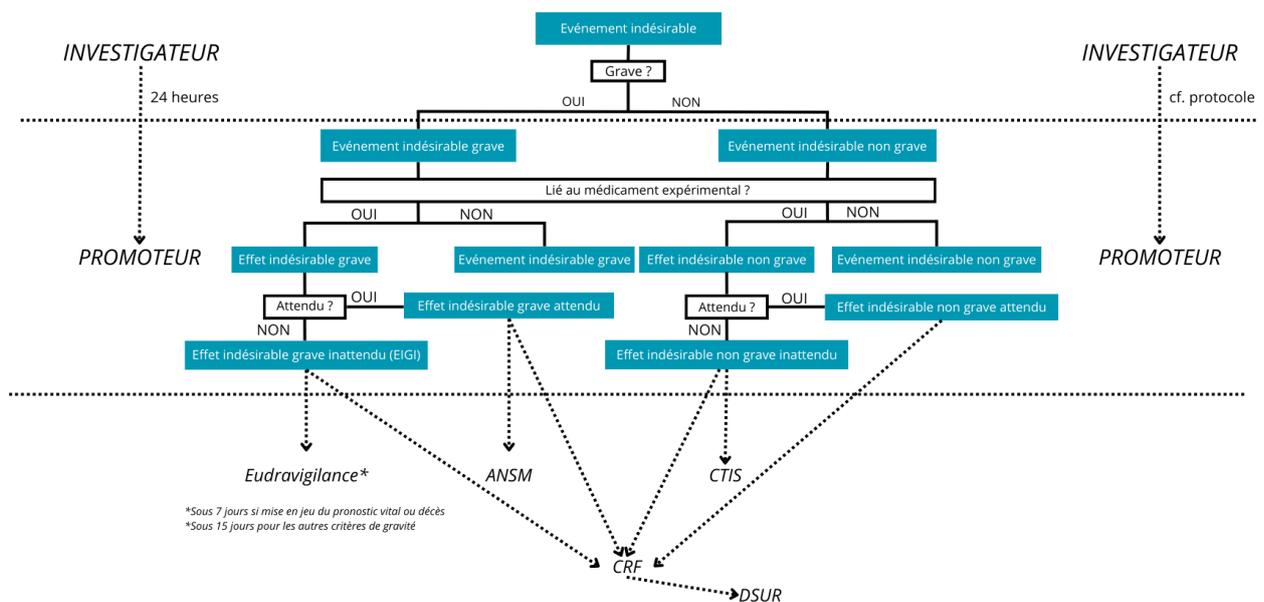


Figure 10 : Arbre décisionnel concernant la déclaration des événements indésirables

Outre la déclaration, les effets indésirables sont suivis annuellement par la rédaction d'un Rapport Annuel de Sécurité (RAS) par le promoteur.

#### **d. Le rapport annuel de sécurité**

Chaque médicament expérimental fait l'objet d'un rapport annuel de sécurité tout au long de l'essai clinique, dès lors que la durée de ce dernier est supérieure à un an. Ce rapport annuel de sécurité concerne toutes les phases des essais cliniques, y compris les essais de phase IV mais également les essais cliniques de faible niveau d'intervention ou encore de suivi à long terme d'un médicament expérimental. Le rapport annuel de sécurité est rédigé par le promoteur de l'essai clinique et est transmis sur la plateforme du CTIS dans les 60 jours après la *Data Lock Point (DLP)*. Le rapport annuel de sécurité peut également être demandé par un des états membres concerné par l'essai clinique. (44)

Pour rédiger le rapport annuel de sécurité, le promoteur suit l'ICH E2F relatif au *Development Safety Update Report (DSUR)*. Ce document permet d'avoir une norme commune pour la soumission de ce type de rapport. En effet, les autorités de l'UE considèrent que le DSUR peut remplacer le rapport annuel de sécurité. L'objectif de ce type de rapport est de présenter, de façon complète, l'examen et l'évaluation des informations de sécurité recueillies durant la période concernée par le rapport. Cette période est déterminée par la date de la première autorisation d'un essai clinique pour la substance active concernée par l'essai clinique. Cette date marquera alors le début de la période annuelle et est appelée « *Development International Birth Date*» (*DIBD*). Plus tôt nous parlions de la DLP qui correspond au dernier jour de la période couverte. A noter que la DLP peut être avancée au dernier jour du mois précédent la DIBD pour plus de facilités administratives. La date du début de la période concernée sera alors avancée au 1<sup>er</sup> jour du mois de la DIBD. (71)

L'ICH E2F recommande alors un format et un contenu à respecter pour le DSUR. On retrouve dans ce rapport les informations concernant (71) :

- Le statut de l'AMM dans le monde entier,
- Les mesures prises au cours de la période concernant la sécurité,
- Les modifications des informations de référence sur la sécurité,
- L'inventaire des essais cliniques concernant la substance active,
- L'estimation de l'exposition cumulée estimée,
- Les données des *Line listings* et des *Summary tabulation*,
- Les informations significatives sur les essais cliniques reçues au cours de la période couverte par le rapport,

- Les résultats des études de sécurité non-interventionnelles,
- Les autres informations sur la sécurité issues d'essais cliniques,
- Les conclusions sur la sécurité issues de la commercialisation,
- Les données non cliniques,
- La littérature,
- Les précédents DSURs,
- Les données d'un manque d'efficacité,
- Les spécificités de régions,
- Les données importantes reçues au cours de la rédaction du rapport,
- L'évaluation globale de la sécurité avec une évaluation du risque et du rapport bénéfice-risque.

Ce rapport sera également complété d'un résumé global au début du document et d'un résumé des risques importants ainsi que d'une conclusion du rapport à la fin de celui-ci.

**Définitions Line listing et Summary tabulation :**

*Un Line listing est une liste des cas de pharmacovigilance sous forme de tableau. Chaque cas représentant une ligne. Les colonnes correspondent alors à des informations clés recueillies pour documenter les cas (cf Tableau 5). (72)*

*Une Summary tabulation est un tableau qui comptabilise le nombre de fois qu'est survenu un effet indésirable. Les lignes correspondent aux PT classés par SOC. Et les colonnes identifient le médicament expérimental prit par le patient (cf Tableau 6). (72)*

*Tableau 5 : Exemple d'un Line listing d'effets indésirables graves d'un essai clinique (71)*

<i>N° EUCT de l'étude</i>	<i>Numéro du cas</i>	<i>Pays Genre Âge</i>	<i>Effet indésirable grave</i>	<i>Issue</i>	<i>Date d'apparition</i>	<i>Dose journalière Voie d'administration Galénique</i>	<i>Dates et/ou durée de traitement</i>	<i>Commentaires</i>

*Tableau 6 : Exemple d'une Summary tabulation d'effets indésirables graves d'un essai clinique (71)*

System Organ Class (SOC)	Total à la DLP			
Preferred Term (PT)	Médicament expérimental	Aveugle	Comparateur	Placebo
SOC 1	18	4	7	2
PT 1	9	2	4	1
PT 2	9	2	3	1
SOC 2	2	2	4	7
PT 3	2	2	4	7

Au travers de cette partie concernant les essais cliniques nous avons pu comprendre que c'est un domaine qui est très réglementé. Pour aider les promoteurs d'essais cliniques dans la gestion de ces derniers, des sociétés spécialisées ont vu le jour : les sociétés de recherches sous contrat aussi appelées CRO.

### III – LA PLACE DES CRO DANS LES ESSAIS CLINIQUES

#### 1. Qu'est-ce qu'une CRO ?

Les CRO ou Sociétés de Recherche sous Contrat sont des entreprises privées fournissant des services dans le domaine de la Recherche et du Développement (R&D). Ces services contractualisés peuvent être retrouvés dans les industries pharmaceutiques comme dans les organismes de recherche publics ou encore les fondations. Les CRO peuvent intervenir lors de toutes les phases d'un essai clinique, que ce soit dès la préparation du protocole jusqu'à la rédaction du rapport final de l'étude. (73)

C'est au cours des années 1980 qu'apparaissent les CRO. D'abord sollicitées pour la réalisation des monitorings, le champ d'action de ces sociétés s'est élargi au fur et à mesure pour couvrir l'ensemble des étapes du développement d'un médicament. (74)

#### ***CRF (Case Report Form) & Monitoring :***

*Le CRF, ou cahier d'observation, est un document spécifique à la recherche clinique. Ce document, pouvant être papier ou électronique (nous parlerons alors d'electronic Case Report Form (e-CRF)), permet de récolter les informations utiles à la conduite de l'essai clinique. La création du CRF est un élément clé de l'essai clinique. En effet, si la collecte de données s'avère insuffisante ou inexacte cela entraînera des conséquences négatives sur l'analyse des données et donc sur l'essai clinique global. De plus, cela peut alors poser un problème éthique puisque le traitement aura été testé sur des patients sans pouvoir aboutir à une analyse. En revanche, il faut faire attention à ne pas inclure des données qui s'avèreraient inutiles pour l'analyse : cela entraînerait une perte de qualité lors du remplissage du CRF par une abondance trop importante d'informations à saisir. (75)*

*Un bon CRF est un CRF bien structuré, facile à remplir par l'utilisateur et qui permet de collecter des données de haute qualité. Afin de garantir la qualité des données saisies, il est préférable que la conception des CRF soit harmonisée. Cela passe par certaines notions, comme limiter les questions ouvertes, préférer les cases à cocher plutôt que les réponses à entourer, ne pas hésiter à intégrer des consignes de saisies, utiliser un même format de date tout au long d'un CRF, prévoir des endroits spécifiques pour la réponse de l'investigateur par la présence d'une ligne par exemple... (75)*

*Le CRF regroupe donc toutes les informations des participants utiles à l'essai clinique. Ce document sera contrôlé régulièrement lors des visites de monitoring. (75)*

*Le monitoring est l'activité consistant à surveiller le déroulement d'une recherche clinique. La visite de monitoring réalisée par l'Attaché de Recherche Clinique (ARC) permet de s'assurer que l'essai clinique et le recueil et la saisie des données sont réalisés conformément au protocole, aux procédures opératoires standardisées, aux bonnes pratiques cliniques législatives et réglementaires en vigueur. (42)*

*Les objectifs du monitoring sont donc de vérifier que (42) :*

- Les droits et le bien-être des participants à l'essai clinique sont protégés,*
- Les données communiquées sur l'essai sont exactes, complètes et vérifiables à partir des documents sources,*
- La conduite de l'essai clinique est conforme au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux exigences réglementaires applicables.*

*Pour cela les ARC doivent avoir reçu une formation appropriée et posséder les connaissances scientifiques et/ou cliniques nécessaires pour surveiller l'essai clinique de manière optimale. Cela inclut donc d'avoir reçu les informations nécessaires et s'être familiarisé avec le protocole, le formulaire de consentement éclairé et toutes les autres informations devant être portées à la connaissance du participant ou encore les informations devant être présentes dans le CRF, spécifiques à l'essai clinique. (42)*

*Lors des visites de monitoring, l'ARC vérifiera à la fois le CRF (qu'il soit électronique ou papier) mais également les médicaments expérimentaux. En effet, ceux-ci doivent être stockés dans des conditions particulières puisque la température de conservation doit être maîtrisée, même lorsqu'il s'agit d'un stockage à température ambiante. De plus, l'ARC vérifiera l'état du stock ainsi que la traçabilité de la réception, de l'utilisation et des retours des médicaments expérimentaux. Il s'assurera que la dispensation aux participants des médicaments expérimentaux soit bien accompagnée des instructions nécessaires concernant la manipulation, la conservation et la restitution. Concernant la vérification du CRF, l'ARC s'assurera dans un premier temps que chaque participant a signé le formulaire de consentement, puis il pourra procéder à la vérification de la concordance des données du CRF avec les données retrouvées dans les dossiers sources (dossier médical du patient la plupart du temps) après s'être assuré que le participant était effectivement bien éligible à l'essai clinique. (42)*

*Après chaque visite, l'ARC rédigera et soumettra au promoteur, le rapport de monitoring dans lequel sera repris par écrit l'ensemble des vérifications effectuées et les écarts constatés, le cas échéant. Les mesures prises ou à prendre et celles recommandées pour éliminer ces écarts seront également inscrites dans ce rapport. (42)*

*Toutes les informations relatives à l'organisation du monitoring sont inscrites dans le plan de monitoring établi par le promoteur (ou établi par la CRO et validé par le promoteur). Ce plan de monitoring sera rédigé en fonction des risques spécifiques en matière de protection des participants et de l'intégrité des données de l'essai clinique pour lequel il est établi. Ce plan de monitoring décrit la stratégie de surveillance (par exemple le délai entre deux monitorings), les responsabilités de toutes les parties concernées ainsi que les différentes méthodes de monitoring à utiliser et leur justification. Les aspects qui nécessitent une formation particulière, car ne faisant pas partie de la pratique clinique courante, seront surveillés avec une attention particulière. (42)*

Aujourd'hui, il est possible de sous-traiter tout ou partie de ces étapes à la CRO : sous-traitance partielle ou totale. (76)

## 2. Pourquoi sous-traiter ?

Le développement d'un nouveau médicament suit un parcours très réglementé comme nous l'avons vu précédemment mais il faut savoir que ce parcours est également très long. En effet, avant les différentes phases d'essais cliniques que nous avons présentées, il y a eu des années de recherches fondamentales, afin de trouver une molécule d'intérêt thérapeutique, et des essais précliniques dans le but de sélectionner le candidat médicament qui serait le plus susceptible d'avoir un effet thérapeutique et d'obtenir une AMM au terme des essais cliniques (cf. Figure 11). De plus, une fois l'AMM obtenue, le parcours de développement du médicament n'est pas encore terminé, puisqu'il sera alors nécessaire de fixer son prix ainsi que son remboursement en plus de la surveillance continue de pharmacovigilance. (57)

La mise sur le marché d'un médicament intervient, en général, une quinzaine d'années après la validation de l'hypothèse scientifique. (77)



Figure 11 : Parcours du développement d'un médicament (57)

Mais le développement d'un médicament n'est pas qu'une question de temps et de réglementation, il entraîne un coût financier important pour les laboratoires pharmaceutiques. Une étude de 2012 estimait ce coût à environ 900 millions de dollars. (78)

Le coût de R&D a augmenté ces dernières années, cela est dû à plusieurs facteurs et notamment (78) :

- L'augmentation de la complexité des protocoles d'études qui entraîne donc une augmentation du coût des études cliniques ;
- L'augmentation de la durée des études cliniques (augmentation de 25% en médiane), notamment dans les spécialités qui nécessitent un long suivi (oncologie, système nerveux central...);
- L'augmentation des échecs (notamment dans les domaines complexes tels que les maladies chroniques, dégénératives, génétiques).

C'est dans ce contexte que les entreprises ont recours à la sous-traitance, d'abord dans un but économique. (76)

En effet, avec l'augmentation des coûts les industries pharmaceutiques se sont vues dans l'obligation de recentrer leurs activités, et pour se faire elles ont dû externaliser une partie dont la R&D. (79)

D'autant plus que ce domaine connaît des changements importants avec notamment (74) :

- L'utilisation de plus en plus courante de la modélisation prédictive qui fait donc appel à de nouvelles compétences ;
- Des études de plus en plus complexes : le nombre de critères d'admissibilité d'un participant est passé d'une moyenne de 31 en 2005 à 50 en 2015 ;
- Une baisse de la rentabilité.

Ensuite, la recherche clinique fait intervenir plusieurs corps de métiers, en majorité scientifiques. La sous-traitance permet alors d'optimiser les ressources humaines en apportant une expertise dans chaque domaine. (74)

En effet, le laboratoire pharmaceutique aura au sein de son personnel une personne pour assurer la coordination de l'essai clinique avec la CRO. Et la CRO aura au sein de ses équipes l'ensemble des corps de métiers nécessaires au bon déroulement d'un essai clinique (80) :

- Des **rédacteurs médicaux** : les rédacteurs médicaux vont rechercher des publications scientifiques en lien avec l'essai clinique et préparer et coordonner la rédaction des publications scientifiques de l'essai clinique.
- Des **biostatisticiens** : les biostatisticiens vont intervenir lors de la conception et du développement des méthodes biostatistiques utilisées dans l'essai clinique. Ils analyseront les données de biologie récoltées afin d'en extraire les informations pertinentes pour l'essai clinique et les interpréteront.
- Des **datamanageurs** : les datamanageurs mettent en place les outils de collecte de données (par exemple l'e-CRF). Ils sont également les garants de la sécurité et de l'intégrité des données collectées.

- Des **chargés de vigilance** (pharmaco / matério) : les chargés de vigilance participeront à l'évaluation et à la surveillance des risques liés à l'essai clinique par l'utilisation du médicament ou du dispositif médical étudié. Ils auront également la charge de la détection de signal dont ils seront les garants de la qualité des informations. Les chargés de vigilances seront supervisés par le responsable pharmacovigilance qui, lui, sera responsable de l'organisation de l'évaluation et de la surveillance des risques.
- Des **chargés d'affaires réglementaires** : les chargés d'affaires réglementaires prennent en charge la partie technico-réglementaire afin d'assurer la réglementation au cours du développement et de la mise sur le marché. Ils sont habilités à faire les dépôts réglementaires pour le promoteur sous réserve de délégation de cette tâche.
- Des **attachés de recherche clinique** : les attachés de recherche clinique vont mettre en place et suivre les essais cliniques. Ils auront la charge de garantir la sécurité des patients ainsi que la qualité des données recueillies dans le CRF tout en s'assurant du respect du protocole et de la réglementation.
- Des **chefs de projet clinique** : Les chefs de projet clinique coordonnent l'ensemble des différents intervenants sur l'essai clinique et assure la gestion de celui-ci en collaboration avec le promoteur.

L'ensemble du personnel d'une CRO n'étant pas affilié à un seul projet mais à plusieurs en parallèle et pas forcément pour le compte du même laboratoire.

Pour sous-traiter tout ou partie des étapes de l'essai clinique, il sera nécessaire de contractualiser les fonctions déléguées à la CRO. (42)

### 3. Comment sous-traiter ?

Les bonnes pratiques cliniques mentionnent les modalités de sous-traitance dans le cadre d'essais cliniques. (42)

Il est alors indiqué que malgré la sous-traitance, le promoteur reste responsable de la qualité et de l'intégrité des données de l'essai clinique. Pour cela, il doit s'assurer que la CRO met en place un système d'assurance qualité et de contrôle qualité. (42)

De plus, l'ensemble des activités sous-traitées doit être rédigé à l'écrit dans un cahier des charges et contractualisé. Toute tâche non déléguée par écrit à la CRO reste alors à la charge du promoteur. (42)

Enfin, le promoteur restant en finalité responsable des opérations, il se doit de vérifier les tâches exécutées en son nom au cours de l'essai clinique. (42)

Il est également précisé que les CRO sont concernées par l'ensemble des mentions faisant référence au promoteur de l'étude dans ce texte des bonnes pratiques cliniques. La CRO doit donc se comporter comme si elle était le promoteur et ainsi réaliser les tâches qui lui auront été déléguées en se mettant à la place du promoteur. (42)

A ce titre les CRO sont susceptibles de se faire inspecter par les autorités compétentes (ANSM en France) comme le sont les promoteurs d'études cliniques. Les inspections de l'ANSM permettent de contrôler la qualité des pratiques des opérateurs mais également de surveiller la qualité et la sécurité des produits de santé. L'inspection d'essai clinique sera principalement tournée vers la sécurité et les droits des participants ainsi que sur la qualité et la crédibilité des données obtenues au cours de l'essai clinique. Sachant que l'ANSM organise son programme d'inspection annuellement « selon une approche par le risque » associant plusieurs critères dont « les requis réglementaires, le risque intrinsèque lié aux activités exercées par les opérateurs » mais également à « l'historique d'inspection des opérateurs, les signalements reçus par l'ANSM, les saisines internes ou externes, les campagnes sur une thématique et le suivi des suites administratives ». (81)

En pratique, et selon une expérience professionnelle réalisée au sein d'une CRO, la sous-traitance totale d'un essai clinique peut s'organiser comme suit :

- Rédaction du contrat.
- Réunion de lancement (*Kick-off meeting*).
- Réunions à fréquence régulière tout au long du contrat : de la préparation à la fin de l'essai clinique.
- Rédaction / validation du protocole de l'essai clinique, de la brochure investigateur, des différents manuels (laboratoire, pharmaceutique...), le cas échéant.

- Préparation des classeurs de l'étude comportant les documents nécessaires au bon déroulement de l'essai clinique (par exemple : questionnaire de sélection, formulaire de consentement éclairé).
- Préparation et validation du CRF/e-CRF.
- Gestion des médicaments expérimentaux : production, mise à disposition, mise en aveugle.
- Sélection du/des centre(s) investigateur(s) et de l'investigateur principal : réalisation des visites de pré-sélection par l'ARC qui sera dédié à cet essai clinique et rédaction du rapport de la visite de pré-sélection. Le centre investigateur étant le lieux où les participants se rendront pour les visites de suivi avec le médecin investigateur de l'essai clinique.
- Préparation puis réalisation de la visite de mise en place par l'ARC.
- Soumissions réglementaires : demande d'autorisation d'essai clinique aux autorités compétentes (ANSM en France) et CPP, déclaration de conformité à la MR001 de la CNIL ou demande d'autorisation le cas échéant, déclaration du début de l'étude avec l'inclusion du premier patient.
- Réalisation des visites de monitoring tout au long de l'essai clinique par l'ARC à une fréquence déterminée dans le plan de monitoring (document lié à l'essai clinique).
- Suivi et déclaration des cas de pharmacovigilance.
- Réalisation de la visite de clôture.
- Réalisation des statistiques de l'essai clinique et rédaction des rapports finaux de l'études.

Concernant le suivi et la déclaration des cas de pharmacovigilance des essais cliniques, nous avons vu précédemment qu'il y avait des différences avec la pharmacovigilance post-AMM. Les CRO ayant eu délégation de cette partie devront assurer un suivi tout aussi qualitatif que le promoteur.

#### 4. La gestion de la pharmacovigilance dans un essai clinique sous-traité

Comme évoqué précédemment, un essai clinique peut être sous-traité en totalité ou uniquement en partie. (76)

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique décide de sous-traiter son essai clinique, il peut donc choisir de garder la gestion de la pharmacovigilance ou de la sous-traiter en plus des autres activités qu'il aura décidé.

La détection des événements indésirables survenant chez les patients inclus dans les essais cliniques se fait par l'investigateur au cours des visites de suivi en accord avec le protocole de l'étude. Comme vu précédemment, l'investigateur a 24 heures pour déclarer tout événement indésirable grave au promoteur, qu'il soit lié ou non au médicament expérimental : que ce soit un effet indésirable ou simplement un événement indésirable. (39)

Les événements indésirables font partis des données à renseigner dans le CRF de l'étude clinique. Ces données, ainsi que l'ensemble des données présentes dans le CRF, seront contrôlées par l'ARC lors des visites de monitoring. Ce CRF peut être en version papier ou électronique (e-CRF). Dans les deux cas, le formulaire de déclaration des événements indésirables sera à disposition de l'investigateur (médecin qui suit le participant) tout au long de l'étude. (82)

Dans le cas d'un CRF papier, le formulaire sera à envoyer sous 24 heures, généralement par voie électronique, au promoteur. Dans le cas d'un e-CRF, le fait de compléter le formulaire en ligne déclenche une notification automatique, destinée soit au promoteur dans le cas où la gestion de la pharmacovigilance ne serait pas sous-traitée à la CRO ; soit au département de pharmacovigilance de la CRO (*cf. Figure 12*). Dans les deux cas, les délais de déclaration à réception de l'information de l'EIGI seront identiques. Pour rappel : si le critère de gravité est le décès ou la mise en jeu du pronostic vital alors le cas doit être déclaré aux autorités, via Eudravigilance, dans les 7 jours suivants la réception de l'information. Pour les autres critères de gravité, qui sont l'hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation initiale, la survenue d'anomalies congénitales ou de malformations, la survenue d'une incapacité ou d'une invalidité ou encore un événement indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé, le délai est de 15 jours. (44)

La déclaration des effets indésirables graves, le cas échéant, se fera via la plateforme Eudravigilance, mais contrairement à la pharmacovigilance classique, il existe un module spécifique pour les déclarations des EIGI au cours des essais cliniques. (13)

Cette déclaration pourra être réalisée par le promoteur ou alors ce dernier pourra mandater la CRO, auquel cas cela sera inscrit au cahier des charges (cf. Figure 12). Pour cela, la CRO doit disposer d'un service de pharmacovigilance ayant la capacité de réaliser les déclarations d'EIGI. De plus, le promoteur reste responsable de la compliance des déclarations donc, à ce titre, il doit s'assurer que la CRO réalise bien les déclarations à Eudravigilance et ce dans les temps réglementaires. (15) (42)

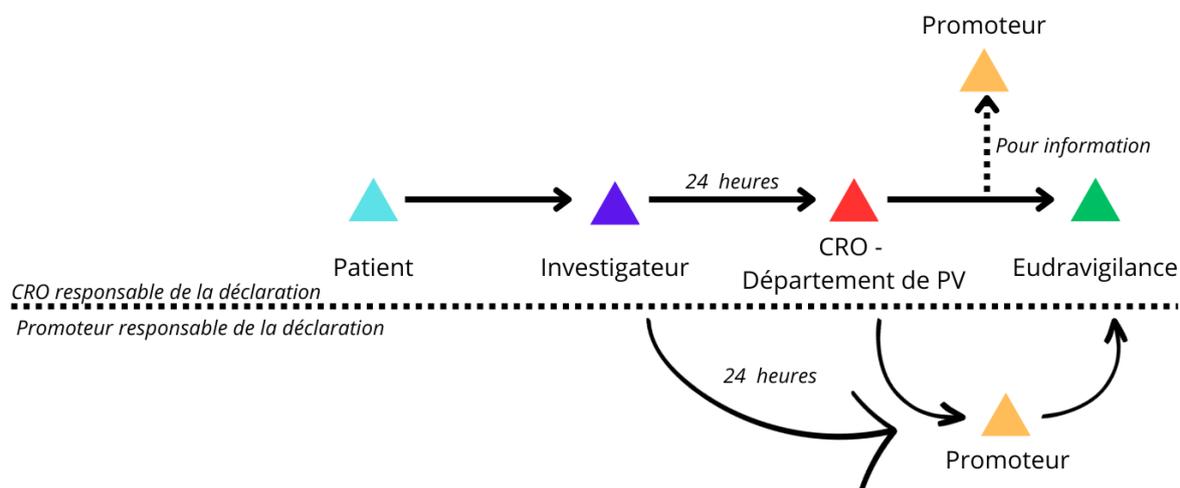


Figure 12 : Circuit de déclaration d'un EIGI survenu au cours d'un essai clinique

La déclaration des EIGI est très importante car elle peut avoir un impact sur la balance bénéfico-risque du médicament à l'étude et donc sur la poursuite de l'essai clinique. En effet, si un événement inattendu est déclaré et est susceptible d'avoir un impact grave sur la balance bénéfico-risque du médicament alors le promoteur et l'investigateur sont dans l'obligation de prendre des mesures urgentes de sécurité. Une de ces mesures urgentes peut être l'arrêt temporaire (voir définitif) de l'essai clinique, auquel cas cet arrêt sera à déclarer à tous les états membres concernés dans les 15 jours via la plateforme CTIS. (39)

Le promoteur est responsable de la préparation et de la soumission du DSUR (ou RAS) à l'autorité compétente (ANSM en France) et au CPP en charge de l'essai clinique via la plateforme CTIS. La CRO pourra être en charge de la préparation du DSUR (ou RAS) dans le cas où le promoteur lui aurait délégué cette tâche. (71) (69)

## 5. Les différents services proposés par les CRO en France

Comme évoqué précédemment, les CRO peuvent regrouper différents corps de métiers impliqués dans les essais cliniques : des rédacteurs médicaux, des biostatisticiens, des datamanageurs, des chargés de vigilance, des chargés d'affaires réglementaires, des attachés de recherche clinique, des chefs de projet clinique... (80)

Mais toutes les CRO ne proposent pas les mêmes services et toutes ne proposent pas non plus l'intégralité de ces services. (83)

En effet, environ 300 CRO sont référencées en 2020 en France. Ce qui représente, en cumulé, un chiffre d'affaires d'un milliard d'euros et 10 000 emplois. (74)

Ces 300 entreprises se répartissent entre grandes et plus petites structures, plus ou moins connues. Certaines CRO ont également fait le choix de se spécialiser (par exemple en oncologie, en cardiologie ou encore uniquement dans le dispositif médical...) quand d'autres ont fait le choix de rester plus globales. (83)

Toutes ces structures sont alors mises en concurrence lorsque le promoteur de l'essai clinique souhaite sous-traiter tout ou partie de son projet. Le promoteur de l'essai clinique prendra alors en compte et évaluera plusieurs critères afin de sélectionner la meilleure CRO pour son projet. (83)

Récemment, lors de la pandémie de COVID-19, les CRO ont dû faire face à l'intensification de cette concurrence entre les entreprises pharmaceutiques et ont alors pu prouver leur importance dans la recherche clinique. Leur expertise ainsi que leur capacité à s'adapter et réagir rapidement a été un atout pendant cette période puisque les essais cliniques ont été grandement ralentis voir suspendus du fait des restrictions de déplacement mises en place. Afin de palier à cette difficulté, les CRO ont rapidement développé des services à distances pour le recrutement des patients ou encore pour le suivi et la gestion des données. (84)

En parallèle des essais cliniques en cours à ce moment-là, les CRO ont joué un rôle important dans le développement des vaccins et traitements contre le COVID-19. En effet, le développement rapide d'un vaccin contre le SARS-CoV-2, comme cela s'est produit, ne peut qu'être le fruit d'une collaboration internationale. (84)

Les CRO ont donc été sollicitées pour leur expertise dans le développement des protocoles d'essais cliniques ainsi que pour leurs connaissances réglementaires à tous les niveaux (national et international). De plus, les CRO ont pu mettre à profit leurs compétences de gestion des essais cliniques plus globalement : que ce soit par le recrutement des sites et des patients, mais également pour la collecte et l'analyse des données. (84)

L'expertise des CRO dans tous les domaines des essais cliniques a donc permis aux promoteurs des essais cliniques de vaccins de pouvoir les lancer rapidement, permettant ainsi l'accélération du développement de ces vaccins mais également des médicaments. (84)

Cette sous-traitance présente des avantages mais également des inconvénients pour les différentes parties du projet.

## 6. Discussion : Les avantages et inconvénients de la sous-traitance des essais cliniques

Avoir recourt à une CRO présente des avantages pour le promoteur. En effet, en sous-traitant tout ou partie de son projet à une CRO, le promoteur a accès à une expertise polyvalente traduisant un service de haute qualité et des résultats fiables et pertinents, tout en optimisant ses ressources humaines. En effet, les CRO sont dotées de ressources qualifiées dans divers secteurs et pathologies avec des compétences scientifiques techniques et réglementaires. Cela leur permet une grande réactivité du fait de leur flexibilité et de leur capacité d'adaptation rapide en cas de changement dans le protocole, ou encore de modifications réglementaires au cours du projet. Ceci étant un atout majeur du fait des délais d'exécution généralement courts dans ces différentes situations. (85)

De plus, les CRO étant spécifiquement conçues pour accompagner les entreprises, elles seront plus facilement joignables et disponibles, par rapport à la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation d'un CHU, n'ayant pas leurs propres essais cliniques à gérer en parallèle. (85)

Mais cette sous-traitance n'entraîne pas que des avantages, certains inconvénients peuvent se faire ressentir.

Dans un premier temps, la sous-traitance à un coût : il faut donc s'assurer d'avoir les moyens financiers pour sous-traiter. De plus, la CRO est finalement un intermédiaire supplémentaire, il faut donc que cela soit exploité correctement. En effet, le promoteur peut très vite être dépendant de la CRO, notamment lors d'une sous-traitance totale de l'essai clinique. Mais il en est de même pour la CRO, qui ne peut pas agir sans accord du promoteur. Il est donc nécessaire de bien se coordonner. (86)

Concernant les patients participants à l'essai clinique, il n'y a pas de différence majeure du fait que l'essai clinique soit sous-traité par le promoteur à une CRO ou non. En effet, le patient n'a aucun contact direct avec le promoteur et/ou la CRO (d'autant plus lorsque l'essai est en double aveugle), il est seulement en lien avec le médecin investigateur et son équipe. (87)

## CONCLUSION

Les essais cliniques sont conduits dans le but de démontrer l'efficacité et l'innocuité de nouveaux médicaments ou encore de nouvelles méthodes thérapeutiques. Le candidat médicament passe par plusieurs phases d'essais cliniques avant d'obtenir son AMM et de pouvoir être commercialisé sur le marché et donc d'être prescrit aux patients.

Tout au long de ces différentes phases cliniques et de la vie du médicament sur le marché, celui-ci est surveillé de près. La pharmacovigilance permet d'évaluer en continu la balance bénéfico-risque du médicament et de s'assurer que celle-ci reste positive.

L'évaluation de la sécurité du médicament est un des points clés pour passer à la phase suivante dans un essai clinique. La phase IV, post-AMM, permet de continuer à surveiller le profil de sécurité du médicament qui sera alors prescrit à un plus grand nombre de patient et en « vie réelle » : des effets indésirables plus rares peuvent alors apparaître ou encore certaines interactions médicamenteuses peuvent aboutir à des effets indésirables qui n'auraient pas été détectés au cours des essais cliniques.

Toutes les phases d'essais cliniques prennent plusieurs années avant d'aboutir à l'AMM et la mise sur le marché. Il y a en général une quinzaine d'années qui s'écoulent entre la validation de l'hypothèse et la mise sur le marché du médicament. De plus, les requis réglementaires nécessaires à la conduite d'un essai clinique ne cessent de s'accroître ce qui aboutit à une augmentation du temps et des délais et donc des coûts. C'est dans cette perspective que les laboratoires pharmaceutiques ont dû externaliser certaines de leurs activités dont les activités de R&D.

Les CRO étant des entreprises spécialisées dans le domaine de la recherche clinique et spécifiquement conçues pour accompagner les laboratoires pharmaceutiques, elles ont connu un essor de leur activité.

En effet, malgré le coût de l'externalisation par une CRO, cette dernière permet aux laboratoires pharmaceutiques d'optimiser leurs dépenses liées aux recherches cliniques.

De plus, dans des situations de crises, comme lors de la pandémie de COVID-19, les CRO contribuent, par leur expertise, à accélérer la disponibilité de nouveaux traitements pour protéger la population.

Les CRO, en tant qu'entreprises expertes dans les différents domaines, ont donc tout à fait leur place dans la gestion de la pharmacovigilance dans les essais cliniques. En effet, la délégation de la pharmacovigilance d'un essai clinique à une CRO permet au promoteur de s'assurer d'avoir les moyens humains et techniques disponibles. Ces derniers devant répondre à la fois aux bonnes pratiques cliniques et de pharmacovigilance, la délégation permet alors de proposer des traitements sûrs et efficaces aux patients dans les meilleurs délais.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ministère de la Santé et de la Prévention. (page consultée le 06/09/23). La déclaration des effets indésirables, [en ligne]. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>
2. Ministère de la Santé et de la Prévention. (page consultée le 18/07/23). La pharmacovigilance, [en ligne]. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>
3. Pharmacomédicale. (page consultée le 18/07/23). La pharmacovigilance, [en ligne]. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/30-pharmacovigilance/111-pharmacovigilance>
4. GORTEC. (page consultée le 19/07/23). Quelles sont les différents types d'essais cliniques ?, [en ligne]. <https://www.gortec.net/index.php/fr/grand-public/la-recherche-clinique/les-differentes-phases-des-essais-cliniques>
5. IPAC. (page consultée le 18/08/23). CRO et agence de traduction : 2 partenaires clés de l'industrie pharmaceutique, [site internet]. <https://www.ipac-traductions.com/blog/cro-et-agence-de-traduction/>
6. Audit CO, Aimar C. Thalidomide : une avancée significative dans la compréhension du mécanisme de sa tératogénicité. Médecine/Sciences (Paris) [en ligne]. 1997, vol. 13, n° 4:595, [consulté le 20/10/23]. Disponibilité sur Internet : [https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/420/1997\\_4\\_595.pdf?sequence=3](https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/420/1997_4_595.pdf?sequence=3)
7. Avorn J. Learning about the Safety of Drugs — A Half-Century of Evolution. New England Journal of Medicine. 2011 Dec 8;365(23):2151-3.
8. APHM. (page consultée le 07/10/23). Historique de la pharmacovigilance [en ligne]. <http://fr.ap-hm.fr/site/crpv-mc/pharmacovigilance/historique>
9. Centre Régional de Pharmacovigilance de Bourgogne-Franche-Comté. (page consultée le 19/07/23). Historique de la pharmacovigilance, [en ligne]. <https://www.pharmacovigilance-bfc.fr/pharmacovigilance/historique/>
10. Lebrun-Vignes B. L'organisation de la pharmacovigilance en France, en Europe et dans le monde - De l'AMM à l'utilisation d'un traitement innovant : quel parcours ! Médecine/Sciences (Paris) [en ligne]. Mars 2019, vol. 35, n°3:37-9, [consulté le 21/10/23]. Disponibilité sur internet : [https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/10559/MS\\_2019\\_HS1\\_37.html?sequence=10&isAllowed=y](https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/10559/MS_2019_HS1_37.html?sequence=10&isAllowed=y)
11. ANSM. (page consultée le 21/10/23). Liste des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), [en ligne]. <https://ansm.sante.fr/page/liste-des-centres-regionaux-de-pharmacovigilance>
12. Légifrance. (page consultée le 07/10/23). Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, [en ligne]. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000024153599>

13. EudraVigilance. (page consultée le 04/10/23). Base de données européenne des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments, [en ligne].  
<https://www.adrreports.eu/fr/eudravigilance.html>
14. Légifrance. (page consultée le 19/07/23). Code de la santé publique "Section 13 : Pharmacovigilance (Articles R5121-150 à R5121-201-8)", [en ligne].  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190672/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190672/)
15. ANSM. Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance [en ligne]. Mai 2022, [consulté le 28/03/23]. Disponibilité sur Internet : <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/06/02/20220602-bppv-mai-2022-3.pdf>
16. Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie*. 2011 Nov-Dec; 66(6): 517-525
17. Légifrance. (page consultée le 20/10/23). Code de la santé publique "Article L5121-25 - Code de la santé publique", [en ligne].  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000025086413](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025086413)
18. Légifrance. (page consultée le 20/10/23). Code de la santé publique "Article R5121-161 - Code de la santé publique", [en ligne].  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000026596852](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026596852)
19. ANSM. (page consultée le 19/07/23). Nos missions - Assurer la sécurité des produits de santé - Organiser les vigilances, [en ligne]. <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/organiser-les-vigilances>
20. EMA. ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) - data elements and message specification - implementation guide - Step 5 [en ligne]. 28 Jul 2013, [consulté le 15/08/23]. Disponibilité sur Internet :  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-4.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-4.pdf)
21. ICH. Les bases du codage MedDRA. French MedDRA coding basics webinar [En ligne]. 2022 Dec 04, [consulté le 28/03/23]. Disponibilité sur Internet :  
[https://admin.meddra.org/sites/default/files/page/documents\\_insert/%5BFRE%5D\\_000684\\_French\\_MedDRA\\_%20coding\\_basics\\_webinar.pdf](https://admin.meddra.org/sites/default/files/page/documents_insert/%5BFRE%5D_000684_French_MedDRA_%20coding_basics_webinar.pdf)
22. MedDRA. (page consultée le 20/10/23). Welcome to the ICH MedDRA website, [en ligne].  
<https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english/welcome>
23. EUPATI. (page consultée le 14/08/23). Pharmacovigilance : surveillance de la sécurité des médicaments, [en ligne]. <https://toolbox.eupati.eu/resources/pharmacovigilance-surveillance-de-la-securite-des-medicaments/?lang=fr>
24. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) [en ligne]. 9 Oct 2017, [consulté le 14/08/23]. Disponibilité sur Internet : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf)
25. Malikova M. Practical applications of regulatory requirements for signal detection and communications in pharmacovigilance. *Therapeutic Advances in Drug Safety* [en ligne]. 15 Apr 2020, vol.11 [consulté le 14/08/23]. Disponibilité sur internet :  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042098620909614>

26. CIOMS. Overview of approaches to signal detection. In: Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance. Geneva;2010.
27. ICH. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) E2C(R2) [en ligne]. 17 Dec 2012, [consulté le 14/08/23]. Disponibilité sur Internet : [https://database.ich.org/sites/default/files/E2C\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2C_R2_Guideline.pdf)
28. EMA. (page consultée le 02/05/23). Periodic safety update reports (PSURs), [en ligne]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs>
29. Académie nationale de médecine. (page consultée le 19/07/23). L'essai clinique contrôlé randomisé, [en ligne]. <https://www.academie-medecine.fr/lessai-clinique-controle-randomise/>
30. Pharmacomédicale. (page consultée le 16/08/23). Développement et suivi des médicaments - Aspects législatifs des essais cliniques, [en ligne]. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/26-aspects-legislatifs-des-essais-cliniques>
31. Gaddas M, Masmoudi T, Jedidi M, Ben Saad H. L'expérimentation médicale sur les prisonniers (partie 1) : les évènements historiques marquants. Tunis Médicale [en ligne]. 1 Jun 2022, vol.100, n°6:423-7, [consulté le 24/10/23]. Disponibilité sur Internet : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9585612/>
32. 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. Médecine/Sciences (Paris) [en ligne]. 1 Mar 2008, vol.24, n°3:323-7, [consulté le 19/07/23]. Disponibilité sur Internet : <https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/abs/2008/05/medsci2008243p323/medsci2008243p323.html>
33. Caron V. Recherche biomédicale : les Comités de protection des personnes. Documents pour le Médecin du Travail (INRS), [en ligne]. 2011;125:13-22. Disponibilité sur Internet : <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TM%2016>
34. Heron M. La loi Jardé en 4 minutes. SoEpidemio [en ligne]. 22 janvier 2020, [consulté le 19/07/23]. Disponible sur Internet : <https://soepidemio.com/2020/01/22/la-loi-jarde-en-4-minutes/>
35. Légifrance. (page consultée le 24/10/23). Code de la santé publique "Chapitre Ier : Principes généraux (Articles L1121-1 à L1121-17)", [en ligne]. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006170998/2004-12-31/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006170998/2004-12-31/)
36. Ministère des Solidarités et de la Santé. Comité de Protection des Personnes [en ligne]. 25 Oct 2021, [Consulté le 25/10/23]. Disponible sur Internet : [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/renouvellement\\_cpp\\_compressed.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/renouvellement_cpp_compressed.pdf)
37. Légifrance. (page consultée le 19/07/23). Journal officiel électronique authentifié n° 0056 du 06/03/2012, [en ligne]. [https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=RmLuYk2\\_t0sMKpcoquw-OSu1fmt64dDetDQxhvJZNMc=](https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=RmLuYk2_t0sMKpcoquw-OSu1fmt64dDetDQxhvJZNMc=)
38. Inserm. (page consultée le 24/10/2023). La recherche clinique, [en ligne]. <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/la-recherche-clinique/>

39. Journal officiel de l'Union Européenne. Règlement (UE) N° 536/2014 du Parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE [en ligne]. 16 Apr 2014, [Consulté le 23/08/23]. Disponibilité sur Internet : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>
40. ANSM. (page consultée le 16/08/23). Entrée en application du nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques des médicaments, [en ligne]. <https://ansm.sante.fr/actualites/entree-en-application-du-nouveau-reglement-europeen-relatif-aux-essais-cliniques-des-medicaments>
41. Clinical Trials. (page consultée le 16/08/23). Use of Clinical Trials Information System becomes mandatory for new clinical trial applications in the EU, [en ligne]. <https://euclinicaltrials.eu/about-this-website/>
42. EMA. Guideline for good clinical practice E6(R2) - Step 5 [en ligne]. 1 Dec 2016, [consulté le 27/09/23]. Disponibilité sur Internet : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf)
43. Légifrance. (page consultée le 06/09/23). Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, [en ligne]. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000819256>
44. ANSM. Avis aux promoteurs - Essais cliniques de médicaments relevant du règlement européen n° 536/2014 - Partie V. Vigilance des essais cliniques de médicament : notification des événements indésirables (graves), des effets indésirables graves et inattendus, du rapport annuel de sécurité [en ligne]. 1 Apr 2022, [consulté le 22/08/23]. Disponibilité sur Internet : <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/04/01/aap-partie-v-surv-vig-doc118-v01.pdf>
45. Institut National du Cancer. (page consultée le 06/09/23). Classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical), [en ligne]. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Aides/Classification-ATC-Anatomical-Therapeutic-Chemical>
46. WHO. (page consultée le 06/09/23). Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification, [en ligne]. <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>
47. VIDAL. (page consultée le 06/09/23). ALKERAN 50 mg/10 ml lyoph/sol p us parentér. [En ligne]. <https://www.vidal.fr/medicaments/alkeran-50-mg-10-ml-lyoph-sol-p-us-parenter-574.html>
48. Ministère de la Santé et de la Prévention. (page consultée le 23/08/23). Evolutions européennes en matière d'évaluations de certains projets de recherches sur l'homme, [en ligne]. <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/article/evolutions-europeennes-en-matiere-d-evaluations-de-certains-projets-de>
49. ANSM (page consultée le 23/08/23). RIPH 2 et 3 (sauf Dispositifs médicaux) - Demander une autorisation pour un essai clinique, [en ligne]. <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/chercheur/demander-une-autorisation-pour-des-essais-de-categorie-2-et-3-riph-2-et-3>
50. CNIL. (page consultée le 06/09/23). La CNIL, c'est quoi ?, [en ligne]. <https://www.cnil.fr/fr/cnil-direct/question/la-cnil-cest-quoi>
51. Légifrance. (page consultée le 23/08/23). Délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016 portant modification de la méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales (MR-001), [en ligne]. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033028257>

52. Légifrance. (page consultée le 23/08/23). Délibération n° 2018-154 du 3 mai 2018 portant homologation de la méthodologie de référence relative au traitement des données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement de la personne concernée (MR-003) et abrogeant la délibération n° 2016-263 du 21 juillet 2016, [en ligne].  
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037187443>
53. CNIL. (page consultée le 23/08/23). Méthodologie de référence MR - 001 - Recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement, [en ligne]. [cité 23 août 2023].  
<https://www.cnil.fr/fr/declaration/mr-001-recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-avec-recueil-du-consentement>
54. CNIL. (page consultée le 06/09/23). Recherche médicale : quel est le cadre légal ?, [en ligne].  
<https://www.cnil.fr/fr/recherche-medicale-quel-est-le-cadre-legal>
55. Onconormandie. (page consultée le 28/10/23). Qu'est ce que la Recherche Clinique?, [en ligne].  
<https://onconormandie.fr/offres-de-soins-en-cancerologie/recherche-clinique-2/quest-ce-que-la-recherche-clinique/>
56. Inserm. (page consultée le 16/08/23). Les essais cliniques (Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé), [en ligne]. <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante/>
57. Inserm. (page consultée le 20/09/23). Développement du médicament. De l'éprouvette à la pharmacie, [en ligne]. <https://www.inserm.fr/dossier/medicament-developpement/>
58. GIRCI Méditerranée. (page consultée le 23/08/23). La recherche clinique, [en ligne].  
<https://www.essais-cliniques.fr/comprendre-la-recherche-clinique>
59. EUPATI. (page consultée le 28/10/23). Dose maximum tolérée.  
<https://toolbox.eupati.eu/glossary/dose-maximum-toleree/?lang=fr>
60. EUPATI. (page consultée le 28/10/23). Essais de phase II.  
<https://toolbox.eupati.eu/resources/essais-de-phase-ii/?lang=fr>
61. La Ligue Nationale Contre le Cancer. (page consultée le 24/10/23). Lexique de recherche clinique, [en ligne]. <https://www.ligue-cancer.net/articles/lexique-de-recherche-clinique>
62. EUPATI. (page consultée le 27/10/23). Méthodologies des essais cliniques, [en ligne].  
<https://toolbox.eupati.eu/resources/methodologies-des-essais-cliniques/?lang=fr>
63. Le leem. Les essais cliniques en 10 questions [en ligne]. 27 Nov 2018, [consulté le 25/10/23]. Disponibilité sur Internet : [https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/10questions%20sur%20les%20essais%20cliniques\\_27nov2018%20revu%20CPH.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/10questions%20sur%20les%20essais%20cliniques_27nov2018%20revu%20CPH.pdf)
64. Journal officiel des Communautés Européennes. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [en ligne]. 6 Nov 2001, [consulté le 30/08/23]. Disponibilité sur Internet : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:fr:PDF>
65. Santé.fr. (page consultée le 06/09/23). Les intervenants dans un essai clinique. Une multiplicité d'acteurs au service de la recherche, [en ligne]. <https://www.sante.fr/les-intervenants-dans-un-essai-clinique-une-multiplicite-dacteurs-au-service-de-la-recherche>

66. La Ligue Nationale Contre le Cancer. (page consultée le 30/08/23). Comment se déroulent les essais cliniques ?, [en ligne]. <https://www.ligue-cancer.net/articles/comment-se-deroulent-les-essais-cliniques>
67. EMA. ICH Topic E 2 A - Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting - Step 5 [en ligne]. Jun 1995, [consulté le 30/08/23]. Disponibilité sur Internet : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-15.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-15.pdf)
68. Ministère de la Santé et de la Prévention. (page consultée le 07/09/23). RCP, [en ligne]. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/rcp>
69. ANSM. (page consultée le 08/09/23). Médicaments - Vigilance des essais cliniques, [en ligne]. <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/declaration-devenements-et-deffets-indesirables-graves-de-faits-nouveaux-avec-ou-sans-mesures-urgentes-de-securite-rapport-annuel-de-securite>
70. ANSM. Avis aux promoteurs - Essais cliniques de médicaments relevant du règlement européen n° 536/2014 - Partie VI. Notifications de sécurité : violations graves, événements inattendus autres que des EIGI, mesures urgentes de sécurité, arrêt temporaire et reprise de l'essai et rapport d'inspection de pays tiers [en ligne]. 1 Apr 2022, [consulté le 07/09/23]. Disponibilité sur Internet : <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/04/01/aap-partie-vi-surv-vig-doc119-v01.pdf>
71. EMA. ICH guideline E2F on development safety update report - Step 5 [en ligne]. Sept 2011[Consulté le 08/09/23]. Disponibilité sur Internet : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-e2f-development-safety-update-report-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-e2f-development-safety-update-report-step-5_en.pdf)
72. EMA. ICH Topic E 2 C (R1) - Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs - Step 5 [en ligne]. Jun 1997, [consulté le 08/09/23]. Disponibilité sur Internet : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-2-c-r1-clinical-safety-data-management-periodic-safety-update-reports-marketed-drugs-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-2-c-r1-clinical-safety-data-management-periodic-safety-update-reports-marketed-drugs-step-5_en.pdf)
73. AFCROs. (page consultée le 15/08/23). Travailler en CRO, [en ligne]. <https://www.afcros.com/travailler-en-cro/>
74. CMI. (page consultée le 20/09/23). Industries de Santé : quel avenir pour les Contract Research Organizations ?, [en ligne]. <https://cmi-strategies.fr/industries-de-sante-quel-avenir-pour-les-cro/>
75. Bellary S, Krishnankutty B, Latha MS. Basics of case report form designing in clinical research. Perspectives in Clinical Research [en ligne]. Oct-Nov 2014, vol.5, n°4:159-66, [consulté le 27/10/23]. Disponibilité sur Internet : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4170533/>
76. Les Echos. (page consultée le 20/09/23). Un recours accru à la sous-traitance, [en ligne]. <https://www.lesechos.fr/2012/12/un-recours-accru-a-la-sous-traitance-368056>
77. Ministère de la Santé et de la Prévention. (page consultée le 20/09/23). Le développement du médicament, [en ligne]. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-developpement-du-medicament>
78. Le leem. (page consultée le 20/09/23). Recherche et développement - Un processus indispensable à l'innovation, [en ligne]. <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
79. Technoflex. (page consultée le 20/09/23). L'envol de la sous-traitance pharmaceutique, [en ligne]. <https://www.technoflex.net/actualites/flexmag/flexmag-n10/lenvol-de-la-sous-traitance-pharmaceutique/>

80. AFCROs. (page consultée le 27/09/23). Les métiers de la Recherche Clinique, [en ligne]. <https://www.afcros.com/fiches-metiers-de-la-recherche-clinique/>
81. ANSM. L'inspection pour veiller au respect de la qualité des pratiques et des produits de santé [en ligne]. 1 Oct 2021, [consulté le 14/10/23]. Disponibilité sur Internet : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/01/part-3-inspection.pdf>
82. ICH. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guidelin for Good Clinical Practice E6 (R2). Presentation 2017, [en ligne]. 2017 Feb, [consulté le 30/07/23]. Disponibilité sur Internet : [https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/E6\\_R2\\_Step4\\_Presentation\\_2017\\_0206.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/E6_R2_Step4_Presentation_2017_0206.pdf)
83. Labtoo. (page consultée le 04/10/23). Contract Research Organization : Comment bien choisir son rpestateaire de services en R&D ?, [en ligne]. <https://www.labtoo.com/fr/blog/contract-research-organization>
84. Applied Clinical Trials Online. (page consultée le 28/10/23). COVID-19 Pandemic Exemplifies the Benefits of CROs, [en ligne]. <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/covid-19-pandemic-exemplifies-the-benefits-of-cros>
85. Kyomed Innov. (page consultée le 06/09/23). Pourquoi collaborer avec une CRO pour sa recherche clinique, [en ligne]. <https://www.kyomedinnov.com/collaborer-avec-cro-pour-recherche-clinique/>
86. Entreprendre Service Public. (page consultée le 14/10/23). Recourir à la sous-traitance, [en ligne]. <https://entreprendre.service-public.fr/vosdroits/F36261>
87. Inserm. (page consultée le 14/10/23). Être volontaire à un essai clinique, [en ligne] <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/etre-volontaire-essai-clinique/>
88. Amiel P. "Code de Nuremberg" : texte original en anglais, traductions et adaptations en français. Des cobayes et des hommes : expérimentation sur l'être humain et justice, Paris, Belles Lettres [en ligne]. 2011, [consulté le 21/10/23]. Disponibilité en ligne : <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/inserm-codenuremberg-tradamiel.pdf>

### Annexe 1 : Code de Nuremberg (88)

#### **Traduction nouvelle depuis l'original en anglais**

Le texte qu'on donne ici traduit l'entièreté de la section du jugement de Nuremberg contenant le « code de Nuremberg ». La traduction a été faite depuis le texte original en anglais des *Trials...*<sup>9</sup>.

##### « EXPERIENCES MEDICALES ACCEPTABLES »

La grande force des faits présentés est de nous apprendre que certains types d'expériences médicales sur l'être humain, quand elles sont inscrites dans des limites raisonnablement bien définies, sont conformes à l'éthique de la profession médicale en général. Les protagonistes de la pratique de l'expérimentation humaine justifient leurs vues sur le fondement de ce que de telles expériences produisent des résultats pour le bien de la société, qui sont impossibles à obtenir par d'autres méthodes ou moyens d'étude. Tous s'accordent, quoi qu'il en soit, sur ceci que certains principes fondamentaux doivent être observés afin de répondre aux notions morales, éthiques et légales :

1. Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne concernée doit avoir la capacité légale de consentir ; qu'elle doit être placée en situation d'exercer un libre pouvoir de choix, sans intervention de quelque élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes sournoises de contrainte ou de coercition ; et qu'elle doit avoir une connaissance et une compréhension suffisantes de ce que cela implique, de façon à lui permettre de prendre une décision éclairée. Ce dernier point demande que, avant d'accepter une décision positive par le sujet d'expérience, il lui soit fait connaître : la nature, la durée, et le but de l'expérience ; les méthodes et moyens par lesquels elle sera conduite ; tous les désagréments et risques qui peuvent être raisonnablement envisagés ; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui pourraient possiblement advenir du fait de sa participation à l'expérience. L'obligation et la responsabilité d'apprécier la qualité du consentement incombent à chaque personne qui prend l'initiative de, dirige ou travaille à, l'expérience. Il s'agit d'une obligation et d'une responsabilité personnelles qui ne peuvent pas être déléguées impunément.

2. L'expérience doit être telle qu'elle produise des résultats avantageux pour le bien de la société, impossibles à obtenir par d'autres méthodes ou moyens d'étude, et pas aléatoires ou superflus par nature.

3. L'expérience doit être construite et fondée de façon telle sur les résultats de l'expérimentation animale et de la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie ou autre problème à l'étude, que les résultats attendus justifient la réalisation de l'expérience.

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

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

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

---

<sup>9</sup> Traduction par Philippe Amiel, publiée dans Amiel P., Vialla F., *op. cit.* ; reprise dans Amiel P., « Expérimentations médicales : les médecins nazis devant leurs juges », p. 431-444 in F. Vialla (dir), *Les grandes décisions du droit médical*, Paris, LGDJ, 2009, et dans Amiel P., *Des cobayes et des hommes*, *op. cit.*, p. 296-300.

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

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

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

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

Sur les dix principes énoncés, ce qui nous intéresse judiciairement, bien entendu, ce sont les exigences qui sont de nature purement juridique — ou qui, au moins, sont si clairement liés aux questions juridiques qu'elles nous aideront à déterminer la culpabilité et la sanction criminelles. Aller au-delà nous conduirait sur un terrain qui excède notre sphère de compétence. En tout état de cause, il n'y a pas lieu de s'étendre sur ce point.

On dégage des faits que, dans les expériences médicales qui ont été avérées, ces dix principes ont été plus fréquemment reconnus par l'infraction que par l'observance. Un grand nombre des détenus de camps de concentration, qui furent victimes de ces atrocités étaient des citoyens d'autres pays que le Reich allemand. Ils étaient des nationaux non allemands, incluant des Juifs et des « asociaux », prisonniers de guerre ou civils, qui avaient été emprisonnés et forcés de subir ces tortures et barbaries sans même un semblant de procès. Dans chaque espèce apparaissant dans le dossier, des sujets furent utilisés qui n'avaient pas consenti à l'expérience ; bien plus, pour ce qui est de certaines de ces expériences, il n'est même pas avancé par les accusés que les sujets avaient le statut de volontaire. En aucun cas le sujet d'expérience n'eut la liberté de choisir de quitter une expérience. Dans beaucoup de cas, les expériences furent réalisées par des personnes non qualifiées, conduites au hasard, sans raison scientifique précise, et dans des conditions matérielles révoltantes. Toutes les expériences furent conduites avec des souffrances et des blessures inutiles et seulement de très faibles précautions furent prises, quand elles le furent, pour protéger les sujets humains des risques de blessure, incapacité ou décès. Dans chacune de ces expériences, les sujets subirent une douleur ou une torture extrêmes, et dans la plupart d'entre elles, ils souffrirent de lésions permanentes, de mutilation ou moururent du fait des expériences, directement ou à cause de l'absence de soins de suite appropriés.

De toute évidence, des expériences furent pratiquées avec le plus grand mépris des conventions internationales, des lois et coutumes de la guerre, et des principes généraux du Droit criminel de toutes les nations civilisées, et de la loi n° 10 du Conseil de Contrôle. Ces expériences furent réalisées dans des conditions contraires aux principes juridiques des nations, tels qu'ils résultent chez les peuples civilisés, des usages établis du droit des gens, et des commandements de la conscience publique.

À l'évidence, toutes ces expériences impliquant brutalités, tortures, blessures incapacitantes et décès furent conduites au mépris absolu des conventions internationales, des lois et coutumes de la guerre, des principes généraux du droit pénal tels qu'ils dérivent des lois pénales de toutes les nations civilisées, et de la loi n° 10 du Conseil de Contrôle. Manifestement, les expérimentations humaines dans de telles

conditions sont contraires aux “principes du droit des gens, tels qu'ils résultent des usages établis entre nations civilisées, des lois de l'humanité et des exigences de la conscience publique<sup>10</sup>”.

Si un quelconque des accusés dans le box est coupable de ces atrocités est, bien entendu, une autre question.

Dans le système juridique anglo-saxon, chaque accusé dans une affaire criminelle est présumé innocent des charges qui lui sont imputées jusqu'à ce l'accusation, par des preuves recevables et crédibles, ait montré sa culpabilité sans qu'il subsiste aucun doute raisonnable. Et cette présomption dure, s'agissant des accusés, à travers chaque étape de son procès jusqu'à ce qu'un tel degré de preuve ait été apporté. Un « doute raisonnable », comme son nom l'indique, est un doute compatible avec la raison, — un doute qu'un homme raisonnable peut envisager. Présenté autrement, c'est un état de l'affaire qui, après une comparaison et un examen de tous les faits, laisserait une personne impartiale, sans préjugés, réfléchie, à qui est confiée la responsabilité de décider, dans l'état d'esprit dans lequel elle ne pourrait pas dire qu'elle éprouve une conviction constante équivalant à la certitude morale de la véracité de l'inculpation.

Si l'un des accusés doit être déclaré coupable du chef d'accusation II ou III, il doit l'être parce que les preuves ont montré au-delà de tout doute raisonnable que cet accusé, sans préjudice de sa nationalité ou de la qualité au titre de laquelle il a agi, a participé à titre principal ou accessoire, a ordonné, encouragé, accepté, ou a été lié aux plans ou aux initiatives impliquant la commission d'au moins quelques unes des expériences médicales et autres atrocités qui sont l'objet de ces chefs d'accusation. En aucun autre cas ils ne sauraient être condamnés.

Avant d'examiner les faits que nous devons considérer pour déterminer les culpabilités individuelles, un bref exposé a paru utile concernant quelques agences officielles du gouvernement allemand et du parti nazi auxquelles il sera fait référence dans ce jugement » ...

---

<sup>10</sup> (Note du traducteur.) L'expression entre guillemets cite *verbatim* la traduction en anglais d'un paragraphe du préambule de la Convention de La Haye sur les lois de la guerre sur terre : *Convention (IV) concernant les lois et coutumes de la guerre sur terre et son Annexe : Règlement concernant les lois et coutumes de la guerre sur terre. La Haye, 18 octobre 1907*. Voir Mechelynck A., *La Convention de La Haye, op. cit.* Le texte complet (version initiale en français) du paragraphe est le suivant : « En attendant qu'un Code plus complet des lois de la guerre puisse être édicté, les Hautes Parties contractantes jugent opportun de constater que, dans les cas non compris dans les dispositions réglementaires adoptées par Elles, les populations et les belligérants restent sous la sauvegarde et sous l'empire des principes du droit des gens, tels qu'ils résultent des usages établis entre nations civilisées, des lois de l'humanité et des exigences de la conscience publique. » (Soulignement ajouté.)

## Annexe 2 : Liste des 39 CPP sur le territoire Français (36)

### Contacts des Comités de Protection des Personnes

#### CPP Île-de-France 1

(Paris, hôpital Hôtel-Dieu) :  
1, place du Parvis Notre dame,  
Tél : + 33 1 42 34 80 52,  
cppidf1.htd@aphp.fr

#### CPP Île-de-France 2

(Paris, hôpital Necker Enfants  
malades) : 149 rue de Sèvres,  
Tél : 01 42 19 26 88,  
cppidf2@gmail.com

#### CPP Île-de-France 3

(Paris, Hôpital Tarnier Cochin) :  
89, rue d'Assas,  
Tél : 01 46 33 68 67,  
cpp.iledefrance3@orange.fr

#### CPP Île-de-France 4

(Paris, Hôpital Saint-Louis) :  
1, avenue Claude Vellefaux,  
Tél : 01 42 38 92 88,  
cpp.iledefrance4@orange.fr

#### CPP Île-de-France 5

(Paris, Hôpital Saint-Antoine) :  
184 rue du faubourg Saint-Antoine,  
Tél : 01 49 28 20 25,  
cpp.iledefrance5@sat.aphp.fr

#### CPP Île-de-France 6 (Paris, Groupe

hospitalier Pitié-Salpêtrière) :  
10, Pavillon Jacquart -  
47, bd de l'Hôpital,  
Tél : 01 42 16 16 83,  
cppidf6.salpetriere@yahoo.fr

#### CPP Île-de-France 7 (Le Kremlin

Bicêtre, Hôpital de Bicêtre) :  
78 rue du Général Leclerc,  
Tél : 01 45 21 28 46,  
cpp.idf.7-bicetre@orange.fr

#### CPP Île-de-France 8 (Boulogne-

Billancourt, Hôpital Ambroise Paré) :  
9, avenue Charles de Gaulle,  
Tél : 01 49 09 58 14,  
cppidf8@orange.fr

#### CPP Île-de-France 10 (Aulnay-Sous-

Bois, Hôpital Robert Ballanger) :  
Bât 8 (3<sup>ème</sup> étage) Boulevard Robert  
Ballanger,  
Tél : 01 49 36 73 57,  
cpp.iledefrance10@ch-aulnay.fr

#### CPP Île-de-France 11 (Saint-Germain-

en-Laye, Pavillon Jacques Courtois) :  
20, rue Armagis,  
Tél : 01 39 27 42 58,  
cppidf11.chips@ght-yvelinesnord.fr

#### CPP Nord-Ouest 1 (Rouen, Pavillon de

l'Aubette) : 1, rue de Germont,  
cpp.nordouest1@chu-rouen.fr

#### CPP Nord-Ouest 2 (Amiens, CHU - Bât.

Pharmacie) : Place Victor Pauchet,  
Tél : 03 22 66 85 43,  
cpp.nordouest2@chu-amiens.fr

#### CPP Nord-Ouest 3

(Caen, CHU Niveau 03) :  
Avenue de la Côte de Nacre,  
Tél : 09 64 08 19 44,  
cppnordouest3@orange.fr

#### CPP Nord-Ouest 4 (Lille, CHRU Lille) :

6 rue du Professeur Laguesse,  
Tél : 03 20 44 59 62,  
cppnordouestiv@univ-lille.fr

#### CPP Ouest 1 (Tours, Hôpital

Bretonneau - CHRU Tours) :  
Département de Radiologie Adultes -  
Bâtiment B1A,  
Tél : 01 47 47 82 21,  
cpp@med.univ-tours.fr

#### CPP Ouest 2 (Angers, Maison de la

Recherche Clinique - CHU Angers) :  
4, rue Larrey,  
Tél : 02 41 35 52 15,  
cpp.ouest2@univ-angers.fr

#### CPP Ouest 3 (Poitiers, CHU de

Poitiers) : 2 rue de la Milétrie,  
Tél : 05 49 45 21 57,  
cpp-ouest3@chu-poitiers.fr

#### CPP Ouest 4 (Nantes, Maison de la

Recherche en Santé) :  
53, chaussée de la Madeleine,  
cpp-ouest-iv@orange.fr

#### CPP Ouest 5 (Rennes, CHU

Pontchaillou) : 9, avenue de la bataille  
Flandres-Dunkerque,  
Tél : 02 99 2(8 25 56),  
cpp.ouestv@chu-rennes.fr

#### CPP Ouest 6 (Brest, CHU Morvan) :

Rez de Chaussée du Bâtiment 1,  
Tél : 02 30 33 80 64,  
cpp.ouest6@chu-brest.fr  
babe.p@chu-nice.fr

#### CPP Sud-Ouest et Outre-mer 1

(Toulouse, ARS Midi Pyrénées) :  
10 chemin du raisin,  
Tél : 05 34 30 24 75,  
cppsoom1@ars.sante.fr

#### CPP Sud-Ouest et Outre-mer 2

(Toulouse, ARS Midi Pyrénées) :  
10 chemin du raisin,  
Tél : 05 34 30 27 56,  
cppsoom2@ars.sante.fr

#### CPP Sud-Ouest et Outre-mer 3

(Bordeaux, Clinique Hôpital Pellegrin) :  
Bat 1A - Service Pharmacologie,  
Tél : 05 57 81 76 07,  
cpp.soom3@u-bordeaux.fr

#### CPP Sud-Ouest et Outre-mer 4

(Limoges, Centre Hospitalier Esquirol) :  
15 rue du Docteur Marcland,  
Tél : 05 55 43 11 19,  
cppsoom4@ch-esquirol-limoges.fr

#### CPP Sud-Est 1 (Saint-Etienne, CHU de

Saint-Etienne - Hôpital de Bellevue) :  
Direction des Affaires Médicales & de  
la Recherche - Pavillon 31,  
Tél : 04 77 12 70 08,  
cpp.sudest1@chu-st-etienne.fr

#### CPP Sud-Est 2 (Lyon) :

Tél : 04 27 85 62 46,  
cpp.sud-est-2@chu-lyon.fr

#### CPP Sud-Est 3 (Lyon, Groupement

Hospitalier Est) : 59 Boulevard Pinel,  
Tél : + 33 4 27 85 62 45,  
cpp.sud-est-3@chu-lyon.fr

#### CPP Sud-Est 4 (Lyon, Centre Léon

Bérard) : 28 rue Laennec,  
Tél : 04 78 78 27 61,  
cppse4@lyon.unicancer.fr

#### CPP Sud-Est 5 (Grenoble, CHU de

Grenoble) : C 10217 - 38043 Grenoble  
Cedex 9, Tél : 04 76 6 57 83,  
cppsudest5@chu-grenoble.fr

#### CPP Sud-Est 6 (Clermont-Ferrand,

CHU Gabriel Montpied) :  
58, rue Montalembert,  
Tél : 04 73 75 10 73,  
cpp-sudest6@chu-clermontferrand.fr

#### CPP Sud-Méditerranéen 1 (Marseille,

Hôpital Sainte Marguerite Pavillon 9) :  
270, bld Sainte Marguerite,  
Tél : 04 91 74 42 56,  
cppsudmed1@gmail.com

#### CPP Sud-Méditerranéen 2 (Marseille,

Hôpital Sainte Marguerite Pavillon 9) :  
270, bld Sainte Marguerite,  
Tél : 04 91 74 56 09,  
cppsudmed2marseille@gmail.com

#### CPP Sud-Méditerranéen 3

(Nîmes, CHU de Nîmes) :  
Place du Prof. Robert Debré,  
Tél : 04 66 23 64 33,  
cpp.sudmediterranee3@gmail.com

#### CPP Sud-Méditerranéen 4

(Montpellier, Hôpital Saint-Éloi) :  
34295 Montpellier CEDEX 5,  
Tél : 04 67 33 78 07,  
cppsudmed4@orange.fr

#### CPP Sud-Méditerranéen 5

(Nice, Hôpital de Cimiez) :  
4 avenue Reine Victoria,  
Tél : 04 92 03 44 09,  
redon.g@chu-nice.fr



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs

**TITRE**

LA PHARMACOVIGILANCE DANS LES ESSAIS CLINIQUES : LA PLACE DES CRO

---

**Résumé**

La pharmacovigilance, née à la suite de plusieurs scandales sanitaires, occupe aujourd'hui une place centrale dans la vie du médicament. Dès les premières phases des essais cliniques, la pharmacovigilance est présente afin de garantir la sécurité des patients. La réglementation des essais cliniques s'est renforcée au cours des années, toujours dans cette même optique de protection du patient. Cela a donc engendré un essor de l'externalisation de certaines pratiques pour les laboratoires pharmaceutiques, qui se sont vu dans l'obligation de recentrer leurs activités. Les CRO (*Contract Research Organization*, ou sociétés de recherche sous contrat), entreprises spécialisées dans le domaine de la recherche clinique, sont alors sollicitées par les laboratoires pharmaceutiques pour prendre en charge leurs essais cliniques.

---

**TITLE**

PHARMACOVIGILANCE IN CLINICAL TRIALS: THE ROLE OF CRO

---

**Summary**

Pharmacovigilance, which arose in the wake of a number of health scandals, now plays a central role in the life of medicines. From the earliest stages of clinical trials, pharmacovigilance is present to guarantee patient safety. The regulations governing clinical trials have been tightened over the years, always with a view to protecting patients. This has led to an increase in the outsourcing of certain practices by pharmaceutical companies, which have been obliged to refocus their activities. CROs (*Contract Research Organization*), companies specialising in clinical research, are now being called on by pharmaceutical companies to take charge of their clinical trials.

---

**Mots-clés**

Pharmacovigilance – Essais cliniques – *Contract Research Organization (CRO)* – Sous-traitance