

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE



EX 1  
Sibip: 319988

ANNEE 1991

THESE N° 41

CONDITIONS ACTUELLES DES EXPERIMENTATIONS  
CLINIQUES EN FRANCE

T H E S E

POUR LE DIPLOME D' ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 21 JUIN 1991

PAR

ERIC DESAUZIERS

31.07.1963 - VERSAILLES

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur	PIVA	- Président
Monsieur le Professeur	BONNAUD	- Juge
Monsieur le Professeur	BOUQUIER	- Juge
Monsieur le Professeur	DUMONT	- Juge
Madame le Docteur	GILBERT - PIVA	- Membre invité

U N I V E R S I T E   D E   L I M O G E S

F A C U L T E   D E   M E D E C I N E

\*\*\*\*\*

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD  
- ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA  
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie - Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale

GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

JE DEDIE CETTE THESE . . .

A M E S P A R E N T S,  
en témoignage de ma reconnaissance

A M U R I E L

A M A F A M I L L E

A T O U S M E S A M I S

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,  
Monsieur le Professeur PIVA,  
Professeur des Universités de Médecine Légale.  
Médecin des Hôpitaux. Chef de Service.

Vous nous avez fait l'honneur et la gentillesse  
d'accepter de diriger cette thèse et d'en  
présider le jury.

Nous vous remercions avec le plus profond  
respect de votre bienveillance et vous  
assurons de notre plus vive gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur BONNAUD,  
Professeur des Universités de Pneumologie.  
Médecin des Hôpitaux. Doyen de la Faculté de Médecine

Pour la confiance que vous nous faites  
en acceptant de juger ce travail.  
Pour votre enseignement dont vous avez  
su nous faire bénéficier, nous vous  
prions d'être assuré ici de notre plus  
profonde gratitude.

Monsieur le Professeur BOUQUIER,  
Professeur des Universités de Pédiatrie.  
Médecin des Hôpitaux. Chef de Service.

Nous vous remercions de l'honneur que  
vous nous faites en acceptant de juger  
ce travail, et vous assurons de notre  
profonde gratitude.

Monsieur le professeur DUMONT,  
Professeur des Universités de Médecine du Travail.  
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez fait la gentillesse  
d'accepter de juger ce travail, veuillez  
trouver ici l'expression de notre  
reconnaissance et de nos sentiments  
respectueux.

A MADAME GILBERT-PIVA,

Docteur en Médecine. Directrice du développement  
d'un groupe industriel pharmaceutique.

Vous nous avez guidé dans l'élaboration  
de ce travail que vous avez revu avec  
un soin extrême, nous vous prions de  
bien vouloir trouver ici le témoignage  
de notre respectueuse reconnaissance.

S O M M A I R E

---

DEFINITION DES TERMES UTILISES ..... Page 16

ABREVIATIONS UTILISEES ..... Page 18

INTRODUCTION ..... Page 19

PREMIERE PARTIE :

LOI DU 20 DECEMBRE 1988 RELATIVE A  
LA PROTECTION DES PERSONNES QUI SE  
PRETENT A LA RECHERCHE MEDICALE

I . GENERALITES ..... Page 21

II . CHAMP D'APPLICATION ..... Page 24

A . RECHERCHE BIOMEDICALE ..... Page 24

B . L'ETRE HUMAIN VIVANT ..... Page 25

III . RECHERCHE BIOMEDICALE AVEC  
BENEFICE INDIVIDUEL DIRECT ..... Page 26

A . CONDITIONS DE LA RECHERCHE ..... Page 26

B . RESPONSABILITE ..... Page 27

C . INDEMNISATION ..... Page 29

D . CONSENTEMENT ..... Page 29

<u>I V . R E C H E R C H E   B I O M E D I C A L E   S A N S</u> <u>B E N E F I C E   I N D I V I D U E L   D I R E C T</u> .....	Page 33
A . <u>C O N D I T I O N S   D E   L A   R E C H E R C H E</u> .....	Page 33
1 . Conditions communes aux deux types de recherches .....	Page 33
2 . Conditions spécifiques aux recherches sans bénéfice individuel direct .....	Page 33
B . <u>R E S P O N S A B I L I T E</u> .....	Page 39
C . <u>C O N S E N T E M E N T</u> .....	Page 41
D . <u>I N D E M N I S A T I O N</u> .....	Page 41
E . <u>F I C H I E R   N A T I O N A L</u> .....	Page 43
F . <u>C A S   D E   L A   P H A S E   I V</u> .....	Page 45
<u>V . C O N T R O L E   D E   L A   R E C H E R C H E</u> <u>B I O M E D I C A L E</u> .....	Page 48
A . <u>C O N T R O L E   P A R   L E S   C O M I T E S</u> <u>C O N S U L T A T I F S</u> .....	Page 48
1 . Généralités .....	Page 48
2 . Rôle des comités consultatifs .....	Page 50
3 . Composition et mode de constitution .....	Page 51
4 . Financement des comités .....	Page 56
5 . Fonctionnement des comités .....	Page 57

B . C O N T R O L E \_ A D M I N I S T R A T I F ..... Page 62

    1 . Obligations du promoteur ..... Page 62

    2 . Exercice du contrôle administratif ..... Page 65

C . S A N C T I O N S \_ P E N A L E S ..... Page 66

DEUXIEME PARTIE :

SYSTEME D'ASSURANCE DE QUALITE

I . G E N E R A L I T E S ..... Page 57

II . B O N N E S P R A T I Q U E S C L I N I Q U E S :

R E S P O N S A B I L I T E S D U P R O M O T E U R ..... Page 70

A . R E S P O N S A B I L I T E S \_ S P E C I F I Q U E S ..... Page 70

    1 . Choix des acteurs ..... Page 70

    2 . Déclaration de l'essai ..... Page 72

    3 . Rédaction et remise des documents  
        à l'investigateur ..... Page 72

    4 . Responsabilité relative aux produits étudiés .. Page 74

    5 . Contrôle des effets secondaires ..... Page 76

    6 . Traitement des données ..... Page 77

    7 . Archivage des documents ..... Page 78

B . R E S P O N S A B I L I T E S \_ P A R T A G E E S ..... Page 80

    1 . Contact préliminaire ..... Page 80

    2 . Visite " pré-study " ..... Page 82

    3 . Visites périodiques ..... Page 89

    4 . Visite de fin d'essai ..... Page 93

I I I . B O N N E S P R A T I Q U E S C L I N I Q U E S :  
R E S P O N S A B I L I T E S D E  
L ' I N V E S T I G A T E U R ..... Page 96

A . A V A N T \_ L E \_ D E B U T \_ D E \_ L ' E S S A I ..... Page 96

    1 . Fourniture du curriculum vitæ ..... Page 96

    2 . Connaissance du dossier ..... Page 96

    3 . Disponibilité ..... Page 97

    4 . Choix de l'équipe ..... Page 97

    5 . Organisation des structures techniques ..... Page 98

    6 . Avis du comité consultatif ..... Page 99

    7 . Recueil du consentement éclairé ..... Page 100

    8 . Signature du contrat ..... Page 100

B . <u>P E N D A N T</u> <u>L E</u> <u>D E R O U L E M E N T</u>	
<u>D E</u> <u>L ' E S S A I</u> .....	Page 100
1 . Respect du protocole et recueil des données ...	Page 101
2 . Surveillance des effets secondaires .....	Page 101
3 . Gestion des produits .....	Page 104
4 . Accepter les contrôles .....	Page 104
C . <u>A</u> <u>L A</u> <u>F I N</u> <u>D E</u> <u>L ' E S S A I</u> .....	Page 104
1 . Retour des produits au promoteur .....	Page 104
2 . Prévenir le comité .....	Page 104
3 . Archivage .....	Page 105
4 . Rapport de l'investigateur .....	Page 105
5 . Rapport final .....	Page 105
IV . <u>C O N T R O L E</u> <u>D E</u> <u>Q U A L I T E</u> .....	Page 108
A . <u>C O M M E N T</u> <u>C O N T R O L E R</u> <u>L E S</u>	
<u>B O N N E S</u> <u>P R A T I Q U E S</u> <u>C L I N I Q U E S</u> <u>?</u> .....	Page 108
B . <u>Q U I</u> <u>E F F E C T U E</u> <u>C E S</u> <u>C O N T R O L E S</u> <u>?</u> .....	Page 110
1 . L'investigateur .....	Page 110
2 . Le promoteur .....	Page 110

C . A U D I T S ..... Page 110

    1 . Audits mandatés par le promoteur ..... Page 113

        a/ Audit vertical ..... Page 113

        b/ Audit de système ..... Page 118

    2 . Audits mandatés par l'administration ..... Page 119

TROISIEME PARTIE :

ENQUETE SUR LA SITUATION ACTUELLE  
DES ESSAIS CLINIQUES AU CHU DE  
LIMOGES

I . GENERALITES ET METHODE ..... Page 121

II . REALISATION PRATIQUE ..... Page 127

III . RESULTATS ET COMMENTAIRES ..... Page 129

IV . CONCLUSION ..... Page 132

CONCLUSION ..... Page 133

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ..... Page 135

**A N N E X E S**

**Annexe 1 :**

Loi du 20 Décembre 1988 relative à la protection des  
personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales..... Page 141

**Annexe 2 :**

Guide français des Bonnes Pratiques Cliniques ..... Page 160

**Annexe 3 :**

Déclaration d'Helsinki ..... Page 177

**Annexe 4 :**

Nombre de comités consultatifs par région ..... Page 182

**Annexe 5 :**

Instructions générales pour remplir les cahiers  
d'observation ..... Page 184

**Annexe 6 :**

Rapport final de l'essai thérapeutique ..... Page 188

**Annexe 7 :**

Guide des bonnes Pratiques Cliniques européennes .....Page 192

DEFINITION DES TERMES UTILISES
--------------------------------

\* PROMOTEUR :

individu ou organisme (laboratoire pharmaceutique par exemple) qui prend l'initiative de la réalisation d'un essai thérapeutique.

\* INVESTIGATEUR :

médecin qui dirige et surveille la réalisation d'essais cliniques.

\* EXPERIMENTATEUR :

personne qui dirige et surveille la réalisation d'essais cliniques, pharmaceutiques, biologiques, pharmacologiques ou toxicologiques.

\* MONITEUR :

personne choisie et mandatée par le promoteur, chargée d'assurer pour celui-ci le suivi de l'essai.

\* ESSAI MULTICENTRIQUE :

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

**\* ESSAIS DE PHASE I :**

études faisant immédiatement suite à l'étude expérimentale chez l'animal et dont le but est de déterminer la posologie pouvant être administrée chez l'homme, en toute sécurité.

**\* ESSAIS DE PHASE II :**

essais destinés à évaluer l'intérêt thérapeutique de la substance pour une dose donnée, afin de justifier d'autres études ultérieures.

**\* ESSAIS DE PHASE III :**

essais permettant de comparer le produit étudié à des traitements de valeur déjà démontrée ou à des traitements de référence. Ces essais permettent de déboucher sur l'autorisation de mise sur le marché.

**\* ESSAIS DE PHASE IV :**

essais débutant après la commercialisation du produit, et permettant l'étude des effets à long terme sur la population générale (pharmacovigilance).

**\* RECHERCHES BIOMEDICALES :**

essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

ABREVIATIONS UTILISEES
------------------------

\* A.M.M. :

Autorisation de Mise sur le Marché.

\* N.D.A. :

New Drug Application = autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis.

\* F.D.A. :

Food and Drug Administration.  
Organisme qui règlemente, aux U.S.A., le développement et la commercialisation des conservateurs et des colorants alimentaires, des produits cosmétiques, des médicaments pour l'usage humain et vétérinaire, des conservateurs pour aliments vétérinaires, des appareils médicaux, des produits biologiques pour l'usage humain, et du matériel électronique.

\* I.N.D. :

Investigational New Drug.  
Autorisation qu'il est nécessaire d'obtenir avant de débiter un essai clinique aux U.S.A.

\* B.P.C. :

Bonnes Pratiques Cliniques.

I N T R O D U C T I O N

Le développement de toute nouvelle molécule à visée thérapeutique passe tout d'abord par le stade de l'expérimentation animale (étude préclinique) puis par celui de l'expérimentation humaine (étude clinique) au moyen d'essais thérapeutiques.

Les essais thérapeutiques font intervenir des sujets sains ou des patients souffrant de l'affection que l'on souhaite traiter, et sur lesquels vont être étudiés les effets de la nouvelle molécule.

L'assurance de la qualité des essais thérapeutiques repose sur un ensemble de procédures définissant la conduite de ces essais, depuis la conception du protocole jusqu'à la rédaction du rapport final, et sur la vérification du respect de ces procédures au moyen de contrôles de qualité. L'ensemble des procédures à respecter lors de la conduite des essais thérapeutiques répond aux principes des bonnes pratiques cliniques.

Les premiers contrôles de qualité des essais cliniques ont vu le jour dans les années 65 aux Etats Unis, date à laquelle il est apparu que certaines études cliniques n'apportaient pas toute la qualité que l'on était en droit d'attendre. A cette époque, la " Food and Drug Administration " (FDA), puissant organisme qui régleme entre autres le développement et la commercialisation des médicaments, a voulu maîtriser les essais cliniques et en assurer le contrôle après que furent survenus les accidents bien connus liés à l'administration incontrôlée de la thalidomide en 1962. Le souci de la FDA était d'abord un souci d'éthique et de protection du patient.

En 1964, la Déclaration d'Helsinki énonçait un ensemble de recommandations destinées à guider les médecins dans les recherches biomédicales portant sur l'être humain (cf annexe 3).

Entre 1972 et 1977, une série d'enquêtes sur les essais des médicaments tels qu'ils étaient conduits par les firmes américaines, était mise en œuvre par différents organismes gouvernementaux et faisait apparaître le manque de rigueur dans le recueil des données (disponibilité insuffisante ou imprécision), l'insuffisance de protection et d'information du patient.

En 1977 et 1978, la FDA publia les trois premières séries de recommandations concernant la conduite des essais cliniques, les obligations de l'investigateur ainsi que la constitution et le fonctionnement de l' " Institutional Review Board " (comité d'éthique aux U.S.A.). Ces recommandations furent aussitôt officialisées dans le " Federal Register " (équivalent du Journal Officiel Français).

Par la suite, d'autres pays mirent au point leurs propres recommandations suivant le modèle américain, en particulier la France avec la publication du " Guide des Bonnes Pratiques Cliniques " en 1987, et la loi Huriet en décembre 1988;

Dans cet exposé, nous étudierons d'abord la loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale, puis nous définirons la notion de " système d'assurance de qualité ". Enfin, nous livrerons les résultats d'une enquête que nous avons envisagée pour rendre compte de la situation actuelle des essais cliniques au CHU de Limoges.

P R E M I E R E P A R T I E

LOI DU 20 DECEMBRE 1988 RELATIVE A LA  
PROTECTION DES PERSONNES QUI SE PRETENT  
A LA RECHERCHE BIOMEDICALE

## I . GENERALITES .

Avant que la législation n'intervienne, la seule protection qu'offrait essentiellement le code pénal aux individus soumis à des expériences biomédicales, était l'article 309 qui réprime toute atteinte volontaire à l'intégrité physique d'autrui.

Malgré les différentes lois, ordonnances ou arrêtés, rendant progressivement obligatoire de vérifier la tolérance des nouveaux produits sur des malades et des sujets sains, ainsi que d'effectuer des essais de pharmacologie clinique (c'est-à-dire des essais à caractère non thérapeutique), la jurisprudence déclarait illicites les essais sans finalité thérapeutique en se fondant sur le caractère inaliénable du corps humain.

Il en allait de même si le sujet majeur et capable avait donné son consentement exprès. En revanche, les recherches à finalité thérapeutique directe étaient admises par les tribunaux, à condition que soit recueilli le consentement libre et éclairé du patient et que le bilan risques-avantages soit mesuré par le médecin.

Compte tenu de cette jurisprudence française, les promoteurs et expérimentateurs pouvaient, en cas d'accident, être inculpés et condamnés pour coups et blessures, violences, administration de substances nuisibles à la santé, ce qui conduisait les laboratoires à se tourner vers l'étranger.

Or la situation française apparaissait comme

isolée. De nombreux pays étrangers avaient admis ce type d'expérimentation tout en la soumettant à une réglementation appropriée (Grande-Bretagne, U.S.A., Belgique, Italie, R.F.A....).

D'autre part, l'Association Médicale Mondiale, dans ses " recommandations destinées à guider les médecins dans les recherches biomédicales portées sur l'être humain " (déclaration d'Helsinki 1964 amendée à Tokyo en 1975 et à Venise en 1983), avait admis, en la soumettant à diverses conditions, la recherche médicale non thérapeutique.

Devant cette situation paradoxale, faute de pouvoir modifier la jurisprudence, l'intervention d'un texte de loi devenait nécessaire.

Cette loi, issue de la proposition de loi déposée au sénat par MM HURIET et SERUSCLAT, datée du 20 décembre 1988, se nomme : " Loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales ". Elle présente la double caractéristique de viser les recherches portant sur l'homme sain autant que sur le malade, et de concerner toutes les recherches biomédicales et non seulement celles portant sur le médicament.

Cette loi vise donc à régir les essais sur l'homme, en donnant la priorité à la protection des sujets qui se prêtent à la recherche biomédicale.

La loi Huriet pose en principe qu'aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain, et apporte certaines exceptions à ce principe

général en précisant les conditions auxquelles elles sont soumises.

Ces conditions sont plus ou moins strictes selon que la recherche est susceptible d'apporter un bénéfice individuel direct au patient ou pas.

I I . C H A M P      D ' A P P L I C A T I O N .

La loi Huriet est donc destinée à protéger l'individu et par là, à régler la recherche biomédicale chez l'être humain vivant.

A. R E C H E R C H E   \_ \_   B I O M E D I C A L E .

La loi donne la définition suivante de la recherche biomédicale : " Essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales " .

Cette définition écarte :

- les études strictement épidémiologiques qui ne sont constituées que d'une collecte des données existantes, sans que l'intégrité de la personne physique soit atteinte en aucune manière.

- les recherches menées dans le domaine agro-alimentaire ou en cosmétologie. En cosmétologie, notamment, la fabrication des produits est déjà soumise à des règles très strictes. Ce n'est que dans l'hypothèse où des recherches à caractère biomédical seraient conduites (tests de tolérance, d'innocuité) que la loi nouvelle trouverait à s'appliquer.

La loi distingue également les recherches bio-

médicales avec bénéfice individuel direct (celles dont on attend un bénéfice direct pour la personne qui s'y prête) des recherches sans bénéfice individuel direct (c'est-à-dire toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non). Le bénéfice attendu n'est pas forcément d'ordre thérapeutique mais peut être d'ordre diagnostique par exemple.

B. L ' E T R E \_ \_ H U M A I N \_ \_ V I V A N T .

Les personnes prises en considération par ce texte de loi sont les personnes vivantes, ce qui entraîne deux exclusions :

- l'embryon n'étant qu'une personne " potentielle ", aucune expérimentation ne peut être pratiquée sur lui, sauf lorsque l'expérimentation est conduite sur une femme enceinte, mais c'est alors à ce dernier titre qu'elle est possible.

- les personnes en état de mort cérébrale (ou coma dépassé) ne peuvent pas faire l'objet d'une expérimentation, tandis que les personnes en état végétatif chronique peuvent y être soumises. On rappellera la différence qui existe entre ces deux catégories : les premières sont décédées et ont cessé d'être des personnes, les secondes sont toujours vivantes mais leur vie est réduite.

Dans le cas des sujets en état de mort cérébrale, ce sont les règles déjà établies de la loi sur les prélèvements d'organes qui s'appliquent, ou les recommandations du comité national d'éthique pour les personnes ayant fait don de leur corps à la science.

I I I . R E C H E R C H E    B I O M E D I C A L E    A V E C  
B E N E F I C E    I N D I V I D U E L    D I R E C T .

A . C O N D I T I O N S   \_ \_ D E   \_ \_ L A   \_ \_ R E C H E R C H E .

Trois conditions doivent être simultanément remplies pour qu'une exception puisse être faite au principe général selon lequel aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

- cette recherche doit se fonder sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante.

- le risque prévisible encouru par la personne ne doit pas être hors de proportion avec le bénéfice escompté pour celle-ci ou l'intérêt de la recherche : c'est l'application de la règle classique du bilan risques-avantages. Cela revient à affirmer que l'intérêt scientifique ne doit pas aller à l'encontre de l'intérêt du sujet.

- la recherche doit viser à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition. L'absence de cette finalité rendrait la recherche illicite.

A ces conditions s'ajoute celle de la qualification de l'investigateur, c'est-à-dire la personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche. En cas de pluralité d'investigateurs, le promoteur désigne

parmi eux un investigateur coordinateur (il en est de même quand plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche : elles désignent un promoteur " commun " ).

L'investigateur doit être obligatoirement un médecin justifiant d'une expérience appropriée. Le terme de médecin a été préféré à celui de Docteur en médecine pour souligner que la possession du diplôme n'est pas suffisante : doit s'y ajouter la pratique médicale.

En outre doivent se trouver réunies des conditions matérielles et techniques adaptées à la recherche, qui soient compatibles avec les impératifs de la rigueur scientifique et de la sécurité des personnes. Cette formulation n'implique pas que les lieux adoptés soient forcément l'hôpital ni que les recherches en ambulatoire soient exclues.

#### B. R E S P O N S A B I L I T E .

Dans le cas de recherche avec bénéficiaire individuel direct, le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête, selon les règles du droit commun : sa responsabilité est fondée sur le principe de la faute. Toutefois, la charge de la preuve de la faute est renversée : ce ne sera pas au plaignant à prouver la faute, mais au promoteur à prouver que le dommage éventuel n'est pas imputable à sa faute, ni à celle de tout autre intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

La loi fait obligation au promoteur de souscrire une assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Cette exigence, d'ordre public, a pour but de mettre fin au système actuel se caractérisant par une pluralité d'assurances, des exclusions de garantie en cas de non respect de la déontologie et une absence de couverture, au cas où l'essai serait illicite : en tout état de cause, le sujet d'un essai, victime d'un dommage, sera indemnisé.

Le promoteur dont la responsabilité n'est pas garantie par une assurance est passible d'une peine de un à six mois de prison et/ou d'une amende de 6.000 à 100.000 francs.

Le promoteur dispose de la possibilité d'actions récursoires à l'encontre de l'investigateur ou d'autres intervenants, s'il estime que des fautes ont été commises. Là encore, ce sont les règles du droit commun qui s'appliquent :

- bien que la loi n'en crée pas l'obligation, on ne peut que recommander à tout médecin désirant être investigateur, de prévoir cette activité sur son propre contrat d'assurance professionnelle, même s'il est déjà couvert par la police du promoteur.

Enfin, la loi prévoit que le tribunal de grande instance est seul compétent pour statuer sur toute action en indemnisation des dommages résultant d'une recherche biomédicale. Par conséquent, les recherches effectuées à l'hôpital public relèveront des tribunaux civils.

C. I N D E M N I S A T I O N .

La loi affirme que les recherches avec bénéfice individuel direct ne donnent lieu à aucune contrepartie financière, en dehors du remboursement des frais exposés : il faut supposer ici que le malade peut avoir - du fait de la recherche - des dépenses particulières (déplacement, perte de rémunération...) qui ne sont pas couvertes par l'assurance maladie. Il est normal dans ce cas qu'il reçoive une indemnisation limitée au montant des frais.

Il convient cependant dans les actes pratiqués (consultations, analyses biologiques, investigations...) de distinguer ce qui est uniquement motivé par la situation d'essai, dont la prise en charge incombe au promoteur, de ce qu'impose généralement le traitement de la maladie dont le paiement est dévolu au patient (et à son organisme de couverture sociale).

D. C O N S E N T E M E N T .

Une condition fondamentale de validité des recherches biomédicales sur l'homme est relative au consentement du sujet :

\* le consentement doit être LIBRE.

Il serait vicié, non seulement par la contrainte physique ou morale, mais également par toutes les manœuvres qui viseraient à tromper le sujet, par exemple sur l'intérêt présenté par lui pour la recherche, sur ses risques et inconvénients...

\* le consentement doit être ECLAIRE.

A cette fin, l'investigateur, ou un médecin mandaté par lui, doit faire connaître au sujet :

- l'objet de la recherche, ce qui inclut l'indication de son intérêt scientifique et éventuellement, dans le cas de la recherche avec bénéfice individuel direct, de l'intérêt qu'elle présente pour le malade.

- sa méthodologie.

- sa durée.

- les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme.

- l'avis du comité consultatif.

- l'indication donnée à l'intéressé sur le fait qu'il peut refuser son consentement ou le retirer à tout moment sans encourir aucune responsabilité.

Ces indications doivent être résumées dans un document écrit, remis à l'intéressé.

\* le consentement doit être " EXPRES ".

La loi exige qu'il soit donné par écrit, ou en cas d'impossibilité, attesté par un tiers totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.

Si ces exigences ne sont pas respectées, celui qui a fait pratiquer ou a pratiqué une recherche sans avoir recueilli le consentement du patient, ou alors que

ce consentement aura été retiré, s'expose à une sanction pénale : de 12.000 à 200.000 francs d'amende et/ou de six mois à trois ans de prison.

L'original du consentement écrit doit être conservé par le médecin pendant dix ans.

La loi prévoit cependant une limite à cette exigence du consentement préalable : il s'agit du cas dans lequel la recherche est à mettre en œuvre " dans des situations d'urgence ne permettant pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise ". Il s'agit en fait des patients en réanimation. Dans cette hypothèse, le protocole, soumis à l'avis du comité consultatif, devra mentionner que le consentement du sujet ne sera pas sollicité et que sera demandé celui de ses " proches " s'ils sont présents. Il s'agit là d'une référence à la théorie des " protecteurs naturels " dégagée par la jurisprudence qui fait appel au conjoint, puis aux ascendants, descendants, frères et sœurs.

La loi ajoute que l'intéressé sera informé " dès que possible " et qu'il devra donner son consentement pour la poursuite éventuelle de la recherche.

La loi prévoit également une limite à l'information du sujet : " lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic ". Le protocole de recherche doit, dans ce cas, mentionner cette éventualité.

La loi évoque aussi le problème du consentement

dans le cas des " incapables " :

- dans le cas du mineur non émancipé (non affranchi de l'autorité paternelle ou tutellaire), le consentement sera donné par les titulaires de l'autorité parentale : pendant le mariage, ce sont les deux époux qui l'exercent en commun; en cas de divorce ou de séparation de corps, c'est celui qui a la garde de l'enfant qui la détient; en cas de décès de l'un des deux parents, elle est dévolue entièrement à l'époux survivant. S'il s'agit d'un enfant naturel, c'est celui des père et mère qui l'a volontairement reconnu qui exerce l'autorité parentale, s'il n'a été reconnu que par l'un des deux; si l'un et l'autre l'ont reconnu, c'est la mère qui exerce cette fonction.

- le mineur émancipé peut donner lui-même son consentement.

- dans le cas du mineur sous tutelle, ou du majeur sous tutelle, le consentement est donné par le tuteur mais la loi distingue deux cas. Pour les recherches ne présentant pas un risque sérieux, l'accord du tuteur suffit. Dans le cas contraire, le tuteur doit avoir l'autorisation du conseil de famille ou du juge des enfants.

L'investigateur doit donc toujours s'adresser aux protecteurs du mineur et du majeur en tutelle; mais il doit aussi prendre en considération l'avis de l'intéressé qui est déterminant, puisqu'il l'emporte, dans la mesure où l'investigateur " ne peut passer outre à son refus ou à la révocation de son consentement ".

I V . R E C H E R C H E    B I O M E D I C A L E    S A N S  
B E N E F I C E    I N D I V I D U E L    D I R E C T .

A. C O N D I T I O N S    \_ \_    D E    \_ \_    L A    \_ \_    R E C H E R C H E .

1 . Conditions communes aux deux types de recherches.

Toutes les conditions nécessaires pour pratiquer des recherches avec bénéfice individuel direct s'appliquent également ici :

- qualité scientifique suffisante.
- risque acceptable par rapport au bénéfice escompté.
- recherche visant à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition.
- qualification de l'investigateur qui doit être médecin.
- conditions techniques suffisantes.

2 . Conditions spécifiques aux recherches sans bénéfice individuel direct.

La loi Huriet prévoit des conditions de recherche plus strictes pour les recherches sur l'homme sain ou celles sur le malade sans intention de le guérir :

\* Autorisation des lieux de recherche.

En ce qui concerne les recherches sans bénéfice direct, la loi prévoit que le lieu où se déroulent les recherches doit faire l'objet d'une autorisation du ministère de la santé :

La demande d'autorisation doit être adressée au Préfet de région, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception. Elle doit comporter les éléments suivants :

- nom, qualité et fonctions du demandeur.
- nom, adresse, localisation du lieu de recherche.
- nature des recherches envisagées.
- description précise des éléments mentionnés à l'article R 2021 (détail des locaux, des moyens en équipement et en personnel, de l'organisation du service en vue de la recherche).
- localisation du service de soins auquel il pourra être fait appel en cas d'urgence.

Cette autorisation est donc délivrée par le ministère de la santé après enquête effectuée par un médecin ou un pharmacien inspecteur de la santé.

Tout changement du titulaire de l'autorisation, toute modification dans la nature des recherches ou affectant de façon substantielle les conditions d'aménagement, d'équipement ou de fonctionnement doit faire l'objet d'une déclaration.

Cette autorisation peut être retirée par le ministre chargé de la santé si les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien ou de fonctionnement ne sont plus adaptées. En cas d'urgence, le ministre peut, sans formalité préalable, suspendre l'autorisation.

Des dispositions transitoires étaient prévues pour les lieux de recherche sans bénéfice individuel direct existant déjà : ils avaient trois mois à compter de la date de publication du décret (29/09/90) pour déposer un dossier complet de demande d'autorisation : sous cette condition, ils peuvent continuer de fonctionner jusqu'à ce que le ministre chargé de la santé se soit prononcé sur leur demande.

\* Examen médical préalable.

Les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ne doivent comporter aucun " risque prévisible sérieux " pour la santé des personnes qui s'y prêtent ; c'est la condition essentielle à leur réalisation. Pour s'en assurer, le législateur a prévu qu'elles soient précédées d'un examen médical des personnes concernées. Les résultats de cet examen sont communiqués à l'intéressé par l'intermédiaire d'un médecin de son choix.

Cet examen est d'autant plus important qu'il permet d'établir un bilan de santé préalable utile, non seulement pour décider la réalisation de l'essai, mais également pour l'appréciation éventuelle d'un dommage invoqué.

Or, c'est le promoteur qui est responsable,

même sans faute, des conséquences d'une recherche sans bénéfice individuel direct : on mesure donc la portée de cet examen pour l'analyse d'une telle responsabilité. Il sera en effet nécessaire de se référer à cet examen préalable pour déterminer si l'on a eu affaire à un essai avec ou sans bénéfice individuel direct. Lui seul permettra de prendre parti sur ce point, et en fixant le cadre d'intervention de la recherche, de déterminer le régime juridique applicable en matière de responsabilité. Il devrait donc être effectué sur tous ceux qui se prêtent à une recherche biomédicale, quelle que soit sa finalité.

\* Exclusion des non assurés sociaux.

La loi prévoit que toute recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou qui n'est pas bénéficiaire d'un tel régime, est interdite.

Le texte initial prévoyait que seules les personnes affiliées à la sécurité sociale pouvaient être soumises à des recherches sans bénéfice individuel direct, ce qui excluait toutes les personnes en situation " d'ayant droit ", c'est-à-dire les membres de la famille qui ont droit au versement des prestations en nature dans le cadre de l'assurance maladie.

Dans le cas où le sujet, affilié ou bénéficiaire de la sécurité sociale, occasionne à l'organisme de sécurité sociale des prestations en argent ou en nature, du fait de la recherche, cet organisme peut en demander le remboursement au promoteur de la recherche.

\* Conditions de participation des sujets aux recherches sans bénéfice individuel direct.

En vue d'éviter que certaines personnes n'acceptent - sans doute pour des raisons financières - de participer d'une manière excessive à des recherches, la loi précise que :

- nul ne peut se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct.

- pour chaque recherche sans bénéfice individuel direct, le protocole soumis au comité consultatif, détermine une période d'exclusion au cours de laquelle la personne qui s'y prête ne peut participer à une autre recherche sans bénéfice individuel direct. La durée de la période d'exclusion varie en fonction de la nature de la recherche.

Le contrôle du respect de ces règles est assuré par la création du "Fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct" sur lequel nous reviendrons plus tard.

Les sanctions pénales prévues pour les infractions à ces règles de non cumul et de durée d'exclusion sont lourdes : quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale dans des conditions contraires est passible de deux mois à un an de prison et/ou d'une amende de 6.000 à 100.000 francs.

\* Conditions particulières liées à la situation des sujets.

- L'exclusion est totale pour les détenus : les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative ne peuvent être sollicitées pour participer à une recherche biomédicale que " s'il est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé ". Il ne suffit donc pas d'un bénéfice direct comme dans le cas général : le bénéfice doit être " majeur ", condition d'appréciation délicate.

- L'exclusion est partielle pour les femmes enceintes ou qui allaitent : les recherches sans bénéfice individuel direct ne sont admises que si, d'une part, elles ne présentent " aucun risque prévisible " pour la santé de la femme ou de l'enfant, et d'autre part, si elles sont utiles à la connaissance des phénomènes liés à la grossesse ou à l'allaitement.

- L'exclusion est également partielle pour les mineurs, les majeurs sous tutelle, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social et les malades en état d'urgence. En principe, ils ne peuvent être sollicités pour une recherche biomédicale, que si l'on peut en attendre un bénéfice direct pour leur santé. Cependant, la recherche est possible si trois conditions sont (simultanément) remplies. La recherche doit :

• ne présenter aucun risque sérieux prévisible

pour leur santé. Pour pouvoir prendre parti sur ce point, il faudra donc que l'expérimentateur se livre à une évaluation des avantages et des risques respectifs, qui par définition ne peuvent pas être connus, l'objectif-même de l'expérimentation étant de les mesurer. En tous les cas, cette évaluation devra être conduite avec la plus grande circonspection parce que d'une part, l'intéressé n'en tire pas de bénéfice, et que d'autre part, il n'est pas à l'abri d'un accident.

- être utile à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap. C'est le bénéfice futur, espéré pour des malades du même genre qui légitime la conduite des essais sans bénéfice individuel direct.

- ne pouvoir être réalisée autrement.

Le non respect des conditions liées à la situation des sujets est puni d'une peine d'emprisonnement de six mois à trois ans de prison et/ou d'une amende de 12.000 à 200.000 francs.

## B. R E S P O N S A B I L I T E .

La loi introduit un système nouveau et particulier de responsabilité pour les recherches sans bénéfice individuel direct, en décidant que le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y

prête. Le promoteur ne peut s'exonérer de sa responsabilité en invoquant le fait d'un tiers, ou même en avançant que la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche s'est retirée prématurément de l'essai.

Mais une telle responsabilité sans faute n'interdit pas au promoteur, une fois l'indemnisation effectuée, de se retourner contre un éventuel responsable envers lequel il pourrait prouver une faute. Cette action récursoire pourra être éventuellement dirigée contre le médecin investigateur qui devra veiller à s'assurer personnellement, même si sa responsabilité est garantie par la police du promoteur. Cette assurance personnelle est à conseiller car les intérêts du promoteur et de l'investigateur peuvent être divergents.

La loi fait donc obligation au promoteur de souscrire une assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Cette exigence est d'ordre public. En pratique le promoteur souscrit un contrat avec plafond de garantie. En cas de sinistre majeur, dont les conséquences dépasseraient le plafond assuré, le promoteur devra donc compléter l'indemnisation versée par l'assureur.

Comme dans le cas des recherches biomédicales à bénéfice individuel direct, le tribunal de grande instance est seul compétent pour statuer sur toute action en indemnisation des dommages résultant d'une re-

cherche biomédicale. De même, le promoteur dont la responsabilité n'est pas garantie par une assurance, est passible d'une peine de un à six mois de prison et/ou d'une amende de 6.000 à 100.000 francs.

#### C. C O N S E N T E M E N T .

Les règles concernant le consentement LIBRE, ECLAIRE et EXPRES à obtenir de l'intéressé, sont strictement identiques à celles déjà exposées pour les recherches avec bénéfice individuel direct. Seuls deux points sont à souligner :

- la brochure d'information remise aux intéressés doit faire mention de l'existence du "Fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct", et des données qui y sont contenues, en particulier la période d'exclusion prévue par le protocole.

- dans le cas de mineur sous tutelle, ou de majeur sous tutelle, le consentement est donné par le tuteur, mais celui-ci doit être autorisé par le conseil de famille ou le juge des enfants.

#### D. I N D E M N I S A T I O N .

La loi affirme que " la recherche biomédicale ne doit donner lieu à aucune contrepartie financière ",

mais admet, à titre exceptionnel, que ceux qui se prêtent à des recherches sans bénéfice individuel direct puissent recevoir, outre le remboursement des frais, une indemnité en compensation des contraintes subies. Pour éviter les excès, la loi établit des limites :

- le ministère de la santé a fixé à 20.000 francs le montant total des indemnités qu'une personne peut recevoir au cours d'une même année, ceci afin d'éviter une professionnalisation des candidats. Il faut insister sur le fait qu'il ne s'agit ni d'un salaire, ni d'honoraires, mais seulement d'une indemnité. Cette indemnisation est exonérée de l'impôt sur le revenu, ce qui est le cas traditionnellement en France pour les sommes ayant la nature de dommages-intérêts compensant un préjudice.

D'autre part, le principe général de gratuité s'applique pour les recherches effectuées sur des mineurs, des majeurs sous tutelle ou des personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social, qui ne peuvent en aucun cas donner lieu à une indemnité. Seul dans ce cas, peut intervenir éventuellement le remboursement des frais exposés.

Enfin, le protocole, soumis au comité consultatif, doit l'amener à donner son avis sur les "indemnités éventuellement dues".

E. F I C H I E R \_ \_ N A T I O N A L .

Pour contrôler la participation des sujets aux recherches sans bénéfice individuel direct, la loi a prévu la mise en place d'un fichier automatisé, dénommé " Fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct " .

Ce fichier, géré par le ministère de la santé, contient les informations nécessaires pour assurer le respect des dispositions relatives :

- à l'interdiction de se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct.

- à la période d'exclusion au cours de laquelle la personne ne peut se prêter à aucune autre recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct.

- au montant total des indemnités perçues par cette personne.

Ainsi toute personne participant à une recherche sans bénéfice individuel direct devra être fichée. Les informations la concernant seront détruites à l'issue d'un délai de douze mois suivant le début de la dernière participation à une recherche, sous réserve que la période d'exclusion fixée pour cette recherche soit achevée.

Les informations recueillies pour chaque " volontaire " sont les suivantes :

- identification du ou des lieux de recherche.
- les trois premières lettres du nom patronymique du volontaire.
- les deux premières lettres de son premier prénom.
- sa date de naissance.
- les dates de début et de fin de sa participation à la recherche.
- la date d'expiration de la période d'exclusion en cours ou de la dernière période écoulée.
- le montant total, s'il y a lieu, des indemnités que le volontaire a perçu au cours des douze derniers mois. Les indemnités sont réputées versées aux dates de début de participation de l'intéressé aux essais. Le plafond annuel a été fixé à 20.000 francs.

Les volontaires sont informés de l'existence de ce fichier, et peuvent vérifier auprès du titulaire de l'autorisation du lieu de recherche, ou du ministère de la santé, l'exactitude des données les concernant. Ils peuvent aussi vérifier la destruction de ces données, au terme du délai prévu par la loi.

Ce sont les investigateurs des recherches qui alimentent, consultent et mettent à jour le fichier.

Ils y accèdent au moyen de codes d'accès personnels qui doivent être changés au moins une fois par an.

En pratique, avant de recruter un volontaire, l'investigateur s'assure en consultant le fichier :

- que cette personne ne sera pas empêchée de participer à ladite recherche par une éventuelle participation ou période d'exclusion concomitante.

- que la somme de l'indemnité éventuellement due et de celles que l'intéressé a déjà pu percevoir au cours des douze mois précédents n'excède pas 20.000 francs.

Si ces conditions sont réunies, alors l'investigateur enregistre dans le fichier, les coordonnées du volontaire ainsi que les dates de début et de fin de participation de l'intéressé à la recherche, la date d'expiration de la période d'exclusion prévue, et le montant de l'indemnité éventuellement due.

#### F. C A S \_ \_ D E \_ \_ L A \_ \_ P H A S E \_ \_ I V .

La phase IV rassemble toutes les études cliniques d'un médicament après son autorisation de mise sur le marché. Elle n'a pas de définition reconnue, du fait de la variété des études et des investigateurs qui les conduisent.

Cette phase de l'étude du médicament peut cor-

respondre aussi bien à de véritables recherches biomédicales au sens de la loi, qu'à des études qui s'apparentent à la pharmacovigilance, selon qu'il s'agit d'élargir le champ d'application d'un médicament ou simplement de déceler les effets indésirables d'un produit utilisé pour traiter un patient en s'en tenant à l'indication stricte pour laquelle il a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Sur amendement du gouvernement, a été introduit dans le texte de loi, un article qui vise la phase IV d'étude du médicament, mais qui n'implique pas par lui-même que cette phase IV soit directement soumise à l'ensemble des dispositions applicables aux recherches biomédicales. En effet, l'Article R 5117 de la loi, stipule que " l'on entend par expérimentation des médicaments, toutes recherches, essais ou expérimentations ci-après dénommés essais, auxquels il est procédé :

- en vue de l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché.

- après la délivrance de cette autorisation ".

Il n'y a pas d'ambiguïté sur l'application à la phase IV de la loi Huriet. Celle-ci vise clairement " les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain ". Cela signifie que chaque fois que l'on parle d'essai ou d'expérimentation pratiqué sur l'être humain, on entre dans le champ d'application de la loi. Ce qui relève de la pharmacovigilance, ne constitue

pas des essais organisés et ne relève par conséquent pas de la loi. Il faudra donc distinguer les "essais " de phase IV qui tombent sous le coup de la loi, des études " post-marketing ", ou études de cohortes qui ne sont pas des essais au sens de la loi, et ne sont donc pas concernés par elle.

Ainsi devrait-on bientôt assister à un éclatement de la notion d'essai de phase IV pour satisfaire à la fois aux dispositions générales de la loi et à celle de son article R 5117.

V . C O N T R O L E   D E   L A   R E C H E R C H E  
B I O M E D I C A L E .

Soucieuse de donner le maximum de garanties aux sujets se prêtant à des recherches biomédicales, la loi a mis en place deux types de contrôle : un contrôle a priori, exprimé par l'obligatoire consultation d'organes et un contrôle a posteriori, réalisé par toute une gamme de sanctions.

A. C O N T R O L E   \_ \_   P A R   \_ \_   L E S   \_ \_   C O M I T E S  
C O N S U L T A T I F S   \_ \_   D E   \_ \_   P R O T E C T I O N  
D E S   \_ \_   P E R S O N N E S   \_ \_   D A N S   \_ \_   L A  
R E C H E R C H E   \_ \_   B I O M E D I C A L E .

**1 . Généralités.**

C'est la déclaration d'Helsinki qui posa pour la première fois, en 1964, comme une exigence fondamentale, le recours à des comités indépendants chargés d'évaluer les protocoles de recherches. Petit à petit, ils se sont mis en place spontanément à l'initiative des milieux de la recherche eux-mêmes; aucun cadre juridique préexistant ne leur étant offert, ils ont pris des formes diversifiées et assuré des fonctions plus ou moins étendues. Jusqu'à la loi du 20/12/88, seul le comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, créé par décret en 1983, avait une existence officielle. Mais sa fonction est de rendre

des avis dans le domaine général de l'éthique de la recherche, et non d'examiner des protocoles de recherche. Ce sont donc les comités d'éthique locaux, non institutionnalisés, qui ont rempli ce rôle.

Ces comités d'éthique ont revêtu des formes diverses : service non personnalisé d'hôpitaux publics, d'universités, d'établissements de recherche, d'associations privées, d'institutions privées non personnalisées.

Ils ont été constitués au gré de leurs fondateurs, leur composition faisant appel à des personnes d'origines diverses : médecins, biologistes, pharmaciens, juristes, personnalités religieuses... Ces comités, saisis par tout intéressé, émettent des avis qui n'ont aucune conséquence juridique : ils ne créent aucune obligation ni aucun droit pour ceux qui les sollicitent.

La loi Huriet a adopté des solutions assez différentes :

- la loi ne fait aucune allusion au comité consultatif national dont le rôle et le statut demeurent inchangés.

- elle ne vise pas non plus les comités d'éthique mais institue des organismes nouveaux, les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale. De ce fait, la situation des comités d'éthique actuels sera à l'avenir la suivante : ou bien ils rempliront les conditions exigées et se transformeront en comités consultatifs s'ils sont agréés; ou bien s'ils ne remplis-

sent pas les conditions, ou s'ils ne souhaitent pas se transformer, ils pourront continuer à exister mais ne pourront prétendre constituer un comité au sens de la loi, et n'auront de ce fait aucune compétence pour contrôler les protocoles de recherche.

## 2 . Rôle des comités consultatifs.

Les comités consultatifs sont chargés de se prononcer sur les précautions prises dans la réalisation de la recherche, afin que soient respectés les droits et la sécurité des volontaires participants.

Ils doivent donc apprécier les protocoles de recherche en examinant leurs conditions de validité.

La loi indique ce qui " notamment " se rattache à ces conditions :

- la protection des participants.
- leur information.
- les modalités de recueil de leur consentement.
- les indemnités éventuellement dues.
- la pertinence générale du projet.
- l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre.
- la qualification du ou des investigateurs.

Les éléments sur lesquels devront porter l'avis des comités appartiennent donc à deux catégories distinctes : les premiers concernent les conditions juridiques aux termes desquelles la loi autorise une recherche, tandis que les seconds sont d'ordre plutôt technique et visent la qualité scientifique du projet.

### 3 . Composition et mode de constitution.

Les comités consultatifs sont organisés à l'échelon régional (le détail du nombre maximal de comités autorisé par région est reproduit en **annexe 4**). Ils doivent être dotés de la personnalité juridique. Ces comités sont composés de douze membres titulaires et de douze suppléants. Ces membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région, par tirage au sort parmi des personnes présentées par des autorités ou organisations habilitées à le faire.

La composition d'un comité consultatif est donc la suivante :

- 4 PERSONNES, DONT AU MOINS 3 MEDECINS, AYANT UNE QUALIFICATION ET UNE EXPERIENCE APPROFONDIE EN MATIERE DE RECHERCHE BIOMEDICALE.

Ces 4 personnes sont issues par tirage au sort d'une liste de 40 personnes au maximum (dont les 3/4 doivent être médecins), composée de :

- 15 personnes au plus (dont au moins 3/4 de médecins) présentées par les directeurs d'U.F.R. de la région.

- 15 personnes au plus (dont au moins 3/4 de médecins) présentées par le Directeur général de l'INSERM, ou son représentant régional.
  
- 10 personnes au plus (dont au moins 3/4 de médecins) présentées par le Préfet de région après consultation des principaux établissements de soins et des autres établissements ou organismes compétents en matière de formation ou de recherche biomédicale dans la région.

- 1 MEDECIN GENERALISTE

tiré au sort parmi une liste de 10 médecins au plus, composée de :

- 4 médecins présentés par le Président du Conseil Régional de l'Ordre National des Médecins, après consultation des présidents des conseils départementaux de l'ordre dans la région.
  
- 3 médecins enseignants ou maîtres de stage, présentés par le ou les recteur(s) d'académie.
  
- 3 médecins présentés par l'union régionale des associations de formation médicale continue.

- 2 PHARMACIENS DONT L'UN AU MOINS EXERCE DANS UN CENTRE DE SOINS.

Ces 2 personnes sont issues par tirage au sort d'une liste de 20 pharmaciens au maximum, composée de :

- 14 pharmaciens exerçant dans des établissements de soins, de formation ou de recherche biomédicale, présentés par le Préfet de région après consultation des principaux établissements de cette nature dans la région.
- 3 pharmaciens titulaires d'officine présentés par le Président du Conseil Régional de l'Ordre National des Pharmaciens.
- 3 pharmaciens-assistants d'officine présentés par le Président du Conseil Central de la Section D de l'Ordre National des Pharmaciens.

- 1 INFIRMIER OU INFIRMIERE

choisi(e) par tirage au sort sur une liste de 10 personnes au plus, présentée par le Préfet de région, comprenant :

- 9 infirmier(e)s exerçant dans des établissements de soins.
- 1 infirmier ou infirmière libéral(e).

- 1 PERSONNE QUALIFIEE EN MATIERE D'ETHIQUE.

élue parmi 10 personnes au maximum, dont :

- 6 personnes enseignant dans le domaine des sciences humaines dans l'enseignement supérieur ou secondaire, présentées par le recteur d'académie.
- 4 personnes présentées par le Préfet de région après consultation des représentants des principaux courants de pensée.

- 1 PERSONNE QUALIFIEE DANS LE DOMAINE SOCIAL

choisie par tirage au sort parmi une liste de 10 personnes au plus, composée de :

- 2 personnes présentées par l'Union Régionale des Organisations de Consommateurs.
- 2 personnes présentées par l'Union Régionale des Associations Familiales.
- 2 personnes présentées par le Président du Comité Régional des Retraités et des Personnes Agées.
- 2 personnes présentées par le Préfet de région après consultation des principales organisations de malades ou de personnes handicapées.
- 2 assistants de service social présentés par le Préfet de région.

- 1 PSYCHOLOGUE

choisi parmi 10 psychologues au maximum présentés par le Préfet de région.

- 1 PERSONNE QUALIFIEE EN MATIERE JURIDIQUE

élue parmi 9 personnes au plus, dont :

- 2 magistrats présentés par le Premier Président de la Cour d'Appel.
- 2 magistrats présentés par le Président du Tribunal de Grande Instance.
- 3 avocats présentés par le bâtonnier.
- 2 personnes enseignant le droit, présentées par les présidents des universités de la région.

Le Préfet de région fait donc procéder dans chaque catégorie, au tirage au sort du nombre de membres titulaires, puis dans les mêmes conditions, d'un nombre égal de suppléants. Ce tirage au sort est public. Nul ne peut faire l'objet d'un tirage au sort s'il est déjà membre d'un comité consultatif. Le nombre de personnes pouvant être tirées au sort doit être au moins égal au double du nombre des titulaires et suppléants de chaque catégorie.

Le mandat des membres des comités est de six

ans, sauf pour la moitié des membres, lors de la création d'un nouveau comité, dont le mandat est de trois ans, les comités étant renouvelés par moitié tous les trois ans.

En cas de vacance survenant en cours de mandat, le siège d'un membre titulaire est pourvu par le premier suppléant ayant été tiré au sort dans la même catégorie.

Les membres titulaires et les suppléants élisent à la majorité absolue, parmi les membres titulaires, le président du comité ainsi qu'un vice-président.

Une fois élu, le président du comité sollicite l'agrément de celui-ci auprès du ministre chargé de la santé. Sa demande doit être accompagnée des éléments suivants :

- les statuts du comité.
- l'adresse de son siège et ses moyens prévisionnels de fonctionnement, notamment en personnel.
- l'identité et la qualité des membres du comité.

Le ministre de la santé peut retirer l'agrément d'un comité si les conditions d'indépendance, de composition et de fonctionnement nécessaires pour assurer sa mission ne sont plus satisfaites.

#### 4 . Financement des comités.

Chaque comité a son siège au sein de la DRASS,

ou d'une DASS. La DRASS peut passer convention avec un hôpital public pour donner au comité les moyens en locaux, matériel et secrétariat nécessaires pour assurer sa mission, moyennant une rémunération forfaitaire versée par le comité intéressé.

Les frais de fonctionnement des comités sont financés par le produit d'un droit fixe versé par les promoteurs pour chacun des projets de recherches biomédicales faisant l'objet d'une demande d'avis. Le montant de ce droit est fixé à 9.500 francs. Il est réduit à 900 francs pour les projets dont le promoteur est une personne physique ou un établissement ou organisme de soins, de formation ou de recherche sans but lucratif. Ces sommes sont rattachées au budget du ministère de la santé qui les répartit entre les divers comités en fonction notamment de leurs charges et de leur activité.

Les fonctions de membre d'un comité consultatif sont gratuites; seuls les frais, notamment de déplacement, sont remboursés sur justification.

Les rapporteurs, chargés d'exposer les protocoles aux comités, percevront une indemnité fixée par arrêté.

## 5 . Fonctionnement des comités.

Avant de réaliser une recherche sur l'être humain, l'investigateur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis du comité ayant son siège dans la région où il exerce son activité. Dans le cas d'essais multicen-

triques, c'est l'investigateur coordonnateur qui soumet le projet à un comité siégeant dans la région où il pratique son activité. Pour cela, il doit fournir au comité les éléments suivants (envoi recommandé avec accusé de réception) :

\* Renseignements sur la nature et les modalités de la recherche :

- identité du promoteur et du fabricant du médicament si celui-ci est distinct du promoteur.

- titre et objet de la recherche en précisant si elle est avec ou sans bénéfice individuel direct.

- liste des investigateurs.

- pré-requis.

- éléments du protocole de la recherche, et notamment la méthodologie clinique permettant au comité de se prononcer sur la pertinence générale du projet.

- informations sur les lieux de recherche et sur les moyens prévus en homme et en matériel.

- brochure remise aux investigateurs.

\* Renseignements attestant que les garanties prévues pour les personnes qui se prêtent à la recherche sont respectées.

- références des autorisations ou homologations éventuellement obtenues avec le produit testé, en France

ou à l'étranger, ainsi que les éventuelles décisions de refus, de suspension ou de retrait de telles autorisations ou homologations.

- informations qui seront données aux volontaires avant de recueillir leur consentement.

- modalité de recueil du consentement.

- copie de l'attestation d'assurance souscrite par le promoteur de la recherche.

\* En outre, quand il s'agit d'une recherche sans bénéfice individuel direct :

- autorisations des lieux de recherche.

- montant des indemnités prévues.

- durée de la période d'exclusion.

Toute modification du projet de recherche affectant de manière substantielle les informations ci-dessus, doit faire l'objet d'une demande d'avis complémentaire, accompagnée des justifications appropriées. Cette demande d'avis complémentaire est gratuite.

Le comité saisi d'un projet de recherche en accuse réception à l'investigateur par lettre recommandée. Il doit, sur demande de l'investigateur, soit l'entendre, soit le faire entendre par le rapporteur. L'investigateur peut se faire accompagner par le promoteur ou son représentant.

Les séances du comité ne sont pas publiques. Le vote au scrutin secret est de droit sur demande d'un membre présent. Les avis sont rendus à la majorité simple des membres présents, sur rapport d'un des membres du comité désigné par le président, ou d'une autre personne qualifiée figurant sur une liste établie par le préfet de région. En cas de vote avec partage égal des voix, le président de séance a voix prépondérante.

Les délibérations du comité ne sont valables que si, six membres au moins sont présents, dont au moins quatre appartenant aux quatre premières catégories (personne qualifiée en recherche, médecin généraliste, pharmacien, infirmier) et au moins un, appartenant aux quatre autres (personne qualifiée en matière d'éthique, dans le domaine social, en matière juridique, psychologue).

Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée.

Tous les membres du comité sont soumis au secret professionnel.

Le comité fait connaître son avis par écrit à l'investigateur, dans un délai de cinq semaines à compter de la date de réception des documents. L'avis du comité peut :

- être favorable.

- nécessiter des informations complémentaires.

Dans ce cas, le comité adresse à l'investigateur une demande d'informations complémentaires et dispose d'un délai supplémentaire de trente jours pour rendre son avis.

- être défavorable.

Dans ce cas, le rôle du comité se borne à transmettre l'avis au ministre chargé de la santé. Cet avis défavorable n'interdit pas par lui-même la mise en œuvre du projet, mais ouvre un délai de deux mois, à compter de la date de réception par le ministre, délai pendant lequel la recherche ne peut être entreprise, cela pour permettre au ministre d'interdire cette recherche en cas de risque pour la santé publique, ou de non respect des conditions posées par la loi.

Mais la loi n'ayant rien prévu une fois ce délai écoulé, la recherche pourra quand même être mise en œuvre. On comprend mieux alors la formule selon laquelle " l'avis du comité ne dégage pas le promoteur de sa responsabilité ".

Cette disposition s'applique, que l'avis du comité soit favorable ou pas.

Avant le 31 mars de chaque année, chaque comité doit adresser au ministre chargé de la santé et au préfet de région, un rapport d'activité et une copie de son compte financier relatifs à l'année civile précédente.

Quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale sans avoir obtenu l'avis préalable du comité consultatif est passible d'un emprisonnement de deux mois à un an et/ou de 6.000 à 100.000 francs d'amende.

Tous les dossiers, rapports, délibérations et avis sont conservés par le comité, dans des conditions

assurant leur caractère confidentiel pendant dix ans.

B. C O N T R O L E \_ \_ A D M I N I S T R A T I F.

**1 . Obligations du promoteur.**

Avant la mise en œuvre d'une recherche biomédicale sur l'homme, le promoteur doit transmettre au ministre de la santé une lettre d'intention contenant les éléments suivants :

- identité du promoteur et du fabricant du médicament s'ils sont différents.

- titre et objet de la recherche en précisant s'il s'agit d'une recherche avec ou sans bénéfice individuel direct.

- protocole de la recherche et toutes informations sur les produits et les méthodes utilisés (Articles R 2033-R 2034).

- liste des investigateurs.

- références des autorisations ou homologations déjà obtenues pour le produit, en France ou à l'étranger, ainsi que les éventuelles décisions de refus, de suspensions ou de retrait de telles autorisations ou homologations.

- lieu(x) de recherche, avec éventuellement l'autorisation de lieu de recherche sans bénéfice individuel direct.

- avis du comité consultatif.

- raison sociale de l'entreprise d'assurance et numéro du contrat souscrit par le promoteur.

- date à laquelle il est envisagé de commencer la recherche et durée prévue pour cette dernière.

Cette lettre doit être envoyée en recommandé avec accusé de réception. Toutes les modifications éventuelles concernant les éléments sus-cités doivent être signalés au ministre de la santé.

Le promoteur qui réalise ou fait réaliser une recherche biomédicale sans avoir transmis au ministre chargé de la santé sa lettre d'intention, est passible d'un emprisonnement de un à six mois et/ou d'une amende de 6.000 à 100.000 francs.

Lorsque la recherche se déroule dans un établissement de soins public ou privé, le promoteur doit faire connaître au directeur de l'établissement, avant le début de la recherche, les éléments suivants :

- titre de l'essai.

- identité des investigateurs et services concernés.

- date de début de l'essai et durée prévue de celui-ci.

- détails techniques nécessaires à l'établissement d'une convention entre le promoteur et le directeur, concernant la prise en charge des frais supplémentaires occasionnés par la mise en œuvre de la recherche.

Lorsque la recherche se déroule dans un établissement de soins public ou privé, titulaire d'une licence de pharmacie, le promoteur doit faire connaître au pharmacien, avant le début de la recherche, les éléments suivants :

- titre et objectif de l'essai.
- caractéristiques détaillées des différents produits.
- synthèse des pré-requis.
- éléments du protocole de l'essai clinique utiles pour la détention et la dispensation des produits testés.
- liste des investigateurs et services concernés.
- date du début de l'essai et durée prévue de celui-ci.

Il est à noter que dans ces cas, comme tous les autres intervenants, le directeur et le pharmacien sont soumis au secret professionnel. Ils ne peuvent, sans l'accord du promoteur, donner d'informations relatives aux essais, qu'au ministère chargé de la santé, et aux

médecins et pharmaciens inspecteurs de la santé.

Enfin, le promoteur doit informer le ministre de la santé, dès qu'il en a connaissance, de tout effet ayant pu contribuer à la survenance d'un décès, provoquer une hospitalisation ou entraîner des séquelles organiques ou fonctionnelles durables, susceptibles d'être dues à la recherche.

Il doit également l'informer de tout arrêt de la recherche en indiquant le motif de cet arrêt.

## **2. Exercice du contrôle administratif.**

Ce sont les médecins et pharmaciens inspecteurs de la santé qui sont localement chargés de veiller au respect de la loi, au moyen d'inspections.

Le ministre dispose lui, d'un pouvoir de police lui permettant de suspendre ou d'interdire toute recherche, soit sur l'avis défavorable du comité, soit en cas d'infraction à la loi, soit en cas de risque pour la santé publique.

Quiconque pratique ou fait pratiquer, ou continue de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche dont la réalisation a été interdite ou suspendue par le ministre chargé de la santé est passible d'un emprisonnement de deux mois à un an et/ou d'une amende de 6.000 à 100.000 francs.

C. S A N C T I O N S \_ \_ P E N A L E S .

Destinée à protéger, la loi est également destinée à contraindre, donc à sanctionner.

Les sanctions prévues portent toutes sur des fautes traduisant de la part de l'investigateur ou du promoteur une méconnaissance ou une négligence de certains devoirs : devoirs spécifiques au promoteur, tels la déclaration d'intention de recherche, la souscription d'une assurance garantissant l'essai; devoirs communs (et sanctions communes) aux promoteurs et aux investigateurs, tels le recueil par écrit d'un consentement informé, la consultation d'un comité de protection, le respect des suspensions ou interdictions de recherche.

Les infractions se soldent en droit pénal administratif par des peines d'emprisonnement et/ou des amendes pour leurs auteurs. Nous ne reviendrons pas sur le détail des peines encourues puisque nous les avons déjà envisagées au fur et à mesure de l'exposé.

La loi prévoit également que le tribunal de grande instance est seul compétent pour statuer sur toute action en indemnisation des dommages résultant d'une recherche biomédicale. Par conséquent, les recherches effectuées à l'hôpital public relèveront des tribunaux civils.

D E U X I E M E      P A R T I E

---

S Y S T E M E    D ' A S S U R A N C E    D E    Q U A L I T E

## I . G E N E R A L I T E S .

Le système d'assurance de qualité des essais cliniques repose sur un ensemble de procédures définissant la conduite d'un essai clinique depuis la conception du protocole jusqu'au rapport final, et sur la vérification du respect de ces procédures.

Les bonnes pratiques cliniques (BPC) sont l'ensemble des procédures à mettre en place, pour assurer dans les essais cliniques l'authenticité et la qualité des données scientifiques, tout en respectant l'éthique, c'est-à-dire en assurant la protection du patient. Elles ne visent pas à apprécier la qualité scientifique intrinsèque de l'étude. Ce sont des recommandations de nature évolutive. Elles constituent le schéma conducteur de l'essai clinique, précisent les responsabilités du promoteur et de l'investigateur, et supposent la mise en place d'un contrôle de qualité.

Les bonnes pratiques cliniques font partie de l'assurance de qualité du médicament au même titre que les bonnes pratiques de fabrication et les bonnes pratiques de laboratoire. Elles définissent un objectif à atteindre qui est l'exactitude des données recueillies dans le respect du malade. Elles s'inscrivent donc tout naturellement comme le dernier maillon de la chaîne.

Les BPC s'appliquent à tous les essais, quels

que soient leurs objectifs et leur importance, de la même manière qu'un dosage biologique doit être fiable, même s'il est simple et de routine.

La France a été le premier pays de la CEE à publier un document officiel en 1987, mais de nombreux autres pays ont mis au point leurs propres recommandations, suivant le modèle américain.

Le texte harmonisant les B.P.C. au niveau européen vient juste d'être publié. Il s'inspire très largement du texte français.

Le respect des B.P.C. est impératif pour obtenir la reconnaissance internationale des essais réalisés en France, en particulier pour obtenir le N.D.A. (équivalent de l'A.M.M.) nécessaire à la mise d'un médicament nouveau sur le marché aux Etats-Unis, étape quasiment obligatoire étant donné l'importance du marché américain et l'atout promotionnel considérable que représente l'enregistrement d'un produit aux U.S.A.. Or, lorsque la F.D.A. va évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un produit en vue de lui accorder un N.D.A., la preuve devra être faite que les résultats des essais qui lui sont soumis dans ce but, ont été obtenus en conformité avec les règles de B.P.C..

Pour un laboratoire pharmaceutique, la mise en place d'une politique de B.P.C. repose sur trois principes :

- vérification :

les données doivent être vérifiées à toutes les étapes de leur circulation, rester vérifiables a posteriori et archivées pour permettre une vérification tardive.

- procédures :

rien ne doit être laissé à l'improvisation dans la réalisation d'un essai. Chaque participant doit connaître son rôle et ses responsabilités.

Pour cela, des procédures écrites, standardisées pour la plupart, doivent être rédigées avec soin.

- traces écrites :

chaque échange de documents ou d'informations doit faire l'objet d'une note écrite, datée et signée.

Les acteurs de ces B.P.C. sont au nombre de trois :

- le promoteur de l'étude.
- l'investigateur : c'est l'expert clinicien.
- le sujet (volontaire sain ou malade).

Nous allons maintenant détailler les rôles du promoteur et de l'investigateur, puis nous nous intéresserons aux modalités du contrôle de qualité.

I I . B O N N E S P R A T I Q U E S C L I N I Q U E S :  
R E S P O N S A B I L I T E S D U P R O M O T E U R .

Le promoteur est l'individu ou l'organisme qui prend l'initiative de la réalisation d'un essai clinique. Il possède des responsabilités spécifiques et d'autres qu'il partage avec l'investigateur par l'intermédiaire d'un moniteur. Le promoteur peut déléguer tous ou une partie de ses droits et devoirs à un organisme prestataire de service. Cette délégation ne l'exempt pas de sa propre responsabilité.

Le moniteur est la personne mandatée par le promoteur, chargée d'assurer pour ce dernier le suivi de l'essai. Il sert de lien entre le promoteur et l'investigateur et rend compte de son activité au promoteur. Il est secondé par des assistants de recherche clinique (ARC) qu'il délègue sur le terrain.

A . R E S P O N S A B I L I T E S \_ \_ S P E C I F I Q U E S .

**1 . Choix des acteurs.**

\* L'investigateur :

Le choix d'un investigateur qualifié nécessite de s'assurer :

- qu'il s'agit d'un médecin qui a fait la preuve de ses capacités, jugées à travers son curriculum vitæ, sa participation à des essais antérieurs, et sur des publications pertinentes.

- que l'expérimentateur aura une disponibilité suffisante pour assurer la bonne marche de l'essai.

- des possibilités réelles d'inclusion des malades (fichiers, essais antérieurs).

- que l'équipe qui réalise l'essai sera formée et informée, et qu'elle sera suffisamment entraînée à la pratique des essais cliniques.

\* Le moniteur :

Le moniteur est un scientifique, en général un médecin ou un pharmacien. Il doit parfaitement connaître les caractéristiques du produit testé (toxicologiques, pharmacologiques...) ainsi que le protocole de l'essai dont il va assurer le suivi, et doit avoir pris connaissance le cas échéant, des essais antérieurs déjà menés sur le produit, afin d'être capable, s'il rencontre un problème inattendu, de le régler le plus rapidement et le mieux possible, en prenant les décisions qui s'imposent alors.

Sa principale responsabilité est de surveiller la progression de l'essai et de s'assurer qu'il est conduit en accord avec le protocole. Ainsi le moniteur est amené à effectuer des visites régulières sur le lieu de travail de l'instigateur.

Le plus souvent, surtout au cours des essais multicentriques, le moniteur ne peut assurer à lui seul le suivi de l'étude : il délègue alors ses pouvoirs à des assistants de recherche clinique (ARC) qui se rendent à sa place auprès des investigateurs.

## 2 . Déclaration de l'essai.

Ainsi que la loi Huriet l'impose, avant de débiter un essai, le promoteur de l'étude est tenu :

- d'adresser une lettre d'intention au ministère chargé de la santé contenant les données essentielles du projet et l'avis du comité consultatif.

- d'informer le directeur de l'établissement sanitaire public ou privé où doit se dérouler l'essai clinique (quand il y a lieu).

- d'informer le pharmacien de l'établissement sanitaire public ou privé où doit se dérouler l'essai (quand il y a lieu).

## 3 . Rédaction et remise des documents à l'investigateur.

La loi Huriet fait obligation au promoteur de réaliser et de remettre à chaque investigateur la liste des documents suivants :

- le titre et l'objectif de l'essai demandé.

- des renseignements pharmaceutiques précis concernant le produit testé, le produit de référence et/ou le placebo utilisé(s).

- l'ensemble des documents qui seront remis aux patients (en application de l'article L 209-9 de la loi Huriet), ainsi que les modalités de recueil du consentement éclairé.

- une copie d'attestation d'assurance.

- le cas échéant, la période d'exclusion prévue pour les recherches sans bénéfice individuel direct.

- l'avis du comité consultatif, si l'investigateur n'en dispose pas déjà.

- la synthèse des pré-requis.

Les pré-requis sont l'ensemble des informations portant sur la définition physico-chimique du produit, sur toutes les données expérimentales cinétiques, métaboliques, pharmacologiques, toxicologiques, ainsi que sur les essais cliniques préliminaires s'ils existent. Ces documents doivent être clairs, précis, complets, audités et actualisés. Ils doivent, à chaque étape, refléter le plus précisément possible l'état des connaissances sur la molécule nouvelle.

- le protocole de l'essai clinique.

- les références des autorisations de mise sur le marché, éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament, ainsi que celles des éventuelles décisions de refus, de suspension ou de retrait de telles autorisations.

- l'identité des autres investigateurs participant au même essai et les lieux où ils conduisent leurs travaux.

#### 4 . Responsabilité relative aux produits étudiés.

Les médicaments ou produits soumis à l'essai, et les éventuels médicaments ou produits de référence ou placebo doivent être préparés selon les bonnes pratiques de fabrication. L'étiquetage de ces produits ou médicaments doit comporter :

- le nom du promoteur et son adresse.

- la référence de l'essai en cours.

- la référence permettant de connaître leur formule intégrale, leur numéro de lot de fabrication, leur date de péremption.

- les indications nécessaires à leur bonne conservation.

- l'inscription : " utilisation sous stricte surveillance médicale " .

La responsabilité du promoteur est entière en ce qui concerne la gestion centrale des unités de traitement avec la constitution et le contrôle des lots, leur envoi avec assurance de leur réception, leur conservation dans les conditions prévues par le protocole, la comptabilité des retours.

Il est également responsable du devenir des produits non utilisés, et doit conserver un échantillon représentatif de chacun des lots utilisés dans l'essai, en vue d'un contrôle éventuel.

Dans le cas d'un établissement sanitaire public ou privé, c'est le pharmacien qui assure la détention et la distribution du produit.

A la fin de l'essai, conformément à une procédure de destruction, les produits restant doivent être détruits chez le promoteur, et un certificat de destruction daté et signé est rédigé et archivé.

Tous les produits soumis à l'essai doivent être fournis gratuitement pendant le temps de l'essai, par le promoteur. La loi Huriet prévoit cependant qu'en cas de nécessité impérieuse pour la santé publique, le promoteur peut être autorisé à fournir, à titre onéreux, à des établissements de soins, un médicament n'ayant pas encore obtenu son A.M.M.. Pour cela, plusieurs conditions doivent être réunies :

- le médicament concerné est destiné à traiter une maladie grave.

- il ne peut être remplacé par un autre traitement.

- il existe des preuves d'efficacité et de sécurité suffisantes pour permettre son utilisation dans des conditions approuvées par le ministre chargé de la santé.

- une demande d'A.M.M. sur le marché français a été déposée, ou une lettre d'engagement de dépôt d'une demande d'A.M.M. a été adressée au ministre de la santé.

- le promoteur s'engage à poursuivre les essais nécessaires pour la constitution du dossier d'A.M.M..

Quand toutes ces conditions sont remplies, l'autorisation peut être accordée pour une durée maximale d'un an.

#### 5 . Contrôle des effets secondaires.

Dès la mise en œuvre des premières études chez l'homme, et pendant tout le temps du développement, le recueil des effets secondaires doit respecter un certain nombre de règles :

- lorsqu'un effet indésirable survient chez un malade, il est noté par l'investigateur, et doit faire l'objet d'une enquête, qui est colligée dans les cahiers d'observations. Si cet effet est grave, il doit être

signalé au comité consultatif et aux autorités de tutelle. S'il pose un problème de sécurité pour le malade, il entraîne le décodage, ce qui doit être noté. Le promoteur doit être rapidement informé et le retour d'information vers tous les investigateurs doit être complet et rapide. La description et les commentaires des effets observés figureront dans le rapport final.

La loi Huriet impose au promoteur d'informer dès qu'il en a connaissance, le ministère de la santé, de tout effet ayant pu contribuer à la survenue de décès, provoquer une hospitalisation ou entraîner des séquelles organiques ou fonctionnelles durables, susceptibles d'être dues à la recherche.

Le système national de pharmacovigilance n'intervient qu'à partir du moment où les produits ont obtenu leur A.M.M., et sont commercialisés (phase IV). Dans ces cas-là, le promoteur doit lui-même modifier les effets indésirables au système national de pharmacovigilance.

## **6 . Traitement des données.**

La responsabilité du promoteur est ici aussi entière. Il lui appartient, après avoir fait vérifier les données recueillies, d'en assurer l'analyse statistique, puis de produire le rapport final de l'étude en accord avec l'investigateur qui le signera. L'ensemble des informations qui doivent figurer dans ce rapport est présenté en **annexe 6**.

## 7 . Archivage des documents .

Une étude menée avec les principes de B.P.C. doit être vérifiable a posteriori. Il faut donc que tous les documents nécessaires à l'Audit ou à l'inspecteur soient archivés soigneusement, et donc facile à retrouver plusieurs années après la réalisation de l'essai.

Le promoteur doit donc organiser le stockage et l'indexation dans des locaux appropriés, pendant une durée de dix ans, des documents suivants :

### \* Documents de l'essai :

- brochure investigateur
- protocole de l'étude
- exemplaire du cahier d'observation
- avis daté et signé du comité consultatif
- exemplaire du formulaire de consentement
- C.V. des investigateurs
- valeurs normales du ou des laboratoire(s)
- engagement écrit des investigateurs de se conformer aux B.P.C.
- code de randomisation

- documents pharmaceutiques concernant les produits testés

\* Documents de SUIVI :

- cette partie comprend tous les documents (rapports, listes de vérification, correspondance, compte rendus) attestant le suivi de l'investigateur par un moniteur nommément désigné, au cours de la visite initiale, des visites intermédiaires et de la visite de clôture.

\* Données :

- cette partie de l'archivage est en général la plus volumineuse et comprend tous les cahiers d'observation de tous les malades inclus. En outre, pour chaque cahier sont conservés les formulaires de correction éventuels, les documents concernant les effets indésirables, et en particulier les doubles de leur déclaration aux autorités.

\* Rapports :

- tous les rapports (intermédiaires, celui de statistique, les versions successives du rapport final) sont conservés, en plus des exemplaires signés par chaque investigateur.

\* Dossiers séparés :

- les rapports d'Audit sont en général archivés, après que les mesures correctives aient été exécutées, dans un classement spécial d'assurance de qualité.

Les documents financiers concernant l'étude, les informations personnelles sur les investigateurs et les considérations de marketing de l'étude sont également classés à part. En effet, ils ne sont pas inspectés dans le cadre des B.P.C..

\* Archivage des procédures opératoires types.

- toutes les versions successives de toutes les procédures sont classées par ordre chronologique et conservées.

B. R E S P O N S A B I L I T E S \_ \_ P A R T A G E E S  
(avec l'investigateur, par l'intermédiaire du moniteur).

1 . Contact préliminaire.

Ce contact initial avec l'investigateur a deux objectifs : déterminer l'intérêt de l'investigateur pour l'essai qui lui est proposé, et dans l'affirmative, essayer de déterminer son aptitude à conduire cet essai.

Lors de ce premier contact, le moniteur :

- décrit brièvement le produit étudié ainsi que

les principaux objectifs de l'essai,

- décrit brièvement le protocole de l'essai, et en particulier le type d'essai (ouvert, contre placebo ou produit de référence), les critères d'inclusion et de non inclusion; la durée prévue du traitement,

- indique la date limite d'inclusion prévue, et le nombre patients qu'il faudrait essayer d'inclure dans l'essai d'ici cette date.

Lors de ce premier contact, il paraît important de bien souligner d'emblée les points délicats du protocole qui requièrent une compétence, une attention ou un matériel particuliers.

L'investigateur peut ainsi se décider en connaissance de cause. Cet entretien doit se résumer par un accord de principe sur la prise en charge de l'étude par l'investigateur et la mise en œuvre des moyens nécessaires de part et d'autre, pour assurer la réalisation de l'étude dans des délais acceptables pour le promoteur.

Par la suite, si l'investigateur donne son accord, le moniteur lui envoie l'ensemble des documents prévus par la loi Huriet, et programme avec lui la visite de mise en place de l'essai (visite pré-study).

2 . Visite de mise en place de l'essai :  
visite " pré-study " . '

Cette visite du moniteur chez l'investigateur n'a normalement lieu que quand l'investigateur a pris connaissance des documents qui lui ont été envoyés précédemment.

Cette visite peut ne pas être nécessaire, si le moniteur a déjà travaillé avec l'investigateur pour un essai antérieur. Dans ce cas, on peut considérer que le moniteur connaît bien l'investigateur, son équipe et les moyens techniques dont ils disposent. Si la dernière visite effectuée par le moniteur chez cet investigateur n'est pas antérieure aux douze derniers mois écoulés, le nouvel essai peut être mis en place par téléphone.

Cependant, même dans ce cas, il est préférable que le moniteur se rende chez l'investigateur, afin de voir avec lui le protocole du nouvel essai, et s'assurer que la compréhension de celui-ci ne pose pas de problème.

A l'occasion de la visite de mise en place de l'essai :

le moniteur doit s'assurer :

a/de la qualification de l'investigateur, c'est-à-dire de l'aptitude de celui-ci à mener l'essai proposé. Pour cela, le moniteur tient compte de la formation initiale de l'investigateur, de son expérience professionnelle, de sa

participation à des essais antérieurs. Un curriculum vitæ reprenant ces différents éléments est demandé par le promoteur.

b/des moyens dont dispose l'investigateur pour mener l'essai :

- disponibilité : si l'investigateur paraît bousculé, surchargé de travail, on peut supposer qu'il aura peu de temps à consacrer à l'essai.

- recrutement : l'investigateur dispose-t-il d'une population de malades adéquate, répondant aux critères d'inclusion énoncés dans le protocole ?

- plateau technique et environnement : l'investigateur dispose-t-il des moyens nécessaires pour conduire l'essai ? (par exemple une bicyclette ergométrique si des épreuves d'effort sont prévues par le protocole). L'investigateur sera-t-il aidé dans la conduite de l'essai par du personnel médical et/ou administratif ?

- existence de documents-source qui seront accessibles au moniteur, ce qui exclue les médecins de ville travaillant sans fichier.

c/de la comptabilité de l'essai avec d'autres essais déjà en cours chez l'investigateur.

Quelle est la nature des essais déjà en cours ?  
Ne vont-ils pas interférer avec l'essai que l'on veut

mettre en place ? Quel est le nombre de patients inclus dans chacun de ces essais ? Ces essais ne prennent-ils pas déjà beaucoup de temps à l'investigateur ?

Le moniteur revoit avec l'investigateur, et avec tout le personnel de l'essai (si cela est possible) :

a/le protocole de l'essai et ses annexes .

Le protocole doit recevoir l'adhésion totale de l'investigateur pour éviter toute déviation en cours d'essai. Il doit être discuté avec le ou les investigateur(s) alors qu'il est à l'état de projet, afin d'obtenir l'adhésion à toutes les contraintes de l'essai. Il est souhaitable que l'investigateur participe à la rédaction de la version définitive. L'investigateur est informé qu'il ne peut apporter de modification au protocole, sans avoir obtenu le consentement préalable du promoteur. Le promoteur et l'investigateur s'engagent à n'accepter aucune modification significative du protocole, sans notification au comité consultatif.

b/les procédures opératoires types.

Ce sont un ensemble de règles destinées à établir clairement pour toutes les entités concernées par les tâches de recherche clinique, en accord avec les réglementations internationales :

- les différentes actions à entreprendre pour mettre en place, suivre, analyser les études cliniques.

- les responsabilités et les fonctions de chacun.

- les formats des différents documents et la façon de les gérer.

Toutes ces procédures doivent être acceptées par l'investigateur qui s'engage à les mettre en œuvre. Elles garantissent l'adhésion au protocole. Elles font l'objet d'un accord préalable entre le promoteur et l'investigateur.

c/le cahier d'observation.

C'est le document destiné à recueillir pour chaque sujet les informations définies par le protocole. Toutes ces informations doivent être précises, complètes et exactes. Les cahiers d'observation doivent être remplis au fur et à mesure du déroulement de l'essai, de façon lisible et indélébile, et selon la chronologie prévue. Le cahier d'observation est en général formé de feuillets autocopiants détachables. Chaque feuillet original devra être retourné au promoteur dûment complété par l'investigateur. Les doubles seront conservés par l'investigateur comme preuve des résultats avancés par le promoteur. Des instructions pour remplir correctement ces cahiers sont reproduites en annexe 5.

La signature du contrat intervient après la présentation du protocole et des procédures opératoires. Ce contrat définit les relations entre promoteur et investigateur. Il comprend :

- des dispositions générales : répartition précise des tâches entre les deux parties, durée prévue

pour la réalisation de l'essai, conditions de publication des travaux; dispositions couvrant l'essai sur le plan de la responsabilité civile et de la confidentialité, engagement écrit de l'investigateur à respecter les bonnes pratiques cliniques.

- éventuellement des dispositions autres, notamment financières qui sortent du cadre des B.P.C..

Le moniteur s'assure que l'investigateur connaît et respectera les dispositions réglementaires suivantes :

- l'investigateur doit obtenir l'avis du comité consultatif sur l'essai avant de débiter celui-ci.

- l'investigateur doit recueillir le consentement libre, éclairé, et écrit des sujets qui participeront à l'essai avant leur inclusion dans celui-ci.

Le moniteur informe l'investigateur de la démarche à suivre en cas d'effet indésirable survenant chez un patient qui participe à l'essai.

Le moniteur vérifie les conditions de stockage des produits étudiés ainsi que les documents relatifs à l'étude.

La feuille de remise d'échantillons est signée par le moniteur et l'investigateur.

Le moniteur doit s'assurer qu'il y a bien un endroit où seront stockés à l'abri des vols ou des falsifications les médicaments, les documents annexes ainsi

que les documents relatifs aux malades, notamment les cahiers d'observation.

Le moniteur recueille les normes et les méthodes des examens qui seront pratiqués pendant l'essai.

Les dosages biologiques sont utilisés dans les essais cliniques, soit pour apprécier l'effet d'un traitement, soit pour évaluer sa tolérance biologique, soit pour sélectionner les patients (certains sujets présentant des anomalies préexistantes étant, par exemple, exclus d'une sélection).

Dans un essai particulier, le niveau d'exigence de qualité doit être proportionnel à l'importance des examens, très élevé si le critère principal d'évaluation est un examen biologique. Pour obtenir des résultats interprétables, il faut s'assurer dans tous ces cas :

- du choix correct des examens et des méthodes
- du recueil des résultats
- du circuit des échantillons biologiques
- du contrôle de qualité des méthodes utilisées
- et de l'interprétation des résultats.

Les méthodes d'analyse du laboratoire, la

fourchette des valeurs normales ainsi que les unités utilisées doivent être recueillies par le moniteur pour chacun des paramètres biologiques qui seront mesurés pendant l'essai. Dans le cas d'essais à long terme, il est utile de récupérer les valeurs normales à la fin de l'essai pour comparaison. Tout cela doit faire l'objet de procédures opératoires types détaillées. Dans le cas d'essais multicentriques se pose le problème de la standardisation des mesures effectuées, car les dosages sont alors réalisés dans des laboratoires différents. Les valeurs normales, et parfois même les techniques de dosage peuvent différer d'un laboratoire à l'autre. L'idéal serait de faire effectuer les analyses biologiques dans un laboratoire central unique, mais cela pose beaucoup de problèmes : liaison, transport, coordination avec les laboratoires locaux chargés de centrifuger et éventuellement de congeler les prélèvements. A défaut d'un laboratoire centralisé, il faut essayer de standardiser les méthodes.

Le moniteur reçoit de l'investigateur un document décrivant l'équipe qui participera de près ou de loin à l'essai avec le nom, l'adresse, la qualité de chacun des participants. Quand cela est possible, le moniteur doit s'efforcer de rencontrer chacun d'entre eux pour leur présenter l'essai.

Le moniteur doit communiquer la liste des investigateurs aux autres investigateurs. Il doit de plus informer tous les investigateurs sur le déroulement des autres essais réalisés avec le même produit dans d'autres pays (notamment en ce qui concerne les effets graves éventuels).

Le moniteur informe l'investigateur que celui-ci devra se soumettre aux visites de contrôle de qualité, qu'elles soient menées par le promoteur, ou par les autorités de tutelle. L'investigateur sera prévenu suffisamment tôt de ces visites pour s'y préparer et être disponible ce jour-là.

Une fois que tous ces points ont été réglés, l'essai peut débuter.

### 3 . Visites périodiques : visites de vérification des données .

a/leur fréquence.

A partir du moment où l'essai a débuté dans un centre, le moniteur doit y faire des visites régulières afin de maintenir un contact personnel avec l'investigateur, et ce à une fréquence suffisante pour s'assurer que l'investigateur remplit bien ses obligations. Le problème se pose de savoir ce que l'on entend par " des visites régulières...à une fréquence suffisante... "

Aux Etats-Unis, les recommandations de la F.D.A. stipulent simplement que le moniteur doit faire une visite annuelle chez l'investigateur, mais en fait la F.D.A. souhaite des visites plus rapprochées :

- dans les essais de phase I : des visites de monitoring toutes les deux à quatre semaines.

- dans les essais de phase II : des visites de monitoring toutes les quatre à six semaines.

- dans les essais de phase III : des visites de monitoring toutes les huit à dix semaines.

En France et au Royaume-Uni, les guides de Bonnes Pratiques Cliniques ne précisent pas quelle doit être la périodicité des visites de suivi de l'essai. Ils en laissent l'appréciation au moniteur.

Il est néanmoins conseillé de faire la première visite intermédiaire dès que le premier cahier d'observation est rempli, ou même dans le cas de traitements prolongés après la visite d'inclusion du premier malade. Ceci permet tout de suite de repérer les difficultés de l'investigateur. Si celles-ci paraissent insurmontables il vaut mieux interrompre l'étude plutôt que de risquer de recueillir des données inutilisables.

b/leurs objectifs.

Au cours de ces visites, il importe de vérifier plusieurs points :

- tout d'abord que l'investigateur s'occupe bien personnellement de l'étude. Sinon, il doit déléguer ses pouvoirs à quelqu'un qui devient coinvestigateur.

- il faut vérifier qu'il n'y a pas eu de changement important dans l'équipe.

- il faut examiner les données et les comparer au protocole : ce travail consiste à prendre les principales données du cahier d'observation et à les comparer aux critères de sélection, aux intervalles entre les visites et aux dates d'examens prévus. Si le moniteur se

rend compte que l'investigateur a fait un écart au protocole, volontaire ou pas, il discute avec lui des mesures à prendre pour remédier à la situation, et éviter qu'elle puisse se reproduire.

- il faut apprécier la progression globale de l'essai par la détermination :

- \* du rythme d'inclusion de nouveaux sujets,
  
- \* du nombre de sorties prématurées de l'essai et de leurs raisons,
  
- \* de la progression des patients poursuivant l'essai depuis la dernière visite.

- il faut vérifier que tous les effets indésirables sont correctement documentés et que l'investigateur a bien suivi les patients concernés jusqu'à la disparition de l'effet.

- il faut comparer les données du cahier d'observation aux documents-source (dossier proprement dit du malade). Cela implique que le moniteur ou l'assistant de recherche clinique ait accès aux données médicales du malade. Certains investigateurs refusent l'accès direct aux documents-source, dans ce cas, un contrôle indirect peut avoir lieu : l'investigateur prend le dossier médical du malade et répond aux questions que lui pose le moniteur ou l'assistant de recherche clinique. En cas d'erreur dans le cahier d'observation, c'est l'investigateur qui doit barrer la donnée fautive en la laissant lisible, écrire la donnée exacte à côté, dater et signer.

A l'extrême, le moniteur peut confronter aux documents-source 100% des données chez 100% des patients. Cette procédure est très lourde dès que les cahiers d'observation ont quelques volumes. En pratique une règle souvent préconisée est d'examiner 100% des données sur 20% des cahiers tirés au sort, et 20% des données les plus importantes sur 100% des cahiers. Ceci nécessite bien entendu le choix préalable des données cruciales : en général l'existence du patient, la réalité du consentement, les dates, les critères d'exclusion, le critère d'évaluation principal, les événements indésirables graves, les arrêts de traitement et les perdus de vue.

- il faut vérifier le stock de médicaments, ce qui suppose de comparer quatre éléments :

- \* le médicament qui reste dans la pharmacie
- \* le bordereau de comptabilité (tout ce qui n'est plus dans la pharmacie doit être noté dessus).
- \* les cahiers d'observation où sont collées les étiquettes d'identification des produits.
- \* le produit retourné et le nombre des unités retournées en vue d'une destruction par une personne autorisée.

- il faut s'assurer que l'investigateur conserve :

- \* les doubles des feuilles d'observation (le moniteur emportant l'original)

\* toutes les données brutes permettant de vérifier les données écrites dans les cahiers d'observation (feuille de laboratoire, radiographies, tracés d'E.C.G.,...)

- enfin, toute modification du protocole doit faire l'objet d'une acceptation écrite des deux parties.

A son retour de visite, le moniteur écrit un rapport décrivant la progression de l'essai chez l'investigateur ainsi que les problèmes qui ont pu être rencontrés au cours de cette visite. D'autre part, le moniteur revoit aussitôt que possible toutes les feuilles d'observation qu'il a collectées lors de sa visite afin de vérifier une deuxième fois qu'aucune donnée ne manque et que pour chacun des patients de l'étude, aucun des paramètres cliniques ou biologiques mesurés ne semble évoluer de façon anormale. C'est en général pendant cette deuxième vérification que le moniteur se rend compte que des clarifications ou des corrections sont nécessaires (car bien souvent, le moniteur ne peut faire qu'une vérification rapide des feuilles d'observation chez l'investigateur). Il en prend note afin d'obtenir les renseignements nécessaires lors de son prochain contact avec l'investigateur.

#### 4 . La visite de fin d'essai .

L'investigateur doit être avisé par écrit que l'essai va prendre fin. Le motif de l'arrêt doit lui être fourni.

Lors de la visite de fin d'essai, le moniteur :

1. collecte tout le matériel qui n'a pas été utilisé pendant l'essai, en particulier les unités thérapeutiques et les cahiers d'observation restants. Il doit s'assurer qu'il y a adéquation entre le décompte des formes galéniques restantes, et la quantité théoriquement consommée.
2. récupère, s'il s'agissait d'un essai en double aveugle, toutes les enveloppes scellées renfermant le code de randomisation de chacun des participants à l'essai. Il s'assure qu'aucune de ces enveloppes n'a été ouverte. Si toutefois l'une d'entre elle l'est, le moniteur s'en fait expliquer la raison par l'investigateur.
3. rappelle à l'investigateur que celui-ci doit conserver les dossiers médicaux et les cahiers d'observation des patients pendant dix ans après la fin de l'essai.  
L'investigateur doit aussi conserver le protocole et ses amendements signés et, si possible, son courrier avec le promoteur, ses agendas de rendez-vous avec les patients et tous les documents relatifs à la comptabilité du produit testé pendant l'essai (si cette comptabilité a été tenue par l'investigateur).  
Si l'investigateur déménage ou s'il prend sa retraite pendant la période de dix ans qui suit l'essai, il désignera quelqu'un pour assumer cette responsabilité à sa place.
4. informe l'investigateur qu'il pourra être audité par les autorités intéressées et qu'il devra alors se tenir à leur disposition pour fournir tous les renseignements nécessaires.

5. rappelle à l'investigateur que la publication des résultats de l'essai ne peut être faite qu'en accord avec le promoteur et selon les modalités fixées dans le contrat administratif.

Un rapport écrit est rédigé par le moniteur sur cette visite de fin d'essai. Tous les rapports de visite rédigés par le moniteur depuis le début de l'essai doivent être rangés dans le même dossier.

Mais là ne s'arrête pas le monitoring, car, il y aura un contrôle des données a posteriori, par le service de biométrie du laboratoire, en vue de déceler des invraisemblances, des erreurs, des données manquantes. S'il s'agit d'erreurs, aucun membre de la firme n'étant autorisé à faire les corrections, il faudra retourner chez l'investigateur avec les originaux des cahiers d'observation, comparer aux documents-source et demander à l'investigateur de les corriger et de les signer, en datant la correction. Ensuite, les données corrigées seront rentrées dans l'ordinateur pour être traitées.

I I I . B O N N E S   P R A T I Q U E S   C L I N I Q U E S :  
R E S P O N S A B I L I T E S   D E  
L ' I N V E S T I G A T E U R .

A. A V A N T   \_ \_   L E   \_ \_   D E B U T   \_ \_   D E   \_ \_   L ' E S S A I .

1 . Fourniture du curriculum vitæ.

L'investigateur est tenu de fournir son curriculum vitæ au promoteur, afin de justifier son aptitude à pratiquer des essais cliniques.

2 . Connaissance du dossier.

Une parfaite connaissance des dossiers du produit, et des problèmes posés par l'essai est nécessaire. L'investigateur doit donc étudier avec soins tous les " pré-requis ". Il doit également prendre connaissance (et si possible participer à leur rédaction), approuver et signer tous les documents afférents à l'essai :

\* protocole technique

\* cahiers d'observation

\* registre d'inclusion

\* document de levée d'anonymat permettant en cas d'urgence de connaître la nature du traitement attribué à un sujet

- \* procédures opératoires types
- \* conduite à tenir en cas d'effet indésirable
- \* contrat administratif incluant les clauses de publication et de responsabilité civile
- \* contrat financier

### 3 . Disponibilité .

L'investigateur doit s'assurer de sa disponibilité (dépendant de son emploi du temps, de sa charge de travail et des autres essais en cours) et de ses capacités réelles de recrutement.

### 4 . Choix de l'équipe .

L'investigateur doit choisir son équipe médecin-infirmiers-techniciens-secrétaire.

- Il doit fournir la liste de ce personnel au promoteur, avec le détail des rôles respectifs des différents membres de l'équipe impliqués dans l'essai.

- Il doit désigner un responsable administratif.

- Il doit prendre en charge leur formation, si nécessaire.

- Il doit organiser une visite préliminaire entre son personnel et le moniteur de l'étude, pour une meilleure compréhension de l'essai.

- Quand il y a lieu, il doit s'assurer que les autres départements ou services impliqués dans la réalisation pratique de l'essai, sont informés de la mise en œuvre de l'étude, et doit déterminer avec eux des procédures opératoires spécifiques.

#### 5 . Organisation des structures techniques.

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

- la mise en place de circuits spécifiques à l'essai (pour les sujets, les prélèvements)

- la sécurité des sujets (en particulier dans les situations d'urgence)

- le stockage des lots de produits, ainsi que l'archivage des documents dans des conditions garantissant leur bonne conservation et leur inaccessibilité à des tiers

Le problème se pose surtout pour les recherches sans bénéfice individuel direct, puisque la loi précise que le lieu où se déroulent ces recherches doit faire l'objet d'une autorisation du ministère de la santé. L'in-

investigateur doit donc adresser une demande d'autorisation au Préfet de région, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception. Cette demande doit comporter les éléments suivants :

- nom, qualité et fonctions du demandeur
- nom, adresse et localisation du lieu de recherche
- nature des recherches envisagées
- description précise des éléments mentionnés à l'Article R 2021 (détail des moyens matériels, techniques et humains disponibles)
- localisation du service de soins auquel il pourra être fait appel en cas d'urgence

Cette autorisation est délivrée par le ministre chargé de la santé, après enquête effectuée par un médecin ou un pharmacien inspecteur de la santé.

#### **6 . Avis du comité consultatif.**

L'investigateur doit demander l'avis du comité consultatif. Pour cela, il doit communiquer l'ensemble des documents prévus par l'Article R 2029 (reproduit en **annexe 1**). Lorsque le comité a rendu son avis, l'investigateur doit transmettre la copie de l'approbation écrite au promoteur.

## 7 . Recueil du consentement éclairé.

L'investigateur doit recueillir le consentement écrit et éclairé du malade après information de celui-ci.

Dans le cas de recherche sans bénéfice individuel direct, l'investigateur doit vérifier en consultant le "Fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct", que le sujet ne sera pas empêché de participer à cet essai, par une période d'exclusion concomitante, ou par un dépassement du plafond des indemnités annuelles autorisé.

## 8 . Signature du contrat.

Enfin, l'investigateur signe le contrat l'engageant avec le promoteur pour la durée de l'essai. Par ailleurs, il s'engage par écrit à respecter les règles de bonnes pratiques cliniques, et à accepter les visites du moniteur, ainsi que les Audits éventuels.

B. P E N D A N T \_ \_ L E \_ \_ D E R O U L E M E N T  
D E \_ \_ L ' E S S A I .

La responsabilité de l'investigateur pendant l'essai, est partagée avec le promoteur par l'intermédiaire du moniteur.

## 1 . Respect du protocole et recueil des données.

La responsabilité essentielle est le respect scrupuleux du protocole, conditionné par l'identification en temps réel et l'archivage de la totalité des données et événements de l'étude.

Les cahiers d'observation doivent être remplis selon la chronologie prévue, de façon lisible et indélébile. Des instructions générales pour compléter un cahier d'observation sont reproduites en **annexe 5** .

Toute modification du protocole doit se faire par écrit après discussion avec le promoteur. Quand ces modifications sont significatives, elles doivent être signalées au comité consultatif.

## 2 . Surveillance des effets secondaires.

La surveillance des effets secondaires est aussi une responsabilité importante de l'investigateur .

Au cours d'un essai clinique, le recueil des événements indésirables peut se faire soit par une recherche systématique (interrogatoire directif), soit par un recueil des plaintes spontanées, une plainte spontanée ayant plus de valeur qu'une plainte rapportée lors de l'interrogatoire directif, en raison de l'effet incitateur connu de ce mode de recueil. L'interrogatoire directif est surtout intéressant aux stades précoces du développement et dans les études de tolérance du produit.

Lors d'un essai thérapeutique, la survenue d'un événement clinique ou biologique inhabituel au cours de l'affection traitée, amène à se poser la question de sa relation avec le médicament étudié. Des décisions doivent être prises, souvent très rapidement, dans un double but :

- ne faire courir aucun risque au malade : l'administration du médicament doit être interrompue chez tout malade pour lequel on ne peut exclure le rôle du médicament dans l'apparition d'une anomalie potentielle sévère

- rassembler toutes les informations nécessaires pour évaluer au mieux le rôle du produit administré : recherche systématique des autres causes connues de l'anomalie observée ainsi que d'éventuels facteurs individuels favorisants (particularités métaboliques ou cinétiques), en vue de l'IMPUTATION du cas au traitement testé.

L'investigateur doit informer le plus rapidement possible le promoteur, de tout événement critique survenant au cours de l'essai. Il doit de plus le noter soigneusement dans le cahier d'observation. Toute levée d'anonymat doit être signalée et motivée par l'investigateur. Cela doit rester une procédure exceptionnelle (essentiellement en cas d'intoxication massive ou de prise accidentelle par un enfant).

Pour certains accidents indésirables particulièrement redoutés au cours des essais cliniques (agranu-

locytose, thrombopénie, hépatite, insuffisance rénale, lésions cutanées), des conduites à tenir sont proposées sous forme d'arbres de décision précédés de commentaires explicatifs et accompagnés de fiches de recueil spécifiques pour chaque effet indésirable. Tous ces documents sont remis à l'investigateur avant le début de l'essai. Les décisions cliniques concernant les événements critiques non prévus par le protocole, relèvent de la seule responsabilité de l'investigateur. Les effets indésirables graves doivent être signalés au comité consultatif et aux autorités de tutelle.

Il importe pour cela d'en avoir une définition non ambiguë; la loi française précise : décès, hospitalisation, séquelles organiques ou fonctionnelles durables. Aux Etats-Unis, la F.D.A. est plus précise : décès ou risque immédiat de décès, hospitalisation provoquée ou prolongée, incapacité permanente, surdosage, cancer et anomalies congénitales.

En R.F.A., la liste est complétée par " nécessité d'un traitement médical ".

L'événement doit être déclaré :

- s'il est inattendu, c'est-à-dire s'il n'est pas mentionné comme tel dans la brochure de l'investigateur ou s'il s'avère plus fréquent ou plus grave que ne le laissait penser la dernière version diffusée de cette brochure.

- et s'il y a une possibilité raisonnable qu'il ait pu être causé par le médicament, c'est-à-dire si l'imputation du cas est positive. Il n'est donc pas nécessaire de déclarer les événements indésirables survenus sous placebo.

A la fin du programme de développement, tous les événements indésirables sont réunis dans un rapport synthétique comprenant des informations provenant de tous les essais sur le produit concerné, qui sera intégré dans le rapport final.

### 3 . Gestion des produits.

L'investigateur doit gérer son stock de produits, quand ce n'est pas le pharmacien qui s'en charge.

### 4 . Accepter les contrôles.

Enfin, l'investigateur doit faciliter de son mieux le travail du moniteur, et accepter les Audits éventuels.

## C. A \_ \_ L A \_ \_ F I N \_ \_ D E \_ \_ L ' E S S A I .

### 1 . Retour des produits au promoteur.

L'investigateur doit retourner au promoteur tout le matériel et unités thérapeutiques non utilisés.

### 2 . Prévenir le comité.

Il doit prévenir par courrier le comité consultatif de la fin de l'essai.

### 3 . Archivage.

L'investigateur doit conserver aussi longtemps que le promoteur (dix ans) non seulement le dossier de l'étude (brochure d'investigateur, protocole et annexes, cahiers d'observation, formulaires de consentement, formulaires de comptabilité du produit, documents du comité d'éthique ou de protection, correspondance), mais aussi les documents-source qui seront éventuellement consultés par un Audit ou un inspecteur. Le problème du stockage des archives est donc en général plus difficile à résoudre que chez le promoteur. L'utilisation de microfilms ou de disque optique pourra peut-être dans l'avenir rendre les meilleurs services dans ce contexte, à condition que le coût d'entrée des pages de documents soit prévu dans le budget de l'étude, et que les standards disparates n'obligent pas à stocker des matériels de lecture multiples.

### 4 . Rapport de l'investigateur.

L'investigateur rédige un rapport à la fin de l'essai. La présentation et le contenu de ce rapport peuvent varier largement d'un cas à l'autre. Les informations généralement incluses sont les suivantes :

- impression d'ensemble et résumé de l'expérimentation du médicament, spécialement en termes de paramètres de sécurité d'emploi et d'efficacité, et comparaison avec des produits de référence.

- interprétation des résultats biologiques anormaux.

- description et raison de toute déviation au protocole
- discussion des problèmes spécifiques à chaque patient
- conclusions
- points facultatifs à inclure dans le rapport :
  - \* introduction et propos de l'étude
  - \* planning de l'étude
  - \* posologies étudiées
  - \* données démographiques des patients
  - \* fréquence des effets secondaires
  - \* concentrations plasmatiques ou autres du médicament

Le(s) rapport(s) de l'investigateur (ou des investigateurs) sont adressés au promoteur et feront partie du dossier d'A.M.M..

## 5 . Rapport final.

L'investigateur doit signer et dater le rapport final de l'essai.

Cela implique que l'investigateur accepte la responsabilité de la validité des données, et confirme qu'elles ont été obtenues conformément aux principes des

B.P.C.. Les responsables de l'analyse des résultats signent également ce rapport.

Toutes les corrections et additions à un rapport final doivent être apportées sous forme d'amendement motivé, signé et daté par le ou le(s) investigateur(s).

#### I V . C O N T R O L E     D E     Q U A L I T E .

Qui dit Assurance de qualité dit contrôle de qualité. En effet, la réalisation d'un essai clinique obéissant à toutes les bonnes pratiques cliniques sus-décrites est une entreprise d'une telle complexité qu'elle nécessite à toutes les étapes des vérifications ou contrôles pour déceler les fraudes, les lacunes et les erreurs.

Ces contrôles ont donc pour but de vérifier les moyens et les conditions de réalisation de l'étude, et d'évaluer la qualité, l'authenticité et la fiabilité de l'information recueillie.

#### A. C O M M E N T   \_ \_   C O N T R O L E R   \_ \_   L E S B O N N E S   \_ \_   P R A T I Q U E S   \_ \_   C L I N I Q U E S . ?

1°/ Tout d'abord en étudiant et vérifiant la longue liste des documents générés tout au long de l'étude:

- curriculum des investigateurs, pré requis

- contrats divers, documents fixant la répartition des responsabilités, protocole, gestion des unités de traitement, liste des rendez-vous des patients, accord du comité consultatif, comptes rendus des visites du moniteur...

2°/ Une étude particulière portera de façon exhaustive ou par sondage sur les documents élémentaires de l'essai:

- on vérifiera donc l'identité des patients et leur consentement (ce qui posera le très délicat problème du respect du secret médical).

- on contrôlera les données de base des dossiers des malades ainsi que la conformité de ces dossiers avec celles des cahiers d'observation.

- on contrôlera le respect de tous les éléments du protocole : inclusions, exclusions, dates, traitements associés, âge des patients, pathologie associée.

3°/ Pour apprécier de façon sensible la qualité de l'étude, du recrutement, du suivi des patients, de leur compliance à l'essai, on étudiera certains marqueurs : pourcentage des perdus de vue, des valeurs manquantes, des non inclus dans l'analyse, des erreurs résiduelles du fichier, des visites manquées, des unités de traitement non utilisées, des numéros non attribués dans la liste de tirage au sort, des malades éligibles par rapport aux malades évalués pour l'entrée dans l'étude.

4°/ Enfin, on étudiera les données globales, tabulation et calculs statistiques.

B. Q U I \_ \_ E F F E C T U E \_ \_ C E S \_ \_ C O N T R O L E S ?

1. L'investigateur.

Durant toute la durée de l'essai, l'investigateur doit vérifier le travail de ses collaborateurs, l'adhérence au protocole, la qualité des données fournies. Il peut lui-même mettre en place un auto-contrôle permettant de vérifier qu'il suit effectivement les procédures prévues.

2. Le promoteur.

\* Par l'intermédiaire du moniteur qui doit au cours de ses visites régulières à l'investigateur s'assurer de la bonne compréhension de l'étude et par conséquent de sa bonne réalisation en contrôlant les informations et leurs moyens d'obtention.

\* Par l'intermédiaire du service de biométrie du laboratoire qui effectue le contrôle a posteriori des données, avant de les rentrer dans l'ordinateur.

C. V E R I F I C A T I O N \_ \_ D U \_ \_ B O N  
F O N C T I O N N E M E N T \_ \_ D E \_ \_ C E S  
C O N T R O L E S \_ \_ : \_ \_ A U D I T .

Le promoteur ou les autorités de tutelle, peuvent décider d'effectuer une vérification du bon fonctionnement des contrôles que nous venons de détailler;

cette vérification est appelée Audit lorsqu'elle est réalisée à l'initiative du promoteur, et inspection lorsqu'elle est faite par les autorités d'enregistrement. Avant de s'appliquer à la recherche clinique, les Audits ont d'abord été institués pour contrôler les procédés de fabrication, puis pour les études pré-cliniques de toxicologie.

Les premiers Audits ont été conduits par les autorités de tutelle; il s'agissait donc d'inspection. Ces inspections ont souvent eu pour conséquence l'invalidation d'un centre, ce qui a pu créer des situations difficiles. Pour éviter de telles situations, les grandes firmes pharmaceutiques se sont dotées d'un système d'Audit interne ayant pour mission d'effectuer de façon périodique des Audits tels que ceux réalisés par l'administration, afin de pouvoir porter des diagnostics sur l'activité des unités concernées et d'effectuer une " médecine préventive ".

On appelle Auditeur " interne ", un membre du personnel du promoteur appartenant à une unité d'assurance de qualité, structure indépendante des moniteurs et généralement rattachée à la direction.

Un Auditeur " externe " est un prestataire de service mandaté par le promoteur, solution de loin préférable du fait de l'indépendance totale entre l'auditeur et le promoteur. Il ne faut pas confondre la notion d'Auditeur interne et externe, avec celle de l'Audit intra-muros, vérification chez le promoteur lui-même, et celle d'Audit " sur site " qui se déroule chez l'investigateur; le tableau qui suit résume ces différentes notions.

A U D I T

ou AUDITEUR "AUDIT"	INTRA-MUROS (chez le promoteur)	SUR SITE (chez l'investigateur)
INTERNE (salarié de l'entreprise)	Examen du travail du promoteur par une personne indépendante de l'équipe auditée	Visite chez l'investigateur par le service d'Audit du promoteur
EXTERNE (sous-traitant)	Examen du travail du promoteur par un sous-traitant mandaté par la direction du promoteur	Visite chez l'investigateur par un sous-traitant mandaté par le promoteur

Il faut également distinguer les notions d'Audit vertical et horizontal :

\* un Audit " vertical " vérifie la conformité d'un essai clinique particulier à toutes les procédures, afin d'évaluer la fiabilité de ses données et de suggérer des travaux complémentaires pour en améliorer la qualité.

\* un Audit " horizontal " vérifie l'application d'une procédure ou étape de la réalisation, à tous les essais du promoteur dans le but de juger de son efficacité et de suggérer des améliorations. On l'appelle aussi Audit de système.

Un Audit ou une inspection systématiques, sont dits " de routine ". Ils sont dits " pour cause " s'ils sont décidés suite à un doute sur la validité des données.

## 1 . Audits mandatés par le promoteur.

### a/ Audit d'un essai (Audit vertical).

L'objectif de l'audit d'un essai est de faire un bilan descriptif de la qualité de sa réalisation (indépendamment de sa valeur scientifique) et des possibilités d'amélioration.

#### \* Quels essais auditer ?

Un dossier clinique contenant plusieurs études cliniques, elles ne peuvent pas être toutes auditées. Il faut faire une sélection. Les études auditées en premier lieu sont généralement celles qui évaluent l'efficacité et la tolérance, c'est-à-dire les études appelées études pivots, qui servent à revendiquer l'indication thérapeutique du produit et dont les études comparatives sont le meilleur exemple.

#### \* Quels centres auditer ?

Dans un essai multicentrique, tous les centres participant à l'étude ne peuvent être audités. Il faut faire un choix. En règle générale, l'Audit portera sur :

- les centres ayant le plus fort recrutement, puisque des erreurs pourraient avoir des conséquences graves pour l'ensemble de l'étude, et afin d'y vérifier tout particulièrement les critères d'inclusion et de non inclusion.

- les centres semblant poser le plus de problèmes au promoteur, ou au comité directeur, ou de coordination (en particulier à cause de la mauvaise qualité des observations) afin de pouvoir rectifier au plus vite d'éventuelles erreurs, voire d'annuler les résultats obtenus dans le centre, ou même d'y arrêter l'étude si elle ne semble pas réalisable de manière satisfaisante.

- enfin des centres tirés au sort. L'effet dissuasif de l'Audit est évident, et il faut que chaque centre ait une chance d'être contrôlé.

\* Quand auditer ?

L'Audit ne doit pas avoir lieu, ni trop tôt alors que le centre n'a inclus que peu de malades et est mal rodé au protocole, ni trop tard car les éventuelles erreurs auraient déjà eu des conséquences importantes. Les Audits cliniques devraient commencer dès qu'un centre a inclus une à deux dizaines de malades. Dans tous les cas, le centre à auditer doit être prévenu à l'avance du déroulement de l'Audit: ceci permet de préparer les documents à contrôler.

\* Audit chez le promoteur (Audit intra-muros).

Avant d'entreprendre un Audit, il faut décider quel pourcentage des données sera examiné (par exemple 100% des données importantes, 50% des données intéressantes, 20% des données accessoires par sondage). Puis différents points sont examinés :

- examen du dossier : cette étape consiste à vérifier, en général en s'aidant d'une check-list taillée, que le dossier de l'étude clinique est conforme à la procédure " classement et archivage du dossier " en ce qui concerne les pièces disponibles chez l'investigateur et le promoteur, et leur contenu. Il faut établir la concordance entre le dossier du promoteur et celui de l'investigateur.

- respect du protocole : une check-list s'inspirant souvent de celle utilisée pour le suivi de l'étude est établie pour vérifier la conformité des données aux exigences du protocole.

- examen de l'authenticité des données : le principe est de s'assurer que les données contenues dans les dossiers sont complètes et conformes à des documents-source existants. En pratique, on procède souvent à cet examen en deux temps : comparaison des cahiers d'observation aux documents-source chez l'investigateur, puis chez le promoteur, comparaison des cahiers d'observation à celui du rapport.

L'Audit des données implique plusieurs niveaux d'analyse :

- . l'exactitude
- . l'adéquation
- . la cohérence
- . la vraisemblance, qui permettent une approche quantitative de l'évaluation de la qualité.

Vérifier l'**EXACTITUDE** de l'information signifie regarder les données à la source, par exemple les E.C.G., les radiographies, les feuilles d'examen de laboratoires,

les mots manuscrits dans les registres pour évaluer la qualité de la transcription dans le cahier d'observation. Ce contrôle peut se faire aussi après que l'information ait été intégrée dans l'analyse.

Vérifier l'**ADEQUATION** c'est s'assurer que toutes les activités précisées dans un protocole et ses amendements ont été considérées.

L'analyse de la **COHERENCE** se fait par comparaison de données qui sont citées à différentes occasions dans un même document.

Il est aussi intéressant de vérifier la **VRAI-SEMBLANCE** de l'information; pour cela les auditeurs doivent être familiarisés avec le type d'information qu'ils analysent.

- examen du rapport de l'essai : c'est une vérification, à l'aide d'une check-list de la conformité du rapport à la procédure " rédaction d'un rapport " : plan du rapport, contenu et cohérence interne.

\* Audit chez l'investigateur (sur site).

En général, une lettre annonce l'Audit et précise les objectifs et la méthode.

Il est important pour le promoteur d'insister à chaque occasion possible sur les côtés positifs de la démarche : le dossier est audité pour le valider et éventuellement le compléter (et non pas pour le critiquer ou le rejeter), l'étude auditée a été choisie en raison de son importance (et non en raison d'une suspicion particulière).

L'Audit clinique doit d'abord s'assurer de l'adéquation de l'investigateur à l'essai, et vérifier que toutes les conditions nécessaires au bon déroulement de ce dernier sont réunies. Il peut apprécier la qualité de la communication entre l'expérimentateur et le promoteur. De plus, il s'accompagne d'un Audit des données, par tirage au sort de quelques cahiers d'observation. Chacune des informations y figurant est comparée au dossier clinique. Le rapport d'Audit précise alors, pour chaque dossier étudié, les erreurs éventuellement retrouvées.

\* Conséquence : le rapport d'Audit.

La rédaction d'un rapport d'Audit permet de faire la synthèse des constatations et des conclusions. Les Audits permettent souvent de découvrir des erreurs minimales, par exemple au niveau de la date de réalisation des examens complémentaires, mais ils peuvent aussi révéler des erreurs plus graves (données fausses ou manquements graves au protocole) pouvant conduire à l'exclusion d'un centre.

Dans tous les cas, l'Audit n'a qu'un avis consultatif et c'est au comité directeur de l'étude de prendre les décisions qui s'imposent.

Lorsque la version définitive du rapport de l'essai, tenant compte des remarques de l'Audit, est prête, un certificat d'assurance de qualité peut être délivré. Ce document peut fournir par exemple la liste des procédures appliquées dans l'essai considéré, la

description des moyens de travail mis en œuvre pour les appliquer et les actions d'Audit éventuelles chez le promoteur et l'investigateur.

Enfin, des mesures préventives sont envisagées pour les essais ultérieurs si cela est nécessaire.

b/ L'Audit de système (Audit horizontal).

L'Audit d'une fonction a pour objectif de vérifier son exécution correcte : suivi, saisie, codage, traitement des données, préparation du médicament...

Il se déroule chez le promoteur.

L'Audit d'une fonction peut être soit ponctuel (par exemple en vue de la réorganisation d'un service), soit périodique, soit continu pour les fonctions très sensibles au changement de personnel (saisie des données par exemple).

Un Audit de fonction doit s'assurer de l'existence et de l'adéquation des procédures opératoires, du personnel (effectif, qualification, disponibilité), des moyens de travail, et des résultats.

L'Audit d'une fonction peut amener à recommander :

- la modification des procédures pour les rendre plus réalistes et applicables
- des actions de formation du personnel
- la réorganisation du service

## 2 . Audits mandatés par l'administration : inspections .

L'inspection est l'examen d'une étude par les autorités de tutelle ou, à leur demande, par un organisme indépendant, dans le but de juger l'acceptabilité des données (et non la pertinence de l'essai) pour un dossier d'enregistrement. Les méthodes sont les mêmes que celles des Audits.

Les inspections sont menées conjointement par un pharmacien et un médecin inspecteurs de la santé, assistés d'experts, auprès du centre investigateur, et si nécessaire chez le promoteur.

Ces inspections ne sont pas systématiques. Elles peuvent être déclenchées, soit de façon aléatoire par la Direction de la Pharmacie et du Médicament (D.PH.M.), soit pour des motifs tenant à l'investigateur (essais trop nombreux...) ou à l'essai lui-même (résultats contradictoires, molécules nouvelles...)

En général, l'inspecteur demande un rendez-vous qu'il souhaite obtenir dans un délai raisonnablement court.

Chez l'investigateur, il s'informe :

- sur le personnel : qualification, disponibilité, répartition des tâches et délégations autorisées

- sur le produit : stockage, dispensation nominative et comptabilité

- sur le protocole et ses amendements
- sur la soumission au comité consultatif et le formulaire de consentement
- sur les déclarations aux autorités (décès, événements indésirables graves)
- sur les données, leur conformité au protocole et aux documents-source
- sur l'archivage des documents

Chez le promoteur, l'inspecteur s'intéresse notamment :

- au moniteur : qui est-il ? Quelle est sa fonction ? Un médecin qualifié joue-t-il un rôle ?
- aux procédures de suivi et à leur application effective
- aux déclarations obligatoires, à l'archivage des documents et à la comptabilité du produit

Ces inspections peuvent avoir lieu pendant ou après l'essai. Si des anomalies graves sont constatées, l'inspecteur contacte sa direction qui peut décider d'envoyer un deuxième inspecteur, éventuellement spécialisé, pour une inspection approfondie.

T R O I S I E M E      P A R T I E

ENQUETE    SUR    LA    SITUATION    ACTUELLE    DES  
ESSAIS    CLINIQUES    AU    CHU    DE    LIMOGES

## I . G E N E R A L I T E S      E T      M E T H O D E .

La loi Huriet et les bonnes pratiques cliniques devraient permettre d'organiser la transparence des essais cliniques. Il s'agit là d'un réel changement d'habitude, voire de mentalité.

Petit à petit, toutes les dispositions de la loi et des B.P.C. devraient entrer dans les mœurs, à condition que chacun des partenaires en mesure le poids en rigueur, en professionnalisme, et ne privilégie pas la forme sur le fond.

A l'origine de ce travail, lorsque nous avons défini le sujet de cette thèse, nous avons pensé qu'il serait intéressant de pouvoir se rendre compte de la situation réelle des essais cliniques au CHU de Limoges, avant l'entrée en vigueur de la loi Huriet, afin de mieux comprendre ce que la nouvelle loi allait changer dans la pratique des essais cliniques. Cette enquête devait également permettre de mettre en évidence les difficultés d'application éventuelles de la loi Huriet au niveau d'un centre hospitalier.

Il s'agissait donc de mesurer la distance séparant la théorie de la pratique.

Sur le plan méthodologique, nous avons décidé de procéder au moyen d'Audits externes sur site. Il faut rappeler ici qu'on appelle auditeur " interne " un membre

du personnel du promoteur , et auditeur " externe " un prestataire de service mandaté par le promoteur. Il faut également rappeler la distinction entre Audit INTRA-MUROS, vérification chez le promoteur lui-même, et Audit SUR SITE, qui se déroule chez l'investigateur. Le contrôle de qualité des investigations cliniques au moyen de visites sur sites effectuées par une structure indépendante, est une modalité particulière du contrôle de qualité de l'essai par le promoteur.

Dans notre cas, je devais donc par mes propres moyens, réaliser des Audits d'investigateurs d'essais cliniques en cours au CHU de Limoges.

Un Audit clinique a plusieurs objectifs : tout d'abord, il doit s'assurer de l'adéquation de l'investigateur (homme, équipe, service, hôpital) à l'essai, et vérifier que toutes les conditions nécessaires au bon déroulement de ce dernier sont réunies. Il doit ensuite vérifier la véracité des données recueillies dans le cahier d'observation. Parallèlement, l'Audit peut éventuellement apprécier la qualité de la communication entre l'investigateur et le promoteur.

Il est bien évident que dans le cadre de ce travail, il s'agissait plus d'observer l'esprit dans lequel se déroulent ces essais, que de réaliser des Audits à proprement parler.

En nous inspirant des méthodes d'Audit sur site ayant fait la preuve de leur efficacité, nous avons pré-

paré différents tableaux permettant de mettre en évidence les points particuliers qui auraient pu augmenter la difficulté de l'essai chez l'investigateur concerné.

Pour juger de la concordance des données recueillies avec la réalité, quelques cahiers d'observation devaient être tirés au sort, et chacune des informations y figurant devait être confrontée au dossier clinique, ce qui pouvait poser des problèmes pratiques, le fait d'être médecin ne faisant pas entrer la vérification des données dans le cadre du secret médical partagé lequel est limité aux seuls praticiens en relation de soins avec le même malade.

Au total, la liste des éléments que nous cherchions à apprécier et que vérifient habituellement les Audits cliniques d'investigateurs, était regroupée dans les tableaux figurant aux pages 124, 125 et 126.

Les résultats des différents Audits devaient ensuite être amalgamés anonymement, de façon à pouvoir tirer des conclusions globales sur la situation des essais mis en place avant les décrets d'application de la loi.

Nous aurions ainsi mis en lumière, les différents points devant être modifiés dans les prochains essais du même type, en accord avec les nouvelles réglementations.

\* Tableau n° 1 : " APPRECIATION DE LA BONNE CONCORDANCE  
DE L'INVESTIGATEUR A L'ETUDE "

Quel est le calendrier de l'étude ?	Avez-vous des difficultés pratiques pour respecter certains points du protocole ? Si oui, lesquelles ?
Combien avez-vous inclus de patients ? A quel rythme ?	Quelle est votre attitude devant un effet indésirable ?
Combien avez-vous refusé de patient(s) en fonction des critères de non inclusion ?	
Avez-vous des difficultés de recrutement ?	Avez-vous des problèmes avec l'équipe soignante intervenant dans l'essai ? Combien de personnes ?
Tenez-vous un registre des malades non inclus ?	Y-at-il une bonne coopération avec les autres services intervenants ?
Combien de perdu(s) de vue ? Combien d'effets secondaires ? Combien d'arrêt(s) de traitement ?	Où sont archivés les documents ? Qui y a accès ?
Comment obtenez-vous le consentement éclairé ?	Qui remplit les cahiers d'observation ?
Avez-vous des problèmes avec le suivi des malades ?	Qui gère le stock de médicaments ? Où sont-ils stockés ?

\* Tableau n°2 : " APPRECIATION DE LA CONCORDANCE ENTRE LES CAHIERS D'OBSERVATION ET LES DOSSIERS CLINIQUES "

(Etude portant sur X dossiers tirés au sort parmi les cahiers d'observation disponibles).

	Nombre de dossiers concernés (sur les X tirés au sort)
Erreurs dans les dates d'admission dans le service ou dans les dates d'inclusion dans l'étude	
Non respect des critères de non inclusion	
Non respect des critères d'inclusion	
Pathologie associée ou événements cliniques non relevés	
Doute sur la compliance au traitement ou aux traitements associés (pancarte, cahier de transmission des infirmières)	
Erreurs dans la chronologie des événements ou de la biologie	
Examens complémentaires erronés ou manquants (existence, concordance, interprétation)	
Suivi du malade mal assuré date de visites à vérifier, identité du malade (visites de contrôle, information sur les événements intercurrents)	

\* Tableau n° 3 : " APPRECIATION DES RELATIONS ENTRE LE PROMOTEUR ET L'INVESTIGATEUR "

	OUI	NON	OBSERVATIONS
Quelle est la fréquence des visites du promoteur ?			
Par qui sont-elles faites ? (grade de la personne concernée)			
Ces visites sont-elles régulières?			
Estimez-vous être informé <b>correctement</b> de l'avancement des travaux et des modifications éventuelles apportées à l'essai ?			
Estimez-vous être informé <b>rapidement</b> de l'avancement des travaux et des modifications éventuelles apportées à l'essai ?			
Vous sentez-vous suffisamment épaulé par le monitoring tel qu'il est pratiqué ?			
Est-ce la première fois que vous travaillez avec ce laboratoire ?			
Avez-vous une assurance personnelle garantissant votre responsabilité civile dans cet essai ?			
Avez-vous participé personnellement (ou quelqu'un de votre service) à l'élaboration de documents relatifs à l'essai? (protocole, cahiers, documents de levée d'anonymat...)			
En dehors du consentement éclairé, pensez-vous que la loi Huriet va compliquer ou simplifier votre tâche d'investigateur ?			
Le consentement éclairé des sujets vous semble-t-il une amélioration ?			
Le consentement éclairé vous pose-t-il des problèmes ?			

## I I . R E A L I S A T I O N P R A T I Q U E .

De nombreuses conditions devaient être réunies pour pouvoir réaliser cette enquête :

- il fallait tout d'abord rechercher des essais cliniques qui soient déjà en cours au CHU de Limoges. Aucune liste officielle n'existant, il a donc fallu contacter différents services susceptibles de mener de tels essais, expliquer la démarche aux investigateurs et obtenir leur accord de principe.

- Une fois cet accord obtenu, il fallait convaincre les laboratoires concernés de se prêter au jeu. En effet, l'accès au protocole, aux cahiers d'observation et aux autres documents relatifs à l'essai était indispensable pour réaliser ces Audits. Or les essais ne peuvent faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral, sans l'accord conjoint de l'investigateur et du promoteur.

Nous avons donc préparé une lettre d'intention détaillée pour chacun des laboratoires concernés, en insistant sur le fait que tous les résultats seraient présentés de façon globale et surtout anonyme quant aux noms des produits et des laboratoires car le but de cette enquête n'était pas de juger les méthodes de travail des promoteurs, ni celles des investigateurs, mais d'avoir une vision synthétique de la situation actuelle des essais cliniques en cours dans un CHU de province.

Après l'accord du laboratoire, je devais donc retourner auprès des investigateurs, étudier tous les documents en leur possession, puis dans un deuxième temps, les interviewer pour obtenir les réponses aux deux questionnaires préétablis. Enfin, je devais comparer pour quelques dossiers au moins, la bonne concordance entre les données du cahier d'observation et les données du dossier du malade.

Une fois l'enquête terminée, nous nous étions engagés à en communiquer les résultats aux différents laboratoires, avant de les intégrer dans ce travail.

I I I . R E S U L T A T S   E T   C O M M E N T A I R E S .

J'ai donc dans un premier temps, pris contact avec différents services du CHU, afin de savoir s'ils avaient des essais cliniques en cours; le résultat fut décevant car pour la plupart, soit il n'y en avait pas, soit les essais débutaient juste et sortaient donc du cadre de cette enquête. Deux services seulement, totalisant quatre essais, ont répondu favorablement. Les investigateurs ne voyaient aucune objection à me laisser l'accès aux documents relatifs à l'essai en leur possession, ainsi qu'aux dossiers des malades. Ils avaient par contre quelques réticences en ce qui concerne les questionnaires qu'ils auraient préféré remplir seuls, probablement pour une question de temps.

Dans un deuxième temps, j'ai donc adressé une lettre détaillant le projet aux laboratoires concernés :

- un seul laboratoire a répondu favorablement à ma requête; en demandant seulement que les résultats restent anonymes quant au nom du produit et du laboratoire concerné. De plus, ils acceptaient volontiers ma proposition de leur adresser une copie du résultat de l'étude avant de l'intégrer dans ce travail...

- un autre laboratoire m'a répondu que la loi Huriet s'appliquait depuis sa promulgation en décembre 1988, et que seuls certains articles de cette loi, concernant notamment la mise en place des comités consultatifs

pour la protection des personnes entrant dans une recherche biomédicale ou la déclaration obligatoire au ministère, ont pris effet avec le décret du 27 Septembre 1990.

L'essai concerné ayant été conçu début 89, la procédure de mise en place et de suivi était en accord avec la loi Huriet; il était donc inutile de vérifier...

- le troisième laboratoire m'a répondu que les malades traités dans l'essai étaient suivis pendant deux ans, qu'il y avait un cahier d'observation par année, que l'essai était dans sa seconde année et qu'il ne me serait donc possible de consulter que les cahiers de deuxième année ne comportant pas les critères que nous voulions contrôler : critères d'inclusion, de non inclusion, pathologie associée...

- quant au quatrième laboratoire, il ne m'a pas donné de réponse.

Il devenait dès lors inutile de réaliser cette enquête puisque seul un essai pouvait être audité.

Cependant, nous pouvons quand même tirer quelques conclusions de cette expérience :

- il est évident que l'adoption des bonnes pratiques cliniques a eu comme corollaire une accélération grandissante de la nécessité de documenter tout ce que comporte une étude clinique. De même, l'assurance de qualité des essais cliniques passe par une multiplication des contrôles aussi bien internes qu'externes; à partir de là, on peut concevoir que l'idée d'un contrôle

supplémentaire, fuisse-t-il à titre personnel, soit mal acceptée par les industriels.

- D'autre part, la nécessité pour les laboratoires d'essayer d'implanter leurs produits aux Etats-Unis, pays où la réglementation est plus stricte qu'en France, les a conduit, du moins pour certains d'entre eux, à adopter des exigences internes au moins aussi sévères que celles de la réglementation française, et ce, bien avant la publication du "Guide des bonnes pratiques cliniques" en 1987. En effet, les B.P.C. ne représentent qu'un " minimum exigible ", et à ce titre, la plupart des grands laboratoires ont des normes plus strictes.

Enfin, il ne faut pas perdre de vue que les laboratoires pharmaceutiques font partie du monde de l'industrie, et que les bonnes pratiques cliniques ont de multiples implications qui sont toutes consommatrices de ressources financières.

La concurrence étant sévère entre les différents laboratoires pharmaceutiques, il apparaît tout à fait normal que ces laboratoires préfèrent la discrétion jusqu'au dépôt de brevet de leurs produits.

I V . C O N C L U S I O N .

L'enquête projetée n'a pu avoir lieu pour les raisons que nous venons d'expliquer.

Tout en reconnaissant les nombreuses contraintes indispensables à la réalisation d'un essai clinique de qualité, je pense que cela montre qu'il reste des progrès à effectuer pour améliorer la confiance entre les médecins intéressés par le développement des médicaments et les industriels, dans le cadre du secret professionnel.

C O N C L U S I O N

" Les Bonnes pratiques cliniques " et la loi du 20 Décembre 1988 constituent les nouvelles règles du jeu de la réalisation des essais cliniques en France : chaque fois qu'un médecin accepte de participer à une expérimentation clinique, il se trouve dans le champ d'application de deux textes de loi :

- " Les Bonnes pratiques cliniques ", organisant les rôles des différents partenaires de la recherche (promoteurs, investigateurs), et visant à préserver l'authenticité des résultats par le contrôle des données.

- La loi Huriet, décrivant les mesures à suivre pour la protection des participants à la recherche, et prévoyant des sanctions envers certaines fautes.

L'application de ces textes de loi impose aux investigateurs un certain nombre de contraintes. Il en est de même pour les industriels pour lesquels elles s'expriment essentiellement en terme de coût, de par la nécessité du recrutement et la formation de moniteurs, de l'adaptation des structures des unités de développement, de la création de contrôles internes...

Cependant, la réalisation d'études cliniques de qualité devrait faciliter la reconnaissance internationale des essais réalisés en France, et surtout aux Etats-Unis, étape quasiment obligatoire désormais, étant donné l'importance du marché américain et l'atout promotionnel considérable que représente l'enregistrement d'un produit aux U.S.A..

A l'horizon de 1992, il était indispensable que la Communauté Economique Européenne élabore un texte harmonisant les réglementations et les modalités de contrôle des essais thérapeutiques au niveau européen.

C'est désormais chose faite, avec la publication récente du "Guide des bonnes pratiques cliniques pour les essais de médicaments dans la communauté européenne", qui s'inspire largement du guide français, et qui en haussant le niveau général de qualité des essais réalisés en europe, devrait leur permettre d'affronter plus facilement le marché américain.

BIBLIOGRAPHIE

- 01       SCRIP  
Good Clinical Practice in Europe. Symposium : GCP in Europe. How to perform clinical trials to US GCP effectively.  
Londres, Septembre 1987.
- 02       JUILLET Y.  
Bonnes pratiques. Les enjeux : point de vue de l'industrie. 3ème colloque INSERM/MPhM. Développement et évaluation du médicament.  
INSERM, 1987; 157 : 221-228.
- 03       BADER J.P.  
Les Bonnes pratiques cliniques. Point de vue de l'hospitalo-universitaire.  
Revue Med.Int., 1986; spécial : 11-13.
- 04       HENRY J.F.  
Les Bonnes pratiques cliniques. Point de vue de l'industriel.  
Revue Med.Int., 1986; spécial : 15-20.
- 05       MARCEL G.A.  
Essais cliniques : problèmes de stratégie générale. 3ème colloque INSERM/DPhM. Développement et évaluation du médicament.  
INSERM, 1987; 157 : 277-280.
- 06       ZARIFIAN E.  
A quoi sert un essai clinique : point de vue du clinicien. 3ème colloque INSERM/DPhM. Développement et évaluation du médicament.  
INSERM, 1987; 157 : 283-290.

- 07 JUILLET Y., ABADIE E.  
A quoi sert un essai clinique : point de vue de l'industrie pharmaceutique. 3ème colloque INSERM/DPhM. Développement et évaluation du médicament. INSERM, 1987; 157 : 291-300.
- 08 CAULIN C.  
L' Essai thérapeutique et les Bonnes Pratiques Cliniques.  
Les Monographies de Choay. Paris, 1988; vol.22.
- 09 LANET J.  
Les " Bonnes Pratiques ". Concept et place.  
3ème colloque INSERM/DPhM. Développement et évaluation du médicament.  
INSERM,1987;157 : 211-216.
- 10 ALEXANDRE J.M., ABADIE E.  
Pour une assurance de qualité des essais cliniques.  
Revue Med.Int.1986; spécial : 7-10.
- 11 Ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi.  
Ministère chargé de la Famille et de la Santé.  
Bonnes Pratiques cliniques. Avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments.  
Bulletin Officiel n°87-33 bis.
- 12 Déclaration d'Helsinki.  
Recommandations destinées à guider les médecins dans les recherches biomédicales portant sur l'être humain.  
Adoptée par la dix-huitième Assemblée Médicale Mondiale, à Helsinki, Finlande, 1964 et révisée par la vingt-neuvième Assemblée Médicale Mondiale, Tokyo, Japon, 1975.

- 13 Directives internationales proposées pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains.  
O.M.S. et C.I.O.M.S.,Manille, 1981.
- 14 CHAMPEY Y.  
Bonnes Pratiques Cliniques - Les responsabilités du promoteur. 3ème colloque INSERM/DPhM.Développement et évaluation du médicament.  
INSERM, 1987; 157 : 255-262.
- 15 BADER J.P.  
Bonnes Pratiques Cliniques - Les responsabilités de l'investigateur. 3ème colloque INSERM/DPhM. Développement et évaluation du médicament.  
INSERM, 1987. 157 : 263-266.
- 16 Assurance de qualité des études cliniques.  
Bulletin de l'Association des Pharmaciens de l'Industrie, 1988.
- 17 Règles actuelles des essais de médicaments chez l'homme.  
Annales Med.Int., 1987.
- 18 BENICHOU C., DANAN G., VIGERAL Ph.  
Conduites à tenir devant l'apparition d'anomalies cliniques ou biologiques au cours d'un essai thérapeutique.  
Thérapie, 1988; 43 : 465-468.
- 19 BERGMAN J.F., LAGIER G., CALVO F.,CHAZELLE F., CAULIN C.  
Contrôles de qualité indépendants sans les essais thérapeutiques.  
Thérapie, 1988; 43 : 379-384.

- 20      **SEGAL D.L., LISOOK A.B., CURRIER C.**  
FDA audits of clinical investigators.  
Clin.Res.Pract. and Drug Reg.Affairs., 1985; 3 : 265-293.
- 21      **LIM C., AVOUAC B.**  
Bonnes Pratiques Cliniques. L'expérience du terrain.  
IV ème Rencontre de Pharmacologie Clinique " Giens 4 ".  
Ed. des colloques de l'INSERM, 1987.
- 22      **AVOUAC B., LIM C., BROUTIN E., POTERRE M., JUBE L.**  
Bonnes Pratiques cliniques. Principes généraux.  
Expérience d'une firme pharmaceutique.  
Thérapie, 1988; 43 : 457-460.
- 23      **ESPIE J.**  
Mise en application des Bonnes Pratiques Cliniques.  
Un exemple. 3ème colloque INSERM/DPhM. Développement  
et évaluation du médicament.  
INSERM, 1987; 157 : 267-274.
- 24      Loi n°88-1138 relative à la protection des personnes  
qui se prêtent à des recherches biomédicales.  
Journal Officiel du 22 Décembre 1988.
- 25      Décret d'application de la loi Huriot.
- 26      Modification de la loi sur les recherches biomédicales.  
Concours Médical du 28 Avril 1990.
- 27      Recherche biomédicale à finalité thérapeutique.  
Concours Médical, 1989.
- 28      Recherche biomédicale sans finalité thérapeutique.  
Concours Médical, 1989.

- 29 Application de la loi sur les recherches biomédicales.  
Concours Médical, 1989.
- 30 Amendements de la loi Huriet.  
Journal Officiel du 23 Janvier 1990.
- 31 Recherche biomédicale : comités consultatifs.  
Concours Médical, 20 Octobre 1990.
- 32 Essai thérapeutique en médecine de ville : les nouvelles réglementations.  
Prescrire, 1990.
- 33 Loi du 20 Décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.  
La Semaine Juridique, 1989.
- 34 Loi du 20 Décembre 1988 : loi visant à protéger les individus, ou loi organisant les expérimentations sur l'homme .  
Actualité Législative Dalloz, 1989.
- 35 BORRICAN J.  
Commentaire de la loi du 20 Décembre 1989.  
Recueil Dalloz Sirey, 1989.
- 36 Phase IV à la suite de la loi Huriet.  
Concours Médical, Juillet 1990.
- 37 Evaluation des médicaments en phase de prescription.  
Concours Médical, Avril 1990.
- 38 SPRIET A.  
Bonne Pratique des essais cliniques des médicaments.  
Karger, 1990.

- 39 Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.  
Rev.Droit Sanitaire et Social, Avril-Juin 1989.
- 40 Décret du Journal Officiel du 03 Octobre 1990.
- 41 Décret du 27 Septembre 1990.  
Journal Officiel du 29 Octobre 1990.
- 42 DEMAREZ J.P.  
Bonnes pratiques cliniques et secret médical.  
Lettre du pharmacologue, 1991.
- 43 BERT, SPILKER.  
Méthodologie des études cliniques.  
Doin.

A N N E X E S

A N N E X E 1

LOI DU 20 DECEMBRE 1988 RELATIVE A LA  
PROTECTION DES PERSONNES QUI SE PRETENT  
A DES RECHERCHES BIOMEDICALES

**MINISTÈRE DE LA SOLIDARITÉ, DE LA SANTÉ  
ET DE LA PROTECTION SOCIALE**

**PROTECTION DES PERSONNES  
QUI SE PRÊTENT  
A DES RECHERCHES BIOMÉDICALES**

**TOME I  
Dispositions législatives**

**Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.O. du 22 décembre 1988)  
modifiée par la loi n° 90-55 du 23 janvier 1990 (J.O. du 25 janvier 1990)**

## CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

### *LIVRE II bis*

### **PROTECTION DES PERSONNES QUI SE PRÉSENTENT À DES RECHERCHES BIOMÉDICALES**

#### Article L. 209-1

Les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisés dans les conditions prévues au présent livre et sont désignés ci-après par les termes « recherche biomédicale ».

Les recherches biomédicales dont on attend un bénéfice direct pour la personne qui s'y prête sont dénommées recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct. Toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non, sont dénommées sans bénéfice individuel direct.

La personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain est dénommée ci-après le promoteur. La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sont dénommées ci-après les investigateurs.

Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche, elles peuvent désigner une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes en application du présent livre.

Lorsque le promoteur d'une recherche confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur.

#### TITRE I<sup>er</sup>

#### DISPOSITIONS GÉNÉRALES

#### Article L. 209-2

Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

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

#### Article L. 209-3

Les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que :

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

#### Article L. 209-4

Les recherches sans bénéfice individuel direct sur les femmes enceintes ou qui allaitent ne sont admises que si elles ne présentent aucun risque prévisible pour la santé de la femme ou de l'enfant et si elles sont utiles à la connaissance des phénomènes liés à la grossesse ou à l'allaitement.

#### Article L. 209-5

Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que s'il en est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé.

#### Article L. 209-6

Les mineurs, les majeurs sous tutelle, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social et les malades en situation d'urgence ne peuvent être sollicités pour une recherche biomédicale que si l'on peut en attendre un bénéfice direct pour leur santé.

Toutefois, les recherches sans bénéfice individuel direct sont admises si les trois conditions suivantes sont remplies :

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

#### Article L. 209-7

Pour les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

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

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

#### Article L. 209-8

La recherche biomédicale ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et sous réserve des dispositions particulières prévues par l'article L. 209-15 du présent code relatif aux recherches sans bénéfice individuel direct.

## TITRE II DU CONSENTEMENT

#### Article L. 209-9

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

- l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;
- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;
- l'avis du comité mentionné à l'article L. 209-12 du présent code.

Il informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité.

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

Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité.

Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.

Toutefois, en cas de recherches biomédicales à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité instauré par l'article L. 209-11 du présent code peut prévoir que le consentement de cette personne ne sera pas recherché et que seul sera sollicité celui de ses proches s'ils sont présents, dans les conditions prévues ci-dessus.

L'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche.

#### Article L. 209-10

Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur des mineurs ou des majeurs sous tutelle :

- le consentement doit être donné, selon les règles prévues à l'article L. 209-9 du présent code, par les titulaires de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés. Pour les mineurs ou les majeurs sous tutelle, le consentement est donné par le tuteur pour les recherches avec bénéfice individuel direct ne présentant pas un risque prévisible sérieux et, dans les autres cas, par le tuteur autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles ;
- le consentement du mineur ou du majeur sous tutelle doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement.

### TITRE III

#### DISPOSITIONS ADMINISTRATIVES

#### Article L. 209-11

Dans chaque région, le ministre chargé de la santé agréé un ou, selon les besoins, plusieurs comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale.

Le ministre fixe par arrêté le nombre de comités dans chaque région.

Les comités sont compétents au sein de la région où ils ont leur siège. Ils exercent leur mission en toute indépendance. Ils doivent être dotés de la personnalité juridique.

Les comités sont composés de manière à assurer une diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques.

Leurs membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région, par tirage au sort parmi des personnes présentées par des autorités ou organisations habilitées à le faire.

Les membres des comités, les personnes appelées à collaborer à leurs travaux et les agents de l'Etat qui en sont dépositaires sont tenus, dans les conditions et sous les peines prévues à l'article 378 du code pénal, de garder secrètes les informations dont ils peuvent avoir connaissance à raison de leurs fonctions et qui sont relatives à la nature des recherches, aux personnes qui les organisent ou qui s'y prêtent ou aux produits, objets ou méthodes expérimentés.

Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée.

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

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

#### Article L. 209-12

Avant de réaliser une recherche sur l'être humain, tout investigateur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale ayant son siège dans la région où il exerce son activité.

Dans le cas d'une recherche confiée à plusieurs investigateurs, l'avis prévu à l'alinéa précédent est demandé par l'investigateur coordonnateur, qui soumet le projet à un comité siégeant dans la région où il exerce son activité.

Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment la protection des participants, leur information et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs. Il communique au ministre chargé de la santé tout avis défavorable donné à un projet de recherche.

Avant sa mise en œuvre, le promoteur transmet au ministre chargé de la santé une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche, accompagnée de l'avis du comité consulté. Cet avis ne le dégage pas de sa responsabilité. Les projets ayant fait l'objet d'un avis défavorable ne peuvent être mis en œuvre avant un délai de deux mois à compter de leur réception par le ministre.

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

Le promoteur informe, dès qu'il en a connaissance, le ministre chargé de la santé de tout effet ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, provoquer une hospitalisation ou entraîner des séquelles organiques ou fonctionnelles durables, et susceptible d'être dû à la recherche. Il l'informe également de tout arrêt prématuré de la recherche en indiquant le motif de cet arrêt.

Le ministre peut, à tout moment, en cas de risque pour la santé publique ou de non-respect des dispositions du présent livre, suspendre ou interdire une recherche biomédicale.

#### Article L. 209-13

Les médecins inspecteurs de la santé et les pharmaciens inspecteurs de la santé ont qualité pour veiller au respect des dispositions du présent livre et des textes réglementaires pris pour son application.

## TITRE IV

### DISPOSITIONS PARTICULIÈRES AUX RECHERCHES SANS BÉNÉFICE INDIVIDUEL DIRECT

#### Article L. 209-14

Les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ne doivent comporter aucun risque prévisible sérieux pour la santé des personnes qui s'y prêtent.

Elles doivent être précédées d'un examen médical des personnes concernées. Les résultats de cet examen leur sont communiqués par l'intermédiaire du médecin de leur choix.

#### Article L. 209-15

Dans le cas d'une recherche sans bénéfice individuel direct à l'égard des personnes qui s'y prêtent, le promoteur verse à ces personnes une indemnité en compensation des contraintes subies. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé.

Les recherches effectuées sur des mineurs, des majeurs sous tutelle ou des personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social ne peuvent en aucun cas donner lieu à une telle indemnité.

#### Article L. 209-16

Toute recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime est interdite.

L'organisme de sécurité sociale dispose contre le promoteur d'une action en paiement des prestations versées ou fournies.

#### Article L. 209-17

Nul ne peut se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct.

Pour chaque recherche sans bénéfice individuel direct, le protocole soumis à l'avis consultatif du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale détermine une période d'exclusion au cours de laquelle la personne qui s'y prête ne peut participer à une autre recherche sans bénéfice individuel direct. La durée de cette période varie en fonction de la nature de la recherche.

En vue de l'application des dispositions ci-dessus, le ministre chargé de la santé établit et gère un fichier national.

#### Article L. 209-18

Les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ne peuvent être réalisées que dans un lieu équipé des moyens matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, autorisé, à ce titre, par le ministre chargé de la santé.

## TITRE V SANCTIONS PÉNALES

### Article L. 209-19

Est puni d'une peine d'emprisonnement de six mois à trois ans et d'une amende de 12 000 F à 200 000 F ou de l'une de ces deux peines seulement quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer sur l'être humain une recherche biomédicale sans avoir recueilli le consentement prévu par les articles L. 209-9 et L. 209-10 du présent code, ou alors qu'il aura été retiré.

Est punie des peines prévues à l'alinéa précédent toute personne qui aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale en infraction aux dispositions des articles L. 209-4 à L. 209-6 et du dernier alinéa de l'article L. 209-9.

### Article L. 209-20

Est puni d'un emprisonnement de deux mois à un an et d'une amende de 6 000 F à 100 000 F ou de l'une de ces deux peines seulement :

- quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale sans avoir obtenu l'avis préalable prévu par l'article L. 209-12 du présent code ;
- quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale dans des conditions contraires aux dispositions des deux premiers alinéas de l'article L. 209-17 du présent code ;
- quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer, continué de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale dont la réalisation a été interdite ou suspendue par le ministre chargé de la santé.

L'investigateur qui réalise une telle recherche en infraction aux dispositions de l'article L. 209-18 est puni des mêmes peines.

### Article L. 209-21

Le promoteur dont la responsabilité civile n'est pas garantie par l'assurance prévue à l'article L. 209-7 du présent code est puni d'un emprisonnement de un à six mois et d'une amende de 6 000 F à 100 000 F ou de l'une de ces deux peines seulement.

Le promoteur qui réalise ou fait réaliser une recherche biomédicale sans avoir transmis au ministre chargé de la santé la lettre d'intention prévue à l'article L. 209-12 est puni des mêmes peines.

## TITRE VI DISPOSITIONS DIVERSES

### Article L. 209-22

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

**Article L. 209-23**

Les dispositions du présent livre sont applicables dans les collectivités territoriales de Saint-Pierre-et-Miquelon et de Mayotte.

• •

**LIVRE V  
PHARMACIE**

**Article L. 564**

Dans tous les établissements qu'ils sont chargés d'inspecter, les pharmaciens inspecteurs de la santé ont qualité pour rechercher et constater les infractions aux dispositions du présent livre, aux dispositions du livre II *bis*, en application de l'article L. 209-13 dudit livre, aux lois sur la répression des fraudes et plus généralement à toutes les lois qui concernent l'exercice de la pharmacie et aux textes réglementaires pris pour leur application (...)

**Article L. 577 *ter***

Dans les établissements sanitaires ou sociaux, publics ou privés qui sont titulaires d'une licence d'exercice de pharmacie, en application de l'article L. 577 du présent code, le pharmacien assurant la gérance de cette pharmacie doit être préalablement informé par le promoteur des essais ou expérimentations envisagés sur des produits, substances ou médicaments.

Ces produits, substances ou médicaments sont détenus et dispensés par le ou les pharmaciens de l'établissement.

**Article L. 605**

Des décrets en Conseil d'Etat précisent les conditions d'application des articles L. 601 à L. 604 ci-dessus, et notamment :

(...)

6° Les règles applicables à l'expérimentation des médicaments en vue de leur autorisation de mise sur le marché ainsi qu'aux essais organisés après la délivrance de cette autorisation : (...)

---

**LOI N° 88-1138 DU 20 DÉCEMBRE 1988**

(J.O. du 22 décembre 1988)

modifiée par la loi n° 90-86 du 23 janvier 1990

(J.O. du 25 janvier 1990)

(EXTRAIT)

**Article 6**

Des décrets en Conseil d'Etat fixent les modalités d'application de la présente loi et notamment :

1° La composition et les conditions d'agrément, de financement, de fonctionnement et de nomination des membres des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale ainsi que la nature des informations qui doivent leur être communiquées par l'investigateur et sur lesquelles ils sont appelés à émettre leur avis ;

2° Les conditions de la constitution, de la gestion et de la consultation du fichier national prévu à l'article L. 209-17 du code de la santé publique ;

3° Les conditions de l'autorisation prévues à l'article L. 209-18 du même code ;

4° La nature des informations qui doivent être communiquées par le promoteur au ministre chargé de la santé, dans la lettre d'intention mentionnée à l'article L. 209-12 du code de la santé publique ;

5° Les minima de garanties pour l'assurance prévue au troisième alinéa de l'article L. 209-7 du code de la santé publique.

Les articles L. 209-11, L. 209-12, L. 209-17, L. 209-18 et L. 209-20 (premier à troisième et dernier alinéa) du code de la santé publique entreront en vigueur aux dates fixées par les textes pris pour leur application et au plus tard le 1<sup>er</sup> juin 1990.

---

## CODE GÉNÉRAL DES IMPÔTS

---

### Article 81

Sont affranchis de l'impôt :

(...)

14<sup>o ter</sup> L'indemnité prévue par l'article L. 209-15 du code de la santé publique ; (...)

---

**MINISTÈRE DE LA SOLIDARITÉ,  
DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION SOCIALE**

Décret n° 90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)

NOR : SPSM9001813D

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, et du ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale,

Vu le code de la santé publique, et notamment ses livres II bis et V ;

Vu l'ordonnance n° 59-2 du 2 janvier 1959 portant loi organique relative aux lois de finances, et notamment son article 19 ;

Vu la loi n° 67-1176 du 29 décembre 1967 relative à la régulation des naissances et abrogeant les articles L. 648 et L. 649 du code de la santé publique ;

Vu la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;

Vu la loi n° 85-772 du 25 janvier 1985 portant diverses mesures d'ordre social, et notamment son article 44 ;

Vu la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales ;

Vu le décret n° 69-104 du 3 février 1969 portant règlement d'administration publique pour l'application des articles 2, 3 et 5 de la loi n° 67-1176 du 28 décembre 1967 ;

Vu le décret n° 81-514 du 12 mai 1981 relatif à l'organisation de la protection des secrets et des informations concernant la défense nationale et la sûreté de l'Etat ;

Vu l'avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés en date du 2 juillet 1990 ;

Le Conseil d'Etat (commission spéciale) entendu,

Décrète :

Art. 1<sup>er</sup>. - Il est créé dans la deuxième partie (partie Réglementaire) du code de la santé publique un livre II bis intitulé :

« LIVRE II bis

« Protection des personnes qui se prêtent  
à des recherches biomédicales »

Art. 2. - Ce livre est ainsi rédigé :

« TITRE I<sup>er</sup>

« Comités consultatifs de protection des personnes  
dans la recherche biomédicale

« Chapitre I<sup>er</sup>

« Constitution

« Article R. 2001

« Les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale comprennent douze membres titulaires :

« 1. Quatre personnes, dont au moins trois médecins, ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale ;

« 2. Un médecin généraliste ;

« 3. Deux pharmaciens dont l'un au moins exerce dans un établissement de soins ;

« 4. Une infirmière ou un infirmier au sens des articles L. 473 à L. 477 du code de la santé publique ;

« 5. Une personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique ;

« 6. Une personne qualifiée en raison de son activité dans le domaine social ;

« 7. Une personne autorisée à faire usage du titre de psychologue ;

« 8. Une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière juridique.

« Les comités comprennent en outre douze membres suppléants satisfaisant aux mêmes conditions.

« Article R. 2002

« Chaque comité a son siège au sein de la direction régionale des affaires sanitaires et sociales ou d'une direction départementale des affaires sanitaires et sociales. La direction régionale peut passer convention avec un établissement hospitalier public aux fins de donner aux comités les moyens en locaux, matériels, et éventuellement en secrétariat, nécessaires pour assurer leur mission moyennant une rémunération forfaitaire versée par le comité intéressé.

« Article R. 2003

« Le préfet de région établit, pour chacune des catégories énumérées à l'article R. 2001, la liste des personnes susceptibles d'être tirées au sort pour siéger dans un comité déterminé.

« Cette liste comprend au maximum :

« 1. Pour les médecins ou personnes qualifiés en matière de recherche biomédicale : quarante personnes, dont les trois quarts au moins sont médecins, parmi lesquelles :

« a) Quinze personnes au plus, dont au moins les trois quarts sont des médecins, présentées par les directeurs d'unités de formation et de recherche médicales de la région ;

« b) Quinze personnes au plus, dont au moins les trois quarts sont des médecins, présentées par le directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale ou son représentant dans la région ;

« c) Dix personnes au plus, dont au moins les trois quarts sont des médecins, présentées par le préfet de région après consultation des principaux établissements de soins et des autres établissements ou organismes compétents en matière de formation ou de recherche biomédicale dans la région ;

« 2. Pour les médecins généralistes :

« a) Quatre médecins présentés par le président du conseil régional de l'Ordre national des médecins après consultation des présidents des conseils départementaux de l'ordre dans la région ;

« b) Trois médecins enseignants ou maîtres de stage présentés par le ou les recteurs d'académie ;

« c) Trois médecins présentés par l'union régionale des associations de formation médicale continue ;

« 3. Pour les pharmaciens, vingt personnes, à savoir :

« a) Quatorze pharmaciens exerçant dans des établissements de soins, de formation ou de recherche biomédicale, présentés par le préfet de région après consultation des principaux établissements de cette nature dans la région ;

« b) Trois pharmaciens titulaires d'officine présentés par le président du conseil régional de l'Ordre national des pharmaciens ;

« c) Trois pharmaciens-assistants d'officine présentés par le président du conseil central de la section D de l'Ordre national des pharmaciens ;

« 4. Pour les infirmières ou infirmiers :

« Dix infirmières ou infirmiers, dont neuf exerçant dans des établissements de soins et un exerçant à titre libéral, présentés par le préfet de région ;

« 5. Pour les personnes qualifiées en matière d'éthique :

« a) Six personnes enseignant dans le domaine des sciences humaines dans l'enseignement supérieur ou secondaire présentées par le ou les recteurs d'académie ;

« b) Quatre personnes présentées par le préfet de région après consultation des représentants des principaux courants de pensée ;

« 6. Pour les personnes qualifiées dans le domaine social :

« a) Deux personnes présentées par l'union régionale des organisations de consommateurs ;

« b) Deux personnes présentées par l'union régionale des associations familiales ;

« c) Deux personnes présentées par le président du comité régional des retraités et des personnes âgées ou, à défaut, par le préfet de région après consultation des principales organisations de personnes âgées dans la région ;

« d) Deux personnes présentées par le préfet de région après consultation des principales organisations de malades ou de personnes handicapées présentes dans la région ;

« e) Deux assistants ou assistants de service social présentés par le préfet de région ;

« 7. Pour les personnes autorisées à faire usage du titre de psychologue :

« Dix personnes présentées par le préfet de région ;

« 8. Pour les personnes qualifiées en matière juridique :

« a) Deux magistrats présentés par le premier président de la cour d'appel dans le ressort de laquelle siège le comité ;

« b) Deux magistrats présentés par le président du tribunal de grande instance dans le ressort duquel siège le comité ;

« c) Trois avocats présentés par le bâtonnier du barreau près le tribunal de grande instance dans le ressort duquel siège le comité ;

« d) Deux personnes enseignant le droit, présentées par le ou les présidents de la ou des universités de la région.

« Article R. 2004

« Le préfet de région fait procéder, dans chaque catégorie, au tirage au sort du nombre de membres titulaires prévu à l'article R. 2001 puis, dans les mêmes conditions, d'un nombre égal de membres suppléants.

« Ce tirage au sort est public et fait l'objet d'une publicité préalable.

« Nul ne peut faire l'objet d'un tirage au sort s'il est déjà membre d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale.

« Il ne peut être procédé au tirage au sort d'une catégorie de membres si le nombre de personnes pouvant être tirées au sort n'est pas au moins le double du nombre des membres titulaires et suppléants prévu à l'article R. 2001 pour cette catégorie.

« Article R. 2005

« Les personnes tirées au sort sont nommées par le préfet de région. Ces nominations sont publiées au *Journal officiel* de la République française.

« Le mandat des membres des comités est de six ans. Toutefois, lors de la création d'un nouveau comité, le premier mandat des membres faisant l'objet du premier renouvellement mentionné à l'article R. 2006 est de trois ans.

« Article R. 2006

« Les comités sont renouvelés par moitié tous les trois ans.

« Le premier renouvellement porte sur la moitié des membres des catégories 1 et 3, désignés par tirage au sort, ainsi que sur les membres des catégories 2, 7 et 8 mentionnées à l'article R. 2001. Le renouvellement suivant porte sur les autres membres des catégories 1 et 3 ainsi que sur les membres des catégories 4, 5 et 6.

« Article R. 2007

« En cas de vacance survenant en cours de mandat, le siège d'un membre titulaire est pourvu par le premier suppléant ayant été tiré au sort dans la même catégorie.

« Le siège d'un membre suppléant devenu vacant au cours des cinq premières années du mandat doit être pourvu par tirage au sort dans les conditions prévues aux articles R. 2003 et R. 2004. Les mandats des personnes ainsi nommées prennent fin à la même date que ceux des membres remplacés.

« Article R. 2008

« Les membres titulaires et les membres suppléants élisent, parmi les membres titulaires, le président du comité à la majorité absolue des présents. Si cette majorité n'a pu être atteinte à l'issue de trois tours de scrutin, la présidence du comité est attribuée au doyen d'âge des deux candidats les mieux placés.

« Un vice-président est élu dans les mêmes conditions.

« Pour ces élections, le quorum est fixé aux deux tiers des membres du comité.

« Si le président fait partie des catégories 1 à 4 mentionnées à l'article R. 2001, le vice-président est élu parmi les membres des autres catégories et inversement.

« Chapitre II

« Organisation et agrément

« Article R. 2009

« L'organisation des comités est définie par des statuts conformes à des statuts types fixés par décret en Conseil d'Etat.

« Article R. 2010

« Le président du comité sollicite l'agrément de celui-ci auprès du ministre chargé de la santé. Sa demande est accompagnée des documents ou informations suivants :

« 1. Les statuts du comité ;

« 2. L'adresse de son siège et ses moyens prévisionnels de fonctionnement, notamment en personnel ;

« 3. L'identité et la qualité des membres du comité.

« Le comité est agréé par arrêté du ministre chargé de la santé publié au *Journal officiel* de la République française.

« Article R. 2011

« Toute modification concernant les documents ou informations mentionnées à l'article R. 2010 est communiquée au ministre chargé de la santé par le président du comité.

« Chapitre III

« Financement et fonctionnement

« Article R. 2012

« Le produit du droit fixe mentionné à l'article L. 209-11 est rattaché par voie de fonds de concours au budget du ministère chargé de la santé, qui le répartit entre les divers comités en fonction notamment de leurs charges et de leur activité. Les modalités de rattachement et de répartition sont fixées par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et du budget.

« Article R. 2013

« Les fonctions de membre d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale sont gratuites. Les frais, notamment de déplacement, supportés par un membre à l'occasion de sa participation aux travaux du comité lui sont remboursés sur justification.

« Les rapporteurs mentionnés à l'article R. 2017 perçoivent une indemnité dont le montant est fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et du budget.

« Article R. 2014

« Dans chacune des huit catégories de membres mentionnées à l'article R. 2001, les membres suppléants peuvent remplacer tout membre titulaire de cette catégorie.

« Article R. 2015

« Les délibérations du comité ne sont valables que si six membres au moins sont présents, dont au moins quatre appartiennent aux catégories 1 à 4 mentionnées à l'article R. 2001 et au moins un appartenant aux autres catégories.

« Article R. 2016

« Le comité saisi d'un projet de recherche en accuse réception à l'investigateur par lettre recommandée. Il peut entendre l'investigateur. Sur demande de ce dernier, il doit, par décision du président, soit l'entendre en comité plénier ou en comité restreint, soit le faire entendre par le rapporteur désigné. Dans ces cas, l'investigateur peut se faire accompagner par le promoteur ou son représentant mandaté à cet effet.

« Article R. 2017

« Les séances du comité ne sont pas publiques. Le vote au scrutin secret est de droit sur demande d'un membre présent.

« Les avis sont rendus à la majorité simple des membres présents, sur rapport d'un des membres du comité désigné par le président ou d'une personne qualifiée figurant sur une liste établie par le préfet de région.

« En cas de vote avec partage égal des voix, le président de séance a voix prépondérante.

« Article R. 2018

« Le comité fait connaître par écrit à l'investigateur son avis dans un délai de cinq semaines à compter de la date d'arrivée d'un dossier comprenant toutes les pièces requises en application des articles R. 2029 et R. 2030.

« Si le dossier déposé ne lui permet pas de se prononcer, le comité adresse à l'investigateur dans le délai précité une demande motivée d'informations complémentaires ou de modifications substantielles. Il dispose alors, pour rendre son avis, d'un délai supplémentaire de trente jours.

« Les dossiers, rapports, délibérations et avis sont conservés par le comité, dans des conditions assurant leur confidentialité, pendant un minimum de dix ans.

« Article R. 2019

« Les modalités de fonctionnement du comité sont précisées par un règlement intérieur annexé aux statuts.

« Article R. 2020

« Avant le 31 mars de chaque année, chaque comité adresse au ministre chargé de la santé et au préfet de région un rapport d'activité et une copie de son compte financier relatifs à l'année civile précédente.

« TITRE II

« Autorisation des lieux de recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct

« Article R. 2021

« Les lieux de recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct doivent comporter en tant que de besoin :

« 1. Des locaux d'une superficie, d'une distribution et d'un aménagement compatibles avec un bon déroulement des activités de recherche prévues, et consacrés à la recherche pendant toute la durée de ces activités ;

« 2. Des moyens en équipements et en personnels permettant d'assurer une surveillance clinique constante et des soins d'urgence, ainsi que la possibilité d'effectuer, si nécessaire, un transfert immédiat dans un service de soins approprié ;

« 3. Un nombre de lits en rapport avec les activités prévues ;

« 4. Une organisation permettant :

« a) De recueillir et de conserver des échantillons biologiques ;

« b) D'entreposer les médicaments, produits, substances, objets ou matériels sur lesquels portent les recherches, sans préjudice de l'application des dispositions de l'article L. 577 ter du code de la santé publique ;

« c) D'assurer la maintenance des objets et matériels expérimentés ;

« d) D'archiver et de protéger les données et informations relatives aux recherches et aux personnes qui s'y prêtent ;

« e) En cas de préparation d'aliments, de disposer de locaux séparés réservés à cet effet.

« Dans le cas de recherches pratiquées sous forme ambulatoire, des dispositions doivent être prévues pour assurer les mêmes garanties de sécurité.

« Article R. 2022

« Les modalités d'utilisation, de vérification et d'entretien des équipements ainsi que d'entretien des locaux sont précisées dans un document.

« Article R. 2023

« La demande d'autorisation est adressée au préfet de région par lettre recommandée avec demande d'avis de réception. Elle doit comporter les éléments suivants :

« 1. Les nom, qualités et fonctions du demandeur ;

« 2. Le nom, l'adresse et la localisation du lieu de recherches ;

« 3. La nature des recherches envisagées ;

« 4. La description précise des éléments mentionnés à l'article R. 2021 ;

« 5. La localisation du service de soins auquel il pourra être fait appel en cas d'urgence.

« Article R. 2024

« Lorsque le lieu de recherches relève d'une personne morale, publique ou privée, la demande, pour être recevable, doit être visée par une personne habilitée à engager celle-ci.

« Article R. 2025

« L'autorisation susmentionnée est délivrée par le ministre chargé de la santé après enquête effectuée par un médecin ou un pharmacien inspecteur de la santé.

« Article R. 2026

« Tout changement du titulaire de l'autorisation, toute modification dans la nature des recherches ou affectant de façon substantielle les conditions d'aménagement, d'équipement ou de fonctionnement doit faire l'objet d'une déclaration.

« Les déclarations de modifications sont adressées au préfet de région dans la forme prévue à l'article R. 2023, accompagnées des justifications appropriées.

« Article R. 2027

« L'autorisation peut être retirée par le ministre chargé de la santé si les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien ou de fonctionnement ne sont plus adaptées à la nature

des recherches ou compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, après que le titulaire de l'autorisation a été mis à même de présenter ses observations.

« En cas d'urgence, le ministre peut sans formalité préalable suspendre l'autorisation.

#### « Article R. 2028

« Par dérogation aux dispositions des articles R. 2023, R. 2025, R. 2026 et R. 2027, lorsque le lieu de recherches relève du ministre de la défense, la demande d'autorisation ou la déclaration de modifications est adressée par celui-ci au ministre chargé de la santé, par l'intermédiaire du haut fonctionnaire de défense. L'autorisation est délivrée ou retirée par le ministre chargé de la santé.

#### « TITRE III

« Informations communiquées par l'investigateur au comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale

#### « Article R. 2029

« Avant que soit entreprise une recherche biomédicale sur l'être humain, l'investigateur unique ou coordonnateur communie au comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale dont il sollicite l'avis :

« 1. Des renseignements sur la nature et les modalités de la recherche :

« a) L'identité du promoteur de la recherche et celle du fabricant du médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, si ce fabricant est distinct du promoteur ;

« b) Le titre et l'objectif de la recherche, en précisant s'il s'agit d'une recherche avec ou sans bénéfice individuel direct ;

« c) Toutes informations utiles sur le médicament, produit, objet, matériel ou méthode expérimenté ;

« d) L'identité du ou des investigateurs pressentis, leurs titres, expérience et fonctions ;

« e) Une synthèse du dernier état des connaissances scientifiques requises pour la mise en œuvre de la recherche, selon sa nature, dans les domaines chimique, technologique, pharmacologique, biologique, pharmacologique, toxicologique et clinique, dénommées prérequis, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;

« f) Les éléments du protocole de la recherche, et notamment la méthodologie clinique, permettant au comité de se prononcer sur la pertinence générale du projet ;

« g) Les informations sur le ou les lieux où la recherche se déroulera et sur les personnels et équipements prévus, permettant au comité de se prononcer sur l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;

« h) La nature des informations communiquées aux investigateurs.

« 2. Des renseignements attestant que les garanties prévues pour les personnes qui se prêtent à la recherche sont respectées :

« a) Les références des autorisations ou homologations éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, ainsi que les éventuelles décisions de refus, de suspension ou de retrait de telles autorisations ou homologations ;

« b) Les informations qui seront données en application de l'article L. 209-9, et notamment :

« 1° L'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;

« 2° Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, liés soit à la recherche soit au traitement proposé ;

« 3° Le droit pour les personnes sollicitées de refuser de participer à la recherche ou de retirer leur consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité.

« c) Les modalités de recueil du consentement de ces personnes, y compris le ou les documents qui leur seront remis ;

« d) Une copie de l'attestation d'assurance souscrite par le promoteur de la recherche ;

« 3. En outre, lorsque la recherche projetée est une recherche sans bénéfice individuel direct :

« a) La ou les autorisations accordées pour chaque lieu de recherches ;

« b) Le montant des indemnités éventuellement dues aux personnes qui se prêteront à la recherche ;

« c) La durée de la période d'exclusion.

#### « Article R. 2030

« Toute modification du projet de recherche affectant de manière substantielle les informations communiquées au comité doit faire l'objet d'une demande d'avis complémentaire accompagnée des justifications appropriées.

#### « Article R. 2031

« Les demandes d'avis mentionnées aux articles R. 2029 et R. 2030 sont adressées au comité par lettre recommandée avec demande d'avis de réception.

#### « TITRE IV

« Informations communiquées par le promoteur au ministre chargé de la santé dans sa lettre d'intention

#### « Article R. 2032

« Avant de réaliser ou de faire réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur de cette recherche déclare son intention au ministre chargé de la santé en lui faisant connaître :

« 1. Son identité ;

« 2. Le titre et l'objectif de la recherche, en précisant s'il s'agit d'une recherche avec ou sans bénéfice individuel direct ;

« 3. L'identité du ou des investigateurs pressentis, leurs titres, expérience et fonctions ;

« 4. L'identité du fabricant du médicament, produit, objet ou matériel si ce fabricant est distinct du déclarant ;

« 5. Les références des autorisations ou homologations éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, ainsi que les éventuelles décisions de refus, de suspensions ou de retrait de telles autorisations ou homologations ;

« 6. S'il y a lieu, l'identité de l'importateur ;

« 7. Le ou les lieux où la recherche se déroulera et, le cas échéant, les références de la ou des autorisations accordées pour chaque lieu de recherches sans bénéfice individuel direct ;

« 8. L'avis du comité consultatif de protection des personnes consulté sur le projet en application de l'article L. 209-12 ;

« 9. La raison sociale de l'entreprise d'assurance et le numéro du contrat souscrit par le promoteur ;

« 10. La date à laquelle il est envisagé de commencer la recherche et la durée prévue de cette dernière.

#### « Article R. 2033

« Si la recherche porte sur un médicament, un produit défini à l'article L. 658-11 ou un produit ou objet contraceptif, le promoteur indique, outre les informations prévues à l'article R. 2032 :

« 1. La phase d'expérimentation clinique ;

« 2. Le type d'essai ;

« 3. S'il y a lieu, l'indication thérapeutique faisant l'objet de l'essai ;

« 4. La posologie du médicament ou produit étudié et, s'il y a lieu, du médicament ou produit de référence ;

« 5. La durée du traitement ;

« 6. Les principaux critères d'inclusion et le nombre prévu des personnes devant se prêter à la recherche ;

« 7. Pour le médicament ou produit étudié :

« a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ou son nom de code ;

« b) Sa forme pharmaceutique ;

« c) Sa composition qualitative et quantitative, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la Pharmacopée européenne ou française ;

« d) La présence éventuelle d'un principe actif nouveau ;

« e) L'indication, si elles sont connues, des classes chimique, pharmacologique et clinique auxquelles appartient le principe actif ;

« f) Le lieu de fabrication du médicament ou produit.

« 8. Pour un médicament ou produit de référence :

« a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ;

« b) Sa forme pharmaceutique ;

« c) Sa composition qualitative et quantitative en principes actifs ;

« d) Son lieu de fabrication ;

« 9. Pour un placebo :

« a) Sa forme pharmaceutique ;

« b) Son lieu de fabrication.

« Article R. 2034

« Si la recherche porte sur un matériel ou un objet autre que contraceptif, le promoteur communique, outre les informations prévues à l'article R. 2032 :

« 1. Les résultats des essais réalisés *in vitro* et chez l'animal ainsi que la synthèse des essais préalables qui auraient pu être effectués chez l'homme ;

« 2. Un résumé du protocole de la recherche ;

« 3. Les documents attestant la conformité du matériel ou de l'objet aux exigences essentielles de sécurité et de santé et, selon le cas, aux normes françaises, aux normes des communautés européennes, aux normes internationales ou, à défaut, à toute norme étrangère ;

« 4. Toutes autres informations utiles relatives au matériel ou à l'objet, à son fonctionnement et à son utilisation.

« Article R. 2035

« Pour toute autre recherche, le promoteur communique, outre les informations prévues à l'article R. 2032, le protocole de la recherche et toutes informations sur le produit ou la méthode expérimentales.

« Article R. 2036

« La lettre d'intention est adressée au ministre chargé de la santé par envoi recommandé avec demande d'avis de réception.

« S'il s'agit d'une recherche sans bénéfice individuel direct dont le promoteur est le ministère de la défense, la lettre d'intention est adressée par l'intermédiaire du haut fonctionnaire de défense auprès du ministre chargé de la santé.

« Article R. 2037

« Toute modification de la recherche affectant de manière substantielle des informations prévues ci-dessus doit faire l'objet d'une communication complémentaire adressée au ministre dans la forme prévue à l'article R. 2036.

« TITRE V

« Dispositions financières

« Article R. 2038

« Les objets ou matériels ainsi que les médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5123 sont fournis gratuitement, ou mis gratuitement à disposition pendant le temps de l'essai par le promoteur.

« Le promoteur prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole de l'essai.

« Si la mise en œuvre du protocole est de nature à entraîner des frais supplémentaires de fonctionnement pour un établissement public ou privé, le promoteur prend ces frais en charge.

« Lorsque l'essai est réalisé dans un établissement public ou privé, la prise en charge des frais mentionnés aux deux précédents alinéas fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant légal de cet établissement.

« TITRE VI

« Fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct

« Article R. 2039

« Il est créé un fichier automatisé, dénommé " Fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ". Ce fichier est géré par le ministre chargé de la santé.

« Les informations contenues dans le fichier ont pour objet d'assurer le respect des dispositions des articles L. 209-15 et L. 209-17 relatives :

« a) A l'interdiction de se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ;

« b) A la période d'exclusion au cours de laquelle la personne ne peut se prêter à aucune autre recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct ;

« c) Au montant total des indemnités perçues par cette personne.

« Article R. 2040

« Le fichier est alimenté, consulté et mis à jour par les investigateurs des recherches. Son accès est subordonné à l'utilisation de codes d'accès confidentiels attribués aux titulaires d'au-

tonisation de lieux de recherches sans bénéfice individuel direct et aux investigateurs exerçant dans ces lieux. Ces codes sont changés au moins une fois par an et ne peuvent être réattribués.

« Article R. 2041

« Le fichier comporte, sur chaque personne, ci-après dénommée " volontaire ", qui se prête ou s'est prêtée, dans les douze mois écoulés, à une recherche sans bénéfice individuel direct, les données suivantes :

« a) L'identification du ou des lieux de recherches ;

« b) Les trois premières lettres du nom patronymique du volontaire ;

« c) Les deux premières lettres de son premier prénom ;

« d) Sa date de naissance ;

« e) Les dates de début et de fin de sa participation à la recherche ;

« f) La date d'expiration de la période d'exclusion en cours, ou de la dernière période écoulée, fixée en application du deuxième alinéa de l'article L. 209-17 ;

« g) S'il y a lieu, le montant total des indemnités que le volontaire a pu percevoir au cours des douze derniers mois, ou qu'il doit percevoir, en application de l'article L. 209-15.

« Article R. 2042

« Avant de recruter un volontaire pour une recherche, l'investigateur s'assure, en consultant le fichier :

« a) Que cette personne ne sera pas empêchée de participer à ladite recherche par une éventuelle participation ou période d'exclusion concomitante ;

« b) Que la somme de l'indemnité éventuellement due et de celles que l'intéressé a déjà pu percevoir au cours des douze mois précédents n'exécède pas le maximum annuel fixé par le ministre chargé de la santé en application de l'article L. 209-15.

« Article R. 2043

« Pour appliquer la règle du maximum annuel d'indemnités, les indemnités sont réputées versées aux dates de début de participation de l'intéressé aux essais.

« Article R. 2044

« Lorsqu'il recrute un volontaire pour une recherche, l'investigateur enregistre dans le fichier :

« a) Son code d'accès ;

« b) Les trois premières lettres du nom patronymique du volontaire, les deux premières lettres de son premier prénom et sa date de naissance ;

« c) Les dates de début et de fin de participation de l'intéressé à la recherche ;

« d) La date d'expiration de la période d'exclusion prévue ;

« e) Le montant de l'indemnité éventuellement due.

« Article R. 2045

« Les données relatives aux volontaires sont détruites à l'issue d'un délai de douze mois suivant le début de la dernière participation à une recherche, sous réserve que la période d'exclusion fixée pour cette recherche soit achevée.

« Article R. 2046

« Les volontaires sont informés par l'investigateur de l'existence du fichier et des données qui y sont contenues. Cette information est rappelée dans le résumé écrit remis aux intéressés en application du quatrième alinéa de l'article L. 209-9.

« Les volontaires peuvent vérifier auprès du titulaire de l'autorisation du lieu de recherches ou du ministre chargé de la santé l'exactitude des données les concernant présentes dans le fichier. Ils peuvent également vérifier la destruction de ces données au terme du délai prévu à l'article R. 2045. »

Art. 3. - La section II (Spécialités pharmaceutiques) du chapitre II du titre II du livre V (partie Réglementaire) du code de la santé publique est modifiée ainsi qu'il suit :

I. - L'article R. 5117 est abrogé et remplacé par les dispositions suivantes :

« Article R. 5117

« On entend par expérimentation des médicaments, au sens du 6 de l'article L. 505, toutes recherches, essais, ou expérimentations, ci-après dénommés essais, auxquels il est procédé :

« 1° En vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ;

« 2° Après la délivrance de cette autorisation.

« Sans préjudice des dispositions législatives et réglementaires du livre II bis du présent code, ces essais sont réalisés dans les conditions fixées au présent paragraphe. »

II. - Le second alinéa de l'article R. 5118 est ainsi rédigé :

« Les essais doivent être réalisés en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire et les bonnes pratiques cliniques dont les principes sont fixés par arrêtés du ministre chargé de la santé. »

III. - Après l'article R. 5119, il est inséré un article R. 5119-1 ainsi rédigé :

« Article R. 5119-1

« Les personnes qui dirigent et surveillent la réalisation d'essais chimiques, pharmaceutiques, biologiques, pharmacologiques ou toxicologiques sont dénommées expérimentateurs.

« Les médecins qui dirigent et surveillent la réalisation d'essais cliniques sont dénommés investigateurs.

« Les expérimentateurs et les investigateurs doivent, selon leur activité, disposer des qualifications et de l'expérience mentionnées à l'article R. 5119. »

IV. - Les articles R. 5120 à R. 5127 sont abrogés et remplacés par les dispositions suivantes :

« Article R. 5120

« Sous réserve des dispositions de l'article L. 209-12 du présent code et de celles prises pour leur application, les expérimentateurs, les investigateurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais sont tenus au secret professionnel en ce qui concerne notamment la nature des produits étudiés, les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus.

« Ils ne peuvent, sans l'accord du promoteur, donner d'informations relatives aux essais qu'au ministre chargé de la santé et aux médecins et pharmaciens inspecteurs mentionnés à l'article L. 209-13.

« Les essais ne peuvent faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord conjoint de l'expérimentateur ou de l'investigateur et du promoteur.

« Article R. 5121

« Le promoteur communique aux expérimentateurs des essais chimiques, pharmaceutiques, biologiques, pharmacologiques ou toxicologiques :

« 1. Le titre et l'objectif de l'essai demandé ;

« 2. L'identification du médicament soumis à l'essai :

« a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ou son nom de code ;

« b) Sa forme pharmaceutique ;

« c) Sa composition qualitative et quantitative, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;

« d) Son ou ses numéros de lot ;

« 3. La synthèse des prérequis mentionnée à l'article R. 2029 du présent code, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse.

« Article R. 5122

« Le promoteur communique aux investigateurs d'essais cliniques :

« 1. Le titre et l'objectif de l'essai demandé ;

« 2. Pour le médicament soumis à l'essai :

« a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ou son nom de code ;

« b) Sa forme pharmaceutique ;

« c) Sa composition qualitative et quantitative, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;

« d) Son ou ses numéros de lot ;

« e) Sa date de péremption ;

« 3. Pour un médicament de référence :

« a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ;

« b) Sa forme pharmaceutique ;

« c) Sa composition qualitative et quantitative en principes actifs ;

« d) Son ou ses numéros de lot ;

« e) Sa date de péremption.

« 4. Pour un placebo :

« a) Sa forme pharmaceutique ;

« b) Sa composition ;

« c) Son ou ses numéros de lot ;

« d) Sa date de péremption.

« 5. Les informations qui seront données, en application de l'article L. 209-9, aux personnes sollicitées de se prêter à l'essai et les modalités de recueil du consentement de ces personnes, y compris le ou les documents qui leur seront remis ;

« 6. Une copie de l'attestation d'assurance ;

« 7. Le cas échéant, la période d'exclusion mentionnée à l'article L. 209-17 ;

« 8. L'avis du comité consultatif de protection des personnes consulté sur le projet en application de l'article L. 209-12, si l'investigateur n'en dispose pas déjà ;

« 9. La synthèse des prérequis mentionnée à l'article R. 2029 du présent code, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;

« 10. Le protocole de l'essai clinique ;

« 11. Les références des autorisations de mise sur le marché éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament ainsi que celles des éventuelles décisions de refus, de suspension ou de retrait de telles autorisations ;

« 12. L'identité des autres investigateurs qui participent au même essai et les lieux où ils conduisent leurs travaux.

« Les investigateurs peuvent demander au promoteur tout document ou essai complémentaire s'ils s'estiment insuffisamment éclairés par les informations fournies.

« Article R. 5123

« Les médicaments ou produits soumis à l'essai et les éventuels médicaments de référence ou produits de référence ou placebos doivent être préparés selon les bonnes pratiques de fabrication dont les principes sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé.

« L'étiquetage de ces médicaments ou produits comporte :

« 1. Le nom du promoteur et son adresse ;

« 2. La référence de l'essai en cours ;

« 3. La référence permettant de connaître leur formule intégrale, leur numéro de lot de fabrication, leur date de péremption ;

« 4. Les indications nécessaires à leur bonne conservation ;

« 5. L'inscription suivante : " Utilisation sous stricte surveillance médicale (art. R. 5123 du code de la santé publique) ".

« Article R. 5124

« Lorsqu'un essai clinique est conduit dans un établissement public ou privé, le promoteur fait connaître préalablement au directeur de l'établissement, pour information :

« 1. Le titre de l'essai ;

« 2. L'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement ;

« 3. La date à laquelle il est envisagé de commencer l'essai et la durée prévue de celui-ci ;

« 4. Les éléments du protocole et toutes autres informations utiles pour l'application des dispositions de l'article R. 2029.

« Article R. 5124-1

« Lorsqu'un essai clinique est conduit dans un établissement, public ou privé, titulaire d'une licence de pharmacie, le promoteur communique préalablement au pharmacien de l'établissement, pour information :

- « 1. Le titre et l'objectif de l'essai ;
- « 2. a) Pour un médicament soumis à l'essai, les renseignements mentionnés au 2 de l'article R. 5122 ;  
b) Pour un médicament de référence, les renseignements mentionnés au 3 de l'article R. 5122 ;  
c) Pour un placebo, les renseignements mentionnés au 4 de l'article R. 5122 ;
- « 3. La synthèse des prérequis mentionnée à l'article R. 2029 du présent code, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;
- « 4. Les éléments du protocole de l'essai clinique utiles pour la détention et la dispensation des médicaments et produits employés ;
- « 5. L'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement ;
- « 6. La date à laquelle il est envisagé de commencer l'essai et la durée prévue de celui-ci.

« Article R. 5125

« Le directeur et le pharmacien mentionnés aux articles R. 5124 et R. 5124-1 sont soumis aux obligations définies à l'article R. 5120.

« Article R. 5126

« En cas de nécessité impérieuse pour la santé publique, le promoteur peut être autorisé à fournir à titre onéreux à des établissements de soins un médicament dans des conditions fixées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

« Cette autorisation ne peut être accordée qu'après avis de la commission mentionnée à l'article R. 5140, et lorsque toutes les conditions suivantes sont réunies :

- « 1. Le médicament concerné est destiné à traiter une maladie grave ;
- « 2. Il ne peut être remplacé par un autre traitement ;
- « 3. Il existe des preuves d'efficacité et de sécurité suffisantes pour permettre son utilisation dans des conditions approuvées par le ministre chargé de la santé ;
- « 4. Une demande d'autorisation de mise sur le marché français a été déposée ou une lettre d'engagement de dépôt d'une telle demande a été adressée au ministre chargé de la santé ;
- « 5. Le promoteur s'engage à poursuivre les essais nécessaires pour la constitution du dossier d'autorisation de mise sur le marché.

« L'autorisation mentionnée au deuxième alinéa du présent article est accordée pour une durée maximale d'un an.

« Article R. 5127

« Tout essai donne lieu à un rapport établi par l'expérimentateur ou l'investigateur qui a réalisé cet essai. Ce rapport doit être daté et signé et rappeler :

- « 1. L'identité du ou des expérimentateurs ou investigateurs, leurs titres, expérience et fonctions ;
- « 2. Les dates et lieux de réalisation de l'essai ;
- « 3. Pour le médicament soumis à l'essai, les renseignements mentionnés au 2 de l'article R. 5122 ;
- « 4. Pour un médicament de référence, les renseignements mentionnés au 3 de l'article R. 5122 ;
- « 5. Pour un placebo, les renseignements mentionnés au 4 de l'article R. 5122. »

Art. 4. - Le début du premier alinéa de l'article R. 5140 du code de la santé publique est modifié comme suit :

« Les décisions mentionnées aux articles R. 5126, R. 5135... »  
(Le reste sans changement.)

Art. 5. - Il est ajouté au livre V du code de la santé publique (partie Réglementaire) l'article R. 5266-16 suivant :

« Article R. 5266-16

« Les essais auxquels il est procédé en vue de l'autorisation prévue à l'article L. 658-11 ou après la délivrance de cette autorisation sont soumis aux conditions fixées aux articles R. 5117 à R. 5127. »

Art. 6. - L'article 2 du décret n° 69-104 du 3 février 1969 susvisé est complété par les dispositions suivantes :

« Les essais, réalisés avant ou après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, sont soumis aux conditions fixées aux articles R. 5117 à R. 5127 du code de la santé publique. »

Art. 7. - Par dérogation transitoire aux dispositions du titre II du livre II bis (partie Réglementaire) du code de la santé publique et sous réserve qu'ils aient fait l'objet du dépôt d'un dossier complet de demande d'autorisation dans les trois mois suivant la date de publication du présent décret, les lieux de recherches sans bénéfice individuel direct en activité à cette date pourront continuer de fonctionner jusqu'à ce que le ministre chargé de la santé se soit prononcé sur leur demande.

Les mêmes dérogations s'appliquent pour l'autorisation des lieux de recherches mentionnés à l'article R. 2028.

Art. 8. - Le ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, le garde des sceaux, ministre de la justice, le ministre de la défense, le ministre de l'intérieur, le ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale, le ministre de la recherche et de la technologie et le ministre délégué auprès du ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, chargé du budget, sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 27 septembre 1990.

MICHEL ROCARD

Par le Premier ministre :

*Le ministre de la solidarité, de la santé  
et de la protection sociale.*

CLAUDE EVIN

*Le ministre d'Etat, ministre de l'économie,  
des finances et du budget.*

PIERRE BERÉGOVOY

*Le garde des sceaux, ministre de la justice.*

PIERRE ARPAILLANGE

*Le ministre de la défense.*

JEAN-PIERRE CHEVENEMENT

*Le ministre de l'intérieur.*

PIERRE JOXE

*Le ministre de la recherche et de la technologie.*

HUBERT CURIEN

*Le ministre délégué auprès du ministre d'Etat,  
ministre de l'économie, des finances et du budget,  
chargé du budget.*

MICHEL CHARASSE

A N N E X E 2

GUIDE FRANCAIS DES BONNES PRATIQUES  
CLINIQUES

## BONNES PRATIQUES CLINIQUES

**Avis aux promoteurs et aux investigateurs  
pour les essais cliniques des médicaments**

*(Non paru au Journal officiel)*

---

**1987**

	<u>Pages</u>
3.2. <i>Pendant l'essai</i> .....	14
3.2.1. <i>Respect du protocole et de ses annexes</i> .....	14
3.2.2. <i>Recueil des données</i> .....	15
3.2.3. <i>Gestion des produits étudiés</i> .....	15
3.2.4. <i>Evénements critiques</i> .....	15
3.2.5. <i>Disponibilité</i> .....	15
3.3. <i>Après l'essai</i> .....	15
4. <i>Aspects spécifiques de certains essais</i> .....	17
4.1. <i>Essai multicentrique</i> .....	17
4.2. <i>Essai en cabinet médical</i> .....	17
4.3. <i>Essai sans objectif thérapeutique</i> .....	18
5. <i>Responsabilités du « comité d'éthique »</i> .....	19
5.1. <i>Consultation du « comité d'éthique »</i> .....	19
5.2. <i>Echanges entre « comité d'éthique » et investigateur</i> .....	19
6. <i>Contrôle de la qualité</i> .....	21
6.1. <i>Vérification de la qualité par l'investigateur</i> .....	21
6.2. <i>Vérification de la qualité par le promoteur</i> .....	21
6.3. <i>Vérification de la qualité par les Autorités de tutelle</i> .....	21

---

## PRÉAMBULE

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

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

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

---

## 1. DÉFINITIONS DE TERMES

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

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

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

### 1.2. Contrôle de la qualité

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

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

### 1.3. Promoteur

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

### 1.4. Investigateur

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

### 1.5. Moniteur

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

### 1.6. Lieu de l'expérimentation

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

### 1.7. Prérequis

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

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

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

---

(\* ) Association Française de Normalisation (AFNOR).

### 1.8. Protocole

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

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

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

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

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

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

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

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

### 1.12. Dossier du malade

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

### 1.13. Produits étudiés

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

### 1.14. Lot

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

### 1.15. Contrat entre promoteur et investigateur

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

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

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

---

## 2. RESPONSABILITÉS DU PROMOTEUR

### 2.1. Choix de l'investigateur

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

### 2.2. Choix du moniteur

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

### 2.3. Relations promoteur - investigateur

Elles s'effectuent par l'intermédiaire du moniteur.

#### 2.3.1. Visites initiales

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

- s'assure de :
  - la qualification de l'investigateur ;
  - des moyens de l'investigateur pour mener à bien l'essai demandé en terme de :
    - disponibilité ;
    - recrutement des sujets ;
    - plateau technique et environnement ;
  - la compatibilité de l'essai proposé avec les autres projets de recherche de l'investigateur sur les mêmes types de sujets ;
- remet les prérequis à l'investigateur ;
- reçoit de l'investigateur un document décrivant l'équipe qui participera de près ou de loin à cette étude avec noms et fonctions dans l'essai ;
- communique à chaque investigateur le nom des autres investigateurs qui effectuent des essais sur le même médicament ;
- informe l'investigateur des procédures prévues en cas d'événements critiques et des possibilités de joindre en urgence la (ou les) personnes compétente(s) désignée(s) par le promoteur ;
- procède à la discussion détaillée du protocole et de ses annexes avant acceptation écrite par le promoteur et l'investigateur ;
- recueille toutes les normes et méthodes des examens qui seront pratiqués durant l'essai ;
- vérifie les conditions de stockage des produits étudiés ;
- vérifie l'acceptation écrite des dispositions du contrat par les deux parties ;
- s'assure de l'engagement écrit du promoteur et de l'investigateur à se conformer aux Bonnes Pratiques Cliniques en ce qui les concerne, et à accepter les contrôles prévus.

### 2.3.2. Visites périodiques

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

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

### 2.4. Consultation d'un « comité d'éthique »

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

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

### 2.5. Responsabilités relatives aux effets indésirables

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

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

### 2.6. Responsabilités relatives aux produits étudiés

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

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

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

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

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

### **2.7. Archivage**

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

- prérequis ;
- protocole et annexes ;
- données individuelles ;
- documents de suivi ;
- rapport final ;
- analyses statistiques.

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

### **2.8. Obligations réglementaires**

Le promoteur vérifie que les dispositions réglementaires sont respectées.

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

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

---

### 3. RESPONSABILITÉS DE L'INVESTIGATEUR

#### 3.1. Avant le début de l'essai

##### 3.1.1. Qualification

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

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

##### 3.1.2. Connaissance des produits étudiés

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

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

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

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

##### 3.1.4. Disponibilité

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

##### 3.1.5. Adéquation des locaux et des équipements

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

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

##### 3.1.6. Recrutement des sujets

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

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

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

#### 3.1.7. Consentement des sujets

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

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

#### 3.1.8. Avis d'un « comité d'éthique »

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

#### 3.1.9. Acceptation du contrat

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

#### 3.1.10. Engagement de l'investigateur

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

#### 3.1.11. Constitution de l'équipe

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

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

### 3.2. Pendant l'essai

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

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

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

### 3.2.2. Recueil des données

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

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

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

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

### 3.2.3. Gestion des produits étudiés

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

### 3.2.4. Evénements critiques

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

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

### 3.2.5. Disponibilité

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

## 3.3. Après l'essai

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

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

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

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

---

## 4. ASPECTS SPÉCIFIQUES DE CERTAINS ESSAIS

### 4.1. Essai multicentrique

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

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

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

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

### 4.2. Essai en cabinet médical

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

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

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

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

#### 4.3. Essai sans objectif thérapeutique

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

Une attention particulière doit être portée sur les points suivants :

- nécessité d'une compétence spécifique de l'investigateur ;
  - conditions nécessaires et suffisantes d'installation des locaux permettant d'assurer la sécurité des sujets participants ;
  - modalités et procédures de recrutement des sujets participants et notamment évaluation de la qualité de « volontaire sain » ;
  - conditions d'indemnisation des sujets ;
  - consentement des sujets, normalement par écrit.
-

## 5. RESPONSABILITÉS DU « COMITÉ D'ÉTHIQUE »

### 5.1. Consultation du « comité d'éthique »

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

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

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

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

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

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

### 5.2. Echanges entre « comité d'éthique » et investigateur

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

---

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

## 6. CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

A N N E X E 3

DECLARATION D'HELSINKI

DECLARATION D'HELSINKI

Recommandations destinées à guider les médecins dans  
les recherches biomédicales portant sur l'être humain

Adoptée par la Dix-huitième Assemblée médicale mondiale, à  
Helsinki, Finlande, 1964, et révisée par la Vingt-Neuvième  
Assemblée médicale mondiale, Tokyo, Japon, 1975.

INTRODUCTION

La mission du médecin est de veiller à la santé de l'homme. Il exerce  
cette mission dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

Le Serment de Genève engage le médecin à "considérer la santé du  
patient comme son premier souci" et le Code International d'Ethique  
Médicale "interdit au médecin de donner un conseil ou de poser un acte  
médical prophylactique, diagnostique ou thérapeutique qui ne soit pas  
justifié par l'intérêt direct du patient et notamment d'affaiblir la résis-  
tance physique ou mentale d'un être humain, à moins de nécessité  
thérapeutique".

L'objet de la recherche biomédicale portant sur l'être humain doit être  
l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et prophylac-  
tiques et la compréhension de l'étiologie et de la pathogenèse des maladies.

Dans la pratique médicale courante, toute méthode diagnostique, théra-  
peutique ou prophylactique comporte des risques : ceci s'applique à  
fortiori à la recherche biomédicale.

|| Le progrès de la médecine est fondé sur la recherche qui, en définitive,  
doit s'appuyer sur l'expérimentation portant sur l'homme.

Il convient dans le domaine de la recherche biomédicale d'établir une  
distinction fondamentale entre, d'une part une recherche à but essentiel-  
lement diagnostique ou thérapeutique à l'égard du patient, d'autre part  
une recherche dont l'objet essentiel est purement scientifique et sans  
finalité diagnostique ou thérapeutique directe à l'égard du patient.

Des précautions spéciales doivent être prises dans la conduite de recher-  
ches pouvant porter atteinte à l'environnement et le bien-être des  
animaux employés au cours des recherches doit être protégé.

Comme il s'est avéré indispensable pour le progrès de la science et pour  
le bien de l'humanité souffrante d'appliquer les résultats des expériences  
de laboratoire à l'homme, l'Association médicale mondiale a rédigé les  
recommandations qui suivent en vue de servir de guide à tout médecin  
procédant à des recherches biomédicales. Ces recommandations devront  
être revues périodiquement dans l'avenir. Il est souligné que ces règles  
ont été rédigées seulement pour éclairer la conscience des médecins du  
monde entier. Ceux-ci ne sont pas exonérés de leur responsabilité  
pénale, civile et déontologique à l'égard des lois et règles internes de  
leur propre pays.

## 1. PRINCIPES DE BASE

1. La recherche biomédicale portant sur des êtres humains doit être conforme aux principes scientifiques généralement reconnus et doit être basée sur une expérimentation réalisée en laboratoire et sur l'animal, exécutée de manière adéquate, ainsi que sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique.
2. Le projet et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation portant sur l'être humain doivent être clairement définis dans un protocole expérimental qui doit être soumis à un comité indépendant désigné spécialement à cet effet, pour avis et conseils.
3. L'expérience sur l'être humain doit être menée par des personnes scientifiques qualifiées et sous la surveillance d'un clinicien compétent. La responsabilité à l'égard du sujet de l'expérimentation doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et ne peut jamais incomber au sujet lui-même, même s'il a donné son consentement.
4. Avant d'entreprendre une expérience, il faut évaluer soigneusement les risques et les avantages prévisibles pour le sujet ou pour d'autres. Les intérêts du sujet doivent toujours passer avant ceux de la science ou de la société.
5. Le droit du sujet à sauvegarder son intégrité et sa vie privée doit toujours être respectée. Toutes précautions doivent être prises pour réduire les répercussions de l'étude sur l'intégrité physique et mentale du sujet, ou sur sa personnalité.
6. Un médecin ne doit entreprendre un projet de recherche que s'il estime être en mesure d'en prévoir les risques potentiels. Un médecin doit arrêter l'expérience si les risques se révélant l'emporter sur les bénéfices escomptés.
7. Lors de la publication des résultats de la recherche, le médecin doit veiller à ce qu'il ne soit pas porté atteinte à l'exactitude des résultats. Des rapports sur une expérimentation non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne devront pas être publiés.
8. Lors de toute recherche sur l'homme, le sujet éventuel sera informé de manière adéquate des objectifs, méthodes, bénéfices escomptés ainsi que des risques potentiels de l'étude et des désagréments qui pourraient en résulter pour lui. Il (elle) devra également être informé(e) qu'il (qu'elle) est libre de revenir sur son consentement à tout moment. Le médecin devra obtenir le consentement libre et éclairé du sujet, de préférence par écrit.
9. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé du sujet au projet de recherche, le médecin devra prendre des précautions particulières si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance, ou doit donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, il serait préférable que le consentement soit sollicité par un médecin non engagé dans l'expérience en cause et qui soit complètement étranger à la relation médecin-sujet.

10. En cas d'incapacité légale et notamment s'il s'agit d'un mineur, le consentement devra être sollicité auprès du représentant légal, compte-tenu des législations nationales. Au cas où une incapacité physique ou mentale rend impossible l'obtention d'un consentement éclairé, l'autorisation des proches parents responsables remplace, sous la même réserve, celle du sujet.
11. Le protocole de la recherche devra toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques impliquées dans cette recherche et devra indiquer que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

## II. RECHERCHE MEDICALE ASSOCIEE AVEC DES SOINS MEDICAUX (RECHERCHE CLINIQUE)

1. Lors du traitement d'un malade, le médecin doit être libre de recourir à une nouvelle méthode diagnostique ou thérapeutique, s'il (si elle) juge que celle-ci offre un espoir de sauver la vie, rétablir la santé ou soulager les souffrances du malade.
2. Le médecin devra peser les avantages, les risques et inconvénients potentiels d'une nouvelle méthode par rapport aux méthodes courantes de diagnostic et de thérapeutique les meilleurs.
3. Lors de toute étude clinique - avec ou sans groupe témoin - le malade devra bénéficier des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles.
4. Le refus du patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations existant entre le médecin et le malade.
5. Si le médecin estime qu'il est essentiel de ne pas demander le consentement éclairé du sujet, les raisons spécifiques de cette proposition devront être contenues dans le protocole de l'expérimentation envisagée transmis préalablement à un comité indépendant, selon la procédure prévue au 1-2 ci-dessus.
6. Le médecin ne peut associer la recherche biomédicale avec des soins médicaux, en vue de l'acquisition de connaissances médicales nouvelles, que dans la mesure où cette recherche biomédicale est justifiée par une utilité diagnostique ou thérapeutique potentielle à l'égard de son malade.

## III. RECHERCHE BIOMEDICALE NON THERAPEUTIQUE

1. Dans l'application d'expériences purement scientifiques entreprises sur l'homme, le devoir du médecin est de rester le protecteur de la vie et de la santé du sujet de l'expérience.

2. Les sujets doivent être des volontaires en bonne santé ou des malades atteints d'une affection étrangère à l'étude.
3. L'expérimentateur ou l'équipe de recherche doivent arrêter l'expérience si, à leur avis, sa poursuite peut être dange-  
reuse pour le sujet.
4. Dans la recherche médicale les intérêts de la science et ceux de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.

Octobre 1975

A N N E X E 4

N O M B R E   D E   C O M I T E S   C O N S U L T A T I F S   P A R   R E G I O N

A N N E X E 5

INSTRUCTIONS GENERALES POUR REMPLIR LES  
CAHIERS D'OBSERVATION

**Nombre maximal de comité(s) consultatif(s) autorisé(s)  
pour chaque région :**

- ALSACE	2
- AQUITAINE	3
- AUVERGNE	1
- BOURGOGNE	1
- BRETAGNE	2
- CENTRE	2
- CHAMPAGNE ARDENNE	1
- CORSE	1
- FRANCHE COMTE	1
- ILE DE FRANCE	40
- LANGUEDOC ROUSSILLON	3
- LIMOUSIN	1
- LORRAINE	2
- MIDI PYRENNEES	2
- NORD PAS DE CALAIS	3
- BASSE NORMANDIE	1
- HAUTE NORMANDIE	1
- PAYS DE LOIRE	2
- PICARDIE	1
- POITOU CHARENTES	1
- PROVENCE ALPES COTE D'AZUR	5
- RHONE ALPES	7
- GUADELOUPE	1
- GUYANE	1
- MARTINIQUE	1
- REUNION	1

**INSTRUCTIONS GENERALES  
POUR COMPLETER LES CAHIERS D'OBSERVATION**

Ces instructions sont données par le moniteur à l'investigateur lors de la visite "pré-study", au moment où ils revoient ensemble le cahier d'observation destiné à recevoir toutes les informations recueillies par l'investigateur au cours de l'essai.

1. Toutes les données portées dans le cahier d'observation doivent être écrites lisiblement au stylo-bille. Lorsqu'une feuille du cahier d'observation est remplie, il faut s'assurer que son double autocopiant a été imprimé lisiblement lui aussi.
2. Avant de détacher une feuille du cahier d'observation, il faut s'assurer que dans sa partie supérieure, le numéro d'identification et les initiales du patient correspondant ont bien été notés dans les emplacements prévus à cet effet.
3. Si une information demandée dans le cahier d'observation manque à l'investigateur, il doit le préciser à côté de l'emplacement prévu pour la noter (sans quoi, on pourrait croire que l'investigateur possède effectivement cette information et qu'il a oublié de la transcrire dans le cahier d'observation).
4. Quand une réponse codée est demandée dans le cahier d'observation, il faut se reporter à la liste des codes figurant après la question correspondante.

Par exemple :

NON = 0

OUI = 1

NORMAL = 0

ANORMAL = 1

## 5. Données numériques

- \* Il faut les transcrire dans le cahier d'observation en respectant le nombre de cases prévues pour cela.

Si le résultat à transcrire comporte un chiffre de plus que l'emplacement prévu à cet effet, il faut, selon les cas, l'arrondir à la décimale supérieure ou inférieure.

Par exemple :

urée = 5,34 mmol/l      arrondir à 5,3

urée = 5,35 mmol/l      arrondir à 5,4

si 2 cases seulement sont prévues dans le cahier d'observation.

Si, au contraire, le résultat à transcrire comporte un chiffre de moins que l'emplacement prévu, un zéro doit être placé dans la case restant vide.

Par exemple :

cholesterol = 5,5 mmol/l      écrire 5,50

si 2 chiffres après la virgule sont prévus dans le cahier d'observation.

- \* Il faut s'assurer que les unités des résultats que l'on transcrit dans le cahier d'observation sont bien les mêmes que celles prévues dans ce cahier (par exemples les triglycérides doivent-ils être indiqués en g/l ou en mmol/l ?).

Si ce n'est pas le cas, il faut alors écrire le résultat en face de l'emplacement prévu en notant bien l'unité dans laquelle il a été obtenu (et le moniteur se chargera d'en faire la conversion dans l'unité demandée au moment où il vérifiera les feuilles d'observation).

- ## 6.
- Tous les commentaires apportés aux résultats demandés doivent être écrits de façon lisible, et en respectant les emplacements réservés à cet effet quand il y en a.

7. Dans le cas d'un essai en double aveugle, la vignette de randomisation du patient doit être décollée du conditionnement du produit qui lui est remis et collée dans le cahier d'observation à l'emplacement prévu pour cela.
8. Chaque cahier d'observation complété doit être daté et signé par l'investigateur.
9. La correction des résultats portés dans le cahier d'observation doit être faite de la façon suivante : l'investigateur doit barrer la donnée fautive en la laissant lisible, il doit écrire la donnée exacte à côté, dater et signer.

A N N E X E 6

R A P P O R T F I N A L D E L ' E S S A I T H E R A P E U T I Q U E

## **LE RAPPORT FINAL DE L'ESSAI THERAPEUTIQUE**

**Le rapport final de l'essai est formé de plusieurs volumes :**

- le premier volume est la description de l'essai avec les résultats obtenus,
- le deuxième volume est la liste, paramètre par paramètre, de toutes les informations recueillies au cours de l'essai,
- le troisième volume est l'analyse statistique de l'essai.

### **I VOLUME I**

#### **1. Introduction**

Elle regroupe des informations concernant :

- la classe thérapeutique à laquelle appartient le produit en expérimentation,
- la maladie traitée,
- les résultats des précédents travaux sur le produit en expérimentation et les produits similaires.

#### **2. Rapport de l'essai**

**a) But de l'essai : objectifs primaires et secondaires**

**b) Description de l'essai**

- . méthodologie de l'essai (comme dans le protocole technique),
- . lieu de l'essai (en cas d'essai multicentrique, tous les centres doivent être cités),
- . durée de l'essai (avec les dates de début et de fin).

**c) Le produit étudié**

- . nom chimique,
- . procédé d'obtention des unités thérapeutiques,
- . conditionnement et étiquetage du produit,
- . évaluation du produit : mesure de l'efficacité, de la tolérance, de la compliance,
- . description des méthodes statistiques employées et valeur de p retenue pour la signification statistique.

**d) Les résultats présentés sous forme de tableaux**

- . description des données démographiques moyennes,
- . description de toutes les déviations mineures et majeures au protocole,
- . description de toutes les sorties prématurées de l'essai,
- . résultats de l'analyse statistique des paramètres d'efficacité et de tolérance.

**e) Discussion des résultats**

**f) Conclusion**

**g) Références**

**3. Appendices**

- un exemplaire du protocole technique de l'essai,
- une copie de l'approbation écrite du Comité d'Ethique,
- un exemplaire du formulaire de consentement libre et éclairé,
- les valeurs normales des laboratoires d'analyses pour les paramètres biologiques étudiés,
- une copie du curriculum vitae du ou des investigateurs.
- attestation de conformité aux BPC

**II VOLUME II**

Il regroupe l'ensemble des données brutes, c'est-à-dire les données démographiques individuelles et les valeurs individuelles des paramètres d'efficacité et de tolérance.

**III VOLUME III**

C'est le rapport statistique de l'essai.

A N N E X E 7

GUIDE DES BONNES PRATIQUES CLINIQUES  
EUROPEENNES

4<sup>e</sup> colloque DPHM/INSERM  
L'Europe du médicament : réalités et ambitions  
INSERM Vol. 213, 1990, pp 433-474

BONNES PRATIQUES CLINIQUES  
POUR LES ESSAIS DE MEDICAMENTS  
DANS LA COMMUNAUTE EUROPEENNE (1)

---

(1) "Note explicative" adoptée par le Groupe de Travail du Comité des spécialités pharmaceutiques sur l'efficacité des médicaments (traduction provisoire, proposée par le Ministère français chargé de la santé).

# TABLE DES MATIERES

## AVANT-PROPOS

AVANT-PROPOS.....	434
GLOSSAIRE.....	436
CHAPITRE 1 : PROTECTION DES PERSONNES PARTICIPANT AUX ESSAIS ET CONSULTATION DES COMITES D'ETHIQUE.....	443
Protection des personnes participant aux essais.....	443
Comités d'éthique.....	443
Consentement éclairé.....	444
CHAPITRE 2 : RESPONSABILITES.....	446
Promoteur.....	446
Moniteur.....	448
Investigateur.....	449
CHAPITRE 3 : RECUEIL ET GESTION DES DONNEES.....	452
Investigateur.....	452
Promoteur et Moniteur.....	453
Archivage des données.....	454
Langues et terminologie.....	454
CHAPITRE 4 : STATISTIQUES.....	455
Méthodes statistiques.....	455
Randomisation et procédures en innu.....	455
Analyses statistiques.....	456
CHAPITRE 5 : ASSURANCE DE QUALITE.....	457
ANNEXE.....	459

Le présent document doit être lu et interprété à la lumière des directives 65/65/CEE et 75/318/CEE (1) (annexe 1).

L'objectif de la présente note explicative est d'établir les principes de bonnes pratiques cliniques pour les essais de médicaments chez l'homme dans la Communauté européenne. Ces principes concernent essentiellement l'industrie pharmaceutique, mais aussi toutes les parties qui contribuent à produire des données cliniques en vue de l'enregistrement de médicaments. Ils s'appliquent aux quatre phases de l'évaluation clinique des médicaments y compris les études de biodisponibilité et de bioéquivalence. De plus, ils peuvent être appliqués plus largement par toute personne entreprenant des études expérimentales chez l'homme.

Toutes les parties intervenant dans l'évaluation des médicaments s'engagent à mener ces études selon ces principes dans un climat de confiance mutuelle. Pour garantir les droits et la protection des personnes qui se prêtent à des essais, pour établir la crédibilité des données et pour améliorer la qualité éthique, scientifique et technique des essais, il est nécessaire de formaliser à l'avance et par écrit des procédures concernant leur organisation et leur conduite, le recueil des données, les documents et les vérifications. Un projet rigoureux sur le plan statistique est essentiel ; il est d'ailleurs contraire à l'éthique de faire participer des êtres humains à des essais qui sont mal conçus et qui seraient mal conduits. Le respect de telles procédures permet d'attester que toutes les données, toutes les informations et tous les documents ont été correctement produits, consignés et rapportés.

(1) La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, volume III, 1989, pages 115-132, cat. n° CB-55-89-843-EN-C, ISBN 92-825-9612-2.

Confidentialité (concernant les personnes participant à un essai) : respect du secret de l'identité des personnes participant à un essai, et de toute information à caractère personnel ou médical les concernant. Si les procédures de vérification exigent l'inspection de ces données, seule une personne dûment autorisée peut y avoir accès. Toute information permettant d'identifier une personne doit être gardée confidentielle. L'autorisation d'utiliser les données pour vérification doit être obtenue de la personne avant le début de l'essai, en l'assurant d'une parfaite confidentialité.

Lorsqu'il rapporte un événement indésirable ou toute autre information au promoteur et(ou) aux autorités concernées, l'investigateur doit s'assurer que la vie privée de la personne n'est pas violée.

Confidentialité (documentation du promoteur) : maintien du secret d'informations confidentielles provenant du promoteur et ayant un rapport avec la planification, l'exécution, la vérification, l'audit ou l'évaluation d'un essai clinique.

Consentement éclairé : acceptation libre et formellement exprimée d'une personne en vue de participer à un essai donné et documents y afférant. Cette acceptation formelle ne doit être demandée qu'après information de la personne, précisant les objectifs, les bénéfices, les risques et inconvénients potentiels liés à l'essai ; la personne doit également être informée de ses droits et responsabilités, conformément à la version en vigueur de la déclaration d'Helsinki.

Contrôle de qualité : procédures opératoires et actions mises en oeuvre dans le cadre du système d'assurance de qualité, pour vérifier que les exigences de qualité de l'essai sont respectées.

Les actions de contrôle de qualité concernent tous les membres de l'équipe chargée de l'essai, y compris le personnel du promoteur ou de l'organisme prestataire de service intervenant dans la planification, la conduite, le monitoring et l'évaluation de l'essai, la rédaction des rapports et le traitement des données. Elles visent à éviter que les personnes participant à un essai soient exposées à des risques inutiles ou que des conclusions erronées soient tirées de données non fiables.

Coordonnateur (local) de l'essai : personne possédant l'expérience adéquate, désignée par l'investigateur pour participer à la gestion de l'essai sur le site.

Bonnes pratiques de fabrication (BPF) : partie de l'assurance de qualité pharmaceutique qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme, selon les normes de qualité adaptées à l'usage prévu et en conformité avec les spécifications de ces médicaments.

Toute référence aux BPF doit être comprise comme une référence aux BPF communautaires en vigueur ("La Réglementation des Médicaments dans la Communauté européenne", Volume IV).

Brochure de l'investigateur : ensemble de données comportant toutes les informations pertinentes connues avant le début d'un essai clinique : les données chimiques, pharmaceutiques, les données toxicologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez les animaux et les résultats d'essais menés chez l'homme antérieurement. La brochure doit contenir suffisamment d'informations pour justifier le type, la taille et la durée de l'essai proposé. Les informations doivent être mises à jour durant l'essai en fonction d'éventuelles données nouvelles.

Cahier d'observation : relevé, décrit dans le protocole, des données et des autres informations concernant chaque personne participant à un essai. Les données peuvent être enregistrées sur tout support, y compris sur support magnétique ou optique, à condition que le système soit fiable et qu'il permette la vérification.

Comité d'éthique : organe indépendant comprenant des représentants des professions médicales et para-médicales, de même que des non-professionnels de santé, dont la responsabilité est de vérifier que la sécurité, la protection et les droits des personnes participant à un essai donné sont assurés, avec comme prolongement de rassurer le grand public.

Les comités d'éthique doivent être constitués et fonctionner de façon que l'aptitude et la disponibilité des investigateurs, les moyens logistiques et les protocoles, ainsi que le mode de recrutement des personnes participant aux essais et les garanties de confidentialité puissent être évalués objectivement et impartialement, en toute indépendance vis-à-vis de l'investigateur, du promoteur et des autorités concernées.

Le statut juridique, la constitution et les exigences réglementaires concernant les comités d'éthique, les comités d'examen ou toute institution similaire peuvent varier d'un pays à l'autre.

La liste des membres du comité d'éthique (précisant leur fonction), ainsi qu'une description de ses modalités de fonctionnement et ses délais de réponse, doivent être accessibles au public.

## GLOSSAIRE

Assurance de qualité : systèmes et procédures mis en oeuvre pour s'assurer que l'essai est réalisé et que les données sont obtenues selon les bonnes pratiques cliniques, y compris les modalités portant sur l'éthique, les procédures opératoires standard, les rapports, les qualifications de qualité personnel, etc. La confirmation en est apportée par les contrôles de qualité en cours d'essai et les audits en cours d'essai ou après celui-ci ; ces contrôles et audits portent sur le déroulement de l'essai ainsi que sur les données.

Le personnel chargé des audits d'assurance de qualité doit être indépendant du personnel dirigeant l'essai concerné ou participant à sa réalisation.

Audit (d'un essai) : comparaison des données brutes et des relevés correspondants avec le rapport intermédiaire ou final afin de :

- contrôler que les données brutes ont été correctement rapportées ;
- contrôler que l'essai s'est bien déroulé selon le protocole et les procédures opératoires standards ;
- obtenir des informations supplémentaires n'apparaissant pas dans le rapport final ;
- rechercher si certains moyens ou procédures utilisés pour l'obtention des données ne sont pas de nature à mettre en cause la validité de celles-ci.

Les audits doivent être menés soit par le promoteur, mais par une équipe indépendante des services responsables de la recherche clinique, soit par un prestataire de service.

Un certificat d'audit est une déclaration certifiant qu'un audit adapté a bien été réalisé.

Bonnes pratiques cliniques (BPC) : norme pour la planification, la mise en oeuvre et le rapport d'un essai clinique afin d'attester :

- que les données sont crédibles ;
- que les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que la confidentialité des informations qui les concernent sont protégés.

Documentation : tout document (sur support papier, magnétique ou optique) décrivant les méthodes et la conduite de l'essai, les facteurs affectant l'essai et les mesures prises. Ceci inclut le protocole, les copies des demandes soumises aux autorités et aux comités d'éthique et les copies de leurs avis et décisions, le curriculum vitae du ou des investigateurs, les formulaires de consentement, les rapports du moniteur, les certificats d'audit, les correspondances pertinentes, les valeurs de référence des paramètres et variables, les données brutes, les cahiers d'observation remplis et le rapport final.

Données brutes : enregistrements ou copies certifiées conformes des données cliniques et para-cliniques originales de l'essai.

Données de base : dossiers des malades, enregistrements originaux d'appareils automatisés, tracés (ECG, EEG), radiographies, comptes rendus de laboratoire, etc.

Dossier de référence de l'essai : exemplaire sur support papier de toute la documentation relative à un essai clinique (voir Documentation).

Dossier du malade : document contenant les informations personnelles et médicales concernant un patient ou une autre personne volontaire (par exemple un dossier hospitalier, un rapport de consultations ou un dossier spécial du volontaire). Ces dossiers sont nécessaires pour la vérification de l'authenticité des informations présentées sur le cahier d'observation et, si nécessaire, pour le compléter ou le corriger, pour autant que les conditions réglementant l'utilisation et la consultation de ces documents soient respectées (voir confidentialité).

Effet indésirable : réaction nocive et non désirée se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour modifier une fonction organique. Dans le cas des essais cliniques, les atteintes dues à un surdosage, à des phénomènes d'abus ou de dépendance et à des interactions avec d'autres médicaments doivent être considérées comme des effets indésirables.

Essai clinique : tout essai systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains, afin d'en mettre en évidence ou d'en vérifier les effets et/ou d'identifier tout effet indésirable et/ou d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en établir l'efficacité et la sécurité d'emploi.

Essai multicentrique : essai clinique exécuté selon un protocole unique et des modalités identiques, réalisé dans des sites différents et donc par plus d'un investigateur (voir investigateur(s)).

Événement indésirable : tout événement indésirable subi par une personne pendant un essai clinique, qu'il soit considéré ou non comme lié au(x) médicament(s) étudié(s). Un événement indésirable grave est un événement indésirable dont l'issue est fatale, qui présente un risque pour la vie de la personne, qui est susceptible de provoquer un handicap permanent ou qui entraîne l'hospitalisation du patient ou la prolongation de son hospitalisation. En outre, toute anomalie congénitale ou manifestation maligne est considérée comme un événement indésirable grave. On appelle événement indésirable inattendu un événement dont le type, la gravité ou l'incidence ne sont pas mentionnés dans la brochure de l'investigateur, dans le dossier général de l'essai ou ailleurs. Lorsque, à l'issue de l'évaluation, une relation probable entre la prise du médicament et l'événement indésirable est établie, cet événement indésirable est considéré comme une réaction indésirable (voir ci-dessous).

Événement indésirable grave : (voir Événement indésirable).

Événement indésirable inattendu : (voir Événement indésirable).

Inspection : audit officiel effectué par les autorités compétentes, sur le site et/ou chez le promoteur en vue de contrôler le respect des bonnes pratiques cliniques décrites dans le présent document.

Investigateur(s) : personne(s) responsable(s) de la réalisation pratique d'un essai et de la protection, de la santé et du bien-être des personnes participant à l'essai.

L'investigateur est une personne :

- possédant les qualifications appropriées et légalement autorisée à pratiquer la médecine ou l'art dentaire,
- possédant une formation et une expérience en matière de recherche, notamment dans le domaine clinique de l'essai envisagé,
- familiarisée avec le contexte et les exigences de l'essai,
- connue pour ses hautes qualités éthiques et son intégrité professionnelle.

Le statut juridique des personnes autorisées à agir en tant qu'investigateurs peut varier d'un Etat membre à l'autre.

Pour les études multicentriques, un investigateur coordonnateur ou principal, ayant la responsabilité de la coordination des investigateurs dans les différents sites, peut être désigné.

Médicament : la définition des termes "médicament" et "substance" est donnée à l'article 1 de la Directive 65/65/CEE modifiée.

Médicament étudié : principe actif mis sous une forme pharmaceutique ou placebo évalués ou utilisés en tant que référence dans un essai clinique.

Moniteur : personne désignée par le promoteur ou par l'organisme prestataire de service, responsable auprès du promoteur ou de l'organisme prestataire de service de la surveillance de l'essai, des rapports concernant son état d'avancement et de la vérification des données. Le moniteur doit avoir les qualifications et l'expérience requises pour assurer avec compétence la surveillance de l'essai en question. Des assistants techniques formés peuvent aider le moniteur dans le recueil et le traitement de la documentation.

Organisme prestataire de service : organisme scientifique (privé, universitaire ou autre) auquel un promoteur peut transférer certaines de ses tâches et obligations. Tout transfert de ce genre doit être précisé par écrit.

Personne participant à un essai : être humain volontaire, malade ou sain, participant à un essai clinique.

Procédures opératoires standard : instructions permanentes, détaillées et écrites, du promoteur pour la gestion d'essais cliniques. Elles fournissent un cadre général pour la mise en oeuvre et la réalisation efficaces d'un essai particulier telles que décrites dans le présent document.

Promoteur : personne ou organisation qui assume la responsabilité du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique. Lorsqu'un investigateur prend lui-même l'initiative d'un essai et qu'il en assume l'entière responsabilité, et que cet essai peut ensuite faire partie d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, l'investigateur joue également le rôle de promoteur.

Protocole : document décrivant la justification, les objectifs, la méthodologie et les méthodes statistiques de l'essai, et qui précise les conditions dans lesquelles cet essai doit être réalisé et géré. Une liste des éléments à inclure dans le protocole figure à l'annexe de la présente note explicative.

## CHAPITRE 1

### PROTECTION DES PERSONNES PARTICIPANT AUX ESSAIS

#### ET CONSULTATION DES COMITES D'ETHIQUE

### PROTECTION DES PERSONNES PARTICIPANT AUX ESSAIS

1.1 La version en vigueur de la déclaration d'Helsinki constitue la base éthique d'essais cliniques. Elle doit être entièrement connue et suivie par toute personne engagée dans une activité de recherche chez l'homme.

1.2 La protection et le bien-être des personnes participant à l'essai relèvent en dernier ressort de la responsabilité de l'investigateur, mais l'existence d'un comité d'éthique et l'obtention du consentement libre et éclairé apportent, pour la protection de ces personnes, des garanties indépendantes.

### COMITES D'ETHIQUE

1.3 Le promoteur et (ou) l'investigateur doivent demander l'avis d'un comité d'éthique sur l'adéquation du protocole (y compris ses annexes) à l'essai, ainsi que sur les méthodes et les documents utilisés pour l'information des personnes et le recueil de leur consentement éclairé.

1.4 Le comité d'éthique doit être informé de toute modification du protocole et de tout événement indésirable grave ou inattendu survenant durant l'essai et pouvant affecter la sécurité des personnes ou la conduite de l'essai. Son avis doit être demandé si une réévaluation des aspects éthiques de l'essai s'avère indispensable.

1.5 L'essai ne peut être mis en route avant que le comité d'éthique n'ait émis un avis favorable sur les procédures et la documentation. Le promoteur et l'investigateur doivent prendre en compte les recommandations du comité d'éthique.

1.6 Lors de la soumission d'un projet d'essai clinique à un comité d'éthique, celui-ci doit considérer les points suivants :

- a) la capacité, pour l'investigateur, de réaliser l'essai, eu égard à ses qualifications, son expérience, son équipe et ses moyens logistiques, compte tenu des informations dont dispose le Comité ;
- b) l'adéquation du protocole aux objectifs de l'étude ; son efficacité scientifique, c'est-à-dire la possibilité de parvenir à des conclusions sûres avec une exposition aussi limitée que possible pour les personnes ; et la justification des risques et inconvénients prévisibles par rapport aux avantages prévus pour les personnes participantes et (ou) d'autres personnes ;
- c) la qualité et le caractère complet des informations écrites à communiquer aux personnes, à leurs proches, à leurs tuteurs et, s'il y a lieu, à leurs représentants légaux ;
- d) la façon dont le recrutement et l'information des personnes sont menés ainsi que les modalités de recueil du consentement. Toutes les informations destinées aux personnes sollicitées et (ou) à leurs représentants légaux doivent être soumises dans leur forme définitive ;
- e) les dispositions prévoyant l'indemnisation et (ou) le traitement en cas de dommages ou de décès d'une personne si ceux-ci peuvent être attribués à un essai clinique, et toute assurance ou indemnité couvrant la responsabilité civile de l'investigateur et du promoteur ;
- f) la mesure dans laquelle les investigateurs et les personnes participantes pourraient être rémunérés ou recevoir une indemnité pour leur participation.

1.7 Le comité d'éthique doit émettre son avis par écrit, dans un délai raisonnable, en identifiant avec précision l'essai, les documents étudiés et la date de l'examen.

### CONSENTEMENT ECLAIRE

1.8 Les principes du consentement éclairé figurant dans la version en vigueur de la déclaration d'Helsinki doivent être respectés lors de chaque essai clinique.

RESPONSABILITES

1.9 Chaque fois que cela est possible, les informations doivent être données à la fois oralement et par écrit. Aucune personne ne peut être forcée à participer à un essai. Les personnes, leurs proches, leurs tuteurs ou, le cas échéant, leurs représentants légaux doivent avoir toute latitude de s'enquérir des modalités de l'essai. Les informations doivent préciser clairement que le refus de participer à un essai ou le retrait de l'essai à n'importe quel stade n'entraîne aucun désavantage pour la prise en charge ultérieure de la personne. Celle-ci doit disposer d'un délai suffisant pour décider si elle souhaite participer à l'essai.

1.10 La personne doit être informée du fait que des informations personnelles pourront être étudiées durant l'audit par les autorités compétentes et des personnes habilitées ; elles seront traitées et conservées de façon à maintenir la plus stricte confidentialité.

1.11 La personne doit être informée des procédures d'indemnisation et de traitement prévues au cas où elle subirait des dommages ou une invalidité du fait de sa participation à l'essai.

1.12 Si une personne consent à participer, après avoir reçu des explications complètes et compréhensibles concernant l'essai (ses objectifs, les bénéfices attendus pour les personnes participantes et (ou) pour des tiers, les traitements de référence ou les placebos, les risques et les inconvénients - par exemple : des procédures invasives - et, le cas échéant, une explication de tout traitement classique et reconnu de remplacement), son consentement doit être consigné de façon appropriée. Il doit être confirmé soit par la signature datée de la personne, soit par la signature d'un témoin indépendant qui atteste par écrit l'assentiment de l'intéressé. Dans les deux cas, la signature confirme que le consentement repose sur une information bien comprise et que la personne a librement choisi de participer à l'essai, sans préjudice de ses droits juridiques et éthiques, tout en ayant la possibilité de se retirer de l'essai sans devoir en indiquer la raison, sauf en cas de survenue d'un événement indésirable.

1.13 Lorsque le patient est incapable de donner personnellement son consentement (en cas, par exemple, d'inconscience, de troubles mentaux ou de handicap mental sévères) son inclusion dans un essai peut être acceptable si le comité d'éthique donne son accord de principe et si l'investigateur est d'avis que la participation de ce patient est de son intérêt et contribuera à son bien-être. L'accord d'un représentant juridiquement qualifié partageant cet avis doit également être consigné par écrit, signé et daté. L'impossibilité d'obtenir ni un consentement éclairé écrit ni un consentement oral attesté par écrit par un témoin doit être consignée et motivée par écrit par l'investigateur.

1.14 Un consentement écrit et signé doit toujours être obtenu de la personne elle-même dans un essai sans finalité thérapeutique, à savoir lorsque l'intéressé ne peut en retirer aucun bénéfice clinique direct.

1.15 Toute information qui devient disponible au cours d'un essai et qui peut avoir des implications pour les personnes participant à l'essai doit leur être fournie par l'investigateur.

Note : Les responsabilités concernant le recueil et la gestion des données, l'archivage, les statistiques et l'assurance de qualité sont traitées dans les chapitres suivants.

PROMOTEUR

2.1 Le promoteur doit établir des procédures opératoires standard détaillées visant à faire respecter les bonnes pratiques cliniques. Il doit conduire un audit interne de l'essai. Il doit convenir avec l'investigateur de la répartition des responsabilités (voir point 2.3 k).

2.2 Le promoteur et l'investigateur doivent signer le protocole pour marquer leur accord sur les modalités de l'essai clinique et les moyens d'enregistrer les données (par exemple : les cahiers d'observation). Toute modification du protocole doit être agréée par le promoteur et l'investigateur avant que la modification ne soit mise en oeuvre. Tout accord de ce type doit être consigné.

2.3 Responsabilités particulières du promoteur :

- a) sélectionner l'investigateur, en veillant à ce que le site de l'essai et les moyens logistiques soient adaptés et disponibles ; s'assurer des qualifications de l'investigateur ainsi que de sa disponibilité pour toute la durée de l'essai ; s'assurer de son accord pour entreprendre l'essai conformément au protocole et selon les bonnes pratiques cliniques, y compris son acceptation des procédures de vérification, d'audit et d'inspection ;
- b) fournir à l'investigateur les données chimiques/pharmaceutiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques (y compris les essais antérieurs et les essais en cours), qui doivent être suffisantes pour justifier la nature, la taille et la durée de l'essai ; ceci constitue une condition préalable à la planification de l'essai. Le promoteur doit de plus transmettre à l'investigateur toute nouvelle information devenant disponible au cours de l'essai et pouvant avoir des implications pour l'essai. Toutes les informations nécessaires doivent figurer dans la brochure de l'investigateur qui doit être complétée et mise à jour par le promoteur chaque fois que de nouvelles informations pertinentes sont disponibles ;

- j) fournir une indemnisation ou un traitement adéquat aux personnes participantes ou à leurs ayants droits en cas de dommage ou de décès dus à l'essai ; assurer à l'investigateur une protection juridique et financière, sauf pour les cas de comportement délictueux et (ou) de négligence ;
- k) convenir avec le ou les investigateurs de la répartition des responsabilités pour le traitement des données, l'analyse statistique, le rapport des résultats ; d'une ligne de conduite en matière de publication.

MONITEUR

2.4 Le moniteur est le lien de communication principal entre le promoteur et l'investigateur.

Responsabilités du moniteur :

- a) travailler conformément à une procédure opératoire standard prédéterminée, rendre visite à l'investigateur avant, durant et après l'essai afin de contrôler le respect du protocole et d'assurer que toutes les données sont correctement et complètement enregistrées et figurent dans les rapports, et que le consentement éclairé est obtenu de chaque personne et consigné avant sa participation à l'essai ;
- b) s'assurer que le lieu où l'essai est réalisé dispose d'une surface, de moyens logistiques (y compris de laboratoire), d'équipement et d'un personnel adéquats, et que suffisamment de personnes sont susceptibles d'être incluses dans l'essai pendant toute sa durée ;
- c) s'assurer que tout le personnel assistant l'investigateur durant l'essai a été correctement informé des modalités de l'essai et s'y conforme ;
- d) permettre ou assurer à tout moment un moyen de communication rapide entre l'investigateur et le promoteur ;
- e) comparer les cahiers d'observation avec les données de base et informer l'investigateur de toute erreur ou omission ;
- f) vérifier que le stockage, la distribution, les retours et la tenue à jour du stock du ou des médicaments étudiés assurent la sécurité, sont appropriés et conformes à la réglementation de l'Etat membre (voir point 2.5.j) ;
- g) assister l'investigateur dans toute procédure de notification ou de demande nécessaire ;

- c) soumettre (le cas échéant) la notification ou la demande aux autorités concernées et assurer la présentation de tous les documents requis au comité d'éthique ; communiquer toute modification ou toute violation du protocole, si celle-ci peut avoir une influence sur la sécurité des personnes ; informer l'investigateur et les autorités concernées de l'arrêt prématuré d'un essai, et des raisons de cet arrêt ;
- d) fournir le ou les médicaments étudiés, d'une composition parfaitement définie, préparés conformément aux bonnes pratiques de fabrication, conditionnés et étiquetés de façon à garantir une éventuelle procédure en insu.

Un nombre suffisant d'échantillons de chaque lot et un registre des données analytiques et des caractéristiques doivent être conservés pour référence, afin qu'un laboratoire indépendant puisse vérifier les médicaments étudiés, par exemple pour leur bioéquivalence.

Un registre des quantités fournies des médicaments étudiés doit être conservé avec les numéros de lot ou de série. Le promoteur doit s'assurer que l'investigateur établit à l'intérieur de son institution un système pour que les médicaments étudiés soient manipulés, stockés et utilisés en toute sécurité (voir point 2.5 j) ;

- e) désigner des moniteurs formés et l'ensemble des personnels intervenant dans la recherche clinique, et assurer leur formation continue ;
- f) désigner des personnes ou des comités appropriés assurant la direction et la supervision de l'essai, le recueil, la gestion et le traitement statistique des données et la rédaction du rapport de l'essai ;
- g) examiner immédiatement avec l'investigateur tous les événements indésirables graves ; prendre les mesures requises pour assurer la sécurité des personnes participant à l'essai ; et informer les autorités compétentes selon les dispositions en vigueur ;
- h) communiquer immédiatement à l'investigateur toute information ayant des implications directes pour l'essai et devenant disponible au cours de celui-ci, et s'assurer que le comité d'éthique soit informé si nécessaire par le ou les investigateurs ;
- i) assurer la préparation d'un rapport final complet de l'essai, qui puisse être utilisé en vue de l'enregistrement du médicament, que l'essai ait été achevé ou non. Des mises à jour concernant la sécurité d'emploi du médicament peuvent être exigées. Pour les essais à long terme, un rapport annuel pourra être demandé par les autorités ;

- h) assister l'investigateur dans la préparation du rapport au promoteur concernant les données et les résultats de l'essai ;
- i) après chaque visite et après tout appel téléphonique, échange de lettres et autres contacts pertinents avec l'investigateur, en faire rapport par écrit (rapport du moniteur) au promoteur et au comité directeur, s'il existe (méthode des traces écrites systématiques préconisée par les professionnels de l'audit).

INVESTIGATEUR

2.5 Responsabilités de l'investigateur :

- a) être tout à fait familiarisé avec les propriétés du ou des médicaments étudiés, décrits dans la brochure de l'investigateur ;
- b) s'assurer qu'il dispose de suffisamment de temps pour conduire et mener à bien l'essai, et dispose pour toute la durée de celui-ci d'un personnel et de moyens logistiques (y compris de laboratoire) appropriés ; s'assurer que d'autres essais ne détournent pas de l'essai en cours des participants ou des moyens indispensables ;
- c) indiquer le nombre de patients qui auraient satisfait durant la période précédant l'essai aux critères d'inclusion prévus, afin de donner des assurances quant aux possibilités de recrutement ;
- d) soumettre au promoteur et - le cas échéant - aux autorités concernées un curriculum vitae à jour et toutes autres références utiles ;
- e) accepter et signer le protocole avec le promoteur ; confirmer par écrit qu'il a lu et compris le protocole et qu'il mènera l'essai conformément au protocole et aux bonnes pratiques cliniques, en acceptant la supervision du moniteur et les procédures de contrôle ; convenir avec le promoteur d'une ligne de conduite en matière de publication ;
- f) nommer, si nécessaire, un coordonnateur local de l'essai afin d'aider à la gestion de ce dernier ;
- g) soumettre la notification ou la demande aux instances concernées, y compris la direction de l'hôpital et le Comité d'éthique, conjointement avec le promoteur si nécessaire ;
- h) fournir des informations à tous les membres du personnel intervenant dans l'essai ou la prise en charge des patients ;
- i) obtenir le consentement éclairé des personnes participant à l'essai avant leur inclusion, conformément aux principes énoncés aux points 1.8 à 1.15 ;

j) établir un système qui assure que les livraisons par le promoteur des médicaments à l'étude sont correctement réceptionnées par une personne responsable (par exemple, un pharmacien), que ces livraisons sont enregistrées, que les médicaments étudiés sont manipulés et stockés de façon à assurer une parfaite sécurité, que les médicaments étudiés ne sont délivrés qu'à des personnes participant à l'essai conformément au protocole et que tout médicament inutilisé est renvoyé au promoteur.

À la fin de l'essai, on doit pouvoir constater la concordance des quantités livrées avec les quantités utilisées ou retournées. Toute divergence doit être justifiée. Les certificats de réception et de retour doivent être signés ;

k) gérer les procédures relatives aux codes et aux documents avec un soin tout particulier, et assurer que l'anonymat n'est levé que conformément au protocole, et que le moniteur est consulté ou informé lorsque cette opération est réalisée ;

l) recueillir, enregistrer et rapporter correctement les données ;

m) notifier immédiatement les événements indésirables graves au promoteur, aux comités d'éthique s'il y a lieu et aux autorités concernées si elles le requièrent, en joignant les documents et informations qui s'y rapportent ; prendre les mesures appropriées pour assurer la sécurité des personnes participantes ;

n) mettre toutes les données à la disposition du promoteur ou du moniteur et (ou) des autorités concernées, si elles le requièrent, à des fins de validation, d'audit ou d'inspection ;

o) signer et transmettre les données (cahier d'observation), résultats et interprétations (analyses et rapports) de l'essai au promoteur et aux autorités concernées, si elles le requièrent. Les investigateurs associés et les responsables des analyses (y compris les analyses statistiques) et de l'interprétation des résultats doivent contre-signer ces documents ;

p) adopter et signer le rapport final de l'essai. Pour des essais multicentriques, la signature du coordonnateur peut suffire si cela est prévu par le protocole ;

q) veiller à ce que tous les personnels intervenant dans l'essai respectent la confidentialité de toutes les informations concernant les personnes participantes ainsi que des informations fournies par le promoteur ;

- r) respecter les points suivants relatifs aux soins aux personnes participantes :
  - si nécessaire, un équipement de réanimation doit être immédiatement disponible en cas d'urgence ;
  - l'investigateur est médicalement responsable des personnes placées sous sa responsabilité pour la durée de l'essai et doit s'assurer que des soins médicaux appropriés continuent à leur être prodigués après l'essai ;
  - en cas de résultats de laboratoire ou de données cliniques anormaux, la personne participante doit bénéficier d'un suivi après la fin de l'essai ;
  - s'il y a lieu, les personnes participantes doivent être munies d'une carte indiquant leur participation à un essai clinique. Les adresses et numéros de téléphone de contact doivent être indiqués au cas où une intervention serait requise en dehors du lieu de l'essai ;
  - le dossier médical doit clairement indiquer que la personne participe à un essai clinique ;
  - le médecin de famille doit normalement être informé, avec le consentement de l'intéressé.

## CHAPITRE 3

### RECUEIL ET GESTION DES DONNEES

#### INVESTIGATEUR

- 3.1 L'investigateur s'engage à assurer que les observations et les résultats sont correctement et complètement enregistrés dans les cahiers d'observation et signés.
- 3.2 Les données peuvent faire l'objet d'un enregistrement informatique si le système est contrôlé en conformité avec les dispositions du guide de bonnes pratiques de fabrication des médicaments dans la communauté européenne.
- 3.3 Si les données concernant l'essai sont directement informatisées, il faut des garanties suffisantes quant à leur validation ; en particulier il est nécessaire de disposer d'un document édité, daté et signé et de copies de sauvegarde. Les systèmes informatiques doivent être validés et un mode d'emploi détaillé doit être fourni et maintenu à jour.
- 3.4 Toutes les corrections apportées au cahier d'observation et sur tout autre document concernant les données brutes sur support papier doivent être effectuées de manière à ne pas rendre illisibles les inscriptions originales. Les données correctes doivent être insérées avec les raisons de la correction, datées et paraphées par l'investigateur. Pour ce qui concerne le traitement informatique des données, seules des personnes autorisées doivent être en mesure de saisir ou de modifier des données dans le système et un registre des modifications et suppressions doit être conservé.
- 3.5 Si des données sont modifiées durant le traitement, la transformation doit faire l'objet de justifications écrites et la procédure doit être validée.
- 3.6 Les résultats de laboratoire doivent toujours être reportés, avec les valeurs de référence normales, sur le cahier d'observation ou annexés à ce dernier. Les valeurs qui ne se situent pas dans la plage de référence admise ou qui présentent des divergences significatives par rapport à des valeurs antérieures doivent être examinées et commentées par l'investigateur.

#### ARCHIVAGE DES DONNEES

- 3.7 Des données autres que celles requises par le protocole peuvent apparaître sur le cahier d'observation. Elles doivent être identifiées comme étant des observations additionnelles et leur portée doit être indiquée par l'investigateur.
- 3.8 Les unités de mesure doivent toujours être précisées. La transformation d'unités doit toujours être indiquée et justifiée.
- 3.9 L'investigateur doit toujours tenir un registre confidentiel pour permettre l'identification sans ambiguïté de chaque patient.

#### PROMOTEUR ET MONITEUR

- 3.10 Le promoteur doit utiliser des programmes de traitement des données validés, fiables, accompagnés de modes d'emploi adéquats pour les utilisateurs.
- 3.11 Des mesures adaptées doivent être prises par le moniteur pour éviter que des omissions de données passent inaperçues ou que soient enregistrées des données incohérentes. Il faut indiquer clairement si une procédure informatique attribue des valeurs manquantes.
- 3.12 Lorsque des systèmes de traitement informatique des données ou d'entrée télématique sont utilisés, les procédures opératoires standard de ces systèmes doivent être disponibles. Ces systèmes doivent être conçus pour permettre une correction après chargement et cette correction doit apparaître dans un dossier d'audit (voir points 3.4 et 3.16).
- 3.13 Le promoteur doit assurer la plus grande précision possible lors de la transformation de données. Il doit toujours être possible d'obtenir une édition informatique qui puisse être comparée avec les observations et les résultats originaux.
- 3.14 Le promoteur doit être en mesure d'identifier toutes les données relatives à chaque patient à l'aide d'un code ne présentant aucune ambiguïté (voir point 3.9).

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

3.16 Le promoteur doit tenir à jour une liste des personnes autorisées à apporter des corrections. Il doit protéger l'accès aux données à l'aide de systèmes de sécurité appropriés.

3.17 L'investigateur doit conserver une liste des codes d'identification des patients pendant au moins 15 ans après l'achèvement ou l'arrêt prématuré de l'essai. Les dossiers des malades et les autres données de base doivent être conservés aussi longtemps que l'hôpital, l'établissement ou le cabinet médical le permettent, mais pas moins de 15 ans. Le promoteur ou le propriétaire suivant doit conserver toute autre documentation relative à l'essai pendant toute la durée de vie du médicament. Les données archivées peuvent être conservées sur microfiches ou sur support informatique, pour autant qu'il y ait un système de sauvegarde et qu'une copie sur papier puisse être obtenue si nécessaire.

3.18 Le protocole, la documentation, les avis ou autorisations et tous les autres documents concernant l'essai, y compris les certificats d'audit et d'inspection, doivent être conservés par le promoteur dans le dossier de référence de l'essai.

3.19 Les données relatives aux événements indésirables doivent toujours figurer dans le dossier de référence de l'essai.

3.20 Le rapport final doit être conservé par le promoteur ou le propriétaire suivant pendant 5 ans au-delà de la vie du médicament. Tout changement de propriété des données doit être consigné.

3.21 Toutes les données et tous les documents doivent être mis à la disposition des autorités concernées si elles le requièrent.

#### LANGUES ET TERMINOLOGIE

3.22 Toutes les informations écrites et tout autre matériel fournis aux personnes participantes et au personnel para-médical doivent utiliser une langue et une terminologie facilement compréhensibles.

3.23 Les autorités compétentes ont donné leur accord pour accepter les cahiers d'observation en anglais.

ANALYSES STATISTIQUES

- 4.6 Le protocole doit préciser le ou les types d'analyse statistique qui seront utilisés. Toute déviation ultérieure par rapport à ce plan doit être décrite et justifiée dans le rapport final de l'essai. Le plan d'analyse et son exécution doivent être réalisés ou confirmés par un statisticien identifié, d'une qualification et d'une expérience appropriées. L'éventualité et les circonstances d'analyses intermédiaires doivent également être précisées dans le protocole.
- 4.7 L'investigateur et le moniteur doivent faire en sorte que les données collectées soient de qualité élevée. Le statisticien doit assurer l'intégrité des données lors de leur traitement.
- 4.8 Les résultats des analyses statistiques seront présentés de manière à faciliter l'interprétation de leur signification clinique ; par exemple, par des estimations de l'ordre de grandeur de l'effet ou de la différence des traitements avec des intervalles de confiance, plutôt que de se baser uniquement sur des calculs de signification statistique.
- 4.9 Les analyses statistiques doivent rendre compte des données manquantes, inutilisées ou erronées. Toutes les omissions de ce type doivent donner lieu à une documentation afin d'en permettre l'examen.

STATISTIQUES

- 4.1 Le recours à ces compétences biostatistiques est requis avant et durant l'essai, c'est-à-dire depuis la conception du protocole jusqu'à la rédaction du rapport final.
- 4.2 Il revient au promoteur et à l'investigateur de décider ensemble où et par qui les travaux statistiques seront effectués.

METHODES STATISTIQUES

- 4.3 L'intégrité scientifique d'un essai clinique et la crédibilité des données produites dépendent en premier lieu de la conception de l'essai. Dans le cas d'essais comparatifs, le protocole doit par conséquent décrire :
- a) une justification a priori de la différence recherchée entre les traitements que l'essai est supposé mettre en évidence et de la capacité de détecter cette différence, prenant en compte d'une part les informations cliniques et scientifiques et d'autre part la signification clinique des différences statistiques ;
  - b) les mesures prises pour éviter les biais, en particulier les méthodes de randomisation lorsqu'elles sont applicables.

RANDOMISATION ET PROCEDURES EN INSU

- 4.4 En cas de randomisation, la procédure doit être décrite. Lorsqu'un code scellé pour chaque traitement individuel a été fourni dans le cadre d'un essai en insu avec randomisation, il doit être conservé sur le site d'investigation et par le promoteur.
- 4.5 Dans le cas d'un essai en insu, le protocole doit préciser les conditions dans lesquelles l'anonymat peut ou doit être levé. En cas d'urgence, il faut pouvoir déterminer quel a été le traitement d'une personne déterminée. Le système ne doit permettre l'accès à la clé du code que pour une personne à la fois. Il faut justifier la levée de l'anonymat dans le cahier d'observation.

## CHAPITRE 5

### ASSURANCE DE QUALITE

- 5.1 Le promoteur doit mettre en oeuvre un système d'assurance de qualité comportant tous les éléments mentionnés dans ce chapitre et définis dans le glossaire.
- 5.2 Toutes les observations et conclusions doivent être vérifiables. Ceci se révèle particulièrement important pour la crédibilité des données et pour garantir que les conclusions présentées sont correctement déduites des données brutes. Les procédés de vérification doivent par conséquent être décrits et justifiés. Les méthodes de vérification portant sur un échantillonnage statistiquement contrôlé peuvent être acceptables.
- 5.3 Chaque stade de recueil et de gestion des données doit faire l'objet d'un contrôle de qualité en vue de garantir que les données sont fiables et qu'elles ont été traitées correctement.
- 5.4 Les audits réalisés par le promoteur doivent être menés par des personnes et des moyens logistiques indépendants des responsables de l'essai.
- 5.5 Toutes les recommandations, exigences ou documents évoqués dans la présente note explicative peuvent faire l'objet d'un audit et doivent donc être mis à la disposition d'un audit émanant du promoteur ou d'un organisme indépendant désigné et (ou) des autorités compétentes (inspection).
- 5.6 Les sites de recherche, les moyens utilisés et les laboratoires, ainsi que toutes les données (y compris les données de base) et tous les documents doivent être disponibles pour inspection par les autorités compétentes.

## ANNEXE

1. INTRODUCTION

La présente annexe fournit des explications sur certains aspects pratiques des essais cliniques. Elle couvre la plupart des points contenus dans la note explicative intitulée "Recommandations de base pour la conduite d'essais cliniques dans la Communauté européenne" (La Réglementation des Médicaments dans la Communauté européenne, Vol. III, pp. 115-132, n° de catalogue CB-55-89-843-EN-C, ISBN 92-825-9612-2). Cette note explicative sera revue, étant donné que certaines parties sont maintenant reprises dans la présente annexe.

2. GENERALITES

Lors de la préparation d'essais de médicaments chez l'homme, il importe d'envisager de façon approfondie les problèmes spécifiques à chaque essai et il convient que les solutions choisies soient parfaitement fondées, tant du point de vue scientifique qu'éthique. Il faut souligner que cette responsabilité incombe à la fois aux promoteurs et aux investigateurs. En outre, compte tenu de la stratégie de l'évaluation clinique de nouveaux principes actifs, il est instamment recommandé de prévoir et de concevoir chaque essai dans le cadre d'un ensemble structuré d'études (plan de développement).

3. DEFINITION D'UN ESSAI CLINIQUE

Dans ce contexte, un essai clinique est toute étude systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains, afin d'en mettre en évidence ou d'en vérifier les effets et(ou) d'identifier tout effet indésirable ; d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en établir l'efficacité et la sécurité d'emploi.

Généralement, les essais cliniques sont divisés en quatre phases. Il n'est pas possible de délimiter ces phases avec précision et il existe des avis divergents quant aux modalités et à la méthodologie de ces quatre phases. Sur la base de leurs objectifs, les différentes phases de la mise au point des médicaments peuvent être définies brièvement comme suit :

a) phase I

Premiers essais d'un nouveau principe actif chez l'homme, en faisant le plus souvent appel à des volontaires sains. L'objectif est de procéder à une évaluation préliminaire de la sécurité d'emploi et d'établir un profil pharmacocinétique/pharmacodynamique préliminaire du principe actif chez l'homme.

b) Phase II

Essais thérapeutiques pilotes. L'objectif est de mettre en évidence l'activité et d'évaluer la sécurité d'emploi à court terme du principe actif chez des patients souffrant d'une maladie ou atteints d'une affection que le principe actif doit permettre de traiter. Les essais sont effectués chez un nombre limité de personnes et souvent, à la fin de cette phase, selon un protocole comparatif (par exemple : contre placebo). Cette phase vise également à déterminer les doses et posologies appropriées et, si possible, de faire apparaître clairement les relations dose/réponse afin de fournir une base optimale pour la réalisation d'essais thérapeutiques sur un plus grand nombre de patients.

c) Phase III

Essais chez des groupes de patients plus importants et si possible diversifiés, afin de déterminer le rapport sécurité d'emploi/efficacité à court et à long terme, ainsi que pour évaluer la valeur thérapeutique globale et relative d'une ou plusieurs formes du principe actif. Il faut étudier le type et le profil des effets indésirables les plus fréquents, ainsi que les caractéristiques spécifiques du médicament (par exemple, interactions médicamenteuses ayant une importance clinique, facteurs conduisant à des résultats différents tels que l'âge, etc.). Les essais seront de préférence réalisés selon un protocole contrôlé en double insu avec randomisation, bien que d'autres types d'essai puissent être acceptables, notamment pour les études de sécurité d'emploi à long terme. De façon générale, les conditions lors des essais doivent être aussi proches que possible des conditions normales d'utilisation.

d) Phase IV

Essais réalisés après la mise sur le marché d'un médicament ; il faut toutefois signaler que certaines divergences demeurent concernant la définition de cette phase. Les essais de phase IV sont réalisés sur la base des informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit dans l'autorisation de mise sur le marché. Ils ont par exemple un objectif de pharmacovigilance ou d'évaluation de l'intérêt thérapeutique ou de stratégies thérapeutiques. Tout en tenant compte des circonstances, les essais de la phase IV doivent être réalisés de façon équivalente aux essais cliniques effectués avant la mise sur le marché, tels que décrits ci-dessus (comprenant au minimum un protocole). Des essais cliniques effectués après la mise sur le marché en vue d'étudier de nouvelles indications, de nouveaux modes d'administration ou de nouvelles associations sont à considérer comme des essais pour un nouveau médicament.

6. PROTOCOLE D'ESSAI

Un essai bien conçu repose essentiellement sur un protocole judicieusement étudié, bien structuré et complet.

S'il y a lieu, le protocole doit contenir au minimum les informations figurant dans la liste ci-dessous ou cette liste devrait au moins être consultée lorsqu'on envisage un essai.

6.1 Informations générales

- a) titre du projet ;
- b) nom de l'investigateur (des investigateurs) cliniquement responsable(s) de l'essai et nom des autres intervenants éventuels, ainsi que leurs compétences professionnelles ("médecin", "biochimiste", "infirmière", "statisticien", etc.) ;
- c) nom du promoteur, le cas échéant ;
- d) établissement hospitalier/service/équipe médicale qui se chargera de la réalisation de l'essai (affiliations, adresses).

6.2 Justification et objectif

- a) objectif de l'essai ;
- b) raison de sa réalisation ;
- c) état de la question et de son contexte, avec référence à la littérature pertinente ;

6.3 Ethique

- a) considérations éthiques générales relatives à l'essai ;
- b) description de la façon dont les personnes participantes seront informées et dont leur consentement sera obtenu ;
- c) raisons éventuelles de ne pas demander le consentement éclairé.

6.4 Calendrier général

- a) description du calendrier de l'essai, c'est-à-dire : durée prévue dates de début et de fin ;
- b) justification du calendrier, notamment en tenant compte des résultats des études de sécurité des principes actifs ou des médicaments, de l'évolution de la maladie en question et de la durée prévue du traitement.

4. DISPOSITIONS ASSURANT DES CONDITIONS D'ESSAI OPTIMALES

Un protocole d'essai (voir paragraphe 6) doit être établi et suivi, et des instructions appropriées doivent être fournies à toutes les personnes intervenant dans l'essai.

Les conditions dans lesquelles l'essai sera réalisé doivent être établies judicieusement et préparées avec soin. Elles doivent offrir des garanties de qualité suffisantes, notamment quant à la surveillance des patients ou des volontaires sains, au personnel, aux laboratoires (le cas échéant), aux instructions en cas d'urgence, etc.

Enfin, la répartition des responsabilités entre le promoteur, le moniteur et le ou les investigateurs et tous les collaborateurs doit être clairement définie avant le début de l'essai clinique.

5. DONNEES PREALABLES

Les données chimiques et pharmaceutiques, pharmacologiques et toxicologiques sur le principe actif et (ou) la forme pharmaceutique concernée doivent être disponibles et évaluées par un ou des experts avant qu'un nouveau médicament soit soumis à des essais cliniques. Il convient de souligner que le promoteur a la charge de fournir un ensemble de données exhaustives et pertinentes, par exemple sous forme d'une brochure de l'investigateur.

Lorsqu'un principe actif doit être étudié en phases II, III et IV, l'ensemble des données recueillies chez l'homme doit être pris en compte. Avant d'entreprendre la phase II, il est obligatoire d'examiner les résultats d'études de pharmacologie chez l'homme. Outre les effets sur les fonctions cibles, les effets éventuels sur d'autres systèmes d'organes importants doivent avoir été étudiés à des doses appropriées, bien que ceci puisse ne pas être possible dans toutes les études. Il faut également tenir compte des résultats de la cinétique du principe actif, de sa distribution et (ou) de son élimination (le cas échéant après administration par plusieurs voies). On tiendra compte aussi des résultats d'autres essais sur lesquels est fondé le choix de la posologie, comme les études des relations dose/réponse et (ou) concentration/effet et les études de tolérance. Avant d'entamer la phase III, les résultats des essais cliniques antérieurs doivent être analysés. Il convient de tenir compte de la possibilité d'interactions médicamenteuses.

### 6.5 Conception Générale

- a) description du type d'essai (essai contrôlé, essai pilote, par exemple) et de la phase à laquelle il est rattaché ;
- b) description de la méthode de randomisation, y compris les procédures et les dispositions pratiques ;
- c) description de la conception de l'essai (par exemple, groupes parallèles, protocole croisé) et de la technique d'insu choisie (double insu, simple insu) ;
- d) description d'autres mesures mises en oeuvre pour minimiser les biais.

### 6.6 Sélection des personnes participantes

- a) description des personnes participantes (patients, volontaires sains), y compris âge, sexe, appartenance ethnique, facteurs pronostiques, etc. ;
- b) description précise des critères de pré-inclusion ;
- c) critères exhaustifs d'inclusion, d'exclusion et de sortie d'essai.

### 6.7 Traitement

- a) description précise du ou des médicaments utilisés (formes commerciales ou "forme galénique réservée aux essais") et justification de la posologie ;
- b) description du traitement administré au(x) groupe(s) témoin(s) ou pendant la ou les périodes de contrôle (placebo, autres médicaments, etc.) ;
- c) voie d'administration, doses, posologie, durée d'administration du médicament étudié contenant le principe actif et(ou) des médicaments de référence ;
- d) règles d'utilisation des traitements associés ;
- e) mesures mises en oeuvre pour assurer la sécurité dans le stockage et la dispensation des médicaments ;
- f) mesures permettant d'assurer et de contrôler le strict respect des prescriptions (vérifications de l'observance).

### 6.8 Evaluation de l'efficacité

- a) définition des critères d'évaluation ;
- b) description des méthodes de mesure et d'enregistrement des effets ;
- c) dates et durées d'enregistrement de ces effets ;
- d) description des analyses et (ou) des tests particuliers à effectuer (pharmacocinétiques, cliniques, biologiques, radiologiques, etc).

### 6.9 Evénements indésirables

- a) méthodes d'enregistrement des événements indésirables ;
- b) dispositions à prendre en cas de complications ;
- c) informations sur le lieu où est conservé le code d'insu et la façon de lever l'anonymat en cas d'urgence ;
- d) modalités de notification des événements indésirables, en précisant qui est responsable et qui est destinataire de la notification, et les délais de notification.

### 6.10 Considérations pratiques

- a) plan détaillé et précis des diverses étapes et procédures en vue d'un contrôle et d'une surveillance aussi efficaces que possible de l'essai ;
- b) précisions et instructions concernant les écarts prévisibles par rapport au protocole ;
- c) répartition et coordination des tâches et des responsabilités au sein de l'équipe de recherche ;
- d) instructions données au personnel, y compris la description de l'essai ;
- e) adresses, numéros de téléphone etc., permettant aux membres du personnel de prendre contact à tout moment avec l'équipe de recherche ;
- f) s'il y a lieu, considérations en matière de confidentialité.

6.11 Traitement des résultats

- a) procédure de recueil, de gestion et de traitement des résultats concernant les effets du ou des médicaments expérimentés et les événements indésirables ;
- b) procédures pour la tenue de fichiers et des dossiers de chaque participant à l'essai. Les informations doivent permettre une identification aisée de chaque patient ou volontaire sain. Une copie du cahier d'observation doit être jointe.

6.12 Evaluation

- a) description précise de la méthode d'évaluation des résultats ;
- b) méthodes d'enregistrement et de calcul des effets des médicaments ;
- c) description de la façon dont il faut prendre en compte et analyser les exclusions et sorties d'essais ;
- d) contrôle de qualité des méthodes et des procédures d'évaluation.

6.13 Statistiques

- a) description détaillée des méthodes statistiques utilisées ;
- b) nombre de patients prévus pour l'essai ; motif du choix de la taille de l'échantillon, y compris appréciation ou calcul de la valeur statistique de l'essai et sa justification clinique ;
- c) description de l'équipe chargée de l'analyse statistique ;
- d) niveau de signification choisi ;
- e) règles à suivre en cas d'arrêt de l'essai.

6.14 Financement, rapport, consultations, autorisations ou notifications, assurance, etc.

Il est souvent souhaitable d'indiquer dans le protocole la façon dont seront traitées diverses questions qui peuvent influencer directement ou indirectement l'exécution et les résultats de l'essai.

Les éléments essentiels à cet égard figurent aux points 8 à 10 ; ils concernent entre autres le financement de l'essai, les questions d'assurance et de responsabilité civile et l'étiquetage.

6.15 Résumé, suppléments

Le protocole devra comporter un résumé général et des suppléments appropriés (par exemple, informations données aux patients, instructions pour l'équipe de recherche, description de procédures particulières).

6.16. Références bibliographiques

La liste des références bibliographiques pertinentes citées dans le protocole devra être jointe.

7. CAHIERS D'OBSERVATION

Une présentation adéquate des résultats d'un essai clinique exige une information complète sur les personnes incluses dans l'essai, sur l'administration du médicament étudié et sur l'aboutissement des procédures prévues dans le protocole. Cette information est consignée dans des cahiers d'observation, qui facilitent le suivi du sujet et qui doivent être adaptés à l'essai. Lors de la rédaction du cahier d'observation, les points ci-dessous doivent être pris en considération. Cette liste n'est pas exhaustive et le cahier d'observation doit tenir compte des caractéristiques du médicament étudié. L'omission de l'un ou l'autre de ces points doit être motivée :

- a) date, identification et lieu d'exécution de l'essai ;
- b) identification de la personne participante ;
- c) âge, sexe, taille, poids, appartenance ethnique du sujet ;
- d) autres caractéristiques de la personne (p. ex. fumeur, régime alimentaire particulier, grossesse, traitements antérieurs) ;
- e) diagnostic ; indication thérapeutique pour laquelle le médicament est administré conformément au protocole ;
- f) critères d'inclusion/d'exclusion ;
- g) durée de l'affection ; le cas échéant, délai depuis le dernier accès ;
- h) dose, posologie et administration du médicament ; renseignements sur l'observance ;
- i) durée du traitement ;

## 11. SYSTEMES DE NOTIFICATION OU D'AUTORISATION DES ESSAIS CLINIQUES

Dans les Etats membres où la réglementation des médicaments exige une notification ou une autorisation avant le début d'un essai clinique, les règles nationales doivent être appliquées. Dans certains pays, un formulaire spécial doit être utilisé. La notification ou la demande d'autorisation doit être signée par l'investigateur, par le promoteur et par le directeur de l'établissement ou du service où l'essai aura lieu. La ou les personnes signataires seront responsables, conformément aux réglementations nationales, de la réalisation de l'essai, et notamment de toutes les violations du protocole. La notification ou la demande d'autorisation doit normalement comporter les informations spécifiées dans le formulaire, un protocole d'essai accompagné d'un résumé succinct, les informations et la documentation décrites dans le présent document, mais les exigences pourront varier selon l'Etat membre concerné. Pour un produit déjà autorisé comme médicament, il suffira généralement de faire référence aux informations fournies antérieurement.

En général, les notifications ou demandes d'autorisation doivent être introduites auprès de l'autorité compétente dans les cas suivants :

- a) produits non autorisés : tout essai clinique ;
- b) médicaments autorisés, si l'essai est :
  - prévu pour étudier de nouvelles indications ;
  - réalisé chez des groupes de patients qui n'ont pas été soumis antérieurement à des études suffisantes ;
  - effectué avec des doses sensiblement plus élevées que celles approuvées antérieurement.

En outre, il peut être nécessaire de notifier des études de phase IV telles que

- des études visant à déterminer la fréquence des effets indésirables ;
- des études impliquant un très grand nombre de patients qui seront traités par le médicament conformément à l'autorisation de mise sur le marché ;
- des études pour l'évaluation de stratégies thérapeutiques.

Un essai multicentrique (limité à un seul pays) est en général considéré comme un essai unique pour lequel il convient de soumettre une seule notification ou demande d'autorisation complète accompagnée d'un protocole principal et d'une documentation unique. Chaque centre doit par ailleurs transmettre un formulaire confirmant sa participation à l'essai.

j) durée de la période d'observation ;

k) usage concomitant d'autres médicaments et interventions ou traitements non médicamenteux ;

l) régime alimentaire ;

m) relevé des paramètres mesurant l'effet (y compris date, heure et signature) ;

n) relevé des événements indésirables observés : type, durée, intensité, etc. ; conséquences et mesures prises ;

o) raisons pour l'exclusion éventuelle de l'essai, raisons de levée de l'anonymat.

## 8. FINANCEMENT DE L'ESSAI

Toutes les questions financières relatives à la réalisation et au rapport d'un essai doivent être clairement réglées et un budget doit être établi. Les informations concernant les sources de financement (fondations, fonds privés ou publics, promoteur ou fabricant, par exemple) doivent être disponibles. De même, la répartition des dépenses doit être claire : indemnisation de volontaires, remboursement des frais des patients, paiement d'examen particuliers, assistance technique, achat d'appareils, honoraires éventuels ou remboursements versés aux membres de l'équipe de recherche, versements à l'université ou à l'établissement hospitalier, etc.

Les autorités compétentes peuvent exiger des informations détaillées sur les rapports (économiques, etc.) existant entre des investigateurs et le fabricant du ou des médicaments expérimentés lorsque ces éléments ne sont pas évidents.

## 9. ASSURANCE ET RESPONSABILITE

Les patients ou les volontaires sains qui participent à un essai clinique doivent être correctement assurés contre tout dommage dû à l'essai. La responsabilité des intervenants (investigateurs, promoteur ou fabricant, établissement de soins etc.) doit être clairement établie avant la mise en route de l'essai d'un médicament).

## 10. ETIQUETAGE

Les dispositions en matière d'étiquetage de la directive du Conseil 65/65/CEE modifiée doivent être appliquées par analogie à l'étiquetage des médicaments ou placebos utilisés dans les essais cliniques. En outre, l'étiquetage doit comporter la mention "pour essai clinique" et le nom de l'investigateur.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.