

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE**

ANNEE : 1998

THESE N° 301, 1, 1

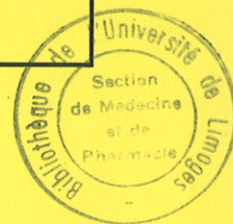
SCD UNIV.LIMOGES



D 035 081813 1

ESSAIS MULTICENTRIQUES MULTINATIONAUX

Application à la mise en place des essais cliniques dans le domaine de la
psychiatrie.



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue à huis clos le : **19 Janvier 1998**

PAR

Murielle ESCALMEL

Née le 22 Janvier 1973 à SABLAT-LA-CANEDA

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame Dominique CHULIA Professeur
Docteur Jean-Loïc ROBIN Psychiatre
Docteur Eric NEUMAN Psychiatre
Madame Marie-Françoise DREYFUSS Maître de conférences

- **Président**
- **Juge**
- **Juge**
- **Juge**

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur GHESTEM Axel
ASSESEURS : Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE- PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christine	CHIMIE GENERALE et MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE et CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERAL de la FACULTE-CHEF des SERVICES

ADMINISTRATIVES

POMMARET Maryse

A ma Présidente de Thèse

Madame le Professeur Dominique CHULIA,
Responsable de la Filière Industrie,
Laboratoire de Pharmacie galénique,
Faculté de Pharmacie de Limoges.

Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider cette soutenance.

Je vous remercie pour le soutien que vous m'avez apporté dans ces moments difficiles et pour votre participation active à cette étude.

Veillez accepter l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

A mon Juge

Monsieur le Docteur Jean-Loïc ROBIN,
Psychiatre,
Directeur Thérapeutique de la division de Neurobiologie,
Institut de Recherche Internationale Servier.

Vous m'avez fait l'honneur de vous impliquer activement dans ce travail.

Vos conseils, vos critiques, et votre expérience m'ont été précieux.

J'exprime ici ma profonde gratitude et ma reconnaissance.

A mon Juge

Monsieur le Docteur Eric NEUMAN
Psychiatre,
Directeur Médical,
Les Jardins d'Aesclépios - Elleneuves.

J'ai été très sensible que vous acceptiez de participer à ce travail et à l'intérêt que vous y avez porté.

Vous m'avez fait partager votre goût pour la recherche clinique et vous m'avez aidé à acquérir une première expérience dans ce domaine.

Je vous exprime ici ma gratitude respectueuse.

A mon Juge

Madame Marie-Françoise DREYFUSS
Maître de conférences,
Laboratoire de Chimie Analytiques et de Bromatologie,
Faculté de Pharmacie de Limoges.

Je vous suis très reconnaissante de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Vous nous avez suivis et enseigné la rigueur tout au long de nos études de pharmacie.

Veillez accepter l'expression de mes sentiments respectueux.

A toute l'équipe de la Division de Neurobiologie (IRIS)

Votre accueil chaleureux a favorisé mon intégration et ma formation.

Je vous suis très reconnaissante d'avoir participé à l'élaboration de ce document en apportant chacun une part de votre expérience.

Votre soutien maintes fois répété m'a apporté un réconfort précieux.

Je vous exprime ici ma gratitude profonde.

A mes Parents

Vous m'avez aidé à devenir ce que je suis, je souhaite continuer à partager avec vous mes joies et mes peines.

Je vous remercie.

A ma famille

A mes Amis.

ABREVIATIONS

ADR -----	Accord européen relatif au transport des marchandises Dangereuses par Route
AMM -----	Autorisation de Mise sur le Marché
AQ -----	Assurance Qualité
ARC -----	Attaché de Recherche Clinique
BPC -----	Bonnes Pratiques Cliniques
CCPPRB -----	Comité Consultatif pour les Personnes Participant à la Recherche Biomédicale
CPI -----	Chef de Projet International
CRF -----	Case Report Form
CRO -----	Contract Research Organisation
CTX -----	Clinical Trial Exemption
DMT -----	Dose Maximale Tolérée
EI -----	Evènement Indésirable
EM -----	Etude Multinationale
FDA -----	Food and Drug Administration
IATA -----	International Air Transport Association
UI -----	Unité Internationale
UT -----	Unité Thérapeutique

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION GENERALE.....	1
I- LES REPRESENTANTS DU PROMOTEUR.....	4
1 Le CHEF DE PROJET INTERNATIONAL (CPI).....	5
1-1 Stratégie.....	6
1-1-1 Nombre de pays engagés dans l'essai.....	6
1-1-2 Type de pays engagés dans l'essai.....	8
1-1-3 Eléments de choix des pays.....	12
1-2 Rédaction du protocole.....	21
1-2-1 Langue choisie pour la rédaction du protocole	21
1-2-2 Objectif de l'étude.....	25
1-2-3 Définition de la maladie.....	25

1-2-4 Définition de la population.....	27
1-2-5 Définition des critères d'évaluation.....	29
1-2-6 Définition des traitements.....	32
1-2-7 Rédaction de la lettre d'information au patient et du consentement.....	34
1-2-8 Enquête de faisabilité du protocole.....	35
1-3 Réunion Investigateurs.....	36
1-3-1 Organisation.....	36
1-3-2 Séance d'entraînement à la cotation des échelles d'évaluation.....	37
1-4 Choix des partenaires du promoteur.....	38
1-5 Obligations réglementaires.....	39
1-5-1 Assurance.....	39
1-5-2 Déclaration aux autorités ministérielles.....	39
1-5-3 Comité d'éthique.....	40
1-6 Début de l'étude.....	44
1-6-1 Simultanément dans tous les pays.....	44
1-6-2 En fonction des réponses des comités d'éthique.....	45
2 Le MONITEUR	46
2-1 Coordination des participants à l'essai.....	47
2-1-1 Moyens de communication.....	47
2-1-2 Motivation des équipes et des investigateurs.....	49
2-2 Mise en place de la logistique de l'étude.....	50
2-2-1 Gestion centralisée du matériel.....	50
2-2-2 Gestion décentralisée du matériel.....	52

2-3 Rédaction du cahier d'observation : Case Report Form C.R.F.....	53
2-3-1 Version unique du CRF.....	53
2-3-2 Traduction du CRF dans chaque langue.....	54
2-4 Rédaction des autres documents de l'étude.....	56
2-5 Respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).....	57
3 Le BIOSTATISTICIEN.....	58
3-1 Détermination du nombre de patients par pays.....	59
3-1-1 Equilibre du nombre de patients à recruter entre chaque pays.....	59
3-1-2 Déséquilibre du nombre de patients à recruter entre chaque pays.....	59
3-2 Randomisation.....	60
3-2-1 Randomisation par centre.....	60
3-2-2 Randomisation par pays.....	61
3-2-3 Randomisation globale.....	62
4 Le DATA MANAGER.....	64
4-1 Gestion des données.....	64
4-1-1 Report des données en anglais.....	64
4-1-2 Report des données dans chaque langue.....	66
4-2 Saisie des données.....	67
4-2-1 Saisie centralisée.....	67
4-2-2 Saisie décentralisée.....	68
5 Le Responsable FINANCIER.....	69
5-1 Budget de l'étude.....	69
5-2 Paiement des investigateurs.....	70
5-2-1 Rémunération des investigateurs identique.....	70

5-2-1 Rémunération des investigateurs spécifique à chaque pays.....	71
6 Le Responsable des UNITES THERAPEUTIQUES (UT).....	72
6-1 Fabrication des UT.....	72
6-1-1 Production des UT.....	72
6-1-2 Date de péremption des UT.....	72
6-2 Conditionnement des UT.....	73
6-3 Envoi des Unités Thérapeutiques.....	74
6-3-1 Centralisation des envois d'UT.....	74
6-3-2 Décentralisation des envois d'UT.....	75
7 Le Responsable de l'ASSURANCE QUALITE.....	76
7-1 Respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).....	76
7-2 Procédures.....	77
7-3 Audit.....	77
7-3-1 Audit interne.....	78
7-3-2 Audit externe.....	78
8 Le Responsable de l'ORDONNANCEMENT.....	79
II LES PARTENAIRES DU PROMOTEUR.....	83
1 Les COMITES DE SUPERVISION.....	83
1-1 Comité SCIENTIFIQUE.....	84
1-1-1 Responsabilités des coordinateurs nationaux.....	84
1-1-2 Choix des coordinateurs nationaux.....	85
1-2 Comité de SURVEILLANCE : "Safety Committee".....	86
1-2-1 Responsabilités des représentants du comité de surveillance.....	86
1-2-2 Choix des participants.....	86

2 Les INVESTIGATEURS.....	87
2-1 Sélection des investigateurs.....	88
2-1-1 Sélection des investigateurs par la société de sous-traitance.....	88
2-1-2 Sélection des investigateurs par le coordinateur national de chaque pays.....	89
2-2 Problèmes rencontrés par les investigateurs.....	90
2-2-1 Langue.....	90
2-2-2 Multiplication des interlocuteurs et éloignement du site.....	91
2-2-3 Modification des méthodes de travail.....	92
2-2-4 Traçabilité.....	92
2-2-5 Modalités de recrutement des patients.....	92
2-2-6 Motivation des investigateurs.....	93
3 La Société de sous-traitance : CONTRACT RESEARCH ORGANISATION (CRO).....	93
3-1 Sélection des CRO.....	94
3-1-1 Sélection d'une seule CRO avec ses propres filiales dans les pays concernés.....	95
3-1-2 Sélection de différentes CRO.....	96
3-1-3 Solution alternative.....	97
3-2 Problèmes rencontrés par les CRO.....	98
3-2-1 Logistique.....	98
3-2-2 Budget.....	99
4 Le LABORATOIRE CENTRALISE.....	100
4-1 Faisabilité de la centralisation des analyses biologiques.....	100

4-2 Sélection du laboratoire centralisé.....	102
4-3 Problèmes rencontrés par le laboratoire centralisé.....	103
4-3-1 Transport des prélèvements.....	103
4-3-2 Adaptation aux coutumes locales.....	105
4-4 Résultats des analyses biologiques.....	106
4-4-1 Langue du rapport.....	106
4-4-2 Unités de chaque variable dosée.....	108
4-4-3 Normes de laboratoire.....	108
4-4-4 Envoi des résultats.....	109
4-5 Autre surveillance assurée par le laboratoire centralisé.....	109
5 Le PHARMACIEN.....	109
5-1 Problème de langue.....	110
5-1-1 Documents généraux.....	110
5-1-2 Documents relatifs aux UT.....	111
5-2 Stockage des Unités Thérapeutiques.....	113
5-3 Date de péremption des Unités Thérapeutiques.....	113
CONCLUSION GENERALE.....	115
GLOSSAIRE.....	118
ANNEXES.....	121
Annexe 1 : Bonnes Pratiques Cliniques.....	122
Annexe 2 : Résumé du DSM-IV.....	133
Annexe 3 : Loi Huriet.....	134
BIBLIOGRAPHIE.....	140

INTRODUCTION GENERALE

Dans le plan de développement d'un futur médicament, la recherche clinique constitue une étape clé qui permet de vérifier l'action spécifique d'un traitement, chez des patients souffrant d'une maladie déterminée. La méthodologie, dictée par des exigences scientifiques de plus en plus précises, a permis d'améliorer la qualité des essais thérapeutiques et l'interprétation de leurs résultats.

Les essais de **phase I**, chez le sujet sain, visent à déterminer la dose maximale tolérée (DMT), à obtenir des données de pharmacocinétique et parfois de pharmacodynamie. Les essais de **phase IIa**, dits d'orientation ou pilotes, chez des patients, précèdent la réalisation des essais de **phase IIb** dont le but est de définir la dose efficace présentant le meilleur ratio bénéfice/risque. Les essais de **phase III** précisent l'efficacité du produit testé, apprécient sa tolérance et son index thérapeutique sur une population proche des futurs utilisateurs. Les essais de **phase IV** sont réalisés après la mise sur le marché afin

d'approfondir les connaissances sur le produit. Ainsi, cette période de développement clinique peut durer environ une dizaine d'années. Afin d'accélérer la mise sur le marché de nouveaux produits, les laboratoires pharmaceutiques tentent de réduire les délais de chaque phase. L'internationalisation des essais cliniques de plus en plus précocement répond donc à cet objectif.

Alors que les essais de phase I et IIa peuvent être généralement réalisés sur un nombre limité de sujets, le développement des essais de **phase IIb** et de **phase III** impose souvent le recrutement d'un grand nombre de patients.

Afin de réduire les **délais de recrutement** des patients (notamment pour les essais sur une pathologie rare), de permettre l'évaluation du produit sur un **échantillon plus représentatif de la population cible**, et d'obtenir rapidement les **autorisations de mise sur le marché au niveau européen et mondial**, les essais cliniques sont réalisés dès les phases précoces dans différents pays en même temps.

Bien que les **atouts des études multinationales** (EM) soient désormais reconnus, la réglementation et les pratiques médicales spécifiques à chaque pays compliquent **l'organisation** de telles études.

Plusieurs auteurs (J.F. Henry (1), B. Spilker (2), D. Suwelack (3)), ont déjà répertorié un certain nombre de problèmes spécifiques aux EM en les regroupant par thèmes. Cependant, aucun ouvrage n'apporte les éléments nécessaires pour répondre aux difficultés pratiques rencontrées lors de la **mise en place** de telles études.

En s'appuyant sur l'expérience d'un département de recherche et développement en **Neuropsychiatrie**, nous avons voulu réaliser un guide rappelant les grandes questions auxquelles peuvent être confrontés les principaux acteurs d'une étude multinationale de **phase IIb** réalisée en Europe.

Plus précisément, nous définirons le rôle des représentants du promoteur et de ses partenaires et nous nous efforcerons de répondre aux questions suivantes :

- quelles sont leurs responsabilités ?
- quelles sont les difficultés liées à l'aspect international à prendre en considération ?
- quels sont les avantages et les inconvénients des différentes solutions mises en oeuvre pour pallier ces difficultés ?

I- LES REPRESENTANTS DU PROMOTEUR

Le **PROMOTEUR** initie et est responsable de l'essai. Il est représenté par différentes personnes spécialisées qui travaillent d'un commun accord afin d'assurer le bon déroulement de l'essai et d'en garantir la qualité.

Toutes les molécules qui arrivent en phase de recherche clinique ont déjà subi les tests pré-cliniques imposés par la loi : appelés prérequis. Ces obligations remplies, le produit peut être administré au sujet sain afin de déterminer sa dose maximale tolérée et ensuite chez des patients sélectionnés selon des critères très restrictifs et présentant la pathologie étudiée.

Lorsque les résultats s'avèrent intéressants au cours des phases précédentes, le produit peut être développé en phase IIb. Le but est de démontrer l'efficacité et la bonne tolérance du candidat-médicament. Afin de donner une puissance suffisante aux essais de phase IIb et de démontrer une réelle efficacité, le nombre de patients requis devient souvent important.

Le nombre de patients considérable et le désir d'élargir la population cible (par rapport à la phase précédente) conduisent le promoteur à demander la participation de médecins de différents pays. L'étude devient multinationale (EM) et nécessairement multicentrique.

1 Le CHEF DE PROJET INTERNATIONAL (CPI)

Le **CHEF DE PROJET INTERNATIONAL** est responsable de l'étude à mettre en place et de son déroulement, en fonction d'un plan de développement définissant dans le temps l'ensemble des études à réaliser, nécessaires à l'enregistrement. L'ensemble des responsabilités du CPI, principal représentant du promoteur, est détaillé dans le texte ministériel (1987) relatif aux Bonnes Pratiques Cliniques (Annexe 1).

Le premier impératif du CPI est de rédiger un protocole. Les objectifs de l'étude étant bien définis (la recherche de l'activité et de la tolérance du candidat-médicament par exemple), le CPI désigne les lignes directrices du protocole. En s'entourant de spécialistes, il doit concevoir ce protocole en fonction des impératifs cliniques (la population la plus adaptée), éthiques, réglementaires garantissant un maximum de faisabilité.

Sur la base de cette ébauche de protocole le biostatisticien définit le nombre de patients à inclure dans l'essai (thème abordé p. 59). La diversification des pays à engager dans l'étude, contraint le CPI à apprécier différents problèmes stratégiques, afin de sélectionner le plus objectivement possible, les pays répondant au mieux aux particularités de l'étude. L'internationalisation de l'essai conduit ensuite le CPI à adapter le protocole de façon à le rendre réalisable et exploitable dans chacun des pays impliqués.

De plus, nous montrerons que l'organisation de l'étude (les réunions investigateurs, la sélection de ses partenaires) et l'accomplissement des obligations réglementaires sont alors perturbés par le caractère multinational de l'essai.

1-1 Stratégie

Afin de sélectionner objectivement les futurs pays participants, il convient de commencer par définir le nombre de pays désirés, le type de pays et de comparer tous les avantages et les inconvénients qu'offre chaque pays.

1-1-1 Nombre de pays engagés dans l'essai

Le CPI et sa hiérarchie décident du nombre de pays engagés dans l'étude. En fonction des objectifs fixés lors de la décision de la réalisation d'une EM, ils peuvent engager un nombre limité de pays avec un nombre de patients à inclure important pour chacun d'eux ou multiplier le nombre de pays afin de diminuer l'effectif de patients requis pour chacun.

a) Développement dans un nombre restreint de pays

Avantages :

- les procédures d'harmonisation de l'organisation, des critères choisis, du mode d'évaluation de ces critères... restent limitées et peu complexes à planifier ;
- les démarches administratives (cf. p. 39 Obligations réglementaires) sont limitées permettant théoriquement de commencer l'étude en même temps dans tous les pays.

Inconvénients :

- le nombre de patients répondant aux critères d'inclusion dans l'étude est souvent difficile à apprécier précocement car :

- bien que la prévalence de la pathologie étudiée puisse le plus souvent être déterminée, les différents critères de sélection associés au critère principal dans ce type d'étude clinique modifient souvent à la baisse les possibilités de recrutement des patients,

- le nombre d'essais ciblant une population identique dans un même pays au cours d'une même période, peut également limiter le recrutement ;

- les caractéristiques liées à chaque pays auront d'autant plus de poids que peu de pays seront engagés.

b) Développement dans un nombre important de pays

Avantages :

- l'ensemble des patients requis est plus facile à atteindre puisqu'un faible nombre de patients est demandé à chaque pays ;

- la mise en place d'un essai dans de nouveaux pays permet de vérifier la prévalence de la pathologie, l'intérêt accordé par les praticiens au nouveau traitement et enfin de s'assurer de la possibilité de la future commercialisation ;

- certaines autorités exigent au moins une étude dans leur pays avant l'enregistrement au ministère. Cette exigence est remplie précocement et facilitera l'enregistrement futur.

Inconvénients :

- les procédures d'harmonisation, de mise en place logistique et les recherches des données médicales propres à chaque culture sont multipliées. Le temps et le coût de

préparation de l'étude sont donc augmentés ;

- l'obtention d'un consensus pour le protocole et l'organisation de l'essai est plus complexe au début comme tout au long de l'essai.

En pratique, le choix du nombre de pays à impliquer lors de la mise en place d'une EM est largement orienté par l'objectif défini pour cette étude :

- si l'objectif nécessite le recrutement d'un nombre important de patients et/ou d'un développement sur une large population, le nombre de pays sera généralement élevé ;

- si l'objectif est de comparer l'efficacité du traitement en fonction du pays dans lequel il est testé, le nombre de patients inclus par pays devra être suffisamment élevé pour assurer l'efficacité de l'analyse. Ainsi, l'implication d'un nombre restreint de pays est alors préférable.

1-1-2 Type de pays engagés dans l'essai

Indépendamment du nombre de pays participants, les pays engagés peuvent avoir des cultures médico-sociales comparables (tels que des pays Latins) ou bien très diverses tels que les pays d'Europe de l'Est.

a) Homogénéité du type de pays engagé

La première attitude consiste à choisir des pays proches dans leurs habitudes de vie, leur langage et proche géographiquement, par exemple les pays Latins (la France, l'Espagne, l'Italie) ou bien de culture anglo-saxonne (le Royaume-Uni, l'Allemagne, la Belgique, les Pays-Bas). Il s'agit de pays traditionnellement partenaires c'est à dire ayant une grande expérience avec le laboratoire initiateur de l'étude, dans ce domaine thérapeutique.

Avantages :

- les recherches des données concernant les habitudes de vie, les habitudes médicales, les habitudes de diagnostic et de prescription, et documentation, pour s'assurer de la faisabilité de l'étude sont moins fastidieuses car souvent similaires. La préparation de la mise en place est accélérée ;

- les modalités de communication restent conventionnelles et les moyens à disposition : le téléphone, la télécopie, ou bien le courrier électronique assurent une liaison rapide entre les différents intervenants (cf. p. 47 Coordination) ;

- une seule langue de communication, notamment pour les documents, peut être utilisée : l'expérience montre que l'utilisation de l'anglais ne pose aucun problème si on se limite au choix de pays nordiques par exemple ;

- l'absence de décalage horaire, la similitude des coutumes de vie et le rapprochement géographique facilite les contacts et l'organisation de rencontres.

Inconvénients :

- la similitude des habitudes de travail peut minimiser certaines différences qui peuvent s'avérer importantes par la suite ;

- les "faiblesses" de certains pays, la lourdeur réglementaire ou bien l'insuffisance de rigueur par exemple, compliquent l'ensemble de l'étude et peuvent avoir des répercussions néfastes sur le résultat global de l'étude.

b) Diversité du type de pays engagé

Il est possible de sélectionner des pays très différents tant sur le plan des habitudes locales que thérapeutiques. Ce choix peut avoir pour origine les particularités elles-mêmes de ces

- pays, à savoir :
- un potentiel humain (investigateurs, patients) important,
 - une pratique médicale appropriée,
 - une pathologie à prévalence marquée.

La participation de pays traditionnellement peu impliqués dans la recherche clinique ou n'ayant jamais travaillés avec le laboratoire est alors envisageable.

Avantages :

- cette attitude permet réellement d'élargir la population cible ;
- le principal facteur limitant des essais thérapeutiques est le recrutement de patients ;

ainsi afin d'y remédier toutes les firmes internationalisent leur recherche. Les pays sélectionnés sont souvent les mêmes car ces firmes se basent sur leur expérience. Le pari de travailler avec un pays qui est peu sollicité, mais possédant un potentiel de patients et d'investigateurs suffisant, favorise la découverte de nouveaux lieux d'expérimentation. Dans un essai de phase IIb, le nombre de patients à recruter par pays est encore modéré mais les critères de sélection sont souvent rigoureux. En s'adressant à une plus grande population, les critères de sélection peuvent être respectés strictement. La population est ainsi mieux ciblée.

L'association de pays traditionnellement partenaires, aux pays dit « neufs » permet d'assurer la qualité de l'essai tout en élargissant la population. Elle favorise également la découverte de nouvelles opportunités en matière de recherche clinique qui pourront être réutilisées pour des essais de phase III où le nombre de patients demandés est plus conséquent. Droujinine (4) nous indique par exemple que la Russie possède la plus grande concentration de médecins par habitants dans le monde. Dans ce même article, il insiste sur

l'attention que porte ces médecins à leurs patients inclus dans un protocole et par conséquent sur la qualité des données qui en découle ;

- les pays "neufs" permettent de recruter des patients vierges d'essais thérapeutiques, et selon les pays, vierges de traitements concomitants ou antérieurs. Ces caractéristiques représentent un atout pour l'étude et pour la qualité des résultats ;

- cette solution permet par ailleurs de prospecter pour de nouveaux marchés.

Inconvénients :

- sur le plan pratique, il s'agit d'une mise en place longue, en raison de la variabilité des procédures administratives et linguistiques. Chaque pays ou groupe de pays doit être traité séparément ;

- pour l'inclusion de pays "neufs" un effort supplémentaire doit être porté sur la recherche de documentation concernant les habitudes médicales locales, sur l'information et la formation aux essais cliniques des intervenants locaux ;

- la sélection d'un coordinateur national, dans un pays « neuf » en terme de développement clinique peut poser le problème de sa reconnaissance auprès des autres coordinateurs nationaux originaires de pays plus expérimentés dans ce domaine ;

- la différence de sensibilités entre les coordinateurs nationaux (cf. p. 85) implique parfois une certaine négociation. De plus, certains coordinateurs nationaux exigent la participation d'autres confrères de pays voisin déterminant ainsi le pays participant ;

- les pays "neufs" (en particulier certains pays de l'Est) sont quelquefois dépourvus de réglementation, nécessitant un effort supplémentaire d'organisation et une surveillance particulière des investigateurs mais également des frais de l'essai.

De plus, la qualité des données médicales peut-être excellente mais en contrepartie l'organisation pratique y est plus complexe : ainsi l'acheminement trop contraignant des prélèvements sanguins, compromet la participation de certains pays.

1-1-3 Eléments de choix des pays

Le CPI choisit les pays de l'étude en analysant de nombreux facteurs.

a) Prévalence de la pathologie dans chaque pays

Comme le démontre B.Spilker (2), l'évaluation de la prévalence de la pathologie (nombre de patients par an par rapport au nombre total de la population) est très importante. Tous les pays n'offrent pas le même potentiel de malades. Par exemple, la fréquence des patients souffrant de dépression est plus élevée dans les pays industrialisés. Pour un essai dans ce domaine il est alors préférable d'engager une étude dans les pays industrialisés.

Cependant, l'évaluation de la prévalence d'une pathologie n'est pas toujours obtenue par des méthodes fiables. Elle est souvent le fruit de la compilation de données issues de sources variées, parmi lesquelles nous pouvons citer :

- la comparaison de **publications** d'enquêtes épidémiologiques.

Leur réalisation dans tous les pays n'est pas systématique. De plus, dans le domaine de la psychiatrie la définition de la maladie est parfois un point litigieux, mais indispensable afin d'inclure des patients homogènes dans l'essai (cf. p. 25 Définition de la maladie).

- **l'expérience** déjà acquise dans ce pays.

Seule, cette méthode exclue toute participation de nouveaux pays.

- **l'engagement du coordinateur national** de chaque pays à réaliser sa propre enquête.

Il faut alors s'assurer que cette personne ne voit pas uniquement son intérêt personnel dans la réalisation d'une étude.

Même si la prévalence de la pathologie peut être estimée par le regroupement et la vérification de la concordance des données citées ci-dessus, les critères de sélection souvent très restrictifs compromettent encore cette évaluation.

De plus, certains pays grâce à différents essais antérieurs, ont pu démontrer leur capacité en matière de recrutement de patients souffrant de la pathologie ciblée. Ces pays sont alors sollicités par différents laboratoires et la concurrence empêche un recrutement efficace. Il s'agit d'un nouvel élément important à considérer lors du choix des pays participants à l'étude.

b) Potentiel d'investigateurs de chaque pays

Il s'agit d'un point sensible car il ne suffit pas de dénombrer les médecins psychiatres pour espérer atteindre le nombre d'investigateurs qui permet d'assurer le recrutement d'un nombre prévu de patients. Il convient de définir le nombre probable d'investigateurs. Etre investigateur est une fonction à part entière comme le montre le Pr. P. Jaillon (5) dans son livret : « la recherche clinique ne peut plus être conçue comme un simple prolongement de ses activités de soins ». Il s'agit d'une nouvelle activité qui obéit à des lois (la loi Huriet en France), à des règlements spécifiques (les Bonnes Pratiques Cliniques (Annexe 1)) et méthodologiques.

Le CPI, localisé au siège social de la société, ne peut connaître suffisamment d'investigateurs dans chaque pays pour juger de ce potentiel. Son information est toujours indirecte : le coordinateur international, les coordinateurs nationaux, les représentants des

filiales, les CRO, et certains investigateurs eux-mêmes l'informent des médecins vraisemblablement intéressés par l'étude. Aucun moyen fiable ne permet d'accéder à une information très objective.

Par ailleurs, il faut s'attacher à vérifier la future qualité des données recueillies dans chaque pays pour une pathologie donnée. Ce contrôle permet d'éviter l'engagement d'un pays où les futurs résultats seraient inexploitable. L'analyse d'essais déjà réalisés apporte les précisions nécessaires pour répondre à cette question.

c) Faisabilité de l'étude dans les différents pays

c₁ Les coutumes locales

- **Le mode de vie** des patients mais également de la population en général, doit être examiné minutieusement car certains critères importants dans l'évaluation clinique varient selon les pays, à savoir :

- la consommation d'alcool.

Différentes études montrent que dans certains pays européens la consommation d'alcool est très élevée. Or, la prise d'alcool concomitante avec celle de psychotropes est généralement dangereuse pour le patient et perturbe également l'évaluation du produit testé. Elle est alors formellement interdite dans le protocole ce qui peut réduire, à un degré variable en fonction des pays, le recrutement.

- les rythmes de vie des patients.

Les rythmes de prise de traitement doivent coïncider avec les rythmes de vie des patients. En effet, les heures de coucher ou de repas d'un Anglais diffèrent de celles d'un Espagnol. Lorsqu'un traitement doit être pris à des heures précises pour des raisons de rythmes physiologiques, ces fluctuations horaires doivent être prises en compte. Il faut choisir soit

une heure précise de prise de traitement, soit une heure fixe définie en fonction des habitudes du patient. Certaines obligations si elles sont jugées trop contraignantes, permettent également d'orienter le choix des pays à impliquer.

- les habitudes alimentaires.

La nature des denrées et le moment où elles sont consommées, font également partie des spécificités de chaque pays. Elles doivent donc être prises en considération lorsque le produit est susceptible d'interagir avec l'alimentation.

- **L'observance** est une clé de la réussite pour l'évaluation du traitement.

Selon les pays, différents facteurs peuvent influencer sur l'observance : l'habitude ou la facilité des personnes à prendre un traitement, la rigueur de certaines populations, ou le niveau psychosocial des patients. En fait, il s'agit d'une notion d'évaluation subjective et estimable uniquement dans le cas où une relation de confiance entre le promoteur et l'investigateur a été préétablie. Aucune règle ne permet d'anticiper l'estimation de l'observance.

Par exemple, contrairement à certains préjugés, les Russes habituellement peu médicaux semblent être très scrupuleux et apprécient l'intérêt que leur médecin leur porte, en leur proposant de participer à un essai clinique (4). L'évaluation précoce de la capacité d'observance des patients, peut être réalisée en réunissant les résultats déjà obtenus au cours d'essais antérieurs, dans le domaine étudié.

- **Les pratiques religieuses** très variées, influencent les comportements souvent de façon significative. Ainsi, certaines obligations religieuses vont à l'encontre de l'usage de la contraception. Dans certains pays tels que l'Espagne, l'Italie et la Grande Bretagne la mise en oeuvre d'un protocole nécessitant un moyen fiable de contraception est difficile.

- **Les métabolismes** de ces produits varient selon les populations.

Les populations noires ont par exemple, un déficit plus fréquent en glucose-6-phospho-deshydrogénase à l'origine d'une modulation du métabolisme de certains produits. Il faut alors exclure les pays concernés et intégrer des critères de races lors de la sélection des patients. Cette notion induit une recherche sur le taux d'immigration ou de métissage, susceptible de heurter la sensibilité de certains pays.

Différentes études ont également montré que le nombre de personnes possédant le cytochrome P450 2D₆ est estimé à 20% en Finlande alors qu'en général il est estimé entre 5 et 10% dans les autres pays. Ces personnes étant considérées comme des « métaboliseurs lents », l'évaluation d'un produit métabolisé par le foie devra tenir compte de cette spécificité dans l'hypothèse où la Finlande pourrait être impliquée.

c₂ Systèmes de santé

Les systèmes de santé ci-dessous sont spécifiques à chaque pays et peuvent influencer la faisabilité de l'essai, sa mise en place pratique, et sa qualité.

- **La prise en charge** médicale diffère selon les pays.

Les essais thérapeutiques en psychiatrie sont soumis à la subjectivité, à la difficulté du diagnostic et à la lourdeur du suivi des pathologies dont souffrent les patients. Afin de limiter les biais d'évaluation, le suivi des patients est uniquement confié à des spécialistes. Or, selon les pathologies et le pays, l'accès au spécialiste peut être direct comme en France, ou orienté par un généraliste comme en Grande Bretagne. Dans le second cas, il faut également prévoir un recrutement de généralistes, une préparation de nouveaux documents

moins spécialisés et une formation de ces derniers. Dans ce cas l'étude reste encore réalisable.

Pour une pathologie telle que l'anxiété, les patients français acceptent assez facilement de consulter un psychiatre, alors qu'en Grande Bretagne cette voie n'est pas encore totalement tolérée. L'étude ne peut alors être envisagée sans la participation de généralistes comme investigateurs. Même si ces généralistes sont formés aux principaux critères diagnostiques, l'expérience montre que les résultats des médecins généralistes formés ponctuellement sont discordants des résultats des psychiatres spécialisés et expérimentés dans le domaine. Les résultats globaux de l'étude sont alors exposés à de nombreux biais d'évaluation.

- **L'institutionnalisation** des patients souffrant d'affections psychiatriques ou neurologiques n'est pas systématique.

En France, grâce au fait que nous disposons d'un plus grand nombre d'établissements spécialisés, un patient atteint de la maladie d'Alzheimer est plus facilement orienté vers un établissement spécialisé qu'en Espagne, où les patients restent à leur domicile, pris en charge plus longtemps par leur famille. Afin de ne pas soumettre les patients à différents facteurs externes qui perturberaient l'évaluation du traitement, il est préférable que tous les patients soient pris en charge de la même façon : dans ce cas une hospitalisation doit être prévue et imposée dans le protocole.

Nous pouvons citer encore l'exemple des patients souffrant de dépression moyenne ou légère. En Allemagne, ils sont suivis essentiellement en ambulatoire, leur admission en milieu hospitalier uniquement dans le cadre d'un protocole, est généralement refusée.

- **Les pratiques médicales** sont très hétérogènes.

Malgré un titre professionnel identique, les médecins n'apportent pas toujours la même réponse thérapeutique pour un cas donné et selon les pays :

- un psychiatre français n'effectue généralement pas d'examen somatique (par exemple la prise de tension artérielle). Lorsque ces données doivent être recueillies, il est nécessaire de faire intervenir d'autres participants, tels que des généralistes ou des cardiologues ce qui complique l'organisation de l'étude. En Allemagne ou en Hollande, les psychiatres acceptent de réaliser ces examens, ce qui limite les intervenants.

L'influence des médecins sur l'évaluation de la pathologie psychiatrique n'est jamais négligeable, il est donc important de conserver une homogénéité et de mettre en place la même organisation partout ;

- la passation des échelles d'évaluation (cf. p. 29) n'est pas toujours assurée par le psychiatre. En Grande Bretagne, cette responsabilité est couramment confiée aux "Study-Nurses" (infirmières). La formation de ces personnes n'est pas toujours adaptée, l'entretien structuré perd ainsi de sa valeur et les résultats d'étude reposant sur cette évaluation risquent d'être biaisés.

- **L'automédication** est un facteur à prendre en compte.

L'apparition en vente libre de produits anciennement contrôlés par une prescription a favorisé l'automédication notamment en France, où ce phénomène s'amplifie (6). Par exemple, des hypnotiques ou des antiacides en vente libre en Grande Bretagne, et maintenant en France, sont délivrés uniquement sur prescription médicale en Espagne. La prise de tels produits est donc plus facile en France et en Grande Bretagne. Or, la prise de ce type de traitement concomitant peut modifier l'évaluation du produit et/ou multiplier

l'apparition d'événements secondaires dus à une interaction avec le produit testé. Une polymédication peut altérer les résultats de l'étude mais elle devient plus difficile à déceler. L'attention accordée à ce phénomène est d'autant plus importante qu'il est très difficile de strictement interdire, et surtout de vérifier, la prise de médicaments communément utilisés et facile d'accès. Il faut donc au préalable évaluer la proportion de patients polymédicamentés afin de concentrer notre attention sur ce phénomène dans les pays où l'automédication est fréquente. Il existe toutefois une solution alternative, qui consiste à vérifier l'absence de médicaments interdits grâce à un dosage sanguin.

c₃ Situation géographique

- **L'éloignement** peut justifier le choix des pays.

Les pays éloignés du site principal d'investigation sont souvent défavorisés pour de nombreuses raisons : l'acheminement de matériel est long, coûteux et souvent complexe, la communication est également perturbée par les contraintes de décalages horaires.

- **Les conditions climatiques** particulières imposent des adaptations spécifiques :

- "le facteur d'ensoleillement et la latitude apparaissent essentiels : la seule différence notable entre les populations Suisse et Américaine est liée au fait que les sujets dépriment plus tôt dans l'année (septembre) en Suisse qu'aux Etats Unis." A. Feline (8) montre ainsi l'existence de dépression appelée saisonnière, fonction de la latitude et de la luminosité. Ce sous-groupe atypique parmi les patients déprimés doit être pris en considération lors de l'évaluation d'un produit dans la dépression ;

- le conditionnement des traitements (cf. p. 73) et des prélèvements sanguins doivent être adaptés.

c₄ Contraintes réglementaires

- **Les obligations réglementaires** à remplir sont variées.

Leurs délais et leurs conditions d'accomplissement en fonction des pays, peuvent perturber considérablement le calendrier de l'étude (cf. p. 40). Une enquête réalisée en Italie auprès de différentes industries pharmaceutiques a montré que le principal problème était les délais de réponse du ministère et des instituts qui varient de 8 à 12 mois (7). Dans le cas d'une étude de courte durée (18 mois), l'Italie commence les sélections de patients alors que les autres pays s'apprêtent à terminer l'étude. Une estimation de ces délais permet d'évaluer l'importance du décalage entre les débuts de l'essai dans chaque pays, afin de ne pas compromettre son déroulement.

- **L'emploi du placebo** est parfois refusé.

Dans une étude de phase IIb le produit est comparé au placebo afin de démontrer son efficacité. Indépendamment de la gravité de la maladie ou de la durée du traitement, certains pays refusent d'employer le placebo pour des pathologies telles que la dépression. Par exemple, en Espagne le ministère n'interdit pas officiellement l'utilisation de placebo dans les essais cliniques mais les comités d'éthique locaux et les investigateurs refusent dans ce cas de sélectionner des patients souffrant de dépression.

Deux possibilités sont envisageables :

- le pays est engagé dans l'étude car la population est intéressante à évaluer mais le recrutement risque d'être très faible ou nul ;

- le pays est rejeté, et cette population n'est pas évaluée. Or, on exclue ainsi une population potentiellement intéressante car la faible proportion d'essais contre placebo,

réalisés dans ce pays amènerait à l'évaluation d'une population plus vierge en matière d'essais thérapeutiques, qui pourrait notamment être moins « placebo-répondeur ».

Après avoir défini les grands principes du protocole, le CPI oriente le choix des pays en fonction des éléments que nous venons d'énumérer. Ces éléments doivent donner au CPI les moyens d'opter pour les pays les mieux adaptés à la réalisation de l'EM. Connaissant les spécificités de chaque pays, le CPI étaye et ajuste le protocole afin de le rendre le plus faisable et réaliste possible.

1-2 Rédaction du protocole

Seul document de référence, le protocole doit être compris de tous, sans ambiguïté et doit établir des lignes de conduite, prenant en compte les particularités de tous les participants à l'essai.

Avant de commencer la rédaction détaillée du protocole, le CPI doit choisir la langue d'écriture du document. Il a la possibilité de rédiger une seule version du protocole en anglais ou bien de demander sa traduction dans chaque langue. Il va ensuite perfectionner le protocole à la lumière des spécificités de chaque pays engagé dans l'essai.

1-2-1 Langue choisie pour la rédaction du protocole

a) Version unique du protocole

La langue unique choisie, peut être l'anglais (reconnue universelle) ou le français lorsque les pays participants sont la France, l'Espagne, et l'Italie, où la pratique du français est aussi courante que celle de l'anglais (7). La langue de rédaction du protocole choisie ne modifie

pas la suite de l'exposé. Toutefois pour les enregistrements de dossiers auprès des instances européennes ou américaines, la traduction en anglais sera nécessaire.

Avantages :

- l'information transmise est unique, et homogène ;
- la réalisation d'une seule version facilite le travail de rédaction, d'organisation et de relecture du personnel rédacteur. Elle accélère ainsi la finalisation du document ;
- une seule version est préparée et envoyée aux investigateurs sans distinction. La gestion est aisée.

Inconvénients :

- le CPI doit maîtriser l'anglais afin de rédiger un protocole cohérent rapidement ;
- les investigateurs et toutes les personnes amenées à lire le protocole doivent maîtriser l'anglais. Même s'il s'agit de termes scientifiques, et si les représentants de chaque pays acceptent de recevoir les documents en anglais, certains points sont parfois subtils à interpréter. Or, cette notion est très délicate à vérifier car il n'existe aucun moyen de s'assurer et de valider la compréhension des investigateurs ;
- certains comités d'éthique exigent le protocole dans la langue locale ce qui rend obligatoire la traduction du protocole ;
- la version anglaise du protocole doit être validée, c'est à dire vérifiée, approuvée, jugée compréhensible par les participants de chaque pays. Cette tâche est généralement confiée aux coordinateurs nationaux et/ou experts de chaque pays. Connaissant la disponibilité restreinte de ces personnes, cette étape peut être consommatrice de temps.

b) Traduction du protocole dans chaque langue

Avantages :

- la compréhension du document est assurée. Il n'est plus nécessaire de valider les connaissances d'anglais des investigateurs ;
- ce document apparaît plus convivial aux investigateurs qui hésitent moins à le consulter en cas de doute ce qui améliore leur connaissance de l'essai ;
- le potentiel d'investigateurs augmente car la pratique de l'anglais n'est plus un critère discriminant.

Inconvénients :

- les responsables de la traduction du protocole doivent être désignés. Ils peuvent être :

- soit chaque structure responsable de l'étude localement.

La maîtrise de la langue locale, des terminologies et des habitudes linguistiques sont parfaites. Chacun est responsable de son protocole. En contrepartie ce travail de traduction peut être fastidieux. La validation est alors effectuée par une autre personne allongeant ainsi la période de finalisation du document ;

- soit le centre de traduction interne.

Ce centre gère toutes les traductions de la société, par conséquent il exige également un certain délai. Mais avant, il lui revient d'effectuer un travail de fond afin de comprendre le document. En contre partie, cette solution permet de valider la traduction en même temps que la relecture du protocole ;

- soit la société de sous-traitance locale.

Les personnes maîtrisent parfaitement la langue. Le rapport avec le promoteur étant

contractuel, un effort supplémentaire peut être demandé sur la qualité de la traduction et sur les délais exigés. En revanche, cette solution est plus coûteuse ;

- le moment de traduction du protocole peut-être :

- soit après la finalisation du protocole.

Ainsi, les sources d'erreurs et/ou les oublis de corrections minimales, généralement provoqués par des allers-retours entre rédacteurs et traducteurs, sont évités. Cependant, le délai de finalisation du protocole est rallongé par cette période de traduction ;

- soit, parallèlement à la rédaction du protocole.

Toutes les versions sont terminées en même temps. Toutefois les multiples ajustements entre le rédacteur du protocole en cours et le traducteur entraînent pratiquement une perte de temps allant à l'encontre de l'objectif prévu.

c) Eléments de choix pour la traduction du protocole

Comme pour le choix des pays, différents facteurs doivent être analysés à savoir :

- le nombre de pays engagés.

Lorsque le nombre de pays engagés devient important, la rédaction d'une seule version du protocole simplifie la procédure et est une sécurité supplémentaire à l'homogénéisation des informations transmises ;

- les comités d'éthique impliqués.

Lorsqu'un comité d'éthique exige une version traduite, le protocole fourni aux investigateurs est traduit. Cependant le problème de la langue demeure pour les autres pays participant à l'essai ;

- le type de pays engagés.

Les pays du sud de l'Europe n'ont pas la même affinité pour l'anglais que les pays nordiques. De plus, l'expérience des essais thérapeutiques n'est pas équivalente dans tous les pays. Certains pays nécessitent encore plus d'attention afin de combler leur inexpérience et d'assurer une compréhension parfaite du protocole ;

- le budget et le temps accordés à la préparation des documents.

Ces paramètres sont décisifs pour convenir de l'attitude à adopter sachant que la préparation d'une seule version est moins onéreuse et plus rapide.

1-2-2 Objectif de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité du médicament testé grâce à une population représentative des futurs utilisateurs du traitement.

La notion d'élargissement de la population par rapport à un essai de phase IIa, induit parfois un caractère moins restrictif des critères de sélection. La difficulté est d'élargir la population traitée en assouplissant les critères d'inclusion par rapport aux essais de phase IIa, mais en conservant une certaine homogénéité de l'échantillon, afin de rester dans les conditions qui permettent d'évaluer l'effet du traitement testé. Cette rigueur permet de certifier les conclusions portant sur les résultats de l'essai, de garantir la puissance de l'essai, et d'éviter toute dérive ultérieure des indications du traitement.

1-2-3 Définition de la maladie

Le patient doit, pour être inclus dans l'essai, souffrir de symptômes ou de la maladie que le produit est supposé traiter.

a) Problème du vocabulaire psychiatrique

A. Feline (8) montre en premier lieu l'évolution et la disparité du vocabulaire utilisé notamment pour définir l'état dépressif. Par exemple, traditionnellement l'*affect* se réfère au domaine privé et l'*émotion* aux aspects publics. Certains inversent cependant cette attribution ; c'est le cas d'Hinsie et Campbell et du DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) (9). Cet exemple montre l'importance des termes choisis lors de la rédaction du protocole pour définir le plus précisément possible la pathologie ciblée. Dans le cadre d'un essai multinational, la formation des praticiens s'avère indispensable afin de pallier les différents courants et traditions liés à l'époque et au lieu d'exercice des médecins. Afin que tous les médecins emploient le même langage, il était nécessaire de fixer un glossaire à respecter. A ce propos le Dr R. Benedic (10) souligne le caractère récent des classifications et des glossaires psychiatriques : « il y a 20 ans on ne disposait que de classifications sans glossaire ou avec un glossaire contradictoire ; il en résulte d'importantes divergences selon les pays (URSS, USA, GB) car les critères sont très différents. » L'élaboration de méthodes fiables de diagnostic s'impose.

Pour remédier à cette fluctuation, il est préférable de faire référence aux classifications généralement utilisées telles que le DSM-III-R (9) ou DSM-IV (11) (Résumé Annexe 2). Cependant il demeure quelques divergences liées à l'existence de plusieurs versions qui ne sont pas toutes utilisées de façon identique par tous les pays.

b) Problème des champs nosographiques en psychiatrie

L'intensité de la maladie est un élément essentiel à mesurer, car la définition d'un patient déprimé en Hongrie ne s'appuie pas sur les mêmes caractéristiques que celles d'un patient

déprimé en France. Les limites nosographiques, par exemple entre la dépression et l'anxiété, qui sont pourtant considérées comme deux pathologies bien distinctes doivent être clairement définies. A. Feline (8) en démontrant l'importance de la symptomatologie affective dans le diagnostic de dépression oppose les avis des français Pull et al. qui pensent « qu'une humeur dépressive est requise pour le diagnostic d'épisode dépressif majeur » alors que les anglo-saxons « incluent l'anxiété parmi les critères optionnels de diagnostic de dépression ». Les français initialement plus restrictifs dans la définition de la dépression évoluent toutefois vers une définition commune d'origine anglo-saxonne.

De plus, en 1983 J.D. Guelfi (12) remarquait "le caractère incertain de la nosographie et le manque de critères d'évaluation objectifs et fiables et surtout peut être, une formation insuffisante des investigateurs". En attendant la découverte de critères fiables, c'est à dire biologiques ou physiologiques, il faut se contenter d'échelles diagnostiques et surtout prévoir une formation des investigateurs.

c) Influence des facteurs externes sur l'évaluation de la pathologie

Les facteurs sociaux et économiques sont très importants dans certaines pathologies et particulièrement pour les pathologies dépressives (13). Le contexte économique de chaque pays peut influencer l'évaluation de l'efficacité du traitement de façon différente.

1-2-4 Définition de la population

Le choix des critères de sélection est primordial afin d'assurer la comparabilité des groupes. Après avoir sélectionné les pays en fonction des grandes lignes caractérisant la population, il faut tenir compte des particularités des patients de chaque pays tout au long de la rédaction du protocole.

a) Données démographiques

- La **majorité d'âge légal** officielle et admise localement n'est pas encore similaire dans tous les pays.

- Les **données physiologiques** ne sont pas équivalentes d'un pays à l'autre. Certains pays, notamment les USA présentent une population en général de poids élevée. Les investigateurs, devant recruter parmi la population locale, se voient contraints à inclure une majorité de patients de poids proche de la limite supérieure acceptée.

b) Coutumes locales (cf. p. 14)

- La **prise d'alcool** est une donnée culturelle très forte. Tout essai doit limiter et permettre une surveillance de cette consommation.

- La **prise de cannabis**, ou de stimulant, qui est plus ou moins tolérée dans certains pays tels que l'Espagne ou la Hollande, doit être prise en compte. Cet élément doit maintenir notre attention notamment lors de l'évaluation de psychotropes, car la relation de confiance entre le médecin et le patient ne suffit généralement pas pour déceler les consommateurs.

- Les **habitudes médicales**, hospitalisation ou non des patients, par exemple, la prise en charge de patients déprimés ou déments sont tellement variées qu'il est nécessaire d'établir un compromis tolérable pour chaque pays.

1-2-5 Définition des critères d'évaluation

a) Echelles d'évaluation

Les critères diagnostiques de la pathologie, par exemple pour la dépression, peuvent être établis d'après le DSM-IV (Résumé Annexe 2) (11). "A l'occasion des essais cliniques des psychotropes, il est indispensable de noter l'intensité d'un ou plusieurs symptômes : anxiété, insomnie, dépression, agressivité, ralentissement, délire, performances neuropsychologiques et intellectuelles. Ces symptômes ne pouvant être mesurés directement, il est nécessaire de disposer d'une méthode reproductible d'appréciation de la maladie, de codifier l'intensité des notes attribuées aux différents patients ». G. Bouvenot (14) introduit ainsi l'importance des échelles d'évaluation. Elles ont pour objet de diagnostiquer une pathologie, c'est le cas de l'échelle de Montgomery et Asberg MADRS (15) pour la dépression, ou bien de quantifier l'intensité du symptôme comme le permet l'échelle d'Hamilton HDRS (16). Il existe ainsi différents types d'échelles d'évaluation et toutes sont soumises aux spécificités de chaque pays :

- **échelle d'auto-évaluation**, par exemple l'HSCL 58 (17) ; cet auto-questionnaire général, adressé au patient, permet d'évaluer son état, ses symptômes et leur amélioration,
- **échelle d'hétéro-évaluation**, par exemple la MADRS (15), l'HDRS (16), ces échelles sont remplies durant un entretien semi-structuré mené par le médecin,
- **échelle de qualité de vie**, par exemple l'EORTC (18) spécifique des malades souffrant d'un cancer, SF 36 (19) d'appréciation générale. Ce sont des échelles d'auto-évaluation ciblées sur des pratiques quotidiennes et permettant d'évaluer le bénéfice apporté au patient par le traitement.

- Universalité des échelles et de leur utilisation.

L'utilisation des échelles d'auto-évaluation, impose une recherche du taux d'illétrisme et du niveau socio-éducatif de la population cible dans le pays afin de s'assurer de la faisabilité et de la fiabilité des données recueillies.

De plus, afin de conserver l'intérêt de l'échelle, chaque item doit être pertinent par rapport à chaque culture locale. Cette universalité est très difficile à obtenir dès lors qu'on interroge le patient sur sa qualité de vie. Pour Alain Leplège (20), le meilleur moyen d'outrepasser les différences culturelles dans l'évaluation de la qualité de vie est de restreindre cette évaluation à des valeurs universelles telles que, l'amour, et la santé : « quality of life should be considered comparable to other important human values , such as love and safety that transcend national barriers ».

Un autre type de test peut-être utilisé en psychiatrie : les tests mnésiques. Ils consistent à faire répéter certains mots au patient. Cela suppose que chaque mot soit parfaitement connu du patient afin de ne pas biaiser l'évaluation.

- Traduction des échelles.

- Les échelles d'auto-évaluation.

Elles sont inévitablement traduites. La pratique d'une langue étrangère ne doit pas être un critère de sélection supplémentaire des patients.

- Les autres échelles.

Soit *il existe une traduction validée* c'est à dire déjà testée et approuvée par le pays.

Lors de l'entretien, le psychiatre est généralement guidé par les questions de l'échelle. Un texte dans sa propre langue lui permet de questionner directement son patient ;

Soit *il n'existe pas de traduction validée*, ou plusieurs traductions incohérentes circulent.

Une ancienne version de l'HDRS illustre parfaitement ce phénomène. L'item 17 qui évalue la prise de conscience de la pathologie et l'item cotant l'intensité la plus élevée s'intitule :

- en français : « Nie qu'il est malade » ;

le patient est conscient de sa maladie mais affirme qu'il n'est pas malade;

- en anglais : « Loss of insight conscience » ;

le patient a une absence totale de la conscience des troubles.

L'importance de cette échelle a fait prendre conscience aux scientifiques de la nécessité de valider cette échelle dans chaque langue afin de garantir la fiabilité des résultats.

Mais, toutes les échelles ne possèdent pas de version validée dans d'autres langues. Un choix judicieux doit alors être fait entre :

- adopter aléatoirement une version,

- traduire directement la version existante validée,

- ou garder la version originelle validée accompagnée d'un guide traduit.

Les résultats de l'étude reposent sur la qualité d'évaluation de ces échelles. Le meilleur compromis est d'utiliser une version traduite en formant rigoureusement les investigateurs.

b) Autres critères d'évaluation

Les autres critères d'évaluation sont choisis en fonction des facteurs suivants :

- La tolérance de l'examen.

Par exemple, les Espagnols refusent l'évaluation de la température rectale, cet examen n'est donc pas envisageable dans un protocole où l'Espagne doit être impliquée.

- La faisabilité de l'examen.

L'utilisation de matériel spécifique exige un approvisionnement et une formation particulière de tous les investigateurs. L'envoi de matériel est accompagné de documents parfaitement traduits et de l'assistance nécessaire.

1-2-6 Définition des traitements

a) Choix du comparateur

- L'emploi de **placebo** est quelquefois remis en question, mais ce point doit être discuté préalablement lors de la sélection des pays (cf. p. 20).

- Le produit de référence.

- Choix : certains pays tels que le Danemark acceptent les produits uniquement en vente dans leur pays, écartant ainsi certains comparateurs.

- Indication : elle doit être admise dans tous les pays. Par exemple : Le lorazepam est plutôt prescrit comme anxiolytique en France et comme hypnotique aux USA (21). L'utilisation du lorazepam comme comparateur dans des essais sur l'anxiété, dans un pays qui comme les USA ne reconnaît pas cette indication, n'est pas envisageable.

- Posologie : les posologies usuelles sont fonction des habitudes thérapeutiques locales : Par exemple, la paroxétine est en général prescrite en France à la dose de 20 mg/j alors qu'elle est prescrite à la dose de 40 mg/j en Grande Bretagne. Il faut trouver une dose consensuelle.

- Forme galénique : elle doit être identique pour tous les traitements prescrits dans l'étude et pour tous les pays. Or, l'hydrate de chloral traitement hypnotique généralement utilisé dans les protocoles existe en France, uniquement sous forme de sirop

en préparation magistrale. En Hollande, la forme comprimé est commercialisée. Dans ce cas une des deux solutions suivantes est à prévoir :

- les comprimés sont fournis à tous les pays.

L'utilisation de produit non commercialisé localement doit être autorisée (cf. ci dessus le Danemark). De plus, cette solution demande un reconditionnement des comprimés nécessitant généralement une longue période ;

- les formes existantes dans chaque pays sont utilisées telles quelles.

La posologie d'un sirop étant beaucoup moins précise que celle d'un comprimé, le respect de la posologie ne peut-être garanti.

La solution adoptée doit tenir compte des délais de reconditionnement des comprimés hollandais, de l'intensité et de la fréquence des troubles du sommeil dans la population cible. En effet si le temps nous permet de préparer des comprimés, malgré le surcoût engendré, nous pouvons préférer cette solution lorsque la population souffre fréquemment de trouble du sommeil.

b) Choix de la durée de l'étude

Selon les pratiques thérapeutiques et l'intensité des symptômes, les durées de traitement sont disparates. Or, pour l'essai il est nécessaire de fixer une limite et trouver un compromis satisfaisant approprié à toutes les situations.

Par exemple, la durée du traitement d'une dépression est comprise entre 4 semaines et plusieurs mois. Il est possible de fixer une durée minimale de traitement (par exemple 4 semaines, durée à laquelle sera réalisée l'analyse de l'activité) et de laisser le choix aux investigateurs de poursuivre le traitement jusqu'à une durée maximale.

1-2-7 Rédaction de la lettre d'information au patient et du consentement

La loi française, Loi Huriet Sérusclat - 1988 (Annexe 3), exige une information orale du patient par le médecin en charge de l'étude et une information écrite. Après avoir été informé, le patient peut donner son accord en signant le consentement. Aucun patient ne peut participer à l'essai s'il n'a pas au préalable donné son accord écrit. Dans d'autres pays tels que l'Espagne ou la Belgique, un accord oral du patient devant témoin est suffisant.

La pertinence d'un tel acte peut être remise en question pour des patients souffrant d'affectation psychiatrique. C'est la question que se posent différents spécialistes dont J.P. Olié (22) qui doute de l'indépendance du patient souffrant de trouble psychiatrique envers son thérapeute lors de la signature du consentement. Il écrit « le diagnostic psychiatrique a du mal à trouver sa place dans le consentement qui, de ce fait, ne peut être que partiellement éclairé ». Il serait donc fortement en faveur des législations demandant la signature d'un témoin pour de tels malades. Les malades psychiatriques pourraient alors être considérés comme les mineurs, des exceptions à cette loi. Pour les patients sous tutelle le consentement écrit du tuteur est nécessaire alors que pour les patients sous curatelle tels que par exemple les schizophrènes l'accord écrit du curateur n'est pas obligatoire.

Une enquête réalisée par M. Hochhauser (23) sur la compréhension du consentement par les Américains montre que 7% de la population avoue ne pas être capable de lire correctement l'anglais. Selon les ethnies, la scolarité est variable. Celle des personnes d'origine asiatique est généralement plus longue que celle des personnes de type hispanique. Il n'établit pas de relation directe entre le niveau de scolarité et la compréhension du consentement, mais il démontre qu'un minimum d'instruction est nécessaire. Ces données montrent les limites de l'information écrite.

De plus, selon les coutumes nationales, la lettre d'information au patient est exposée à deux styles d'écriture opposés :

- soit, après avoir énoncé les bénéfices que peut apporter le nouveau traitement, les événements secondaires risqués par le patient sont mis en évidence et détaillés;

- soit, les bénéfices espérés pour le patient, sont préférés et sont décrits avant d'énoncer les potentiels événements secondaires.

L'homogénéisation de ce document est particulièrement difficile à obtenir. En fait, les comités d'éthique, tels que les comités d'éthique Belges, imposent des formats types de lettre contenant des mentions particulières notamment des références aux lois en vigueur dans les pays.

Finalement, la lettre d'information doit comporter les mêmes informations précises pour tous les patients. En revanche, le style doit certainement être adapté en fonction des mentalités de chaque pays, afin d'assurer sa compréhension et bien évidemment cette lettre doit être rédigée dans la langue maternelle de chaque patient.

1-2-8 Enquête de faisabilité du protocole

Afin de vérifier la faisabilité du protocole, il est important de demander l'opinion des investigateurs sur une version préliminaire appelée : "draft".

Le CPI doit désigner les investigateurs les plus compétents pour répondre rapidement et de manière fiable à ce questionnaire sur le protocole.

La réponse des investigateurs potentiels n'est pas synchronisée dans tous les pays, dû au recrutement échelonné des investigateurs. Il est donc important et judicieux d'avoir un petit réseau de médecins de nationalités différentes et motivé capable de répondre rapidement quant à la faisabilité du protocole proposé en première approche.

La rédaction du protocole et la sélection des participants sont des étapes primordiales et difficilement dissociables car le CPI connaissant les objectifs de l'étude trace les grandes lignes du protocole qui seront inévitablement modifiées par le choix des pays.

1-3 Réunion Investigateurs

Ce type de réunion a pour objectif de présenter tous les participants de l'étude, d'homogénéiser l'information transmise auprès des investigateurs, et de bénéficier de l'effet de groupe pour susciter des réflexions pertinentes juste avant le début de l'étude.

1-3-1 Organisation

La réunion de tous les participants en même temps, implique une longue préparation afin de satisfaire toutes les disponibilités. Dans ce cas, une traduction simultanée en différentes langues assurant la compréhension de tous, et une organisation spécifique pour la séance de formation à la cotation des échelles doivent être prévus. La réunion de personnes de différentes nationalités et de cultures variées, est souvent très enrichissante mais cette solution n'est que très rarement envisagée car trop coûteuse et trop complexe à mettre en place.

La solution généralement adoptée est l'organisation d'une réunion par pays. Dans ces conditions, l'homogénéisation de l'information est un souci majeur. Une réunion préliminaire des coordinateurs nationaux permet toutefois de décider des points fondamentaux du protocole à transmettre aux investigateurs. Les questions spécifiques à chaque pays sont inévitables mais le discours doit tendre vers une homogénéité afin d'uniformiser le futur travail de chacun.

Le problème suivant est de transmettre à tous les investigateurs les questions soulevées lors des précédentes réunions. Les réunions sont décalées dans le temps, car elles se déroulent juste avant la sélection du premier patient après accord des comités d'éthique (cf. p. 40). De plus, l'organisation de l'ensemble des réunions au même moment est difficile. L'arrivée des commentaires soulevés lors des réunions alors que certains centres sont déjà en cours de recrutement, peut engendrer certaines confusions. C'est pourquoi l'animation des réunions par un même groupe, permet de retransmettre l'information et de répondre objectivement aux questions.

La réunion initiale des coordinateurs nationaux est donc fondamentale pour aplanir la plupart des spécificités déjà connues de chaque pays.

1-3-2 Séance d'entraînement à la cotation des échelles d'évaluation

Afin de limiter les variations inter et intra cotateur, G. Bouvenot (14) insiste sur l'intérêt des séances d'entraînement aux cotations des échelles. Ces séances sont souvent organisées comme suit : les médecins visionnent une cassette vidéo montrant un entretien structuré d'un patient et cotent en même temps. Le coordinateur national donne finalement une correction et surtout des consignes visant à homogénéiser l'évaluation.

Le choix de la langue utilisée pour cette cassette vidéo est un point critique.

Afin d'évaluer la diversité des cotations inter-juges et de donner les mêmes consignes, tous les investigateurs doivent visionner le même patient.

Différentes solutions sont envisageables :

- le **patient visionné est anglais et l'entretien se déroule en anglais.**

Cette solution accélère la préparation de la réunion, mais l'impact sur les médecins non anglophones risque d'être faible. Cet exercice perd alors tout son intérêt ;

- le **patient visionné est anglais** et la **cassette vidéo est traduite** dans chaque langue par un doublage.

Cette solution garantit la compréhension des échanges mais empêche l'obtention d'une information fiable sur l'homogénéité du groupe d'investigateurs. En effet, les attitudes et les expressions du visage du patient (éléments pertinents dans l'évaluation d'une maladie psychiatrique), ne sont plus toujours en accord avec le dialogue. L'évaluation est donc biaisée. De plus, la période de traduction et de validation de cette dernière est généralement longue ;

- le **patient visionné est anglais**, le texte est **sous-titré ou traduit par écrit**.

La technique de traduction est plus rapide, moins coûteuse et libère les investigateurs anglophones d'un doublage « artificiel » (envisagé dans l'hypothèse précédente) sans trop perturber les investigateurs non anglophones. Pour ces derniers, leur attention risque d'être retenue par le texte. Il est alors préférable de proposer une autre cassette d'un patient autochtone afin de s'assurer finalement de la cohérence des cotations intra-juges.

1-4 Choix des partenaires du promoteur

La sélection des participants de l'essai est l'une des responsabilités du promoteur. Il doit choisir les coordinateurs nationaux de l'étude, les sociétés de sous-traitance (CRO, laboratoire centralisé) et les investigateurs.

Chaque sélection a ses spécificités dont la résolution est plus ou moins évidente. Les problèmes fréquemment rencontrés sont énumérés dans les chapitres correspondants.

1-5 Obligations réglementaires

Le promoteur, représenté par le CPI, doit accomplir un certain nombre de déclarations administratives. Ces dernières doivent répondre à chaque réglementation nationale et permettent d'obtenir l'autorisation de débiter l'essai localement.

1-5-1 Assurance

Avant la mise en place d'une nouvelle étude, le promoteur responsable de tous les événements, doit souscrire une assurance. Or, pour les EM une seule assurance est généralement insuffisante. Des pays tels que l'Allemagne, exigent une assurance spécifique. La multiplication des procédures et les frais supplémentaires sont à prendre en considération.

1-5-2 Déclaration aux autorités ministérielles

Un rapport réalisé par une société de sous-traitance met en évidence la diversité des contraintes administratives et des documents à fournir pour être autorisé à débiter un essai de phase II dans un pays européen (24). Le Tableau 1 montre par exemple que certains pays tels que la Suède exigent l'autorisation des ministères avant de pouvoir commencer l'essai alors que d'autres pays demandent seulement une notification tel que la France et que certains pays confient la consultation des dossiers d'étude à des comités d'éthique locaux.

Tableau 1 - Pays et autorisations ministérielles nécessaires pour débiter un essai clinique de phase II ou III

AUTORISATION	PAYS
Accord des instances ministérielles nécessaires pour débiter l'essai	Autriche, Danemark, Espagne, Finlande, Grande Bretagne, Grèce, Irlande, Italie, Norvège, Portugal, Suède
Notification aux instances ministérielle nécessaires pour débiter l'essai	Allemagne, Belgique, France, Luxembourg
Aucune déclaration nécessaire pour débiter l'essai	Pays Bas, Suisse

Quant à la documentation à fournir lors d'une soumission aux autorités ministérielles, elle peut se limiter au résumé des principales informations connues sur le produit ou elle peut être très détaillée.

1-5-3 Comité d'éthique

Dans tous les pays, un essai clinique ne peut débiter sans l'accord du comité d'éthique du pays. Ce dernier vérifie que le rapport bénéfice / risque est positif pour le patient. Le comité d'éthique peut refuser un essai, accepter ou bien demander des renseignements supplémentaires.

Comme pour les déclarations auprès des autorités ministérielles, la soumission du protocole aux comités d'éthique est influencée par le nombre de pays impliqués et est compliquée par les caractéristiques de chaque comité d'éthique soit :

- l'organisation des commissions.

En France, il existe un Comité Consultatif pour la Protection des Personnes de la

Recherche Biomédicale (CCPPRB) par région, mais une seule soumission dans un CCPPRB est suffisante. Cette organisation limite les procédures et est particulièrement rapide, cependant lorsqu'un protocole est refusé par un CCPPRB, il est quasiment impossible d'obtenir l'accord d'un autre comité. Ainsi, le choix du CCPPRB est particulièrement important.

En Belgique, il existe un comité d'éthique national et un comité d'éthique par centre d'investigation. La soumission se fait alors en différentes étapes, ce qui retarde considérablement le début de l'essai.

En Grande Bretagne, la variété des comités d'éthique est encore plus grande : il existe des organisations commerciales, des comités constitués par les membres du *Royal College of Physicians* et des comités locaux représentés par des autorités de la santé et des organisations hospitalières. Chacun a ses particularités (24).

La multiplication des organisations induit une multiplication des procédures de consultations des comités d'éthique et une diversité des exigences de chacun.

- les exigences.

Comme pour les instances ministérielles, il n'existe pas d'uniformité dans les documents à fournir à chaque comité d'éthique. Selon le type de document (protocole, brochure investigateur...) et la forme des documents (certains exigent les documents rédigés dans la langue locale), la préparation ceux-ci peut être longue.

- les procédures de soumission.

Ci-dessus nous avons montré la diversité des réglementations des pays européens.

L'enchaînement des différentes étapes peut être :

- hiérarchisé comme en Italie, où la soumission au comité d'éthique suit l'obtention de l'accord du ministère. L'essai débute alors très tardivement ;

- simultané comme en France, où la soumission au comité d'éthique est concomitante à la notification à l'Agence du Médicament. Dans ce cas aucune réponse de l'Agence du médicament n'est attendue, l'essai peut donc commencer dès l'obtention de l'accord du comité d'éthique.

En Grande Bretagne, la soumission aux deux instances est également simultanée mais les comités d'éthique acceptent l'essai sous réserve d'accord du CTX (Clinical Trial Exemption).

- inexistante comme aux Pays Bas, où seul le comité d'éthique est consulté.

- les **délais** de soumission et de réponse.

Il existe une très grande hétérogénéité des délais d'obtention de la réponse des comités d'éthique due :

- à la fréquence des réunions. Dans certains pays, les représentants des comités se réunissent de façon très aléatoire ce qui peut retarder l'obtention de l'avis ;

- aux délais de réponse. La lenteur administrative de certains pays retarde l'arrivée des documents certifiant l'accord des comités d'éthique.

En conclusion, dans le rapport cité précédemment (24), un état des délais d'approbation de chaque pays a été réalisé et résumé dans le Tableau 2. La lenteur administrative de certains pays explique le faible nombre d'essais réalisés sur leur sol alors que l'efficacité administrative d'autres états attire le développement des études cliniques locales.

Tableau 2 - Délais de réponse des organisations pour un essai clinique, par pays.

PAYS	DELAIS de REPONSE
Allemagne	1 à 2 mois
Autriche	6 mois
Belgique	4 à 12 semaines
Danemark	6 à 8 semaines
Espagne	2 à 12 mois
Finlande	8 à 9 semaines
France	4 à 8 semaines
Grande Bretagne	5 à 9 semaines
Grèce	3 à 6 mois
Irlande	6 à 12 semaines
Italie	8 à 12 mois
Norvège	6 semaines
Pays Bas	2 à 4 semaines (fonction des permissions d'importation)
Portugal	1 à 2 mois
Suède	6 semaines

Les autorités européennes ont pris conscience du problème des délais de réponse imposés par la diversité des comités d'éthique. Aussi une proposition « d'harmonisation de l'application des Bonnes Pratiques Cliniques » a-t-elle été publiée dans le Journal Officiel des Communautés Européennes (JOCE) (25). Ce document mentionne que « l'avis des comités d'éthique peuvent retarder le commencement d'un essai ; que dans cas, la formulation d'un avis unique pour chaque Etat membre concerné réduit ce délai ». L'application de cette proposition permettra, en attendant l'instauration d'un comité européen voire international, de faciliter les procédures administratives et aussi de débiter les études cliniques plus rapidement.

1-6 Début de l'étude

Le début de l'étude est conditionné par la réponse du comité d'éthique. Le CPI peut décider d'attendre l'accord de l'ensemble des comités d'éthique ou préférer commencer l'étude au fur et à mesure des réponses.

1-6-1 Simultanément dans tous les pays

Avantages :

- les comités d'éthique peuvent émettre des commentaires sur le protocole. Ainsi, les modifications sont réunies et intégrées dans un document unique. Ce dernier est soumis à nouveau aux différents comités. Aucun investigateur n'ayant débuté l'essai, les modifications sont facilement acceptées ;

- même si un comité refuse le protocole, il est encore possible de mettre en place l'essai dans un autre centre du même pays ou dans un autre pays. Dans ce cas, le décalage du début d'essai ne touche qu'un seul nouveau pays ;

- la date de fin d'étude est plus facilement planifiable et l'organisation de l'analyse de données en est facilitée.

Inconvénients :

- le début de l'étude est considérablement retardé ;

- lorsque certains pays tel que l'Italie participent à l'essai, les réponses des comités d'éthique sont en pratique trop disparates pour envisager cette solution.

1-6-2 En fonction des réponses des comités d'éthique

Avantages :

- l'étude peut commencer rapidement dans les pays où le comité d'éthique a donné son accord. Dans certains cas extrêmes, le recrutement total des patients est atteint sans la participation de pays dans l'attente de l'approbation du comité d'éthique ;

- certains problèmes médicaux ou logistiques émergent dans les pays actifs et sont intégrés directement dans le protocole soumis tardivement aux comités d'éthique.

Inconvénients :

- lorsqu'un comité d'éthique demande une modification, il est indispensable de rédiger et de soumettre un amendement aux autres comités ayant déjà donné leur accord.

Un refus de leur part est toujours envisageable. Si l'amendement est accepté par les comités d'éthique les investigateurs déjà actifs doivent prendre en compte les nouvelles dispositions. Des réunions supplémentaires doivent être organisées ;

- dans le cas extrême où le nombre de patients est atteint avant l'accord d'un dernier comité d'éthique, la logistique mise en place, les frais engagés dans ce pays sont inutilisés.

Lorsque l'on souhaite commencer une étude simultanément dans tous les pays impliqués, le choix de ces pays devra prendre en compte les délais administratifs caractéristiques de chacun de ces pays et ce, même au niveau européen où il n'y a pas encore de législation commune.

En connaissant la plupart des spécificités de chaque pays le CPI s'entoure ensuite de différentes personnes chargées d'organiser l'étude localement.

2 Le MONITEUR

Le **MONITEUR** directement en contact avec le CPI, est présent durant toute l'élaboration du protocole. Il apporte les éléments nécessaires à la faisabilité pratique de l'étude. Il s'imprègne ainsi précocement de tous les éléments du protocole à retransmettre aux différents intervenants. Il assure l'interface entre les investigateurs, les sociétés de sous-traitance et le promoteur (Figure 1). Il coordonne l'activité des personnes impliquées dans l'essai, il centralise l'information c'est à dire qu'il gère les retours d'information mais également les diffusions. Il organise la logistique de l'étude. L'ensemble des responsabilités du moniteur est détaillé dans les Bonnes Pratiques Cliniques (Annexe 1).

Place du MONITEUR dans les essais cliniques

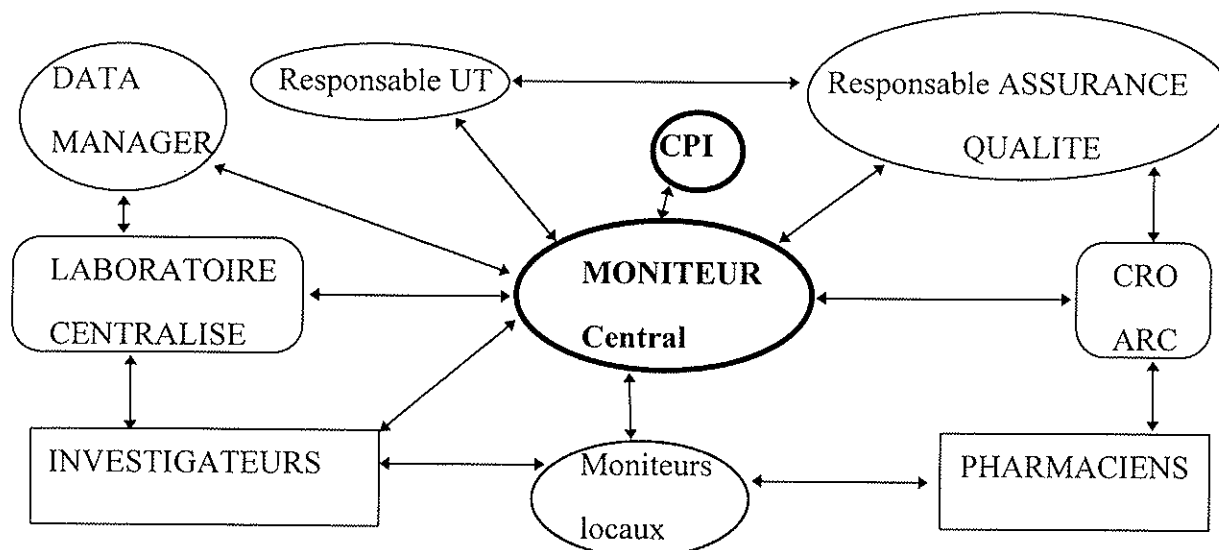


Figure 1.

Parmi les responsabilités du moniteur, certaines sont complexifiées par le caractère international de l'étude : la coordination de l'ensemble des personnes participant à l'essai, la mise en place d'une logistique efficace, la rédaction des documents de l'essai et le respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).

2-1 Coordination des participants à l'essai

Le moniteur est l'interface entre tous les participants. Dans une EM ces derniers sont nombreux (Figure 1), de coutumes et de susceptibilités variées. Afin de garantir le bon déroulement de l'essai, des moyens de communication efficaces et le maintien d'une motivation permanente s'imposent.

2-1-1 Moyens de communication

Il s'agit de trouver un ou plusieurs moyens de communication assurant la rapidité de transmission, l'efficacité et la sécurité dans cette transmission des informations en palliant :

- l'absence de technologie de certains pays,
- les décalages horaires, et les habitudes locales de travail.

Nous avons récapitulé les avantages et les inconvénients dans le Tableau 3.

Tableau 3 - Principaux moyens de communication - Avantages, Inconvénients.

MOYEN	AVANTAGES	INCONVENIENTS
TELEPHONE	<ul style="list-style-type: none"> - moyen de communication rapide, sûr et il est presque utilisé dans tous les pays ; - il permet d'avoir une réponse immédiate et de communiquer sans se déplacer ; - le coût reste acceptable pour tous. 	<ul style="list-style-type: none"> - ce moyen ne permet pas de faire face aux décalages horaires ; - le correspondant n'est pas toujours présent.
TELECOPIE	<ul style="list-style-type: none"> - moyen rapide, fiable, et il pallie les décalages horaires ; - il laisse une trace papier ; - il permet d'obtenir une réponse assez rapidement si la personne est présente. 	<ul style="list-style-type: none"> - c'est un outil encore assez peu répandu.
COURRIER	<ul style="list-style-type: none"> - il pallie les décalages horaires ; - il laisse une trace papier, permettant de toujours retrouver l'événement. 	<ul style="list-style-type: none"> - moyen peu sûr, long ; - la réponse n'est pas immédiate et dépendante de la volonté du destinataire.
COURRIER ELECTRONIQUE	<ul style="list-style-type: none"> - méthode rapide, sûre ; - il est protégé par un code garantissant la confidentialité ; - il pallie les décalages horaires ; - comme le fax, il permet d'obtenir une réponse rapidement lorsque le destinataire est présent. 	<ul style="list-style-type: none"> - cet outil est peu utilisé et coûteux.

La solution est d'adapter et de cumuler ces moyens, en tenant compte de l'éloignement des pays, du temps, du coût. Il est surtout nécessaire de définir les consignes d'utilisation et d'imposer un rythme de contact avec le centre coordinateur et entre les différents centres coordinateurs.

2-1-2 Motivation des équipes et des investigateurs

Cette mission est importante à différentes périodes de l'étude : au début, en cours d'essai d'autant plus que l'essai se déroule sur plusieurs mois. Dans une EM le nombre d'intervenants est important et les affinités particulières envers certains pays ne doivent pas détériorer les contacts avec les intervenants des autres pays. Différents moyens de motivation peuvent être envisagés selon les intervenants :

- le personnel responsable de l'étude : les ARC, les moniteurs...

La mise en place de réunions fréquentes regroupant tous les participants de toutes nationalités est indispensable. Elles permettent de faire le point, de comparer le travail de chacun, et donc mettre en exergue les difficultés rencontrées ou les points forts de chacun. Leur organisation est cependant difficile dû à l'éloignement et à la diversité de charge de travail de chacun.

- les investigateurs.

Dans le cas d'étude longue (> 1 année), il est utile d'organiser des réunions investigateurs en cours d'étude afin de contrôler l'homogénéisation des informations. Comme les responsables de l'étude, les investigateurs sont stimulés par un effet de groupe. Le rythme de telles réunions doit être prédéfini lors de la mise en place afin de faire prendre

conscience aux investigateurs des contraintes de leur engagement dans l'étude. Cependant des réunions supplémentaires peuvent être organisées en cours d'étude, par exemple lorsque le recrutement d'un pays est insuffisant.

Les investigateurs doivent être informés fréquemment de l'état d'avancement du recrutement des confrères nationaux et internationaux. Des "News Letters" (lettre d'information) montrant le dynamisme des centres, les problèmes rencontrés, et abordant divers autres thèmes, encouragent l'esprit de partenariat et facilitent le respect de l'agenda. Comme tous les autres documents de l'étude, la langue et la forme de rédaction doivent être internationales.

2-2 Mise en place de la logistique de l'étude

La multiplication du nombre de pays impliqués entraîne une diversité des procédures de transport et de délais. La préparation du matériel ; les cahiers d'observation, le matériel d'examen spécifique à l'étude et des documents d'information, peut être gérée par un seul centre (le siège social), responsable de tous les pays ou bien spécifiquement dans chaque pays par des centres coordinateurs locaux (le cas des unités thérapeutiques est traité p. 74).

2-2-1 Gestion centralisée du matériel

Le centre chargé de la gestion du matériel doit acheter le matériel pour l'ensemble des pays et répartir les lots dans chaque site d'investigation de tous les pays.

a) Achat du matériel

Avantages :

- le matériel acheté est parfaitement homogène ;

- l'achat de quantités importantes permet de négocier un meilleur prix.

Inconvénient :

- les spécificités de chacun doivent être précisément analysées : la langue des notices, les délais d'envoi...Les commandes sont donc spécifiques pour chaque pays. Une première estimation est facilement réalisable mais les commandes de matériels supplémentaires, spécifiques à chaque pays, demandent une anticipation importante.

b) Répartition du matériel

Avantages :

- une seule équipe peut réaliser rapidement l'état de la répartition du matériel ;
- une seule équipe organise et gère la réattribution du matériel et les transferts entre centres ou entre pays, ce qui autorise et accélère les transactions entre les pays.

Inconvénients :

- les envois sont multiples en cours d'étude et les longues distances à parcourir augmentent les frais de transport et le budget de l'étude ;
- les demandes urgentes de matériel posent le problème de parcourir de longues distances, et d'obtenir les autorisations en peu de temps. Elles peuvent alors être satisfaites uniquement si un ou plusieurs lots complémentaires ont été prévus et sont disponibles. Cette quantité de matériel supplémentaire, assurant une marge de sécurité, mérite d'être évaluée de façon fiable. Elle est onéreuse mais indispensable.

2-2-2 Gestion décentralisée du matériel

Un centre, qui achète et répartit le matériel est mis en place dans chaque pays.

a) Achat du matériel

Avantage :

- chaque pays connaît exactement ses besoins, la gestion des commandes est ainsi optimisée.

Inconvénients :

- la compréhension parfaite du protocole, et des moindres subtilités est difficile à obtenir, l'homogénéité du matériel n'est pas garantie ;

- le risque d'oubli ou de mauvaise commande de matériel n'est pas négligeable.

b) Répartition du matériel

Avantages :

- chaque réglementation locale est maîtrisée donc respectée ;

- les délais de douanes et de transport étant limités, cette solution offre plus de souplesse si le matériel peut être obtenu rapidement sur place. La commande peut alors être honorée.

Inconvénient :

- si les commandes ne peuvent être faites localement, des stocks complémentaires de matériel doivent être prévus afin de satisfaire les demandes urgentes.

La décentralisation de la gestion du matériel évite la multiplication du matériel, et pallie l'éloignement des pays. Plus souple, cette option est plus intéressante lorsque la durée de l'étude est limitée.

Lorsque l'étude est longue et implique des pays géographiquement proche, la centralisation de la gestion du matériel est plus adaptée.

2-3 Rédaction du cahier d'observation : Case Report Form CRF

Le **CRF** est le document qui permet de consigner les données et les autres informations concernant le patient, en concordance avec le protocole. Il doit refléter le protocole, être clair, être aussi simple que possible, afin d'éviter toute ambiguïté et de faciliter la tâche des investigateurs. Il assure ainsi, la crédibilité des données.

Comme le CPI pour le protocole, le moniteur doit premièrement décider de la langue de rédaction du CRF. Tous les CRF peuvent être rédigés en anglais ou traduits dans chaque langue.

2-3-1 Version unique du CRF

Comme pour le protocole, la version unique est généralement rédigée en anglais mais dans les cas où les pays participants sont uniquement francophones, la rédaction du document en français est envisageable.

Avantages :

- la commande des CRF est unique pour tous les pays. Elle est facilement évaluable car le nombre de CRF imprimés dépend du nombre de patients attendus dans l'essai,

additionné d'une marge de sécurité afin de documenter les patients sélectionnés mais non-inclus dans l'essai ;

- les CRF sont interchangeable entre chaque pays. Le réapprovisionnement d'un centre de n'importe quel pays peut s'effectuer rapidement par le transfert de CRF. La prévision de stocks importants pour chaque version est superflue ;

- la rédaction en anglais étant généralement effectuée directement par le moniteur, la validation du CRF peut être couplée à la relecture du document accélérant les deux procédures.

Inconvénients :

- si la version anglaise est adoptée le moniteur, l'investigateur et tous les intervenants amenés à remplir le CRF (telles que des infirmières) doivent maîtriser l'anglais. Lorsque le protocole est complexe ou demande une surveillance particulière ou bien nécessite des examens spéciaux, la lecture du CRF doit guider l'investigateur et faciliter son travail. La maîtrise d'une langue étrangère peut devenir un obstacle supplémentaire ;

- lorsque le protocole nécessite l'utilisation d'échelles d'auto-évaluation celles ci sont obligatoirement traduites dans chaque langue locale. Une solution intermédiaire consiste à insérer ces documents mobiles et traduits dans chaque CRF anglais. Cette alternative permet de conserver le bénéfice d'une reproduction unique donc rapide, mais la réinsertion des feuillets qui est une étape manuelle est longue et fastidieuse.

2-3-2 Traduction du CRF dans chaque langue

Avantage :

- la rédaction du document de travail (CRF) dans chaque langue permet d'assurer la

compréhension des investigateurs, de remédier aux éventuels oublis d'éléments du protocole et d'améliorer la qualité de l'essai.

Inconvénients :

- les délais de traduction par chaque équipe du moniteur local, et de validation doivent être pris en compte ;

- les CRF spécifiques à chaque pays ne sont pas interchangeables entre les pays. La quantité précise de CRF pour chaque pays doit être évaluée. La quantité de patients par pays est fixée au début de l'essai. Elle permet de définir la quantité de CRF à commander.

Cependant, cette estimation est soumise à de nombreuses variations comme :

- le nombre de patients non-inclus, qui fluctue en fonction des pays, de la compréhension et de la motivation des investigateurs locaux,

- la réévaluation du nombre de patients à recruter par pays en fonction du dynamisme initial des centres.

Afin de satisfaire ces situations un stock est à prévoir. Cette quantification est très délicate car le nombre de patients prévus dans chaque pays est souvent modifié. Les CRF attribués sont alors inutilisables.

La solution idéale est, comme pour le protocole lors de l'enquête de faisabilité, de tester les 2 types de versions de CRF (anglaise, et traduite). Elle permet de vérifier la maniabilité du document, la pertinence des termes employés et la préférence des investigateurs mais nécessite beaucoup de temps.

2-4 Rédaction des autres documents de l'étude

Indépendamment du CRF, le moniteur doit rédiger d'autres documents pour chaque intervenant. Pour ceux-ci la langue, la terminologie, la forme des documents, doivent être adaptées au destinataire :

- les investigateurs.

Par exemple, les fiches guide, le classeur investigateur, les ordonnances type ou les formulaires spécifiques à l'étude, le courrier, etc. qui sont adressés à l'investigateur.

La nationalité du destinataire conditionne généralement la langue de rédaction.

- les CRO cliniques.

Par exemple, le guide du monitoring, les formulaires de vérification et les autres documents qui sont adressés à la CRO.

Dans un souci d'homogénéisation et d'amélioration de la communication entre les équipes, il est préférable d'utiliser l'anglais. Le promoteur peut facilement comparer toutes les données de l'étude. De plus, il est ici facile d'exiger la pratique courante de l'anglais par le personnel de la CRO travaillant sur l'étude.

- les patients.

Par exemple, le consentement, les échelles d'auto-évaluation et les mentions sur le traitement qui sont adressés au patient.

Tous les documents sont systématiquement traduits et écrits dans la langue locale et dans un langage simple.

2-5 Respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

La diversité des pays induit une diversité de la connaissance et de la maîtrise des BPC.

Afin de garantir la qualité de l'essai, le moniteur doit impérativement :

- définir le niveau d'expérience des investigateurs de chaque pays.

A la mise en place de l'essai, tous les investigateurs reçoivent une formation aux essais cliniques et des conseils pratiques pour leur application. Malgré cela, l'expérience montre que par exemple la notion d'information du patient n'est alors pas toujours respectée. En effet, dans les pays rarement sollicités pour des essais cliniques ou dans certains pays dépourvus de traitement, on comprend facilement qu'un médecin préfère tester un traitement en cours d'évaluation plutôt que de laisser souffrir son patient. Le médecin peu accoutumé à cette pratique peut avoir un discours équivoque et peut influencer son patient. Le caractère éclairé de l'information perd ainsi toute sa crédibilité. Or, cette information sur l'expérience des investigateurs est difficilement obtenue de façon réaliste au début de l'essai. Notons que ce phénomène n'est pas spécifique aux essais multinationaux mais il est amplifié par la multiplication, l'éloignement et la diversité des investigateurs sélectionnés.

D'autre part la mise à disposition du **dossier source** (dossier clinique du patient) n'est pas toujours respectée. Même si lors de la sélection des investigateurs ce point est clairement abordé, certains psychiatres refusent souvent de laisser le libre accès à leur dossier. Tous les médecins doivent être sensibilisés et mesurer l'importance de la certification des données. Ils sont tenus de mettre à disposition ce dossier source afin de permettre le travail des Attachés de Recherche Clinique (ARC).

- définir les ressources matérielles des investigateurs de chaque pays.

Afin de respecter les BPC dans les meilleures conditions, le matériel de l'étude est isolé. De plus, des locaux supplémentaires sont nécessaires pour recevoir l'ARC pendant l'étude mais également pour archiver les dossiers après l'étude. Les investigateurs doivent donc prendre conscience de ces contraintes supplémentaires.

- définir la disponibilité des investigateurs de chaque pays.

Le suivi des patients conformément au protocole, la participation aux réunions investigateurs, le temps accordé aux ARC lors de leur visite de monitoring nécessitent une organisation spéciale pour l'essai. Ces trois tâches ne sont pas spécifiques aux EM, mais dans certains pays impliqués dans peu d'essai clinique, même si les investigateurs sont informés de ces contraintes, ils n'en mesurent pas toujours l'importance.

Le moniteur central travaille en partenariat avec des moniteurs locaux désignés pour chaque pays et gérant spécifiquement l'étude sur place. Ainsi, lors de la mise en place d'une EM, le moniteur central doit définir le rôle de chaque partenaire et établir des relations de confiance afin de suivre et de gérer rapidement tous les problèmes.

3 Le BIOSTATISTICIEN

Le **BIOSTATISTICIEN** est responsable de l'analyse de l'étude. Auparavant il a défini, avec le CPI et différents experts, le plan expérimental (étude comparative, double aveugle, mesure à prendre pour éviter les biais), la randomisation des unités thérapeutiques, et le type d'analyse pour l'étude. L'ensemble des responsabilités sont définies dans les BPC (Annexe 1).

3-1 Détermination du nombre de patients par pays

Le Biostatisticien a la responsabilité de calculer le nombre total de patients à inclure dans l'essai, en fonction du schéma de l'étude (nombre de groupes de traitements comparés), et de l'écart significatif démontrant une efficacité. Ce nombre de patients étant souvent important a conduit le promoteur à décider de réaliser l'étude dans différents pays. Le nombre de patients attendus est alors réparti entre chaque pays. Même si ce nombre est réévalué en cours d'étude, il est préférable de le fixer le plus précisément possible afin de planifier les commandes de produits.

3-1-1 Equilibre du nombre de patients à recruter entre chaque pays

Avantage :

- cette méthode permet, grâce à un nombre comparable de patients, d'apprécier et de rechercher un éventuel « effet pays ».

Inconvénient :

- la prévalence de la pathologie et le potentiel d'investigateur étant rarement équivalents dans tous les pays, ce type d'essai est difficile à réaliser et souvent plus long.

3-1-2 Déséquilibre du nombre de patients à recruter entre chaque pays

Avantage :

- le recrutement est optimisé en fonction du potentiel de patients de chaque pays. Toute la logistique et les besoins (matériel etc....) sont alors mieux gérés, ce qui permet de réaliser une économie de temps et d'argent.

Inconvénient :

- l'influence d'un pays fortement recruteur risque de prédominer et de perturber l'évaluation du traitement : ce phénomène est nommé « effet-pays ».

3-2 Randomisation

La randomisation est la procédure destinée à garantir que les participants d'une étude clinique ont été affectés aux différents groupes de traitement, de façon aléatoire. Cette méthode permet d'assurer l'homogénéité de tous les groupes pour tous les facteurs avant traitement. Dans le cas d'une EM, trois cas sont envisageables :

3-2-1 Randomisation par centre

Ce type de randomisation ne tient pas compte des pays. En fonction des blocs de randomisation, un nombre fixe d'unités thérapeutiques est attribué par centre. Les numéros présents sur l'étiquette sont : le numéro correspondant au code du pays, le numéro du centre (001 à n nombre de centres du pays), le numéro du patient (001 à z nombre de patients par centre).

Avantages :

- un nombre précis d'unités thérapeutiques (UT) est attribué à chaque centre. Il est possible d'attribuer un numéro au patient, correspondant au numéro du conditionnement et à son ordre d'entrée dans l'étude au niveau du centre. Les investigateurs préfèrent cette solution car elle évite toute confusion dans la numérotation des patients ;

- les étiquettes sont adaptées à chaque pays et comportent uniquement les mentions nécessaires localement et dans la langue appropriée ;

- toutes les UT peuvent être directement livrées chez l'investigateur. L'ARC doit veiller au respect de la randomisation. La mise en place d'une organisation spécifique de gestion des traitements est inutile.

Inconvénients :

- dans le cas où le recrutement est déséquilibré entre les centres ou entre les pays, aucun traitement ne peut être réattribué ;

- dans le but de ne pas arrêter le recrutement d'investigateur performant, il est indispensable de fabriquer des UT supplémentaires pour chaque centre. De plus, pour dynamiser le recrutement d'un pays, l'ouverture de nouveaux centres peut être réalisée. Il faut donc prévoir des lots de traitements supplémentaires. L'estimation de cette quantité d'UT est délicate, car elle génère souvent un gaspillage d'UT dont la production est coûteuse.

3-2-2 Randomisation par pays

Ce mode de randomisation ne tient pas compte des centres. En fonction du nombre de patient à recruter et de la marge de sécurité calculée, un nombre fixe (n) d'UT est attribué à chaque pays. Les numéros présents sur l'étiquette sont : le numéro correspondant au code du pays et le numéro du patient (001 à n nombre de patients par pays). Les UT sont distribuées progressivement aux centres par un ou différents centres coordinateurs (cf. p. 74).

Avantages :

- la distribution progressive des UT aux différents centres permet de gérer

correctement (en fonction du recrutement), l'ensemble des UT attribuées au pays. La quantité d'UT à produire est inférieure à celle nécessaire lors de la randomisation par centre car seulement un stock par pays est à prévoir ;

- lors de l'attribution des traitements le centre coordinateur vérifie le respect des blocs de randomisation. La distribution aléatoire de tous les traitements est respectée et « l'effet-centre » est ainsi réduit.

Inconvénients :

- le numéro de la boîte ne correspond plus au numéro chronologique d'entrée dans l'étude des patients de chaque centre, perturbant ainsi les investigateurs ;

- lorsqu'un comité d'éthique retarde le début de l'essai, le nombre de patients par pays est réestimé afin de conserver le rythme d'inclusion des autres pays et de ne pas trop retarder la fin de l'étude. Le nombre d'UT attribué aux pays dont le nombre de patients sera diminué, est surestimé. Les UT sont inutilisables ;

- les multiples réapprovisionnements des centres performants augmentent les coûts de transport et de gestion ;

- dans ce cas, il est préférable de désigner des centres coordinateurs locaux pour gérer les approvisionnements d'UT vers les centres. Cette hypothèse suppose donc de trouver un établissement local autorisé au stockage des produits médicamenteux.

3-2-3 Randomisation globale

Un centre de coordination attribue les UT à chaque pays. Tous les centres sont ensuite approvisionnés suivant les blocs de randomisation afin de respecter une distribution

équilibrée de chaque type de traitement dans un même centre. Les numéros présents sur les étiquettes sont des numéros de patients de 001 à n nombre de patients prévus dans l'essai.

Avantages :

- la production des UT peut se faire d'un seul bloc, rapidement, car le conditionnement est identique ;

- une gestion efficace des unités thérapeutiques en fonction de réel recrutement permet d'optimiser l'ensemble des traitements. La quantité d'UT supplémentaire est minime comparée à celle nécessaire dans les deux hypothèses précédentes.

Inconvénients :

- le numéro chronologique d'entrée dans l'étude des patients de chaque centre ne correspond pas à celui de la boîte ;

- certains pays (Europe de l'Est) exigent des mentions légales particulières sur l'étiquette qui de ce fait devient imposante ;

- toutes les mentions sur les étiquettes doivent figurer dans toutes les langues. Pour des cas particuliers tels que des blisters progressifs, l'inscription sur les blisters devient très longue et illisible ;

- les transports d'UT demandent une organisation fiable, rapide ce qui augmente les frais de l'étude. De plus, les délais de douanes limitent notre capacité de réponse pour des demandes urgentes.

Lorsque le nombre de pays est limité, la randomisation par centre permet de satisfaire les investigateurs, de garantir la qualité de l'essai et de limiter les frais.

Lorsque le nombre de pays augmente, le choix d'une randomisation globale ou par pays dépend des moyens logistiques et financiers disponibles.

4 Le DATA MANAGER

Le **DATA MANAGER** est chargé de la gestion des données. Au début de l'essai il crée des programmes de saisie identiques pour tous les pays.

Le caractère multinational d'une étude conduit le data manager à prendre en compte de nouveaux éléments lors de la préparation de l'étude, comme : l'établissement de consignes de recueil des données et le planification de la gestion finale de ces dernières.

4-1 Gestion des données

Afin d'uniformiser les données, elles sont toutes saisies en anglais après codage par le moniteur à l'aide de dictionnaires universaux. Les consignes pour le remplissage des CRF doivent être clairement définies. Dans le cas d'une EM, les possibilités envisageables sont les suivantes :

4-1-1 Report des données en anglais

Toutes les personnes reportent les données du patient dans le CRF en anglais.

Avantages :

- les données reçues sont homogènes ;

- tous les intervenants de l'étude, y compris le moniteur central, peuvent consulter et comprendre les données du CRF ;

- les données et surtout les événements indésirables sont codés aisément, car chaque terme anglais est directement traduit par un code.

Inconvénients :

- l'investigateur et les personnes amenées à remplir le CRF doivent maîtriser l'anglais. Ils se contentent en général de terme connu, simple, et peu précis. Les données sont beaucoup moins pertinentes ;

- le CRF est généralement conçu de façon à ce que l'investigateur réponde en cochant la bonne réponse. Seul le compte rendu des Evénements Indésirables (EI) ou dans certains cas le recueil des impressions cliniques, sont libres. Les EI permettent l'évaluation de la tolérance. Toute mauvaise interprétation conduit à une mauvaise évaluation de la tolérance du produit. Le codage est réalisé suivant un dictionnaire guide des termes d'EI. Or, Christine du Castel et Col. (26) montrent la complexité de coder et de comprendre les EI écrits dans une même langue ceci provenant des différences de traduction et d'utilisation des termes. Par exemple, aux Etats Unis « *excessive excitement* » indique et est codé « *euphoria* » (euphorie) alors qu'en Europe « *excitement* » est codé « *nervousness or agitation* », (nervosité agitation). De plus, ces auteurs montrent qu'indépendamment de la langue, les termes utilisés dans les pathologies du système nerveux central sont souvent ambigus donc difficiles à coder.

4-1-2 Report des données dans chaque langue

Toutes les personnes qui reportent des données dans le CRF écrivent dans leur langue maternelle. Le moniteur ou l'ARC doit ensuite traduire ces données et trouver le code correspondant dans les dictionnaires dédiés à cet effet.

Avantages :

- toutes les personnes chargées de l'étude : les investigateurs, infirmières... peuvent reporter les données du patient, si elles ont été déclarées au début de l'essai, sans barrière linguistique ;

- les informations recueillies sont plus précises et plus sûres notamment en ce qui concerne les appréciations cliniques.

Inconvénients :

- les données doivent être traduites par une tierce personne, ce qui implique une validation de cette traduction ;

- les moniteurs locaux traduisent les données. Une formation supplémentaire pour ces personnes et des conseils d'homogénéisation doit être prévus ;

- toutes ces procédures retardent la saisie et la validation de l'étude.

La libre rédaction des données est la solution préférée des investigateurs et des autres personnes écrivant dans le CRF. Cette solution permet de recueillir des informations précises mais nécessite du personnel et du temps supplémentaire pour traduire toutes les données. Si les CRF sont récupérés partiellement (visites par visites par exemple) les délais de traduction et de saisie sont alors répartis sur toute la période de l'étude. Cette solution alternative permet de valider simultanément les traductions et d'optimiser le temps de

réalisation de cette dernière phase pendant que le patient termine l'essai. Le codage et la saisie des visites antérieures sont alors réalisés par l'équipe du moniteur. Cette anticipation permet de demander les éventuelles corrections à l'investigateur lors des visites de monitoring et la récupération des dernières visites du même cahier.

4-2 Saisie des données

Tous les cahiers sont saisis par une personne du siège social ou bien dans les centres coordinateurs locaux.

4-2-1 Saisie centralisée

Avantage :

- tous les cahiers sont saisis de façon identique par une seule équipe supervisée par une personne, dans le même lieu. C'est la dernière étape d'homogénéisation des données.

Inconvénients :

- lors de la première saisie, des contrôles de cohérence sont réalisés. Les demandes de corrections qui en résultent sont soit envoyées directement aux investigateurs, avec lesquels aucun contact personnalisé n'avait été établi précédemment, soit renvoyées au centre local ou à la CRO qui effectue la transition. Dans les deux cas, la multiplication d'intermédiaires, les distances retardent la validation des CRF ;

- le codage des CRF est souvent réalisé par le moniteur ou l'ARC qui a suivi le centre. Le codage étant réalisé dans chaque centre local, les CRF doivent ensuite être regroupés pour être envoyés au centre de saisie. La saisie n'est pas simultanée et retarde la validation de l'étude.

4-2-2 Saisie décentralisée

Avantages :

- les CRF peuvent être saisis juste après le codage donc très rapidement par rapport à la saisie centralisée ;

- le codeur et la personne assurant la saisie sont généralement sur le même site. En cas de doute lors de la saisie la réponse est immédiate ou plus rapide.

Inconvénients :

- chaque centre doit être équipé en matériel de saisie et une équipe locale doit être formée à la saisie ;

- même si les dictionnaires de codage sont uniques, la diversité du personnel assurant cette tâche entraîne une diversité des imputations de code. La saisie des données souffre également de la multiplication du personnel car les procédures de saisie ne sont pas toujours acquises et respectées de la même façon.

En pratique, la première saisie est souvent effectuée dans les centres locaux et la seconde au siège social. Cette méthode permet d'accélérer la saisie mais ne résout pas les inconvénients mentionnés lors d'une saisie décentralisée.

5 Le Responsable FINANCIER

Le **Responsable FINANCIER** est la personne déléguée par le promoteur afin de prendre en charge tous les frais de l'étude qui, dans le cas d'une EM sont plus élevés que ceux d'une étude nationale.

5-1 Budget de l'étude

Avant de commencer l'étude, il est nécessaire de définir un budget total pour l'ensemble des prestations : matériels, frais des participants, investigateurs, CRO, laboratoire centralisé et autres intervenants. Or, l'ensemble des coûts est toujours soumis aux variations des cours des devises. Il est donc important de limiter ces fluctuations en fixant au préalable un budget pour chaque pays afin de planifier les dépenses.

La répartition du budget total entre chaque pays est toutefois délicate car elle est fonction de nombreux facteurs :

- du **nombre et des honoraires des investigateurs par pays.**

Le nombre d'investigateurs par pays est initialement prévu, toutefois leur réelle capacité de recrutement est difficilement prévisible.

- du **nombre et du coût des patients par pays.**

Les frais relatifs aux patients (examens, transports), avec l'aide des responsables locaux, sont facilement définissables. Le nombre de patients, en revanche est plus aléatoire (cf. p. 12 Prévalence de la pathologie).

- du **niveau de vie de chaque pays.**

En fonction des disparités des niveaux de vie, le promoteur est amené à ajuster les honoraires des investigateurs en fonction des pays.

5-2 Paiement des investigateurs

Le promoteur s'engage à indemniser les médecins pour leur travail. Or, le pouvoir d'achat de chaque pays et les monnaies n'ont pas la même valeur d'un pays à l'autre. La rémunération homogène des investigateurs est discutable.

5-2-1 Rémunération des investigateurs identique

Avantages :

- le centre payeur est identique pour tous les pays et fixe le montant des indemnités par rapport au pays ayant le niveau de vie le plus élevé. Nous nous épargnons ainsi la recherche d'une estimation correcte du montant dû, souvent délicate ;
- le revenu complémentaire généré par les essais suscite un recrutement plus facile des investigateurs dans les pays où le niveau de vie est faible ;
- du point de vue comptabilité du laboratoire pharmaceutique initiateur du projet, la gestion des règlements unique est plus simple et plus rapide ;

Inconvénients :

- le niveau de vie spécifique à chaque pays n'est pas pris en compte. Les indemnités étant fixées par rapport au niveau de vie le plus élevé, le coût de l'étude augmente ;

- selon les réglementations locales, le reversement des impôts est différent. Il est donc illusoire de croire à l'homogénéité de la rémunération.

5-2-2 Rémunération des investigateurs spécifique à chaque pays

Avantage :

- en appréciant le niveau de vie de chaque pays, les honoraires des investigateurs de certains pays sont plus faibles que ceux des investigateurs Français, par exemple en Hongrie. Le coût total de l'essai s'en trouve réduit.

Inconvénients :

- les adaptations d'honoraires en fonction des pays sont relatives à l'évaluation du niveau de vie de chacun d'eux. Cette estimation nous est généralement apportée par les coordinateurs nationaux et les moniteurs locaux. Elle ne peut être fiable que si les relations entretenues avec ces personnes sont sûres. Afin de préserver les susceptibilités de tous les intervenants, une justification correcte du montant à payer est cependant nécessaire ;

- les règlements étant spécifiques pour chaque pays, la gestion devient plus lourde.

La rémunération des investigateurs dépend :

- du budget défini pour l'étude,
- et surtout de la disparité des pays engagés : lorsque le nombre de pays participants ayant un niveau de vie peu élevé est négligeable, l'indemnisation des investigateurs de façon identique accélère et facilite les procédures sans accroître le budget de l'étude.

6 Le Responsable des UNITES THERAPEUTIQUES (UT)

Le **Responsable des UNITES THERAPEUTIQUES** est chargé de prévoir et de veiller à la fabrication des lots de traitements c'est-à-dire généralement de la fabrication du principe actif, des achats des produits de comparaison éventuels, du contrôle analytique et des analyses de stabilité, de la rédaction des documents relatifs aux unités thérapeutiques, et des envois. A la fin de l'étude, il assure la destruction des lots.

Certaines étapes de la préparation des lots d'unités thérapeutiques sont également modulées par les caractéristiques des EM.

6-1 Fabrication des UT

6-1-1 Production des UT

Dans une EM, le nombre élevé de patients à inclure, augmente la quantité d'UT à fabriquer. Or, les délais entre la commande et la livraison ne sont pas augmentés de façon significative pour assumer cette surcharge de travail.

La discussion du protocole étant longue, il est souvent difficile d'établir précocément une commande d'UT définitive au service, afin qu'ils puissent évaluer et planifier la surcharge de travail.

Des mesures telles que l'extension des ressources humaines, l'achat de machines supplémentaires ou le recours à la sous-traitance doivent être prises rapidement.

6-1-2 Date de péremption des UT

Les essais de stabilité en temps réel n'ayant encore pu être réalisés, les dates de péremption sont courtes (≈ 1 an). Lors d'une étude de phase IIb, ces conditions limitent la souplesse

nécessaire pour approvisionner les centres pour toute la durée de l'étude. Dans les pays où le début de l'étude est retardé par la décision du comité d'éthique, les UT fabriquées et attribuées précocement atteignent leur limite de péremption. Lorsqu'une prolongation de cette date ne peut être obtenue, faute de données, les UT doivent donc être retirées et remplacées par un autre lot nouvellement fabriqué.

De plus, certains lots de traitement sont bloqués au passage des frontières. Ainsi, une partie des UT initialement fabriquée risque d'être inutilisable. La perte de temps et le coût peuvent devenir considérables. Afin d'éviter cette difficulté il est nécessaire de prévoir de façon aussi précise que possible les délais habituels observés pour chaque pays.

6-2 Conditionnement des UT

Le conditionnement des UT doit être en accord avec les obligations réglementaires de chaque pays.

- Adaptation de la langue.

Selon le mode de randomisation choisi, l'étiquetage figure uniquement dans la langue locale ou bien dans toutes les versions.

Dans le premier cas, les lots sont traités séparément, la finalisation des conditionnements des UT est longue.

Dans le second cas, les étiquettes deviennent imposantes et peuvent perturber le patient. La traduction des documents accompagnant les UT est préférable, mais contraignante : fiches d'analyse, fiches d'envoi, conseil.

- Adaptation aux réglementations locales.

Certains pays ont une législation particulière : les pays de l'Est par exemple, demandent des inscriptions spéciales. Les Pays Bas imposent la détention d'une licence d'importation parfois longue à obtenir.

- Adaptation aux conditions climatiques.

Des protections supplémentaires sont nécessaires pour les températures extrêmes (les pays très chauds ou froids).

6-3 Envoi des Unités Thérapeutiques

Le centre de production peut assurer la répartition des UT dans les centres ou bien c'est chaque centre de coordination local qui gère leurs propres envois.

6-3-1 Centralisation des envois d'UT

Tous les lots sont stockés dans un seul site (par ex. le lieu de production) et la distribution des UT est directement effectuée vers les sites d'investigation.

Avantages :

- la comptabilité est effectuée par une seule équipe permettant de suivre quotidiennement la gestion des UT et la fin de l'étude. Cette solution est particulièrement adaptée aux randomisations globales et par centre. Lors d'une randomisation par centre les UT, sont généralement toutes envoyées au début de l'étude ;

- cette solution permet souvent d'éviter les transferts d'UT de centre de production vers les centres de coordination locaux et ensuite vers les sites d'investigation. Elle évite

donc de multiplier les risques de dégradation des traitements notamment lors des transports ;

Inconvénients :

- les délais d'acheminement ne permettent pas de gérer les demandes urgentes ;
- l'éloignement des sites alourdit la gestion des transports d'UT et augmente les frais de l'étude ;

6-3-2 Décentralisation des envois d'UT

Le centre de production répartit l'ensemble des UT à chaque centre de coordination local qui assure la gestion et la répartition vers les sites d'investigation.

Avantages :

- les investigateurs peuvent s'adresser directement au centre coordinateur de leur pays pour un réapprovisionnement rapide ou un conseil. La proximité permet de développer une "gestion personnalisée" ;
- lorsqu'il s'agit d'une randomisation par pays cette solution permet de distribuer progressivement les UT et d'optimiser cette gestion ;
- la double vérification des étiquettes et du matériel avant l'envoi sur le site d'investigation est réalisée localement.

Inconvénient :

- le centre coordinateur local doit être habilité à stocker des médicaments. Il doit posséder le potentiel humain et le matériel suffisant pour assurer le suivi des UT ;

- dans le cas d'une randomisation globale, cette solution augmente le nombre d'intervenants et risque d'endommager le produit au cours des multiples transferts.

Une estimation correcte des commandes d'UT lors de la mise en place doit éviter tout problème de réapprovisionnement. Cependant l'expérience montre que le responsable des UT doit être en relation directe avec tous les centres de coordination tout au long de l'étude afin de gérer rapidement toute demande supplémentaire d'UT.

7 Le Responsable de l'ASSURANCE QUALITE

Le Responsable de l'ASSURANCE QUALITE (AQ) assure le respect des Bonnes Pratiques Cliniques (Annexe 1), aide chaque participant à connaître les réglementations locales et s'efforce d'homogénéiser les méthodes de travail.

7-1 Respect de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

Au commencement de l'étude, le responsable de l'assurance qualité et son équipe préparent les procédures et les conseils à suivre par tous les intervenants tout au long de l'étude conformément aux BPC. La difficulté est de sensibiliser tous les participants aux BPC. Selon les pays, les médecins sont plus ou moins sollicités pour réaliser des essais cliniques et sont plus ou moins conscients de toutes leurs responsabilités. En France, il existe des formations complémentaires pour les médecins débouchant sur un diplôme, afin de les aider à comprendre et à réaliser des essais cliniques (27). Tout au long de l'étude, les ARC rappellent les consignes délivrées par les responsables de l'étude lors des réunions d'investigateurs et des réunions de mise en place afin de combler les lacunes et les aider au

mieux. Chaque ARC doit notamment insister sur les points délicats, comme l'obtention et la signature du consentement écrit des patients avant toute inclusion dans l'essai, lorsqu'elle n'est pas pratiquée dans le pays.

7-2 Procédures

Le responsable de l'assurance de qualité est également chargé d'établir les procédures à suivre en s'appuyant sur les lois Françaises, Européennes ou locales. Or, la diversification et la multiplication du personnel (CRO, personnes locales etc.) nécessitent d'imposer le suivi des mêmes consignes afin d'homogénéiser le travail. Il est donc préférable que tous suivent les mêmes procédures, même s'il s'agit de personnel de sociétés différentes.

De plus, les procédures doivent être rédigées en anglais et suffisamment flexibles pour être applicables à tous les pays.

7-3 Audit

Les audits définis par les BPC (Annexe 1) et réalisés par les personnes de l'assurance de qualité permettent de :

- s'assurer du bon déroulement de l'étude selon les BPC, que chacun possède les moyens d'accomplir sa tâche dans les bonnes conditions,
- s'assurer du respect des procédures administratives exigées par la loi,
- s'assurer le suivi correct par les ARC des données reportées sur le CRF.

Les faiblesses découvertes au cours de ces essais, peuvent être compensées en amenant des informations complémentaires ou en modifiant l'organisation de l'étude.

De plus, les audits peuvent être initiés par le responsable de l'assurance qualité de la société mais également par les autorités réglementaires. Nous nous contenterons ici de traiter des problèmes spécifiques aux EM rencontrés lors de la mise en place d'audits par la société et réalisés en externe (dans les centres investigateurs et les CRO) ou en interne.

7-3-1 Audit interne

Les personnes chargées des audits internes ne sont pas impliquées dans l'étude.

Pour une EM, l'audit interne peut être réalisé au siège social mais également dans les filiales correspondantes aux pays participants. Ces filiales possèdent tous les documents réglementaires du promoteur relatifs aux centres du pays concerné. La réalisation de ces audits nécessite du personnel supplémentaire et spécialisé en fonction de chaque réglementation locale.

7-3-2 Audit externe

Le personnel de l'assurance qualité locale ou bien des sociétés de sous-traitance réalisent les audits chez les partenaires du promoteur (investigateurs, CRO etc.). Lorsque le responsable de l'Assurance Qualité local ne peut effectuer l'audit, une personne du centre principal se déplace. Même si l'anglais est généralement utilisé, la communication entre les personnes est souvent plus délicate et limitée. Il est alors préférable de faire intervenir un intermédiaire par exemple l'ARC ou le moniteur rattaché à cet investigateur.

8 Le Responsable de l'ORDONNANCEMENT

Le Responsable de l'ORDONNANCEMENT est la personnes qui planifie l'étude et l'ensemble du développement du produit. En intégrant chaque tâche, leur durée minimale ou maximale et leur coordination, il est possible de définir un calendrier prévisionnel d'une étude ou du développement complet d'une molécule (Figure 2). Ce service permet d'optimiser le temps et de coordonner les différents acteurs.

Représentation graphique simplifiée du développement clinique (calcul de dates)

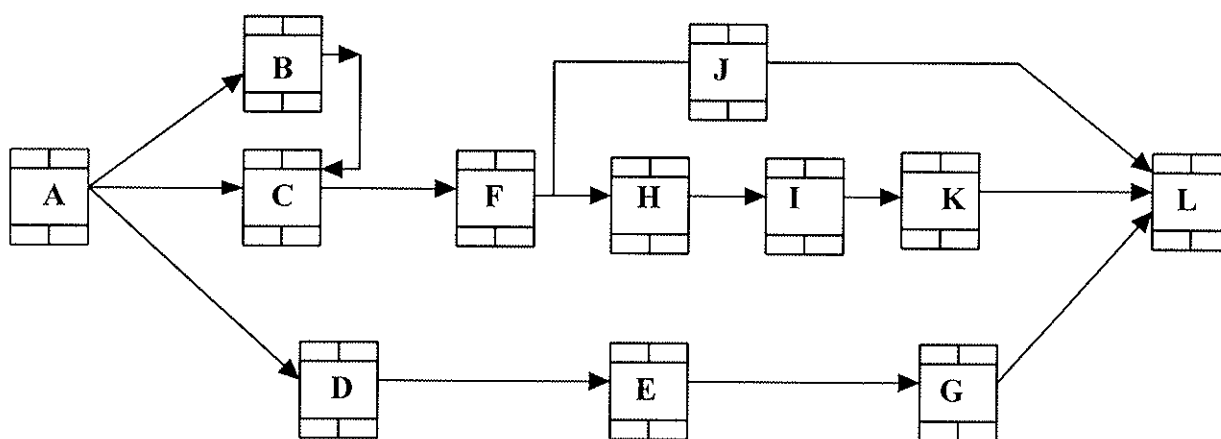


Figure 2.

Légende : A : Synthèse de principe actif / B : Pharmacologie animale, pharmacocinétique, Toxicologie / C : Toxicologie 4 semaines et Génotoxicologie / D : Toxicologie 13 semaines / E : Cancérologie + Toxicologie 26 semaines / F : Clinique phase I / G : Toxicologie 52 semaines + Cancérogénèse + Tératogénèse / H : Clinique phase IIa / I : Clinique phase IIb / J : Cinétique de population particulière / K : Clinique phase III / L : Dossier d'AMM.

1	2
3	4

1 : Date de début de la tâche le plus tôt possible / 2 : Date de fin de la tâche le plus tôt possible /

3 : Date de début de la tâche le plus tard possible / 4 : Date de fin de la tâche le plus tard possible

- Planification de l'étude.

L'étude ne peut commencer dans chaque pays qu'après l'accord des comités d'éthique. L'incertitude sur leur délai de réponse, ne permet de fixer qu'approximativement le début de l'étude.

La fin de l'étude est également soumise à différentes variations : le potentiel initial de recrutement de patients de chaque pays se révélant le plus souvent optimiste, la durée de l'étude est souvent prolongée.

- Budget de l'étude.

En fonction de la participation plus ou moins active de chaque pays, il est évident que le budget doit être réévalué. Ceci n'étant pas sans conséquence car le budget peut être considérablement augmenté.

CONCLUSION :

Après avoir établi un protocole le plus consensuel possible, le promoteur doit mettre en place une structure organisée et performante pour suivre l'étude et afin que chacun dispose des moyens nécessaires au bon déroulement de l'étude à tout moment.

La Figure 3 p.82 montre ainsi une structure type d'organisation du personnel engagée dans une Etude Multinationale. Le Promoteur est généralement représenté par deux structures :

- le **centre de coordination principal** : situé au siège social, il met en place et gère l'étude dans l'ensemble des pays, avec l'aide des différents spécialistes : biostatisticien, data manager, responsable des UT, et le responsable d'assurance qualité ;

- les **centres de coordination locaux**, "spécifiques" de chaque pays : chaque coordination locale est composée d'un moniteur local, d'un responsable d'assurance qualité. Selon le nombre de centres engagés et le nombre de patients à sélectionner, il travaille en partenariat avec une société de sous-traitance ou seul. Chaque pays possède un moniteur qui centralise l'information directement auprès des investigateurs ou auprès des ARC de terrain, et la redistribue au moniteur du siège social. Chaque problème ou événement est alors directement géré sur place. Cependant les modifications majeures doivent recevoir l'accord de tous les participants, généralement transmis par le moniteur central, avant d'effectuer tout changement. L'équipe du siège social doit assurer la bonne circulation de l'information afin de conserver la plus grande homogénéité possible tout au long de l'étude.

Organisation générale d'une équipe gérant une EM

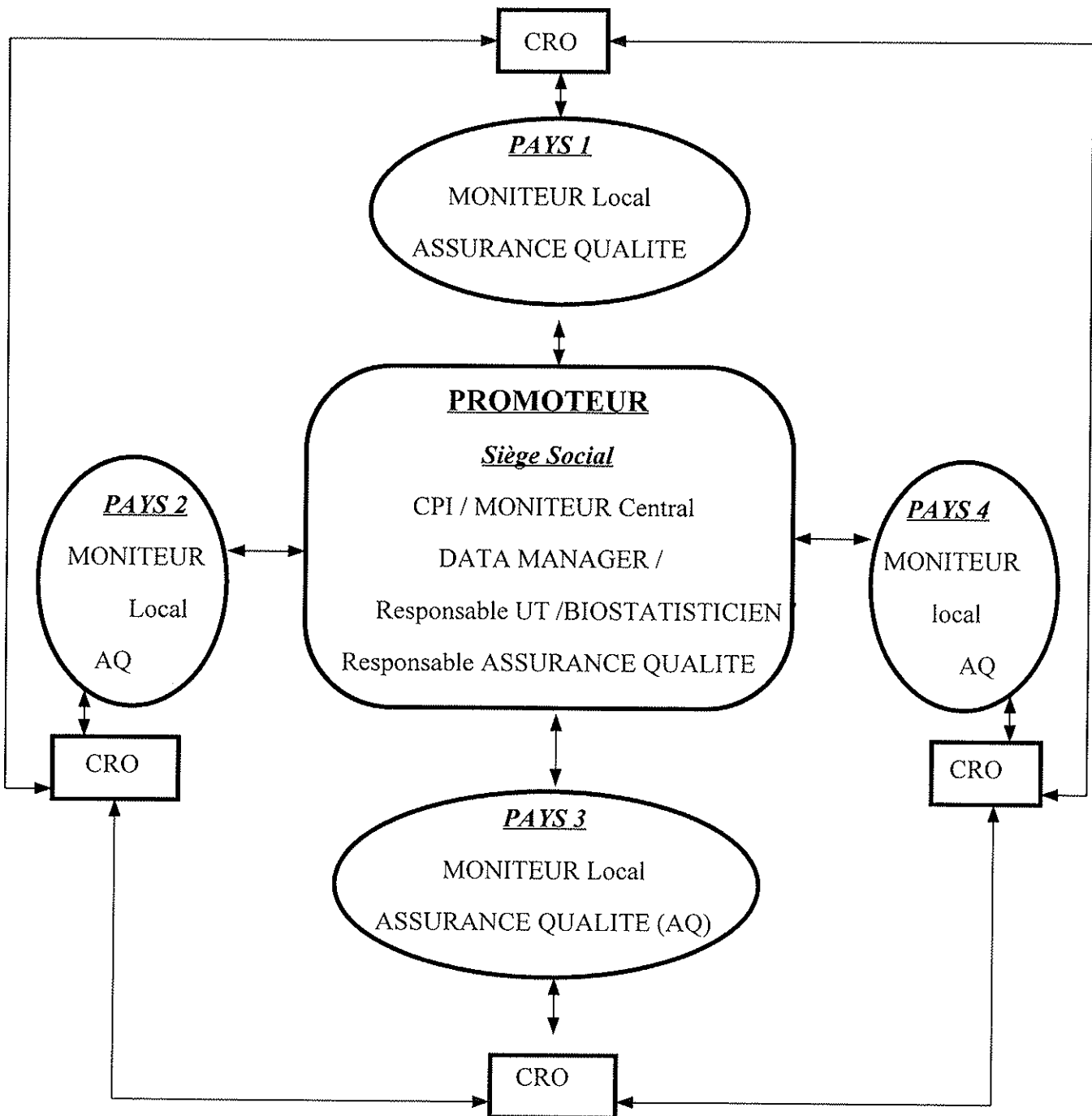


Figure 3.

II LES PARTENAIRES DU PROMOTEUR

Le promoteur initie et est responsable de l'essai, mais il ne peut directement recruter et tester le produit sur des patients. Il s'entoure donc de partenaires, chacun responsable d'une tâche particulière : les coordinateurs nationaux constituent le comité scientifique, les investigateurs réalisent l'essai, les sociétés de sous-traitance gèrent l'étude. Or, comme pour le promoteur l'aspect multinational d'une étude clinique module certaines responsabilités de chaque partenaire.

1 Les COMITES DE SUPERVISION

La complexité d'une EM comprenant plusieurs dizaines de centres investigateurs répartis dans différents pays, implique la mise en place de structures garantissant à la communauté scientifique la pertinence des données recueillies.

Dans la méthodologie des EM (28), l'organisation de comités, leurs fonctions et leur indépendance sont souvent décrites. Indépendamment du comité directeur, représentant le promoteur dont nous avons détaillé les responsabilités de chaque intervenant, différents comités peuvent être mis en place pour la réalisation d'une EM. Parmi ces comités de supervision deux méritent plus d'attention :

- **le comité scientifique** qui permet de confirmer la crédibilité de l'essai,
- et **le comité de surveillance** d'autant plus recommandé que le produit testé est inconnu ou étudié dans une pathologie à risque (par exemple la dépression dans une étude comprenant un groupe placebo).

1-1 Comité SCIENTIFIQUE

Il est composé d'un représentant de chaque pays participant à l'essai, généralement appelé COORDINATEUR NATIONAL. Ces personnes doivent être reconnues dans le milieu scientifique, spécialistes de la pathologie cible de l'essai ou bien experts dans un domaine en rapport avec le protocole et maîtriser parfaitement la pratique des essais cliniques.

Un COORDINATEUR PRINCIPAL peut être désigné pour diriger les coordinateurs nationaux.

1-1-1 Responsabilités des coordinateurs nationaux

Leur rôle principal est la direction scientifique de l'essai :

- ils aident le promoteur à **rédiger les parties scientifiques et médicales du protocole** en apportant leur expérience et leur connaissance des habitudes locales,
- ils communiquent avec les différents intervenants notamment pour **sélectionner les investigateurs** de l'essai (cf. p. 89),

- ils participent aux **réunions investigateurs** en assurant leur formation et ensuite ils représentent les médecins investigateurs de leur pays auprès du promoteur.

1-1-2 Choix des coordinateurs nationaux

La reconnaissance d'un coordinateur national par les autres membres de la communauté scientifique est souvent un point délicat. Il s'agit d'une valeur très subjective car les publications à elles seules ne suffisent pas à garantir les qualités scientifiques de cette personne. Par ailleurs, chaque pays ne dispose pas toujours d'un spécialiste dans le domaine thérapeutique concerné et qui accepte ce rôle. Ce coordinateur national est néanmoins indispensable pour l'étude afin d'apporter ses connaissances scientifiques mais également pratiques, du pays.

Après avoir pressenti certaines personnes, le promoteur doit vérifier :

- les affinités entre chaque coordinateur national.

Une entente entre chacun favorise la prise de décision rapide, et l'établissement de consensus ;

- les intérêts de chacun dans la direction d'une étude.

Le coordinateur national de chaque pays doit accepter cette mission en mesurant l'importance de garantir et de conserver la sécurité de l'essai ;

- la disponibilité de chacun.

Une personne de réputation internationale est généralement très occupée et cette indisponibilité peut retarder les réunions décisionnelles, un dépôt de protocole au comité d'éthique et être préjudiciable à la mise en place de l'essai.

1-2 Comité de SURVEILLANCE : "Safety committee"

Il est composé d'un statisticien et d'un groupe de médecin chacun représentant un pays.

1-2-1 Responsabilités des représentants du comité de surveillance

Comme le définit J. Blanchard (29), les membres du comité de surveillance ont pour mission de s'assurer à intervalle régulier, de l'intérêt de la poursuite de l'essai en évaluant l'importance des effets secondaires obtenus par rapport à l'intérêt des effets attendus du traitement testé, pour le patient.

En Psychiatrie, dans un essai sur la dépression majeure par exemple, la surveillance porte notamment sur le risque de suicide. Chaque membre de ce comité reçoit périodiquement l'ensemble des événements indésirables de l'étude. Avec l'aide du statisticien, il vérifie en aveugle, que le taux de certains EI (établi au début de l'essai) ne dépasse pas une limite définie comme acceptable au début de l'essai. Dans le cas contraire, il est en mesure de discuter avec le promoteur, des décisions à prendre concernant la poursuite de l'étude (décodage, arrêt transitoire ou définitif de l'essai).

Chaque membre de ce comité doit donc être totalement indépendant des investigateurs afin de garantir et de conserver la procédure de double aveugle. L'indépendance est également nécessaire vis à vis du promoteur afin de pouvoir proposer et décider des options à prendre pour le déroulement de l'essai.

1-2-2 Choix des participants

Hormis pour le statisticien, les contraintes sont identiques à celles des coordinateurs nationaux de chaque pays. Un membre dont la réputation est si possible reconnue mondialement, doit être désigné par pays. Leur participation est sollicitée tout au long de

l'étude. Leur disponibilité et l'interrelation avec les différents membres du Comité doivent être totales.

Remarquons que le comité de surveillance doit être indépendant du promoteur, mais aussi indépendant des coordinateurs nationaux et des investigateurs afin de pouvoir accomplir son rôle en toute autonomie et sans pression externe.

2 Les INVESTIGATEURS

Un INVESTIGATEUR est un médecin responsable du suivi correct des patients, de la protection de la santé des personnes participant à l'essai et du recueil des données du patient dans le CRF. L'ensemble de ses responsabilités sont détaillées dans les BPC

(Annexe 1). Pour cela, il doit avoir :

- les qualifications appropriées,
- l'expérience des Bonnes Pratiques Cliniques,
- et être familiarisé avec le contexte de l'étude.

Les conditions matérielles et techniques doivent être adaptées à l'étude et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche médicale (Loi Huriet Annexe 3).

Pourtant la participation d'investigateurs de différentes nations complique :

- la sélection des investigateurs locaux,
- et la réalisation de l'étude par ces derniers.

2-1 Sélection des investigateurs

Le promoteur a la responsabilité de sélectionner les investigateurs de l'essai. Cependant, dans une étude clinique et a fortiori dans une EM, le promoteur ne peut être en contact direct avec tous les médecins locaux afin de vérifier s'ils répondent à tous les critères évoqués ci-dessus. Il est généralement utile et plus facile de déléguer cette responsabilité. Plusieurs personnes peuvent aider le promoteur ou accomplir totalement cette tâche : les membres de la société de sous-traitance et/ou les coordinateurs nationaux.

2-1-1 Sélection des investigateurs par la société de sous-traitance

Avantages :

- l'expérience de la société sous-traitance avec différents laboratoires pharmaceutiques a permis d'enrichir son carnet d'adresses. Cette sélection est rapide. La localisation des investigateurs est très variée ce qui permet d'optimiser les chances de satisfaire le recrutement des patients et d'éviter « l'effet-région » en diversifiant les localisations ;

- cette réserve d'investigateurs est d'autant plus intéressante qu'elle a permis d'acquérir une expérience avec chacun d'eux et d'apprécier au mieux la qualité de leur travail. Une présélection d'investigateurs peu rigoureux, à ne pas engager, ou de médecin ayant une clientèle non adaptée au protocole, est déjà faite ;

- cette société possède le potentiel humain suffisant pour se déplacer, rencontrer les investigateurs potentiels et vérifier leurs qualifications.

Inconvénients :

- la réussite de l'essai dépend de la sélection d'investigateurs compétents. Par

conséquent, la délégation totale de cette responsabilité peut être préjudiciable pour l'essai. Cependant le problème du choix des investigateurs prend toute son importance quand le promoteur ne connaît pas d'investigateurs dans le pays où il veut effectuer son essai. Dans ce cas il doit faire confiance à la CRO sans pouvoir moduler le choix qui lui est proposé. En fait, le promoteur conserve toujours un droit de regard sur cette sélection mais ne peut pas toujours l'exercer ;

- la société doit mesurer l'importance de cette tâche et prendre conscience que sa réputation et la qualité de l'essai sont en jeu, même si le promoteur conserve un droit de veto sur les noms proposés ;

- dans certains pays (Estonie) aucune société locale n'est implantée, cette solution est alors impossible.

2-1-2 Sélection des investigateurs par le coordinateur national de chaque pays

Avantages :

- le coordinateur national expert dans la pathologie étudiée, peut indiquer d'autres médecins spécialisés. Un résultat d'audit mené par la FDA (Food and Drug Administration) montre que les principaux investigateurs sanctionnés appartiennent à des petites équipes qui réalisent peu d'essais cliniques (30). Le coordinateur national peut donc guider le promoteur vers des groupes entraînés aux essais et aux réglementations ;

- dans le cas où les sociétés de sous-traitance ne sont pas implantées dans le pays, c'est l'unique solution.

Inconvénients :

- la vérification de l'intégrité morale des coordinateurs nationaux lors de la sélection

des investigateurs est délicate : certaines affinités ou différents peuvent orienter le choix des investigateurs qui ne sont alors plus en accord avec les objectifs de l'essai. Le refus d'un investigateur sans malentendu avec le coordinateur national est souvent délicat. Il est indispensable d'établir une relation de confiance entre le promoteur et les coordinateurs nationaux ;

- l'hyper spécialisation des médecins est à double tranchant. Dans certains cas, cette notoriété est à l'origine d'un manque de disponibilité qui peut interférer avec une bonne relation médecin - patient et par conséquent avec la qualité de l'essai.

A. Spriet (31) conforte cette idée en dénonçant « que dans certains pays il est impossible d'étudier une nouvelle molécule sans passer par les leaders d'opinion en général enseignants réputés, mais n'ayant pas toujours les moyens de travail nécessaires à une pratique rigoureuse ».

En conclusion, la sélection des investigateurs doit cumuler l'expérience de la CRO, du promoteur, des personnalités influentes de l'essai, et des propositions des autres investigateurs. La concertation de toutes ces personnes permet de juger de l'intégrité et des qualités médicales de chaque investigateur et de leur possible engagement.

2-2 Problèmes rencontrés par les investigateurs

2-2-1 Langue

Selon la décision du promoteur concernant la traduction ou non des documents de l'étude, l'investigateur doit pratiquer l'anglais, le français (pour les pays francophones) ou uniquement sa langue maternelle. Toutefois, la pratique d'une langue étrangère semble incontournable pendant les réunions où le promoteur est représenté.

2-2-2 Multiplication des interlocuteurs et éloignement du site

L'investigateur s'adresse généralement à l'ARC ou au moniteur pour tout problème pratique, mais pour des questions plus spécifiques ou scientifiques il préfère interroger directement le promoteur. L'éloignement, la multiplication des intervenants, l'empêchent souvent de trouver l'interlocuteur désiré.

La Figure 4 montre les différentes étapes à franchir par l'investigateur pour accéder au promoteur. Il est donc essentiel d'avoir un interlocuteur préférentiel, par exemple l'ARC, conversant dans la langue locale, qui peut rapidement transmettre les problèmes soulevés aux personnes concernées.

Place de l'INVESTIGATEUR dans les essais cliniques.

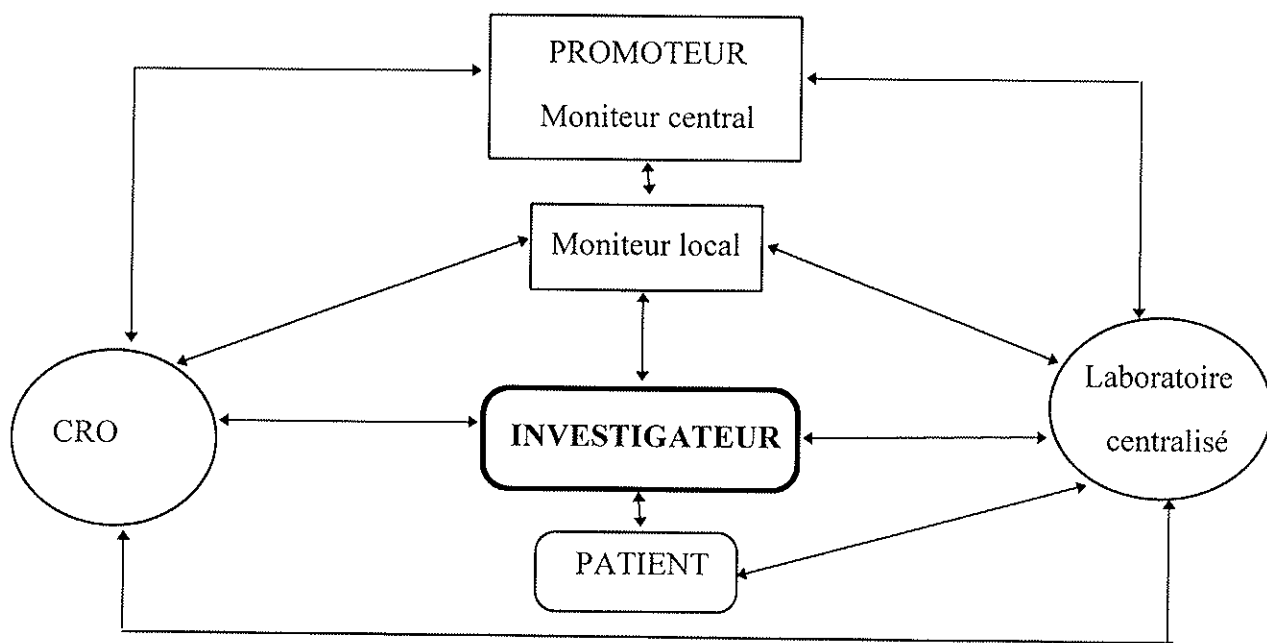


Figure 4.

2-2-3 Modification des méthodes de travail

Tout essai perturbe inévitablement les habitudes et le travail d'un médecin, mais les concessions établies pour réaliser une EM semblent souvent augmenter les difficultés des investigateurs. A ce propos, Paul Meng (32) décrit et aborde les problèmes rencontrés par les investigateurs Polonais, Tchèques, et Slovaques. Le nombre de patients hospitalisés dans une chambre, les problèmes d'accès aux sanitaires, peuvent par exemple influencer l'évaluation d'un traitement antidépresseur. Il est pourtant évident qu'il ne sera pas possible de modifier ce mode de fonctionnement « national » dans le cadre d'un essai.

2-2-4 Traçabilité

A. Spriet (31) montre encore que certains pays sont plus ou moins familiarisés avec la nécessité d'une traçabilité à travers les documents. Lors d'un audit ou d'un problème quelconque tous les éléments doivent être apparents. Or, les médecins n'ont pas forcément les moyens logistiques : photocopies, fax, locaux etc. et l'habitude de respecter ces modalités.

2-2-5 Modalités de recrutement des patients

La réglementation concernant le recrutement des patients varie en fonction des pays. Certains pays, tels l'Espagne, l'Angleterre ou les Pays-Bas, autorisent le recrutement de patients par voie de presse alors qu'en France cette attitude est interdite. Or ces méthodes de recrutement peuvent perturber l'homogénéité initiale des patients. En effet, ces patients sélectionnés par voie de presse sont, indépendamment de la confirmation du diagnostic par le praticien, "volontaires" pour participer à l'essai. Cette population peut donc être considérée comme atypique, souvent prédisposée à répondre positivement au placebo et

par conséquent source de biais dans les résultats de l'essai. Or, il est impossible pour un laboratoire français de modifier la législation et les habitudes d'un autre pays. L'alternative est donc de sensibiliser les investigateurs sur l'importance de recruter une population la plus homogène possible.

2-2-6 Motivation des investigateurs

L'éloignement des investigateurs du site principal associé aux exigences de recrutement faible (par rapport à celle de la France), influence la motivation des investigateurs. Le promoteur représenté par le CPI ou le moniteur doit convaincre de l'importance de l'étude et maintenir un contact avec tous les pays.

Lors de son engagement dans une Etude Multinationale, l'investigateur doit prendre en compte la difficulté supplémentaire de l'étude spécifique à l'aspect multinational. Le protocole étant rédigé de façon à être le plus universel possible, chaque investigateur doit adapter ses pratiques médicales dans l'optique de respecter le bon déroulement, la rigueur de l'essai mais sans compromettre son rôle de clinicien.

3 La Société de sous-traitance : CONTRACT RESEARCH ORGANISATION (CRO)

Une CRO est une société à laquelle le promoteur confie le soin d'exécuter pour lui, et selon un cahier des charges préétabli, toute ou une partie des tâches liées à la réalisation

d'une étude clinique. Le promoteur reste toujours responsable de la qualité des données cliniques.

La nécessité d'optimiser le temps, l'expérience limitée du laboratoire dans un pays donné et les besoins en ressources humaines d'une EM conduisent de plus en plus de laboratoires pharmaceutiques à faire appel aux CRO. Le choix des sociétés par le promoteur et la définition des tâches de chaque intervenant doivent donc tenir compte du caractère international de l'étude mise en place.

3-1 Sélection des CRO

Cette responsabilité incombe au promoteur, mais afin de tenir compte du caractère international de l'étude, plusieurs possibilités sont envisageables car les structures des CRO sont variables. Un rapport montre les différentes tendances des CRO en Europe (34):

- certaines CRO, telles que Arcam, Euraxi, préfèrent limiter leurs champs d'action à la France,
- d'autres CRO, telle que CERCLES implantée au Portugal et en Suisse, développent des partenariats commerciaux ou universitaires dans les pays voisins,
- d'autres CRO, telle que CLINICA, « s'europanisent » en s'associant avec des CRO d'autres pays, l'Angleterre, la Hongrie etc.;
- enfin d'importantes sociétés telle que VERUM ITEM, sont directement implantées dans différents pays.

Pour le promoteur qui décide de mettre en place une EM, deux cas de figures sont envisageables :

- une seule CRO implantée dans chacun des pays impliqués peut être choisie ;
- ou plusieurs CRO, chacune étant implantée dans un pays concerné sont préférées.

3-1-1 Sélection d'une seule CRO avec ses propres filiales dans les pays concernés

Avantages :

- les méthodes de travail sont homogènes : le personnel est formé de manière « identique ». Leur qualification est souvent similaire ce qui facilite les rapports et la répartition des tâches. Sylvie Dreyfus de FDM Pharma montre que toutes les équipes d'une EM doivent travailler de façon similaire, par conséquent, elle écrit que : « la "Similar Organisation" n'est jamais effective quand vous avez des sociétés différentes travaillant en réseau ou juxtaposant des structures et des procédures » (33) ;

- la sélection d'une CRO avec des filiales implantées dans différents pays permet, comme le montre Lucien Stéru PDG de VERUM ITEM très attaché à cette idée, de s'implanter, de s'adapter au terrain et d'éviter « les difficultés de communication pour des raisons culturelles et linguistiques qui font qu'il y a une déperdition d'information et des malentendus » (33) ;

- tout le personnel tend à la même culture d'entreprise et le choix du promoteur est souvent fonction de cette culture ;

- un centralisateur interne à la CRO peut assurer la coordination entre les différents pays. L'homogénéité du travail est conservée. Le promoteur obtient directement l'information auprès de ce centralisateur ;

- les moyens de communication tels que les rapports, matériels, documents, sont identiques ce qui permet de pallier le problème de langue entre chaque intervenant. Le matériel informatique ou autre matériel est unique, ce qui favorise les transferts de données et le gain de temps ;

- si le codage et la saisie des données font partie des responsabilités transférées à la CRO, l'homogénéisation des données découlant souvent de ces deux dernières tâches est plus facilement réalisable et plus rapide, grâce à l'homogénéité du personnel.

Inconvénients :

- selon le choix des pays participants à l'étude, les CRO n'ont pas forcément des filiales implantées dans tous les pays concernés ;

- les sociétés locales n'offrent généralement pas le même potentiel de personnes spécialisées. Dans le cas d'une pathologie ou d'un domaine thérapeutique particulier, le personnel qui gère l'étude doit être adapté. Le choix d'une CRO possédant des filiales, peut ainsi écarter la sélection de personnel local très performant d'une autre société. De plus, les moyens logistiques et humains des filiales sont parfois restreints par rapport à la société principale. L'efficacité similaire des filiales est parfois utopique.

3-1-2 Sélection de différentes CRO

Le choix est fait parmi les CRO présentes dans les pays et celles qui sont capables de répondre aux exigences du domaine thérapeutique concerné.

Avantages :

- la CRO locale la plus adaptée à l'étude, peut être sélectionnée en fonction de la formation du personnel local, de la spécialisation ou non dans un domaine thérapeutique, de la connaissance des coutumes, et de la spécificité de l'étude (par exemple utilisant un matériel d'évaluation particulier) etc...

- le coût est souvent moins élevé car il s'agit de petites sociétés qui cherchent à promouvoir leur activité. Le montant est alors adapté au niveau de vie du pays.

Inconvénients :

- l'implantation des CRO n'est pas systématique dans tous les pays, c'est le cas par exemple de l'Estonie. Il faut par conséquent délocaliser un ARC d'une société située dans un pays voisin. Cette situation rejoint la théorie de Lucien Stéru qui insiste sur la déperdition d'information induite par des problèmes de communication (33) ;

- les procédures utilisées sont celles du promoteur ainsi le personnel des différentes sociétés doit être formé.

3-1-3 Solution alternative

L'implantation de sociétés de sous-traitance spécialisées dans la recherche clinique n'est pas encore développée dans tous les pays. En effet, il peut être nécessaire de trouver une solution alternative lorsque le pays est trop petit ou peu sollicité pour la recherche thérapeutique. Le moniteur local, représentant du promoteur (cf. Figure 3 p. 82), peut effectuer lui même le monitoring, dans la langue maternelle et dans un meilleur cadre relationnel. Cependant, si le nombre de centres est trop élevé pour une seule personne ou bien si les centres sont trop éloignés, requérant des déplacements fréquents, il est alors utile de faire appel à des ARC supplémentaires d'un pays voisin ne pratiquant pas forcément la langue locale. Ces derniers doivent alors communiquer en anglais. Afin de vérifier l'exactitude des données, un interlocuteur de confiance et neutre, capable de traduire les documents source doit également être nommé.

On comprend la lourdeur de l'organisation et la difficulté de recueillir des données fiables.

3-2 Problèmes rencontrés par les CRO

3-2-1 Logistique

- Moyens de communication.

Comme le promoteur, la CRO doit mettre au point des moyens efficaces et fiables.

- Hiérarchisation des CRO.

Dans le cas d'une CRO travaillant avec des filiales, la nomination d'une CRO "mère" et centralisatrice de certains éléments, par exemple les rapports d'avancement, l'envoi de certains matériels, est une question importante.

Avantages :

- le promoteur, s'adressant à une seule CRO, recueille une information directe et globale sur le suivi de l'étude ;

- la communication entre les filiales de la CRO est inévitable et nécessaire.

L'homogénéisation du travail se fait en parallèle et non en fin d'étude ;

- l'effet d'entraînement entre les différentes filiales de la CRO peut stimuler un pays inactif.

Inconvénients :

- la réduction des contacts entre le promoteur et les intervenants de certaines filiales peu motivées, peut entraîner une dégradation de la qualité du suivi ;

- l'organisation complexe retarde l'arrivée des informations au promoteur.

- Homogénéisation du travail.

Lorsque différentes CRO participent à un essai, l'homogénéisation du travail se révèle complexe et les rajustements sont fréquents. Les sociétés étant complémentaires, le promoteur doit être le « chef d'orchestre ». Il est nécessaire d'organiser des réunions de travail périodiques afin de confronter les problèmes rencontrés et d'apporter les meilleures solutions, adaptées à tous les pays participants.

3-2-2 Budget

Le promoteur doit répartir le budget en fonction des pays. Deux cas sont envisageables:

- il s'agit d'une CRO avec des filiales à l'étranger.

Le promoteur alloue une enveloppe globale pour la sous-traitance de l'étude. La CRO se répartit ensuite le budget en fonction des besoins. Cette solution permet d'éviter l'immobilisation d'argent lorsqu'un pays ne recrute pas. En contre partie la structure de ce type de société conduit souvent à augmenter le budget de l'étude.

- il s'agit de plusieurs CRO.

Le promoteur doit évaluer au plus juste le montant des prestations pour chaque pays. Comme nous l'avons vu dans le chapitre I 5-1 (p. 69), le montant est soumis aux variations du cours des devises, mais également à la réévaluation des prestations en fonction du recrutement.

Si le promoteur engage différentes CRO locales pour gérer l'étude, la spécificité multinationale de l'essai perturbe peu les activités de chacune de ces sociétés de sous-

traitance qui fonctionnent de façon autonomes. Il incombe au promoteur de coordonner et d'homogénéiser leur travail.

4 Le LABORATOIRE CENTRALISE

Le LABORATOIRE CENTRALISE est un centre d'analyses biologiques assurant toutes les analyses de l'étude dans un même laboratoire afin d'homogénéiser les résultats (évitant les biais dus aux différences entre les méthodes de dosages). Il est capable de mettre en place toute la logistique nécessaire concernant la préparation de l'étude : le contact avec les préleveurs, le ramassage des prélèvements, le transport, et le retour des résultats aux investigateurs, à la CRO et/ou au promoteur. Même si dans le cas d'une EM la centralisation des analyses biologiques est préférable l'aspect multinational perturbe et complique leur organisation et peut même compromettre leur réalisation.

4-1 Faisabilité de la centralisation des analyses biologiques

La centralisation des analyses biologiques amène de nombreux avantages mais dans le cadre d'une EM sa mise en place n'est pas toujours la meilleure solution.

Avantages :

- en fonction du matériel disponible, des conditions et des méthodes de dosage, les analyses peuvent différer d'un laboratoire à l'autre a fortiori d'un laboratoire d'un pays à l'autre. La centralisation des dosages permet de remédier à toutes ces variations qui risquent d'induire de nombreux biais lors de l'analyse des résultats de l'étude ;

- l'analyse des prélèvements dans différents laboratoires entraîne une multiplication des formes de compte rendu : les normes, les unités, la langue utilisées sont variables. Grâce au laboratoire centralisé, la présentation des résultats est homogène facilitant le travail de comparaison du promoteur ;

- les résultats d'analyse sont directement enregistrés. Un transfert informatique des données vers le promoteur supprime la saisie de chaque feuille de résultats, source fréquente d'erreurs. Cette méthode offre a priori une fiabilité accrue et limite ainsi les délais de fin d'étude ;

- la gestion des prélèvements par une seule équipe et la mise à disposition du matériel dans tous les pays et tous les centres garantissent le bon déroulement et la gestion correcte des prélèvements.

Inconvénients :

- certaines analyses (la kaliémie par exemple), doivent être réalisées rapidement (dans les heures qui suivent le prélèvement). Cette condition ne peut-être respectée dans le cas d'une EM où le laboratoire centralisé est très éloigné du site préleveur ;

- certains prélèvements ne peuvent être transportés, à cause de leur instabilité ;

- le Dr Alain MARIE (34) montre que la centralisation des analyses biologiques est particulièrement mal vécue et difficile à gérer dans les hôpitaux en raison des perturbations qu'elle entraîne. Les prélèvements sont traités séparément, des consignes rigoureuses de pré-traitement sont en général demandées (par exemple la centrifugation immédiate) et des tâches supplémentaires doivent être accomplies (le conditionnement des prélèvements par exemple). En France, cette procédure commence à se généraliser,

elle est donc mieux tolérée mais dans les pays peu sollicités pour des essais cliniques la sensibilisation du personnel reste à faire ;

- une enquête auprès de 200 investigateurs de 8 pays (Belgique, Finlande, Allemagne, France, Norvège, Espagne, Suisse, et Grande Bretagne) montre qu'ils préfèrent envoyer leurs prélèvements dans leur propre pays (35). Leurs priorités sont la rapidité des résultats (35%) et la possibilité de communiquer avec le laboratoire dans la langue locale.

4-2 Sélection du laboratoire centralisé

La décision de centralisation prise, le choix de la société est primordial pour le bon déroulement de l'étude. L'aspect multinational de l'étude demeure primordial, lors du choix du laboratoire. Parmi les facteurs guidant le promoteur nous pouvons citer :

- la localisation du laboratoire.

Les délais d'acheminement doivent être minimisés afin de ne pas endommager les prélèvements. Le laboratoire doit être situé stratégiquement par rapport aux pays sélectionnés et d'accès aisé pour les expéditions.

- les services offerts par le laboratoire.

Le paragraphe 4-3 (p. 103) décrit l'organisation de la logistique notamment les exigences de flexibilité :

- afin de simplifier la tâche des investigateurs, le laboratoire doit mettre à leur disposition une personne capable de répondre aux questions dans leur propre langue (35) ;

- le laboratoire doit s'adapter à toutes les structures locales et former le personnel des laboratoires correspondants, ou des infirmières au moins, aux procédures d'identification des patients et d'envoi des prélèvements ;
- le matériel de transport (cf. p. 106) doit être adapté à toutes les normes locales et internationales : particulièrement le conditionnement externe qui est rigoureusement calibré et les inscriptions sur les kits de transport qui doivent être obligatoirement traduites ;
- les laboratoires centralisés établissent généralement des contrats avec des sociétés de transport, ces dernières doivent être efficaces, sûres et rapides compte tenu du matériel transporté.

4-3 Problèmes rencontrés par le laboratoire centralisé

Lors de la mise en place d'une nouvelle EM, le laboratoire centralisé doit utiliser son expérience antérieure pour déceler les principaux problèmes fréquemment rencontrés et pour améliorer la qualité de l'étude qui va débiter.

4-3-1 Transport des prélèvements

Les prélèvements biologiques transportés sont considérés par l'ONU comme potentiellement infectieux, c'est pourquoi ce transport est scrupuleusement réglementé (36). L'éloignement de chaque pays augmente le risque de perte, de destruction, et retarde le moment du dosage. Le laboratoire centralisé doit choisir des moyens de transport sûrs et rapides.

- Réseaux routiers.

Certains pays ont des réseaux tellement archaïques que les délais d'acheminement des prélèvements sont trop longs pour assurer la fiabilité des analyses. Il est donc nécessaire de limiter le recrutement des patients aux grandes villes. Cette consigne impose alors des déplacements supplémentaires parfois incompatibles avec la pathologie dont ils souffrent.

- Les douanes.

Elles imposent des réglementations particulières. Les transports aériens sont soumis aux normes IATA (International Air Transport Association) qui imposent des conditionnements particuliers pour le transport de matières infectieuses. Cependant, malgré ces règles, certaines douanes notamment dans les pays de l'Est, vérifient scrupuleusement le matériel ou bloquent les prélèvements.

Les transports routiers sont soumis à la réglementation ADR (Accord européen relatif au transport des marchandises Dangereuses par Route). Il s'agit d'une réglementation européenne et l'harmonisation entre chaque pays reste à établir.

A chaque passage de frontière, il est nécessaire de compléter un formulaire particulier (par exemple les ADR dans la langue locale du pays). L'acheminement de prélèvement nécessitant différents moyens de locomotion et demandant le passage de plusieurs frontières, submerge les transporteurs de formulaires fastidieux à remplir.

- Conditions climatiques.

Les conditionnements doivent être adaptés à toutes les conditions, même extrêmes.

- Recherche des prélèvements.

Le laboratoire centralisé doit assurer le "tracking" des prélèvements, c'est à dire vérifier l'arrivée des prélèvements envoyés et si besoin rechercher les prélèvements dont il a été prévenu de l'arrivée.

Cette recherche est plus délicate pour des pays éloignés du fait :

- des décalages horaires, cet avertissement est souvent retardé,
- des étapes de transport nécessaires (route, avion).

Dans certains cas, le prélèvement peut devenir finalement inexploitable.

4-3-2 Adaptation aux coutumes locales

- Les habitudes de prélèvement.

En Allemagne, par exemple, le psychiatre accepte de prélever son patient évitant à ce dernier un déplacement supplémentaire. Pour le laboratoire centralisé il suffit alors d'envoyer le matériel de prélèvement chez l'investigateur et d'assurer le ramassage. Cependant, le médecin n'a généralement pas de matériel de pré-traitement, il faut donc équiper les centres de centrifugeuses et d'autres matériels, multipliant ainsi la quantité de matériel et les frais.

En France par contre, les psychiatres refusent de prélever. Une nouvelle organisation est donc nécessaire. Les patients se déplacent dans un laboratoire de ville ou appellent une infirmière. Les prélèvements effectués par des professionnels sont plus standardisés. La diversité des personnes participantes à l'essai engendre une information des investigateurs, une préparation de documents supplémentaires pour les laboratoires ou les infirmières, et des formations spécifiques pour chaque pays.

- Le matériel.

Il doit être identique aussi bien pour les prélèvements (kits uniformes), que pour le matériel de pré-traitements (centrifugeuses). Selon l'organisation adoptée (investigateur ou laboratoire), le laboratoire centralisé doit prêter ce matériel et fournir la documentation correspondante dans la langue appropriée.

- Les consignes de prélèvements, ordonnances, information de l'étude.

Elles peuvent être en anglais (ou français) ou traduites dans chaque langue. Le choix peut être fonction du préleveur. Lorsqu'il s'agit de professionnels comme des infirmières de laboratoire qui ont déjà pu participer à d'autres essais, le formulaire peut être en anglais ou français. Il faut cependant noter que les résultats du dosage dépendent beaucoup du prélèvement et du pré-traitement. Les consignes doivent être parfaitement comprises.

4-4 Résultats des analyses biologiques

Les investigateurs sont familiarisés avec une forme de compte-rendu, travaillant communément avec un laboratoire local. La lecture des résultats est donc facilitée. Cependant, pour un essai clinique, l'intervention d'un laboratoire centralisé permet de rédiger les résultats de façon uniforme ce qui peut perturber les habitudes des investigateurs. Il faut donc établir un compromis satisfaisant.

4-4-1 Langue du rapport

Comme pour tous les autres documents de l'étude, le rapport des résultats peut être unique pour tous les participants, c'est-à-dire rédigé en anglais ou bien traduit dans chaque langue locale.

a) Version unique du rapport

Avantages :

- le laboratoire centralisé traite les comptes-rendus de chaque pays de façon identique;
- la comparaison immédiate (sans traduction) des résultats est possible permettant au promoteur de surveiller facilement les données de tolérance.

Inconvénients :

- dans le cadre d'une enquête dans 8 pays, 21 % des 200 investigateurs interrogés sont gênés de recevoir les résultats dans une langue étrangère et avec des normes ou unités inhabituelles (35) ;
- le médecin ne peut pas donner un exemplaire des résultats à son patient.

b) Traduction du rapport dans chaque langue

Avantages :

- tous les intervenants de l'étude, par exemple les infirmières d'un hôpital, peuvent lire et expliquer les résultats au patient. Dans le cas de pays tels qu'Israël ou la Grèce, cet élément peut être très important ;
- le patient peut recevoir un exemplaire du bilan ;
- le médecin est satisfait, souvent plus motivé pour réaliser correctement l'étude.

Inconvénients :

- le suivi de la tolérance est effectué par le moniteur local. Le suivi général de l'étude demande une nouvelle organisation par exemple l'assistance du laboratoire centralisé ;

- le laboratoire doit gérer l'impression des résultats séparément, demandant ainsi des moyens logistiques supplémentaires et onéreux ;

- le biologiste responsable de la vérification et de la signature des résultats dans le laboratoire centralisé, doit pouvoir relire le document.

La version unique des résultats est généralement préférée mais dans le cas de pays où l'anglais est peu pratiqué ou l'alphabet est différent, il est toujours possible d'envisager une double traduction (anglais et langue locale) afin de satisfaire tous les participants. Cette solution est onéreuse.

4-4-2 Unités de chaque variable dosée

Les résultats apparaissent en Unité Internationale (UI) et donc pas forcément la plus fréquemment utilisée dans chacun des pays participant à l'étude. Comme pour les normes de laboratoire les investigateurs sont fréquemment gênés par ces modifications (21% des 200 interrogés (35)).

4-4-3 Normes de laboratoire

Les normes utilisées pour des études multinationales sont celles spécifiques à la méthode de dosage utilisée et du laboratoire centralisé. Les investigateurs doivent alors se réadapter à de nouvelles normes. Leurs habitudes de tolérance sont donc perturbées et peuvent engendrer des oublis de notification d'événements indésirables et une mauvaise surveillance. L'ARC doit être d'autant plus vigilant.

4-4-4 Envoi des résultats

- Envoi au(x) CRO.

Le laboratoire centralisé doit, en fonction du nombre de CRO engagées dans l'essai, séparer les envois de résultats.

- Envoi aux investigateurs.

Le laboratoire centralisé doit s'adapter aux moyens de communication (fax, courrier...) très variés en fonction du pays.

4-5 Autre surveillance assurée par le laboratoire centralisé

Le laboratoire centralisé peut également être chargé de la surveillance d'autres examens nécessitant un matériel spécifique ou une organisation particulière pour minimiser des délais de réponse. L'homogénéité du matériel, et la conformité de l'utilisation doivent être maintenues.

L'élément primordial d'une EM pour l'analyse des prélèvements sanguins ou la gestion d'autres examens, est la mise en place d'une logistique correcte afin de minimiser les transports et de rendre rapidement des résultats fiables.

5 Le PHARMACIEN

Le PHARMACIEN est responsable du stockage, de la dispensation et de la gestion des Unités Thérapeutiques. Seuls les investigateurs exerçant en milieu hospitalier public ou privé travaillent en collaboration avec un pharmacien. En effet, les investigateurs libéraux

sont eux mêmes responsables des UT qui leur sont attribuées. La gestion des UT lui permet d'être en contact avec les différents intervenants de l'étude, (Figure 5).

L'aspect multinational d'un essai clinique demande au pharmacien de s'adapter à une organisation imposée par des réglementations spécifiques et à se familiariser avec les essais cliniques.

Place du PHARMACIEN dans les essais cliniques.

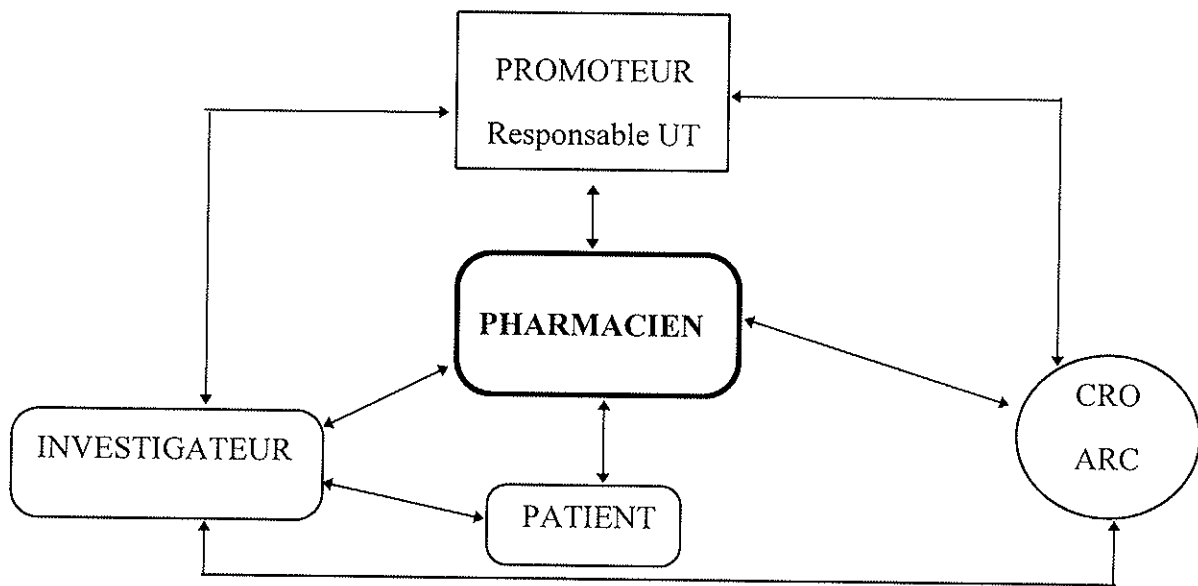


Figure 5.

5-1 Problème de langue

5-1-1 Documents généraux

D'après les Bonnes Pratiques Cliniques (Annexe 1) le promoteur doit informer le pharmacien du centre de la mise en place de l'essai dans le centre.

Il s'agit d'une tâche accomplie par le moniteur local (Figure 4 p. 91). Les documents, lettres informatives, documents administratifs (accord du comité d'éthique) sont rédigés dans la

langue locale. Au contraire les documents officiels tels que la brochure investigateur (Glossaire), le protocole..., sont généralement écrits en anglais.

Ces documents sont indispensables aux pharmaciens car, outre la gestion des traitements, le pharmacien est généralement en contact direct avec le patient (Figure 5). Afin de conseiller le patient, de vérifier les traitements concomitants pris par le patient, le pharmacien doit avoir connaissance du produit. Il est préférable que le pharmacien maîtrise l'anglais mais il est toujours possible de préparer des documents synthétiques dans la langue locale.

5-1-2 Documents relatifs aux UT

Les mentions indiquées sur les étiquettes du traitement sont toujours traduites car elles s'adressent directement au patient. Cependant, les documents accompagnant les UT adressés au pharmacien : les fiches d'envois, certificats d'analyses, enveloppes de décodage sont généralement rédigés en anglais. La traduction dans chaque langue permet de s'assurer de leur lecture et de leur compréhension par tous les pharmaciens.

a) Double traduction des documents

Les documents (fiches d'analyses, fiches d'envoi...) sont rédigés en anglais et en français.

Avantage :

- cette solution limite les traductions et accélère la préparation, et la distribution d'un seul lot de document.

Inconvénient :

- la compréhension du document par les pharmaciens n'est pas garantie. L'essai est imposé au pharmacien, il est alors impossible d'exiger de cette personne la pratique de l'anglais. Or, cet élément peut être préjudiciable à l'essai car les consignes de stockage, les procédures à suivre risquent d'être ignorées. Le jour de la visite de mise en place le moniteur doit mettre en évidence tous les points essentiels pour le bon déroulement de l'essai. Afin d'être rigoureux, la préparation de documents spécifiques, adressés au pharmacien est souhaitable.

b) Traduction des documents

Avantages :

- le pharmacien possède un document de référence compréhensible ;

- la traduction des documents, la mise à disposition de résumé du protocole et de la brochure investigateur personnalisent les documents adressés au pharmacien. Cette attitude peut responsabiliser le pharmacien et lui faire prendre conscience de l'importance de son rôle.

Inconvénients :

- les délais de traduction rallongent le temps de préparation de l'étude ;

- la préparation des documents particuliers demande une gestion particulière et alourdit les procédures.

5-2 Stockage des Unités Thérapeutiques

La gestion des UT est spécifique aux essais cliniques et leur stockage nécessite un emplacement particulier (BPC Annexe 1). Or, certains pays n'ont pas la structure appropriée au stockage de ces UT. Les hôpitaux ont parfois peu de moyens et de locaux, souvent en rapport avec le niveau socio-économique de certains pays, les UT peuvent alors être stockées dans des conditions précaires qui risquent de dégrader le produit testé.

Tous les documents de l'étude y compris ceux concernant les unités thérapeutiques : fiches d'envoi, fiches d'analyses, prescriptions du thérapeute, doivent être conservées par le pharmacien (10 ans après la fin de l'essai BPC Annexe 1). Comme les investigateurs, certains pharmaciens ne sont pas familiarisés avec cette obligation.

5-3 Date de péremption des Unités Thérapeutiques

Les délais de réponse de comité d'éthique, et les délais de douanes, conditionnent l'arrivée des traitements sur site. Les UT sont fabriquées et analysées en même temps pour tous les pays. Dans certains cas extrêmes où l'essai débute tardivement, les UT fabriquées ne sont pas envoyées dans le pays car la durée de péremption ne couvre pas toute la période de l'étude. Il est alors nécessaire de fabriquer de nouveaux lots de traitement. Dans d'autres cas, les lots de traitements sont bloqués aux frontières durant une période tellement longue que les dates de péremption sont déjà dépassées ou trop limitées pour couvrir toute la durée de l'étude. Certains laboratoires vont même jusqu'à accompagner leurs lots de traitement afin d'éviter le blocage au passage des frontières (37).

Grâce à une analyse de 7 ans d'expérience à la pharmacie de La Pitié Salpêtrière, A. Thuiller (38) a montré l'importance de mettre en place une organisation fiable entre le

pharmacien, l'ARC, le moniteur et le responsable des Unités Thérapeutiques afin d'assurer efficacement la dispensation des traitements selon les Bonnes Pratiques Cliniques.

CONCLUSION :

Les partenaires du promoteur, au quotidien, sont moins sensibles aux spécificités d'une EM car chacun dans son pays va réaliser l'étude selon les règles définies par le promoteur. Une organisation solide dès la mise en place doit faciliter leur travail. L'interactivité entre tous les corps de métiers permet de résoudre facilement les difficultés et de maintenir la motivation de chacun.

CONCLUSION GENERALE

Ce document met en évidence les différents niveaux d'organisation que nécessite la mise en place d'une étude multinationale (EM). Les difficultés rencontrées sont liées au caractère multicentrique de ces études mais également à leur développement multinational.

- Les spécificités des études multicentriques :

comme le décrit G. Bouvenot (27), la réalisation d'un essai multicentrique n'est pas facile à gérer et s'appuie sur :

- une *bonne coordination* assurée par le centre coordinateur représenté par le promoteur. Ce dernier à l'origine du projet est chargé de former les intervenants de la CRO, les investigateurs, de prévoir le matériel nécessaire, d'organiser une logistique opérationnelle et de contrôler la qualité de l'essai ;

- une **standardisation** des procédures afin d'obtenir puis de pouvoir traiter les résultats sans biais ;

- une **communication** privilégiée entre tous les participants. Au début de l'essai afin d'assurer la compréhension du protocole par tous, mais aussi tout au long de l'essai, l'information doit circuler entre le centre coordinateur, la CRO et les investigateurs et inversement grâce aux ARC et à des systèmes de communication interactifs.

- Les spécificités des études multinationales:

une étude multicentrique multinationale demande :

- une adaptation aux **coutumes locales** afin d'évaluer au mieux le produit dans des conditions proches des futures utilisations, en respectant toutefois une rigueur suffisante pour garantir la fiabilité des résultats ;

- un effort supplémentaire pour aplanir les **difficultés de communication** dues à une différence de langue, et de moyens de communication ;

- une organisation efficace pour pallier **l'éloignement géographique** des pays afin de respecter la logistique de l'essai et conserver la motivation des participants ;

- une connaissance parfaite des **contraintes administratives et réglementaires** qui influent sur les délais de l'étude et son coût.

Les particularités rencontrées lors de la mise en place d'une EM dépendent également des caractéristiques de l'étude (du domaine thérapeutique, de la phase de développement). Sans pouvoir être exhaustif, ce travail montre la complexité de la mise en place des essais multinationaux mais aussi tout l'intérêt qu'on peut y trouver.

La conception d'un protocole simple, consensuel, adapté au plan scientifique et pratique, la mise en place d'une organisation réfléchie et infaillible, et une communication active entre chaque membre sont les clés de la réussite d'une EM.

L'ensemble des groupes pharmaceutiques semble désormais admettre que la mise en place des essais cliniques de phase IIb dans différents pays permet d'obtenir des données fiables et d'accélérer le développement des nouvelles molécules. Cette tendance devient donc une nécessité ce qui devrait faire prendre conscience aux autorités de l'importance d'homogénéiser les réglementations en proposant par exemple la mise en place d'un comité d'éthique international.

GLOSSAIRE

Les termes de : **système d'assurance de la qualité, contrôle de la qualité, promoteur, d'investigateur, moniteur, lieu d'expérimentation, prérequis, protocole, cahier d'observation, dossier du malade, produit étudié, lot, contrat entre promoteur et investigateur**, sont définis dans les BPC (Annexe 1).

- Attaché de Recherche Clinique ARC :

personne réalisant l'interface entre l'investigateur et le promoteur, chargée de la vérification des données, et du suivi de l'étude.

- Brochure investigateur :

ensemble des données comportant toutes les informations pertinentes connues avant le début d'un essai clinique : les données chimiques, pharmaceutiques, toxicologiques, pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, chez l'homme et

chez l'animal. La brochure doit contenir suffisamment d'informations pour justifier le type, la taille et la durée de l'essai.

- Chef de Projet International (CPI) :

personne représentant le promoteur et chargée d'initier le projet. Il doit justifier le type, la taille et la durée de l'essai. Il est également responsable du déroulement de l'étude.

- Contract Research Organisation (CRO) :

société à laquelle le promoteur délègue un certain nombre de responsabilités. Les tâches sont définies précisément dans un cahier des charges.

- Consentement éclairé :

accord libre et formellement exprimé d'une personne en vue de participer à un essai donné. Cette acceptation formelle ne doit être obtenue qu'après information de la personne. Cette information doit préciser 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.

- Coordinateur national :

personne de notoriété internationale, spécialiste de la pathologie ou d'un domaine en rapport avec le protocole. Il apporte ses connaissances sur la pathologie et sur les coutumes médicales locales et représente l'ensemble des investigateurs au niveau national.

- Data :

données concernant le patient participant à l'essai, recueillies sur le cahier d'observation et contrôlées par l'ARC.

- Etude clinique :

essai systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains. Les études cliniques permettent de vérifier les effets, d'identifier tout effet indésirable et (ou) d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme, et l'excrétion pour établir l'efficacité et la sécurité d'emploi.

- Monitoring :

vérification de la concordance des données recueillies avec les dossiers sources afin d'en garantir l'authenticité.

- Ordonnancement :

planification des études dans le temps en intégrant chaque tâche, leur durée.

ANNEXES

ANNEXE 1

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES
ET DE L'EMPLOI
MINISTÈRE CHARGÉ DE LA SANTÉ
ET DE LA FAMILLE

Direction de la pharmacie
et du médicament

BONNES PRATIQUES CLINIQUES

**Avis aux promoteurs et aux investigateurs
pour les essais cliniques des médicaments**
(Non paru au *Journal officiel*)

1987

SOMMAIRE

PREAMBULE

1. Définitions de termes

2. Responsabilités du promoteur

2.1. *Choix de l'investigateur*

2.2. *Choix du moniteur*

2.3. *Relations promoteur - investigateur*

2.3.1. *Visites initiales*

2.3.2. *Visites périodiques*

2.4. *Consultation d'un «comité d'éthique»*

2.5. *Responsabilités relatives aux effets indésirables*

2.6. *Responsabilités relatives aux produits étudiés*

2.7. *Archivage*

2.8. *Obligations réglementaires*

2.9. *Cas particulier: l'organisme prestataire de service*

3. Responsabilités de l'investigateur

3.1. *Avant le début de l'essai*

3.1.1. *Qualification*

3.1.2. *Connaissance des produits étudiés*

3.1.3. *Connaissance du protocole et de ses annexes*

3.1.4. *Disponibilité*

3.1.5. *Adéquation des locaux et des équipements*

3.1.6. *Recrutement des sujets*

3.1.7. *Consentement des sujets*

3.1.8. *Avis d'un «comité d'éthique»*

3.1.9. *Acceptation du contrat*

3.1.10. *Engagement de l'investigateur*

3.1.11. *Constitution de l'équipe*

3.2. *Pendant l'essai*

3.2.1. *Respect du protocole et de ses annexes*

3.2.2. *Recueil des données*

3.2.3. *Gestion des produits étudiés*

3.2.4. *Evénements critiques*

3.2.5. *Disponibilité*

3.3. *Après l'essai*

4. Aspects spécifiques de certains essais

4.1. *Essai multicentrique*

4.2. *Essai en cabinet médical*

4.3. *Essai sans objectif thérapeutique*

5. Responsabilités du «comité d'éthique»

5.1. *Consultation du «comité d'éthique»*

5.2. *Echanges entre «comité d'éthique» et investigateur*

6. Contrôle de la qualité

6.1. *Vérification de la qualité par l'investigateur*

6.2. *Vérification de la qualité par le promoteur*

6.3. *Vérification de la qualité par les Autorités de tutelle*

PREAMBULE

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

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 » (Association Française de Normalisation (AFNOR)).

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 » (Association Française de Normalisation (AFNOR)).

La vérification de la conformité d'un essai clinique aux BPC. 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.

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 BPC.

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) personne(s) 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 oeuvre 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 » (Le terme « comité 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) 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.

6. CONTROLE 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 BPC. 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 BPC. est incluse dans le rapport final.

6.3. Vérification de la qualité par les Autorités de tutelle

Le contrôle de la conformité aux BPC. 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.

ANNEXE 2

CRITERES DIAGNOSTIQUES DU TROUBLE ANXIETE GENERALISEE SELON LE DSM IV (300.02)

- A. Anxiété et soucis excessifs (attente avec appréhension) survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois concernant un certain nombre d'événements ou d'activités (tel le travail ou les performances scolaires).
- B. La personne éprouve de la difficulté à contrôler cette préoccupation.
- C. L'anxiété et les soucis sont associés à trois (ou plus) des six symptômes suivants (dont au moins certains symptômes présents la plupart du temps durant les 6 derniers mois).
- (1) agitation ou sensation d'être survolté ou à bout
 - (2) fatigabilité
 - (3) difficultés de concentration ou trous de mémoire
 - (4) irritabilité
 - (5) tension musculaire
 - (6) perturbation du sommeil (difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu ou sommeil agité et non satisfaisant).
- D. L'objet de l'anxiété et des soucis n'est pas limité aux manifestations d'un trouble de l'axe I, p. ex. l'anxiété ou la préoccupation n'est pas celle d'avoir une Attaque de Panique (comme dans le Trouble panique), d'être gêné en public (comme dans la Phobie sociale), d'être contaminé (comme dans le Trouble obsessionnel-compulsif), d'être loin de son domicile ou de ses proches (comme dans le Trouble anxiété de séparation), de prendre du poids (comme dans l'Anorexie mentale), d'avoir de multiples plaintes somatiques (comme dans le Trouble somatisation) ou d'avoir une maladie grave (comme dans l'Hypocondrie), et l'anxiété et les préoccupations ne surviennent pas exclusivement au cours d'un Etat de stress post-traumatique. dans le Trouble somatisation) ou d'avoir une maladie grave (comme dans l'Hypocondrie).
- E. L'anxiété, les soucis ou les symptômes physiques entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- F. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex. une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (p. ex. hyperthyroïdie) et ne survient pas exclusivement au cours d'un Trouble de l'humeur, d'un Trouble psychotique ou d'un Trouble envahissant du développement.

ANNEXE 3

LOI HURIET

LOI n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

LOI n° 94-630 du 25 juillet 1994 modifiant le livre II *bis* du code de la santé publique relatif à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales

LOI n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

NOR: *SPSX8810045L*

L'Assemblée nationale et le Sénat ont adopté,

Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit,

Art. 1er. - Il est inséré, après le livre II du code de la santé publique relatif à la protection sanitaire de la famille et de l'enfance, un livre II bis ainsi rédigé:

"LIVRE II bis

"Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales

"Art. L. 209-1. -- Les essais, études 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 thérapeutique direct pour la personne qui s'y prête sont des recherches à finalité thérapeutique directe. Toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non, sont sans finalité thérapeutique directe.

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

"TITRE Ier

"Dispositions générales

"Art. 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 prêtent 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.

"Art. 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.

"Art. L. 209-4. -- Les recherches sans finalité thérapeutique directe 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.

"Art. 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.

"Art. 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 finalité thérapeutique directe 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.

"Art. L. 209-7. -- Pour les recherches biomédicales sans finalité thérapeutique directe, le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête, sans toutefois 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 à finalité thérapeutique directe, 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, sans toutefois 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.

"Art. L. 209-8. -- La recherche biomédicale ne donne lieu à aucune contrepartie financière hormis le remboursement des frais exposés et sous réserve de dispositions particulières prévues par l'article L. 209-15 du présent code relatif aux recherches sans finalité thérapeutique directe.

"TITRE II

"Du consentement

"Art. 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 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 oeuvre 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.

"Art. 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'exercice 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 à finalité thérapeutique directe 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

"Art. 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 des candidats.

"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 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.

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

"Art. 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 oeuvre 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 oeuvre, 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 oeuvre avant un délai de deux mois à compter de leur réception par le ministre.

"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.

"Art. 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 finalité thérapeutique directe

"Art. L. 209-14. -- Les recherches biomédicales sans finalité thérapeutique directe 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.

"Art. L. 209-15. -- Dans le cas d'une recherche sans finalité thérapeutique directe 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.

"Art. L. 209-16. -- Toute recherche biomédicale sans finalité thérapeutique directe sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale est interdite.

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

"Art. L. 209-17. -- Nul ne peut se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans finalité thérapeutique directe.

"Pour chaque recherche sans finalité thérapeutique directe, 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 finalité thérapeutique directe. 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.

"Art. L. 209-18. -- Les recherches biomédicales sans finalité thérapeutique directe 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

"Art. 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 prévue 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.

"Art. L. 209-20. -- Est puni d'un emprisonnement de deux mois à un an 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. 219-17 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.

"Art. 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.

Art. 2. -- Après le 14° bis de l'article 81 du code général des impôts, il est inséré un 14° ter ainsi rédigé:

"14° ter L'indemnité prévue par l'article L. 209-15 du code de la santé publique;"

Art. 3. - La première phrase du premier alinéa de l'article L. 564 du code de la santé publique est ainsi rédigée:

"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."

Art. 4. -- Le septième alinéa (6°) de l'article L. 605 du code de la santé publique est ainsi rédigé:

"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;"

Art. 5. -- Après l'article L. 577 bis du code de la santé publique, il est inséré un article L. 577 ter ainsi rédigé:

"Art. 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, études 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."

Art. 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 prévue 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.

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

La présente loi sera exécutée comme loi de l'Etat.

Fait à Paris, le 20 décembre 1988.

FRANÇOIS MITTERRAND

BIBLIOGRAPHIE

1. **J.F. HENRY.** Controverses actuelles à propos des essais cliniques. *La Lettre du Pharmacologue*, 1997, Vol 6, n° 2, février, p. 46-49.
2. **B. SPILKER.** Guide to clinical Trials. *New-York, Raven Press, 1989. 632p.*
3. **D. SUWELACK, T. R. WEIHRAUCH,** Practical issues in Design and Management of Multinational Trials. *Drug Information Journal*, 1992, Vol 26, p. 371-378.
4. **D. DROUJININE.** Practical Aspects of International Multicenter Trials in Russia. *Applied Clinical Trials*, 1996, February, p. 32-33.
5. **P. JAILLON, T. SIMON, A. GUILLARDEAU.** Atelier de Formation Médicale Continue - « Comment bien participer à des essais cliniques ». *Medec*, 1997. 119p.
6. **J. MORISSON.** Automédication en Europe - Décollage immédiat. *Pharmaceutiques*, 1997, n° 47, Mai, p. 61-63.

7. **W. BIANCHI, S. DEL MASTRO, L. OTTOLENGHI and P. ZACCARINI.**
 Conducting Clinical Trials in Italy. *Applied Clinical Trials*, 1997, February, p. 26-32.
8. **A. FELINE, P. HARDY, M. de BONIS.** La dépression - Etudes. *Paris, Milan, Barcelone, Masson, 1991. 297p.*
9. **J.D. GUELFY.** DSM III-R Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.
Paris, Milan, Barcelone, Mexico, Masson, 1989. 624p.
10. **R. BÉNÉDIC.** Médications psychotropes : de la Difficulté d'innover. *Panorama du médecin*, 1990, 30 Mai.
11. **J.D. GUELFY.** DSM IV Manuel Diagnostique et statistique des Troubles mentaux.
Paris, Milan, Barcelone, Masson, 1996. 1056p.
12. **J.D. GUELFY.** Méthodologie des essais cliniques en psychiatrie. *La Revue de Médecine*, 1983, N° 36.37, 24/31 Octobre, p. 1799-1806.
13. **J.P. McCULLOUGH, W.C. ROBERTS, K.J. McCUNE, A. L. KAYE, C. HAMPTON, S.B. CALDWELL, S.L.W. NORRIS, And S.G. KORNSTEIN.**
 Social Adjustment, coping style, and Clinical Course among DSM-III-R Community Unipolar Depressives. *Depression* 2, 1994, 36-42, p. 36-41.
14. **A. SOUCHE, G. BOUVENOT.** Les paramètres d'efficacité au cours des essais thérapeutiques en psychiatrie. *La Lettre du Pharmacologue*, 1991, Volume 5, Avril, p. 158-161.
15. **S. MONGOMERY et M. ASBERG.** MADRS Echelle de Dépression, traduction française T. Lemperière. *Evaluation clinique standardisée en Psychiatrie, Ed. Médicale P. Fabre, 1993. 409p.*

16. **M. HAMILTON.** HDRS Echelle d'appréciation de la Dépression, Adaptation JD. Guelfi. *Evaluation clinique standardisée en Psychiatrie, Ed. Médicale P. Fabre, 1993. 409p.*
17. **H. HOPKINS.** HSCL-58 Hopkins symptom Check-list. *Evaluation clinique standardisée en Psychiatrie, Ed. Médicale P. Fabre, 1993. 409p.*
18. **Study Group on Quality of Life.** EORTC QLQ-C30 - Questionnaire d'évaluation de la qualité de vie. *Study Group on Quality of Life, Brussel, 1995. 49p.*
19. **The Health Institute.** SF 36 Physical and Mental Health scale. *A user's manual, New England, Boston, Massasusetts, J. Eware, 1994, Decembre, 11p.*
20. **A. LEPLÈGE.** Can we measure the Quality of Life of the « European Patient ». *Meeting Report, 1996, March 28, p. 1-20.*
21. **A. GOODMAN GILMAN's.** The Pharmacological Basis of Therapeutics, ninth edition. *Toronto, London, New-York, Editions Mac Millan publishing company, 1985. 1839p.*
22. **J.P. OLIÉ, M.F. POIRIER.** Spécificités en Psychiatrie. *La Lettre du Pharmacologue, 1997, Volume 11, n° 3, Mars, p.58-60.*
23. **M. HOCHLAUSER.** Writing, Reading and Understanding Research Consent Forms. *Applied Clinical Trials, 1997, May, p. 66-70.*
24. **J. SAUZIERES.** Regulatory and medico-commercial issues, a report on clinical trials prepared by FDM Pharma. *PharmaBusiness, 1997, July/August.*
25. Directive « C306 » - « Harmonisation des Bonnes Pratiques Cliniques ». *Journal Officiel des Communautés Européennes, 1997, 4 Septembre.*

26. **C. du CASTEL, J. G. POTTHOFF and L. BRUETSCHY.** Adverse Event Coding - Experiences in an International Multicenter CNS Clinical Trial. *Applied Clinical Trials*, 1996, January, p. 24-26.
27. **P.B.** Essais thérapeutiques : deux cent quarante médecins diplômés en cinq ans. *Le Quotidien du médecin*, 1995, N°5691, 18 Septembre.
28. **G. BOUVENOT, M. VRAY.** Essais cliniques, Théorie, Pratique, et Critique. Paris, *Médecine et Sciences, Flammarion*, 1996. 409p.
29. **J. BLANCHARD.** Organisation : principes et réalités. *Médecine et Hygiène*, 1990, Avril, p. 1285-1286.
30. **H. E. GLASS.** FDA Audit Results as an Investigator Evaluation Tool. *Applied Clinical Trials*, 1997, April, p. 42-48.
31. **A. SPRIET.** Les essais multicentriques internationaux. *Médecine et Hygiène*, 1990, Avril, p. 1286-1287.
32. **P. MENG, O. LADANYI and A. POHL.** Selecting Investigators and Centers in Poland, the Czech Republic and Slovakia. *Applied Clinical Trials*, 1996, February, p. 48-52.
33. **V. ALBANESE.** Les CRO s'europeanisent et connaissent une forte croissance. *Pharmaceutiques*, 1997, Septembre, p.57-61.
34. **A. MARIÉ.** Essais multicentriques : centraliser les examens biologiques à bon escient. *Le Quotidien du Médecin*, 1992, n° 5063, 5 Novembre.
35. **A. HIDALGO.** Meeting Investigator's Needs Using Central Laboratories. *Applied Clinical Trials*, 1997, April, p.36-40.

36. **M. DOUETTEAU, A. NIEDERHOFFER.** Les réglementations I.A.T.A. - A.D.R. arrêté A.D.R. applicables au transport des matières infectieuses par air et par route. *Glarif Cerba Publication, 1997, Avril, Mai, Juin.*
37. **S. CAUDRON.** Médicament et essai clinique : de la complexité des procédures. *Le Journal des Pharmacies et des Laboratoires, 1989, 19 Décembre.*
38. **A. THULLER, M.L. HUGUES.** Comment appliquer une réelle stratégie de la qualité dans le cadre de la Loi Huriet. *Bulletin Ordre 350, 1996, Mars, p. 93-97.*

N A IMPRIMER N° 1

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

ESSAIS MULTICENTRIQUES MULTINATIONAUX

- Application à la mise en place des essais cliniques dans le domaine de la psychiatrie.

L'internationalisation des essais cliniques de phase IIb est de plus en plus fréquente. Cette tendance se justifie par de nombreux arguments :

- la nécessité de recruter un nombre de patient élevé ou présentant une maladie rare ;
- la volonté d'accélérer le développement clinique ;
- la nécessité de développer et d'enregistrer des nouvelles molécules sur le plan international.

Cependant, les études multinationales demeurent coûteuses, longues et difficiles à mettre en place. De nombreux points doivent encore être améliorés afin de simplifier l'organisation de ces essais cliniques et de bénéficier pleinement de leurs avantages.

Nous appuyant sur une expérience d'un service de Recherche et Développement, nous avons étudié les différents problèmes soulevés par les études multinationales notamment dans le domaine neuropsychiatrique. Pour chaque intervenant, nous avons analysé les avantages et les inconvénients des solutions pratiques pouvant être envisagées.

Au terme de cet exposé, nous avons voulu souligner les étapes importantes dans la recherche des meilleurs compromis susceptibles de garantir la sécurité des patients tout en assurant la qualité de l'essai. Ce travail démontre que même si les études multinationales en phase IIb se multiplient, leur mise en place est très longue, et décisive pour le bon déroulement de l'essai. Cependant des améliorations notamment réglementaires augmenteraient davantage leur faisabilité.

MOTS CLES : Essais Cliniques - Etudes Multinationales - Mise en place d'essai clinique - Phase IIb - Neuropsychiatrie.