

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2003



THESE N° 310/1

**LES PRINCIPAUX DOCUMENTS
LIES
A UN ESSAI CLINIQUE**

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 111939 8

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 4 avril 2003

Par

Julie BADAMO

Née le 6 Mars 1979 à Châteauroux (Indre)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur Dominique CHULIA.....PRESIDENT

Madame Marie Françoise DREYFUSS.....JUGE

Monsieur Hubert TAUPE.....JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOSGIRAUD Claudine

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
EA KIM Leng	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
ROUSSEAU Annick	PHYSIQUE-INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

ASSISTANT

FAURE Monique	PHARMACIE GALENIQUE
---------------	---------------------

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
----------------------	---------

ATER

POUGET Christelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE
RIAHI DEHKORDI Homayoun	PHYSIOLOGIE-PARASITOLOGIE
TALLET Dominique	PHARMACOLOGIE

A ma Présidente de thèse,
Madame le Professeur DOMINIQUE CHULIA,
Responsable de la Filière Industrie,
Laboratoire de Pharmacie Galénique,
Faculté de Pharmacie de Limoges.

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

*Qu'il me soit permis à cette occasion de vous exprimer ma gratitude
et mon profond respect.*

*Je vous exprime mes remerciements pour les conseils apportés dans la
réalisation de ce travail.*

A mon juge,
Madame Marie-Françoise DREYFUSS,
Maître de Conférences,
Laboratoire de Chimie Analytique et de Bromatologie,
Faculté de Pharmacie de Limoges.

*Je vous suis reconnaissante de votre intérêt pour ce travail et de bien
vouloir participer au jury de cette thèse.*

A mon juge,
Monsieur Hubert TAUPE,
Pharmacien gérant
ISOCLIN

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

A l'ensemble du corps enseignant de la Faculté de Pharmacie.

A mes parents,

A mes sœurs,

A ma famille,

A mes amis.

PLAN

PLAN	2
INTRODUCTION	4
ABREVIATIONS	6
CHAPITRE I : GENERALITES, ASPECTS REGLEMENTAIRES ET LEGISLATIFS DES ESSAIS CLINIQUES	8
I.1 GENERALITES	9
I.1.1 Définitions	9
I.1.2 Les différentes phases des essais cliniques	11
I.2 LES DIFFERENTS ACTEURS DES ESSAIS CLINIQUES	18
I.2.1 Les acteurs liés à la mise en place et au suivi des essais cliniques	18
I.2.2 Les acteurs liés à la réglementation	21
I.3 LES TEXTES REGISSANT LES ESSAIS CLINIQUES	27
I.3.1 Principaux textes réglementaires internationaux	27
I.3.2 Principaux textes réglementaires européens	30
I.3.3 Principaux textes réglementaires en France	32
CHAPITRE II : PRINCIPAUX DOCUMENTS D'UN ESSAI CLINIQUE	35
II.1 LE PROTOCOLE	36
II.1.1 Généralités	36
II.1.2 Méthodologie	37
II.1.3 Plan type d'un protocole	66
II.2 AUTRES DOCUMENTS NECESSAIRES A LA MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE	77
II.2.1 Cahier d'Observation ou Case Report Form (CRF)	77
II.2.2 Formulaire destinés au patient	102

II.2.3 Demande d'avis au Comité Consultatif de Protection des Personnes impliquées dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB)	108
II.2.4 Attestation de paiement à la Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS)	110
II.2.5 Déclaration d'intention à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)	110
II.2.6 Attestation d'assurance	112
II.3 RAPPORT D'ETUDE CLINIQUE	113
II.3.1 Généralités	113
II.3.2 Plan proposé par l'International Conference of Harmonization (ICH)	113
II.3.3 Méthodologie	114
CONCLUSION	129
GLOSSAIRE	131
TABLES DES MATIERES	134
ANNEXES	139
BIBLIOGRAPHIE	168

INTRODUCTION

A la différence de la plupart des innovations qui ont jalonné l'histoire de la médecine, l'invention de l'essai clinique n'a pas reposé sur des progrès techniques issus de la physique, de l'informatique ou de la biologie. C'est plutôt le résultat d'une évolution des concepts du raisonnement clinique qui s'est fait progressivement depuis deux siècles.

Un essai clinique a pour objectif de mesurer l'efficacité et (ou) l'innocuité d'une action réalisée pour le traitement ou la prévention d'une maladie. Sa mise en œuvre nécessite le respect des bonnes pratiques cliniques, une méthodologie rigoureuse et une adéquation avec les règles éthiques et législatives en vigueur.

La loi Huriet Sérusclat (1) parue en France le 20 décembre 1988 encadre le domaine de la recherche clinique avec comme objectif d'assurer la qualité, la fiabilité, la sécurité et l'éthique des essais.

Au niveau international, de nombreuses réglementations ont également été mises en place.

L'essai clinique sous sa forme moderne, c'est à dire comparative et randomisée, a fait son entrée effective dans l'histoire de la médecine avec la publication en 1948, dans le *British Medical Journal*, des résultats d'un essai de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (2). Cet essai apparaît aujourd'hui comme un modèle aussi bien dans sa conception, sa mise en œuvre, son analyse statistique, sa mise en forme ou son interprétation des résultats.

Les études cliniques doivent être conçues, conduites et analysées conformément à des principes scientifiques bien établis afin qu'elles atteignent leurs objectifs, et doivent être rapportées de manière appropriée. L'objet même du développement rationnel d'un médicament est de poser des questions pertinentes et

d'y répondre par des études adaptées. Dans toute étude, les objectifs principaux doivent être clairs et exposés de manière explicite.

Nous nous proposons d'étudier les différents documents encadrant les essais cliniques :

- les lois et textes en vigueur au niveau français et international ;
- les documents nécessaires à une étude clinique : pour sa mise en place avec notamment l'étude de la constitution du protocole ; pour son déroulement avec la rédaction d'un cahier d'observation et ; pour l'exploitation des résultats avec le rapport d'étude clinique.

ABREVIATIONS

α :	Risque de première espèce
AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ARC :	Assistant de Recherche Clinique
AUC :	Aire sous la Courbe
β :	Risque de deuxième espèce
$1-\beta$:	Puissance
BPC :	Bonnes Pratiques Cliniques
CCPPRB :	Comité Consultatif de Protection des Personnes impliquées dans la Recherche Biomédicale
CEE :	Communauté des Etats Européens
CIH :	Conférence Internationale d'Harmonisation
CNIL :	Comité Nationale Informatique et Liberté
CNOM :	Conseil National de l'Ordre des médecins
C _{max} :	Concentration maximale
CMV :	Comité des Médicaments Vétérinaires
CPMP :	Comité des Spécialités Pharmaceutiques
CRO :	Contract Research Organization (société prestataire de services)
CRF :	Case Report Form (cahier d'observation)
CSP :	Code de la Santé Publique
DCF :	Data Clarification Form (demande de correction)
DCI :	Dénomination Commune Internationale
DL :	Dose létale
DRASS :	Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales
ECG :	Electrocardiogramme
EI :	Evènement Indésirable
EIG :	Evènement Indésirable Grave
EMA :	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, (Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments)

HTA :	Hypertension Artérielle
GCP :	Good Clinical Practice (Bonnes Pratiques Cliques)
ICH :	International Conference of Harmonization (conférence internationale d'harmonisation)
ITT :	Intention To Treat
J0 :	Premier jour d'administration du traitement
JO :	Journal Officiel
mmHg :	Millimètre de Mercure
n _{sn} :	Nombre de sujets nécessaires
p :	Degrés de signification
P ou P0 :	Placebo
P1 :	Traitement de la période 1
P2 :	Traitement de la période 2
PA :	Pression Artérielle
PAD :	Pression Artérielle Diastolique
PAS :	Pression Artérielle Systolique
PP :	Per Protocole
S0 :	Visite de randomisation, semaine 0
UT :	Unité Thérapeutique
USA :	United States of America
T _½ :	Demi-vie

CHAPITRE 1 :

GENERALITES, ASPECTS REGLEMENTAIRES ET

LEGISLATIFS DES ESSAIS CLINIQUES

I.1 GENERALITES

I.1.1 Définitions

I.1.1.1 La Recherche Fondamentale

La recherche fondamentale permet de comprendre les mécanismes de la maladie et de trouver des moyens (médicaments, dispositifs médicaux ou autres) pour bloquer ces mécanismes. La recherche clinique permet ensuite de savoir si ces moyens sont efficaces contre la maladie.

I.1.1.2 L'Expérimentation Animale

L'expérimentation animale permet de sélectionner, sur un temps assez court, de nouveaux médicaments plus efficaces et/ou aux effets secondaires moindres et d'écartier le développement de médicaments qui s'avèrent être trop toxiques. Seule la recherche clinique permettra ensuite d'étudier chez l'homme les médicaments les plus efficaces et les moins toxiques.

I.1.1.3 La Recherche Clinique

La recherche clinique fait suite à la recherche fondamentale et aux premières expérimentations pharmacologiques animales. Elle est réalisée chez l'Homme par des équipes comprenant des médecins, des pharmaciens, des laborantins, des infirmières et d'autres personnels de santé. Elle se fait le plus souvent à l'hôpital mais de plus en plus, elle est prise en charge par des sociétés privées (CRO ou Contract Research Organization), qui aident l'industrie pharmaceutique à réaliser les phases de développement (3).

1.1.1.4 L'Essai Clinique

Un essai clinique est une étude médicale organisée pour tester les effets d'un nouveau médicament ou d'un médicament déjà existant, d'un traitement biologique, ou d'un dispositif médical qui pourrait traiter ou empêcher une maladie déjà identifiée.

Les études cliniques sont donc désignées pour examiner, détecter, contrôler, traiter, ou prévenir toute maladie. L'objectif principal d'un essai clinique est de comparer 2 ou plusieurs groupes de sujets, en utilisant 2 ou plusieurs traitements afin de déterminer l'efficacité d'un médicament ou d'un traitement biologique.

Les essais cliniques sont menés avec précaution et éthique pour protéger les patients d'effets secondaires non souhaitables et pour permettre une collecte et une analyse précise et véritable de l'information faite sur une maladie. En général, les essais cliniques offrent l'espoir aux futurs patients d'un traitement efficace contre leur maladie.

Les essais cliniques tentent de répondre principalement à plusieurs questions essentielles afin d'utiliser un nouveau médicament de façon optimale :

- étudier la posologie et la biodisponibilité : à savoir combien d'unités thérapeutiques sont nécessaires au traitement (comprimés, gélules, cuillerées à soupe de sirop,...) ou connaître la durée de perfusion d'une solution injectable, afin d'évaluer la quantité de produit suffisante pour être active dans le sang. La pharmacocinétique étudie le devenir et l'action du principe actif dans le corps humain, notamment ses vitesses d'absorption et d'élimination ;
- étudier l'efficacité d'un nouveau médicament et la comparer aux traitements habituellement utilisés sur les critères suivants : toxicité et effets secondaires ;
- enfin, savoir contre quel type de pathologie/maladie le médicament est le plus performant, quels patients en tireront le plus de bénéfices et à quel moment il sera le plus bénéfique (traitement préventif et/ou curatif).

Pour répondre à ces différentes questions, les essais cliniques sont réalisés en quatre phases, appelées simplement phases I, II, III, IV, qui permettent aux

compagnies pharmaceutiques d'initier et de suivre le développement d'une nouvelle molécule et d'en faire réellement un nouveau médicament (3).

I.1.2 Les différentes phases des Essais Cliniques

I.1.2.1 Les études pré-cliniques

La phase pré-clinique, dite période de pré requis, précède les essais proprement dits, elle se déroule in vitro et in vivo chez l'animal, elle comprend :

- des études pharmacodynamiques (recherche de doses) ;
- des études pharmacocinétiques (portant sur l'absorption, la diffusion, la transformation et l'élimination du principe actif à partir du médicament étudié) ;
- des études de tolérance (ou toxicologique).

I.1.2.1.1 Les études pharmacodynamiques

Elles visent à définir l'effet principal du produit ou effet thérapeutique (dose efficace, type et durée de l'effet sur l'organe isolé ou dans différentes espèces animales), son mécanisme (mise en jeu de médiateurs, de récepteurs...), ses effets secondaires et les doses relatives entraînant l'effet principal et secondaire.

En pratique, la première étape est le « screening », ce qui correspond à l'exécution systématique d'une série de tests permettant de mettre en évidence les effets fréquents d'un principe actif. La seconde étape comporte souvent, chez différentes espèces animales, des études approfondies précisant l'effet observé sur l'animal sain ou malade (races d'animaux porteurs d'une maladie, maladie expérimentale...).

Ces études sont le plus souvent réalisées chez le rat, le lapin ou le chien. Dans certains cas, sont également effectuées des recherches chez le porc, le chat, voire le singe (avec des mesures physiologiques, par exemple enregistrement électrocardiogramme, encéphalogramme...).

1.1.2.1.2 Les études pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques déterminent les conditions d'absorption, de diffusion, de transformation et d'élimination du produit, et son métabolisme dans l'espèce étudiée. Dans le devenir biologique, ces étapes n'ont cependant pas toutes la même importance. Pratiquement, deux étapes sont communes aux métabolismes de tous les médicaments : ce sont la diffusion et l'élimination.

La résorption et les transformations n'existent que pour certaines voies d'administration et pour certaines molécules. L'étape de résorption peut être évitée en administrant le produit par voie intraveineuse : comme il s'agit en général d'un « temps mort », correspondant à la latence de l'effet recherché, celui-ci est alors supprimé, ce qui montre l'intérêt de cette voie d'administration en cas d'urgence.

Cependant les résultats observés chez l'animal ne sont pas toujours extrapolables à l'homme (cela s'explique par une différence métabolique) (4).

1.1.2.1.3 Les études de tolérance

Parmi les études toxicologiques, il faut distinguer les études de toxicité aiguë et les études de toxicité subaiguë.

Les études de toxicité aiguë visent à déterminer les doses chez l'animal et les organes souffrant électivement de cette toxicité. Elles sont pratiquées au moins chez deux espèces de mammifères (par exemple le rat et la souris), avec deux voies d'administration, dont l'une est identique à celle préconisée en thérapeutique humaine.

Divers lots d'animaux des deux sexes reçoivent des doses du produit étudié, en administration unique, et sont surveillés pendant au moins 14 jours. Ainsi sont déterminées :

- la doses létale 50 (DL 50), dose pour laquelle 50% des animaux son tués ;
- la dose létale 0 (DL 0), dose maximale tolérée sans aucune mort ;

- la dose létale 100 (DL 100), dose minimale pour laquelle tous les animaux meurent ;
- les conditions de la mort (convulsion ou adynamie, mort brutale ou coma prolongé...), et si possible les causes de la mort.

Tous les résultats sont rapportés au poids de l'animal, afin de définir des toxicités « par kg » ou « par 100 g de poids ».

Les études de toxicité en administration répétée, également appelée toxicité subaiguë visent à déterminer chez l'animal, les posologies tolérées, sans effets indésirables, en prescription au long cours, et les organes ou les fonctions souffrant électivement en cas de toxicité.

Les études sont effectuées sur deux espèces de mammifères, dont l'une n'est pas rongeur (par exemple rat et chien). Le choix de l'espèce dépend du métabolisme de la substance, qui doit être proche du métabolisme prévisible chez l'homme.

Dans chaque espèce, quatre lots d'animaux sont individualisés : trois d'entre eux reçoivent trois doses différentes de produit, un lot sert de témoin.

Les doses sont déterminées en fonction des données de la toxicité aiguë. Il est nécessaire que la dose supérieure fasse apparaître des effets nocifs. La voie d'administration utilisée est celle prévue pour l'emploi thérapeutique. L'administration est effectuée pendant 6 mois tous les jours (au maximum un an). La durée de l'étude est liée à la durée prévisible de la prescription thérapeutique chez l'homme.

La surveillance est clinique, biologique, paraclinique et, à terme, anatomique. Tous les animaux sont sacrifiés, et tous les organes sont pesés et systématiquement étudiés en histologie.

Les diverses données en histologie sont interprétées en fonction de l'exposition des animaux à la substance à étudier. Il faudra par exemple connaître avec précision les concentrations plasmatiques d'une substance chimique en fonction des différentes doses administrées, afin d'interpréter les données de

toxicologie sur un des organes. Cette mesure de l'exposition, qui est essentielle, justifie de nombreuses études pharmacocinétiques.

Ces données ne pourront être clairement interprétées que plus tard, lorsque le futur médicament sera administré chez l'homme, et les données de pharmacocinétiques humaines connues.

Des études de la reproduction, de la mutagenèse et de la cancérogenèse sont également effectuées pour compléter ces recherches de toxicité (5).

Pour toutes ces études, le choix de l'espèce est lié au coût et à la quantité de principe actif mis à disposition pour les expérimentations.

Ces études sont indispensables avant d'envisager l'administration du médicament chez l'être humain. Elles permettent d'arrêter dès ce stade précoce le développement de molécules toxiques chez l'animal. Dans d'autres cas, elles indiquent les types de surveillance à exercer plus particulièrement lors de l'administration du produit chez l'homme.

1.1.2.2 Les Etudes cliniques de phase I : phase préliminaire, tolérance et métabolisme

Ces études cliniques servent à évaluer l'innocuité et la pharmacocinétique (quantité et disponibilité dans l'organisme) des médicaments en développement chez l'homme.

Elles permettent la détermination de :

- la posologie entraînant les premiers effets indésirables et la dose tolérable à prise unique et réitérée ;
- la posologie entraînant les premiers effets pharmacodynamiques souhaités ;
- le rapport entre la dose efficace et la dose maximale tolérable.

Généralement, ce sont de petites études durant quelques jours à quelques semaines et impliquant un petit nombre de volontaires sains (personnes sans maladie diagnostiquée, désireuses de participer à une étude clinique).

Certaines populations telles que les femmes, les enfants, les sujets âgés, les personnes porteuses d'une défaillance rénale ou hépatique, sont exclues de cette phase d'essai. Ce sont des études sans bénéfice direct pour le participant. Les personnes sont souvent hospitalisées pendant l'étude pour être suivies rigoureusement. Il faut noter que seuls les toxiques comme les anticancéreux sont administrés d'emblée chez les malades.

Un certain nombre de molécules nouvelles ne dépassent jamais le cap de la phase I, soit du fait d'une toxicité trop importante ou d'une efficacité insuffisante chez l'homme, soit de doses efficaces et toxiques trop proches pour autoriser une utilisation sûre du produit.

1.1.2.3 Les études cliniques de phase II : thérapeutiques exploratoires

Les études cliniques de phase II, d'une durée de quelques mois à 2 ans, s'adressent généralement à des personnes malades (groupe homogène de quelques dizaines de malades) et permettent de mettre en évidence l'efficacité du médicament dans des conditions précises. La toxicité avec la survenue éventuelle d'effets secondaires est également suivie scrupuleusement, afin d'évaluer le meilleur compromis efficacité/tolérance pour le patient. Les études de phases II sont généralement randomisées (attribution au hasard d'un traitement pour chaque patient) afin de contrôler avec précision les effets du médicament étudié. Pour ces études et les suivantes, un bénéfice direct est attendu pour le patient.

Au sein des études de phase II, on distingue :

- la phase IIa : c'est celle des études pilotes ciblées sur l'efficacité en terme d'effet dose-réponse du produit. Elles comparent l'intérêt des prises uniques ou multiples, sur des sous-groupes précis de population. Elles permettent d'étudier les

propriétés pharmacodynamiques et de compléter les connaissances concernant la pharmacocinétique de la molécule.

- la phase IIb : est constituée d'essais contrôlés rigoureux visant à évaluer l'efficacité (et la sécurité) du traitement sur de petits groupes de malades homogènes dans l'indication proposée. Certains traitements seront retirés à l'issue de cette phase.

Au terme de cette phase II, les conditions optimales de prescriptions (posologie, rythme, durée), les symptômes traduisant l'effet thérapeutique espéré et les symptômes révélant les effets indésirables doivent être précisément définis (6).

1.1.2.4 Les études cliniques de phase III : études thérapeutiques

Les études cliniques dites de phase III regroupent un grand nombre de personnes malades (le groupe de malades étant moins homogène que dans les phases précédentes) et permettent de recueillir plus d'informations sur l'efficacité et la tolérance du médicament en développement, tout en le comparant aux médicaments habituellement utilisés (produits de référence), ou s'il n'en existe pas, à un placebo (c'est à dire un médicament qui ressemble au médicament étudié mais qui ne contient pas de substance active).

Elles ne débutent habituellement que lorsque la certitude de l'efficacité thérapeutique (et d'une certaine innocuité) du traitement est acquise. Ces études à grande échelle se déroulent la plupart du temps sur de longues périodes (plusieurs mois à plusieurs années).

Typiquement, l'essai comparatif de phase III est un essai explicatif visant à vérifier une hypothèse physiopathologique ou biologique, s'adressant à des patients sélectionnés en vue d'une réponse au traitement (5).

L'ensemble de ces études est réalisé pour la soumission du dossier administratif d'agrément de la thérapeutique (autorisation de mise sur le marché ou AMM en France).

1.1.2.5 Les études de phase IV : études tardives

Les études de phase IV se déroulent après la mise sur le marché de la thérapeutique.

- Etudes cliniques post-AMM - Loi Huriet

Les médicaments utilisés au cours des études cliniques de phase IV sont commercialisés et ne peuvent être utilisés dans le cadre de ce type d'étude que dans l'indication prévue par l'AMM.

Les études cliniques de phase IV regroupent un très grand nombre (plusieurs centaines à plusieurs milliers) de personnes malades dans différents pays. Ce sont des études d'efficacité et de tolérance dans les conditions usuelles de prescription (par exemple patients de ville, patients souffrant d'associations morbides, recevant des associations thérapeutiques...). Ils permettent d'accumuler, d'une part une plus large connaissance sur les effets secondaires courants et rares (non décelés dans les études limitées de Phase III) et l'efficacité liée au médicament, et d'autre part des informations pratiques.

Les deux objectifs de ces études sont donc pharmacovigilance et modalités de prescription.

- Enquêtes - Etudes non loi Huriet

Il ne s'agit plus d'étude clinique de médicament en développement, mais d'étude d'observation post-AMM, sans prescription spécifique supplémentaire de médicament (enquête pharmaco-économique, épidémiologique, ...). Les enquêtes ont pour intérêt principal l'observation/documentation des pratiques médicales et/ou l'évaluation dans la pratique courante du rapport efficacité/tolérance de médicament(s).

Elles permettent de documenter l'efficacité, d'étudier les évènements indésirables survenus et l'usage des médicaments lors de la constitution des dossiers de renouvellement d'autorisation de mise sur le marché (3).

I.2 LES DIFFERENTS ACTEURS DES ESSAIS CLINIQUES

I.2.1 Les acteurs liés à la mise en place et au suivi de l'essai clinique

Des informations sur la responsabilité du promoteur et de l'investigateur lors d'un essai clinique sont données dans le guide des Bonnes Pratiques Cliniques (7).

I.2.1.1 Le promoteur

C'est l'initiateur de l'essai, celui qui décide et se donne les moyens pour organiser l'essai. Il s'agit souvent d'une firme pharmaceutique mais le promoteur peut aussi être un groupe de médecins ou un organisme de recherche.

I.2.1.2 L'investigateur

C'est le médecin (hospitalier ou libéral) directement responsable de la réalisation de l'essai, c'est à dire du recrutement des patients, de l'administration des traitements et du recueil des données.

Dès qu'un groupe d'investigateurs réalise le même essai, l'un d'eux doit être le représentant de tous les investigateurs et est appelé coordonnateur (ou investigateur principal) et présentera le dossier à un Comité : en France, il s'agit du CCPPRB (Comité Consultatif pour la Protection des Personnes impliquées dans la Recherche Biomédicale).

I.2.1.3 Le moniteur

C'est l'intermédiaire entre le promoteur et l'investigateur, il aide ce dernier dans l'organisation et la réalisation de l'essai, il vérifie son activité, et en particulier, organise le contrôle des données.

1.2.1.4 L'attaché de recherche clinique (ARC)

C'est la personne chargée d'assurer le suivi de l'essai auprès des investigateurs sous la responsabilité du moniteur.

1.2.1.5 Le pharmacien du site d'investigation (présent en milieu hospitalier)

La conservation et la dispensation des unités thérapeutiques lui sont confiées au cours de l'essai.

1.2.1.6 Les personnes qui se prêtent à un essai thérapeutique

Suivant qu'il s'agisse d'une étude avec ou sans bénéfice individuel direct, les personnes qui se prêtent à un essai thérapeutique sont soit des volontaires sains soit des malades.

Au sein d'un laboratoire pharmaceutique, les acteurs impliqués dans le développement d'un principe actif sont :

1.2.1.7 Le Directeur de Projet

Il a pour mission de gérer l'équipe, de superviser et de coordonner le plan de développement d'une molécule. Il joue également un grand rôle dans la communication scientifique au cours du développement du médicament.

1.2.1.8 Le Chef de Département

Il coordonne les études de toxicologie, pharmacologie animale et les études in vitro, nécessaires pour le dossier d'enregistrement et contribuant à la notoriété scientifique du produit. Il élabore le plan de développement du produit et coordonne les études pré-cliniques : pré requis nécessaires avant les études chez l'homme. Il a

en charge l'actualisation du dossier scientifique des produits en vue des enregistrements ultérieurs.

1.2.1.9 Le Chef de Projet International et le Chef de Projet Clinique

Chacun a en charge plusieurs études cliniques, soit au niveau international, soit au niveau national. Ils rédigent les protocoles techniques décrivant le schéma et les objectifs de l'étude. Ils choisissent les sous-traitants et assurent l'organisation pratique de l'étude : lancement, recrutement...

Après la mise en place de l'étude, ils supervisent son bon déroulement et assurent le contrôle clinique des observations collectées. Ils analysent les résultats et préparent des rapports d'étude pour le dossier d'enregistrement. Ils ont également pour mission la gestion du budget de leur étude.

De plus, ils gèrent les contrats juridiques et financiers nécessaires à une étude. En externe, ils sont en contact avec les différents investigateurs. Ils coordonnent les publications scientifiques et se rendent aux différents congrès afin d'être en relation avec les leaders d'opinion dans le domaine thérapeutique et de se renseigner sur les avancées des autres laboratoires.

1.2.1.10 Le Chef d'Etudes Biologiques

Il élabore les protocoles pré-cliniques afin d'établir le mécanisme d'action, l'activité, la toxicité, la pharmacocinétique et la formulation galénique du principe actif en développement.

Il est chargé de la mise en place et du suivi de ces études (pharmacocinétique, toxicologie, pharmacologie...). Il interprète les résultats obtenus en pré-clinique et rédige les rapports de fin d'études.

1.2.1.11 Le Chef d'Etudes Cliniques

Il est chargé de la mise en place et du suivi d'une ou plusieurs études :

- il participe à la relecture du protocole technique et élabore le cahier d'observation (CRF : Case Report Form) et les documents annexes ;
- il gère les relations avec les sociétés prestataires de service appelées CRO, lorsque l'étude est sous-traitée ;
- il participe à la mise en place de l'étude et à la motivation de l'équipe ;
- il supervise le monitoring (suivi de l'étude et résolution des problèmes) ;
- il est chargé de la vérification du bon recueil des données, de la gestion des unités thérapeutiques (UT), des documents de décodage (enveloppes scellées et listes de décodage) et des CRF ;
- il gère l'état d'avancement de l'étude avec l'aide d'un logiciel assurant le suivi détaillé des études cliniques.

1.2.2 Les acteurs liés à la réglementation

1.2.2.1 Le Comité Consultatif de la protection des personnes se soumettant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB)

Les comités institués par la loi du 20 décembre 1988 modifiée (1) (Loi Huriet voir 1.3.3.2) ne constituent pas des "comités d'éthique" ; leur vocation n'est pas d'énoncer des avis de principe en matière de recherches biomédicales. Elle n'est pas non plus d'examiner les problèmes que peut poser l'exercice courant de la pratique médicale ou des soins. Ces comités ont pour mission de s'assurer que les projets de recherches biomédicales satisfont aux conditions fixées par la loi. Cela implique, pour eux, une double tâche, d'une part vérifier que la recherche présente une rigueur suffisante, d'autre part garantir les droits des personnes qui s'y prêtent (8).

1.2.2.1.1 La rigueur scientifique du projet

La rigueur scientifique est la première condition à remplir pour qu'une recherche sur l'homme puisse être considérée comme éthique. Les articles L 1121-2 et L 1121-3 du code de la santé publique exigent notamment à cet égard (9 -10 -11) :

- que la recherche se fonde "sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation pré-clinique suffisante",
- qu'elle vise à "étendre la connaissance scientifique de l'être humain" et qu'elle soit effectuée "dans des conditions (...) compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique".

Le comité doit d'abord se prononcer sur ces "conditions de validité de la recherche" (article L 1123-7, 3^{ème} alinéa (10)), sans tomber dans des querelles d'écoles ou un perfectionnisme sans objet. A cet effet, il appréciera "la pertinence générale du projet" (article L 1123-7, 3^{ème} alinéa), il vérifiera que :

- ce dernier vise bien un objectif scientifique (la question posée est-elle une vraie question ?) ;
- ce projet ne repose pas sur des bases erronées, périmées ou insuffisantes ; qu'il ne présente pas de défauts de conception manifestes qui compromettraient la valeur des données recueillies.

Le comité examine donc les éléments les plus significatifs du projet :

- une synthèse des "connaissances scientifiques requises pour la mise en oeuvre de la recherche" sur l'homme : ces "pré requis" ont trait, selon la nature de la recherche et le moment où elle est entreprise, aux domaines chimique, technologique, pharmaceutique, biologique, pharmacologique, toxicologique ou clinique ;
- les éléments du protocole qui lui sont nécessaires pour se forger un avis.

Cette synthèse et ces éléments devront être fournis en français.

Le comité s'assure également que les responsables de la recherche sont en mesure de la mener correctement. Il appréciera donc :

- "l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens (humains, matériels, techniques...) mis en œuvre,
- la qualification du ou des investigateurs" (article L.1123-7, 3^{ème} alinéa (10)). Il s'agit des investigateurs pressentis au moment où le dossier est soumis au comité (article R 2029 (12)).

I.2.2.1.2 La garantie des droits des personnes

A ce titre, le comité devra d'abord se prononcer sur "la protection des participants" (article L 1123-7, 3^{ème} alinéa (10)).

Il disposera à cette fin de diverses données : critères de sélection de ces participants, actes pratiqués sur eux, contraintes imposées, copie de l'attestation d'assurance et, s'il n'y a pas de bénéfice individuel direct pour les personnes, durée de la "période d'exclusion" et autorisation du ou des lieux de recherche.

Le comité devra particulièrement être attentif au rapport, évoqué à l'article L.1121-2 (10), entre :

- d'une part, le bénéfice escompté pour les personnes qui participent ou, à défaut, l'amélioration de la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition ;
- d'autre part, les risques que présente la recherche pour ces participants.

Plus le bénéfice individuel est restreint, plus le risque prévisible et, le cas échéant, les désagréments ou contraintes imposés doivent être limités. Les recherches sans bénéfice individuel direct "ne doivent comporter aucun risque prévisible sérieux" (article L. 1124-1 (10)).

Toute recherche dont la conception implique un bénéfice inégal selon les participants (les uns recevant, par exemple, un produit actif, les autres un placebo) doit faire l'objet d'un examen spécialement attentif du point de vue éthique. Elle ne serait pas acceptable s'il devait y avoir pour certaines personnes une perte de chance probable et substantielle.

1.2.2.2 L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé :
l'AFSSAPS

En charge de la Santé Publique, l'Etat doit permettre la mise à disposition de médicaments dont la qualité, la sécurité et l'efficacité ont été reconnues par l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Le Ministère de la Santé délègue cette responsabilité à l'AFSSAPS, établissement public créé par la loi n°98-535 du 1^{er} juillet 1998 (13) en remplacement de l'Agence du Médicament « afin de garantir l'indépendance, la compétence scientifique et l'efficacité administrative des études et des contrôles relatifs à la fabrication, aux essais, aux propriétés thérapeutiques et à l'usage des médicaments » (JO, République Française, du 5 janvier 1993 (14)).

L'unité d'essais cliniques de l'AFSSAPS est constituée de 4 pharmaciens et 3 médecins.

L'AFSSAPS a cinq missions principales (15) :

- expertiser le domaine technico-réglementaire du médicament. C'est l'Agence qui se prononce sur les demandes d'autorisation de mise sur le marché. Elle est aussi en charge de la pharmacovigilance ;
- donner un avis scientifique aux laboratoires pour le développement de nouvelles molécules ; elle doit évaluer la faisabilité d'un nouvel essai clinique (déclaration d'intention) et également suivre les essais en cours (événements indésirables graves, effets nouveaux...) ;
- contrôler les « bonnes pratiques de fabrication » ;
- participer à la rédaction et à l'évaluation des recommandations européennes en matière de développement des médicaments. C'est la construction de l'Europe du médicament ;
- informer sur le médicament.

En France, c'est donc l'AFSSAPS, l'autorité de tutelle, à laquelle est envoyée la lettre d'intention avant le début d'un essai clinique (voir II.2.5 Déclaration d'intention à l'AFSSAPS).

1.2.2.3 Le Conseil de l'Ordre des Médecins

Conformément à l'article L 365-1 du Code de la Santé Publique (9), le promoteur doit demander l'avis du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) pour les études multicentriques (déroulement de l'essai dans plusieurs centres d'investigation) : en communiquant le contrat d'investigation, le cahier d'observation, le protocole, l'avis du CCPPRB, la liste des médecins participant, ou l'avis du Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins dans le cas d'études monocentriques (déroulement de l'essai dans un centre unique) (16-17).

Ces demandes n'excluent pas l'obligation pour l'investigateur de faire sa propre information au Conseil Départemental de l'Ordre au titre de l'article L 426 du Code de la Santé Publique (9).

1.2.2.4 L'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments

Le règlement (CEE) n° 2309/93 du 22 juillet 1993 instaure, dans le cadre du nouveau système communautaire d'autorisation de mise sur le marché, une Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (*EMEA – European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*). Cette Agence, en exercice depuis le 1^{er} janvier 1995, basée à Londres, est chargée de coordonner les ressources scientifiques existantes mises à sa disposition par les autorités compétentes des Etats membres en vue de l'évaluation et de la surveillance des médicaments (18).

Elle a pour mission de contribuer à la protection et à la promotion de la santé humaine et animale par :

- la mobilisation des ressources scientifiques dans l'ensemble de l'Union Européenne afin d'assurer une évaluation de haut niveau, de fournir des avis sur les programmes de recherche et de développement et de produire des informations claires et pertinentes pour les utilisateurs et les professionnels de la santé ;

- la mise au point de procédures efficaces et transparentes permettant aux utilisateurs d'avoir accès dans les meilleurs délais à des médicaments innovants par le biais d'une seule autorisation européenne de mise sur le marché ;

- le contrôle de la sécurité des médicaments à usage humain et vétérinaire grâce, en particulier, à un réseau de pharmacovigilance et à l'établissement de limites d'exposition aux toxiques des animaux producteurs d'aliments.

Ses principales tâches consistent à :

- fournir aux Etats membres et aux institutions communautaires un avis scientifique du meilleur niveau possible sur les questions de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments à usage humain et vétérinaire ;

- établir une expertise scientifique multinationale en mobilisant les ressources nationales existantes afin d'obtenir une évaluation unique, via un système centralisé ou décentralisé d'autorisation de mise sur le marché. ;

- organiser des procédures rapides, transparentes et efficaces d'autorisation, de surveillance et si besoin de retrait de produits du marché de l'Union européenne ;

- conseiller les firmes sur la conduite de leur recherche pharmaceutique ;

- renforcer le contrôle des médicaments existant en coordonnant les activités nationales de pharmacovigilance et d'inspection ;

- créer les bases de données et les services de télécommunication pour promouvoir une utilisation plus rationnelle des médicaments.

L'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments comprend :

- un *Directeur Exécutif* qui est le représentant légal de l'Agence ;

- un *Conseil d'Administration* qui est composé de deux représentants de chaque Etat membre, du Parlement européen et de la Commission européenne ;

- deux *Comités Scientifiques* responsables de la préparation de l'avis de l'agence sur les questions relatives à l'évaluation des médicaments à usage humain (CSP : Comité des Spécialités Pharmaceutiques) et à usage vétérinaire (CMV : Comité des Médicaments Vétérinaires). Chacun de ces deux comités se réunit chaque mois et est composé de 30 membres, deux par Etat membre, nommés pour donner un avis scientifique indépendant à l'EMA ;

- un *Secrétariat* technique et administratif sous le contrôle du Directeur Exécutif. Ce secrétariat se compose de quatre unités : une unité Administration, une unité Evaluation des médicaments à usage humain, à laquelle est rattaché le CSP, une unité Evaluation des médicaments à usage vétérinaire, à laquelle est rattaché le CMV, et une unité Coordination technique.

I.3 LES TEXTES REGISSANT LES ESSAIS CLINIQUES

I.3.1 Principaux textes réglementaires internationaux

I.3.1.1 Le Code de Nuremberg 1947

Il s'agit du premier texte (19) ayant marqué l'histoire de l'éthique au cours d'un procès concernant les crimes nazis commis au nom de la science dans les camps nazis le 19 août 1947. Il s'agit de la première introduction de la notion de consentement de la personne participant à l'étude (20).

Les 10 règles de Nuremberg sont les suivantes (4) :

- le consentement de la personne est indispensable ;
- l'étude doit être réalisée dans l'objectif d'être utile à la société, non réalisable par d'autres méthodes ;
- l'étude doit être basée sur les données des études animales et une connaissance naturelle de la maladie ;
- l'étude doit être réalisée dans des conditions empêchant toute souffrance morale ou physique inutile ;
- aucune étude ne doit être réalisée s'il existe une raison de penser qu'un décès ou une invalidité peut survenir, en dehors peut être des études où les expérimentateurs sont eux-mêmes des sujets ;
- le risque encouru du fait de l'étude ne doit jamais déroger aux principes humanitaires en rapport avec l'objectif de l'étude ;
- toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour éviter au sujet tout risque de blessure ou désagrément ;
- l'étude ne doit être menée que par des scientifiques qualifiés ;
- le sujet doit pouvoir choisir de mettre fin à sa participation à l'étude pour des raisons physiques ou morales ;
- pendant le déroulement de l'étude, le scientifique doit pouvoir interrompre l'expérimentation, s'il lui paraît risqué pour le sujet de poursuivre.

1.3.1.2 La déclaration d'Helsinki, révisée en 2000

La déclaration d'Helsinki adoptée par l'Association médicale mondiale en juin 1964 a eu un immense retentissement bien qu'elle soit sans valeur juridique (21). Elle est présentée en Annexe 1.

Les principes fondamentaux de toute législation visant à protéger les personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale y sont définis. Plusieurs fois remaniée, amendée à Tokyo en 1975, à Venise en 1983, à Hong Kong en 1989, à Somerset West en Octobre 1996 et à Edimbourg en Octobre 2000, la déclaration n'a pas été modifiée sur le fond et reflète le souci d'éviter sur l'homme des actes expérimentaux inadmissibles tels qu'ils ont été réalisés par l'Allemagne nazie.

Elle définit une série de principes et de pratiques à respecter pour toute recherche exercée sur l'homme (22).

Les principes généraux sont les suivants (23) :

- une étude pré-clinique notamment expérimentale, est indispensable ;
- le projet de recherche doit être scientifiquement solide et rédigé sous forme d'un protocole ;
- le protocole doit être examiné par un comité indépendant de l'expérimentateur ;
- la recherche clinique doit être conduite par un investigateur qualifié qui est directement responsable de la surveillance du patient ;
- les risques doivent être proportionnés aux bénéfices attendus ;
- le patient doit être informé correctement de l'étude envisagée et donner son consentement « libre et éclairé ». Il doit pouvoir retirer son consentement à tout moment ;
- une prudence particulière est nécessaire quand il s'agit d'études chez des personnes en situation de dépendance ou d'incapacité légale ;
- un protocole doit faire état des problèmes éthiques soulevés par la recherche envisagée et déclarer qu'il se conforme à la déclaration d'Helsinki ;

- les résultats de l'étude doivent être publiés de manière fidèle et véridique. Les éditeurs de journaux médicaux sont invités à refuser les articles qui ne sont pas conformes à la déclaration.

De plus, la déclaration ajoute deux notions :

- le patient doit bénéficier, quoiqu'il arrive, des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles. Le refus de participer à la recherche ne modifie en rien la prise en charge du patient ;

- dans le cas d'une recherche sans bénéfice individuel direct, les volontaires sains ou les patients atteints d'une affection étrangère à l'étude ne tirent aucun bénéfice au niveau de leur santé de l'expérimentation à laquelle ils participent ; c'est pourquoi, pour eux, la protection contre les risques encourus doit être particulièrement vigilante.

1.3.1.3 International Conference of Harmonization ICH/GCP Good Clinical Practices

L'ICH est le fruit d'une initiative conjointe entre industries et autorités réglementaires des Etats Unis, du Japon et de l'Europe. L'objet de leur travail est la rationalisation et l'harmonisation des procédures d'essais exigées pour l'évaluation de la sécurité, de la qualité et de l'efficacité des médicaments.

Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) rédigées par l'ICH ont été discutées de 1991 à 1996. En 1996, est adoptée la note explicative ICH E6 (24) relative aux BPC reprenant 2 addenda déjà en vigueur (Addendum à la brochure de l'investigateur - mars 1995 (25) ; Addendum aux documents essentiels pour le contrôle des essais cliniques - octobre 1994 (26)).

Cette note explicative reprend les principes de comité d'éthique indépendant, définit les fonctions et responsabilités des investigateurs et des promoteurs d'essais cliniques, ainsi que le contenu du protocole d'un essai. Cette note explicative (*Note for guidance on good clinical practices : consolidated guideline (27)*) est approuvée

par le CSP (Comité des Spécialités Pharmaceutiques , comité européen) le 17 juillet 1996, et rentre en vigueur pour les essais débutant après le 17 janvier 1997.

Ces Bonnes Pratiques Cliniques ou Good Clinical Practices permettent :

- une uniformisation mondiale des moyens techniques et réglementaires nécessaires pour l'enregistrement des médicaments ;
- une acceptation mutuelle des données tant en Europe, qu'au Japon ou aux USA ;
- le développement de standards communs applicables à la recherche clinique pour les USA, le Japon et l'Europe ;
- la mise en place d'un glossaire harmonisé.

Les thèmes choisis par l'ICH pour l'harmonisation sont au nombre de quatre (28-29):

Q : Quality (qualité)

S : Safety (sécurité d'emploi)

E : Efficacy (efficacité)

M : Multidisciplinary (multidisciplinaire)

Chacun des thèmes est divisé en axes de travail (voir annexe 2). Les essais cliniques sont plus concernés par les lignes directrices de la rubrique E et ses 12 sous rubriques dont :

- E3 : Clinical Study Reports : Structure and Format (30) ;
- E6 : Guideline for Good Clinical Practice (24) ;
- E8: General consideration for Good Clinical Trials (31).

I.3.2 Principaux textes réglementaires Européens

I.3.2.1 Les Bonnes Pratiques Cliniques

Les Bonnes pratiques cliniques sont publiées sous forme d'un guide.

Les premiers à avoir proposé un ouvrage sont les Etats-Unis avec le guide « Good Clinical Practice » en 1978 (32).

La France en 1987 a publié les « Bonnes pratiques cliniques » (7).

L'Angleterre a publié en 1988 « Good Clinical Research Practice » (33).

En Europe, la commission des Communautés Européennes a rédigé « Les Bonnes Pratiques Cliniques pour les essais des médicaments dans la Communauté Européenne » en 1990 (*Good Clinical Practices for trials on medicinal products in the European Community - III/3976/88*) (34).

Les BPC Européennes ont été rendues effectives par la directive 91/507/CEE du 19 juillet 1991 (35) modifiant la directive 75/318/CEE du 20 mai 1975 relative au rapprochement des législations des états membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments (36). Elles rappellent les droits des sujets participant à la recherche biomédicale.

L'objectif de ces guides est commun :

- sécurité des personnes participant à un essai (consentement éclairé, comité d'éthique),
- définition des responsabilités des participants : promoteur, investigateur, moniteur,
- qualité éthique et technique des essais ainsi que qualité scientifique des résultats tant au niveau national qu'international.

Les Bonnes Pratiques Cliniques sont la source indéniable de progrès majeurs au niveau de la sécurité des personnes et de progrès scientifique.

Beaucoup d'essais faits dans le passé étaient inexploitable car les méthodes étaient approximatives et les résultats mal recueillis. Les règles actuelles permettent de conduire avec succès des essais comparatifs, randomisés, de taille suffisante, et capables de répondre à une question de façon précise (23).

1.3.2.2 Référentiel Européen : la Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001

Le 4 Avril 2001, le Parlement Européen a adopté la Directive concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des différents états membres, relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (37).

Cette directive impose aux différents états membres une transposition de ces dispositions dans les droits nationaux avant le 1^{er} mai 2003 et une application au plus tard le 1^{er} mai 2004.

1.3.3 Principaux textes réglementaires en France

1.3.3.1 Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

Selon l'article R-5118 du Code de la Santé Publique (9), les essais doivent être réalisés en conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques dont les principes sont fixés par arrêtés ministériels sur proposition du directeur général de l'AFSSAPS.

En effet, le Ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi, ainsi que le Ministère chargé de la Santé et de la Famille a publié en 1987 sous le nom de « Bonnes Pratiques Cliniques » des recommandations aux promoteurs et aux investigateurs (*Bulletin Officiel du Ministère des affaires sociales et de l'emploi n°87-32 bis*) (7).

La Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée, loi Huriet (1), et les textes réglementaires portant application de cette loi s'attachent à définir les conditions de protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

La référence actuelle pour les BPC en France, qui se substitue à l'avis de 1987, est le guide "Bonnes Pratiques Cliniques version n°4 corrigée 3 juillet 1995" (38) qui transcrit le guide européen en intégrant les textes législatifs et réglementaires français et européens en vigueur. C'est un guide de réalisation des

essais cliniques de médicaments, ce fascicule officiel n'est pas un ouvrage de morale ni d'éthique.

Il exprime trois grands principes :

- la nécessité des essais cliniques des médicaments ;
- l'engagement de chaque médecin (médecin hospitalier comme médecin en cabinet libéral) dans ces essais ;
- la nécessité de règles minimales de bonne conduite des essais.

Ce référentiel permet d'assurer la qualité des essais cliniques en respectant l'éthique et en obtenant des résultats valides et fiables. Il présente l'ensemble des dispositions à mettre en place pour la conception, la réalisation, le recueil des données, leur analyse, afin de garantir la qualité de l'essai, ainsi que les responsabilités respectives du promoteur et de l'investigateur.

Ces règles sont présentées de façon similaires à celle des « Bonnes Pratiques de Fabrication » et des « Bonnes Pratiques de Laboratoire ».

1.3.3.2 Loi Huriet-Sérusclat

Les textes de références pour la France sont la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 (1), relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales dite loi « Huriet-Sérusclat » et le décret n°90-872 du 27 septembre 1990 (39) qui porte sur de nombreux points importants.

Ces textes de base ont été de nombreuses fois modifiés et complétés depuis leur publication : la loi Huriet a été modifiée 8 fois entre 1990 et 1994, le décret de 1990 a été complété par 2 décrets au conseil d'état et 1 décret simple. Il faut y ajouter des arrêtés et des circulaires comme la recommandation du 12 septembre 1994 relative à la déclaration des événements graves susceptibles d'être dus à la recherche (40).

Après publication du texte initial de la loi Huriet, les CCPPRB (Comité Consultatifs pour la Protection des Personnes impliquées dans la recherche biomédicale) ont été créés.

Les lois liées aux essais ou expérimentations organisés ou pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales figurent sur le livre II bis du Code de la Santé Publique (CSP) : articles L 1121-1 à 1126-7 (10) et R 2001 à 2053 (12) (vue d'ensemble actualisée des lois et décrets parus).

Les objectifs de la loi Huriet (41) sont la qualité de la recherche et la protection des personnes, elle reprend l'essentiel des principes de la déclaration d'Helsinki :

- il y a lieu de distinguer les recherches avec et sans bénéfice individuel direct (article L1121-1 du CSP) ;

- le projet scientifique doit être solide et les moyens adaptés aux objectifs (article L 1121-2 du CSP) ;

- il convient de proportionner risques et bénéfices attendus (article L 1121-2 du CSP) ;

- le médecin expérimenté est directement responsable de la surveillance du patient (article L 1121-3 du CSP) ;

- le patient doit pouvoir formuler un consentement libre et éclairé (article L 1122-1 et L 1122-2 du CSP) ;

- des dispositions particulières sont à prévoir concernant les femmes enceintes, les personnes privées de liberté, les malades en situation d'urgence, les mineurs et majeurs protégés par la loi (article L 1121-4 et L 1124-6 du CSP) ;

- la responsabilité civile du promoteur et des investigateurs est engagée vis-à-vis du patient, ce qui oblige le promoteur à prendre une assurance qui le garantit lui-même ainsi que tous les autres participants à la recherche (article L 1121-7 du CSP) ;

- le non respect des principes éthiques fait encourir des sanctions pénales (article L 1126-1 à 1126-6 du CSP) ;

- la non rémunération des participants (article L 1121-8 du CSP) sauf dans le cas particulier des études de phase I.

CHAPITRE 2 :

PRINCIPAUX DOCUMENTS D'UN ESSAI CLINIQUE

II.1 LE PROTOCOLE

II.1.1 Généralités

Le protocole est la clé de tout essai clinique.

Il définit clairement, afin d'éviter toute ambiguïté d'interprétation et toute improvisation ultérieure, le but de l'essai, sa méthodologie, les sujets à inclure, les traitements à administrer, le(s) critère(s) de jugement, le type d'analyse prévue, l'organisation pratique de l'essai et les modalités lors de la survenue d'évènements indésirables. C'est le texte de référence à respecter scrupuleusement.

L'élaboration d'un protocole nécessite une collaboration étroite entre tous les participants de l'étude, afin de prévoir et résoudre au mieux les problèmes cliniques, méthodologiques et pratiques, éventuels.

Le protocole est élaboré par celui qui est à l'initiative de l'essai, le promoteur (en fait son représentant, le chef de projet), des cliniciens qui réaliseront l'essai sur le terrain (les investigateurs), et des méthodologistes (comme les statisticiens). De la rigueur et de la précision apportées à la rédaction du protocole dépend la qualité de l'étude entreprise.

La meilleure méthode pour rédiger un protocole est de suivre un plan rigoureux (en général similaire dans tous les essais) et si possible d'anticiper les questions que pourront se poser les participants au cours de l'essai (42).

La langue choisie peut être l'anglais (reconnue universellement) ou le français selon le ou les pays auxquels le protocole s'adresse. Pour un essai international, le protocole sera rédigé en anglais alors que pour un essai en France, en Espagne ou en Italie où la pratique du français est aussi courante que celle de l'anglais, le protocole pourra être en français (43).

II.1.2 Méthodologie

Avant toute approche d'un essai, il faut réaliser un état des lieux des connaissances et de la recherche dans le domaine considéré. Des données sur les facteurs que l'on souhaite étudier et leur importance sont souvent accessibles par la bibliographie et facilités par le développement de sites sur internet.

II.1.2.1 Position du problème

La méthodologie des essais thérapeutiques dépend de disciplines variées dont la connaissance est nécessaire afin de faire le meilleur choix pour les critères de sélection des patients, la conduite du traitement, le recueil des données et l'analyse des résultats. Les différentes données utiles sont les suivantes.

II.1.2.1.1 Données cliniques

La connaissance de la nosologie de l'affection traitée, de ses formes cliniques et de leurs facteurs pronostiques, de la façon d'apprécier les résultats et des traitements existants, est indispensable pour définir avec précision les groupes, et recueillir des données fiables, exploitables et pertinentes. C'est pourquoi une recherche bibliographique est fortement conseillée.

II.1.2.1.2 Données pharmacologiques

La connaissance du produit étudié et de ses effets indésirables connus ou prévisibles (en fonction par exemple des données concernant les molécules voisines) permet d'optimiser les choix posologiques, de prévoir des interactions médicamenteuses et, dans une certaine mesure, les effets chez l'homme.

II.1.2.1.3 Données pharmacocinétiques

Elles permettent de choisir la voie et le rythme d'administration ainsi que le choix et la forme galénique de chacun des produits à comparer.

II.1.2.1.4 Données galéniques

Elles permettent d'évaluer la faisabilité des préparations pharmaceutiques nécessaires à l'essai (élaboration ou modification des formes préexistantes), en particulier pour les essais en aveugle, afin de rendre les traitements indiscernables.

Ces données permettent de faire le point sur les différentes informations dont on dispose afin de choisir la meilleure méthode pour étudier un médicament (ou un dispositif médical) (44).

II.1.2.2 Définition de l'objectif de l'étude

II.1.2.2.1 Le Projet

Un projet de recherche doit être pertinent, nouveau, faisable et éthique :

- la réponse apportée à la question doit avoir des répercussions sur la future démarche clinique : meilleure connaissance du pronostic ou de l'histoire de la maladie, amélioration du diagnostic ou de la thérapeutique ;
- l'étude doit apporter une information nouvelle et non pas être le reflet d'études préalablement réalisées ;
- dès le stade de la conception, l'investigateur doit évaluer les contraintes d'ordre méthodologique et matériel ;
- les principes liés à l'éthique doivent être pris en compte : principe de l'intérêt et du bénéfice de la recherche, principe de l'innocuité de la recherche, principe du respect de la personne et principe de la justice.

Le projet répond à ces quatre critères mais encore faut-il que la question soit bien posée et correctement exprimée.

II.1.2.2.2 L'objectif principal

La question doit être soigneusement choisie, clairement définie et formulée à l'avance. Il n'est pas possible, avec le même essai, de comparer un nouveau traitement à un témoin, d'étudier ses effets, de définir la posologie et la durée optimale, de dégager les indications préférentielles, d'étudier les interactions médicamenteuses et de définir les précautions d'emploi pour les différentes catégories de patients. Il faut donc choisir une question unique qui va gouverner le choix de la maladie, des caractéristique des malades, des critères de jugement, des traitements (en particulier celui du groupe témoin) et même le calcul du nombre de sujets nécessaires à l'essai.

De plus, il ne suffit pas de décider que l'objectif de l'essai est de savoir si le produit A est meilleur que le produit B ; la question est trop approximative. L'objectif doit plutôt être formulé de la façon suivante : évaluer si dans une population donnée de malades atteints d'une maladie définie le produit A à la dose quotidienne D est plus efficace que le produit B à la dose quotidienne Q, pour améliorer le caractère X, mesuré dans des conditions précises, sur une période de temps T (45).

Tableau 1 : Liste des principaux points à étudier pour formuler une question d'essai de façon pertinente (46)

- A-t-on une question principale unique ?
- Peut-on formuler simplement la question avec les traitements comparés, la population d'étude et le critère de jugement ?
- A-t-on mentionné l'hypothèse de supériorité ou d'équivalence/non infériorité ?
- Une synthèse complète des études publiées a-t-elle été réalisée ?
- Existe-t-il un essai identique publié ou terminé ?
- Existe-t-il un essai identique en cours ?
- Les éléments disponibles sont-ils suffisants pour que l'essai se situe au stade de développement envisagé ?
- Le critère de jugement envisagé est-il fiable et valide ?
- A-t-on de bonnes raisons de penser que l'essai se situe dans un « créneau d'opportunité » ?

Exemple de questions principales d'un essai :

- Phase I :

Objectif principal : Comparer la tolérance et la pharmacocinétique des différentes voies d'administration d'un produit X.

- Phase III :

Objectif principal : Comparer les variations de la pression artérielle systolique (PAS) en position couchée, mesurée à l'OMRON (appareil automatique de prise de la pression artérielle), entre la ligne de base et la valeur finale, entre le traitement A et le traitement B chez des patients hypertendus, durant 12 semaines.

II.1.2.2.3 Les objectifs secondaires

Dans un essai clinique, il est important d'avoir une seule question essentielle mais il peut également y avoir des objectifs dits secondaires.

Les objectifs secondaires peuvent être soit différents du contenu de l'objectif principal (par exemple si la question principale concerne l'efficacité, l'objectif secondaire peut porter sur la sécurité d'emploi, l'interaction médicamenteuse, la qualité de vie, l'acceptabilité du produit, etc.), soit formulés comme des hypothèses concernant des sous-groupes de malades (différentes formes cliniques de la pathologie, terrains particuliers...). Tout comme l'objectif principal de l'étude, ils doivent être prévus dans le protocole.

Le risque des objectifs secondaires est d'alourdir l'essai et de compromettre ses chances d'aboutir, en entraînant des difficultés pratiques et méthodologiques lors de l'analyse.

Une réflexion préalable doit permettre de choisir les questions associées les plus pertinentes et les plus intéressantes, et potentiellement utiles pour des études ultérieures.

Exemple d'objectifs secondaires

Cas de l'étude de Phase III vu précédemment.

- Objectif secondaire lié à l'efficacité : comparaison de l'efficacité hypertensive de A et B sur les différents paramètres de la pression artérielle : pression artérielle diastolique (PAD), pression pulsée, pression artérielle moyenne.

- Objectifs secondaires liés à l'acceptabilité : comparaison de la fréquence des hypotensions orthostatiques, comparaison de l'acceptabilité clinique et biologique.

- Projets exploratoires : étude génétique portant sur les variations du polymorphisme du système rénine-angiotensine et du système nerveux sympathique sur la pression artérielle.

II.1.2.2.4 Changement d'objectif

Le changement d'objectif après le début de l'étude entraîne généralement des difficultés considérables dans l'analyse et l'interprétation des résultats.

Très souvent, des analyses visant à sauver l'essai sont effectuées en recherchant des sous-groupes significatifs. Cette pratique est une faute méthodologique, en effet la multiplication des analyses accroît considérablement le risque de faux positifs.

Des analyses non prévues lors de la rédaction du protocole, ne doivent pas être entreprise à « la pêche » (6).

De façon similaire, un objectif secondaire ne doit pas se substituer à l'objectif primaire de l'étude au moment de l'analyse.

Le choix des différents objectifs de l'étude doit donc être étudié avec beaucoup d'attention.

II.1.2.3 Définition des critères de la population étudiée

Le protocole doit comprendre une description précise et sans ambiguïté des critères d'inclusion (ou d'éligibilité) et des critères d'exclusion (ou de non inclusion). Le choix des patients à inclure répond à trois impératifs :

- qu'ils soient atteints de la maladie que l'on se propose de traiter (cas des phases II, III et IV) ou qu'il s'agisse de sujets « sains » (cas des phases I) ;
- qu'ils forment un groupe bien défini, groupe suffisamment homogène en ce qui concerne l'évolution spontanée et la réponse au traitement ;
- que soit respectée la clause d'ambivalence : cela signifie que tout patient inclus dans un essai puisse recevoir indifféremment l'un ou l'autre des traitements qui lui sera assigné (5).

La définition des critères d'inclusion et des critères de non-inclusion varie donc suivant le but de l'essai.

II.1.2.3.1 Critères d'inclusion

Le premier critère pour être inclus dans l'étude est la présence de symptômes ou de la maladie dont le traitement est l'objet de l'essai. Cela suppose pour définir la pathologie, ses formes symptomatiques ou ses stades évolutifs, l'utilisation des critères diagnostics universellement admis.

La définition de la maladie doit être précise avec si possible des limites fixées ou liées à un système de classification.

Exemple : Cas d'une étude sur des sujets hypertendus, critères d'inclusion :

- soit sujet avec une hypertension systolo-diastolique avec $95 \leq \text{PAD} < 110 \text{ mmHg}$ et $150 \leq \text{PAS} < 180 \text{ mmHg}$ à l'OMRON ;
- soit sujet avec une hypertension systolique isolée avec $\text{PAD} < 90 \text{ mmHg}$ et $160 \leq \text{PAS} < 180 \text{ mmHg}$ à l'OMRON.

Les caractéristiques des patients doivent être définies :

- la tranche d'âge admise, le plus souvent, personnes majeures entre 18 et 65 ans : sujets adultes mais pas trop âgés. Des essais spécifiques chez les personnes âgées et chez les enfants seront réalisés si le médicament leur est destiné ;
- le sexe : en général des personnes de sexe masculin plutôt que féminin, car risque tératogène pour les femmes ;
- le poids, la taille, l'indice pondéral : précisés uniquement lorsqu'ils jouent un rôle important dans la population considérée ;
- le style de vie : consommation de tabac, d'alcool et de drogues ;
- les données biologiques ;
- l'ethnie ou la race si cette caractéristique a un rôle sur la sémiologie ou l'évolution de la maladie (dermatologie, hypertension artérielle, ostéoporose) ;
- le niveau socio-économique (stabilité du lieu de résidence...), culturelle (compréhension des instructions et des questions posées) éventuellement ;

- le consentement : les sujets doivent signer un consentement éclairé (6).

II.1.2.3.2 Critères de non-inclusion

Ce sont des caractéristiques pouvant avoir une répercussion ou une influence sur l'évaluation du produit, sur la sécurité d'emploi des traitements comparés ou liés à l'instabilité du patient, en effet l'idéal est de tester la molécule sur un groupe de patients qui en dehors du domaine de la pathologie à traiter sont normaux.

Il s'agit de :

- caractéristiques liées aux caractères généraux : âge, sexe, etc., caractéristiques inverses des critères d'inclusion précédemment définis ;
- caractéristiques liées aux habitudes : alcool, tabac, drogues, définition précise de la consommation non tolérée ;
- cas non évaluables : sujets dont l'évaluation risque d'être difficile car patients avec des problèmes linguistiques (en cas d'auto-évaluation ou de questionnaire) ;
- exclusion de prudence : contre-indication à l'un des traitements étudiés (les énumérer et les définir), antécédents médicaux ou anomalies biologiques, pathologies associées à éviter car pouvant interférer par elles-mêmes ou du fait de leur propre traitement (traitements concomitants incompatibles) avec l'évaluation du produit à tester, grossesse ou risque de grossesse ou femmes en âge de procréer (absence de contraception efficace) ;
- exclusion pour infidélité prévisible : sujets dont on prévoit qu'ils ont peu de chance de revenir aux dates prévues ou de suivre correctement l'essai (sans domicile fixe, non motivés).

Un mauvais choix dans les critères de sélection peut aboutir à des résultats inutilisables : sélection trop large ou trop étroite, malades trop graves ou trop bénins, populations trop particulières, définition trop floue et non reproductible (44).

II.1.2.4 Choix du critère de jugement

II.1.2.4.1 Ses qualités

Le critère de jugement se définit comme la situation ou l'événement, supposé être le résultat de l'influence du facteur étudié. C'est une variable dépendante du facteur étudié (par exemple le traitement) qui est la variable indépendante. Les événements étudiés peuvent être : la mort, la maladie, le handicap, l'inconfort ou l'insatisfaction (47).

La définition des critères de jugement doit être aussi précise que possible.

Il est important de s'intéresser aux qualités que présentent les différents critères de jugement disponibles afin de faire le choix le plus rationnel possible.

Les principales qualités d'un critère de jugement sont les suivantes :

- les qualités intrinsèques de la mesure : exactitude et précision. Une mesure est dite exacte lorsqu'elle indique la valeur vraie de la grandeur mesurée. Une mesure est dite précise, si sa variabilité au cours de répétitions reste faible ;

- les qualités sur le plan médical du critère : reproductibilité, sensibilité, et spécificité par rapport à la pathologie ou le phénomène étudié. La sensibilité du test est la probabilité de porter un diagnostic positif quand le vrai diagnostic est positif et la spécificité celle de détecter le vrai négatif ;

- les qualités sur le plan pratique : examen non désagréable pour le patient, réalisation aisée, et peu coûteux (5).

De plus, le critère sélectionné doit être reconnu universellement au niveau scientifique. Il faut donc étudier soigneusement la bibliographie disponible sur le sujet (essais précédents concernant la même pathologie, évaluation clinique, article de synthèse...) et de prendre conseil auprès d'experts spécialisés dans le domaine thérapeutique étudié.

II.1.2.4.2 Lié au traitement étudié

Les critères de jugement utilisés sont différents selon le type de traitement étudié.

- *Pour un traitement préventif* : le critère de jugement peut porter sur la fréquence ou le délai d'apparition de l'événement pathologique que l'on désire prévenir. Les méthodes de détection doivent donc être bien définies.

- *Pour un traitement curatif* : le critère de jugement porte alors soit sur la durée de la maladie soit sur le taux d'apparition d'une complication ou d'une évolution défavorable.

- *Pour un traitement symptomatique* : le critère doit permettre d'apprécier soit l'intensité du symptôme, soit la durée de l'effet obtenu, soit la fréquence des épisodes au cours d'une période définie.

- *Pour un traitement palliatif* : le critère est le temps d'apparition de l'événement étudié (44).

Le critère de jugement n'est pas uniquement lié à l'efficacité, il peut être très divers, porter sur la tolérance, l'acceptabilité, la fréquence des abandons d'un traitement.

II.1.2.5 Plan d'étude

II.1.2.5.1 Présentation des différents types d'études expérimentales

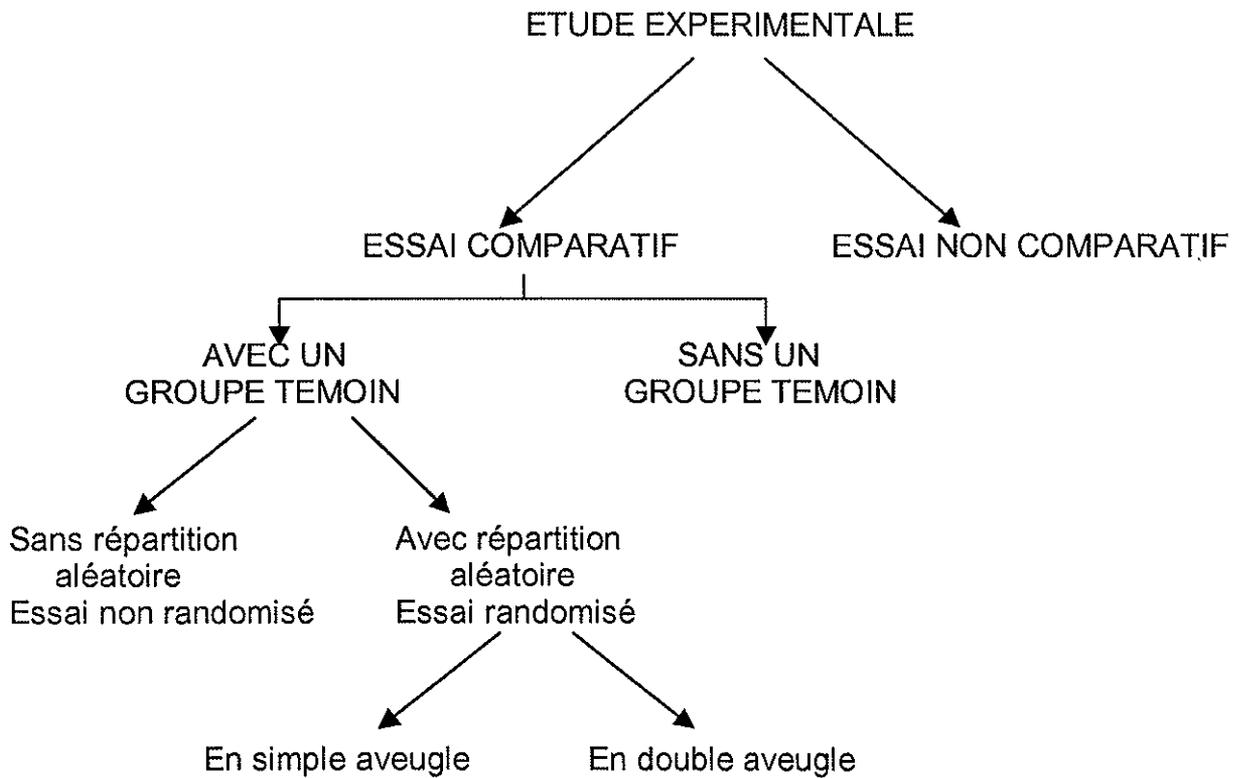


Figure 1 : Les différents types d'études expérimentales (47)

Plusieurs méthodologies sont possibles lors d'une étude thérapeutique : l'utilisation de produit de référence ou de placebo ; l'emploi d'un groupe témoin. Dans certains cas, le sujet peut même être pris comme son propre témoin, il reçoit les deux thérapeutiques. Le choix d'effectuer l'essai avec ou sans répartition aléatoire et en aveugle ou non doit également être discuté et justifié.

Ces points sont développés dans les paragraphes suivants.

II.1.2.5.2 Notion de comparaison

L'intérêt d'une thérapeutique ne peut être apprécié dans l'absolu, c'est pourquoi il est souvent nécessaire de comparer le traitement étudié soit à une situation antérieure, soit à une situation sans traitement, soit à un autre traitement.

La comparaison entre deux traitements (ou plusieurs traitements), appelée essai contrôlé, impose qu'elle porte sur un ensemble de patients répartis en deux groupes étudiés et comparés.

Les essais non contrôlés, non comparatifs ont un but exploratoire ou sont « générateur d'hypothèse » et sont destinés à mettre en évidence des faits qui devront être prouvés ultérieurement par des essais comparatifs.

Ces 2 types d'essais (comparatifs et non comparatifs) sont retrouvés à toutes les étapes du développement d'un nouveau médicament.

- *Au cours de la Phase I* : les essais de pharmacocinétique et de métabolisme ne sont pas toujours comparatifs, cependant les essais destinés à prouver la pharmacodynamique ou un effet indésirable seront comparés à un placebo.

- *Au cours de la phase II* : certains essais pilotes, destinés à préparer des essais contrôlés en évaluant la faisabilité du protocole projeté peuvent être non comparatifs.

Les essais destinés à prouver un effet thérapeutique doivent être comparatif. Il est en effet indispensable de disposer d'essais contrôlés prouvant l'efficacité thérapeutique de la molécule avant d'envisager de passer à la phase suivante.

- *Au cours de la Phase III* : les essais destinés à démontrer l'efficacité d'un nouveau médicament avec celle d'un ou plusieurs traitements, à moyen terme, doivent être comparatifs.

Les essais comportant une administration prolongée de plusieurs mois ne sont pas nécessairement comparatifs s'ils ne sont destinés qu'à étudier la tolérance à long terme, en particulier des évènements indésirables tardifs.

- *Au cours de la Phase IV* : il n'y a pas d'intérêt à inclure un groupe témoin dans les essais à très large échelle destinés principalement à étudier les évènements indésirables rares et graves, en particulier ceux dont l'existence n'est pas soupçonnée. Par contre, la plupart des études dont le but principal est de moderniser le dossier clinique doivent être comparatives.

Enfin, les essais comparatifs à grande échelle, portant sur plusieurs années de traitement sont parfois décidés si l'on n'est pas certain du rapport favorable risque/bénéfice d'un traitement prolongé (44).

II.1.2.5.3 Configuration de l'étude (Design de l'étude)

L'organisation générale d'un essai peut être planifiée de différentes manières : en groupe parallèles, en cross over, en appariant les sujets par paires comparables, en utilisant un plan factoriel ou un plan séquentiel.

- *Etude en groupes parallèles (parallel design)* : c'est la forme la plus habituelle de l'essai thérapeutique (voir Figure 2). Son organisation et son analyse sont simples (6). Cet essai consiste à diviser par tirage au sort les sujets entrant dans l'essai, en autant de groupes qu'il y a de traitements. Son principe repose sur l'homogénéité et la comparabilité initiale des groupes supposés acquises par tirage au sort.

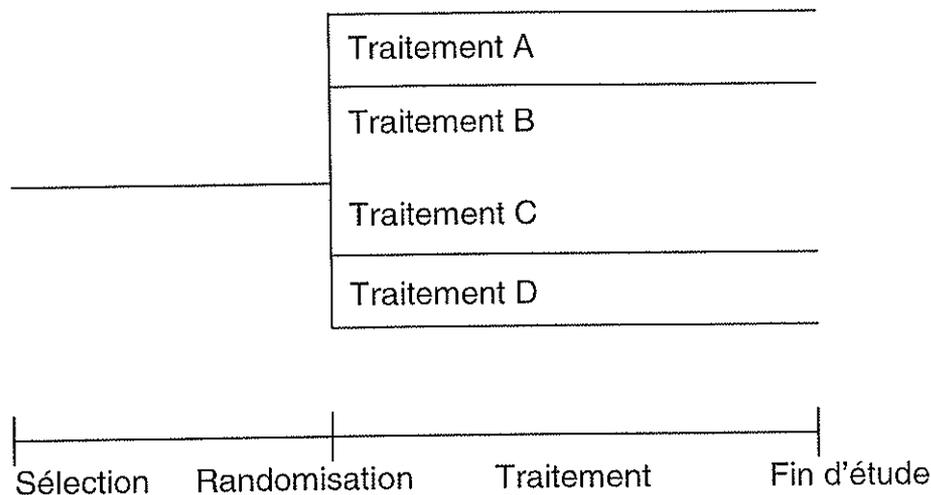


Figure 2 : Etude avec 4 groupes de traitement A, B, C et D (48)

- *Etude séquentielle* : c'est une forme particulière d'étude en groupes parallèles dans laquelle l'analyse des données est effectuée au fur et à mesure des résultats. Dès qu'une différence significative est obtenue entre les traitements, l'essai est arrêté.

L'avantage principal de cette organisation est de réduire le nombre de patients nécessaires, et d'optimiser le rapport coût-efficacité du protocole mais elle s'adresse à des études restreintes avec une évaluation des résultats obligatoirement rapide, facile et sans ambiguïté.

- *Etude factorielle* : elle permet d'explorer simultanément l'effet de plusieurs thérapeutiques ou facteurs en association. Par exemple, pour l'étude de l'association de 2 médicaments A et B, il est constituée 4 groupes A+P (P pour placebo), B+P, A+B et P+P (voir Figure 3). Ce modèle permet d'étudier les produits seuls et associés, pouvant mettre en évidence une synergie d'action éventuelle ; cependant le schéma de réalisation peut rapidement devenir complexe (par exemple dans le cas d'adaptation des doses).

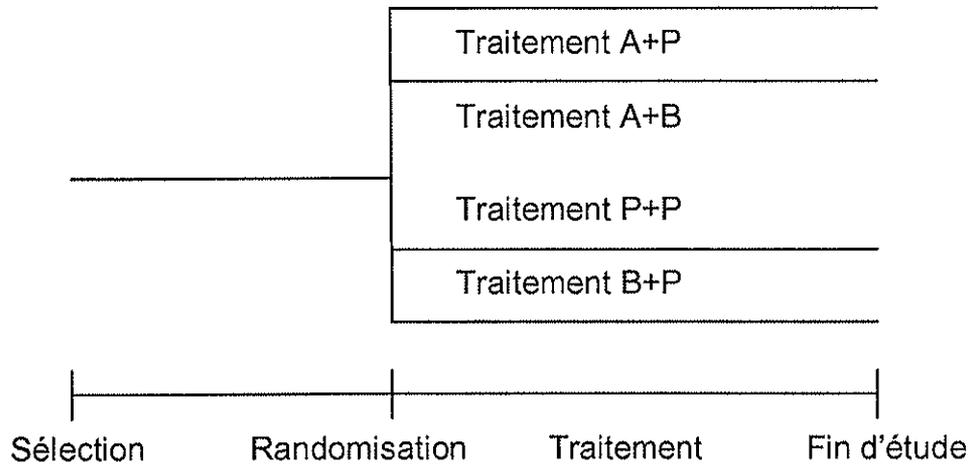


Figure 3 : Etude de 2 traitements A et B en plan factoriel (48)

- *Essai croisé (crossover study)* : tous les patients de l'essai reçoivent tous les traitements comparés dans un ordre tiré au sort. Par exemple pour l'étude de deux traitements A et B, les patients recevront les deux médicaments : soit A en premier et B en deuxième soit l'inverse (voir Figure 4). Cela permet de réduire la variabilité des résultats observés (et de diminuer également le nombre de sujets nécessaires). En effet, le sujet est pris comme son propre témoin.

Ces études sont réservées à des situations particulières : maladie stable durant l'étude ou étude sur des volontaires sains, conditions basales similaires au début de la première et de la deuxième phase thérapeutique, mesure objective des résultats, absence d'effet période (meilleur résultat dans une phase plutôt que dans l'autre), durée de période appropriée pour observer l'effet thérapeutique, recrutement suffisant et patients assez motivés pour accepter un doublement de la durée d'étude (6).

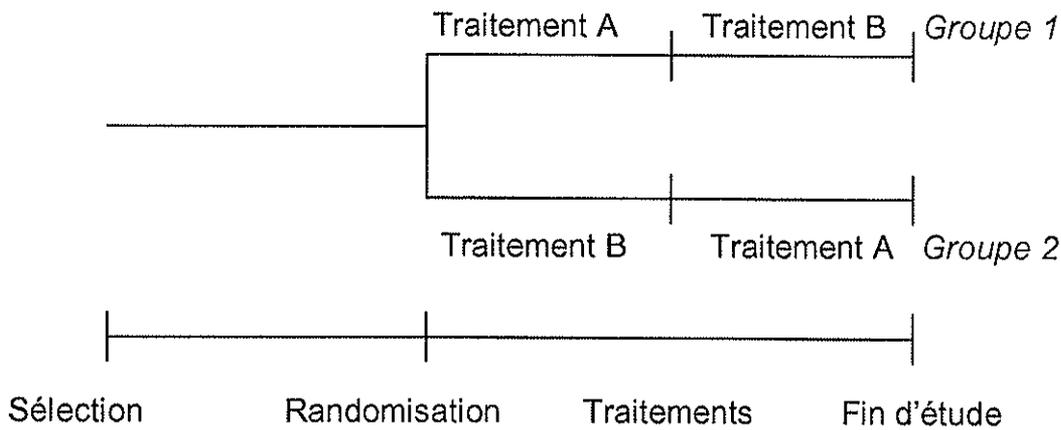


Figure 4 : Etude en cross over de deux traitements par deux groupes de patients (48)

- *Appariement* : il s'agit de répartir les sujets en constituant des paires (une personne dans chaque groupe) possédant, idéalement, les mêmes caractéristiques et dont on peut penser qu'ils réagiront de la même façon au traitement. Par tirage au sort, il est attribué par exemple le traitement A à un des membres de chaque paire et B à l'autre. Cette méthode permet de contrôler la disparité entre les sujets recevant les différents traitements mais présente la difficulté de constituer des paires.

II.1.2.5.4 Randomisation

La randomisation (terme anglais : random = hasard) signifie simplement tirage au sort. Elle a pour but de répartir les malades de façon aléatoire dans des groupes de traitement. Ce tirage au sort se fait suivant des procédures simples, généralement mises en œuvre par le centre coordinateur de l'essai (45).

Ce procédé permet d'affirmer l'imprévisibilité et l'indépendance par rapport aux caractéristiques des sujets, et l'accord avec les lois des probabilités sur lesquelles sont fondées les lois statistiques. Il permet donc de :

- répartir les malades dans chacun des groupes de traitement avec une probabilité fixée : ainsi s'il y a 2 traitements, cette probabilité est de $\frac{1}{2}$, ce qui signifie que chacun des sujets a autant de chance de recevoir un traitement que l'autre ;

- réaliser l'analyse statistique d'une étude dans des conditions satisfaisantes. Les tests statistiques supposent en effet une répartition aléatoire des facteurs pronostiques mais aussi des erreurs et des caractères non contrôlés (45) ;

- réduire les biais liés à l'attribution des traitements aux patients. L'investigateur ne doit pas avoir la possibilité de connaître le traitement qui sera assigner au patient à inclure. Cela permet d'éviter la sélection (inclusion ou exclusion) de sujets selon le traitement qui leur est attribué ;

- permettre la réalisation d'un aveugle effectif, notamment d'un double aveugle ;

- réduire les risques des études tels que le biais de répartition établissant une relation systématique aux facteurs pronostiques, la constitution de groupe de contre-indication ou de refus d'un traitement et la constitution de séries non synchrones (historiques), de conditions et d'environnement différents.

La randomisation est une norme scientifique indispensable pour démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une thérapeutique. L'indépendance des résultats des conditions d'étude est primordiale.

Cependant, elle n'assure pas une répartition égale des paramètres dans les groupes et n'élimine pas les différences entre groupes.

C'est pourquoi, il est possible d'avoir recours à la stratification dont l'objectif est d'assurer une répartition équivalente de certains facteurs démographiques (âge, sexe...) ou pronostiques (hypertendus et non hypertendus...) entre les différents groupes de traitement (6).

II.1.2.5.5 L'aveugle

La notion d'aveugle correspond à l'absence de connaissance du traitement attribué au cours de l'étude. Il peut intéresser le malade, l'investigateur, mais aussi l'ensemble des personnes impliquées dans l'étude.

En effet, lors de la planification d'une étude clinique, il faut avoir le souci constant d'éviter les biais, erreurs systématiques pouvant favoriser ou défavoriser un des traitements comparés. L'une des sources importantes de biais est l'idée préconçue que l'on se fait des résultats (6).

II.1.2.5.5.1 Justification des études « en aveugle »

L'investigateur ne peut jamais être à 100% objectif : scepticisme et préjugé envers le nouveau traitement. Même s'il est complètement impartial en début d'étude, les premiers résultats de l'essai d'une nouvelle molécule, trop précoces pour permettre une conclusion, entraînent soit une certaine méfiance soit de l'enthousiasme. Par conséquent, les résultats peuvent en être affectés (subjectivité) et l'intérêt porté au recrutement des malades peut en souffrir. Dans le cas d'une étude comparative en ouvert (non aveugle), il existe très souvent un traitement préféré, pouvant varier entre le début et la fin de l'étude. Les erreurs de mesure et d'interprétation augmentent alors plus souvent, favorisant le traitement préféré.

La conviction de l'investigateur influence également le résultat : hétérosuggestion et effet psychothérapeutique meilleur. De même, le scepticisme ou le désir plus ou moins conscient de ne pas trouver de différence rendent les comparaisons moins sensibles.

De la même manière, le patient peut croire aux propriétés thérapeutiques du traitement prescrit et être favorablement influencé :

- en faveur du nouveau traitement, en étant plus tolérant envers les effets indésirables, en améliorant les résultats (auto-suggestion) ;

- en faveur du traitement de référence, en faisant abstraction de ses espérances et de sa confiance en un nouveau traitement (44).

En effet, certains critères de jugement sont objectifs tels que le résultat d'un dosage sanguin ou la survie d'un malade, alors que d'autres comme la lecture d'un cliché radiographique ne sont qu'apparemment objectifs et peuvent conduire à des divergences d'interprétation en fonction de l'observateur. D'autres critères de jugement sont subjectifs, en ce qui concerne leur interprétation tant pour l'observateur que pour le malade, un bon exemple est l'évaluation de la douleur.

Les participants peuvent donc se laisser influencer par la connaissance du traitement attribué.

De plus, un essai en ouvert est souvent jugé moins crédible qu'un essai en aveugle, car il existe toujours une suspicion de non respect de l'attribution aléatoire des traitements. L'acceptation du travail pour publication peut en dépendre.

II.1.2.5.5.2 Classification des essais sans aveugle et avec aveugle

- Etudes ouvertes « open label »

Ces études sont construites sans aucun aveugle. A la fois investigateur et malade connaissent le traitement attribué.

Elles sont évitées lorsque cela est possible car elles peuvent conduire à de nombreux biais.

Elles sont utilisées pour :

- des études pilotes avec critère de jugement objectif ;
- des études de phase I de pharmacocinétique, ou dose-réponse chez des patients malades ;

- des situations inhabituelles (réanimation...), études de sécurité portant sur des populations de très grande taille avant mise sur le marché (difficulté de mise en place d'études en aveugle) ;

- des études de pharmacovigilance, observance et tolérance des thérapeutiques en utilisation normale sur la population ;

- des études de phases II et III de trop longue durée dont l'utilisation d'un procédé en aveugle est incompatible avec des considérations éthiques.

- Etudes en simple aveugle

Un des deux protagonistes, malade ou patient, ignore le traitement attribué, l'autre le connaît.

Généralement, c'est le patient qui n'est pas informé. Les traitements doivent être d'aspect identique (aspect, odeur ...) et leur mode d'administration similaire. Une liste préétablie, par ordre d'entrée, doit être utilisée pour l'attribution du traitement.

Plus rarement, c'est l'investigateur qui ignore le traitement attribué, ceci peut être lié à la difficulté de rendre semblable les traitements administrés.

L'expérience montre que ces études sont souvent proches des études ouvertes. Elles comportent de nombreux biais liés à la connaissance du traitement et à son influence sur les participants et sur les résultats. De plus le risque de fuites est majeur.

Ces études sont pratiquement aussi complexes à concevoir et à réaliser que les études en double aveugle, c'est pourquoi la question des motivations réelles des promoteurs et investigateurs se posent quant à ce choix.

Ces études sont donc réservées aux rares cas où le double aveugle est impossible à réaliser, en le préférant malgré tout aux études ouvertes.

- Etudes en double aveugle

Ni le patient, ni les membres de l'équipe soignante ne connaissent la nature réelle des traitements administrés jusqu'à la fin de l'étude.

Ces études sont préférées car elles fournissent des données plus fiables. Même si elles sont complexes au niveau de leur conception et réalisation, cette propriété justifie à elle seule leur utilisation.

Pour réaliser une étude en double aveugle, il faut préparer une table de randomisation avec l'attribution des traitements au hasard selon une liste préétablie.

La personne gérant le code de cette liste doit être indépendante des autres intervenants de l'étude.

Des lots numérotés sont réalisés à partir de la liste codée, avant le début de l'étude. Ceci permet de conserver l'aveugle, les malades seront inclus par ordre d'entrée dans l'essai.

Les emballages de traitements sont identifiés par le numéro d'ordre, qui sera reporté (grâce à une étiquette autocollante) sur le cahier d'observation.

Le double aveugle est actuellement considéré comme la meilleure structure d'étude dans la majorité des situations. Il faut s'assurer que l'aveugle est réel et qu'il persiste tout au long de l'étude.

- Autres types d'études

Des études en triple aveugle (toute personne plus ou moins liée à l'étude ignore le traitement du patient) ou par combinaisons d'aveugle (plusieurs types d'aveugle au cours de plusieurs étapes de l'étude) sont parfois utilisées mais requièrent des conditions d'application difficiles. Par exemple, dans la première partie de l'essai, un type de procédé d'aveugle peut être utilisé (double aveugle) et dans la seconde partie d'un même essai, un autre procédé est appliqué (simple aveugle). Une

troisième partie de l'essai peut de nouveau utiliser un procédé aveugle identique à celui de la première partie, ou un procédé aveugle totalement différent. Dans d'autres essais, certains patients peuvent suivre un procédé d'aveugle alors que d'autres patients suivent le même protocole sous un type d'aveugle différent. Le procédé d'aveugle peut également être modifié en cours d'étude en fonction de certains critères (par exemple : quand un patient hospitalisé rentre chez lui, le double aveugle peut être levé et le traitement poursuivi en ouvert) (48).

II.1.2.5.6 Exemple de plan d'études

- Phase I : Etude en simple aveugle versus placebo d'évaluation de la tolérance et de la pharmacocinétique d'administrations intraveineuses et intramusculaires répétées de X chez des volontaires sains caucasiens.

- Phase III : Etude randomisée en double aveugle versus placebo comparant le traitement A et le traitement B chez des sujets hypertendus pendant 12 semaines.

Dans ces deux exemples, il s'agit d'essai en parallèle, en effet ce sont les plus usités et s'appliquent à la plupart des études. Cette méthode est solide, c'est à dire résistante aux principaux aléas pouvant survenir lors de sa réalisation (par exemple : consultations ou résultats manquants). Un système d'aveugle est utilisé (simple ou double aveugle) afin d'éviter les biais.

Ces études sont randomisées, ainsi le tirage au sort garantit l'imprévisibilité du traitement au moment de l'examen des critères de sélection, l'indépendance vis à vis des caractéristiques des sujets, et la répartition aléatoire des facteurs de variabilité non contrôlés entre les différents groupes de patients.

Dans chaque cas, un comparateur est utilisé. Dans la phase I, il s'agit d'un placebo permettant d'étudier la tolérance au produit à l'essai. En ce qui concerne l'étude de phase III, le produit à l'étude (A) est comparé à la fois à un placebo et au produit B considéré comme le produit de référence. Il s'agit de montrer la supériorité

du produit à l'étude par rapport au placebo et la non infériorité par rapport au produit de référence.

Les essais destinés à prouver un effet pharmacodynamique ou un effet indésirable sont volontiers comparatifs au placebo. La comparaison au placebo permet de neutraliser l'intervention de facteurs extérieurs tels que des variations de la température ambiante, des infections virales mineures, des erreurs de laboratoire systématiques passées inaperçues.

Pour la phase I, la population requise est formée de volontaires sains, alors que pour la phase III l'étude porte sur des sujets avec une pathologie déterminée (sujets hypertendus).

Ces deux plans d'étude sont adaptés à la phase de l'essai.

II.1.2.6 Choix des différents traitements

II.1.2.6.1 Définitions

Placebo : il s'agit d'un produit pharmacologiquement inactif.

Produit de référence : il s'agit d'un produit déjà sur le marché et ayant fait ses preuves dans l'efficacité de la pathologie étudiée.

Groupe témoin : il s'agit du groupe de sujets de référence qui reçoivent un traitement dans le but de comparer les résultats obtenus avec ceux d'un groupe de sujets traités par la molécule à étudier (6).

II.1.2.6.2 Choix du groupe témoin

L'objectif d'un groupe témoin est de diminuer les biais. Dans les conditions optimales, ce groupe devrait être semblable au groupe étudié, afin de mettre en évidence d'éventuelles différences liées uniquement au traitement.

Le choix entre un placebo et le produit de référence est dicté par l'objectif de l'étude et des limitations d'ordre éthique.

Si l'objectif est de prouver l'action pharmacologique intrinsèque du médicament à tester, la comparaison avec le placebo est incontournable.

La comparaison à un produit de référence est destinée à mettre en évidence une éventuelle différence d'activité (supériorité ou non infériorité du traitement étudié).

Le placebo est donc intéressant lors d'études de phase I à III cependant pour des questions d'éthique particulières, il est préféré de petites doses de produit actif de référence. La préférence va également à l'administration d'un traitement placebo plutôt qu'à une absence de traitement.

Il n'est licite d'employer un placebo que lorsqu'il n'existe pas de traitement de la maladie ou dans le cas d'une affection bénigne. Cependant il est plus facile de démontrer la supériorité d'un nouveau produit en le comparant à un placebo plutôt qu'au traitement de référence (le nombre de sujets est moindre car la différence observée entre les deux traitements est plus importante) (45).

Le choix d'utiliser le traitement de référence sera réservé aux traitements dont l'efficacité a déjà été démontrée. Il peut s'agir d'un traitement leader d'une classe thérapeutique comme l'aspirine souvent utilisée comme étalon pour les études d'antalgiques mineurs, ou d'un traitement nouvellement mis sur le marché, recommandé ou largement accepté par consensus pour l'affection à traiter.

En théorie, le produit de référence choisi devrait être le « meilleur des traitements connus ». En pratique, il est en général impossible de proposer une hiérarchie indiscutable des différents traitements existants. En effet, leur appréciation change dans le temps et selon les pays, d'où l'intérêt d'utiliser plusieurs comparateurs.

Aux critères médicaux s'ajoutent :

- des critères réglementaires (pour être reconnu comme produit de référence, le produit utilisé doit être enregistré pour l'indication traitée dans tous les pays où se déroule l'essai) ;
- des critères pharmaceutiques (faisabilité galénique de présenter les produits à comparer sous la même forme dans le cas d'essai en double aveugle) ;
- des critères économiques (prix des traitements de référence) (44).

Certains essais peuvent être effectués sur 3 groupes avec un groupe placebo, un groupe avec le traitement de référence et un groupe avec la substance à tester ; ce qui permet de valider le nouveau produit contre placebo, en particulier si la différence ne se révèle pas significative par rapport au traitement de référence.

Tableau 2 : Eléments de choix du comparateur (44)

	Placebo	Produit de référence
Objectif	Effet pharmacologique réel	Au moins « équivalence » avec un traitement reconnu et si possible Progrès par rapport à un ancien traitement
Différence Recherchée Δ	Grande	Petite
Analyse	Test unilatéral éventuellement	Test bilatéral toujours et intervalle de confiance (équivalence)
Nombre de cas	Faible	Important
Problème majeur	Ethique (sélection des cas)	Choix d'un produit récent et Conditions équitables d'administration

Rappel : un test unilatéral a pour but de démontrer la supériorité d'un traitement par rapport à l'autre, hypothèse unique du type $A > B$.

Un test bilatéral a pour but de démontrer la supériorité d'un traitement A par rapport au traitement B, $A > B$, ou la supériorité du traitement B par rapport à A, $B > A$. Il s'agit dans ce cas d'une hypothèse double.

II.1.2.6.2 Voie d'administration et posologie

Souvent, la voie d'administration s'impose aux concepteurs d'un protocole et ne constitue pas une source de discussion.

Quand plusieurs voies sont disponibles, il faudra étudier les avantages et les inconvénients de chacune d'elles. Dans certains cas, l'objectif du protocole pourra être la comparaison entre différentes voies d'administration. Quoiqu'il en soit, le protocole doit contenir des informations claires sur le mode d'administration surtout pour les voies autres que la voie orale (6).

Le choix des doses à administrer et de la fréquence d'administration lors d'un essai est également très important, car de ces doses dépendront les effets attendus et indésirables observés, donc le résultat de l'étude.

La posologie, la fréquence d'administration et les horaires d'administration doivent être très précisément standardisés, en particulier concernant les intervalles entre le produit testé et le repas, la prise de boissons, la durée d'administration du traitement.

De même la manière dont l'observance au traitement (adhérence au traitement) sera jugée, doit être précisée, en respectant le caractère « aveugle » de l'essai. L'éventualité de traitements associés pour l'essai doit être envisagée ainsi que la manière de les gérer (liste de traitements autorisés et liste de traitements interdits).

De plus, le choix de la posologie (fixe ou par ajustement) devra être optimal pour chacun des traitements étudiés, en particulier pour le traitement de référence.

Dans le cas de protocole avec ajustement thérapeutique, l'adaptation thérapeutique ne doit laisser aucune place à l'improvisation. Une présentation claire et simple doit être réalisée par exemple sous forme de tableaux.

L'aspect pratique devra également être abordé : approvisionnement, stockage, délivrance, récupération et destruction.

II.1.2.6.3 L'arrêt des traitements antérieurs

Lors des essais de traitement prolongé de maladies chroniques, il est difficile de limiter la sélection à des patients « neufs » c'est à dire non traités antérieurement pour la pathologie étudiée. Il faut donc arrêter ce traitement antérieur mais uniquement si son action était jugée insuffisante, sinon cela est contraire à l'éthique de l'interrompre.

Il est en général nécessaire de prévoir une période d'arrêt du traitement antérieur, et donc une fenêtre thérapeutique dont la durée est proportionnelle à la rémanence de l'effet thérapeutique du traitement interrompu.

II.1.2.6.4 Les traitements associés, autorisés ou non

L'idéal serait que tous les patients puissent se passer de tout autre traitement que celui administré pour l'essai, pendant toute l'étude et jusqu'à l'évaluation du critère de jugement. Ce n'est pas toujours possible, c'est pourquoi une liste des traitements autorisés et interdits doit être précisée.

Les traitements prescrits pour une autre pathologie, seront en général poursuivis à condition qu'ils n'interagissent pas ni avec le traitement étudié ni avec sa méthode d'évaluation. Certains médicaments liés à la pathologie ou occasionnellement utilisés (antalgiques) pourront également être employés s'ils remplissent les mêmes critères.

Les traitements interdits ne sont autorisés chez aucun patient de l'essai. S'ils sont indispensables au patient (ou si le malade ne veut pas arrêter ses médicaments), ils constituent des critères d'exclusion lors de la sélection des sujets (44).

Les médicaments autorisés ou proscrits doivent bien sûr être les mêmes dans les différents groupes de traitement.

II.1.2.7 Nombre de sujets nécessaires (nsn)

C'est le nombre de sujets devant terminer l'étude avec les informations correspondant aux critères de jugement et surtout au critère principal (6). Il est important de définir une date de fin d'étude ou une durée d'étude. Le nombre de sujets nécessaires est différent du nombre de participants, d'inclus, et de présélectionnés. En effet, il ne tient pas compte des sujets sortis d'étude, perdus de vue ou ayant interrompu l'étude.

Ce nombre constitue un ordre de grandeur, il pourra être réévalué au vu d'une étude pilote. Le calcul du nsn doit être expliqué dans le protocole et justifié par des études similaires préalablement effectuées, des données publiées ou par un essai pilote.

Le nombre de sujets à inclure dans une étude comparative dépend de plusieurs paramètres, les paramètres cliniques comprenant la variabilité du critère de jugement retenu et la différence cliniquement intéressante que l'on souhaite mettre en évidence entre les traitements comparés. Il est également lié aux paramètres statistiques tels que les risques d'erreur : accepter à tort une différence qui en réalité n'existe pas, risque de première espèce (α) ; laisser passer une différence qui existe réellement, risque de deuxième espèce (β).

Le nsn dépend également :

- du plan expérimental utilisé, moins de patients sont nécessaires pour un essai en cross over (sujet pris comme son propre témoin) que pour un essai en parallèle ;

- de la proportion des patients dans chaque groupe. Si les groupes sont de taille différente, il est nécessaire d'augmenter le nombre de sujets pour obtenir la même puissance (niveau de certitude) du test que pour un essai avec des groupes de même effectif ;

- de la méthode statistique choisie ;
- du type de test (unilatéral ou bilatéral) ;
- du choix d'une étude intermédiaire.

Ce calcul est donc très important, il conditionne la probabilité de déceler une différence entre les traitements comparés d'un essai contrôlé. Il faut d'autant plus de sujets que :

- la différence à déceler est petite ;
- la variabilité des résultats est importante ;
- une probabilité faible de faux résultats positifs est accepté ;
- un niveau de certitude élevé de détection d'une différence donnée est souhaité.

Remarque : *Essais monocentriques ou multicentriques*

Dans le cas d'une étude clinique avec un nombre important de patients à inclure, il est presque impossible à un seul centre (essai monocentrique) d'assurer, dans des délais raisonnables, le recrutement de l'effectif requis, surtout si la pathologie concernée est rare.

En revanche, l'association de plusieurs centres dans un essai commun (essai multicentrique) permet d'obtenir plus vite le nombre de sujets nécessaires et donc de raccourcir la durée d'inclusion des malades. Il en résulte généralement un gain de temps appréciable notamment pour le maintien de la motivation des participants.

De plus, plus un essai est long, plus il risque d'être obsolète avant d'être terminé, et plus les investigateurs risquent d'être démotivés par la routine.

A cela s'ajoute le fait que les résultats des essais multicentriques sont considérés comme plus fiables que ceux d'essais réalisés dans un seul centre. Cela tient au fait que le nombre et la diversité des investigateurs rendent leurs conclusions communes plus convaincantes et, en tout cas, en favorisent considérablement la diffusion. Cela tient également à ce que les patients inclus dans ce type d'essais sont, par définition, plus hétérogènes (quant à la pathologie, l'ethnie, les conditions

socio-économiques, le style de vie...) et ressemblent davantage à la population atteinte de la maladie, ce qui permet davantage d'extrapoler les résultats.

Cependant ce type d'étude est difficile à gérer : la coordination des centres doit être efficace, standardisée le plus possible et une bonne communication est indispensable entre les différents intervenants.

Ce type d'études est généralement utilisé pour les phases III et IV alors que les études monocentriques concernent les essais de phases I et II.

II.1.2.8 Amendement au protocole

En principe, toute modification au protocole doit être soumise au CCPPRB. Les principales raisons de modifications au protocole peuvent être :

- une modification liée au traitement (formulation, posologie, voie d'administration...);
- une modification des critères d'inclusion ou de non-inclusion ;
- une modification (augmentation) du nombre de patients à inclure (6).

Ces modifications ont en général une répercussion sur la sécurité du patient.

Dans les autres cas, le plus souvent administratif, il est laissé à la discrétion de l'investigateur d'informer le comité. Le promoteur transmet une note d'information au CCPPRB pour l'avertir, mais ne lui demande pas d'avis.

II.1.3 Plan type d'un protocole

II.1.3.1 Première Partie : Présentation de l'étude

II.1.3.1.1 Page de titre

Elle doit comporter (49) :

- le titre du protocole, son numéro d'identification et la date ;

- le numéro et la date de toutes les modifications du protocole ;
- la phase de développement de l'essai ;
- les coordonnées du promoteur (nom, adresse, téléphone, fax, e mail) et du responsable de l'étude ;
- les coordonnées de l'investigateur responsable de la réalisation de l'essai et des co-investigateurs, adresse et numéro de téléphone de l'endroit où se déroule l'essai ;
- le nom et l'adresse du laboratoire clinique ainsi que des autres services médicaux ou cliniques, ou des établissements participant à l'essai ;
- la mention « confidentiel » si nécessaire.

II.1.3.1.2 Résumé Synoptique

Il est généralement présenté sous forme de tableau et tient en général en 1 à 2 pages (voir annexe 3 : Résumé du protocole).

Les caractéristiques essentielles de l'essai sont présentées selon le plan suivant :

- le titre de l'étude ;
- la méthodologie :
 1. objectif principal et secondaire et nombre de sujets,
 2. critère de jugement,
 3. critères de sélection,
 4. déroulement de l'essai,
 5. lieu et durée.
- le nom et la description des produits de recherche ;
- la description du mode d'administration, de la posologie, du schéma posologique et de la période de traitement ;
- la déclaration indiquant que l'essai sera réalisé conformément au protocole, aux BPC et aux exigences réglementaires applicables ;
- la description de l'analyse statistique prévue ;
- les références à la documentation (publications) et aux données ayant un lien avec l'essai et servant de renseignements généraux pour l'essai.

II.1.3.1.3 Table des matières et Glossaire

Le glossaire est indispensable pour répertorier le vocabulaire spécifique lié à la pathologie et aux essais cliniques.

II.1.3.2 Deuxième Partie : Contenu

II.1.3.2.1 Justification de l'étude

Il faut montrer l'intérêt de réaliser cette étude chez l'homme et que le problème n'a pas encore été résolu par des travaux antérieurs (en énonçant une revue de la littérature et en faisant référence à la bibliographie).

Il faut résumer les travaux expérimentaux et les études cliniques antérieurs (pré-requis) en donnant les risques et les avantages connus et éventuels.

II.1.3.2.2 Objectifs et but de l'essai

Les objectifs détaillés et le but de l'essai doivent être précis et découler du paragraphe précédent, il s'agit de présenter :

- l'objectif principal ;
- les objectifs secondaires.

II.1.3.2.3 Plan expérimental et schéma d'étude

La description de la conception de l'essai doit comprendre les points suivants :

- la description du type d'essai à réaliser : étude comparative ou non, étude contre placebo ou produit de référence, et conception en parallèle, croisée ou en plan factoriel ;
- l'étude monocentrique ou multicentrique ;
- le schéma d'étude (design) : marche à suivre et étapes de l'essai ;

- la description des mesures prises pour réduire/éviter les biais incluant la méthode d'allocation des traitements (tirage au sort), le recours d'une méthode à l'insu en simple aveugle ou en double aveugle ;
- la durée prévue de la participation des sujets et description des étapes (phase de sélection, phase d'investigation et bilan de fin d'étude) et de la durée de toutes les périodes d'essai, notamment le suivi, s'il y a lieu ;
- le tableau récapitulatif de tous les examens à effectuer à chaque visite (44).

II.1.3.2.4 Caractéristiques des sujets

Les critères d'inclusion des sujets correspondent aux caractéristiques démographiques et aux caractéristiques liées à la pathologie des sujets à inclure. Elles doivent être précisées en détail.

Les critères d'exclusion des sujets sont les caractéristiques des sujets qui ne pourront être inclus dans l'étude sur le plan démographique, sur le plan médical mais aussi sur le plan administratif (liées à la non compréhension du patient, problème de langue ou l'impossibilité de participer à la totalité de l'essai...). Elles doivent également être notées.

Les critères de retrait des sujets, correspondant à l'arrêt du traitement, doivent être présentés et les procédures d'arrêt du traitement ou critères de poursuite doivent être détaillés. Les informations suivantes sont spécifiées :

- la marche à suivre pour retirer un sujet de l'essai ou arrêter le traitement avec le produit de recherche ;
- le type de données à recueillir pour les sujets sortis prématurément de l'étude et le moment où ces données doivent être recueillies ;
- la méthodologie pour remplacer les sujets, s'il y a lieu ;
- le suivi des sujets qui ne sont plus traités avec le produit ou qui ont été sortis de l'essai.

II.1.3.2.5 Nombre de sujets

La méthode statistique de calcul du nombre de sujets à inclure dans l'essai (effectué sur le critère principal) doit être présentée. Ce calcul tient compte de la différence minimale cliniquement intéressante à mettre en évidence, du risque de 1^{ère} espèce (α) et de 2^{ème} espèce (β), de la variance et de la puissance désirée ($1-\beta$).

Les formules utilisées ainsi que les références bibliographiques des articles d'où sont issues les estimations des moyennes (et des variances) ou pourcentages retenus pour ces calculs doivent être indiqués.

Pour les essais multicentriques, le nombre de sujets prévu pour chaque centre doit être indiqué ; le choix de la taille de l'échantillon, de la puissance de l'essai et une justification clinique doivent être reportés.

II.1.3.2.6 Traitement administré aux sujets

Toutes les données liées au traitement doivent être présentées :

- la présentation du traitement étudié à administrer aux sujets, la formulation et le dosage, en précisant les caractéristiques physico-chimiques et galéniques ainsi que les modalités de prescription et de comptabilité ;

- la présentation du produit de référence ou placebo si applicable, la formulation et le dosage, en précisant les caractéristiques physico-chimiques et galéniques ainsi que les modalités de prescription ;

- le mode d'administration, les doses, les schémas posologiques, les périodes de traitement et les périodes de suivi, pour chaque sujet traité avec le produit de recherche ou participant à l'essai ;

- la description du conditionnement (exemple boîte contenant 4 blisters de 8 comprimés) et de l'étiquetage des produits ;

- la liste des médicaments ou traitements autorisés (y compris les antidotes) et non autorisés avant ou durant l'essai ;

- les méthodes de surveillance concernant la conformité de l'essai : calcul de l'observance (détaillée dans le paragraphe II.2.1.2.5) ;

- les procédures de comptabilisation des produits à tester : circuit des unités thérapeutiques, traçabilité : approvisionnement, attribution, stockage (dans un endroit sûr, sous la responsabilité de l'investigateur ou de toute personne habilitée à conserver et distribuer des médicaments) et destruction.

II.1.3.2.7 Modalités du tirage au sort

Il est nécessaire de décrire la méthode utilisée pour le tirage au sort (par bloc ou minimisation) et les variables de stratification éventuellement retenues.

Les modalités de sa réalisation pratique doivent être décrites : liste de randomisation ou randomisation centralisée.

Dans un essai en double aveugle, le nom et les coordonnées des personnes à contacter doivent être indiqués pour connaître le traitement administré à un patient donné (décodage) en cas de problème.

II.1.3.2.8 Critères d'évaluation

Ce paragraphe contient :

- la description des paramètres liés à l'efficacité et à la sécurité : informations sur les conditions et les techniques de mesure des critères de jugement (standardisation), précision sur le moment de recueil des données (le même pour tous les patients) ;
- les méthodes et intervalles pour évaluer, consigner et analyser les paramètres d'efficacité et de sécurité ;
- les procédures pour obtenir les rapports et pour consigner et signaler les événements indésirables et les maladies intercurrentes.

II.1.3.2.9 Evènements indésirables

Le rappel des définitions d'un événement indésirable (EI) et d'un événement indésirable grave (EIG) doit être effectué. Les définitions sont présentées dans le chapitre cahier d'observation (II.2.1.2.10).

Le protocole doit également présenter les procédures à suivre lors d'un événement indésirable grave et sa déclaration.

II.1.3.2.10 Considérations statistiques

La description des méthodes statistiques à utiliser (degrés de signification) et notamment le calendrier de toutes les analyses périodiques prévues (analyses intermédiaires éventuelles) doivent également être réalisés dès l'élaboration du protocole.

Par exemple, dans le cas d'une étude de phase I, il est précisé que les paramètres pharmacocinétiques tels que la concentration maximale (C_{max}), l'aire sous la courbe (AUC) et la demi-vie ($T_{1/2}$) seront étudiés par une analyse de variance à quatre facteurs (ANOVA) : les facteurs traitements, âge, sexe et séquence. Ceci permet de connaître l'influence de chacun de ces éléments sur la réponse au traitement.

La marche à suivre pour signaler tous les écarts par rapport au plan statistique original doit être décrite et justifiée dans le protocole ou dans le rapport final (s'il y a lieu), de même que les méthodes pour tenir compte des données manquantes, inutilisées ou erronées.

La population pour l'analyse doit être déterminée ; c'est à dire donner le choix des sujets à inclure dans les analyses. Il peut s'agir de tous les sujets de l'essai, de tous les sujets ayant reçu une dose, de tous les sujets admissibles, de tous les sujets évaluable, etc.

Les principales analyses effectuées sont :

- l'analyse en intention de traiter (ITT) : tous les sujets randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement avec au moins une évaluation disponible pendant la période de traitement ;

- l'analyse per protocole : tous les sujets de la population ITT sans déviation majeure du protocole.

Les critères d'abandon de l'essai et les procédures à suivre en cas d'interruption prématurée de la recherche doivent également être exposés.

II.1.3.2.11 Gestion des données, contrôle et assurance de la qualité

II.1.3.2.11.1 Contrôle et gestion des données

Des précisions ont préalablement été données sur les informations à collecter, concernant les facteurs étudiés et les critères de jugement.

D'autres informations doivent également être fournies sur :

- le mode de collecte et le calendrier ;
- les instruments de mesure utilisés ;
- les techniques de laboratoire ;
- les méthodes de travail sur le terrain,
- le matériel informatique utilisé et la technique : type d'ordinateur et de logiciel, mode de codage et saisie.

Des informations sur le déroulement du monitoring de l'étude doivent également être décrites : rappel des responsabilités de l'investigateur et du promoteur, utilisation et remplissage des cahiers d'observation et des formulaires d'évènements indésirables graves.

II.1.3.2.11.2 Audit et Inspection

Conformément aux réglementations nationales, le promoteur ou les autorités compétentes doivent pouvoir réaliser à leur discrétion un audit ou une inspection afin

de vérifier l'application des exigences réglementaires et le respect des Bonnes Pratiques Cliniques.

En signant le présent protocole, l'investigateur autorise l'accès des dossiers de l'étude aux auditeurs du Service Assurance de Qualité Clinique et aux inspecteurs des Autorités de Santé.

Ces personnes, liées par le secret professionnel, ne doivent pas divulguer les informations à caractère personnel qu'elles sont amenées à connaître.

Au cours de ces audits ou inspections, les données figurant dans les cahiers d'observation seront comparées aux documents « sources ». L'ensemble de la documentation à conserver par l'investigateur ainsi que la comptabilité des produits à l'étude seront également vérifiés.

II.1.3.2.12 Éthique

Lors de la réalisation du protocole, les considérations éthiques mettent l'accent sur le respect de la personne, à travers les problèmes de confidentialité et le principe de la minimisation du risque.

Les mesures prises concernant les données du patient doivent être décrites : anonymat, accès limité, conservation des données après la fin de l'étude, identification des sujets impossible lors de la publication des résultats. Ceci doit donc être conforme aux recommandations et aux réglementations du CNIL (Comité National Informatique et Liberté) (50).

Les mesures prises pour garantir l'absence d'exposition du patient à un risque élevé et supérieur à un risque encouru en routine sont également précisées.

L'obtention d'un consentement éclairé du patient se prêtant à l'étude (suite à son information complète et loyale sur l'essai) doit être garantie (47).

II.1.3.2.13 Lieux de l'essai et coordonnées de l'équipe

Le(s) lieu(x) de réalisation de l'essai doi(ven)t être précisé(s). Une recherche sans bénéfice individuel direct (essai de phase I) n'est autorisée que dans un centre agréé par le ministère de la santé (article R 2021 du CSP (12)).

Une liste des noms et fonctions des membres de l'équipe de recherche doit être fournie avec le protocole.

II.1.3.2.14 Durée présumée de l'essai

La date de début de l'essai et la date prévue de fin d'essai en précisant la période d'inclusion et la durée de suivi doivent être indiquées. La durée totale est la somme des deux périodes.

II.1.3.2.15 Financement et assurance

Le point doit être fait sur le financement et l'assurance liés à l'étude, si ces questions ne sont pas traitées dans un document distinct du protocole.

En effet, le promoteur doit souscrire à une assurance (correspondant aux risques encourus par les sujets pendant la durée de l'étude) qui couvre l'investigateur et ses collaborateurs co-investigateurs ; cette assurance est conforme aux lois et exigences nationales (article R 2047 à R 2053 du CSP (12)).

II.1.3.2.16 Règles en matière de publication

Les règles en matière de publication doivent être indiquées, si cette question n'est pas traitée de façon distincte.

Il est de la responsabilité du promoteur d'encourager la présentation et/ou la publication des résultats des essais cliniques, qui seront faites après vérification et validation des données.

L'investigateur soumettra au promoteur une copie manuscrite de la présentation et/ou de la publication, au minimum quarante-cinq jours avant sa soumission à la revue visée, pour révision et commentaires s'il y a lieu, notamment en ce qui concerne la confidentialité des informations.

II.1.3.2.17 Rapport d'étude clinique

Un rapport clinique sera préparé pour une soumission à l'AFSSAPS sous la responsabilité du promoteur suite à la réalisation de cet essai.

II.1.3.2.18 Bibliographie

Dans cette section sont données les références des documents cités dans les différentes parties du protocole.

II.1.3.3 Troisième Partie : Annexes

Elles réunissent un certains nombre de documents :

- le plan schématique de l'étude ;
- la liste des investigateurs et le Curriculum Vitae de l'investigateur ;
- la page de signature entre l'investigateur et le promoteur, avec les signatures des intervenants impliqués dans l'étude. Ces signatures permettent de confirmer leur accord avec les termes du protocole ;
- le formulaire d'information et de consentement vierge des sujets ;
- le cahier d'observation vierge ;
- les documents d'approbation des différents décideurs ou institutions impliquées dans l'étude (hôpitaux, ministères...) ;
- les méthodes de dosages éventuels ;
- les procédures spécifiques de l'essai ;
- l'évaluation financière ;
- l'approbation du CCPPRB, lorsque celle-ci est obtenue (47).

II.2 AUTRES DOCUMENTS NECESSAIRES A LA MISE EN PLACE D'UN ESSAI

II.2.1 Cahier d'Observation ou Case Report Form (CRF)

II.2.1.1 Généralités

Les informations nécessaires à une étude doivent être reportées sur un document pré-établi, car pour être analysables, les différents renseignements utiles doivent être recueillis de façon correcte et uniforme (selon les Bonnes Pratiques Cliniques) ; c'est pourquoi le questionnaire doit faire partie intégrante du protocole. En effet, la réalisation du cahier d'observation doit se faire conjointement à l'élaboration du protocole, il ne faut donc pas attendre la finalisation de celui-ci pour s'atteler à cette tâche.

Le texte des Bonnes Pratiques Cliniques de l'ICH (24) précise que les CRF doivent permettre de recueillir l'ensemble des informations définies dans le protocole et donc de connaître en termes d'efficacité et de sécurité la molécule étudiée.

II.2.1.1.1 Informations recueillies

Les informations recueillies sont les suivantes :

- les renseignements généraux et administratifs indispensables à l'identification du sujet tels que son nom (sous réserve de l'accord du CNIL), son prénom (initiale ou prénom complet), son sexe, sa date de naissance, son numéro d'identification, etc. ;
- les données obtenues lors du bilan initial : résultats des examens nécessaires pour confirmer le diagnostic (des précisions sur la maladie traitée, sa gravité, son évolution, les pathologies associées), et de façon plus générale les éléments permettant de déterminer l'éligibilité du patient ;
- les facteurs pronostiques qui doivent être pris en compte ;

- la comptabilité précise des traitements reçus (traitement étudié ou traitements associés) pour calculer l'observance ;
- la valeur du critère de jugement principal et celle des critères secondaires relevés à chaque visite ;
- la nature et l'intensité des éventuels effets secondaires ;
- la tolérance biologique ;
- les observations non terminées (cas d'arrêt de traitement).

Le questionnaire doit être rédigé avec beaucoup de soin en collaboration avec les médecins et les statisticiens. Il faut trouver un juste équilibre entre trop et trop peu d'informations à recueillir (42).

En effet, dans la détermination du volume des données à recueillir lors d'un essai clinique, deux positions extrêmes peuvent être prises. Dans un premier scénario, les expérimentateurs ont réunis trop peu d'informations, de manière désordonnées, sur divers papiers assemblés en un tout sans avoir préalablement songé à la manière de les enregistrer. Les résultats sont alors corrects et complets pour certains examens et au contraire insuffisants pour d'autres pour une analyse statistique. Les données insuffisantes seront inutilisables pour l'analyse et limiteront l'interprétation de l'étude. Dans le pire des cas, les objectifs de l'essai ne seront pas atteints par suite d'un recueil insuffisant des données.

Dans un autre cas, le volume des données recueillies est de très loin supérieur à celui nécessaire pour répondre aux objectifs. Cet excès représente un danger pour la conduite et l'analyse de l'essai, qui peuvent se trouver menacées si le personnel doit perdre un temps abusif auprès des patients pour réunir des données. L'ensemble de l'équipe peut se plaindre du travail répétitif, le patient se lasser des examens et interrogatoires multiples et les informaticiens se sentir gagnés par l'ennui. Enfin, les statisticiens et les cliniciens analysant et interprétant les résultats n'en utilisent qu'une fraction pour éviter d'être « engloutis » par un flot d'informations sans intérêt.

Pour éviter ces deux situations extrêmes trop courantes, le concepteur de ce formulaire doit analyser l'intérêt global et individuel des données, créer des rubriques

lui paraissant importantes et supprimer celles semblant superflues. Le volume des informations recueillies est fonction des objectifs fixés, des résultats antérieurs et du mode d'exploitation des données dans le rapport d'expertise (48).

Ce document doit être rempli sous la responsabilité du médecin qui examine et traite le malade. L'idéal est de le remplir au fur et à mesure, au décours d'une consultation ou d'une hospitalisation.

II.2.1.1.2 Présentation

Sur chaque page du cahier d'observation est pré-imprimé le numéro du patient que l'on peut généralement décomposer en 3 parties : numéro d'identification du centre, numéro du patient lors du screening et numéro de randomisation. Chaque feuillet est en général sous format triplicate de 3 feuillets de couleurs différentes :

- un feuillet jaune conservé par l'investigateur restant dans le CRF,
- un feuillet rose récupéré par le moniteur lors de ses visites de monitoring et conservé par le promoteur,
- un feuillet blanc transmis au data management par le moniteur, pour l'analyse de l'étude.

Chaque page du CRF comprend en général deux parties :

- une partie gauche qui contient les questions destinées à recueillir les données,
- une partie droite destinée à coder les données dans le but de les informatiser.

Pour plus de clarté, ces deux parties doivent être bien séparées.

La langue utilisée pour la rédaction du CRF peut être le français pour un essai réalisé uniquement en France. Quand l'essai est réalisé dans un, deux, voire trois pays des traductions dans chaque langue sont possibles mais pour un essai international dans de nombreux pays, la langue utilisée est l'anglais.

Cependant, même lorsque des traductions sont réalisées par des personnes compétentes, il faudra toujours vérifier la cohérence des termes médicaux et techniques entre les différentes versions car les contre-sens sont fréquents et peuvent avoir des répercussions importantes.

Il est nécessaire de tester le questionnaire sur quelques dossiers avant la mise en route de l'essai pour s'assurer qu'il ne subsiste aucune ambiguïté dans les questions posées et que tous les renseignements pourront être correctement recueillis.

Les qualités indispensables à un CRF sont son exactitude (valeur juste de ce qui est à mesurer) et sa reproductibilité (obtention de mesures identiques d'un même examen de façon répétée) (47).

II.2.1.1.3 Conception générale du cahier d'observation

Différentes techniques sont utilisées pour réaliser un cahier d'observation. Les informations peuvent être recueillies logiquement selon deux procédés :

- soit chronologiquement : visite après visite,
- soit par type d'examen.

Les rubriques retrouvées dans un CRF sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Principales rubriques d'un cahier d'observation (48)

1. passé médical : général, spécifique à la maladie à évaluer ou à traiter ;
2. examen clinique, examen physique complet ou sommaire, examen neurologique complet ou sommaire (ou autre examen clinique spécialisé), paramètres cliniques fondamentaux, poids, taille ; examens particuliers en rapport avec la maladie ;
3. autres examens : électrocardiogramme, encéphalogramme, examen ophtalmologique, examen radiologique ou autres
4. examens biologiques, hématologiques, biochimiques, recueil et analyses d'urines, dosages médicamenteux, autres prélèvements et examens spécialisés ;
5. effets secondaires ;
6. paramètres d'efficacité ;
7. enregistrement de la posologie administrée (quantité de médicament prescrit, administré, changement de posologie) ;
8. médicaments associés ;
9. comptabilité des médicaments et contrôle de la compliance ;
10. évaluation globale du patient ;
11. commentaire de l'expérimentateur ;
12. sortie prématurée du patient.

II.2.1.1.3 .1 Approche par visite

Chaque cahier est constitué de plusieurs parties correspondant chacune à une évaluation, par exemple : visite de sélection, visite d'inclusion, visite(s) de suivi et visite de fin d'étude.

Dans chaque partie, les informations sont regroupées par type et présentées dans un ordre logique qui suit généralement le déroulement de la visite médicale : examen clinique général, examens spécifiques, biologie, etc.

Cette présentation simplifie le remplissage du cahier par l'investigateur au cours des différentes visites. Elle est d'autant plus pratique que les visites sont identiques ou similaires.

Un des inconvénients de cette méthode est la difficulté pour l'investigateur d'observer les évolutions dans les données, ce qui peut être préjudiciable aux soins ; à moins que cet effet soit recherché pour éviter une interaction de l'investigateur avec les données de l'essai.

Dans les essais prolongés, cette présentation est préférée car cela permet de détacher l'information des visites successives pour permettre le traitement des données au fur et à mesure qu'elles sont recueillies.

II.2.1.1.3.2 Approche par type d'examen

Les informations peuvent être regroupées par exemple selon un examen clinique standard, un examen spécialisé, un examen de laboratoire, un dosage spécifique, une radiologie... Pour chaque examen, les consultations ou dosages successifs sont présentés selon l'ordre chronologique, et de manière groupée.

Cette présentation est plus rarement utilisée. Elle permet pourtant un meilleur suivi de l'évolution des données et donc des réactions plus adaptées. Par exemple, dans un service de soins intensifs, une présentation synoptique est idéale, lorsqu'il s'agit de résultats obtenus toutes les heures (présentation des examens successifs sous forme de colonnes parallèles). Ainsi une présentation des résultats successifs dans un tableau permet une lecture synthétique des données, mais il est plus complexe pour l'investigateur de remplir ces formulaires, et le risque de réponse incomplète augmente.

II.2.1.1.3.3 Approche combinée

Dans le cas de certaines études, il est possible d'utiliser les deux types d'approches étudiées.

Pour faciliter la tâche des investigateurs, une approche globale par visite peut être retenue. Cependant, pour un suivi plus efficace des paramètres liés à la tolérance, certains examens de laboratoire peuvent être regroupés sur une même fiche située à part sur le cahier (6).

II.2.1.1.3.4 Rédaction des questions

Il est indispensable que les questions soient rédigées sans ambiguïté et de préférence dans les termes exacts où elles seront posées. Les questions doivent être posées dans un ordre logique et de telle manière qu'elles ne puissent pas influencer la réponse du sujet dans un sens ou dans l'autre.

Certaines formulations sont à éviter car mal formulées ou difficiles à renseigner, telles que :

- les questions trop subjectives : par exemple, la réponse à la question « souffrez-vous beaucoup ? » dépend du seuil et de la nature de la souffrance acceptable par un individu par rapport à un autre. Plutôt que de poser cette seule question, il vaut mieux poser une série de questions afin d'apprécier la fréquence, l'intensité ou la durée des épisodes douloureux. Il sera donc préféré des questions du type « souffrez-vous tous les jours ? Toutes les nuits ? Plusieurs fois par jour ? etc. » ou l'utilisation d'une échelle visuelle analogique pour évaluer l'intensité de la douleur ;

- les formulations ouvertes : en effet, elles engendrent une réponse rédactionnelle (recueil de trop d'information libre), impliquant une interprétation a posteriori ce qui n'est pas souhaitable. L'utilisation de questions fermées (l'investigateur coche un ou plusieurs choix parmi une liste) simplifie le travail de l'investigateur et les phases informatiques de saisie des données.

- les questions négatives : « absence de ... », « pas d'antécédent de... » ou même des questions doublement-négatives « absence de médicaments non autorisés ; oui-non » ;

- les questions relatives : « amélioration du traitement » sans référence précise à la visite précédente ou à la visite initiale ;

- les questions doubles : « et », « ou », « et/ou », « aucun des deux » ;

- les abréviations qui peuvent avoir des significations non similaires pour les différents intervenants : investigateurs, infirmières, statisticiens, ou même pour les praticiens de différentes spécialités ;

- le mélange de questionnaires de type check-list (chaque question doit être renseignée) et de questionnaires à choix multiples (une réponse unique doit être choisie sur un ensemble) entraînant la confusion de l'investigateur (44).

Il est donc préféré des questions fermées qui imposent une réponse claire et univoque : oui, non, je ne sais pas. De plus le codage de la question est facilité. Cependant aucun choix n'est possible en dehors des réponses proposées.

Le vocabulaire doit être approprié, simple, clair et précis. Le sens doit en être identique pour tout sujet potentiel quel que soit son statut socioéconomique, sa catégorie socioprofessionnelle ou son niveau d'éducation.

II.2.1.1.3.5 Rédaction des réponses

Pour toutes les questions pour lesquelles la réponse est chiffrée, il faut noter l'unité de mesure (gramme, unités internationales, millimoles, etc.) et prévoir des champs adaptés (cases) pour la réponse.

Il est recommandé d'ajouter à côté des questions posées, des instructions « aide-mémoire » afin de mieux guider l'investigateur dans le remplissage du cahier d'observation et de rappeler des caractéristiques du protocole. Par exemple au niveau du recueil de l'âge, à côté de la réponse, la mention suivante peut être ajoutée « si âge < 18 ans ou > 65 ans => non sélection » ; ou pour les antécédents

médicaux, il peut être spécifié la note « antécédents apparus dans les 6 mois précédant la sélection du patient dans l'étude ».

Pour éviter des erreurs de transcription, la rédaction des réponses peut être préparée de telle sorte que le médecin n'ait qu'à entourer ou remplir certaines rubriques.

Par exemple :

- Stade de la maladie: 1 – 2 – 3 – 4 – inconnu
- Poids : |_| |_| |_| Kg

Les réponses qui doivent être exprimées en clair (en toutes lettres) seront écrites dans un espace réservé à cet effet. Elles seront ensuite codées.

II.2.1.1.4 Réalisation des feuilles de recueil

II.2.1.1.4.1 Présentation

Chaque page doit comporter un identifiant du patient et de l'étude : initiales du patient, numéro d'identification du patient, numéro d'étude. La date et le numéro de la visite doivent également apparaître. Le remplissage soigneux de ces éléments est essentiel.

Lorsque le cahier d'observation est entier, l'information peut sembler redondante mais lorsque les doubles sont séparés (après chaque visite, séparation des copies destinées aux différents intervenants, saisie), elle devient indispensable.

Chaque page doit être numérotée dans l'ordre d'apparition dans le CRF. Chaque feuillet doit avoir un titre présentant de façon synthétique son contenu (antécédents médicaux, biologie...).

Une typographie claire et aérée est essentielle. Les blocs de questions doivent être séparés par un espacement approprié pour aider la compréhension et le

remplissage. Il est également important d'aérer les cases pour rendre la lecture agréable et faciliter le bon remplissage du cahier.

Le style doit être médical, familier pour les investigateurs qui devront remplir les cahiers.

II.2.1.1.4.2 Page standard

Des pages standard peuvent être utilisées pour différents essais. Leur avantage est d'éviter de refaire un travail répétitif en rédigeant de nouvelles pages à chaque essai. Cela permet également de prévenir les erreurs de conception, le module standard ayant été validé par l'usage. Des pages standards sont utilisées pour de nombreux modules de données : démographie, antécédents, traitements antérieurs et concomitants, événements indésirables, arrêt de traitement ou fin d'essai.

D'autres informations peuvent faire l'objet de pages semi-standardisées comme les modules de recueil de données de laboratoire et d'examen physique. Le format et le contenu est constant (libellé des questions, unités), mais certaines questions peuvent être ajoutées ou retranchées.

Les pages consacrées aux critères d'inclusion et d'exclusion, aux évaluations et aux explorations spécifiques sont le plus souvent réalisées pour chaque essai sauf dans le cas d'un même produit ou des produits d'une même classe (44).

Un exemple de quelques pages d'un cahier d'observation est présenté en annexe 5.

II.2.1.2 Présentation d'un Cahier d'Observation

Le CRF comporte 4 parties dont 3 correspondent aux 3 périodes précédant, durant et suivant l'administration du produit : sélection-randomisation, suivi d'étude et

fin d'étude, et des annexes pour les évènements indésirables, les traitements concomitants et la pharmacovigilance (portant sur les évènements indésirables graves).

La durée de la période thérapeutique est liée à de nombreux facteurs : objectifs de l'étude, données pharmacologiques et toxicologiques liées au principe actif, durée prévue de prise du traitement, variabilité de la maladie, etc.

La fréquence des évaluations (visites) et leur nature sont déterminées lors de la construction du protocole. Elles sont également réparties ou plus fréquentes en début d'essai si les intervalles sont inégaux.

Un nombre trop important, une fréquence trop rapide, un éloignement trop grand peut conduire à décourager les acteurs. Habituellement l'intervalle entre 2 visites se mesure en semaines ou en mois (≤ 3).

II.2.1.2.1 Page de présentation

Elle doit comprendre les éléments suivants :

- le titre de l'étude (et son numéro) ;
- les mentions : cahier d'observation (ou Case Report Form) et version finale (ou draft finalisé) avec la date d'émission ;
- la dénomination commune internationale du produit et le numéro de produit (déterminé par le laboratoire) ;
- le numéro du centre et le nom de l'investigateur ;
- le numéro du patient ou du sujet (en général pré-imprimé sur le cahier) et ses initiales ;
- éventuellement les coordonnées de personnes à contacter en cas de problème (sinon elles sont reportées à l'intérieur du CRF).

II.2.1.2.2 Instruction à l'investigateur et aide-mémoire

Il est de la responsabilité de l'investigateur de compléter les bordereaux fournis par le promoteur pour le recueil des observations et des données pertinentes de l'étude.

Les bordereaux seront totalement complétés, d'une façon claire et lisible pour permettre une interprétation fiable. Une feuille d'instruction réalisée à titre d'exemple est disponible en annexe 4.

Des aides-mémoires disséminés à des endroits critiques du CRF permettent également de rappeler certaines données à l'investigateur et de prévenir des erreurs.

Ces rappels peuvent concerner :

- les étapes de changement de traitement (sevrage, diminution des doses de traitement...).
- les modifications de posologie guidées par les résultats cliniques ;
- les dates de rendez-vous et d'examens supplémentaires ;
- les informations nécessaires au remplissage du cahier d'observation (44).

II.2.1.2.3 Consentement du patient

Le consentement du patient fait partie du cahier d'observation. Il est présenté en 2 exemplaires. A la sélection, le médecin doit informer le patient sur l'essai et lui faire signer et dater le consentement éclairé. Un exemplaire est conservé par l'investigateur sur site et l'autre par le patient.

Son contenu est détaillé au paragraphe II.3.1.

II.2.1.2.4 Visite de sélection

Cette visite a pour but d'évaluer le potentiel de patients éligibles pour l'étude.

Il peut s'agir d'interrogatoires d'une base de données ou des patients, de contacts téléphoniques, de revues de dossiers, de séries de tests ou d'étude pilote (étude préliminaire à l'essai clinique prévue avec un effectif moindre).

La période de sélection permet de rapporter les informations essentielles sur les critères d'inclusion et d'exclusion des patients. Sa durée doit être bien déterminée et la liste des critères de sélection doit avoir préalablement été établie dans le protocole. Les critères peuvent être liés à la biologie, l'efficacité ou la sécurité d'utilisation. Les résultats des tests et des examens doivent être impérativement contrôlés avant l'inclusion définitive des sujets.

Dans certains essais, pendant cette période, les patients reçoivent un traitement, cela correspond à une période d'entraînement.

Il peut s'agir d'un placebo afin d'éliminer les patients placebo répondeurs ou ayant une mauvaise compliance (ne suivant pas correctement leur traitement). Cela supprime également de nombreuses sources de biais (effet étude).

Il peut s'agir d'un traitement associé (régime alimentaire, psychothérapie, agent physique, chirurgie, autres médicaments...). L'objectif principal de cette période est d'éliminer l'effet de ce traitement associé.

Le choix peut également être de n'administrer aucun traitement.

Cette période peut permettre l'arrêt d'une thérapeutique antérieure. Elle est alors nommée période de libération, de rinçage ou de wash-out. Son objectif est de supprimer l'effet résiduel du traitement précédemment utilisé et d'éviter que les effets secondaires liés à cette thérapeutique ne surviennent lors du traitement par la molécule étudiée (6).

Tableau 4 : Exemple de pages d'un CRF d'une visite de sélection : étude sur l'hypertension artérielle (HTA) où le patient reçoit du placebo pendant la période de sélection (51)

1 Date de l'obtention du consentement éclairé et du consentement génétique
2 Données démographiques du patient
3 Habitude tabagique et consommation d'alcool
4 Contraception
5 Histoire de l'hypertension artérielle et antécédents familiaux de l'HTA
6 Historique des traitements médicamenteux de l'HTA
7 Antécédents médicaux et chirurgicaux autres que ceux de l'hypertension artérielle
8 Examen clinique et mesures de la PA à l'OMRON (3 mesures)
9 Mesures de la PA avec le sphygmomanomètre à Mercure et de la PA orthostatique au sphygmomanomètre
10 Evènements cliniques, traitements concomitants (à remplir en annexes) et critères de sélection
11 Critères de non sélection concernant : - l'hypertension artérielle, les facteurs de risque associés et atteintes des organes cibles - les autres caractéristiques des patients : âge, obésité... - les autres maladies concomitantes - les thérapeutiques non autorisées à partir de la visite de sélection
12 Statut du patient à la sélection
13 Délivrance de l'unité P0 (placebo)

Remarque : l'OMRON et le sphygmomanomètre sont deux appareils permettant la prise de tension artérielle

II.2.1.2.5 Visite de randomisation

Au cours de chaque visite, l'investigateur doit remplir les pages du CRF, s'informer sur d'éventuels effets indésirables survenus depuis la visite précédente et répondre aux différentes questions notées sur le CRF.

Cette visite est généralement appelée visite S0 car elle correspond au premier jour d'administration du traitement J0.

Lors de cette visite, les critères d'inclusion sont vérifiés ainsi que les critères de non-inclusion. Si un seul critère n'est pas conforme, le patient ne peut être randomisé. Si tous les critères sont conformes, le patient reçoit le traitement de la première période (P1).

Tableau 5 : Exemple de pages d'un CRF pendant la visite de randomisation (51)

14 Administration du traitement étudié
15 Observance de la prescription (compliance au traitement P0)
16 Examen clinique et mesures de la PA à l'OMRON (3 mesures)
17 Mesures de PA avec le sphygmomanomètre à Mercure et PA orthostatique au sphygmomanomètre
18 Résultat test de grossesse, évènements cliniques et traitements concomitants (à remplir en annexes)
19 Hématologie- Prélèvement
20 Biochimie du sang- Prélèvement
21 Electrocardiogramme
22 Anomalies de l'ECG
23 Critères d'inclusion et critères de non inclusion (Clinique, ECG, Biologie)
24 Statut du patient à l'inclusion
25 Délivrance de l'unité P1

Remarque : l'observance permet de mesurer la quantité de prise du médicament. Elle est mesurée par le compte des unités médicamenteuses restantes. Le nombre d'unités thérapeutiques prises est rapporté à la quantité d'unités qui auraient du être prises théoriquement. Un interrogatoire, un dosage du produit ou une utilisation d'un marqueur dans les milieux biologiques permettent également d'évaluer l'observance du patient au traitement.

La non-observance est un critère de non randomisation du patient, généralement la marge d'observance souhaitée est comprise entre 70 et 130%.

II.2.1.2.6 Visite de suivi

Leur nombre varie selon la durée de l'étude.

Ces visites sont similaires à la visite S0. Les examens cliniques sont souvent allégés par rapport à la visite de randomisation et le bilan de fin d'étude.

Tableau 6 : Exemple de pages d'un CRF pendant la visite de suivi (visite 4 semaines après la randomisation) (51)

26 Administration du traitement étudié
27 Observance de la prescription de l'unité P1
28 Examen clinique et mesures de la PA à l'OMRON (3 mesures)
29 Mesures de la PA avec le sphygmomanomètre à Mercure et PA orthostatique au sphygmomanomètre
30 Evènements cliniques et traitements concomitants (à remplir en annexe)
31 Biochimie du sang- Prélèvement
32 Statut du patient en cours d'étude
33 Délivrance de l'unité P2

II.2.1.2.7 Visite de fin d'étude

C'est le point fondamental de l'évaluation de l'étude. Elle peut être à date fixe ou dépendre de la dose totale administrée du médicament ou de l'obtention de certaines conditions spécifiques (concentration plasmatique, résultat de dosage...).

Elle peut être avancée suite à un symptôme ou une intolérance conduisant à l'arrêt du traitement. Les conditions et procédures à suivre doivent être définies dans le protocole.

Cette visite reprend les items des visites antérieures.

Tableau 7 : Exemple de pages d'un CRF pendant la visite de fin d'étude (visite 12 semaines après la randomisation) (51)

34 Administration du traitement étudié
35 Observance de la prescription de l'unité P2
36 Examen clinique et mesures de la PA à l'OMRON (3 mesures)
37 Mesures de la PA avec le sphygmomanomètre à Mercure et de la PA orthostatique au sphygmomanomètre
38 Evènements cliniques et traitements concomitants (à remplir en annexe)
39 Hématologie-Prélèvement
40 Biochimie du sang- Prélèvement
41 Electrocardiogramme
42 Anomalies de l'ECG
43 Statut du patient en fin d'étude
44 Attestation de remplissage des annexes

II.2.1.2.8 Visite de « follow-up »

Elle correspond à une visite de suivi après l'arrêt du traitement, après la fin de la période post thérapeutique. Son but est de rechercher des effets résiduels du

traitement (efficaces ou indésirables) et/ou des effets liés à l'arrêt de la thérapeutique. Sa nécessité est déduite des études antérieures.

Elle peut consister en une visite spécifique ou simplement correspondre à un contact téléphonique ou un envoi de courrier.

La durée du suivi doit être fixée soit en terme de date ou de durée, soit selon la survenue d'un événement précis (retour à la normale d'un paramètre...).

Au minimum un recueil d'information est nécessaire, mais plusieurs sont recommandés. Il doit avoir lieu après l'élimination quasi totale de la molécule de l'organisme du sujet (au moins 5 demi-vies) pour juger des effets de l'arrêt thérapeutique.

II.2.1.2.9 Traitements concomitants

Ces traitements correspondent aux traitements autres que ceux de la maladie étudiée prescrits avant ou le jour de l'entrée du patient dans l'étude.

Ils doivent être reportés en annexe au début et tout au long de l'étude, si nécessaire ; c'est à dire les modifications posologiques, les ajouts ou les arrêts d'un médicament (voir en exemple l'annexe 5).

L'investigateur doit noter préférentiellement le nom de la spécialité administrée, ou à défaut la Dénomination Commune Internationale (DCI), en lettres capitales.

Les dates de traitement doivent être renseignées :

- la date de début : elle correspond à la date de prescription du médicament. Celui-ci peut être débuter avant l'étude ou être instauré au cours de l'essai.
- la date de fin : à l'arrêt de la prescription ;
- la case « on going » (en cours) doit être cochée à la fin de l'étude ou en cas d'arrêt prématuré du traitement étudié, si la prescription n'est pas arrêtée.

Remarque : avant les pages d'annexes, il y a généralement une page d'attestation de remplissage des annexes. Cette page informe sur le nombre de fiches de pharmacovigilance (informations initiales complétées et informations complémentaires complétées lors d'un événement indésirable grave), le nombre d'évènements indésirables reportés et le nombre de lignes renseignées dans la page « Traitements concomitants ».

II.2.1.2.10 Evènements indésirables (EI)

II.2.1.2.9.1 Définitions

Le terme «événement indésirable» désigne tout événement indésirable ressenti ou observé par un sujet en cours d'étude, qu'il soit ou non considéré comme imputable au(x) produit(s) étudié(s).

Ces évènements sont classés selon leur intensité :

- *mineure* : événement peu gênant, soulagé par un traitement symptomatique ;
- *modérée* : événement gênant, dérangeant certaines activités : soulagé seulement partiellement par un traitement pharmaceutique ;
- *sévère* : empêche les activités habituelles; non soulagé par un traitement symptomatique.

Ils peuvent être en relation ou non avec le traitement . Les événements indésirables ont pour explication :

- le manque d'efficacité ;
- les antécédents médicaux ;
- les traitements concomitants ;
- une procédure non prévue au protocole ;
- une procédure prévue au protocole.

Les EI peuvent également être d'ordre biologique tels que les anomalies biologiques. Toute anomalie biologique nécessitant un traitement doit être, par

définition, considérée comme cliniquement significative et reportée comme événement indésirable.

Sont considérés comme graves, les événements indésirables qui entraînent une des conséquences suivantes :

- le décès ou la mise en jeu du pronostic vital ;
- l'hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation ;
- l'invalidité ou l'infirmité persistante ou notable ;
- l'anomalie congénitale ou néonatale ;
- l'événement médicalement significatif (y compris les anomalies biologiques).

Remarque : Le terme "pronostic vital" se réfère à une situation où le patient est en risque de mort immédiat du fait de l'événement tel qu'il est survenu ; il ne se réfère pas à un événement qui aurait conduit à un décès s'il était survenu sous une forme plus sévère.

D'autres événements médicaux importants pourront être considérés comme graves après évaluation scientifique et médicale.

II.2.1.2.9.2 Démarche

Pour les essais en aveugle, la levée de code doit rester exceptionnelle et limitée au cas où la connaissance du produit prescrit est nécessaire au traitement du sujet.

- Événements indésirables non graves

Tout événement indésirable, quelle que soit sa sévérité et qu'il soit imputable ou non à l'essai, y compris durant les fenêtres d'arrêt thérapeutique, doit être enregistré sur les formulaires d'événements indésirables du cahier d'observation.

L'investigateur doit préciser la date de survenue, la sévérité, les mesures correctives mises en route, l'évolution et son avis sur la relation possible avec le

traitement étudié. Un exemple de fiche d'événement indésirable est reporté en annexe 5.

L'imputabilité de l'EI doit être décidée sur des arguments tels que l'existence d'évènements similaires préalablement rapportés. La chronologie des évènements prise médicamenteuse-évènement, les taux médicamenteux et un éventuel surdosage, les variations observées dans les évènements indésirables lors de modifications thérapeutiques permettent cette évaluation. En général, c'est souvent une impression plus qu'une certitude qui sera dégagée.

Différentes manières permettent d'évaluer l'imputabilité ; les critères d'imputabilité peuvent être classés de la façon suivante :

- « certaine » : séquence évidente, lien aux taux sanguins, évènement déjà connu ou suspecté, disparition dès l'arrêt du traitement, réapparition à la réintroduction ;

- « probable » : chronologie évocatrice, effet connu ou suspecté du traitement, disparaissant à la réduction ou à l'arrêt du traitement, sans autre cause trouvée ;

- « possible » : chronologie compatible, multiples causes possibles ;

- « inconnue » : non évaluable ;

- « non liée » : information suffisante pour écarter la cause médicamenteuse telle qu'une chronologie incompatible, un évènement improbable, des dosages incohérents, une persistance à l'arrêt du traitement.

- Evénements indésirables graves

En cas d'événement indésirable grave, l'investigateur doit :

- *remplir* immédiatement les formulaires «événements indésirables» et «événement indésirable grave» (qui est indépendant du cahier d'observation usuel) en vérifiant la cohérence des données ; un exemple de formulaire est présenté en annexe 8.

- *adresser* dans les 24 heures, de préférence par fax, le formulaire « évènement indésirable grave » daté et signé au responsable de l'essai dont le nom et l'adresse figurent au début du protocole et ;

- *téléphoner* immédiatement au responsable de l'essai en cas de décès ou d'événement menaçant immédiatement le pronostic vital ;

- *joindre* la photocopie de tous les examens entrepris avec la date de réalisation et pour les données biologiques, les valeurs de référence du laboratoire.

II.2.1.2.9.3 Suivi d'un Evènement Indésirable

Les sujets ayant interrompu le traitement à l'étude en raison d'un événement indésirable doivent être suivis au moins jusqu'à la fin de l'épisode, et quand cela est prévu, jusqu'à la fin de la période prédéfinie de suivi.

En cas d'événement indésirable grave, le sujet est suivi jusqu'à guérison complète, clinique et biologique, ou jusqu'à stabilisation de l'évolution, y compris si nécessaire après sa sortie de l'essai.

Les informations seront transcrites sur le formulaire « événement indésirable grave », en cochant la case « suivi » et adressées au fur et à mesure au responsable de l'essai.

Le promoteur est responsable de la déclaration des événements indésirables graves aux Autorités de Santé selon les différentes législations nationales.

II.2.1.3 Vérification du remplissage des CRF : Monitoring

Selon les recommandations des Bonnes Pratiques Cliniques pour les essais de médicaments dans la Communauté Européenne, l'Attaché de Recherche clinique (ARC) doit vérifier les données enregistrées sur les bordereaux par rapport aux documents sources.

Par le formulaire de consentement, les sujets autorisent le moniteur de l'essai ou ses représentants (ARC), mandatés par le promoteur, à accéder aux données sources qui permettent d'authentifier les données des bordereaux (dossiers

médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoires, etc.). Ces personnes sont liées par le secret professionnel et ne doivent pas divulguer les informations à caractère personnel qu'elles sont amenées à connaître.

Le promoteur de cette étude a la responsabilité, vis-à-vis des Autorités de Santé, de prendre les mesures nécessaires pour assurer le bon déroulement de l'essai, en ce qui concerne l'éthique, le respect du protocole, l'authenticité et la qualité des données enregistrées sur les feuillets des cahiers d'observation.

Ainsi, la tâche principale du responsable de l'essai et de l'équipe de recherche clinique qui l'assiste est d'aider l'investigateur et le promoteur à maintenir un niveau élevé de qualité éthique, scientifique, technique et réglementaire tout au long de l'essai.

A intervalles réguliers, un représentant de l'équipe de monitoring (ARC) entre en contact avec le centre d'investigation à l'occasion de visites, lettres ou appels téléphoniques, pour examiner le déroulement de l'étude, le respect du protocole par l'investigateur et connaître le recrutement : les sujets sélectionnés ou inclus, et tout problème éventuel. Durant les visites sur site, le document de travail de l'ARC est le cahier d'observation.

L'attaché de recherche clinique rencontre l'investigateur :

- dans un premier temps pour une visite de mise en place de l'essai, afin de présenter l'étude et les différents documents et matériaux de travail ;

- dans le cadre de visite de suivi, à partir du moment où l'investigateur a recruté des patients. L'ARC doit s'assurer de l'application des BPC, de l'obtention du consentement éclairé signé par le patient et par le médecin, du respect du protocole et du remplissage correct des CRF. Pour cela, il vérifie la concordance entre les données du CRF et les données-sources (dossier clinique du patient, originaux des examens, compte-rendus médicaux...) par confrontation directe de manière à garantir la fiabilité et la véracité des données. En outre, il vérifie le circuit des unités thérapeutiques (UT) (gestion des entrées et des sorties, date de péremption, alerte en cas de perte d'UT ou d'enveloppe de randomisation...). L'ARC vérifie également la documentation de l'apparition d'évènements cliniques. Les bordereaux du CRF,

une fois vérifiés, sont collectés. En fin d'étude, l'ARC doit faire remplir au médecin des Data clarification Form (DCFs) correspondant à des demandes de correction sur certaines informations manquantes ou non claires du CRF, afin de faciliter l'exploitation des données.

- dans le cadre de la fin de l'étude : lors de la visite de fermeture, l'ARC récupère tout le matériel restant sur le site (UT rapportées par les patients et UT non utilisées, enveloppes de randomisation, CRF vierges, matériel prêté pour l'étude).

II.2.1.4 Les Cahiers d'Observation électroniques

Dans un essai clinique classique, la saisie des informations par les investigateurs est réalisée sur un document papier : le CRF papier. La transposition de ce document sous format électronique et / ou via internet doit permettre aux médecins de suivre logiquement la progression de chacun des patients inclus, de retrouver plus facilement des données et donc de faciliter leur travail.

II.2.1.4.1 Conception du CRF

Souvent conçu à partir d'un CRF papier, le CRF électronique doit être préparé en tenant compte d'une logique ergonomique, de liens de navigation et de contrôles de saisie (52).

L'ensemble des pages de CRF doivent respecter une même architecture et une même charte graphique. Le cahier de saisie se présente sous la forme d'un cahier électronique fonctionnel et ergonomique reproduisant l'architecture du cahier d'observation papier. Les informations se présentent sous la forme de champs à compléter, de cases à cocher ou de menus déroulants.

En cas de survenue d'un événement non systématique : événements indésirables ou modifications du traitement associé, une nouvelle page de navigateur s'ouvre automatiquement, permettant la saisie d'informations spécifiques sans quitter la page de saisie de la visite en cours.

II.2.1.4.2 Contrôle des cohérences

Ce contrôle permet de garantir la qualité des données saisies. Ils sont effectués à différents niveaux : lors de la saisie, par des traitements automatiques sur la base et également par un suivi de l'attaché de recherche clinique.

Un premier contrôle est effectué lors de la saisie : données manquantes, contrôles de syntaxe, bornes pour des valeurs numériques, critères d'inclusion et d'exclusion. En fin de saisie, l'investigateur valide sa page qui est envoyée à la base de données. S'il manque des données, la transmission est refusée : une fenêtre s'ouvre indiquant l'erreur à corriger. Si les données sont correctes, elles sont envoyées à la base de données pour validation de la saisie par l'ARC.

L'ARC vérifie les informations non contrôlées automatiquement sur site. Une interface spécifique lui permet d'accéder aux pages de contrôle des informations pour les investigateurs dont il a la charge. L'ARC a uniquement un accès aux pages du CRF et dispose d'une feuille de saisie destinée à noter ses commentaires.

Si le dossier est validé par l'ARC, il bloque ainsi toute modification par l'investigateur. S'il ne valide pas, l'ARC envoie à l'investigateur la liste des erreurs ou incohérences constatées ainsi que ses remarques. L'investigateur effectue les corrections et valide à nouveau sa saisie, qui est une nouvelle fois contrôlée par l'ARC.

Lorsque le dossier est accepté et validé, les informations sont bloquées dans la base de données, qui conserve l'historique des corrections et garantit la traçabilité des données. L'investigateur et l'ARC conservent alors un accès en lecture seule (visualiser sans correction possible) à l'ensemble de leurs dossiers.

Des liens peuvent être créés entre le CRF et le protocole. De même, il est possible d'intégrer au CRF un accès à une base médicamenteuse avec des fonctionnalités d'aide à la prescription, des guidelines (lignes directives) d'aide au diagnostic et un manuel d'aide complet ainsi qu'un dispositif d'aide en ligne.

Les différents responsables de l'étude ont accès à des pages du CRF destinées au traitement des informations de base de données. Ceci peut permettre par exemple de connaître le nombre de patients inclus par centre ou par pays ou au niveau international et d'évaluer le degré d'avancement de l'étude (53).

II.2.1.4.3 Conclusion

Ce dispositif est en cours de développement : en effet il permet un gain de temps, une qualité et fiabilité des informations (contrôle des saisies automatiques), une optimisation des échanges entre ARC et investigateur mais quelques inconvénients subsistent tels que le problème de l'identification de l'investigateur (signature automatique) et les difficultés des investigateurs non formés aux outils informatiques.

II.2.2 Formulaire destinés aux patients

II.2.2.1 Formulaire de Consentement Eclairé

II.2.2.1.1 Généralités

Le formulaire de consentement éclairé est le document légal, remis au patient, qui lui fournit une information suffisante pour éclairer sa décision de participer ou non à l'essai.

Le consentement est l'expression d'un contrat médical passé entre le patient et l'investigateur dans le cadre d'une étude clinique définie. Ce document donne au médecin l'autorisation, nécessaire en vertu du principe de l'inviolabilité de la personne humaine, d'effectuer un acte médical sur le corps du patient. Le sujet affirme en signant ce formulaire avoir été informé de l'essai auquel il se soumet (45).

Le formulaire de consentement éclairé doit mentionner :

- le titre exact et complet de l'étude ;

- les coordonnées précises auxquelles le médecin investigateur peut être joint soit par le patient soit par un autre médecin ;
- le droit du patient de se retirer à tout moment de l'étude ;
- le droit d'accès et de rectification par l'intermédiaire du médecin, aux données informatisées qui le concernent ;
- l'avis favorable du CCPPRB.

Le formulaire de consentement est, de préférence, associé, sur un même support, à un résumé de l'essai. Cette note d'information reprenant les points essentiels de l'étude permet d'une part au médecin de ne rien oublier d'important lors de sa présentation de l'essai au patient, et d'autre part, au patient, une fois terminée son entrevue avec le médecin, de pouvoir la lire à tête reposée et de mieux comprendre les principaux aspects de l'étude.

Le consentement éclairé est établi en 2 exemplaires. Il doit être signé par les deux participants. Le patient doit noter la mention « lu et approuvé », dater et signer ; de même l'investigateur cosigne le formulaire, confirmant ainsi personnellement son contenu (4). Un exemplaire est remis à la personne se prêtant à la recherche et l'autre exemplaire doit être conservé par le médecin pendant 15 ans.

Un exemple de formulaire de consentement est présenté en annexe 6.

II.2.2.1.2 Législation

Dès 1947, une déclaration du Tribunal International de Nuremberg (le "Code de Nuremberg"(19)) a placé le consentement en tête des exigences éthiques de la recherche biomédicale. Toutes les recommandations internationales ultérieures lui reconnaissent également une importance capitale.

Grâce à leur consentement, les personnes incluses dans une recherche ne sont pas des "sujets d'expérience" mais des "personnes qui se prêtent" à cette recherche. Elles deviennent ainsi pour l'investigateur des partenaires qui peuvent collaborer activement avec lui.

La loi pose donc le principe d'un consentement personnel et préalable : "Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement (...) de celle-ci doit être recueilli (...)" (article L 1122-1, 1^{er} alinéa (10)).

De plus elle précise que le consentement doit être "libre, éclairé et exprès" :

- *libre* : la personne a toujours le "droit de refuser de participer à une recherche" (article L 1122-1, 2^{ème} alinéa). Elle n'a pas à justifier son refus. De plus, elle peut "retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité". Dans ce cas, la loi ne lui impose pas non plus de donner les raisons de son retrait ;

- *éclairé* : la personne doit être informée sur la nature du projet et ses objectifs, le protocole, les risques et les bénéfices de l'étude et avoir compris l'information ;

- *exprès*, c'est-à-dire explicite et spécifique. Si, au cours d'un même traitement (contre un cancer, par exemple), une personne doit être soumise à plusieurs procédures diagnostiques et (ou) thérapeutiques expérimentales, elle doit en avoir été informée et y avoir consenti. Son consentement peut naturellement être recueilli en une seule fois, si l'ensemble a pu lui être proposé et expliqué d'emblée. Il peut aussi, dans des limites préalablement convenues avec le patient, couvrir à l'avance des variantes thérapeutiques qui s'avèreraient souhaitables au vu de l'évolution de son état.

L'investigateur comme le promoteur encourraient des sanctions pénales si le consentement éclairé n'était pas recueilli (article L 1126-1 (10)). Ce consentement doit donc être vérifiable. C'est pourquoi il est "donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers" (article L 1122-1, 5^{ème} alinéa (10)).

L'impossibilité de consentir par écrit peut résulter de causes diverses comme la conséquence d'une incapacité physique liée à la maladie ou à un accident, un état psychique, un handicap ou encore l'illettrisme. De même "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 (consultatif de protection) 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" (article L 1122-1, avant-dernier alinéa).

Le tiers qui intervient alors, comme témoin d'un consentement oral, "doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur" (article L 1122-1, 5^{ème} alinéa). En particulier, il ne doit pas être placé sous leur autorité.

La jurisprudence définit les proches comme étant le conjoint, les ascendants, les descendants, les frères et les sœurs.

Le dernier alinéa de cet article précise que "L'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche."

Le formulaire de consentement du patient est essentiel et indispensable pour la participation d'un sujet à un essai. En effet, il est lié à des exigences à la fois pratiques, juridiques et éthiques.

II.2.2.2 Note d'Information au patient

II.2.2.2.1 Généralités

Ce document permet en plus d'une information orale donnée par l'investigateur, de présenter dans sa globalité l'essai et de donner tous les éléments au patient pour qu'il puisse réfléchir à sa participation ou non à l'essai.

Ce document doit comporter les informations utiles et compréhensibles par les patients (ou sujets sains) leur permettant de décider ou non de participer à l'étude en connaissance de cause, soit au minimum :

- le titre exact et complet de l'étude ;
- un rappel sur la maladie étudiée ;

- la nature et les objectifs de l'essai ;
- le type d'investigation : les examens et/ou consultations effectuées, leur fréquence et leur durée ;
- les explorations inhabituelles ou douloureuses ;
- le volume total de sang prélevé (il ne doit pas dépasser le volume correspondant à un don du sang) ;
- les traitements administrés ainsi que les traitements associés autorisés et interdits ;
- les risques encourus et les désagréments : liés au traitement ou au protocole ;
- les bénéfices à attendre ;
- le processus de randomisation ;
- les évènements indésirables prévisibles tout en veillant que cette description n'apparaisse pas inquiétante et dissuasive pour le patient ;
- les coordonnées de l'investigateur ;
- la mention d'un droit de refus et de retrait. Cela correspond à la possibilité pour le patient de refuser de participer ou de décider de se retirer de l'étude à tout moment sans avoir à s'en expliquer et sans que cela ait de conséquence sur la qualité des soins prodigués au sujet ;
- la date d'approbation du CCPPRB et la déclaration auprès du ministre de la santé ;
- la confidentialité des données collectées, en précisant les personnes qui y ont accès et selon quelles modalités (6) ;
- leur saisie informatisée éventuelle et le droit de regard dont dispose alors le patient, en référence à la loi "informatique et libertés" (CNIL) (54).

Pour le cas particulier des études sans bénéfice individuel direct, la lettre d'information doit mentionner en outre, la notion d'un examen médical, la durée de la période d'exclusion de toute autre étude, le fait que la participation du sujet soit signalée dans un fichier national (article R 2039 du CSP (12)) et la possibilité de recevoir des indemnités.

II.2.2.2 Rédaction

Les formulaires sont rédigés en français courant et quotidien (dans le cas d'un essai en France), en évitant d'utiliser des termes médicaux ou techniques chaque fois qu'ils peuvent être remplacés par des expressions comprises de tous. Quand cela n'est pas possible, et sauf si la population concernée est très au fait des termes techniques (certaines catégories de patients connaissent bien leur pathologie), les termes techniques sont expliqués de façon simplifiée par une courte périphrase entre parenthèses.

Le document est souvent personnalisé et humanisé en s'adressant au patient à la 2^{ème} personne du pluriel (Madame, Monsieur, vous...) et non à la 3^{ème} personne du singulier (le patient, il...).

La note d'information doit être concise : un excès d'information tue l'information.

Même si l'évolution actuelle de la jurisprudence peut inciter à se couvrir au maximum par rapport aux risques encourus, il faut veiller à ne pas inquiéter inutilement les patients. Ainsi, l'énumération de tous les effets secondaires et risques potentiels d'une méthode thérapeutique ou diagnostique peut être considérée comme inutile, voire nuisible. Il est préférable d'en faire une sélection faisant ressortir :

- les complications sur lesquelles le patient peut agir : soit parce qu'elles peuvent être prévenues dès l'apparition de signes avant-coureurs, qui seront bien évidemment décrits ; (par exemple la prise de sucre en cas de manifestations d'hypoglycémie), soit parce qu'elles supposent une action précise de la part du patient (par exemple une consultation "rapide" en cas d'éruption cutanée) ;

- les complications ou effets secondaires inéluctables ou si fréquents qu'ils sont en pratique attendus (par exemple la chute de cheveux sous chimiothérapie) ;

- les complications graves, même si elles sont rares, voire exceptionnelles. Il faut apporter une information sur leur fréquence afin de tempérer l'inquiétude qu'elles peuvent susciter.

Cette note d'information est très importante car l'information du patient est un devoir lors d'un essai thérapeutique (55).

II.2.3 Demande d'avis au Comité Consultatif de Protection des Personnes impliquées dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB)

II.2.3.1 Généralités

Un dossier complet (en trois exemplaires) doit être déposé au secrétariat du Comité au minimum trois semaines avant la date de la réunion du comité (réunion se déroulant une fois par mois).

Ce délai peut être exceptionnellement ramené à 15 jours voire moins pour les projets :

- dont la mise en oeuvre comporte un caractère d'urgence : il s'agit essentiellement de protocoles d'études thérapeutiques avec bénéfice individuel direct dont la réalisation est limitée dans le temps (études saisonnières) ou dont la mise en oeuvre rapide permet d'espérer une amélioration substantielle du pronostic d'une affection grave ;
- avec un résumé du protocole facilitant ainsi son expertise ;
- dont les annexes sont rédigées en français et ne nécessitant pas une lecture par un expert extérieur au Comité.

Ces délais sont fixés par les articles R 2018 (12) et L 1123-9 (10) du code de la Santé Publique.

En règle générale, un CCPPRB doit rendre son avis dans un délai de 5 semaines à compter du jour où un dossier complet a été remis, tout en disposant d'un délai supplémentaire de 30 jours si des informations complémentaires ou des modifications du protocole apparaissent nécessaires pour qu'il puisse se prononcer valablement.

II.2.3.2 Composition type du dossier

Ce dossier donnent les renseignements sur la nature et les modalités de l'essai clinique ainsi que les renseignements attestant le respect des garanties prévues pour les personnes se prêtant à la recherche.

Le dossier envoyé par le promoteur comprend :

- les références de l'essai ;
- l'attestation d'assurance de l'essai ;
- la brochure investigateur du produit ;
- le résumé de l'essai, le formulaire d'information et de consentement du sujet ;
- la liste des investigateurs ;
- une attestation précisant qu'aucun autre CCPPRB n'a été sollicité pour l'essai concerné ;
- la copie du courrier envoyé à la Direction régionale des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS), de l'attestation du versement du droit fixe de soumission et du chèque.

Selon l'Article R 2029 (12) du Code de Santé Publique, ce dossier doit permettre au comité de se prononcer sur la pertinence générale du projet, sur l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre, de connaître les informations communiquées aux investigateurs et de s'assurer que les garanties prévues pour les personnes qui se prêtent à la recherche sont respectées.

Un exemple de document de soumission au CCPPRB est présenté en annexe 7.

II.2.4 Attestation de paiement à la Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS)

Pour mettre en place un essai, il est nécessaire de verser à la DRASS ce que l'on appelle les droits fixes dont le montant est de 1425 euros (Arrêté du 27/12/90 (56)).

Il est réduit à 135 euros lorsque le promoteur est une personne physique, un établissement ou un organisme de soins, de formation ou de recherche sans but lucratif.

Le titre de paiement est à établir à l'ordre du Trésor public.

Le promoteur de la recherche l'adresse à la régie des recettes de la direction régionale des affaires sanitaires et sociales de la région où siège le CCPPRB. Il mentionne dans son envoi le titre de la recherche et le nom du CCPPRB.

Sur sa demande, la régie lui délivre quittance de ce paiement (Arrêté du 7/5/91 (57)) nécessaire au moment de la délibération du Comité.

II.2.5 Déclaration d'intention à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)

" 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" (article R. 2032 du CSP (12)).

Tous les projets de recherches biomédicales devront ainsi être déclarés au ministre (auparavant, seuls les essais cliniques de médicaments pratiqués en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché devaient faire l'objet d'une déclaration).

Les informations à communiquer au ministre comprennent certains éléments du dossier également transmis au comité d'éthique, auxquels s'ajoute l'avis rendu par celui-ci. Si le projet a fait l'objet de plusieurs délibérations, ces dernières devront toutes être jointes.

L'article R 2032 du CSP (12) énumère les informations à donner pour toutes les recherches, il s'agit de :

- l'identité du promoteur ;
- le titre et l'objectif de la recherche, en précisant s'il s'agit d'une recherche avec ou sans bénéfice individuel direct ;
- l'identité du ou des investigateurs pressentis, leur titre, leur expérience et leur fonction ;
- l'identité du fabricant du médicament, produit, objet ou matériel si ce fabricant est distinct du déclarant ;
- les références des autorisations ou homologations éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, ainsi que les éventuelles décisions de refus, de suspension ou de retrait de telles autorisations ou homologations ;
- s'il y a lieu, l'identité de l'importateur ;
- le ou les lieux où la recherche se déroulera et, le cas échéant, les références de la ou des autorisations accordées pour chaque lieu de recherches sans bénéfice individuel direct ;
- l'avis du comité consultatif de protection des personnes, consulté sur le projet en application de l'article L 1123-7 (10) ;
- la raison sociale de l'entreprise d'assurance et le numéro du contrat souscrit par le promoteur ;
- la date à laquelle il est envisagé de commencer la recherche et la durée prévue de cette dernière.

Les articles suivants y ajoutent des compléments spécifiques à certaines catégories de recherches, à savoir :

- article R 2033 (12) : pour les essais de médicaments ou produits assimilés ;
- article R 2034 (12) : pour les essais de matériels médico-chirurgicaux et objets divers ;

- article R 2035 (12) : pour les autres recherches.

Les dossiers ainsi constitués devront être adressés, au sein du ministère, au service compétent pour le type de recherche concerné. Ce service est :

- la Direction de la Pharmacie et du Médicament pour les recherches sur des médicaments, insecticides ou acaricides destinés à être appliqués sur l'homme, produits pour lentilles de contact, produits ou objets contraceptifs, produits cosmétiques ou d'hygiène corporelle.

- la Direction des Hôpitaux pour les recherches portant sur des produits, objets ou matériels soumis à homologation en vertu de l'article L.665-I du CSP (9).

- la Direction Générale de la Santé pour les autres recherches.

II.2.6 Attestation d'Assurance

Toute recherche sur l'être humain doit être couverte par une assurance spécifique. Il relève de la responsabilité du promoteur de l'étude de contracter cette assurance.

Au moment de la délibération, le CCPPRB doit être en possession d'une copie de l'attestation délivrée par l'assureur qui vaut présomption de garantie et spécifie :

- l'intitulé exact et complet de l'étude couverte par l'assurance ;
- le nombre de participants à l'étude couverts par cette police ;
- la durée de l'étude couverte par l'assurance ;
- ainsi que les mentions suivantes, prévues par l'article R 2053 (12) :
 - . les références aux dispositions législatives et réglementaires applicables ;
 - . la raison sociale de l'entreprise d'assurance ;
 - . le numéro du contrat d'assurance ;
 - . la dénomination et l'adresse du souscripteur du contrat.

II.3 Rapport d'Etude clinique

II.3.1 Généralités

Un rapport d'étude clinique correspond à la description écrite d'un essai clinique intégrant dans un même document de plusieurs volumes la méthodologie de l'étude, les caractéristiques de la population et les résultats des analyses cliniques et statistiques.

Comme pour la rédaction du protocole, le rapport d'étude doit être rédigé en style scientifique. La précision des données est primordiale. L'essai doit être décrit de façon détaillée. Un amaigrissement de 10 kg n'a pas la même signification chez un sujet de 100 kg ou de 50 kg, ou s'il s'est produit en un mois ou un an. La précision impose de vérifier tous les nombres et leur cohérence entre textes et tableaux.

La clarté des analyses, des résultats et de leur discussion, est impérative. Elle est améliorée par la mise en position forte, au début d'une phrase ou d'un titre, des mots les plus informatifs.

La concision est la troisième qualité d'un rapport. Il faut éviter de répéter les mêmes éléments de différentes manières (44).

La qualité d'un essai repose avant tout sur une bonne conception et une bonne réalisation. L'analyse des résultats aussi sophistiquée soit elle, ne peut corriger la médiocrité des données ni les défauts d'un essai.

En revanche, une analyse inadéquate peut empêcher l'interprétation des résultats sans remettre en cause la qualité des données (47).

II.3.2 Plan proposé par l'International Conference of Harmonization (ICH)

La directive tripartite harmonisée intitulée « Clinical Study Report » a été élaborée par un groupe d'experts de l'International Conference of Harmonization

(30). Le comité directeur de l'ICH a approuvé la version finale et recommandé son adoption le 20 mai 1997 par les organismes de réglementation de la communauté européenne, du Japon et des Etats Unis.

Le plan de rapport d'étude proposé dans cette directive est disponible en annexe 9.

II.3.3 Méthodologie

Le rapport d'étude clinique contient tout d'abord un résumé intégrant les points clé du protocole et les résultats, puis des informations liées aux obligations éthiques.

Il peut être décomposé en 2 grandes parties :

- un rappel sur les données du protocole, et
- une analyse des résultats.

A cela s'ajoutent les annexes comprenant les documents et autorisations de l'étude (protocole, cahier d'observation, correspondance avec l'AFSSAPS et le CCPPRB...) et des listes de données sur les patients.

II.3.2.1 Le rappel des données du Protocole

Comme pour la rédaction du protocole, le rapport d'étude comprend une introduction sur l'essai clinique mené, les objectifs de l'étude et le plan de l'étude.

Le rapport reprend donc les mêmes éléments que le protocole. Cependant, il doit :

- préciser les caractéristiques de l'étude peu ou mal décrites dans le protocole,
- mentionner les différences entre la façon dont l'étude a été menée et la manière dont elle a été planifiée,
- présenter les méthodes et les analyses statistiques utilisées afin de tenir compte de ces écarts par rapport aux méthodes et analyses préalablement prévues.

Toute modification du déroulement de l'étude ou des analyses planifiées doit être mentionnée.

A cela s'ajoute une justification du plan d'étude sur le choix des témoins, de la conception de l'étude (présence ou absence de période d'élimination du traitement antérieur, durée de la période de traitement, choix des doses et des intervalles posologiques), le choix des critères d'exclusion et la détermination du nombre de patients.

En ce qui concerne les traitements, une description des médicaments à l'essai (composition, teneur, conditionnement, numéro de lots) doit être effectuée. Il faut indiquer la provenance des placebos ou produits actifs-témoins ou de comparaison. Il est également nécessaire de noter toute modification des produits de comparaison, par rapport à leur présentation de mise sur le marché, ainsi que les mesures prises afin de veiller à ce que la biodisponibilité de leur nouvelle forme galénique demeure similaire à la biodisponibilité du produit de base. Par exemple, il faudra décrire la mise en forme d'un médicament commercialisé sous forme de comprimé qui, pour l'essai doit être présenté sous forme de gélule et montrer la bioéquivalence entre sa forme galénique initiale (comprimé) et sa forme galénique modifiée (gélule).

Toutes les données non déterminées ou non disponibles au moment de la rédaction du protocole sont présentées dans cette partie.

11.3.2.2 L'analyse de l'essai

L'analyse est l'étape finale de l'essai. Elle est réalisée après que tous les sujets ont été inclus et évalués. Dans le cas contraire, il s'agit d'une analyse intermédiaire qui doit avoir été prévue au protocole et qui nécessite une méthodologie spécifique (47).

L'analyse doit d'abord présenter les caractéristiques des sujets inclus afin de savoir à quel type de patients pourront s'appliquer les résultats observés. Elle dénombre, décrit et précise le moment et les motifs de survenue d'écart au protocole. Enfin, elle compare les résultats obtenus dans les différents groupes de

traitement (dans le cas où l'étude porte sur plus d'un groupe de sujets), les étudie selon la méthodologie statistique appropriée et planifiée, à partir du (ou des) seul(s) critère(s) de jugement initialement prévu(s).

II.3.2.2.1 Description de la population

II.3.2.2.1.1 Patients à l'étude

Tous les patients inclus dans l'essai, c'est-à-dire sélectionnés, doivent être décrits afin de savoir à quel type de population l'essai pourra être extrapolé. L'effectif de chaque groupe ou du groupe de patients doit clairement apparaître.

Les données démographiques : âge, sexe, origine ethnique, poids, taille..., ainsi que les caractéristiques liées à la pathologie seront décrites dans chaque groupe de traitement. La population recrutée pourra éventuellement être comparée à celles d'autres essais.

En général une méthode de randomisation des patients a été mise en oeuvre pour créer des groupes comparables. Il est important de vérifier que chaque groupe de traitement ait la taille prescrite par le calcul du nombre de sujets nécessaires et que les caractéristiques des groupes soient bien comparables. Le tirage au sort met en général à l'abri de différences sensibles risquant de biaiser les comparaisons (58).

A l'inclusion, le recours à des tests statistiques pour comparer toutes les caractéristiques des différents groupes n'est pas obligatoire. En effet, lors de la réalisation de nombreux tests statistiques, il est observé en moyenne 5% des test donnant une différence significative à tort (il s'agit du risque de première espèce α). Ainsi, si deux groupes sont comparés sur 40 caractéristiques, il est possible d'observer en moyenne une différence significative pour 2 d'entre elles (5).

Cependant le fait de ne pas mettre en évidence de différences significatives entre les différents groupes ne signifie pas pour autant que le tirage au sort à bien

rendu les groupes comparables. En effet, le tirage au sort ne signifie pas forcément que les critères sont répartis de façon équivalente dans chacun des groupes.

Lorsque des différences cliniques importantes sont observées sur un facteur pronostique pour lequel la stratification n'a pas été faite, il est souhaitable d'ajuster l'analyse sur ce facteur. De cette manière, l'effet de cette caractéristique est éliminé.

En effet, il est possible que certains patients aient une évolution plus favorable que d'autres, indépendamment du traitement reçu, en fonction de certains facteurs pronostiques. Les ajustements, comme les strates, peuvent être fondés sur des variables qualitatives (sexe) ou quantitative (valeur de la pression artérielle). Par exemple, si pour l'étude d'un nouveau principe actif, les femmes répondent mieux au traitement, et que la stratification n'a pas été effectuée sur ce facteur, il faudra ajuster sur le sexe en réalisant des sous-groupes : hommes et femmes. Ainsi, si les groupes n'ont pas la même proportion entre sujets hommes et femmes, cela permettra de neutraliser le facteur sexe et d'obtenir des résultats non biaisés.

Dans cette partie, il est nécessaire de présenter le statut (inclus, non inclus...) des différents patients ayant participé à l'étude : faire une comptabilité précise des patients, en distinguant les patients sélectionnés, randomisés et non randomisés (avec les motifs d'exclusion), sortis d'étude et ayant terminé l'étude. Une présentation sous forme de figure est généralement réalisée (figure 5).

PATIENTS REJETÉS

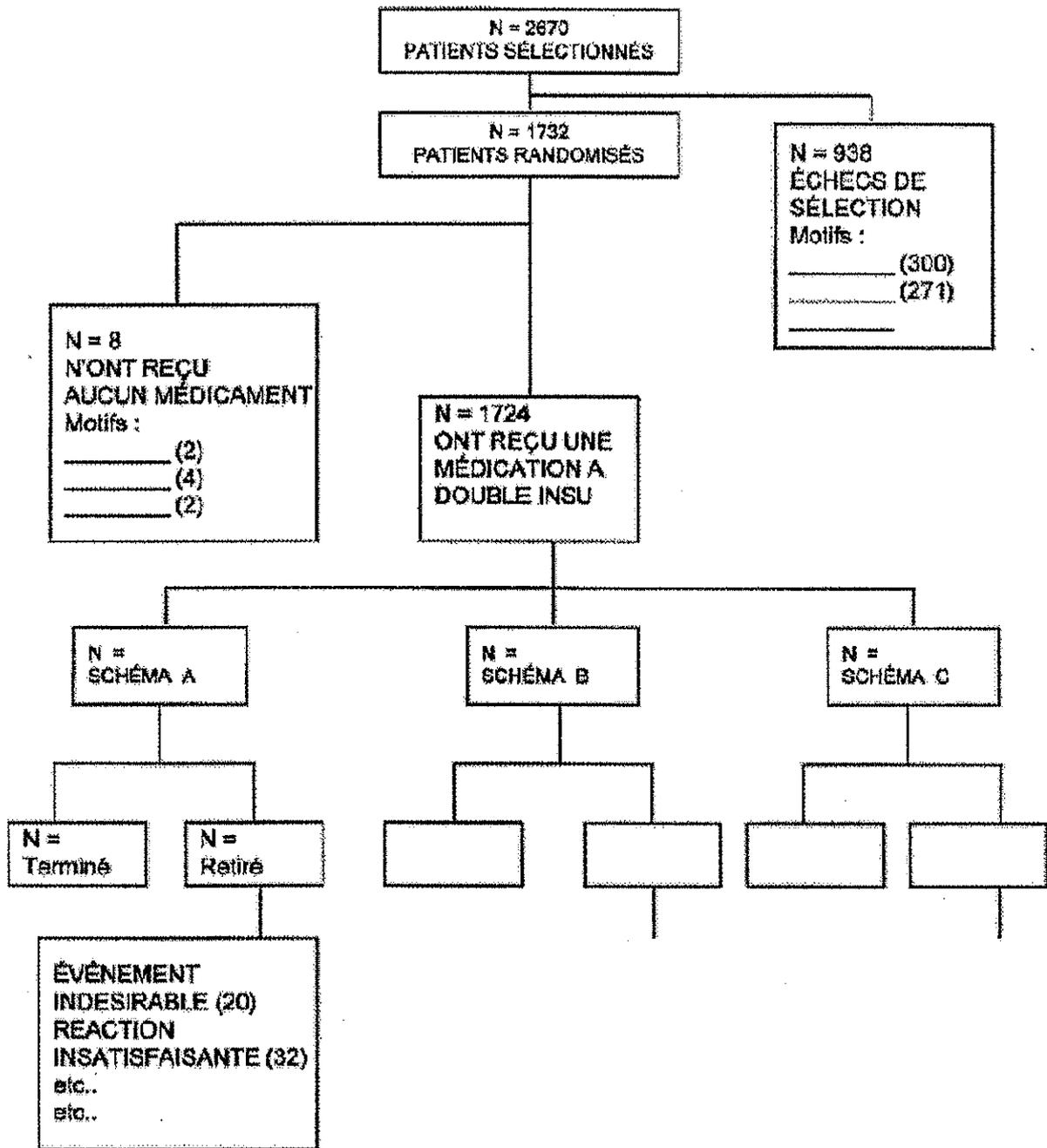


Figure 5 : Patients sélectionnés (30)

II.3.2.2.1.2 Les écarts au protocole

Les protocoles sont difficiles à suivre et ne sont pas toujours respectés. C'est pourquoi des déviations mineures, et même majeures sont commises. Tous les écarts importants liés aux critères d'inclusion ou d'exclusion à l'étude, au déroulement de l'essai, au traitement des patients ou à leur évaluation doivent être décrits.

Les causes de violation de protocole sont nombreuses :

- certaines proviennent du protocole lui-même : ambiguïté, oubli, complexité ou manque de précision de certains paragraphes qui ne deviennent apparents qu'à une phase avancée de l'exécution ;
- l'investigateur peut être en cause : il oublie, néglige certains détails, manque de temps pour réaliser correctement l'essai ;
- les patients peuvent avoir leur part de responsabilité : oubli des rendez-vous, perte d'agenda-patient, prise de médicaments interdits, oubli d'événements ou d'antécédents importants ;
- les incidents techniques (données laboratoires ou d'exploration erronées) peuvent induire des inclusions à tort, ou provoquer des ajustements de thérapeutique non justifiés (5).

Les conséquences de ces violations varient et des solutions sont recherchées au cas par cas.

Ces écarts au protocole peuvent être nombreux, il peut s'agir :

- du non respect des critères d'inclusion ;
- de non exclusion de patients manifestant pendant l'étude, des troubles compris dans les critères de retrait ;
- d'attribution du mauvais traitement (erreur dans l'ordre de randomisation) ou de dose erronée ;
- d'administration d'un traitement concomitant interdit.

Il est possible de les classer de la façon suivante :

- les inclusions à tort : ces sujets ne répondent pas aux critères d'inclusion et de non inclusion prévus par le protocole mais ont tout de même reçu le traitement à l'étude ;

- les sujets ayant arrêté temporairement ou définitivement leur traitement : tous ces patients doivent être décrits par groupe de traitement ainsi que les motifs de l'écart. Il peut s'agir de la non prise de traitement, de l'arrêt du traitement, de l'augmentation ou de la diminution de la dose initialement prescrite, de la prise de traitement interdit ;

- les sujets perdus de vue sont des sujets pour lesquels il manque le critère de jugement au moment prévu de son évaluation. Ils ne se sont pas présentés aux visites prévues pour l'étude et l'investigateur a perdu leur trace. Les médecins doivent veiller à ce qu'aucun de leurs patients n'ait ce statut. Le problème, dans le cas de sujets perdus de vue est que la raison de l'arrêt de participation n'est jamais connue. Il est impossible de savoir si leur « disparition » est liée à une guérison, à des effets indésirables, à un échec thérapeutique, à une maladie intercurrente ou à une simple volonté d'arrêter l'étude (58).

La description, le taux, les moments de survenue et les motifs des écarts au protocole doivent donc bien être indiqués. Cela est important pour contrôler la qualité des essais. Ces déviations montrent « le degré de pureté » de l'étude.

II.3.2.2.2 Analyse des données

Une fois la population définie, l'étape suivante consiste à analyser les résultats. L'analyse doit porter sur des données aussi complètes et correctes que possible et son déroulement doit être prévu au protocole.

Les analyses statistiques sont de deux ordres :

- statistiques descriptives, qui analysent la distribution des variables ;
- statistiques analytiques, pour tester la ou les hypothèses originales et fournir des informations sur le caractère significatif de l'association mise en évidence entre les variables étudiées (47).

D'une manière générale, l'analyse statistique d'un essai thérapeutique consiste à comparer par un test statistique les résultats du critère de jugement principal et des critères accessoires (secondaires), entre les deux groupes de traitement. Elle porte sur ces critères et non sur d'éventuels paramètres définis a posteriori.

Les tests statistiques doivent être adaptés à la structure des données et les hypothèses sous-jacentes doivent être vérifiées. Par exemple, dans un essai où le sujet est pris comme son propre témoin, l'interaction période-traitement devra avoir été trouvée non significative pour qu'il soit licite de comparer les effets des traitements. Cela consiste à vérifier que l'ordre d'administration des différents traitements n'influe pas sur la réponse des patients. L'interaction période-traitement correspond, par exemple, à une observation systématique d'une meilleure efficacité du premier traitement administré.

Des analyses avec ajustement, c'est à dire avec prise en compte de certains facteurs pronostiques, très liés à l'évolution de la maladie, peuvent être pertinentes. Elles permettent d'augmenter la puissance des tests et de tenir compte d'un éventuel déséquilibre de ces facteurs observés entre les groupes au moment de l'inclusion.

L'interprétation des valeurs aberrantes et des valeurs manquantes doit être étudiée au cas par cas. Par exemple, lors d'un essai, pour l'analyse tous les scores manquants peuvent être supposés favorables pour un traitement et défavorables pour l'autre, puis inversement (45).

Le choix de la population étudiée (ITT, PP) pour l'analyse est également important. En effet, exclure des sujets de l'analyse peut perturber la comparabilité des groupes. La solution la plus raisonnable vis-à-vis des écarts au protocole est de les décrire dans chacun des deux groupes et d'inclure les sujets dans l'analyse en les laissant dans le groupe qui leur a été attribué par tirage au sort. Il s'agit d'une analyse en intention de traiter. Prendre en compte ces sujets dans l'analyse peut diminuer la différence observée mais les exclure introduit un biais (59).

Il faut donc conserver dans l'analyse tous les sujets inclus à tort, sauf cas rarissime. En effet, il est préférable de donner une conclusion valable sur un groupe élargi de personnes plus conforme à la population sélectionnée plutôt qu'une conclusion erronée établie sur un groupe restreint et peut-être non représentatif de la population prévue au protocole.

Les analyses sont nombreuses et souvent lourdes ; c'est pourquoi, les résultats doivent être présentés le plus clairement possible (par exemple sous forme de tableaux).

II.3.2.2.2.1 Evaluation de l'efficacité

Il faut comparer les groupes de traitement en fonction de toutes les mesures critiques de l'efficacité. Il faut identifier avec exactitude les patients inclus dans chaque analyse de l'efficacité : patients chez qui un nombre minimum d'observations ont été effectuées, patients ayant terminé l'essai... Des analyses par sous-groupes peuvent être réalisées.

Le choix de la population étudiée pour l'évaluation de l'efficacité a été préalablement déterminé dans le protocole.

Pour la mesure de l'efficacité, il faut également tenir compte du respect de la prise de traitement. En effet, pour l'évaluation de l'effet du traitement sur les patients, il est impératif de mesurer, aussi bien dans le groupe traité que dans le groupe témoin, le pourcentage de mal observants. La compliance peut être évaluée de différentes manières :

- observation des prises ;
- détection d'un marqueur (par exemple coloration des urines) ;
- dosages biologiques ;
- récupération et compte des comprimés restants ;
- pilulier électronique ;
- interrogatoire du malade ;
- cahiers individuels journaliers.

Des pourcentages élevés de mauvais suivi du traitement enlèvent toute chance de mettre en évidence une différence d'efficacité, mais indiquent aussi que les traitements ne sont pas acceptés (effets indésirables par exemple) et, donc, non faisables. Une mauvaise observance est un mauvais point pour un médicament.

Les résultats de toutes les analyses envisagées dans le protocole et d'une analyse de tous les patients doivent permettre d'établir l'efficacité. L'analyse devrait révéler l'importance de la différence entre les traitements, l'intervalle de confiance connexe et, s'il y a lieu, les résultats de la vérification de l'hypothèse.

Dans de nombreux cas, les paramètres d'efficacité et d'innocuité sont difficiles à distinguer : par exemple les décès dans l'étude d'une maladie mortelle.

II.3.2.2.2 Evaluation de l'innocuité

L'analyse des données liées à l'innocuité peut être étudiée sur 3 niveaux :

- examiner l'ampleur de l'exposition (dose, durée, nombre de patients) afin de déterminer à quel degré l'évaluation de l'innocuité peut être réalisée à partir de l'étude ;

- identifier les événements indésirables les plus fréquents, comme les modifications des tests de laboratoire, les classer de façon logique et les comparer en fonction des groupes de traitement. Il faut aussi analyser, le cas échéant, afin de relever les facteurs qui peuvent influencer sur la fréquence des effets et des événements indésirables : la liaison entre l'événement et la durée du traitement, la relation par rapport aux caractéristiques démographiques et le rapport avec la dose ou la concentration des médicaments. En général, des tableaux comme le tableau 8 permettent de faire la synthèse des événements indésirables en les présentant selon l'organe touché et en définissant le groupe de traitement auquel ils appartiennent, le taux de survenue, leur intensité et leur causalité ;

Tableau 8 : Evènements indésirables : nombre observé et taux d'évènements (30)

	Groupe de traitement X N=50								
	Bénin		Moyen		Sévère		Total		Total
	Lié	NL*	Lié	NL	Lié	NL	Lié	NL	L+NL
Systeme organique A									
Événement 1	6(12%)	2(4%)	3(6%)	1(2%)	3(6%)	1(2%)	12(24%)	4(8%)	16(32%)
	N11**	N21	N31	N41	N51	N61			
	N12	N22	N32		N52				
	N13		N33		N53				
	N14								
	N15								
	N16								
Événement 2									

* NL = non lié

**Numéro d'identification du patient

- reporter les événements indésirables sérieux et les autres événements indésirables importants, en procédant à un examen minutieux des patients et plus particulièrement de ceux qui ont abandonné l'étude de façon prématurée en raison d'un événement indésirable (qu'il s'agisse ou non d'un événement lié au médicament), ou des patients qui sont décédés.

Le rapport doit comprendre une description très détaillée de chaque événement indésirable ou anomalie biologique.

En effet, l'innocuité porte également sur les résultats de laboratoire, c'est pourquoi l'étude des modifications cliniquement significatives et des valeurs anormales est réalisée. Des listes des mesures de laboratoires individuelles par patient et des listes reprenant toutes les anomalies pour chaque examen sont constituées. Il faut évaluer l'importance des modifications et leur relation probable avec le traitement, en analysant les relations entre l'anomalie observée et :

- la dose du produit étudié ;
- la concentration du principe actif ;
- le changement de traitement antérieur ;
- la nature du traitement concomitant.

Les signes vitaux, constatations et autres observations liées à l'innocuité doivent également être analysés et présentés de façon analogue aux variables de laboratoire. Il faut étudier toute relation dose-réaction ou concentration du principe actif-réaction ou toute relation avec les variables des patients (maladie, démographie, traitement concomitant) et décrire la pertinence clinique de l'observation.

Grâce à ces différentes analyses, des recommandations liées au produit à l'étude peuvent être données, telles que l'utilisation d'une médication concomitante, l'adaptation posologique par exemple pour des sujets à risque (notamment les enfants, les femmes enceintes, les personnes qui présentent une anomalie prononcée du métabolisme du médicament ou de son excrétion).

II.3.2.2.3 Résultats

Si une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre les résultats des traitements (voir figure 6), il faut se demander si cette différence n'est pas due à un biais, ou au hasard et si elle résulte bien du traitement.

Pour s'assurer de l'absence de biais, il importe de vérifier que l'attribution des traitements a bien été effectuée par tirage au sort, que l'essai s'est déroulé selon les procédures d'insu et que l'analyse des résultats est méthodologiquement non biaisée. Pour savoir si la différence observée peut être due au hasard, il faut considérer le contexte scientifique (et la force de l'hypothèse testée par les auteurs dans leur étude), le degré de signification (« p ») et le nombre des comparaisons, c'est à dire le nombre de tests statistiques réalisés. En effet, plus la valeur de « p » est petite, moins il y a de chances que la différence observée soit le fait du hasard. Mais « p » mesure une probabilité (celle que le hasard soit responsable de l'observation d'une différence au moins aussi grande que celle observée), et non pas l'intensité de l'effet.

Il ne faut en particulier pas interpréter que $p > 0.05$ signifie traitement peu efficace, et que $p < 0.01$ traitement très efficace. De même, une valeur de « p »

voisine de 0.05 ne doit pas être interprétée comme une tendance, alors qu'elle n'exprime, par définition, qu'une fluctuation d'échantillonnage. Il faudra ensuite s'interroger sur la signification clinique de la différence observée et sur la quantification de l'effet, certaines différences statistiquement significatives n'ayant qu'un intérêt clinique très limité.

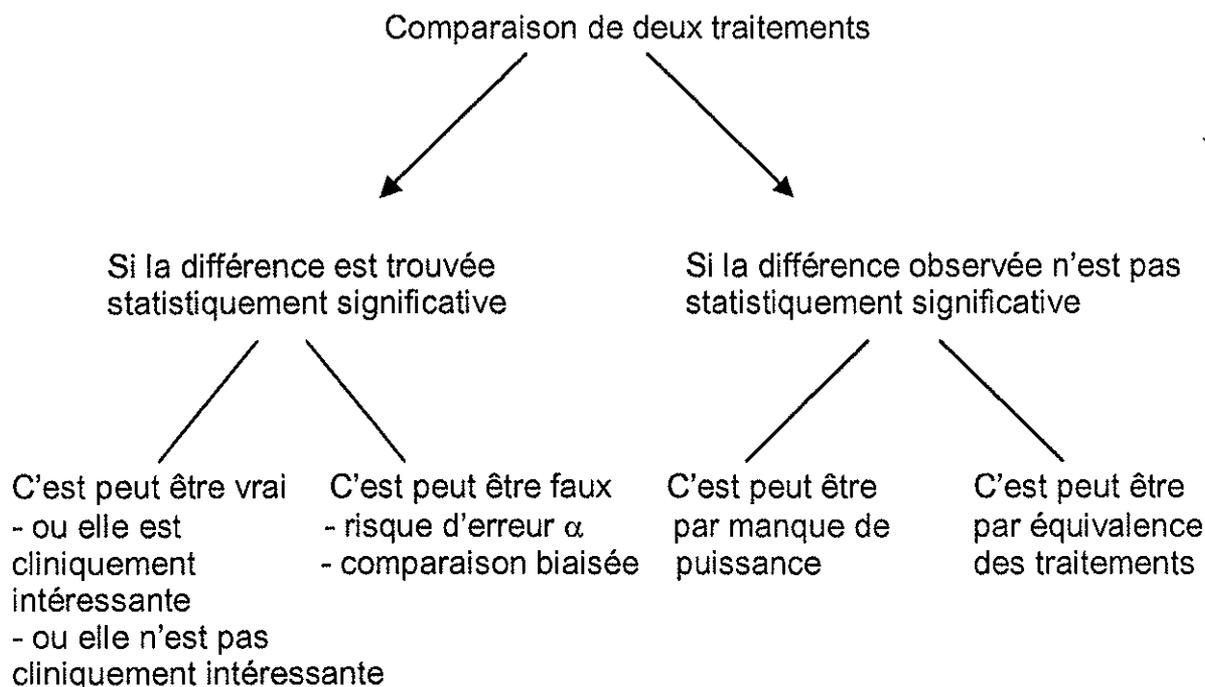


Figure 6 : Interprétation des résultats (5)

S'il n'a pas été observé de différence significative, il n'y a pas lieu pour autant de conclure systématiquement à une équivalence des deux traitements comparés. Il peut s'agir d'un manque de puissance (à recalculer) en rapport avec l'inclusion d'un effectif insuffisant de sujets dans l'essai.

Les analyses par sous-groupes doivent toujours avoir été précédées d'un test global de comparaison significatif. Leurs résultats seront pris en compte par les auteurs comme des hypothèses dans des travaux ultérieurs.

Dans le cas d'un essai croisé, les auteurs devront avoir testé l'interaction ordre-traitement avant de poursuivre l'analyse ; c'est à dire montrer que la réponse des patients n'est pas liée à l'ordre d'administration des différents traitements.

Les résultats seront exposés de façon claire, hiérarchisée, facile à lire et à vérifier. Même si les résultats obtenus ne sont pas ceux attendus, il est inutile de forcer leur interprétation. Il conviendra de juger leur cohérence (5).

II.3.2.2.3 Discussion et conclusion

Le but de la discussion est d'interpréter le travail qui a été réalisé, et lui seul, c'est-à-dire les moyens mis en œuvre, la méthode de travail, et les résultats. Elle resitue l'essai dans le domaine de la recherche considérée : motifs de travail, analyse subjective des résultats, éventuelles explications physiopathologiques des différences observées, comparaison des résultats à ceux d'autres études, discussion sur l'intérêt clinique des observations.

Les résultats de l'étude en matière d'efficacité et d'innocuité et la relation entre risque et avantage doivent brièvement faire l'objet d'un résumé et d'une discussion, en se reportant si besoin aux figures, sections et tableaux présentés dans le rapport. Dans l'exposé, il ne faut ni se borner à répéter la description des résultats, ni présenter de nouveaux résultats.

La discussion et la conclusion doivent préciser clairement toute constatation nouvelle ou inattendue, apporter des commentaires sur sa signification et traiter de tout problème éventuel, comme les incohérences entre les mesures connexes. Il faut également traiter de la pertinence et de l'importance cliniques des résultats en fonction des autres données existantes. Il faut aussi identifier tout avantage spécifique ou toute précaution spéciale, nécessaire pour des sujets donnés ou des groupes à risque, ainsi que toute incidence, afin d'orienter les objectifs et le choix de la population d'études ultérieures.

Enfin, il ne faut pas oublier que la conclusion de l'essai doit répondre à l'objectif principal et aux objectifs secondaires de l'étude décrits dans le protocole.

CONCLUSION

Il faut savoir qu'en France, 1400 essais cliniques sur les médicaments sont réalisés chaque année et plus de 200 000 patients participent chaque année à des essais dans notre pays (18).

Il est donc important et nécessaire d'observer des règles juridiques et éthiques pour l'évaluation de la thérapeutique.

Comme nous l'avons présenté dans ce travail, sur le plan éthique, certaines conditions sont indispensables au déroulement d'un essai clinique telles que l'obligation de pré requis avant sa mise en place, une méthodologie fiable, la prévision des bénéfices et des inconvénients, un avis favorable du comité d'éthique, l'obtention d'un consentement écrit libre et éclairé du patient.

De même sur le plan juridique, les études cliniques doivent respecter les lois en vigueur notamment les principes de protection des personnes se prêtant aux recherches biomédicales.

L'International Conference of Harmonization fondée par l'Europe, les Etats Unis et le Japon en 1990 a comme projet d'améliorer à travers l'harmonisation, l'efficacité du développement et de l'environnement de nouveaux médicaments dans les pays membres.

Cependant, il est difficile d'homogénéiser les procédures et les réglementations au niveau international. Il faut noter que lors de la dernière assemblée générale de l'Association Médicale de la Santé, des divergences sont apparues telles que l'utilisation de placebo, l'obtention du consentement éclairé et la publication des résultats des essais cliniques.

Malgré les difficultés rencontrées afin de faire évoluer la recherche biomédicale, les essais cliniques ont connu un important développement depuis le début du siècle. La méthodologie et la rigueur des essais cliniques restent des points clés garantissant la qualité des médicaments innovants.

GLOSSAIRE

Bonnes pratiques cliniques (BPC) : définissent la conception, la réalisation, l'efficacité, la surveillance et la vérification d'essais cliniques ainsi que l'enregistrement, l'analyse et la présentation des données qui s'y rattachent. Elles garantissent la fiabilité et l'exactitude des données et des résultats présentés ainsi que la protection des droits, de l'intégrité et de l'identité des sujets.

Brochure investigateur : document destiné aux investigateurs impliqués dans un essai clinique, présentant des données pré-cliniques et cliniques du produit testé pertinentes pour son étude chez l'homme.

Cahier d'observation (Case Report Form - CRF) : document qui permet de consigner les données et les autres informations concernant le patient, en concordance avec le protocole.

Compliance : un patient est compliant lorsqu'il suit les consignes données par le corps médical sur le traitement instauré ou l'intervention proposée. On parle aussi d'adhérence au traitement ou d'observance.

Consentement éclairé : processus par lequel un sujet confirme de son plein gré sa volonté de participer à un essai particulier, après avoir été informé de tous les aspects de l'essai pouvant influencer sur sa décision. Un consentement éclairé est consigné sur un formulaire écrit, signé et daté.

Document source : document contenant le dossier médical du patient, l'observation clinique, l'ensemble des résultats des examens complémentaires et les comptes-rendus de consultations spécialisées.

Essai clinique : investigation menée sur des sujets humains en vue de découvrir ou de vérifier les effets cliniques et pharmacologiques d'un « produit de recherche » ou d'autres effets pharmacodynamiques liés à ce produit, d'identifier toute réaction

indésirable à un produit de recherche, d'étudier la façon dont un produit de recherche est absorbé, distribué, métabolisé et excrété afin d'en évaluer la sécurité ou l'efficacité. Les termes «essai clinique» et «étude clinique» sont synonymes.

Essai multicentrique : essai clinique réalisé conformément à un protocole unique sur plusieurs sites distincts et, par conséquent, par plus d'un investigateur.

Etude pilote : étude préliminaire à l'essai clinique prévu menée sur un effectif moindre.

Facteur de confusion : variable liée à la fois au facteur de risque étudié et à la maladie, et susceptible de modifier la liaison statistique entre ces derniers. Il est essentiel d'identifier les facteurs de confusion potentiels et d'en tenir compte au moment de la planification de l'étude ou de son analyse.

Facteur de risque : caractéristique individuelle ou collective, endogène (propre à l'individu) ou exogène (liée à l'environnement) qui augmente la probabilité de survenue d'une maladie ou de tout autre phénomène de santé.

Investigateur : responsable de la réalisation pratique de l'essai proposé par le promoteur, et de la synthèse des données recueillies sous la forme d'un rapport.

Observance du traitement : respect de la prescription médicale selon des caractéristiques soigneusement définies.

OMRON : appareil automatisé permettant de prendre la pression artérielle.

p : degré de signification correspondant à l'expression, en terme quantitatif de la probabilité p que les différences observées dans une étude puissent être dues au hasard.

Puissance ($1-\beta$) : probabilité de conclure, à partir de l'échantillon, à une différence ou à un effet cliniquement significatif lorsque cette différence ou cet effet existe réellement dans la population. Une étude manque de puissance lorsque la

conception de son protocole ou les conditions de sa réalisation ne permettent pas de mettre en évidence un effet ou une différence, quand ceux-ci existent réellement dans cette population

Promoteur : personne, entreprise, établissement ou organisme chargé de la mise en oeuvre, de la gestion ou du financement d'un essai clinique.

Protocole : document dans lequel sont décrits les objectifs, la conception, la méthodologie, les remarques d'ordre statistique et les diverses étapes d'un essai. Le protocole fournit d'ordinaire le contexte et la raison d'être de l'essai, mais ces renseignements peuvent être fournis dans d'autres documents cités dans le protocole.

Randomisation : processus qui consiste à répartir au hasard les sujets entre le groupe expérimental et le groupe témoin afin de réduire les biais.

Screening : période précédant l'administration du (des) traitement(s) étudié(s) durant laquelle est évaluée l'aptitude du participant à y prendre part (confirmation du diagnostic, contrôle de l'observance...).

Stratification : permet un tirage au sort séparé dans des classes de pronostic comparable. Elle permet d'élargir le recrutement et de réduire le risque de non comparabilité, mais elle est limitée par le nombre de facteurs que l'on peut prendre en compte.

TABLE DES MATIERES

PLAN	2
INTRODUCTION.....	4
ABREVIATIONS	6
CHAPITRE 1 : GENERALITES, ASPECTS REGLEMENTAIRES ET LEGISLATIFS DES ESSAIS CLINIQUES.....	8
I.1 GENERALITES	9
I.1.1 Définitions	9
I.1.1.1 La Recherche Fondamentale	9
I.1.1.2 L'Expérimentation Animale	9
I.1.1.3 La Recherche Clinique.....	9
I.1.1.4 L' Essai Clinique	10
I.1.2 Les différentes phases des Essais Cliniques	11
I.1.2.1 Les études pré-cliniques.....	11
I.1.2.1.1 Les études pharmacodynamiques	11
I.1.2.1.2 Les études pharmacocinétiques	12
I.1.2.1.3 Les études de tolérance	12
I.1.2.2 Les Etudes cliniques de phase I : phase préliminaire, tolérance et métabolisme	14
I.1.2.3 Les études cliniques de phase II : thérapeutiques exploratoires.....	15
I.1.2.4 Les études cliniques de phase III : études thérapeutiques.....	16
I.1.2.5 Les études de phase IV : études tardives	17
I.2 LES DIFFERENTS ACTEURS DES ESSAIS CLINIQUES	18
I.2.1 Les acteurs liés à la mise en place et au suivi de l'essai clinique	18
I.2.1.1 Le promoteur	18
I.2.1.3 Le moniteur	18
I.2.1.4 L'attaché de recherche clinique (ARC)	19
I.2.1.5 Le pharmacien du site d'investigation (présent en milieu hospitalier).....	19
I.2.1.6 Les personnes qui se prêtent à un essai thérapeutique.....	19
I.2.1.7 Le Directeur de Projet.....	19
I.2.1.8 Le Chef de Département	19
I.2.1.9 Le Chef de Projet International et le Chef de Projet Clinique	20
I.2.1.10 Le Chef d'Etudes Biologiques	20
I.2.1.11 Le Chef d'Etudes Cliniques	21
I.2.2 Les acteurs liés à la réglementation.....	21
I.2.2.1 Le Comité Consultatif de la protection des personnes se soumettant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB)	21
I.2.2.1.1 La rigueur scientifique du projet.....	22
I.2.2.1.2 La garantie des droits des personnes.....	23
I.2.2.2 L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : l'AFSSAPS	24

I.2.2.3 Le Conseil de l'Ordre des Médecins	25
I.2.2.4 L'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments.....	25
I.3 LES TEXTES REGISSANT LES ESSAIS CLINIQUES	27
I.3.1 Principaux textes réglementaires internationaux	27
I.3.1.1 Le Code de Nuremberg 1947	27
I.3.1.2 La déclaration d'Helsinki, révisée en 2000.....	28
I.3.1.3 International Conference of Harmonization ICH/GCP Good Clinical Practices	29
I.3.2 Principaux textes réglementaires Européens	30
I.3.2.1 Les Bonnes Pratiques Cliniques	30
I.3.2.2 Référentiel Européen : la Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001	32
I.3.3 Principaux textes réglementaires en France.....	32
I.3.3.1 Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)	32
I.3.3.2 Loi Huriet-Sérusclat.....	33

CHAPITRE 2 : PRINCIPAUX DOCUMENTS D'UN

ESSAI CLINIQUE

II.1 LE PROTOCOLE.....	36
II.1.1 Généralités	36
II.1.2 Méthodologie.....	37
II.1.2.1 Position du problème.....	37
II.1.2.1.1 Données cliniques.....	37
II.1.2.1.2 Données pharmacologiques	37
II.1.2.1.3 Données pharmacocinétiques.....	38
II.1.2.1.4 Données galéniques	38
II.1.2.2 Définition de l'objectif de l'étude.....	38
II.1.2.2.1 Le Projet.....	38
II.1.2.2.2 L'objectif principal	39
II.1.2.2.3 Les objectifs secondaires	41
II.1.2.2.4 Changement d'objectif.....	42
II.1.2.3 Définition des critères de la population étudiée.....	42
II.1.2.3.1 Critères d'inclusion.....	43
II.1.2.3.2 Critères de non-inclusion	44
II.1.2.4 Choix du critère de jugement.....	45
II.1.2.4.1 Ses qualités.....	45
II.1.2.4.2 Lié au traitement étudié	46
II.1.2.5 Plan d'étude	47
II.1.2.5.1 Présentation des différentes types d'études expérimentales	47
II.1.2.5.2 Notion de comparaison	48
II.1.2.5.3 Configuration de l'étude (Design de l'étude).....	49
II.1.2.5.4 Randomisation.....	52
II.1.2.5.5 L'aveugle	54
II.1.2.5.6 Exemple de plan d'études	58
II.1.2.6 Choix des différents traitements.....	59
II.1.2.6.1 Définitions.....	59
II.1.2.6.2 Choix du groupe témoin.....	59
II.1.2.6.2 Voie d'administration et posologie.....	62

II.1.2.6.3 L'arrêt des traitements antérieurs	63
II.1.2.6.4 Les traitements associés, autorisés ou non.....	63
II.1.2.7 Nombre de sujets nécessaires (nsn).....	64
II.1.2.8 Amendement au protocole.....	66
II.1.3 Plan type d'un protocole.....	66
II.1.3.1 Première Partie : Présentation de l'étude.....	66
II.1.3.1.1 Page de titre.....	66
II.1.3.1.2 Résumé Synoptique	67
II.1.3.1.3 Table des matières et Glossaire	68
II.1.3.2 Deuxième Partie : Contenu.....	68
II.1.3.2.1 Justification de l'étude.....	68
II.1.3.2.2 Objectifs et but de l'essai.....	68
II.1.3.2.3 Plan expérimental et schéma d'étude	68
II.1.3.2.4 Caractéristiques des sujets	69
II.1.3.2.5 Nombre de sujets	70
II.1.3.2.6 Traitement administré aux sujets.....	70
II.1.3.2.7 Modalités du tirage au sort.....	71
II.1.3.2.8 Critères d'évaluation.....	71
II.1.3.2.9 Evènements indésirables.....	72
II.1.3.2.10 Considérations statistiques.....	72
II.1.3.2.11 Gestion des données, contrôle et assurance de la qualité.....	73
II.1.3.2.12 Éthique	74
II.1.3.2.13 Lieux de l'essai et coordonnées de l'équipe.....	75
II.1.3.2.14 Durée présumée de l'essai.....	75
II.1.3.2.15 Financement et assurance.....	75
II.1.3.2.16 Règles en matière de publication.....	75
II.1.3.2.17 Rapport d'étude clinique.....	76
II.1.3.2.18 Bibliographie.....	76
II.1.3.3 Troisième Partie : Annexes.....	76
II.2 AUTRES DOCUMENTS NECESSAIRES A LA MISE EN PLACE D'UN ESSAI	77
.....	77
II.2.1 Cahier d'Observation ou Case Report Form (CRF).....	77
II.2.1.1 Généralités	77
II.2.1.1.1 Informations recueillies	77
II.2.1.1.2 Présentation	79
II.2.1.1.3 Conception générale du cahier d'observation.....	80
II.2.1.1.4 Réalisation des feuilles de recueil	85
II.2.1.2 Présentation d'un Cahier d'Observation.....	86
II.2.1.2.1 Page de présentation	87
II.2.1.2.2 Instruction à l'investigateur et aide-mémoire	88
II.2.1.2.3 Consentement du patient.....	88
II.2.1.2.4 Visite de sélection.....	88
II.2.1.2.5 Visite de randomisation	91
II.2.1.2.6 Visite de suivi.....	92
II.2.1.2.7 Visite de fin d'étude.....	93
II.2.1.2.8 Visite de « follow-up »	93
II.2.1.2.9 Traitements concomitants	94
II.2.1.2.10 Evènements indésirables (EI).....	95
II.2.1.3 Vérification du remplissage des CRF : Monitoring	98
II.2.1.4 Les Cahiers d'Observation électroniques	100

II.2.1.4.1 Conception du CRF.....	100
II.2.1.4.2 Contrôle des cohérences.....	101
II.2.1.4.3 Conclusion.....	102
II.2.2 Formulaire destinés aux patients	102
II.2.2.1 Formulaire de Consentement Eclairé	102
II.2.2.1.1 Généralités.....	102
II.2.2.1.2 Législation.....	103
II.2.2.2 Note d'Information au patient.....	105
II.2.2.2.1 Généralités.....	105
II.2.2.2.2 Rédaction.....	107
II.2.3 Demande d'avis au Comité Consultatif de Protection des Personnes impliquées dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB)	108
II.2.3.1 Généralités.....	108
II.2.3.2 Composition type du dossier.....	109
II.2.4 Attestation de paiement à la Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS).....	110
II.2.5 Déclaration d'intention à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)	110
II.2.6 Attestation d'Assurance	112
II.3 Rapport d'Etude clinique	113
II.3.1 Généralités.....	113
II.3.2 Plan proposé par l'International Conference of Harmonization (ICH).....	113
II.3.3 Méthodologie	114
II.3.2.1 Le rappel des données du Protocole.....	114
II.3.2.2 L'analyse de l'essai	115
II.3.2.2.1 Description de la population	116
II.3.2.2.2 Analyse des données	120
II.3.2.2.3 Discussion et conclusion	127
 CONCLUSION.....	 129
GLOSSAIRE.....	131
TABLE DES MATIERES.....	134
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	138
ANNEXES	139
<u>ANNEXE 1 : Déclaration d'Helsinki</u>	140
<u>ANNEXE 2 : Les sujets d'harmonisation (Topics) de l'ICH</u>	144
<u>ANNEXE 3 : Résumé du protocole</u>	147
<u>ANNEXE 4 : Recommandations à l'investigateur</u>	148
<u>ANNEXE 5 : Exemple de pages de CRF</u>	149
<u>ANNEXE 6 : Formulaire de Consentement</u>	154
<u>ANNEXE 7 : Demande d'avis au CCPPRB</u>	155
<u>ANNEXE 8 : Déclaration d'intention auprès de l'AFSSAPS</u>	159
<u>ANNEXE 9 : Plan de rapport d'étude clinique</u>	164
BIBLIOGRAPHIE.....	168

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Les différents types d'études expérimentales (47).....	47
Figure 2 : Etude avec 4 groupes de traitement A, B, C et D (48).....	50
Figure 3 : Etude de 2 traitements A et B en plan factoriel (48).....	51
Figure 4 : Etude en cross over de deux traitements par deux groupes de patients (48)	52
Figure 5 : Patients sélectionnés (30).....	118
Figure 6 : Interprétation des résultats (5).....	126
Tableau 1 : Liste des principaux points à étudier pour formuler une question d'essai de façon pertinente (46).....	40
Tableau 2 : Eléments de choix du comparateur (44).....	61
Tableau 3 : Principales rubriques d'un cahier d'observation (48)	81
Tableau 4 : Exemple de pages d'un CRF d'une visite de sélection : étude sur l'hypertension artérielle (HTA) où le patient reçoit du placebo pendant la période de sélection (51)	90
Tableau 5 : Exemple de pages d'un CRF pendant la visite de randomisation (51)....	91
Tableau 6 : Exemple de pages d'un CRF pendant la visite de suivi (visite 4 semaines après la randomisation) (51).....	92
Tableau 7 : Exemple de pages d'un CRF pendant la visite de fin d'étude (visite 12 semaines après la randomisation) (51).....	93
Tableau 8 : Evènements indésirables : nombre observé et taux d'évènements (30)	124

ANNEXES

ANNEXE 1 : Déclaration d'Helsinki

ANNEXE 2 : Les sujets d'harmonisation (*Topics*) de l'ICH

ANNEXE 3 : Résumé du protocole

ANNEXE 4 : Recommandations à l'investigateur

ANNEXE 5 : Exemple de pages de CRF

ANNEXE 6 : Formulaire de Consentement

ANNEXE 7 : Demande d'avis au CCPPRB

ANNEXE 8 : Déclaration d'intention auprès de l'AFSSAPS

ANNEXE 9 : Plan de rapport d'étude clinique

ANNEXE 1 : Déclaration d'Helsinki (19)

L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE, INC



ASOCIACION MEDICA MUNDIAL, INC

THE WORLD MEDICAL ASSOCIATION, INC.
B. P. 63 - 01212 FERNEY-VOLTAIRE Cedex, France
28, avenue des Alpes - 01210 FERNEY-VOLTAIRE, France

Telephone : 04 50 40 75 75 Cable Address
Fax : 04 50 40 59 37 WOMEDAS, Ferney-Voltaire
Octobre 2000

Original: anglais

**DECLARATION D'HELSINKI DE L'ASSOCIATION MEDICALE
MONDIALE**

**Recommandations à l'adresse des médecins dans le domaine de
la recherche biomédicale portant sur des sujets humains**

Adoptée par la 18e Assemblée Médicale Mondiale
Helsinki (Finlande), Juin 1964
et amendée par les
29e Assemblée Médicale Mondiale,
Tokyo (Japon), Octobre 1975
35e Assemblée Médicale Mondiale
Venise (Italie), Octobre 1983
41e Assemblée Médicale Mondiale
Hong Kong, Septembre 1989
48e Assemblée générale
Somerset West (République d'Afrique du Sud), Octobre 1996
et la 52e Assemblée générale
Edimburg, Octobre 2000

**DECLARATION D'HELSINKI DE L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE
Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains**

A. INTRODUCTION

1 La Déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association médicale mondiale, constitue une déclaration de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Celle-ci comprend également les études réalisées sur des données à caractère personnel ou des échantillons biologiques non anonymes.

2. La mission du médecin est de promouvoir et de préserver la santé de l'être humain. Il exerce ce devoir dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

3. Le Serment de Genève de l'Association médicale mondiale lie le médecin dans les termes suivants : "La santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code international d'éthique médicale énonce que "le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale".

4. Les progrès de la médecine sont fondés sur des recherches qui, in fine, peuvent imposer de recourir à l'expérimentation humaine.

Annexe 1

5. Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.

6. L'objectif essentiel de la recherche médicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, ainsi que la compréhension des causes et des mécanismes des maladies. Les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, même les plus éprouvées, doivent constamment être remises en question par des recherches portant sur leur efficacité, leur efficience et leur accessibilité.

7. Dans la recherche médicale comme dans la pratique médicale courante, la mise en œuvre de la plupart des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention expose à des risques et à des contraintes.

8. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui visent à garantir le respect de tous les êtres humains et la protection de leur santé et de leurs droits. Certaines catégories de sujets sont plus vulnérables que d'autres et appellent une protection adaptée. Les besoins spécifiques des sujets défavorisés au plan économique comme au plan médical doivent être identifiés. Une attention particulière doit être portée aux personnes qui ne sont pas en mesure de donner ou de refuser elles-mêmes leur consentement, à celles qui sont susceptibles de donner leur consentement sous la contrainte, à celles qui ne bénéficieront pas personnellement de la recherche et à celles pour lesquelles la recherche est conduite au cours d'un traitement.

9. L'investigateur doit être attentif aux dispositions éthiques, légales et réglementaires applicables à la recherche sur les sujets humains dans son propre pays ainsi qu'aux règles internationales applicables. Aucune disposition nationale d'ordre éthique, légal et réglementaire ne doit conduire à affaiblir ou supprimer les mesures protectrices énoncées dans la présente déclaration.

B. PRINCIPES FONDAMENTAUX APPLICABLES A TOUTE FORME DE RECHERCHE MEDICALE

10. Dans la recherche médicale, le devoir du médecin est de protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne.

11. La recherche médicale sur des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement reconnus. Elle doit se fonder sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique et des autres sources pertinentes d'information ainsi que sur une expérimentation appropriée réalisée en laboratoire et, le cas échéant, sur l'animal.

12. Des précautions particulières doivent entourer les recherches pouvant porter atteinte à l'environnement et le bien-être des animaux utilisés au cours des recherches doit être préservé.

13. La conception et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation sur des sujets humains doivent être clairement définies dans un protocole expérimental. Ce protocole doit être soumis pour examen, commentaires, avis et, le cas échéant, pour approbation, à un comité d'éthique mis en place à cet effet. Ce comité doit être indépendant du promoteur, de l'investigateur ou de toute autre forme d'influence indue. Il doit respecter les lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches. Il a le droit de suivre le déroulement des études en cours. L'investigateur a l'obligation de fournir au comité des informations sur le déroulement de l'étude portant en particulier sur la survenue d'événements indésirables d'une certaine gravité. L'investigateur doit également communiquer au comité, pour examen, les informations relatives au financement, aux promoteurs, à toute appartenance à une ou des institutions, aux éventuels conflits d'intérêt ainsi qu'aux moyens d'inciter des personnes à participer à une recherche.

14. Le protocole de la recherche doit contenir une déclaration sur les implications éthiques de cette recherche. Il doit préciser que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

15. Les études sur l'être humain doivent être conduites par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent. La responsabilité à l'égard d'un sujet inclus dans une recherche doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et non au sujet, même consentant.

Annexe 1

16. Toute étude doit être précédée d'une évaluation soigneuse du rapport entre d'une part, les risques et les contraintes et d'autre part, les avantages prévisibles pour le sujet ou d'autres personnes. Cela n'empêche pas la participation à des recherches médicales de volontaires sains. Le plan de toutes les études doit être accessible.
17. Un médecin ne doit entreprendre une étude que s'il estime que les risques sont correctement évalués et qu'ils peuvent être contrôlés de manière satisfaisante. Il doit être mis un terme à la recherche si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés ou si des preuves consistantes de résultats positifs et bénéfiques sont apportées.
18. Une étude ne peut être réalisée que si l'importance de l'objectif recherché prévaut sur les contraintes et les risques encourus par le sujet. C'est particulièrement le cas lorsqu'il s'agit d'un volontaire sain.
19. Une recherche médicale sur des êtres humains n'est légitime que si les populations au sein desquelles elle est menée ont des chances réelles de bénéficier des résultats obtenus.
20. Les sujets se prêtant à des recherches médicales doivent être des volontaires informés des modalités de leur participation au projet de recherche.
21. Le droit du sujet à la protection de son intégrité doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour respecter la vie privée du sujet, la confidentialité des données le concernant et limiter les répercussions de l'étude sur son équilibre physique et psychologique.
22. Lors de toute étude, la personne se prêtant à la recherche doit être informée de manière appropriée des objectifs, méthodes, financement, conflits d'intérêts éventuels, appartenance de l'investigateur à une ou des institutions, bénéfices attendus ainsi que des risques potentiels de l'étude et des contraintes qui pourraient en résulter pour elle. Le sujet doit être informé qu'il a la faculté de ne pas participer à l'étude et qu'il est libre de revenir à tout moment sur son consentement sans crainte de préjudice. Après s'être assuré de la bonne compréhension par le sujet de l'information donnée, le médecin doit obtenir son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Lorsque le consentement ne peut être obtenu sous forme écrite, la procédure de recueil doit être formellement explicitée et reposer sur l'intervention de témoins.
23. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne à un projet de recherche, l'investigateur doit être particulièrement prudent si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou est exposé à donner son consentement sous une forme de contrainte. Il est alors souhaitable que le consentement soit sollicité par un médecin bien informé de l'étude mais n'y prenant pas part et non concerné par la relation sujet-investigateur.
24. Lorsque le sujet pressenti est juridiquement incapable, physiquement ou mentalement hors d'état de donner son consentement ou lorsqu'il s'agit d'un sujet mineur, l'investigateur doit obtenir le consentement éclairé du représentant légal en conformité avec le droit en vigueur. Ces personnes ne peuvent être incluses dans une étude que si celle-ci est indispensable à l'amélioration de la santé de la population à laquelle elles appartiennent et ne peut être réalisée sur des personnes aptes à donner un consentement.
25. Lorsque le sujet, bien que juridiquement incapable (un mineur par exemple), est cependant en mesure d'exprimer son accord à la participation à l'étude, l'investigateur doit obtenir que cet accord accompagne celui du représentant légal.
26. La recherche sur des personnes dont il est impossible d'obtenir le consentement éclairé, même sous forme de procuration ou d'expression préalable d'un accord, ne doit être conduite que si l'état physique ou mental qui fait obstacle à l'obtention de ce consentement est une des caractéristiques requises des sujets à inclure dans l'étude. Les raisons spécifiques d'inclure des sujets dans une étude en dépit de leur incapacité à donner un consentement éclairé doivent être exposées dans le protocole qui sera soumis au comité pour examen et approbation. Le protocole doit également préciser que le consentement du sujet ou de son représentant légal à maintenir sa participation à l'étude doit être obtenu le plus rapidement possible.
27. Les auteurs et les éditeurs de publications scientifiques ont des obligations d'ordre éthique. Lors de la publication des résultats d'une étude, les investigateurs doivent veiller à l'exactitude des résultats. Les résultats négatifs aussi bien que les résultats positifs doivent être publiés ou rendus accessibles. Le financement, l'appartenance à une ou des institutions et les éventuels conflits d'intérêt doivent être exposés dans les

publications. Le compte-rendu d'une étude non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne doit pas être accepté pour publication.

C. PRINCIPES APPLICABLES A LA RECHERCHE MEDICALE CONDUITE AU COURS D'UN TRAITEMENT

28. Le médecin ne peut mener une recherche médicale au cours d'un traitement que dans la mesure où cette recherche est justifiée par un possible intérêt diagnostique, thérapeutique ou de prévention. Quand la recherche est associée à des soins médicaux, les patients se prêtant à la recherche doivent bénéficier de règles supplémentaires de protection.

29. Les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée.

30. Tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité.

31. Le médecin doit donner au patient une information complète sur les aspects des soins qui sont liés à des dispositions particulières du protocole de recherche. Le refus d'un patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations que le médecin entretient avec ce patient.

32. Lorsqu'au cours d'un traitement, les méthodes établies de prévention, de diagnostic ou de thérapeutique s'avèrent inexistantes ou insuffisamment efficaces, le médecin, avec le consentement éclairé du patient, doit pouvoir recourir à des méthodes non éprouvées ou nouvelles s'il juge que celles-ci offrent un espoir de sauver la vie, de rétablir la santé ou de soulager les souffrances du malade. Ces mesures doivent, dans toute la mesure du possible, faire l'objet d'une recherche destinée à évaluer leur sécurité et leur efficacité. Toute nouvelle information sera consignée et, le cas échéant, publiée. Les autres recommandations appropriées énoncées dans la présente déclaration s'appliquent.

ANNEXE 2 : Les sujets d'harmonisation (Topics) de l'ICH (28)

Les thèmes choisis par ICH pour harmonisation sont au nombre de quatre :

Q : Quality
S : Safety
E : Efficacy
M : Multidisciplinary

Chacun des thèmes est divisé en axes de travail :

- **Quality**

Q1 : Stability Testing

Q1A-(R): Stability Testing of New Drugs and Products (revised guideline)

Q1B: Photostability Testing

Q1C: Stability Testing for New Dosage Forms

Q2 : Validation of Analytical Procedures

Q2A: Definitions and Terminology

Q2B: Methodology

Q3 : Impurity Testing

Q3A-(R): Impurities in New Drug Substances (revised guideline)

Q3B-(R): Impurities in New Drug Products (revised guideline)

Q3C: Impurities: Residual Solvents

Q4 : Pharmacopeial Harmonisation

Q5 : Quality of Biotechnological Products

Q5A: Viral Safety Evaluation

Q5B: Genetic Stability

Q5C: Stability of Products

Q5D: Cell Substrates

Q6 : Specifications for New Drug Substances and Products

Q6A: Chemical Substances

Q6B: Biotechnological Substances

Q7 : Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Ingredients

Q7A: GMP for Active Pharmaceutical Ingredients

- *Safety*

S1 : Carcinogenicity Studies

S1A: Guideline on the need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals

S1B: Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals

S1C: Dose Selection for Carcinogenicity of Pharmaceuticals

S1C-(R): Addendum to " Dose Selection for Carcinogenicity of Pharmaceuticals " Addition Of a Limit Dose and Related Notes

S2 : Genotoxicity Studies

S2A: Specific Aspects of Regulatory Tests

S2B: Standard Battery Tests

S3 : Toxicokinetics and Pharmacokinetics

S3A: Toxicokinetics : guidance on the assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies

S3B: Pharmacokinetics : Guidance for Repeated Dose Distribution Studies

S4 : Toxicity Testing

S4A : Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Non-Rodent)

S5 : Reproductive Toxicology

S5A: Detection of toxicity to Reproduction for Medicinal Products

S5B: Male Fertility Studies

S6 : Safety Studies for Biotechnological Products

S7 : Safety Pharmacology Studies

- *Efficacy*

E1 : The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety

Annexe 2

E2 : Clinical Safety Data Management

E2A: Definitions and Standards for Expedited Reporting

E2B: Data Elements for Transmission of ADR Reports

E2C: Periodic Safety Update Reports

E3 : Clinical Study Reports : Structure and Format

E4 : Dose Response Information to Support Drug Registration

E5 : Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data

E6 : Good Clinical Practice

E7 : Clinical Trials in Special Populations – Geriatrics

E8 : Clinical Trials Design : General Considerations for Clinical Trials

E9 : Clinical Trials Design - Statistical Considerations in the design of Clinical Studies

E10 : Clinical Trials Design - Choice of Control Group in Clinical Trials

E11 : Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population

E12 : Guidelines for Clinical Investigation by Therapeutic Category

*E12A : Clinical Evaluation of Drugs by Therapeutic Categories:
Antihypertensives*

- **Multidisciplinary**

Regulatory communications :

M1 : Medical Terminology (MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology)

M2 : Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Informations (ESTRI)

Joint Safety/Efficacy topic :

M3 : Timing in pre-clinical studies in relation to clinical trials

M4 : the Common Technical Document

ANNEXE 3 : Résumé du protocole (60)

PROMOTEUR	Indiquer le nom du promoteur
INDICATION	Indication thérapeutique.
TITRE	Titre du protocole, clair et concis faisant référence à la méthodologie de l'étude, à son objectif et à l'indication de la pathologie étudiée. Le nom, le dosage et la voie d'administration des produits à l'étude et de référence doivent être également mentionnés.
COORDINATEUR	Indiquer le titre, le nom et les coordonnées de l'investigateur coordinateur de l'étude.
NOMBRE DE CENTRES	Indiquer le nombre de centres estimés.
OBJECTIFS	Objectif principal et objectifs secondaires.
CRITERES D'INCLUSION	Indiquer les principaux critères d'inclusion.
CRITERES DE NON INCLUSION	Indiquer les principaux critères de non-inclusion.
NOMBRE DE PATIENTS	Donner le nombre total de patients prévus et l'effectif par groupe de traitement.
DUREE DE L'ETUDE	Indiquer la date estimée de début des inclusions et la date estimée de dernière visite du dernier patient.
CRITERES D'EVALUATION	Efficacité : critères principaux / critères secondaires Toxicité : événements indésirables graves et non graves.
ANALYSE STATISTIQUE	Description synthétique des tests statistiques utilisés.
DESCRIPTION SUCCINCTE DES PRODUITS ET DEROULEMENT DU TRAITEMENT	Forme, dosage, voie et durée d'administration. Décrire le déroulement du traitement.

ANNEXE 4 : Recommandations à l'investigateur

RECOMMANDATIONS AFIN DE COMPLETER LE CAHIER D'OBSERVATION

S'il vous plait insérer la feuille cartonner sous le prochain triple feuillet afin d'éviter d'éventuelles superpositions d'écriture.

1- Le texte : Ecrire en lettres capitales et éviter de déborder des espaces prévus pour les renseignements. Il faut écrire en Français et éviter les abréviations.

Toujours utiliser un stylo noir et appuyer suffisamment afin de s'assurer que toutes les copies sont remplies.

2- Réponses et remplissage des cases : Assurez-vous que vous répondez bien à la question posée.

Il faut cocher les cases correspondantes à votre réponse :

Il faut remplir les 6 cases correspondant à la date, en écrivant le jour, le mois puis l'année :

Exemple : 20 décembre 2001 ⇒ _____

Inscrire MD s'il manque la date.

3- Erreurs : Barrer les erreurs d'un seul trait horizontal et écrire la correction à côté. Il faut inscrire vos initiales et la date à côté. N'utiliser pas de blanco. Vérifier que l'erreur, même rayée, reste lisible.

Si une copie a déjà été retirée du cahier d'observation, ne faites aucune correction sur les feuilles restantes. La correction dans ce cas nécessite l'utilisation d'un document spécifique.

4- Signature et Date : S'il vous plaît, faites attention de reporter la date réelle de la visite et rappelez-vous de signer et de dater une page lorsque cela vous est demandé.

5- Identification du sujet : Chaque sujet est identifié par différents codes :

Le numéro du centre : fourni par le moniteur de l'étude avant le début de cette étude.

Le numéro du sujet : chaque sujet doit être identifié par un numéro dans chaque centre. Ces numéros doivent se suivre.

Les initiales du sujet : elles doivent rester identiques tout au long de l'étude.

Le numéro de traitement : il est imprimé sur l'étiquette de la boîte de médicament.

6- Inscription numérique : Si la réponse à la question est un nombre, mettre seulement un chiffre par case en ajoutant un zéro (avant la valeur à reporter) si nécessaire comme dans l'exemple.

48 Comprimés ⇒ _____

7- Le triple feuillet :

La feuille du dessus (blanche) est la copie pour le groupe à renvoyer au département clinique du Data Management.

La deuxième feuille (rose) la copie pour le centre à conserver dans le centre d'essai maître.

La troisième copie (jaune) reste chez l'investigateur.

ANNEXE 5 : Exemple de pages de CRF (61)

ETUDE XXX

N° DE PATIENT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

INITIALES | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

TRAITEMENTS CONCOMITANTS						
TRAITEMENT	INDICATION	POSOLOGIE	DATE DE DEBUT	DATE DE FIN	EN COURS	

INITIALES INVESTIGATEUR :

SIGNATURE

FORMULAIRE DE RECUEIL D'EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE (60)

I. INFORMATIONS SUR L'EVENEMENT			DECLARATION INITIALE <input type="checkbox"/>			SUIVI EVENEMENT <input type="checkbox"/>				
N° PROTOCOLE	1a. PAYS	2. DATE DE NAISSANCE			2a. AGE	3. SEXE	4-6. DEBUT DE SURVENUE EVENEMENT			8-12. COCHER LES CASES APPROPRIÉES (événement grave)
1b. REF. PATIENT: nom I I I I I prénom I I I I I	jour	mois	année	jour	mois	année	<input type="checkbox"/> décès (date) : I I I I I I I I I I <input type="checkbox"/> mise en jeu pronostic vital <input type="checkbox"/> hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation (début - fin): date début I I I I I I I I I I date fin I I I I I I I I I I <input type="checkbox"/> invalidité ou incapacité <input type="checkbox"/> autre cancer <input type="checkbox"/> grossesse/anomalie congénitale <input type="checkbox"/> surdosage médicamenteux <input type="checkbox"/> autre événement clinique/laboratoire considéré comme grave par l'investigateur	n° inclusion :	n° cure	date fin précédente cure
7-13. DIAGNOSTIC EVENEMENT : Reporter les symptômes prédominants :										
Décrire la chronologie et le traitement de cet événement et joindre les comptes-rendus anonymisés d'hospitalisation d'exams et/ou résultats de laboratoire :										
Evolution de l'événement : date de fin événement I I I I I I I I I I										
<input type="checkbox"/> Evénement en cours/non résolu	<input type="checkbox"/> Résolution sans séquelle	<input type="checkbox"/> Résolution avec séquelles	<input type="checkbox"/> Décès							
II. INFORMATIONS SUR LE(S) MEDICAMENT(S) A L'ESSAI										
14. MEDICAMENT(S) (DCI)	15. POSOLOGIE (dose totale administrée)	16. VOIE	17. INDICATION	18. DATES DE TRAITEMENT (début - fin)	19. DUREE DU TRAITEMENT					
1.				I I I I I I I I I I date début de cure	J n°					
2.				I I I I I I I I I I date fin de cure	J n°					
3.				I I I I I I I I I I date 1 ^{re} administration	J n°					
4.				I I I I I I I I I I date fin administration	J n°					
5. autre médicament à l'essai										
20. DISPARITION DE L'EVENEMENT APRES ARRET DU TRAITEMENT <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> s.o. (s.o. = sans objet)										
21. REAPPARITION DE L'EVENEMENT APRES REINTRODUCTION <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> s.o. (s.o. = sans objet)										
Médicament administré : le code a-t-il été levé ? <input type="checkbox"/> ...oui, résultat <input type="checkbox"/> ...non <input type="checkbox"/> ...s.o.										
III. MEDICAMENT(S) ASSOCIE(S) ET ANTECEDENTS										
22. MEDICAMENT(S) ASSOCIE(S) et DATES D'ADMINISTRATION (à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'événement observé)										
23. ANTECEDENTS PERTINENTS (par ex. : maladies, allergies, grossesse avec date des dernières règles)										
IV. INFORMATIONS SUR LE PROMOTEUR (les doubles encadrés sont réservés au Promoteur)										
24a. NOM ET ADRESSE DU PROMOTEUR					24b. N° D'IDENTIFICATION DE L'EVENEMENT PAR LE PROMOTEUR					
24c. DATE DE RECEPTION PAR LE PROMOTEUR					24d. ORIGINE DU RAPPORT : <input type="checkbox"/> recherche biomédicale <input type="checkbox"/> étude <input type="checkbox"/> littérature <input type="checkbox"/> profession de santé <input type="checkbox"/> autre le cas échéant, référence de l'investigateur :					
DATE DE CE RAPPORT :					25a. Type de rapport : <input type="checkbox"/> initial <input type="checkbox"/> suivi n°					
V. CONCLUSIONS (les doubles encadrés sont réservés au Promoteur)										
Selon l'investigateur l'événement indésirable semble plutôt lié : <input type="checkbox"/> au(x) médicament(s) évalué(s) (n°.....) <input type="checkbox"/> au protocole d'essai <input type="checkbox"/> autre, préciser :					Selon le promoteur l'événement indésirable semble plutôt lié : <input type="checkbox"/> au(x) médicament(x) évalué(s) (n°) <input type="checkbox"/> au protocole d'essai <input type="checkbox"/> autre, préciser :					
(a) Si selon le promoteur, l'événement indésirable paraît plutôt lié au médicament évalué : <input type="checkbox"/> l'événement indésirable est attendu <input type="checkbox"/> l'événement indésirable est inattendu										
Commentaires du promoteur :										

Nom de l'investigateur / co-investigateur déclaré :
 Nom et adresse de l'établissement
 Date : I I I I I I I I I I Signature :

Nom et qualité du représentant du promoteur :
 Date : I I I I I I I I I I Signature :

INSTRUCTIONS DE REMPLISSAGE DU FORMULAIRE EIG

I. Information sur l'événement	Instructions
Déclaration initiale	Cocher déclaration initiale pour tout nouvel événement apparu.
Suivi événement	Réactualiser les informations pour les événements en cours dans le cadre d'un suivi. Utiliser un nouveau formulaire EIG en cochant la case suivi et compléter les nouvelles informations ou celles qui ont fait l'objet d'une modification (ex. erreur sur la date de début de survenue de l'événement).
1. N° protocole	N° de protocole attribué par le promoteur : PAC [nom du projet (n° d'ordre) année -n° chronologique]
1a. Pays	Reporter le pays
1b. Patient	Reporter les 3 premières lettres du nom et les 2 premières lettres du prénom, ainsi que le numéro d'inclusion attribué au patient.
2. Date de naissance	Vérifier la date de naissance par rapport au formulaire d'inclusion du patient et indiquer l'âge du patient au moment de la survenue de l'événement.
2a. Age	
4-6. Début de survenue événement	Indiquer la date de début de survenue de l'événement qui peut être antérieure à la date d'hospitalisation ou postérieure à celle-ci dans le cadre d'une prolongation d'hospitalisation.
7-13. Diagnostic événement	Reporter les symptômes prédominants ou le diagnostic (si connu au moment de la déclaration initiale). Ces informations seront à réactualiser lors du suivi de l'événement.
8-12. Événement grave	Sont considérés comme grave : <ul style="list-style-type: none"> ▪ le décès, ▪ la mise en jeu du pronostic vital, ▪ une hospitalisation (≥ 24h) ou la prolongation d'hospitalisation existante, ▪ une invalidité ou une incapacité cliniquement significative, temporaire ou permanente, ▪ l'apparition d'un autre cancer, ▪ une grossesse, ▪ une anomalie congénitale, ▪ un surdosage médicamenteux (accidentel ou intentionnel), <p><u>à l'exception de :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> → toute intervention chirurgicale programmée antérieurement à l'inclusion dans l'étude ou prévue dans le protocole (hospitalisation pour ablation de fils, redons et reconstruction mammaire...), → toutes les pratiques médicales qui s'inscrivent dans le cadre de cette recherche (hospitalisation pour pose d'un site implantable ou de catheter...), → toute hospitalisation dans le cadre d'une progression tumorale du cancer étudié, → tout décès en relation avec la progression du cancer et survenant au-delà de la période de notification au promoteur qui a été définie dans le protocole, <p><i>et dans la mesure où aucune complication n'est observée.</i></p>
II. Information sur le(s) médicament(s) à l'essai	Instructions
14. Médicament	Les médicaments seront mentionnés en utilisant la DCI. Reporter les médicaments administrés au patient lors de la cure de chimiothérapie (IV ou PO) ainsi que tout autre médicament à l'essai (hormonothérapie, inhibiteur angiogénèse, anticorps...).
15. Posologie	La posologie reportée est la dose totale administrée pendant la cure (de J1, à Jx).
17. Indication	Reporter l'indication étudiée dans le protocole.
18. Dates de traitement	Indiquer la date de début d'administration du 1 ^{er} produit et la date de fin d'administration du dernier produit (quelque soit le schéma d'administration, continu ou discontinu).
19. Durée du traitement	Indiquer les jours d'administration de la chimiothérapie de chaque cure (de J1 à Jx) ainsi que la durée du traitement (nombre de jours) pour les autres médicaments à l'essai (si applicable).
IV. Informations réservées au promoteur	Instructions
24a. Nom et adresse du promoteur	Reporter les coordonnées
24b. N° d'identification de l'événement par le promoteur	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N° d'identification : n° de protocole suivi du n° d'ordre chronologique d'apparition de l'événement dans l'étude. ▪ Lors du suivi de cet EIG, reprendre le numéro attribué par le promoteur suivi du numéro de suivi (1), (2) et (3). ▪ Attention : ne pas attribuer 2 numéros différents à un même EIG adressé par fax ou par courrier.
24c. Date de réception par le promoteur	Indiquer la date de réception du formulaire EIG complété (date de réception du fax ou de l'original).
24d. Origine du rapport	Cocher uniquement la case « recherche biomédicale »
Date de ce rapport	Noter la date à laquelle le formulaire EIG est adressé à l'AFSSAPS.
25a. Type de rapport	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cocher la case initiale lorsqu'il s'agit du 1^{er} EIG survenu chez le patient. ▪ Cocher la case suivi en n'oubliant pas d'indiquer le numéro du suivi (1), (2) et (3), le numéro attribué initialement par le promoteur restant le même.
V. Conclusions	Instructions
Imputabilité au médicament évalué, au protocole d'essai ou autre	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cette rubrique est à compléter de façon indépendante par l'investigateur/co-investigateur déclaré et le promoteur. ▪ Est considéré comme imputable au médicament (tout médicament évalué, de référence ou le placebo). Indiquer le(s) numéro(s) mentionné(s) dans la rubrique 14 du ou des médicament(s) concerné(s). ▪ Est considéré comme imputable au protocole d'essai toutes les investigations pratiquées et leurs conditions de réalisation. ▪ Est considéré comme autre (ex. : progression de la maladie).
Événement attendu ou inattendu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un événement est attendu lorsqu'il est déjà mentionné dans la version la plus récente de la brochure investigateur ou dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour les médicaments ayant une AMM. ▪ Un événement est qualifié d'inattendu si sa nature, son intensité ou sa fréquence diffère de celle décrite dans la version la plus récente de la brochure investigateur ou dans le RCP.
Signatures de la fiche EIG	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Faire dater et signer l'investigateur/co-investigateur déclaré qui a complété le formulaire EIG. ▪ Faire dater et signer le représentant du promoteur.

ANNEXE 6 : Formulaire de Consentement (61)

(pour une recherche avec bénéfice individuel direct)

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

(un exemplaire cosigné doit être remis à la personne qui participe)

Je soussigné(e) :

.....
déclare accepter participer à la recherche biomédicale intitulée :

.....
.....
.....

organisée par M.dans les conditions précisées ci-dessous et pour laquelle le CCPPRB de a émis un avis favorable le

Le promoteur a, conformément à la loi, contracté une assurance.

J'ai reçu et j'ai bien compris les informations comprises dans la feuille ci-jointe (ou ci-dessus si sur même document).

Il m'a été précisé que :

- je suis libre d'accepter ou de refuser ainsi que d'arrêter à tout moment ma participation. Cela ne modifiera en rien ma prise en charge médicale.
- les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent avec M (responsable de la recherche) et, éventuellement, un représentant des autorités de santé. Je pourrai à tout moment demander des informations à M. tél. : et je pourrai exercer mon droit d'accès, de rectification ou d'opposition auprès de #responsable recherche#.
- la publication des résultats ne comportera aucun résultat individuel.
- (si des données nominatives ou identifiantes de la recherche doivent être informatisées) J'accepte que les données nominatives me concernant recueillies à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de la recherche. Je pourrai exercer mon droit d'accès, de rectification ou d'opposition auprès de #responsable recherche#. Le projet a reçu un avis favorable de la CNIL en date du.....
- (éventuellement) si je le désire, je peux être tenu au courant des résultats globaux de la recherche en m'adressant à M.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités.

Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Fait à,
le

Nom et signature de l'investigateur

Signature du sujet

ANNEXE 7 : Demande d'avis au CCPPRB (62)

DEMANDE D'AVIS AU CCPPRB

PROJET DE RECHERCHE BIOMÉDICALE

Numéro d'enregistrement: | | | | |

**DEMANDE D'AVIS AU COMITÉ CONSULTATIF
DE PROTECTION DES PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMÉDICALE :**

nom du CCPPRB

TITRE DU PROTOCOLE DE RECHERCHE :

I - PROMOTEUR :

Représenté par :

M., Titre

Adresse

Coordonnées

Compagnie d'Assurance :

Contrat n° :

A Paris le

Signature du promoteur

M.

Directeur Scientifique

II - INVESTIGATEUR

II.1. Investigateur principal ou coordonnateur, Investigateur conjoint

(investigateur coordonnateur : lorsqu'il y a plusieurs investigateurs ; investigateurs conjoints : dans le cas des sciences du comportement uniquement ; joindre un *curriculum vitae* abrégé des investigateurs).

Nom, prénom : Signature

 Grade et qualité :
 Unité :
 Adresse :

 Tél. : Fax : Mail :

Nom, prénom : Signature

 Grade et qualité :
 Unité :
 Adresse :

 Tél. : Fax : Mail :

II.2. Autres investigateurs et collaborateurs scientifiques

(joindre un *curriculum vitae* abrégé des investigateurs)

Nom, prénom, signature	Titres et fonction	Lieu(x) de la recherche et n° d'autorisation

III - LA RECHERCHE

La recherche doit être présentée de façon précise et détaillée. Ci-dessous un schéma de présentation.

Recherche avec bénéfice individuel direct : oui non

Si oui préciser :

III.1. Résumé des objectifs et de l'intérêt de la recherche.

III.2. Synthèse de l'état des connaissances sur le sujet (avec les principales références) et hypothèses.

III.3 Organisation de la recherche : protocole

III.3.1 Les personnes qui se prêtent à la recherche

Préciser s'il s'agit de personnes bénéficiant de protection particulière : femmes enceintes, mineurs, majeurs sous tutelle, personnes hospitalisées sans leur consentement et non protégées par la loi, malades en situation d'urgence, personnes privées de liberté.

Pour les différentes populations étudiées :

- nombre de sujets
- caractéristiques : pathologie étudiée, âge
- mode de recrutement
- critères d'inclusion
- critères de non inclusion
- nature de l'examen médical préalable
- période d'exclusion pendant laquelle les sujets ne pourront pas participer à une autre recherche sans bénéfice individuel direct.

III.3.2 Consentement

Modalités du recueil du consentement (joindre le formulaire de consentement et la fiche d'information remis aux sujets)

III.3.3 Indemnités en compensation des contraintes subies : indiquer le montant (possibles uniquement dans le cas de recherches sans bénéfice individuel direct et que pour les " volontaires sains ".)

III.3.4 Description du protocole :

- Contraintes imposées au sujet
- durée, immobilisation éventuelle....
- pour l'évaluation d'un produit ou d'un matériel: présentation, posologie, approvisionnement, mode d'administration ou d'utilisation.....
- activité physique, intellectuelle demandée
- stimuli : nature, intensité,
- tests, questionnaires....
- actes médicaux : prise de sang, biopsie, examen d'imagerie, exploration fonctionnelle....
- recueil des données : modalités et traitement, si les données doivent être informatisées sous forme identifiante, il faut l'autorisation de la CNIL.

III.3.5 Le cas échéant, bénéfices attendus et/ou risques prévisibles ou effets indésirables pour les personnes qui s'y prêtent.

III.3.6 Date prévue pour le début de la recherche :
Durée totale de la recherche :

III.3.7 Lieu de la recherche : joindre l'autorisation des lieux.

MÉDICAMENT OU PRODUIT ÉTUDIÉ

(Si l'essai porte sur plusieurs médicaments ou produits,
utiliser une page pour chacun d'entre eux).

9. Dénomination spéciale :

10. Nom de code :

11. Dénomination scientifique et D.C.1. du(des) principe(s) actif(s) :

12. Forme pharmaceutique (Pharmacopée) :

13. Composition qualitative et quantitative (en utilisant les dénominations communes internationales ou à défaut européennes ou françaises) :

14. Principe actif nouveau : oui non

15. Classes (classification D.Ph.M. - base de données LIBRA) :

15/1 clinique :

15/2 pharmacologique :

15/3 chimique :

16. Posologie :

17. Fabricant(s) [nom(s) ou dénomination(s) et lieu(x) de fabrication] :

18. Importateur (nom ou dénomination et adresse) :

19. A.M.M.: France : oui non refus

suspension retrait

Étranger : (citer les principaux pays) :

MÉDICAMENT OU PRODUIT DE RÉFÉRENCE

20. Dénomination spéciale :

21. Dénomination scientifique et D.C.I. du(des) principe(s) actif(s) :

22. Forme pharmaceutique (Pharmacopée) :

23. Composition qualitative et quantitative en principes actifs (en utilisant les dénominations communes internationales ou à défaut européennes ou françaises) :

24. Posologie :

25. Fabricant(s) [nom(s) ou dénomination(s) et lieu(x) de fabrication] :

26. Importateur (nom ou dénomination et adresse) :

PLACEBO

27. Forme pharmaceutique (Pharmacopée) :

28. Fabricant(s) [nom(s) ou dénomination(s) et lieu(x) de fabrication] :

29. Importateur (nom ou dénomination et adresse) :

INVESTIGATEURS

(S'il y a plusieurs investigateurs, indiquer en premier l'investigateur coordonnateur. Si nécessaire, éditer des pages supplémentaires)

30. Nom, Prénom	31. Qualité	32. Lieu de réalisation. Si recherche sans bénéfice individuel direct, référence de l'autorisation du lieu

PERSONNES SE PRÊTANT A LA RECHERCHE

33. Nombre prévu de personnes :
34. Indication thérapeutique :
35. Principaux critères d'inclusion :
36. Durée du traitement ou de la participation par personne :

COMITÉ CONSULTATIF DE PROTECTION DES PERSONNES (joindre avis et autres délibérations éventuelles en un exemplaire)

37. Comité (nom et adresse)	
38. Avis favorable : Avis défavorable :	39. Date de l'avis :

ASSURANCE

40. Entreprise d'assurance (nom ou dénomination) :
41. Numéro du contrat souscrit :

Adresser 3 exemplaires de la présente déclaration (accompagnés d'une enveloppe format 23 x 32 portant nom et adresse du promoteur) par envoi recommandé avec demande d'avis de réception au

MINISTÈRE CHARGÉ DE LA SANTÉ
Agence du médicament
Unité des essais cliniques
143-145 bd Anatole France
les Portes de Pleyel
93200 SAINT-DENIS

Après enregistrement par l'Agence du médicament, un exemplaire sera renvoyé au promoteur.

Signature

Directeur du département

ANNEXE 9 : Plan de rapport d'étude clinique (30)

TABLE DES MATIÈRES

1. PAGE DE TITRE

2. RÉSUMÉ

3. TABLE DES MATIÈRES DE CHAQUE RAPPORT D'ÉTUDE CLINIQUE

4. LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DÉFINITION DES TERMES

5. ÉTHIQUE

5.1 Comité d'éthique indépendant (CEI) ou conseil d'évaluation des établissements (CEE)

5.2 Étude menée conformément à l'éthique

5.3 Information et consentement des patients

6. CHERCHEURS ET STRUCTURE ADMINISTRATIVE DE L'ÉTUDE

7. INTRODUCTION

8. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

9. PLAN DE L'ÉTUDE

9.1 Conception et plan d'ensemble de l'étude - Description

9.2 Discussion au sujet de la conception de l'étude, notamment du choix des groupes témoins

9.3 Sélection de la population à l'étude

9.3.1 Critères d'inclusion

9.3.2 Critères d'exclusion

9.3.3 Patients éliminés du traitement ou de l'évaluation

9.4 Traitements

9.4.1 Traitements administrés

9.4.2 Nom des produits à l'étude

9.4.3 Méthode de répartition des patients entre les groupes de traitement

9.4.4 Sélection des doses à l'étude

9.4.5 Sélection et chronologie de la dose de chaque patient

9.4.6 Insu

9.4.7 Traitement antérieur et concomitant

9.4.8 Respect du traitement

9.5 Variables d'efficacité et d'innocuité

9.5.1 Mesures d'efficacité et d'innocuité évaluées et tableau récapitulatif

9.5.2 Pertinence des mesures

9.5.3 Principales variables d'efficacité

9.5.4 Mesures des concentrations de médicaments

9.6 Assurance de la qualité des données

9.7 Méthodes statistiques prévues dans le protocole et détermination de la taille de l'échantillon

9.7.1 Plans statistiques et analytiques

9.7.2 Détermination de la taille de l'échantillon

9.8 Modification du déroulement de l'étude ou des analyses prévues

10. PATIENTS À L'ÉTUDE

10.1 Patients rejetés

10.2 Écarts par rapport au protocole

11. ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ

11.1 Ensembles de données analysées

11.2 Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques de base

11.3 Mesures du respect du traitement

11.4 Résultats en matière d'efficacité et mise en tableaux des données de chaque patient

11.4.1 Analyses d'efficacité

11.4.2 Questions statistiques et analytiques

11.4.2.1 Rajustements dus aux variables

11.4.2.2 Traitement des abandons et des données manquantes

11.4.2.3 Analyses intérimaires et surveillance des données

11.4.2.4 Études multicentriques

11.4.2.5 Comparaison multiple et multiplicité

11.4.2.6 Utilisation d'un «sous-ensemble d'efficacité» des patients

11.4.2.7 Études produit actif-témoin visant à démontrer l'équivalence

11.4.2.8 Examen des sous-groupes

11.4.3 Mise en tableaux des données individuelles sur la réaction

11.4.4 Dose du médicament, concentration du médicament et relations avec la réaction

11.4.5 Interactions médicament-médicament et médicament-maladie

11.4.6 Représentations par patient

11.4.7 Conclusions au sujet de l'efficacité

12. ÉVALUATION DE L'INNOCUITÉ

12.1 Ampleur de l'exposition

12.2 Événements indésirables (EI)

12.2.1 Bref résumé des événements indésirables

12.2.2 Représentation des événements indésirables

12.2.3 Analyse des événements indésirables

12.2.4 Liste des événements indésirables par patient

12.3 Décès, autres événements indésirables sérieux et autres événements indésirables importants

12.3.1 Liste de décès, d'autres événements indésirables sérieux et d'autres événements indésirables importants

12.3.1.1 Décès

12.3.1.2 Autres événements indésirables sérieux

12.3.1.3 Autres événements indésirables importants

12.3.2 Exposés sur les décès, les autres événements indésirables sérieux et certains autres événements indésirables importants

12.3.3 Analyse et discussion au sujet des décès, des autres événements indésirables sérieux et des autres événements indésirables importants

12.4 Évaluation de laboratoire clinique

12.4.1 Liste des mesures de laboratoire individuelles par patient (16.2.8) et de chaque valeur de laboratoire anormale (14.3.4)

12.4.2 Évaluation de chaque paramètre de laboratoire

12.4.2.1 Valeurs de laboratoire dans le temps

12.4.2.2 Modifications individuelles touchant les patients

12.4.2.3 Anomalies individuelles cliniquement importantes

12.5 Signes vitaux, constatations physiques et autres observations liées à l'innocuité

12.6 Conclusions au sujet de l'innocuité

13. DISCUSSION ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

14. TABLEAUX, FIGURES ET GRAPHIQUES MENTIONNÉS NE FIGURANT PAS DANS LE TEXTE

14.1 Données démographiques

14.2 Données sur l'efficacité

14.3 Données sur l'innocuité

14.3.1 Représentation des événements indésirables

14.3.2 Listes des décès et des autres événements indésirables sérieux et importants

14.3.3 Exposés sur les décès, sur d'autres événements indésirables sérieux et sur certains autres événements indésirables importants

14.3.4 Liste des valeurs de laboratoire anormales (chaque patient)

15. LISTE DES RÉFÉRENCES

16. ANNEXES

16.1 RENSEIGNEMENTS SUR L'ÉTUDE

16.1.1 Protocole et modification du protocole

16.1.2 Cahier d'observations (une page seulement)

16.1.3 Liste des CEI ou des CEE (ainsi que le nom du président du comité ou du conseil selon les exigences de l'organisme de réglementation) - Échantillons représentatifs des renseignements écrits à l'intention du patient et de formulaires de consentement

16.1.4 Liste des chercheurs et des autres principaux participants à l'étude, y compris de brefs curriculum vitae (une page) ou des résumés équivalents de la formation et de l'expérience pertinentes en vue de mener une étude clinique

16.1.5 Signature des chercheurs principaux, des coordonnateurs ou du médecin responsable nommé par le promoteur, selon l'exigence de l'organisme de réglementation

16.1.6 Liste des patients qui reçoivent des médicaments à l'essai ou des produits à l'étude à partir de lots spécifiques, quand on a utilisé plus d'un lot

16.1.7 Schéma et codes de randomisation (identification des patients et affectation au traitement)

16.1.8 Certificats de vérification (le cas échéant)

16.1.9 Documentation sur les méthodes statistiques

16.1.10 Documentation sur les méthodes de normalisation et les procédures d'assurance de la qualité interlaboratoires, le cas échéant

16.1.11 Publications fondées sur l'étude

16.1.12 Publications importantes dont la référence figure dans le rapport

16.2 LISTE DES DONNÉES SUR LES PATIENTS

16.2.1 Patients rejetés

16.2.2 Écart par rapport au protocole

16.2.3 Patients exclus de l'analyse de l'efficacité

16.2.4 Données démographiques

16.2.5 Données sur le respect du traitement ou sur la concentration du médicament (le cas échéant)

16.2.6 Données sur les réactions individuelles en matière d'efficacité

16.2.7 Listes des événements indésirables (chaque patient)

16.2.8 Liste des mesures de laboratoire individuelles par patient, selon les exigences des organismes de réglementation

16.3 CAHIERS D'OBSERVATIONS (CO)

16.3.1 CO des décès, des autres événements indésirables sérieux et des retraits pour cause d'EI

16.3.2 Autres CO présentés

16.4 LISTES DE DONNÉES INDIVIDUELLES SUR LES PATIENTS (Listes d'archives américaines)

ANNEXE I Résumé (exemple)

ANNEXE II Signature des chercheurs principaux, des coordonnateurs ou du médecin responsable nommé par le promoteur (exemple)

ANNEXE IIIa Conception de l'étude et calendrier des évaluations (exemple)

ANNEXE IIIb Conception de l'étude et calendrier des évaluations (exemple)

ANNEXE IVa Patients rejetés (exemple)

ANNEXE IVb Patients rejetés (exemple)

ANNEXE V Liste des patients qui ont cessé de suivre le traitement (exemple)

ANNEXE VI Liste des patients et des observation exclus de l'analyse de l'efficacité (exemple)

ANNEXE VII Nombre de patients exclus de l'analyse de l'efficacité (exemple)

ANNEXE VIII Orientation à l'égard de la section 11.4.2 - Questions statistiques et analytiques, et annexe 16.1.9

BIBLIOGRAPHIE

1. Code de la Santé Publique, Livre II bis : Loi Huriet-Serusclet, loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 (Journal Officiel de la République Française 22 Décembre 1988) modifiée par :

- *la loi n°90-86 du 23 janvier 1990 (J.O du 25/01/90)*
- *la loi n° 90-549 du 2 juillet 1990 (J.O du 05/07/90)*
- *la loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 (J.O du 20/01/91)*
- *la loi n°92-1236 du 16 décembre 1992*
- *la loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 (J.O du 11/12/92)*
- *la loi n°93-05 du 4 janvier 1993*
- *la loi n°94-630 du 25 juillet 1994 (J.O du 26/12/94)*
- *la loi n°94-89 du 1^{er} février 1994 (J.O du 02/02/94)*
- *la loi n°96-452 du 28 mai 1996 (J.O du 29/05/96 et du 12/06/96)*

2. **Streptomycin Tuberculosis Trials Committee.** Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. BMJ, 1948, 2 : 769-782

3. Site de la Recherche Clinique, consulté le 02/06/02,
[www.rechercheclinique.com]

4. **MONTAGNE O., MACQUIN-MAVIER I., LEJONC J.L.**, Essais Cliniques.
Rev. Prat., 1998, 48 : 678-684

5. **BOUVENOT G., VRAY M.**, Essais Cliniques Théorie, Pratique et Critique.
3^{ème} éd. revue et augmentée ; Paris : Flammarion, 1999.- 450p

6. **LE FLOCH J.-P., PERLEMUTER L.**, Essais thérapeutiques et études cliniques.
Paris, Milan, Barcelone : Masson, 1995.- 446p

7. Bonnes Pratiques Cliniques. Bulletin Officiel du Ministère de la Santé, 1987,
n° 87-32 bis.

8. Site du Comité Consultatif de Protection des Personnes impliquées dans la Recherche Biomédicale, consulté le 05/11/02, [www.ccprrb.com]

9. Code de la Santé Publique – Code de l'action sociale des familles.
16^{ème} éd ; Paris : Dalloz, 2002.- 2498p.

10. Code de la Santé Publique, 2^{ème} partie - Livre I^{er} : Protection des Personnes en Matière de Santé Titre I^{er} : Recherches Biomédicales, (Partie législative Annexe à l'ordonnance n° 2000-548 du 15 juin 2000 Première partie), 16^{ème} éd. ; Paris : Dalloz, 2002.- 2498p.

Article L 1121-1 à 1121-10, Chapitre I : Principes Généraux ;

Article L 1122-1 à 1122-2, Chapitre II : Consentement de la personne ;

Article L 1123-1 à 1123-11, Chapitre III : Comités Consultatifs de Protection des Personnes ;

Article L 1124-1 à 1124-7, Chapitre IV : Recherche Sans Bénéfice individuel Direct ;

Article 1125-1 à 1125-5: Chapitre V : Dispositions particulières à certaines recherches ;

Article 1126-1 à 1126-7, Chapitre VI : Dispositions Pénales.

11. Site de la législation française, consulté le 11/10/02,
[www.legifrance.gouv.fr]

12. Code de la Santé Publique, 2^{ème} partie - Livre IIbis : Protection des Personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (décret n°90-872 du 27 septembre 1990) ,16^{ème} éd. ;Paris : Dalloz, 2002.- 2498p.

Article R 2001 à R 2020, Titre I^{er} : Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale ;

Article R 2021 à R2028, Titre II : Autorisation des lieux de recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ;

Article R 2029 à R 2031, Titre III : Informations communiquées par l'investigateur au comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale ;

Article R 2032 à R 2037, Titre IV : Informations communiquées par le promoteur au ministre chargé de la santé ou au directeur de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;

Article R 2038, Titre V : Dispositions financières ;

Article R 2039 à R 2046, Titre VI : Fichier National des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ;

Article R 2047 à R 2053, Titre VII : Assurance des promoteurs de recherches biomédicales.

13. Loi n°98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés aux hommes (J.O du 2/7/98)

14. Journal Officiel du 5 janvier 1995, République Française

15. Site de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, consulté le 10/12/02, [www.agmed.sante.gouv.fr]

16. Site du Conseil National des Médecins, consulté le 04/11/02, [www.conseil-national.medecin.fr]

17. Site de l'Ordre des Médecins, consulté le 04/11/02, [www.ormed.com]

18. Site du Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique, consulté le 06/11/02, [www.snip.fr], devenu le site des entreprises du médicament, [www.leem.org]

19. **Tribunal militaire américain**, Code de Nuremberg, 19 août 1947

20. **FERLENDER P., HIRSH E.**, Droits de l'homme et pratiques soignantes, textes de références, 2^{ème} éd. Augmentée, Paris : AP/HP/Doin, Lamarre, 1998 : 303-304

21. **Association Médicale Mondiale**, Déclaration d'Helsinki de juin 1964 adoptée par la 18^{ème} assemblée générale, révisée à Tokyo en octobre 1975 par la 29^{ème} assemblée générale, à Venise en octobre 1983 par la 3^{ème} assemblée générale, à Hong Kong en septembre 1989 par la 41^{ème} assemblée générale, à Sommerset West en octobre 1996 par la 48^{ème} assemblée générale et à Edimbourg en Octobre 2000 par la 52^{ème} assemblée générale.

22. Déclaration d'Helsinki,
Rev. Prescrire, 2001, 21, 219 : 542-543

23. **DORMONT J.**, Bonnes pratiques cliniques : frein ou source de progrès ?
Rev. Prat, 2000, 50 : 856-861
24. **ICH steering committee**, Guideline for Good Clinical Practice (ICH E6).
International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration
of pharmaceuticals for human use. Recommended for adoption at step 4 of ICH
process on 1 may 1996.
25. **ICH steering committee**, Addendum à la brochure investigateur, mars 1995.
26. **ICH steering committee**, Addendum aux documents essentiels pour le contrôle
des essais cliniques, octobre 1994.
27. **CPMP**, Note for Guidance on Good Clinical Practices: consolidated guideline.
CPMP/ICH/135/95
28. Site de the European Pharmaceutical Regulatory Sector, consulté le 29/10/02,
[www.eudra.org]
29. Site Health Canada-Santé Canada, consulté le 05/11/02,
[www.hc-sc.gc.ca]
30. **ICH steering committee**, Clinical study report (ICH E3), 20 mai 1997
31. **ICH steering committee**, General consideration for Clinical Trials (ICH E8),
printemps 98.
32. **Food and Drug Administration**, Good Clinical Practice, 1978
33. **Association of the British Pharmaceutical Industry**, Good Clinical Research
Practice, 1988
34. Good Clinical Practices for trials on medicinal products in the european
Community – III/3976/88

35. Directive 91/507/CEE du conseil et parlement européen du 19 juillet 1991 modifiant l'annexe de la directive 75/318/CEE (J.O.C.E du 26/9/91)

36. Directive 75/318/CEE du conseil et parlement européen du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives des états membres relatives aux normes analytiques et pharmaco-toxicologiques et aux protocoles d'études cliniques de médicaments à usage humain (J.O.C.E du 9/6/75)

37. Directive 2001/20/CE du conseil et du parlement européen du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (J.O.C.E du 1/5/01)

38. Bonnes Pratiques Cliniques version n°4 corrigée, Bulletin Officiel du Ministère de la Santé du 3 juillet 1995

39. Décret n°90-872 du 27 septembre 1990 (J.O du 29/9/90)

40. Recommandation du 12 septembre 1994 relative à la déclaration des événements graves susceptibles d'être dus à une recherche biomédicale. Bulletin Officiel du ministère des Affaires sociale, de la Santé et de la ville, 15 novembre 1994, n°9441

41. **CHAUMET-RIFFAUD P., DUPONT M. et MUZZIN L.**, Guide pratique : loi du 20 décembre 1988 modifiée sur la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale, Paris : Doin éd. assistance publique-hopitaux de Paris, 1997.- 37p

42. **LAPLANCHE A., COM-NOUGUE C., FLAMMAN R.**, Méthodes Statistiques appliquées à la recherche clinique.
10^{ème} éd. ; Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2001.- 351p

43. **ESCALMEL M.**, Essais multicentriques multinationaux, Application à la mise en place des essais cliniques dans le domaine de la psychiatrie.

Th. Univ. Pharm., Limoges, 1998.- 144p

44. **SPRIET A., DUPIN-SPRIET T., SIMON P.**, Méthodologie des essais cliniques des médicaments. Paris, London, New York : 1993.- 269p.

45. **ESCHWEGE E., BOUVENOT G., DOYON F., LACROUX A.**, Essais Thérapeutiques mode d'emploi. Paris : Inserm, 1994.- 314p.

46. **CHENE G.**, Dans un essai clinique, la méthode ne suffit pas, la question doit être pertinente.

Rev. Prat., 2000, 50 : 851-855

47. **LANDRIVON G., DELAYE F.**, La Recherche Clinique : De l'idée à la publication. Paris, Milan, Barcelone : Masson , 1995.- 245p.

48. **SPILKER B.**, Méthodologie des études cliniques.

Paris : Doin, 1987.- 283p.

49. Site de l'université de Tours, consulté le 11/11/02,

[www.med.univ-tours.fr/recherche]

50. Site du Comité National Informatique et Liberté, consulté le 25/11/02,

[www.cnil.fr]

51. **BADAMO J.**, Les Essais Cliniques-Rapport de stage, Faculté de Pharmacie de Limoges : 2002.- 65p

52. Site de Medcost, consulté le 04/11/02,

[www.medcost.fr]

53. Cyber.Santé, Paris : Medcost, Juin 1998, 5.- 97p

54. Directive 95/46/CEE du 24 octobre 1995, relative à la protection des données personnelles et à la libre circulation de ces données (J.O.C.E du 23/11/95)

55. Site du CCPPRB d'Angers, consulté le 05/11/02,
[www.ccprb-angers.fr.st]

56. Arrêté du 27/12/90 relatif au montant du droit fixe versé par les promoteurs de recherche biomédicale (J.O du 9/01/91) et modifié à l'occasion du passage à l'euro, arrêté du 13/12/01 (J.O du 21/12/01)

57. Arrêté du 7/5/91 fixant les modalités de perception du droit fixe versé par les promoteurs de la recherche biomédicale (J.O du 12/05/91)

58. **BERGMANN J-F., CHASSANY O.**, Lire un compte rendu d'essai clinique
Rev. Prat., 2000, 50 : 838-845

59. **ALBOUKER J-P.**, Essai clinique : les racines de la méthode
Rev. Prat., 2000, 50 : 829-832

60. Site de la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, consulté le 29/12/02, [www.fnclcc.fr/-sci/bect/doc_standard/]

61. Site de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, consulté le 14/12/02, [www.inserm.fr/serveur/cic.nsf]

62. Site du centre national de recherche scientifique, consulté le 2/01/03,
[www.cnrs.fr]

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 310

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

LES PRINCIPAUX DOCUMENTS LIÉS A UN ESSAI CLINIQUE

Les essais cliniques doivent être conçus, conduits et analysés conformément à des principes scientifiques bien établis et selon les bonnes pratiques cliniques. Ils sont soumis à une réglementation nationale et internationale.

En France, deux organismes contrôlent les projets d'étude : le Comité Consultatif de Protection des Personnes impliquées dans une Recherche Biomédicale et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

La réalisation des documents liés à une étude clinique est soumise à différentes obligations législatives et éthiques.

Ce travail présente les principaux documents encadrant une étude clinique et leur contenu.

- Le protocole est à la base de la réalisation de l'expérimentation. Il doit présenter l'objectif principal et décrire le plan de l'essai (choix du procédé en aveugle, nombre de sujets nécessaires, choix du produit témoin...) et son déroulement.

- Le cahier d'observation permet le recueil des renseignements concernant la démographie, les informations liées à la pathologie et au critère de jugement principal étudié.

- Le formulaire de consentement et la note d'information au patient donnent à la personne se prêtant à une recherche biomédicale les informations claires sur sa participation à l'essai.

- Le rapport d'étude clinique analyse et présente les résultats obtenus lors de l'étude.

Ce travail, par différents exemples, illustre de façon pratique les documents liés à un essai clinique.

MAIN DOCUMENTS LINKED TO CLINICAL TRIALS

Clinical trials must be planned, carried out and analysed according to scientific principles which have been well written and in accordance with good clinical practices. They are submitted to national and international rules.

In France, two organizations control clinical trials projects : the "Comité Consultatif de Protection des Personnes impliquées dans une Recherche Biomédicale" and the "Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé".

The materialization of documents linked to clinical trial study is submitted to various legislative and ethical rules.

This work features main documents about a clinical trial and its content.

- The protocol is the base of the materialization of an experimentation. It must present the main goal and describe the study plan of trial (choice of blind study, number of patients required, choice of study drugs...) and its carrying out.

- The Case Report Form allows the collection of information relating to demography, information linked to pathology and to the main criteria studied.

- The consent form and the patient information form give to the patient, who agrees to participate to biomedical study, detailed information about his participation to the clinical trial.

- The clinical study report analyses and presents the results obtained during the study.

With different examples, this work shows by an useful way the documents linked to clinical trials.

ESSAIS CLINIQUES – PROTOCOLE - CAHIER D'OBSERVATION - CONSENTEMENT DU PATIENT - RAPPORT D'ETUDE CLINIQUE.
