



FORMATION PATIENTS PARTENAIRES (MASTERCLASS)
DANS LE CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE

RECHERCHE CLINIQUE :
DE QUOI S'AGIT-IL ?
ACTEURS, ENJEUX ÉTHIQUES ET RÔLE DES ASSOCIATIONS

Marion MATHIEU (marion.mathieu@touschercheurs.fr)

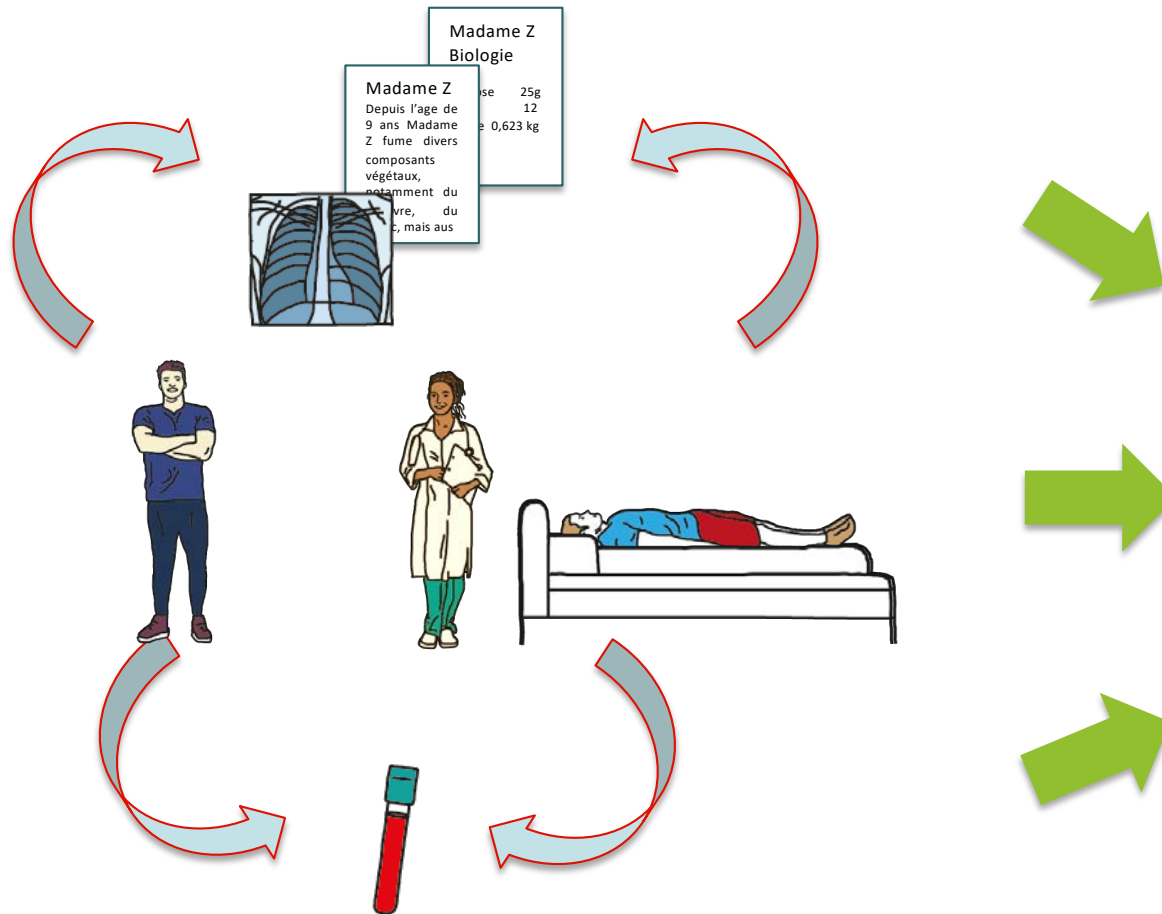
Jeudi 12 mars de 15h30 à 17h00

La recherche clinique,
de quoi s'agit-il ?



Définitions

recherche clinique une notion évolutive



Journal of medicine

L'expérimentation doit être faite sur le corps humain. Le médicament doit être pur. La qualité du médicament do

Définitions

recherche clinique une notion évolutive

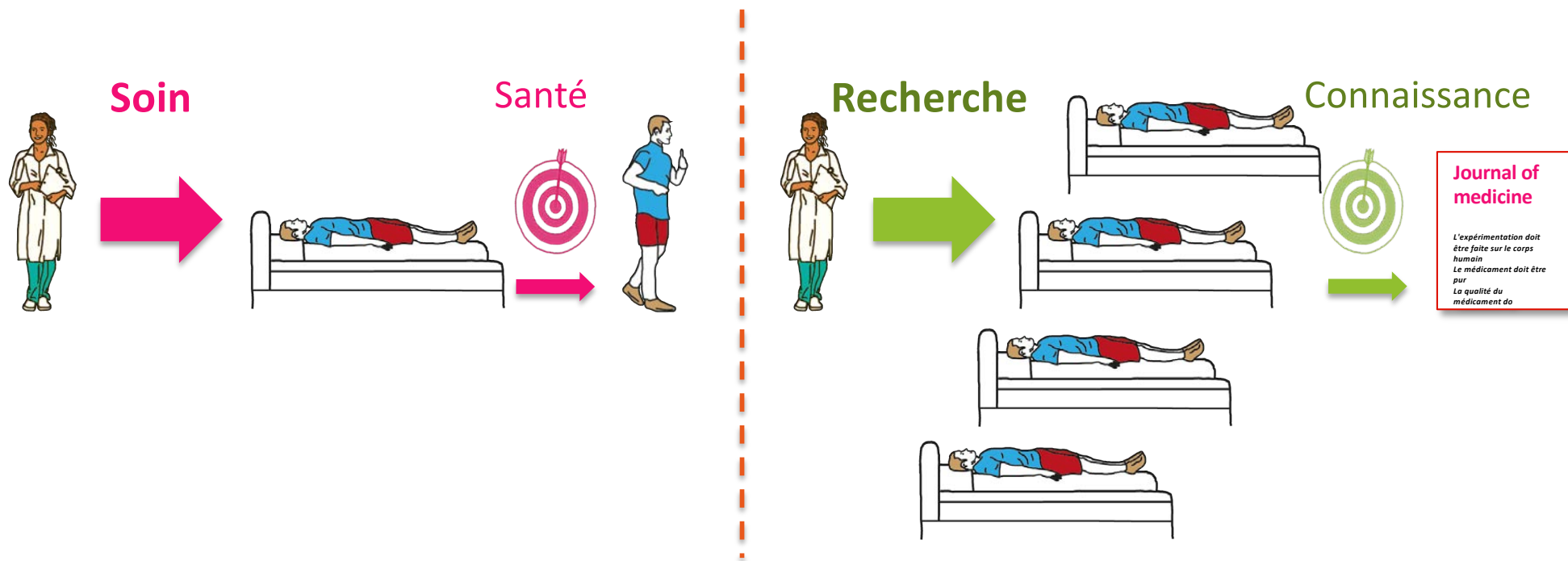
= Toute recherche impliquant directement la personne humaine (malades ou volontaires sains),

ou portant sur des produits biologiques issus du corps humain (exemple : ADN, produits sanguins, ...),

ou sur des données individuelles de santé.

Définitions

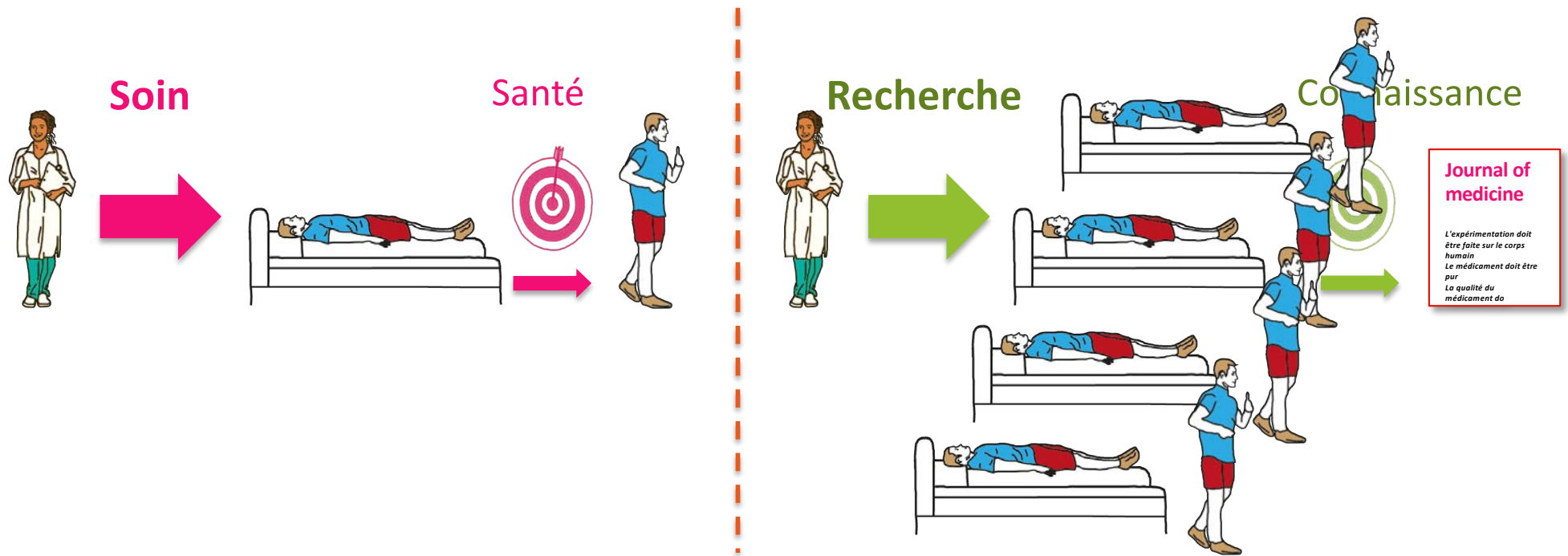
soins versus recherche



« Aucune recherche impliquant la personne humaine ne peut être effectuée [...] si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition [...]. » CSP, Article L1121-2

Définitions

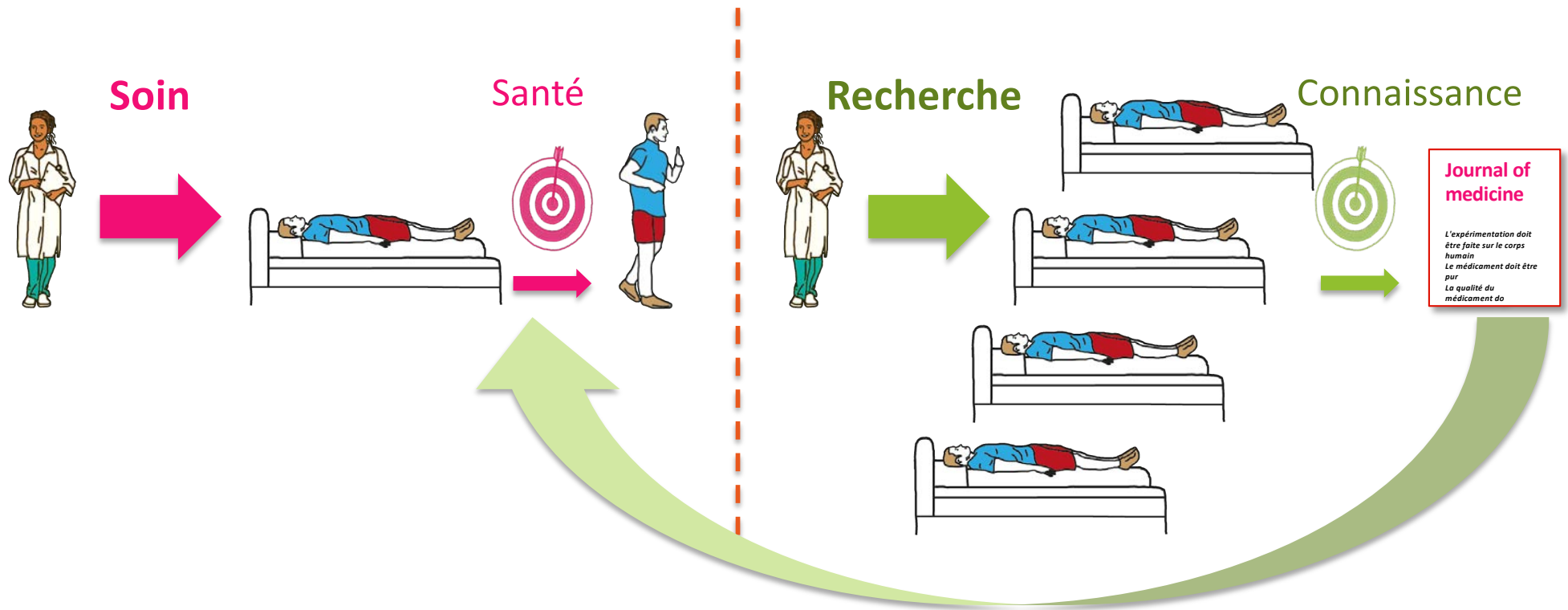
soins versus recherche



Bénéfice thérapeutique d'un essai

Définitions

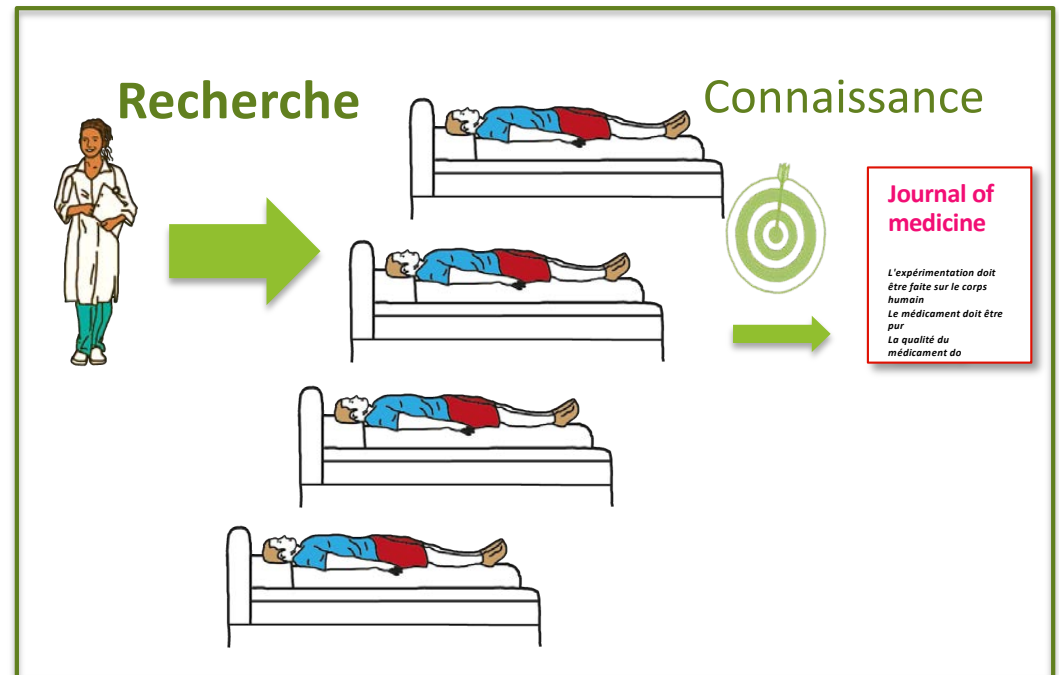
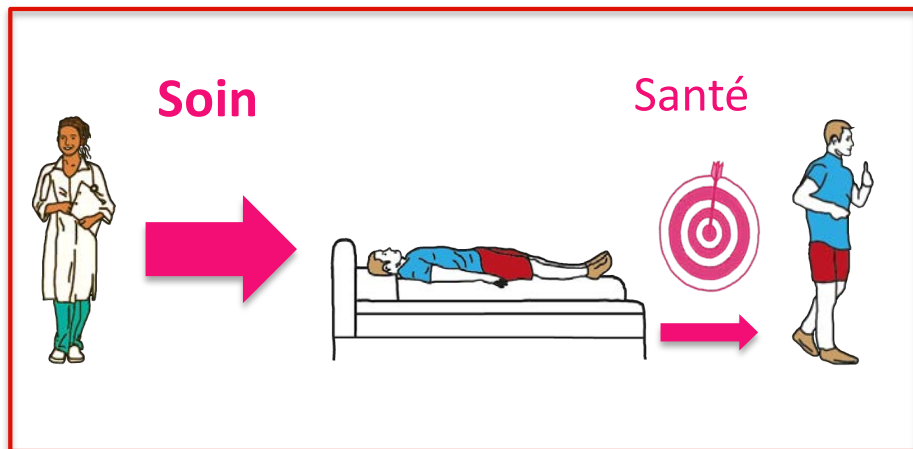
soins versus recherche



Retombées de la recherche sur le soin

Définitions

soins versus recherche



Parmi ces affirmations, laquelle est fausse ?

- 1 Aucune recherche clinique ne peut être effectuée sans une recherche préclinique suffisante. 27% 3 👤
- 2 L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche prime toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société. 9% 1 👤
- 3 Les mineurs ne peuvent jamais participer à une recherche clinique 45% 5 ✓
- 4 Un participant à un essai a le droit de se retirer d'un essai en cours d'essai 18% 2 👤

Place de la recherche clinique dans une séquence de recherche

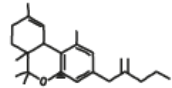


« Aucune recherche impliquant la personne humaine ne peut être effectuée si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante [...] »

CSP, Article L1121-2

Place de la recherche clinique dans une séquence de recherche

Recherches fondamentale et préclinique



Recherche clinique



Recherche



Soin

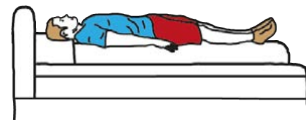
Recherche clinique
et essais cliniques :
C'est la même chose ?



Place de la recherche clinique

L'essai clinique (ou essai médicamenteux)

ESSAI CLINIQUE = UN TYPE PARTICULIER DE RECHERCHE CLINIQUE
VISANT À ÉVALUER UN MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL



produit
→
expérimental
« médicament
candidat »

Journal of
medicine

*L'expérimentation doit
être faite sur le corps
humain
Le médicament doit être
pur
La qualité du
médicament do*



Parmi ces affirmations, laquelle est exacte ?

- 1 La phase 1 d'un essai clinique est obligatoirement réalisée sur des volontaires sains 0% 0
- 2 Les 4 phases d'un essai (1 à 4) ont lieu avant l'AMM (Autorisation de mise sur le marché) 56% 5
- 3 Les phases 2 et 3 peuvent dans certains cas se chevaucher partiellement 33% 3 ✓
- 4 Toutes les phases des essais doivent contenir le même nombre de participants 11% 1

Développement clinique d'un médicament

4 phases

Phase I

Tolérance (sécurité)
Devenir du composé
dans l'organisme
pharmacocinétique

PK (pharmacocinétique) :
« *ce que l'organisme fait au médicament* »

Participants



1 ou qq dizaine(s),
très souvent des
volontaires sains *

Développement clinique

Soin

Durée

Qq mois- 1 an

* : pas le cas en cancérologie

Développement clinique d'un médicament

4 phases

PD (pharmacodynamie) :

« ce que le médicament fait à l'organisme. »

Phase I

Tolérance (sécurité)
Devenir du composé
dans l'organisme
pharmacocinétique

Phase II

Activité, efficacité
pharmacodynamie
Posologie optimale

Participants



1 ou qq dizaine(s)



Des dizaines à
des centaines

Développement clinique

Durée

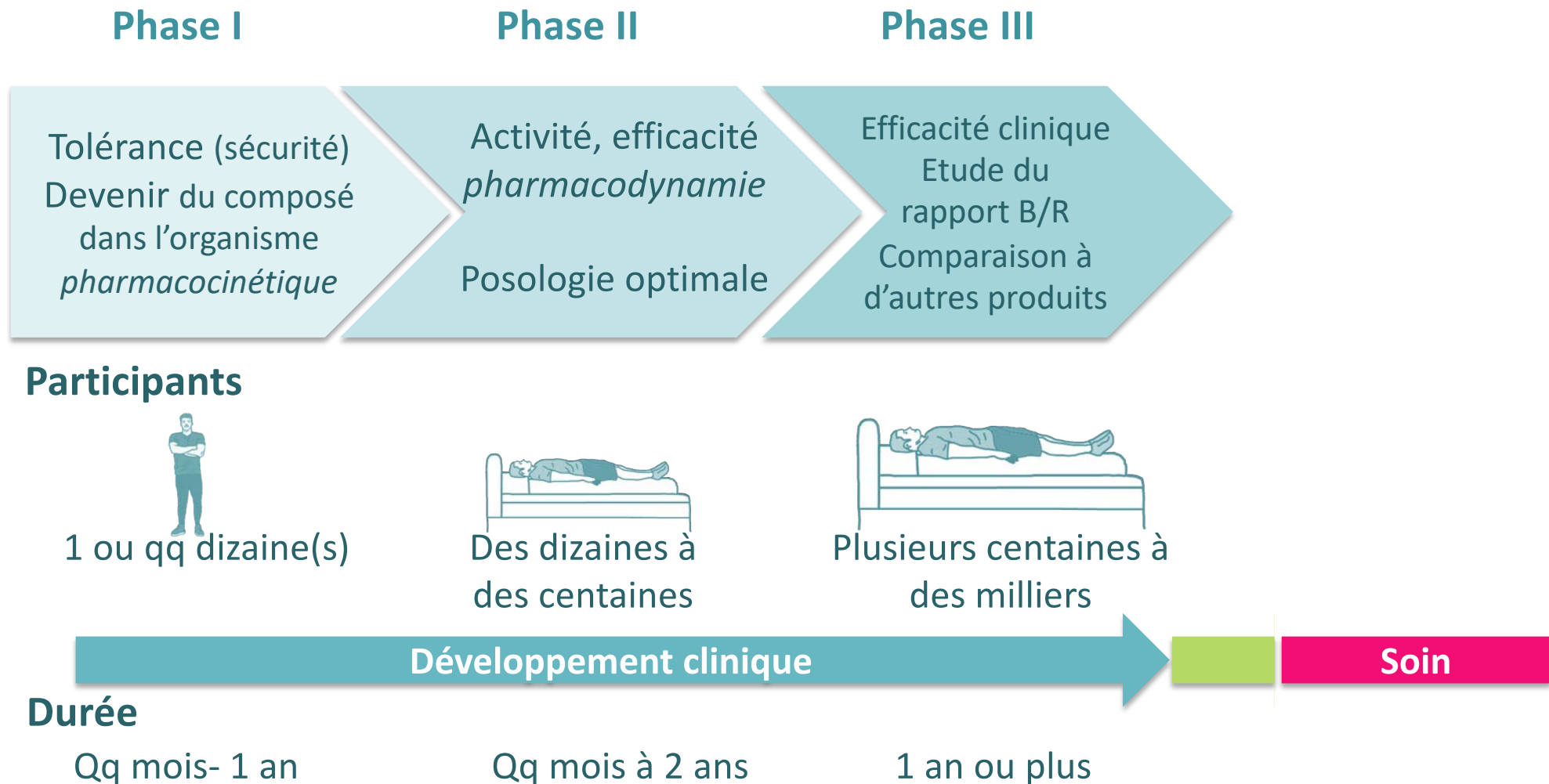
Qq mois- 1 an

Qq mois à 2 ans

Soin

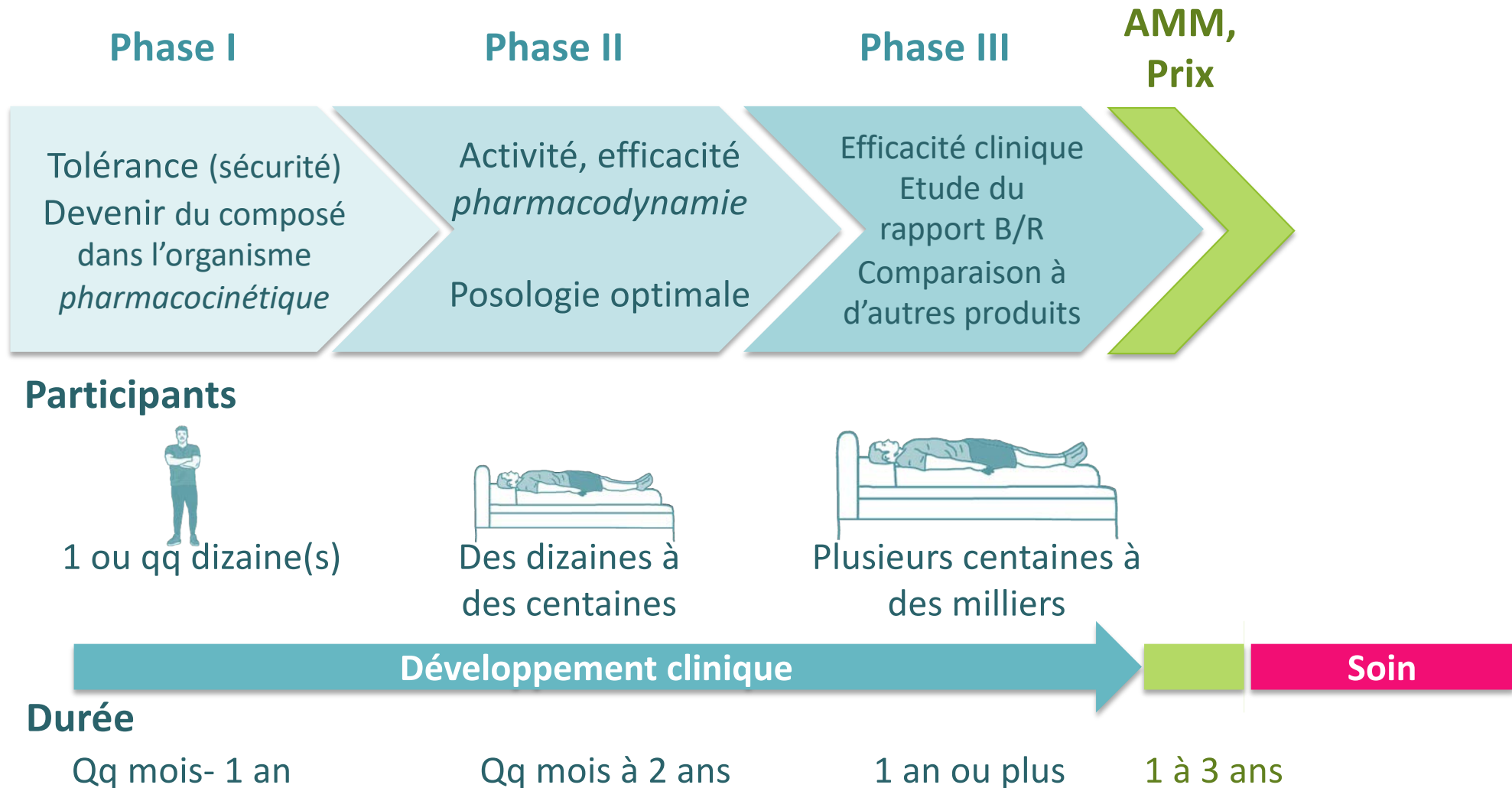
Développement clinique d'un médicament

4 phases



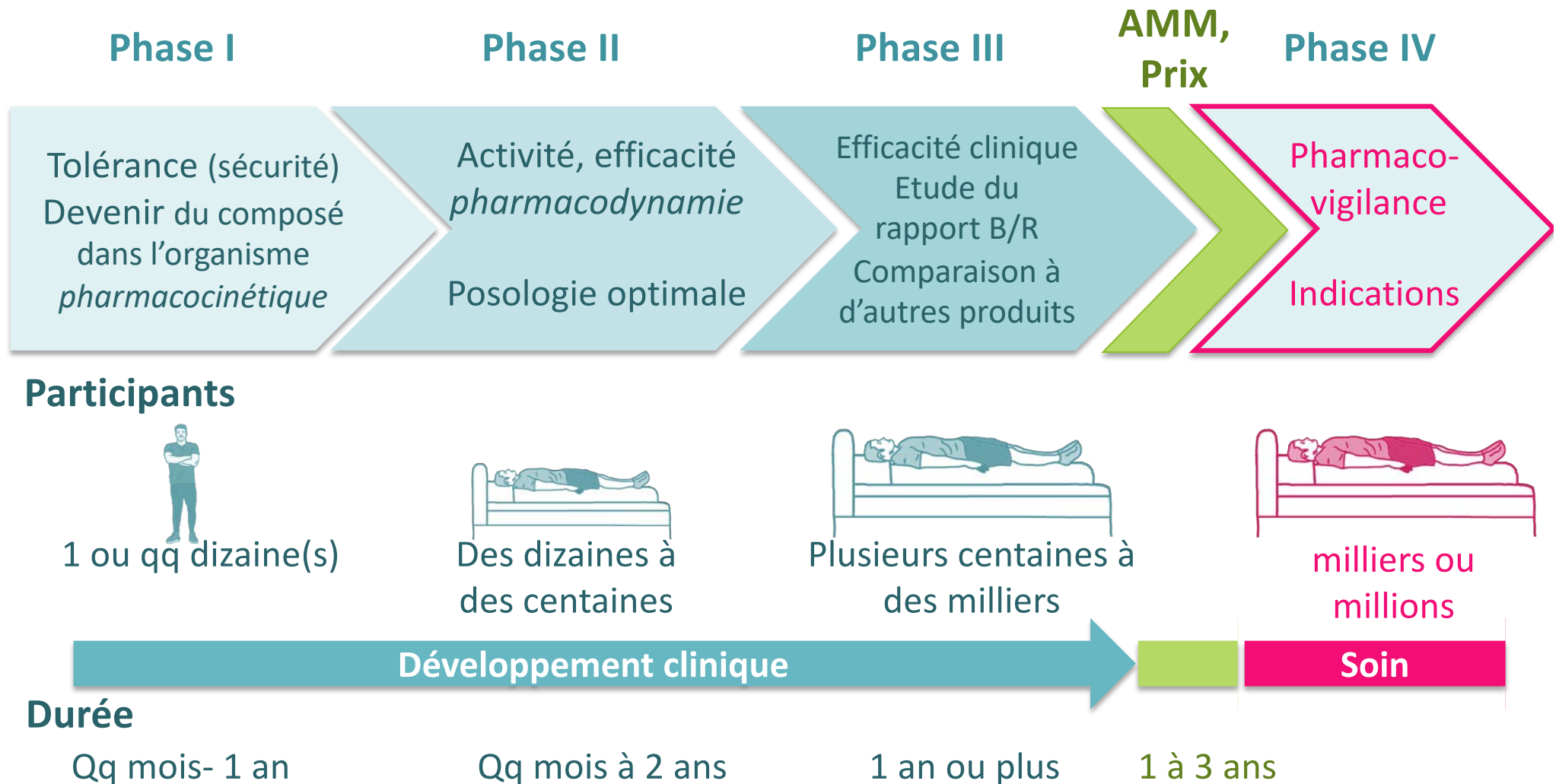
Développement clinique d'un médicament

4 phases



Développement clinique d'un médicament

4 phases



Phase 4

La pharmacovigilance

En France, « la pharmacovigilance a pour objet **la surveillance du risque d'effet indésirable** résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain »
(*article R. 5121-150 à 153 du code de la santé publique*)

Mais système « passif » qui dépend de la notification des cas (risque possible de sous-notification).

Signalement des effets indésirables
par les patients eux-mêmes
(depuis 2011)

The image shows a screenshot of the ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) patient declaration form. The form is titled "DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ". It includes the ANSM logo, the République Française logo, and the Cerfa logo with the number N° 15031*01. The form contains several sections: a header with "Imprimer le formulaire", "Réinitialiser le formulaire", and "Transmettre" buttons; a text box for the patient's declaration; a section for the patient's contact information (Nom, Prénom, E-mail); a section for the declarant's contact information (Nom, Prénom, E-mail); and a section for the treating physician's contact information (Nom, Prénom). The form also includes a disclaimer about the confidentiality of the information provided.

Pour avoir plus d'infos, consulter le dossier sur le site de l'ANSM :

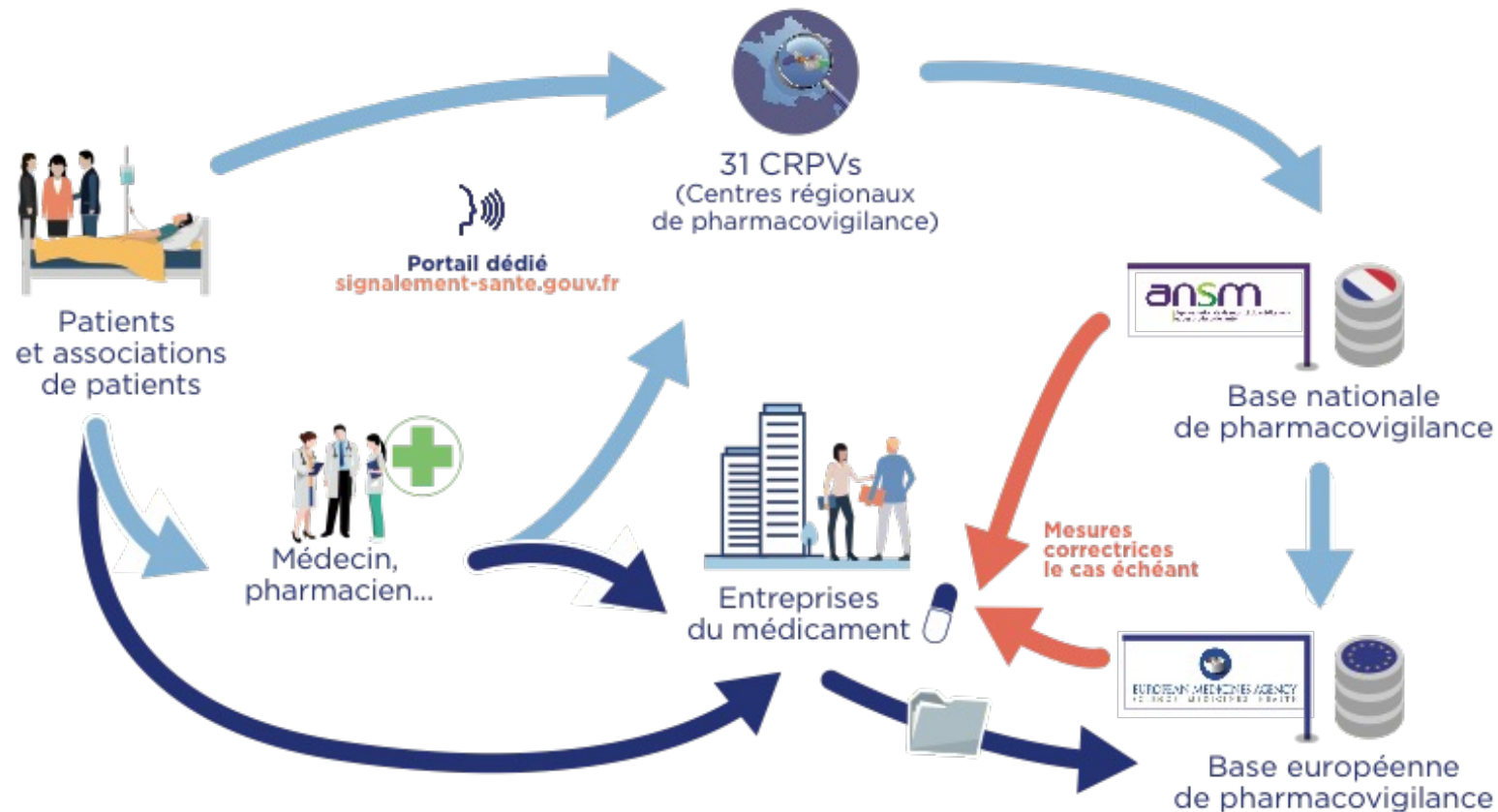
<https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable>

Phase 4

La notification d'effets indésirables

La notification des effets indésirables

leem
les entreprises
du médicament



SEPTEMBRE 2019 • @LEEMFRANCE • WWW.LEEM.ORG

Pharmacovigilance

Cas de la Covid-19

« L'objectif du suivi de pharmacovigilance est de détecter des effets indésirables nouveaux et/ou graves non identifiés dans les essais cliniques. »

Suivi des effets indésirables liés aux vaccins :

- Comirnaty de Pfizer-BioNtech, assuré par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux et de Marseille ;
- Covid19 de Moderna, assuré par les CRPV de Lille et de Besançon ;

Coordination du suivi de l'ensemble des vaccins, assurée par les CRPV de Tours et de Dijon.

Pharmacovigilance dans le cas de la Covid-19

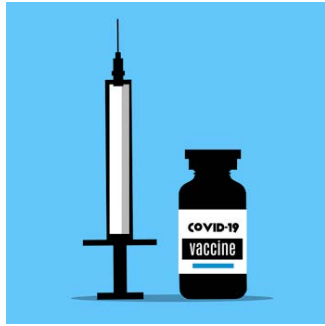
Suivi hebdomadaire des cas d'effets indésirables

Les cas notifiés sont classés selon leur **gravité** (grave ou non grave) et de leur **caractère inattendu** (attendu si la description figure dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice, ou inattendu si elle ne l'est pas).

Si un ou plusieurs cas d'effets indésirables constituent un signal potentiel de sécurité, ils seront immédiatement portés à la connaissance de l'ANSM par les CRPV comme des «cas marquants».

<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/effets-indesirables-lies-aux-vaccins-autorises-contre-la-covid-19-ce-quil-faut-savoir>

Décrypter les effets indésirables observés



Lié à un composé du vaccin ?



Lié à la qualité d'un lot de vaccin ?



Lié à l'acte de vaccination
(conservation, erreur, ...)

**ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES
APRÈS UNE VACCINATION**



Lié au stress associé à
la vaccination




Pure coïncidence

Retour historique & cadre éthique

Historique de l'éthique de la recherche

Épisodes scandaleux / déclarations éthiques

1933-1945 camps nazis  1947 Code de Nuremberg
| 1964 Déclaration d'Helsinki



Procès des médecins de Nuremberg

Expériences inhumaines

[cf Film documentaire « Hippocrate aux enfers »]

Historique de l'éthique de la recherche

Le code de Nüremberg (1947)

En 10 articles, pose les règles de protection de la personne humaine en matière d'expérimentation biomédicale

Code de Nuremberg (1947)

le décalogue de la recherche clinique

- 1-consentement libre et éclairé : « *the voluntary consent of the human subject is absolutely essential* »
- 2-résultats pratiques pour le bien de la société sans autre moyen de l'obtenir
- 3-connaissances physiopathologiques, expérimentation animale
- 4-éviter toute souffrance physique ou mentale non nécessaires
- 5-ne pas faire l'expérience si risque vital sauf si les médecins s'y livrent
- 6-proportionnalité des risques
- 7-écarter tout risque de blessures, d'invalidité ou de mort
- 8-qualification des expérimentateurs
- 9-Liberté pour le sujet d'interrompre à tout moment l'expérience
- 10-Le scientifique a le devoir d'interrompre l'expérimentation si risque de blessure, d'invalidité ou de mort

1^{er} texte à introduire la notion de consentement

=> La France mettra **40 ans** (!!) à transformer cette « injonction morale » en une loi qui s'impose à tous [loi Huriot-Sérusclat de 1988 sur la recherche clinique].

=> Inertie et résistance à traduire dans les faits la réalité des grands principes !

Historique de l'éthique de la recherche

Épisodes scandaleux / déclarations éthiques

1933-1945 camps nazis  1947 Code de Nüremberg

 1964 Déclaration d'Helsinki

1932-1972 Tuskegee 



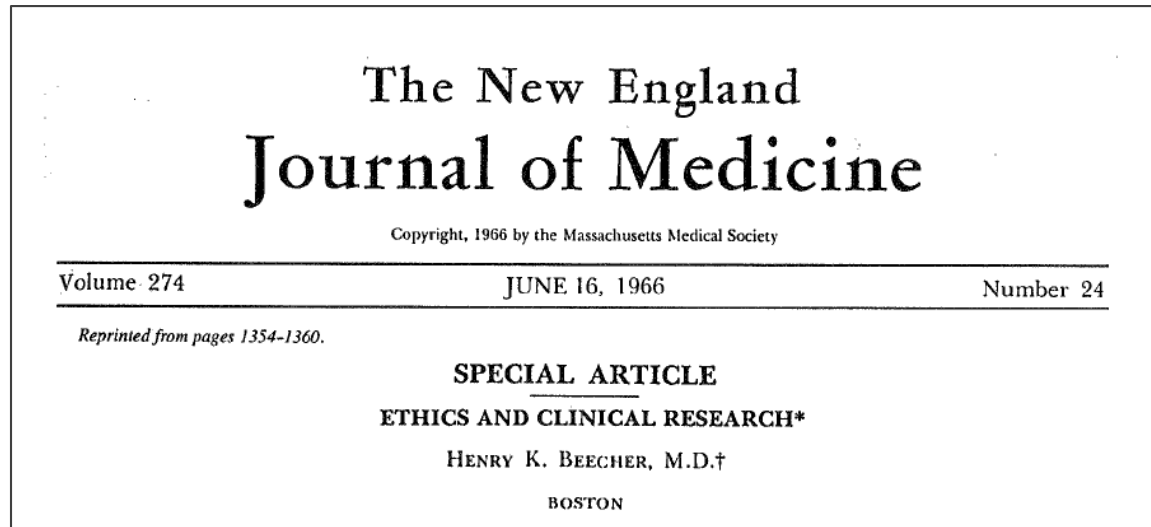
- Sujets vulnérables
- Non informés
- Avantages : repas, « soins » et ... obsèques !



Excuses officielles par le Prés.
Clinton (1997)

Historique de l'éthique de la recherche

Épisodes scandaleux / déclarations éthiques



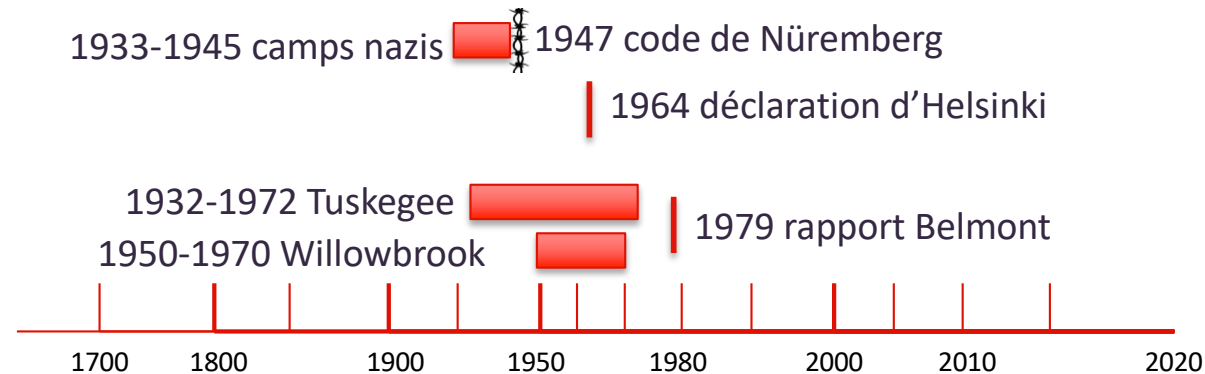
Description de 22 expériences qualifiées de non-éthiques

- *Sujets non informés, populations vulnérables*
- *Essais contre placebo (malgré l'existence d'un trt de réf)*
- *Actes très invasifs*
- ...

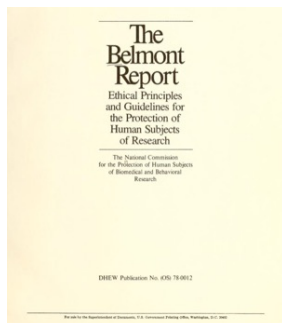
=> Prise de conscience collective, conduisant à une éthique de la recherche telle que nous la connaissons actuellement

Historique de l'éthique de la recherche

Épisodes scandaleux / déclarations éthiques



Rapport Belmont (1979) : établit les principes éthiques pour quiconque fait de la recherche impliquant des participants humains (principes qui deviendront ceux de la bioéthique) :



- Autonomie : respect de la personne (auto-détermination)
- Bienfaisance à son égard (intérêt de la personne >> celui de la science)
- Souci de justice (justice équitable des charges et des ressources)

Les grands principes de l'éthique

De la recherche clinique (rapport Belmont) à la pratique médicale (Beauchamp & Childress)

Bienfaisance : considérer en premier le bien et l'intérêt du patient.

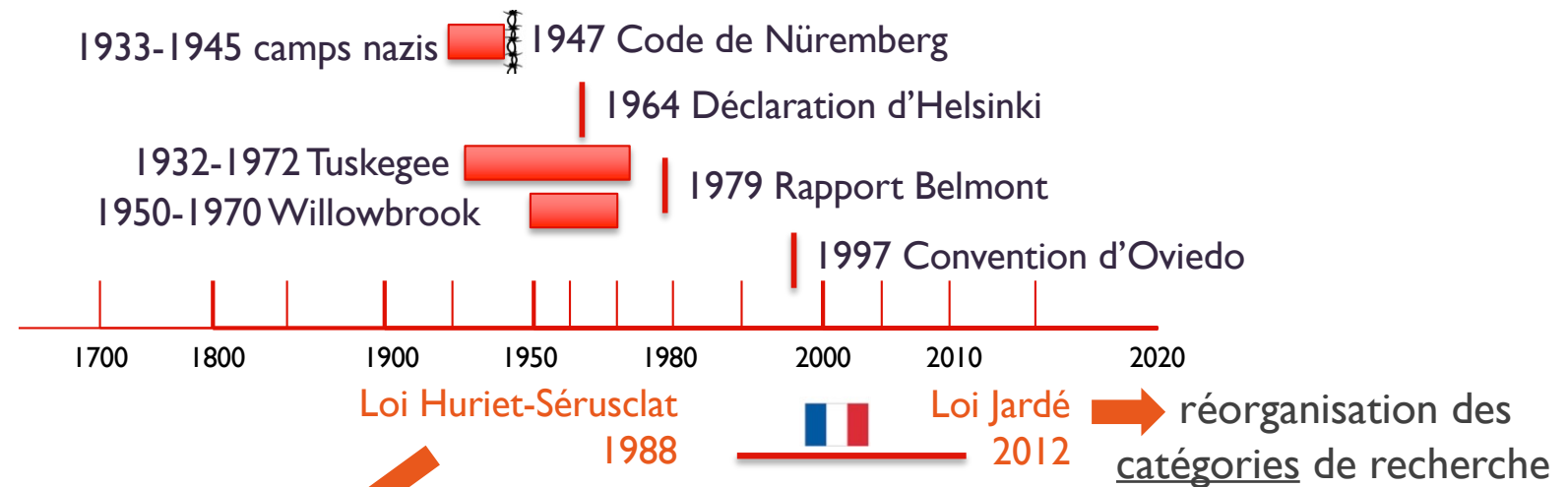
Non malfeasance : obligation de ne pas nuire à la personne.

Autonomie : reconnaître la faculté d'une personne à avoir des opinions, à faire des choix et à agir par soi-même en fonction de ses propres valeurs et croyances.

Justice distributive : considérer la participation à la recherche clinique en termes d'équité et de représentativité de la population.

Historique de l'éthique de la recherche

Mise en place d'une régulation protectrice



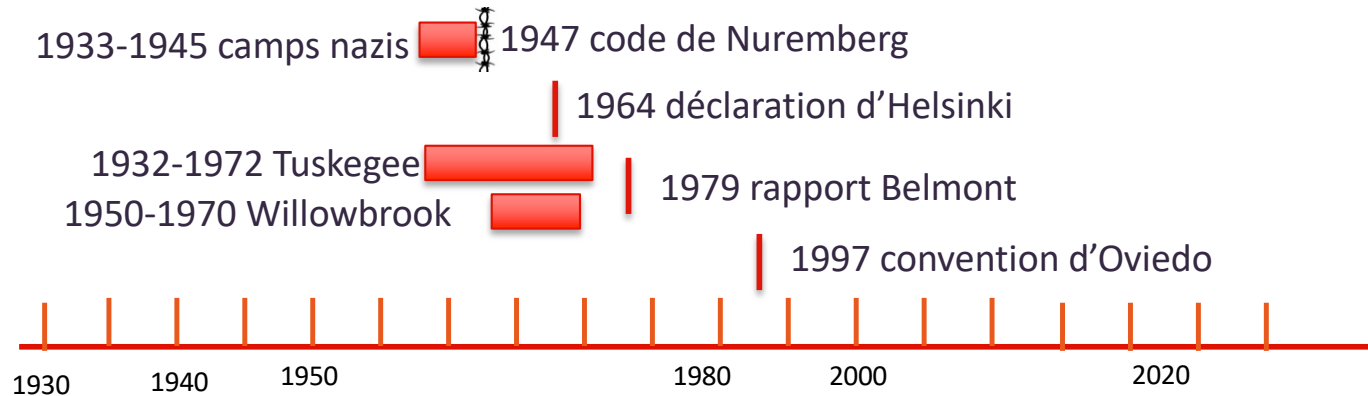
- Notion de promoteur
- Création d'instances indépendantes pour évaluer les recherches :
Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale, CCPPRB * (deviennent les Comité de Protection des Personnes en 2004 [France])
- Consentement libre et éclairé des personnes se prêtant à la recherche
- Sanction pénale en cas de non-respect



* : Institutional review board (IRB) mis en place dès 1974 aux Etats-Unis

Historique de l'éthique de la recherche

Mise en place d'une réglementation protectrice



Loi Huriet-Sérusclat
1988



Loi Jardé
2012

Directive européenne
(2001/20/CE) 2001



2021



- Harmonisation des règles en matière de sécurité et de vigilance entre les \neq états membres
- Création d'une base de données européenne des effets indésirables graves (EIG) « EudraVigilance »

Règlement européen relatif aux dispositifs médicaux (EU 2017/745),
entré en vigueur le 26 mai 2021

Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments
à usage humain (EU 536/2014), *entré en vigueur le 31 janvier 2022*

- Harmonisation de l'évaluation des EC dans les \neq états membres, tout en conservant un niveau élevé de protection des participants
- Création du portail CTIS (Clinical Trial Information System)

Éthique de la recherche

Un questionnement à garder en permanence



Accueil / Santé

Publié le 19/09/2019 à 17h08

A Poitiers, un essai clinique « sauvage » mené illégalement sur 350 malades de Parkinson ou Alzheimer

Des molécules aux effets inconnus, testées sur au moins 350 malades de Parkinson ou Alzheimer, dans une abbaye et hors de tout cadre légal : un « essai clinique sauvage » d'une grande ampleur a été interdit ce jeudi par l'Agence du médicament (ANSM). Agnès Buzyn, ministre de la Santé, se dit « effondrée ».

3 nouvelle
aquitaine

Poitiers : interdiction d'un essai clinique sauvage mené sur au moins 350 patients atteints de Parkinson ou d'Alzheimer

Publié le 19/09/2019 à 17h51 • Mis à jour le 11/06/2020 à 22h03

Écrit par C.Hinckel avec AFP



Les participants aux tests étaient hébergés à l'Abbaye-Sainte-Croix tenue par des moniales bénédictines et installée à St-Benoît près de Poitiers. • © Antoine Morel / France Télévisions

Éthique de la recherche

Un questionnement à garder en permanence

Slate^{FR}

Covid-19: va-t-on injecter le virus aux volontaires qui testent les vaccins?

Jean-Yves Nau — 3 juillet 2020 à 7h33

Moyennant rémunération le «challenge infectieux» permettrait aux firmes pharmaceutiques d'aller plus vite dans la mise au point d'un vaccin. Une pratique qui soulève des questions d'éthique.

Covid-19 Human Challenge Trial



In human challenge trials, healthy participants are exposed to a pathogen under controlled conditions so that scientists can learn more about the disease it causes and more quickly see whether potential vaccines or treatments work. They have been used to develop vaccines and treatments for seasonal flu, typhoid, malaria, and cholera, among others. Researchers are exploring whether human challenge trials could support the development of vaccines and treatments for COVID-19.



19 octobre 2020

La science pour la santé
From science to health

Infester délibérément les volontaires pour accélérer la recherche vaccinale Covid-19, vraiment ?

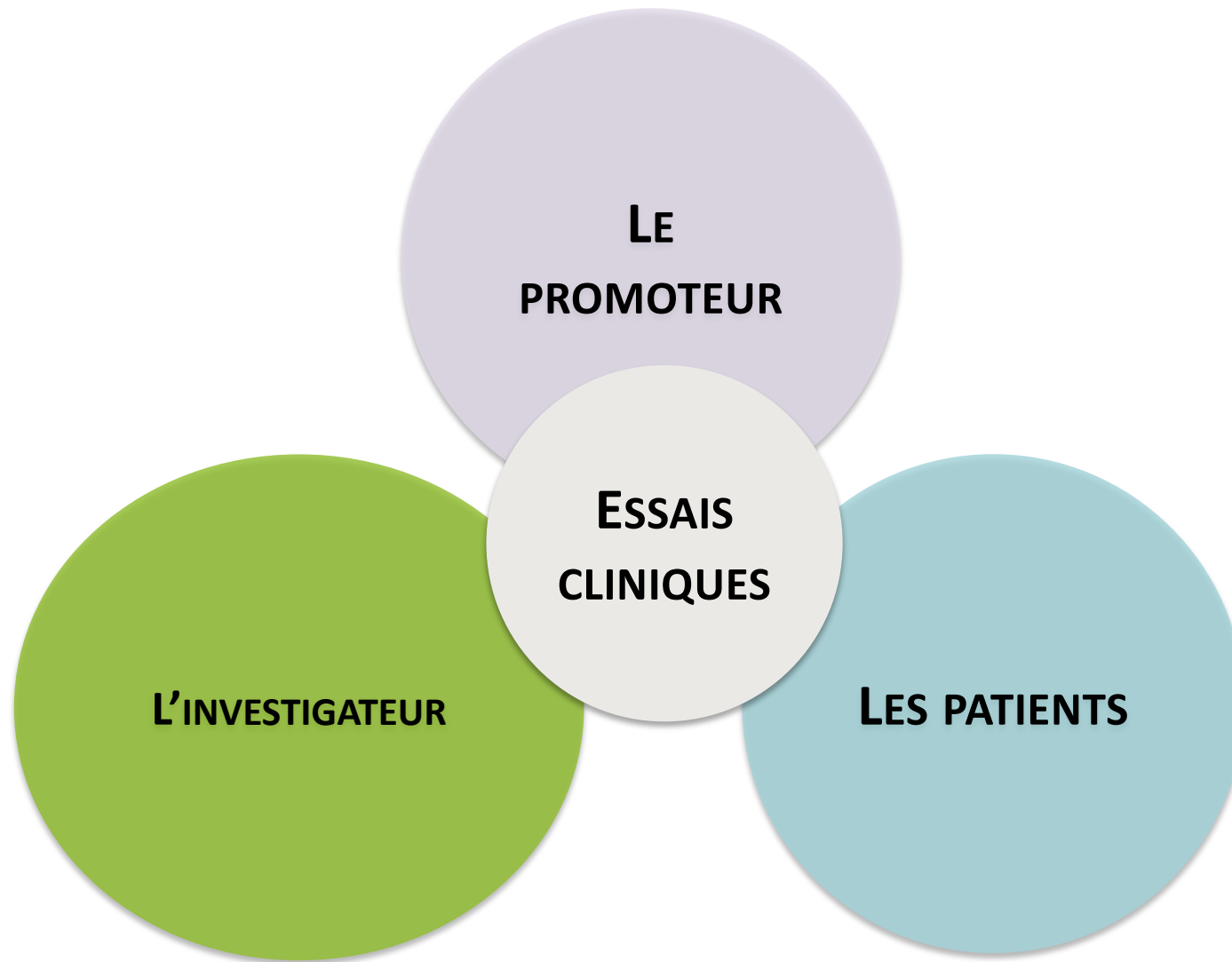
Le « challenge infectieux », consiste à exposer des volontaires sains aux pathogènes contre lesquels on vise à les protéger dans des conditions très contrôlées. Dans le contexte de la Covid-19, une telle approche soulève un certain nombre d'interrogations éthiques.

<https://presse.inserm.fr/infester-deliberement-les-volontaires-pour-acceler-er-la-recherche-vaccinale-covid-19-vraiment/41183/>

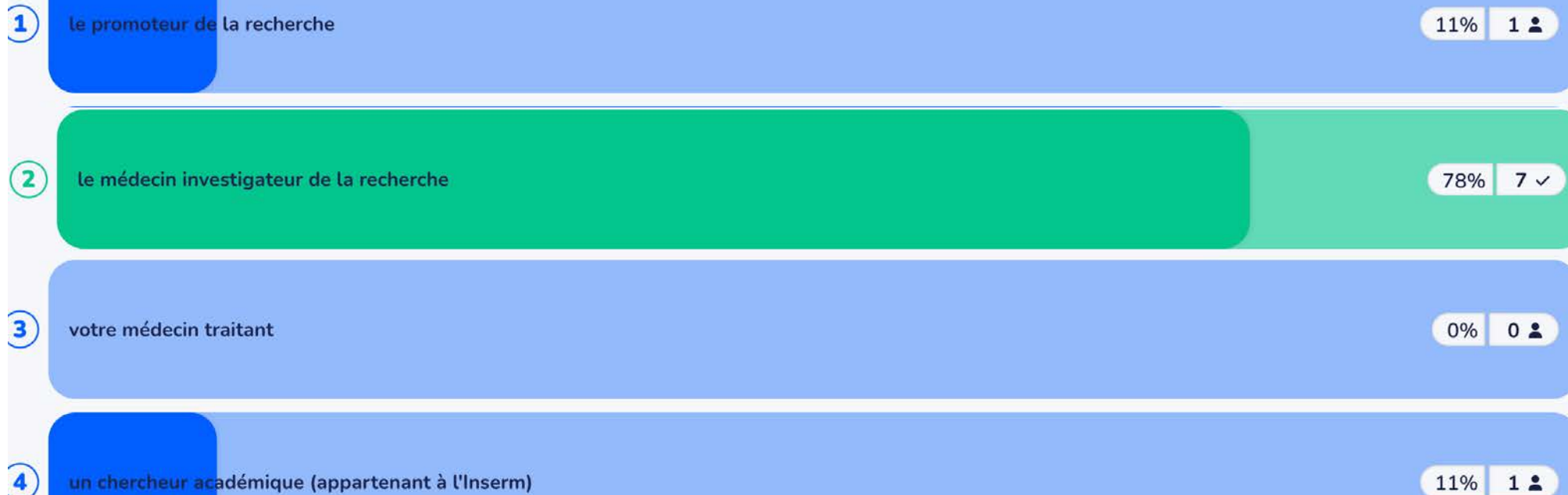
3 Acteurs

- **3 acteurs principaux pour la recherche clinique :**
Le promoteur, l'investigateur et le participant (volontaire sain ou malade)
- Mais d'autres aussi ...

Les acteurs des essais cliniques



En tant que participant à un essai clinique, la personne en charge de votre suivi sera



Pour démarrer un essai clinique, la signature du consentement par le patient après information orale et écrite par le médecin est obligatoire

- 1 si c'est la 1ère étude que fait le médecin 0% 0 👤
- 2 dans tous les cas 100% 10 ✓
- 3 si c'est une étude en double aveugle 0% 0 👤
- 4 si c'est une étude contre placebo 0% 0 👤

Les acteurs de la recherche clinique

Le promoteur

« **Personne physique** ou personne **morale**, qui est **responsable** d'une recherche impliquant la personne humaine, **en assure la gestion** et vérifie que son **financement est prévu** » Article L1121-1

Exemples de promoteurs :



*Entreprise
pharmaceutique*



*Fabricants
de DM*



Doit être établi dans



Les acteurs de la recherche clinique

Le promoteur : quels rôles ?

- Prend la responsabilité de mettre en place, de gérer et de financer l'essai (*ou de s'assurer que le financement est prévu jusqu'à terme*) ;
- Prend une assurance (*RIPH interventionnelles*) ;
- Est responsable de la sécurité des personnes participant à la recherche ;
- Est garant de la qualité de l'essai ;
- Est propriétaire des données ;
- Est l'interlocuteur unique du Comité de Protection des Personnes (CPP) et de l'Autorité Compétente (Ex : ANSM).

Les acteurs de la recherche clinique

L'investigateur



« Personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu » Article L1121-1



Très souvent un médecin (justifiant d'une expérience appropriée)
(*Eventuellement : sage-femme si maïeutique, chirurgien-dentiste si odontologie*)

Si plusieurs investigateurs sur plusieurs lieux (essai multicentrique) :
le promoteur désigne parmi les investigateurs, un **coordonnateur**.

Les acteurs de la recherche clinique

Le « centre investigateur »



Personnel formé à la recherche clinique :

Médecins, pharmaciens, infirmiers spécialisés, radiologues, techniciens d'essai clinique (TEC), biologistes...

Le centre investigateur :

- contacte les volontaires pour les inviter à participer à un essai donné
 - vérifie avec eux qu'ils remplissent les critères et n'ont pas de contre-indication
 - recueille leur consentement spécifique pour l'essai
- ... sous la responsabilité du médecin investigateur.

Il est ensuite en charge de réaliser l'essai lui-même.

Il remonte les données anonymes qui seront analysées par le promoteur.

Les acteurs de la recherche clinique

L'investigateur : quels rôles ?



Pendant la recherche

- Dirige et surveille la réalisation de la recherche (*veille à ce que les conditions matérielles soient adaptées à l'essai*) ;
- Est responsable du recrutement des sujets, délivre l'information et fait signer le consentement ;
- Recueille les données de l'étude et évalue les volontaires pendant la durée de l'essai (cahier d'observation) ;
- Assure la continuité des soins et la prise en charge adaptée en cas d'évènements adverses ;
- Notifie au promoteur les évènements indésirables graves ou inattendus au promoteur.

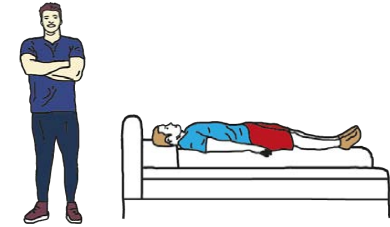
Après la recherche

- Archive les documents source (au moins 15 ans après la fin de l'étude).

Les acteurs de la recherche clinique

Le participant

- Volontaire sain ou malade
- Directement acteur de l'essai :
 - A été informé de l'étude et de son déroulement (information orale et écrite (notice d'information))
 - A accepté d'y participer (consentement obligatoire)
 - Peut à tout moment décider de ne plus y participer sans conséquence sur sa prise en charge habituelle
 - A l'issue de la recherche, a le droit d'être informé des résultats globaux de l'étude.



Peine de 3 ans d'emprisonnement et de 45 000 € d'amende si recherche faite sans le recueil du consentement (*Article L1126-1*)

Les acteurs de la recherche clinique

Quelle information pour le participant ?



Préalablement à la RIPH :

Information obligatoire délivrée par l'investigateur
(ou une personne le représentant).

Support écrit venant en complément d'une
explication orale.



Objectif :

Informer les participants potentiels à la recherche de façon à leur permettre d'exercer au mieux leur liberté de décision.

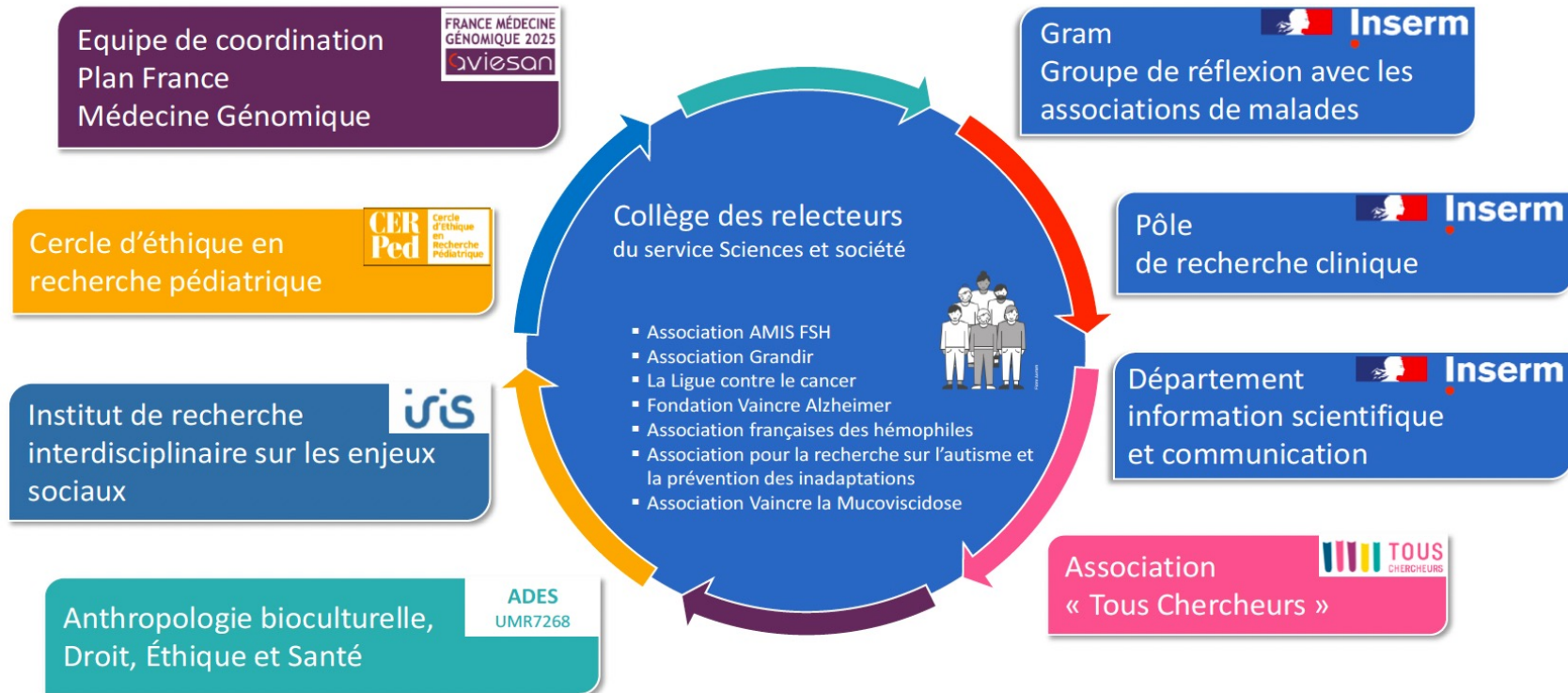
L'information doit être SINCÈRE et INTELLIGIBLE.

Selon vous, quelles caractéristiques devrait absolument remplir une "bonne" notice d'information ? (mettre des adjectifs)



Le GT Notices d'information

Groupe de travail collaboratif multidisciplinaire



Vers un consentement plus éclairé : rendre accessible l'information délivrée aux participants à un projet de recherche en santé et aux patients à qui l'on propose un examen génétique. D. Gozlan, *et coll.* *Médecine/Sciences* (N° Août /septembre), DOI: <https://doi.org/10.1051/medsci/2023092>



Version illustrée

Février 2026

Notice d'information pour les examens de génétique tumorale

1 Pourquoi faire un test de génétique tumorale ?

Chaque tumeur est différente
et progresse différemment.



Quand on connaît mieux
les différences génétiques
d'une tumeur, cela permet
de chercher des traitements
efficaces pour soigner
la maladie.



Ces nouveaux traitements
sont adaptés à la tumeur.
Ils viennent en plus des
traitements déjà existants.

Le test de génétique tumorale
permet de mieux connaître
les gènes de votre tumeur.

Vous trouverez sur le site
de l'Institut National
du Cancer des informations
plus complètes sur le sujet :

<http://www.e-cancer.fr>

Version simplifiée / version illustrée (représentée ici)

Pour en savoir plus : <https://pfm2025.fr/professionnels/notices-dinformation/>

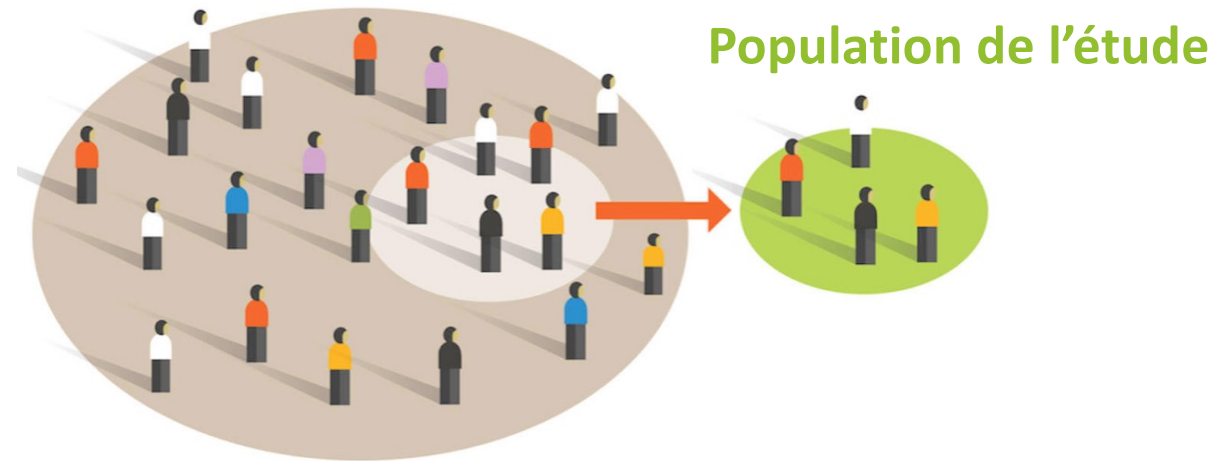
Les participants

Populations - définitions



Population cible : population qui a motivé au départ l'organisation de l'étude et à laquelle on souhaiterait a priori étendre les résultats

Population cible



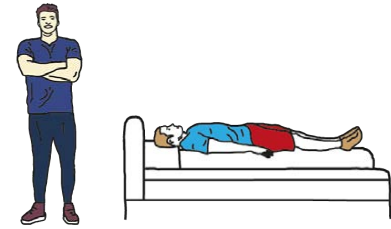
Population généralement vaste :

=> En pratique, jamais sur des populations entières ;

=> Obligation de « **prélever** » de la population un échantillon de sujets qui vont être l'objet de l'observation et de l'analyse (= **population de l'étude**).

Les participants

Critères d'éligibilité



- **Définis** précisément dès la rédaction du **protocole**
- Critères d'inclusion et de non inclusion
- Essentiels pour constituer une **population d'étude homogène**
(et contribuer à une bonne **validité interne**)
- Permettant de juger de la **généralisation de l'étude** à la population cible
(**validité externe**).





Les participants

Critères d'inclusion



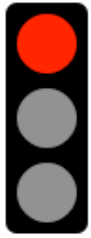
Critères « positifs », décrivant très précisément les caractéristiques que doivent présenter les participants potentiels pour être inclus.

(en anglais : inclusion criteria)

Doivent permettre d'obtenir une population représentative de la population cible, sinon pas d'extrapolation possible.

Exemples :

- Tranche d'âge
- Sexe
- Sévérité de la maladie, degré d'évolution de la maladie (stade de la maladie)
- Echec ou réussite de traitements antérieurs



Les participants

Critères de non inclusion



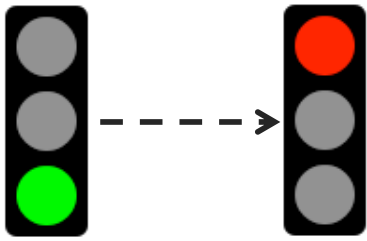
Critères « négatifs », décrivant les caractéristiques que ne doivent pas présenter les participants potentiels pour être inclus.

(en anglais : exclusion criteria)

Servent notamment à protéger le participant à l'étude (éviter les contre-indications) et à rendre faisable l'étude.

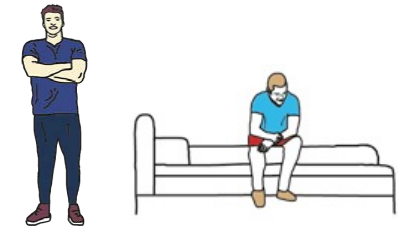
Exemples :

- Pathologies ou états associés entraînant des risques particuliers
- Critères relatifs aux contre-indications des traitements de l'étude
- Statut particulier (femme enceinte, ...)



Les participants

Critères d'exclusion



Critères qui vont justifier de faire sortir une personne d'une étude clinique.

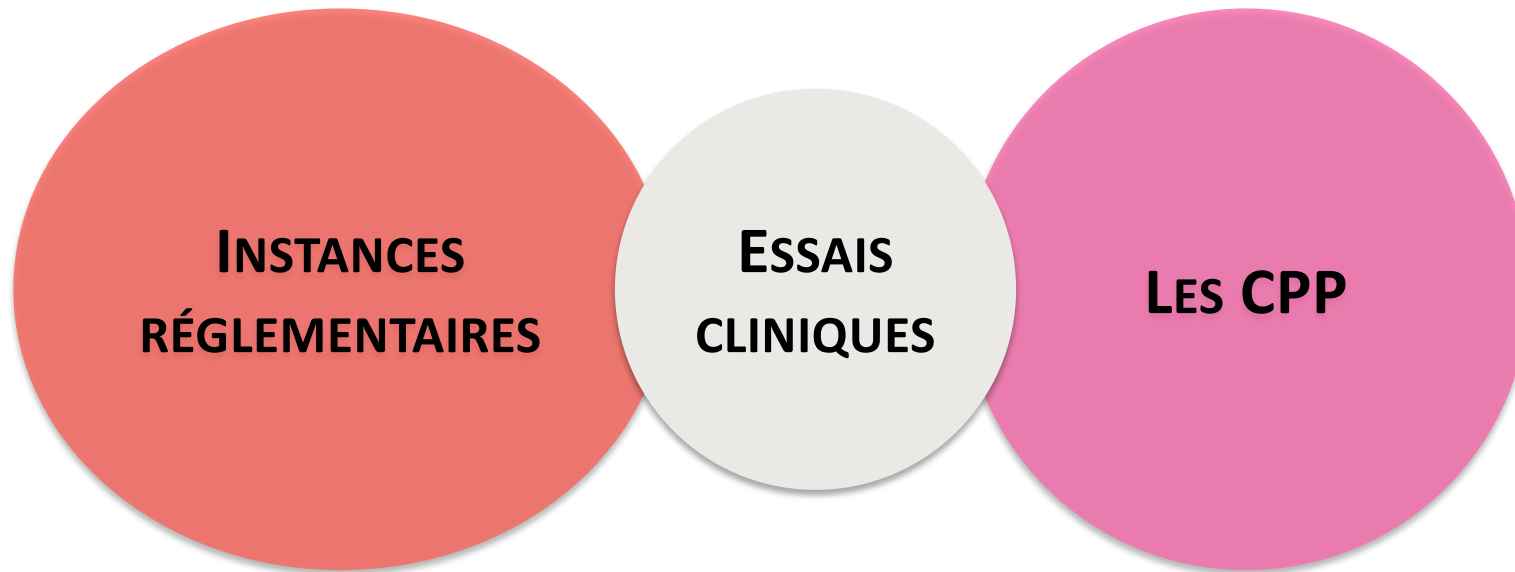


Les critères de non inclusion sont parfois appelés (à tort) critères d'exclusion !

4 Régulateurs

- **2 régulateurs principaux pour la recherche clinique :**
Les agences réglementaires (ex : ANSM) et les CPP (comité de protection des personnes)
- **Changement de réglementation pour les essais cliniques**

Les régulateurs des essais cliniques

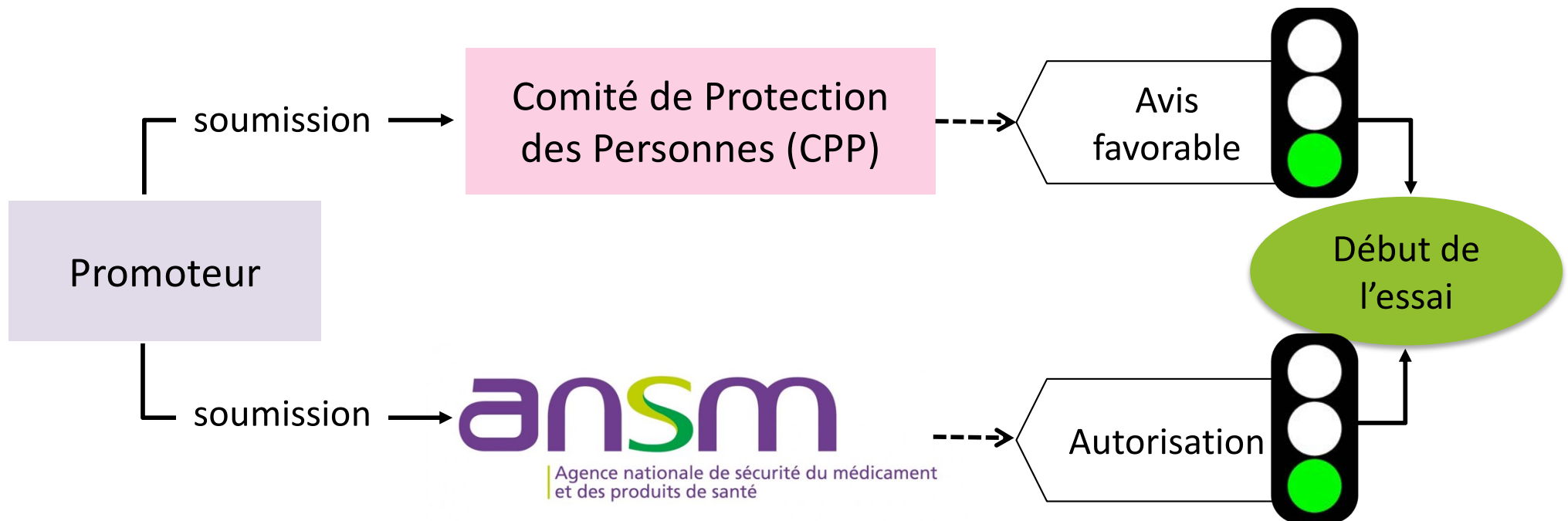


Régulateurs principaux des essais cliniques

L'ANSM et les CPP

Avant le 31/01/22

(reste valable pour les recherches cliniques interventionnelles cat.1 hors essais cliniques)



Peine de 1 an d'emprisonnement et de 15 000 € d'amende
si recherche faite sans avis/autorisation de l'un ou l'autre.

Régulateurs principaux des essais cliniques

Les changements avec le règlement européen



Pour en savoir plus :

<https://notre-recherche-clinique.fr/france-europe-la-reglementation-des-essais-cliniques-sur-les-medicaments-evolue/>

Régulateurs principaux des essais cliniques

Les changements avec le règlement européen

Depuis le 31/01/22, application du RE n°536/2014
=> pourquoi ce changement ?



Constat :

- Réglementation des EC partiellement harmonisée par la directive européenne 2001/20/CE ;
- Les futurs EC seront pratiqués sur des populations de patients plus spécifiques (sous-groupes déterminés au moyen d'informations génomiques) => nécessité d'impliquer plusieurs États membres (voire la totalité d'entre eux) pour avoir un nombre suffisant de participants.

Objectifs :

- Harmoniser les procédures de soumission, d'évaluation et de surveillance des EC (via un portail et une base de données centralisés CTIS) ;
- Dynamiser la recherche en Europe, en centralisant les demandes.

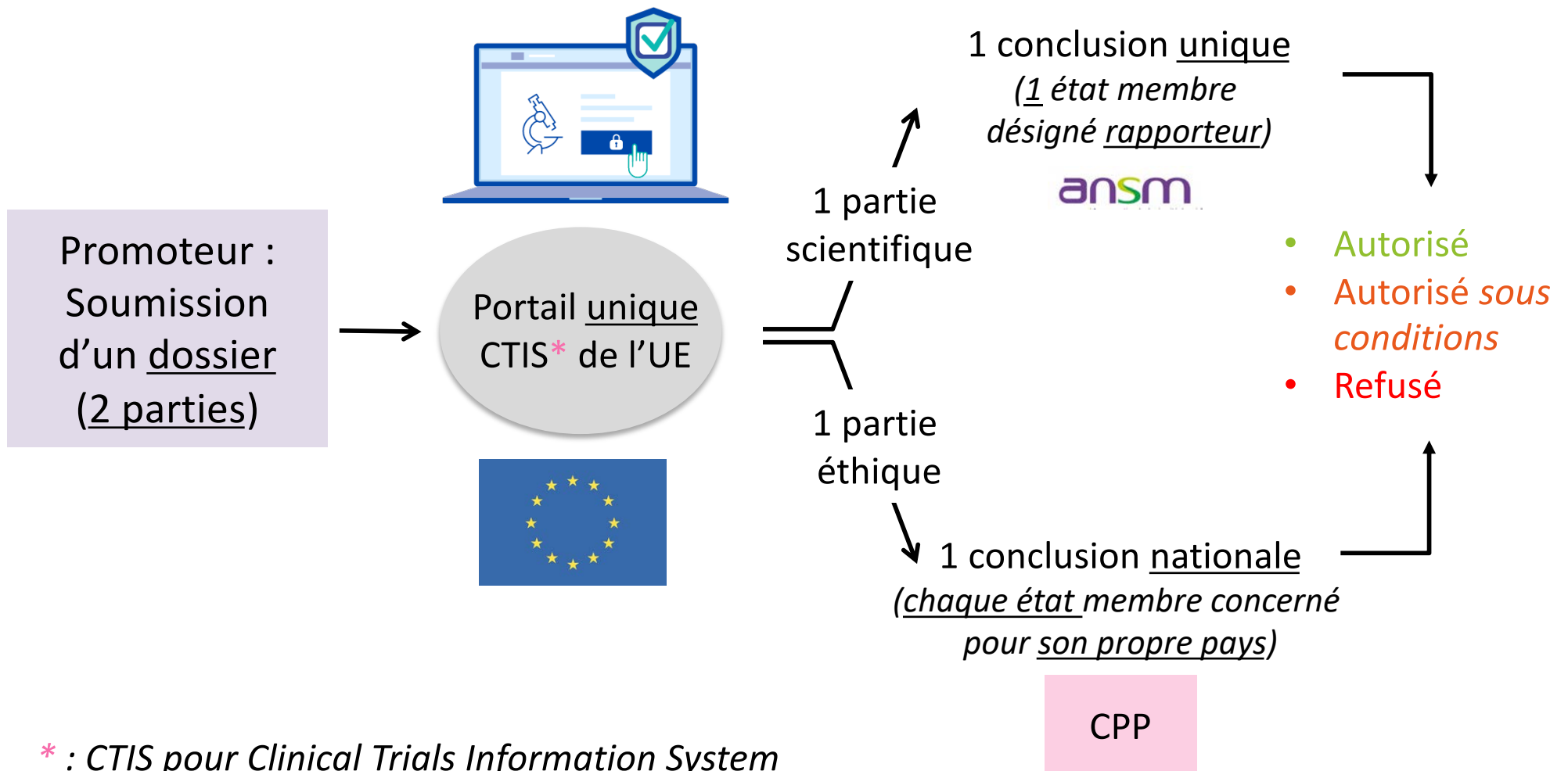


Règlement s'appliquant à toute recherche interventionnelle portant sur des médicaments à usage humain (études conduites dans au moins un état membre de l'UE).

Régulateurs principaux des essais cliniques

Les changements avec le règlement européen

Depuis le 31/01/22



5 Méthodologie

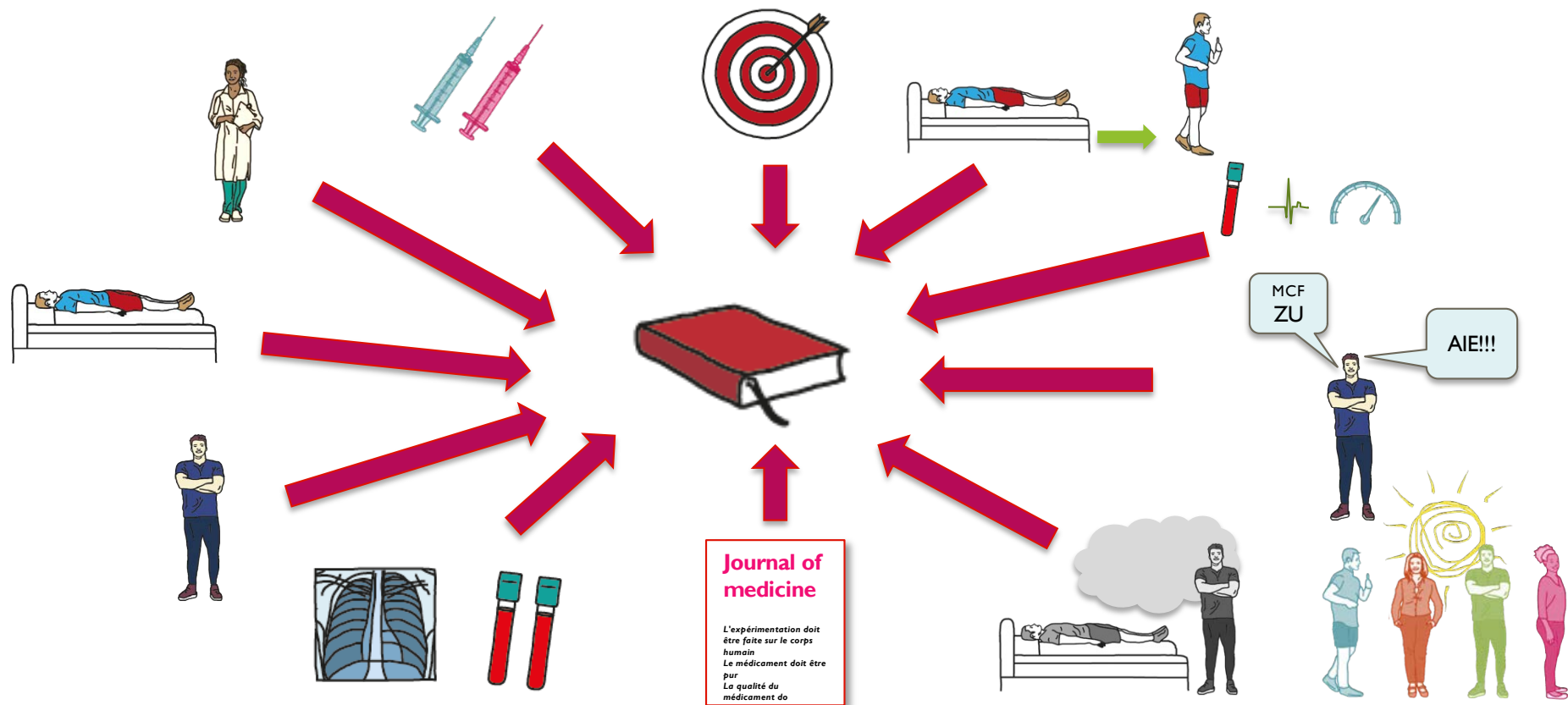
Protocole

Exemple de nouvelle méthodologies

Méthodologie

Protocole

= Document qui doit décrire **tous les éléments** de la recherche clinique
L'improvisation n'a pas sa place lorsqu'une recherche porte sur des êtres humains !



Méthodologie

I. « Qui dit évaluation, dit comparaison »

La notion de comparateur

S'assurer que l'amélioration observée n'est pas liée à une régression spontanée de la maladie ...

Le **comparateur** peut être :

- Le traitement habituellement utilisé pour traiter la même maladie au même stade (= **traitement de référence**),
- Un **placebo** si aucun traitement de référence n'existe.

Avoir recours à un placebo alors qu'un traitement de référence existe constitue une perte de chance éthiquement condamnable !

Méthodologie

Le placebo

*« Ça a la couleur de l'alcool,
le goût de l'alcool...
mais ce n'est pas de l'alcool »*



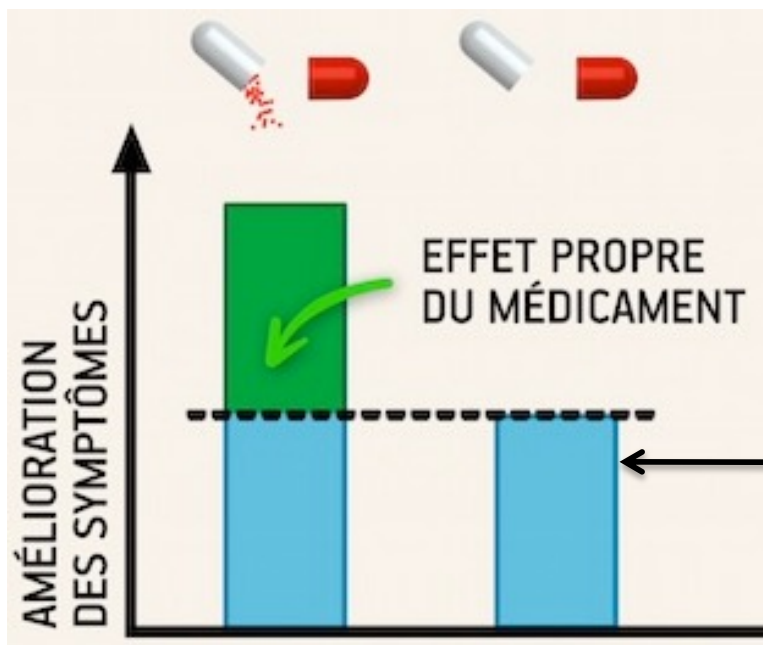
Méthodologie

Le placebo

Qu'est-ce que c'est ?

Substance qui a le même aspect qu'un médicament mais qui ne contient pas de principe actif.

Pourquoi et comment sont-ils utilisés ?



- Facteurs psychosociaux
- Effets retardés de médicaments pris avant l'essai
- Evolution naturelle de la maladie
- ...

Méthodologie

2. La différence est-elle imputable au traitement ?

S'assurer que les 2 groupes sont comparables à tous niveaux ...



Méthodologie

La notion de biais

Erreur systématique

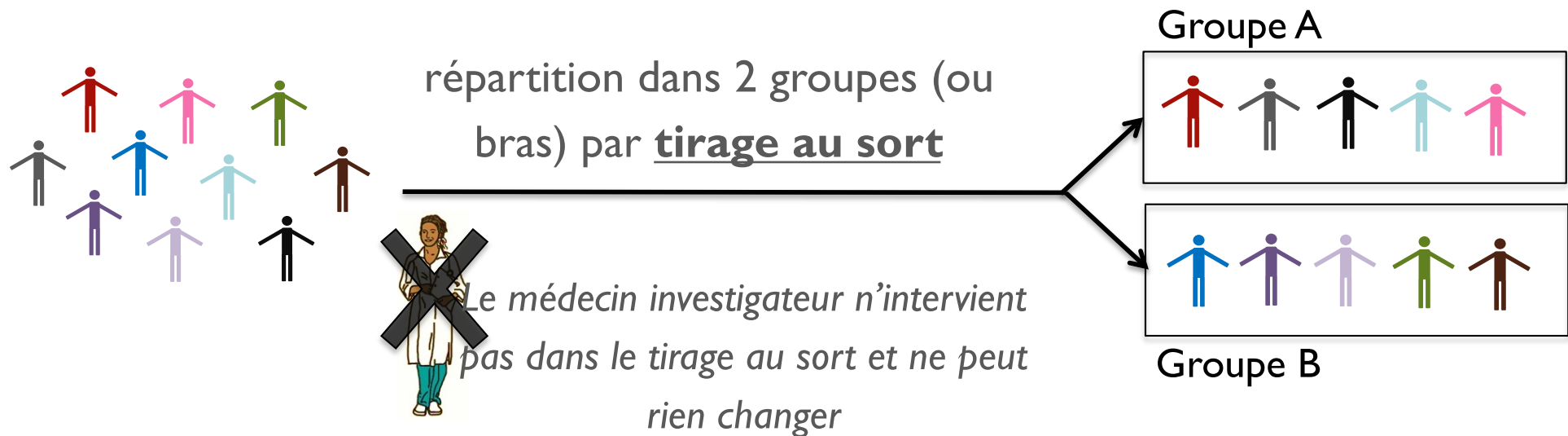
dans la conduite ou l'analyse d'une expérimentation.



Méthodologie

Biais de sélection

et intérêt de la randomisation
(de l'anglais « random » : hasard)



=> Permet d'éviter le biais de sélection.

Méthodologie

Biais d'évaluation et intérêt du double aveugle

Lié à la connaissance que le patient et l'évaluateur peuvent avoir du traitement pris et attribué.

Ex : Un patient qui se sait appartenir au groupe « placebo » aura tendance à minorer les bénéfices du traitement reçu

Ex : Un médecin qui sait qu'un patient est dans le groupe « placebo » le questionnera peut-être moins sur les effets indésirables qu'il ressent.

=> Pour y remédier ? Procédure de double aveugle.



Méthodologie

Etude ouverte ou en aveugle (à l'insu)

Type d'étude		Description
Ouverte (ou sans insu)		<u>Tout le monde sait</u> quel traitement le participant reçoit.
En aveugle (à l'insu)	Simple aveugle (simple insu)	Seul <u>le participant ne sait pas</u> quel traitement il reçoit (jusqu'à la fin de l'essai).
	Double aveugle (double insu)	Le participant et l'équipe clinique/les collecteurs de données ne savent pas quel traitement le participant reçoit (jusqu'à la fin de l'essai).

En aveugle, la présentation des traitements doit être indiscernable.

Méthodologie

Exemple de nouvelles approches

Essai décentralisé : essai dans lequel tout ou partie de la recherche clinique, des procédures habituellement réalisées dans un centre investigateur (hôpital, clinique, etc.) se déroulent en dehors de ce centre d'investigation clinique, afin d'être au plus près des personnes se prêtant à la recherche.

Un essai clinique décentralisé peut s'accompagner de la dématérialisation de plusieurs procédures : visites en dehors du lieu de soin, téléconsultation, information du patient, signature électronique du consentement, recueil des données, monitoring à distance...

Rôle des usagers et des associations

Recherche clinique

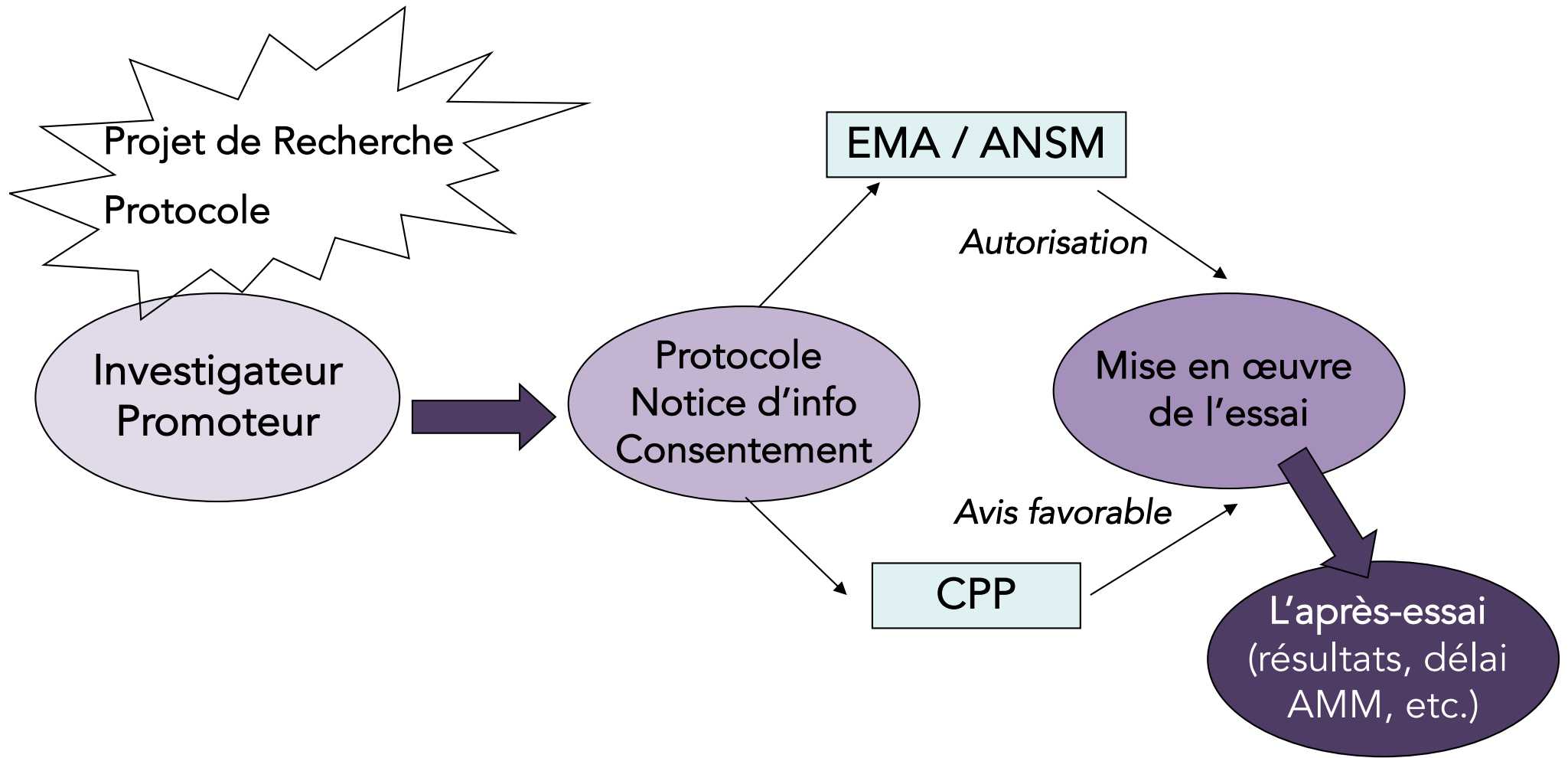
Rôle des associations de patients et des usagers



La participation à la recherche clinique ne s'arrête pas à l'inclusion d'un malade dans un essai clinique !

Recherche clinique

Rôle des associations de patients et des usagers

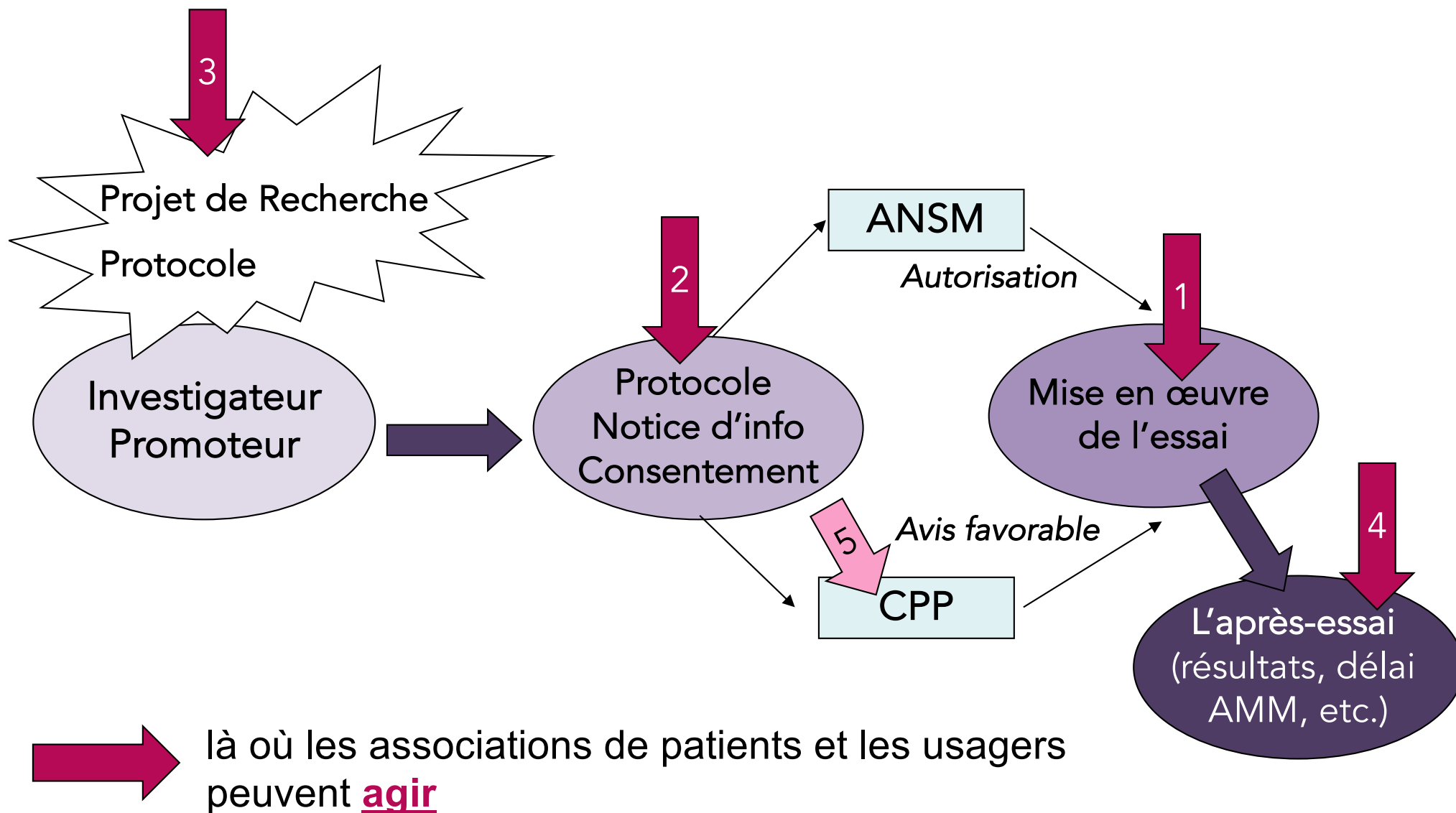


Selon vous, à quel(s) niveaux les associations de patients et les usagers peuvent-ils agir ?



Recherche clinique

Rôle des associations de patients et des usagers



Rôle des assos de patients

Article M&S sur les relecteurs



médecine/sciences 2023 ; 39 : 558-63

> L'implication des patients dans la gestion éthique des protocoles de recherche, débutée en France dans les années 1990 par les associations de malades impliquées dans la lutte contre le syndrome de l'immunodéficience acquise (sida).

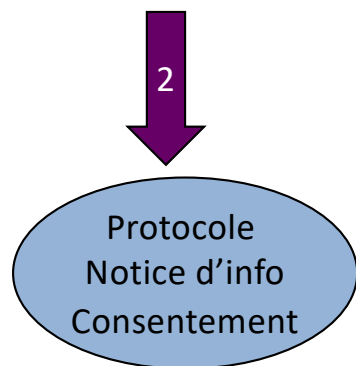
L'apport des patients dans la relecture des protocoles de recherche

**Flavie Mathieu¹, Marie Lanta²⁻⁴,
Martine Bungener^{3,5}**

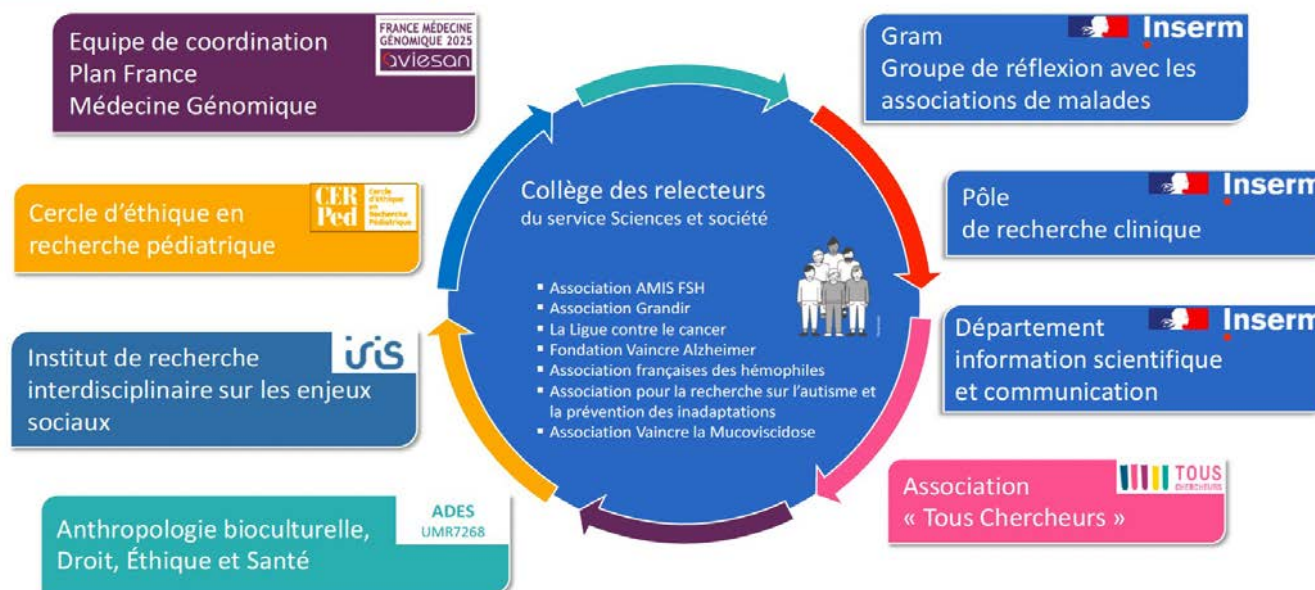
https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2023/06/msc220213/msc220213.html

Rôle des assos de patients

Exemple de l'Inserm & du GT Notice info-Box



Le GT Notices d'information Groupe de travail collaboratif multidisciplinaire

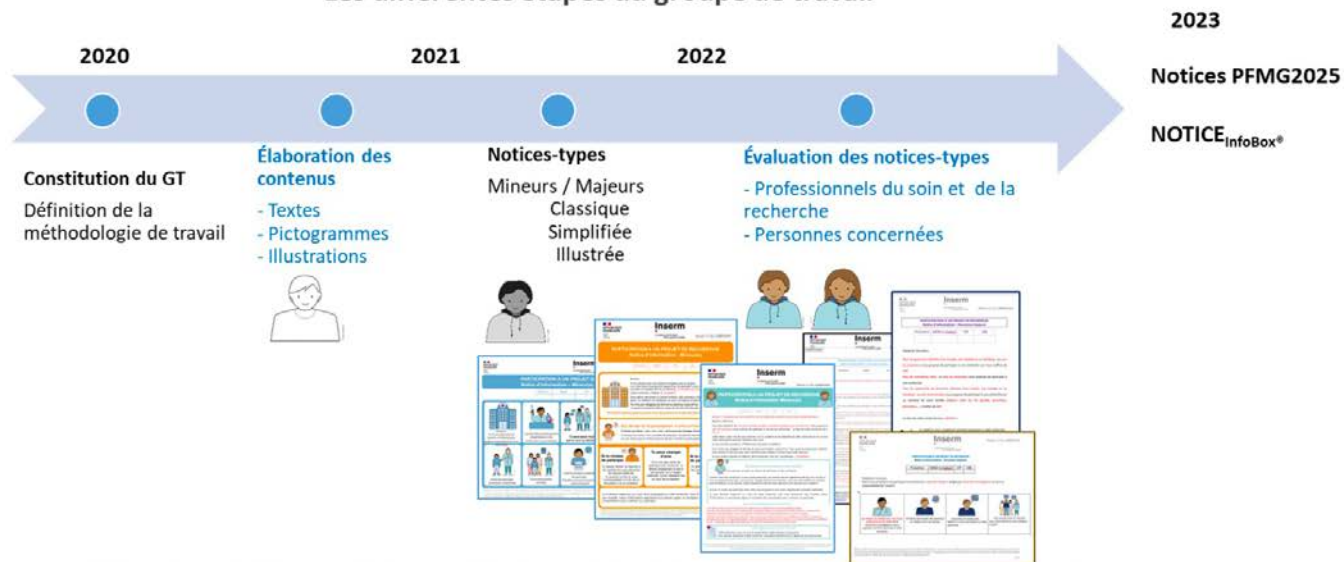


Rôle des assos de patients

Exemple de l'Inserm & du GT Notice info-Box

Le GT Notices d'information Groupe de travail collaboratif multidisciplinaire

Les différentes étapes du groupe de travail



Vers un consentement plus éclairé : rendre accessible l'information délivrée aux participants à un projet de recherche en santé et aux patients à qui l'on propose un examen génétique.

D. Gozlan, M. Mathieu, S. De Montgolfier, B. Demaret, C. Pierrart, C. Aubert Fourmy, D. Lamarche F. Koulikoff, F. Nowak1, J-M. Zucker, J-P Malen, L. Morillon, F. Avram, M. Panchal, M. Lanta, M-F Prouvost, M. Maizero, V. Tronei & F. [Mathieu](#)

Rôle des assos de patients

Exemple de l'Inserm & du GT Notice info-Box

Le GT Notices d'information Groupe de travail collaboratif multidisciplinaire

**Notices pour les prescripteurs du Plan France
Médecine Génomique 2025** Génétique somatique et
constitutionnelle Non modifiables. Téléchargeables sur
le site du PFMG. **Février 2023**



©Inserm, 2022. Ces notices ont été créées par le groupe de travail "NOTICES" dans le cadre du Collège des recteurs de l'Inserm. Du fait de la détention, par des tiers, de droits de propriété intellectuelle, toute reproduction intégrale ou partielle, traduction, ou adaptation des contenus provenant de ce document doit faire l'objet d'une demande préalable et écrite auprès du Collège des recteurs de l'Inserm (college.recteurs@inserm.fr).

Téléchargeables sur le site du PFMG2025

Notices Soins et recherche : Logiciel Notice^{Infobox}
développé par l'Inserm pour tous les cliniciens et
investigateurs sur demande. **Septembre 2023**



Disponible courant 2023

Rôle des assos de patients

Exemple de l'Inserm & du GT Notice info-Box



médecine/sciences 2023 ; 39 : 650-7

> Trop souvent, les notices d'information proposées dans le cadre de recherches cliniques se réduisent à des documents réglementaires difficilement compréhensibles. Pourtant, les personnes concernées doivent avoir accès à une information transparente et loyale. Ces considérations ont motivé la création d'un groupe de travail pluridisciplinaire, piloté par le Collège des relecteurs de l'Inserm, associant les acteurs impliqués dans l'élaboration, l'évaluation et l'utilisation de ces notices d'information. Un

Vers un consentement plus éclairé Rendre l'information accessible

**Diane Gozlan, Marion Mathieu*,
Sandrine de Montgolfier*, Lucie Morillon*,
Béatrice Demaret, Carole Pierrart,
Chantal Aubert Fourmy, Dominique Lamarche,
Frédérique Koulikoff, Frédérique Nowak,
Jean-Michel Zucker, Jean-Pierre Malen,
Flore Avram, Maï Panchal, Marie Lanta,
Marie-France Prouvost, Myriam Maizeroi,
Vincent Tronel, Flavie Mathieu**

https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2023/07/msc230052/msc230052.html



Se tenir informée

Discussion

Sites référençant les essais cliniques

Rôles des associations de patients

Registre des essais cliniques de l'Agence Européenne du Médicament



Clinical Trials

français FR

CTIS log in

About Search for trials CTIS for sponsors CTIS for authorities Support

Search clinical trials and reports Search for clinical trials

Sur cette page, vous pouvez rechercher des essais et afficher les résultats sur une carte. Si vous souhaitez rechercher des essais en utilisant du texte avec des critères de recherche avancés, vous pouvez le faire [ici](#).

Comment utiliser la carte (cliquer pour afficher)

Nombre total d'essais cliniques	Nombre total de sites
11086	9745

Recherche d'essais

Condition médicale

ex., acouphènes, diabète

Afficher uniquement les essais en cours de recrutement

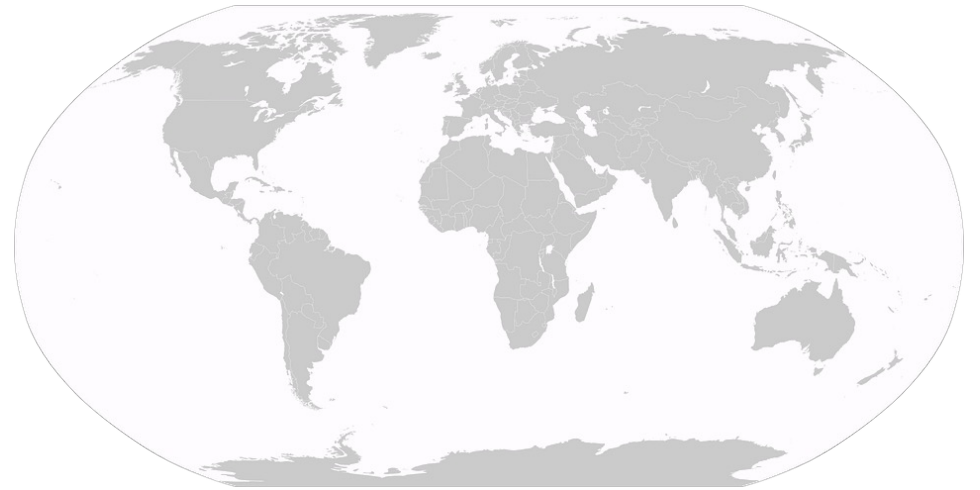
Pays

Sélectionner un pays

Site web :

<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/trial-map/?lang=fr>

Répertoire mondial des essais cliniques



LE SITE DE RÉFÉRENCE :

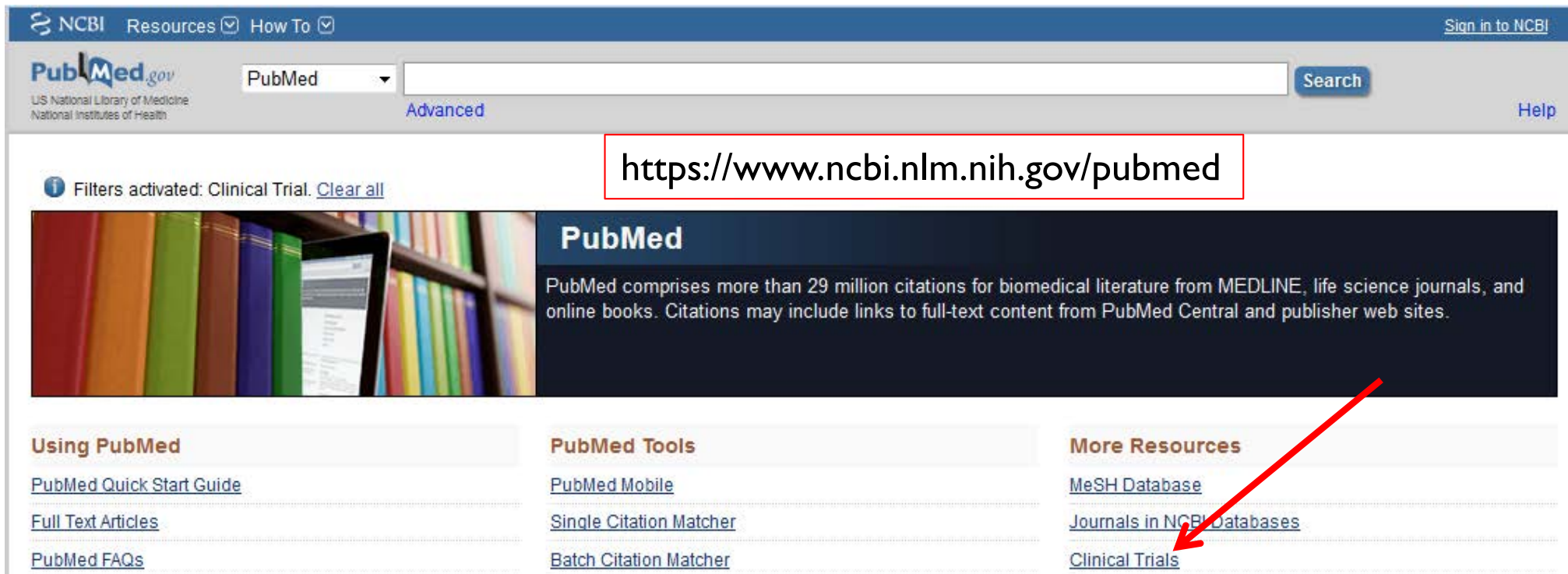
NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov



La base *ClinicalTrials*

La base *ClinicalTrials*, produite comme *PubMed* par la **NLM** (*National Library of Medicine*, aux Etats-Unis), est accessible via la page d'accueil de *PubMed* ou directement à l'adresse <https://clinicaltrials.gov/>.



NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov PubMed Search Help

US National Library of Medicine National Institutes of Health

Advanced

Filters activated: Clinical Trial. [Clear all](#)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

PubMed

PubMed comprises more than 29 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books. Citations may include links to full-text content from PubMed Central and publisher web sites.

Using PubMed

- [PubMed Quick Start Guide](#)
- [Full Text Articles](#)
- [PubMed FAQs](#)

PubMed Tools

- [PubMed Mobile](#)
- [Single Citation Matcher](#)
- [Batch Citation Matcher](#)

More Resources

- [MeSH Database](#)
- [Journals in NCBI Databases](#)
- [Clinical Trials](#)

Gros point fort de ce site : son exhaustivité (obligation d'enregistrement si on veut pouvoir publier derrière)

ClinicalTrials.gov is a place to learn about clinical studies from around the world.



The U.S. government does not review or approve the safety and science of all studies listed on this website.



Read our full [disclaimer](#) for details.

Focus Your Search (all filters optional)

[Expert Search](#)

Condition/disease ⓘ

Other terms ⓘ

Search

Cette base donne accès à **575 781 recherches cliniques dans 223 pays** (màj 12/03/2026). Son intérêt est qu'elle recense en plus des essais terminés, les **essais annoncés ou en cours**, donc pas encore publiés dans des revues scientifiques et non encore indexés dans *PubMed*.

Quelques conseils de sites
ou de lecture

Site créé à l'initiative du groupe de travail "Patients au cœur de la Recherche Clinique" de l'AFCROs

[Accueil](#) [Pour débiter](#) [Les acteurs](#) [La réglementation](#) [En pratique](#) [Protection des participants](#)

Associations de patients et recherche clinique

Les patients jouent un rôle de plus en plus actif dans le système de santé et leur contribution est appelée par les autorités, notamment en termes de recherche.

Ce site constitue un nouvel outil à destination des patients et des associations impliqués lors de la conception d'un projet de recherche (RIPH ou non-RIPH) afin de parfaire leur connaissances.

<https://www.associations-de-patients-et-recherche-clinique.fr>

Ex : module « **La notice d'information et le formulaire de consentement** »



Que contient-elle ?

Elle contient toutes les informations utiles au participant pour qu'il puisse **donner, ou non, son consentement** pour participer à la recherche, et ce de façon **éclairée**. La notice doit fournir les informations suivantes sur :



La recherche envisagée

- Le **contexte** de cette recherche
- Ses **objectifs** et sa **durée**
- Les **bénéfices** attendus
- Les **contraintes et risques** prévisibles
- Le **déroulement** pour le participant examens, prélèvements, tests pratiqués
- Les **alternatives médicales** (s'il y en a)
- Les **modalités de prise en charge** pendant, à la fin de la recherche ou en cas d'arrêt



Les droits du participant

- **Refuser de participer** à la recherche
- **Se retirer** de la recherche sans préjudice
- **Refuser la collecte** d'une partie des **données mentionnées**
- **Contact** à tout moment **un des responsables** de la recherche
- Avoir les **résultats** de la recherche
- Avoir une indemnisation et une prise en charge des frais (si applicable)



Les aspects éthiques et réglementaires

- **Gestion des données personnelles** en accord avec le RGPD (ex : anonymisation, droit de rectification)
- **Utilisation des données recueillies et leur devenir** après la recherche
- Personnes physiques ou morales ayant **accès aux données** pour les traiter et pour les analyser
- Si nécessaire, la **période d'exclusion** et l'**inscription dans le fichier national**
- Les **avis et autorisations des autorités compétentes** (CPP, ANSM...)

Site conseillé

Notre Recherche Clinique

Qu'est ce qu'un essai clinique ?

Un essai clinique est une recherche pratiquée sur l'Homme pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'une méthode diagnostique, d'un traitement, d'un dispositif médical.

→ LIRE LA SUITE

Comprendre S'informer Participer Etre Confiant A propos

<https://notre-recherche-clinique.fr/>



médecine/sciences 2023 ; 39 : 650-7

► Trop souvent, les notices d'information proposées dans le cadre de recherches cliniques se réduisent à des documents réglementaires difficilement compréhensibles. Pourtant, les personnes concernées doivent avoir accès à une information transparente et loyale. Ces considérations ont motivé la création d'un groupe de travail pluridisciplinaire, piloté par le Collège des relecteurs de l'Inserm, associant les acteurs impliqués dans l'élaboration, l'évaluation et l'utilisation de ces notices d'information. Un

Vers un consentement plus éclairé Rendre l'information accessible

Diane Gozlan, Marion Mathieu*,
Sandrine de Montgolfier*, Lucie Morillon*,
Béatrice Demaret, Carole Pierrat,
Chantal Aubert Fourmy, Dominique Lamarche,
Frédérique Koulikoff, Frédérique Nowak,
Jean-Michel Zucker, Jean-Pierre Malen,
Flore Avram, Maï Panchal, Marie Lanta,
Marie-France Prouvost, Myriam Maizeroi,
Vincent Tronel, Flavie Mathieu

Article sur le travail du groupe
NoticeInfoBox de l'Inserm

https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2023/07/mcsc230052/mcsc230052.html

(et des précisions sur le Collège des relecteurs de l'Inserm : <https://www.inserm.fr/nous-connaître/college-relecteurs-inserm/>)

Article : Le consentement en recherche : le point de vue des patients. Mathieu M, Archer A in Cano N, Fernandez VI, Lagier F, Mathieu M, Saint-Pierre A, Consentement et psychiatrie : enjeux éthiques. Éditions Les Études Hospitalières, Bordeaux, 2023

La recherche clinique, premier accès à l'innovation

leem
les entreprises
du médicament

POUR LES PATIENTS

Les essais cliniques sont conduits sur l'ensemble du territoire



648 essais

- 41%** en **oncologie**
- 25%** sur les **maladies auto-immunes**
- 12%** sur les maladies du **système nerveux central**
- 56%** d'essais sur des **médicaments biologiques**



Risque pour l'accès à l'innovation des patients en France et en Europe

NOS RECOMMANDATIONS



- **Mettre en place un fast track européen**
 - Essais précoces innovants pour les patients sans alternative thérapeutique
 - Autorisation en **31 jours**
 - Avec les **pays voisins** (Belgique, Danemark, Espagne et Allemagne)
- **Interfacer les règlements européens** des essais cliniques sur le médicament et du diagnostic *in vitro*



- **Simplifier la convention unique** avec une **approche forfaitaire** par visite des patients
- **Accélérer la décentralisation et la dématérialisation** par des **adaptations** législatives, réglementaires et organisationnelles



MARS 2025 • @LEEMFRANCE • WWW.LEEM.ORG

La recherche clinique, premier accès à l'innovation

leem
les entreprises
du médicament

STAGNATION DE LA FRANCE EN EUROPE

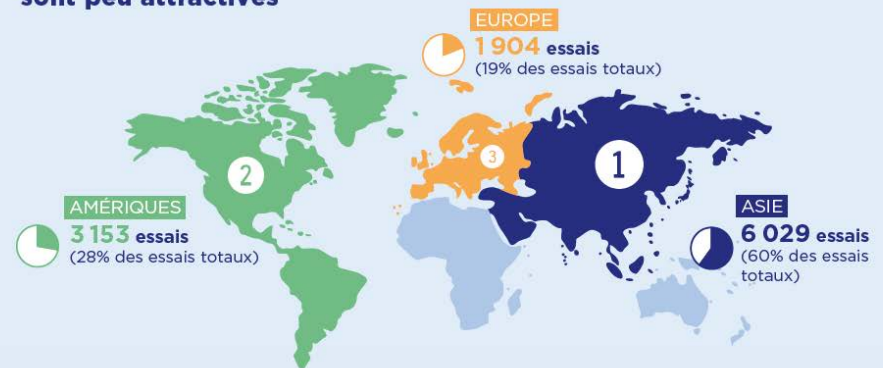
La France est challengée sur son 3^e rang européen



	ESPAGNE	ALLEMAGNE	FRANCE
Nombre d'essais multi-nationaux sur les patients	760 essais (1 ^{er} rang)	632 essais (2 ^e rang)	598 essais (3 ^e rang)
Oncologie	1 ^{er}	4 ^e	2 ^e
Métabolisme	3 ^e	1 ^{er}	5 ^e
Autorisation (fast track)	OUI	OUI	NON
Contractualisation (clauses standards modèle unique)	OUI	OUI	OUI
Décentralisation (adaptation)	OUI	OUI	EN COURS

PERTE DE VITESSE DE L'EUROPE DANS LE MONDE

Les réglementations européennes sont peu attractives



MARS 2025 • @LEEMFRANCE • WWW.LEEM.ORG

Source : 14^e édition de son enquête
« Attractivité de la France pour la recherche clinique » du LEEM

Carte interactive des essais cliniques en Europe

<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/trial-map/?lang=fr>



Clinical Trials

français **FR**

CTIS log in **▼**

About **▼** Search for trials **▼** CTIS for sponsors CTIS for authorities Support **▼**

[Home](#) Search clinical trials and reports > Search for clinical trials

Sur cette page, vous pouvez rechercher des essais et afficher les résultats sur une carte. Si vous souhaitez rechercher des essais en utilisant du texte avec des critères de recherche avancés, vous pouvez le faire [ici](#).

Comment utiliser la carte (cliquer pour afficher) **▼**

Nombre de sites en/ au(x) **Ísland: 7**

Nombre total d'essais cliniques	Nombre total de sites
10677	9516

Recherche d'essais

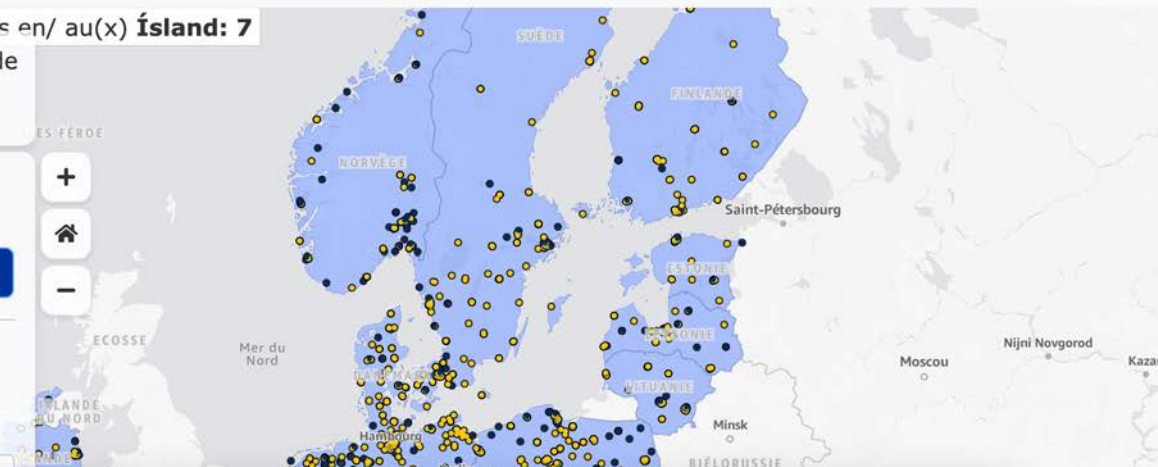
Condition médicale

ex., acouphènes, diabète



Afficher uniquement les essais en cours de recrutement

Pays



Merci pour votre attention !

Marion MATHIEU